

1. Raziskovalna organizacija:

Univerza v Ljubljani, *Fakulteta za farmacijo*

2. Ime in priimek mentorja:

Albin Kristl

3. Področje znanosti iz šifranta ARRS:

1.09. Farmacija

4. Kontaktni e-naslov mentorja:

Albin.kristl@ffa.uni-lj.si

5. Kratek opis programa usposabljanja:

Biološka zdravila so postala nepogrešljiv del sodobne farmakoterapije. Kot zdravila prvega izbora so uspešna pri zdravljenju nekaterih težkih bolezni kot so npr. rak, avtoimune, nalezljive in krvne bolezni. V zadnjem desetletju je bil opažen obsežen porast tovrstnih učinkovin glede na tradicionalne majhne molekule, trendi pa kažejo v smeri nadaljnje izrazite rasti bioloških zdravil. Znotraj skupine teh zdravil prevladujejo učinkovine peptidne in proteinske narave, ki so po zgradbi makromolekule z značilno kompleksno strukturo. Zaradi številnih funkcionalnih skupin in različnih nivojev strukture so tudi bolj dovzetne za spremembe, ki potekajo že pod milimi pogoji in lahko vodijo do zmanjšanja oz. izgube biološke aktivnosti. Še večja uporaba proteinskih učinkovin v terapevtske namene je omejena zaradi njihove velikosti, polarnosti in zlasti nestabilnosti. Po eni strani imajo nizko biološko uporabnost in se zato skoraj izključno dajejo parenteralno, po drugi strani pa je problem njihova nestabilnost, ki se kaže v celotnem času od proizvodnje do uporabe.

Mladi raziskovalec bo v okviru svojega raziskovalnega dela proučeval nestabilnost modelnih spojin peptidne in proteinske narave, ki predstavlja temelj za njihovo ustrezno oblikovanje v končno farmacevtsko obliko. Ugotavljanje nestabilnosti tovrstnih molekul je zelo zahtevno in je neposredno povezano z ustreznim izborom analiznih metod. Razvoj ustrezne analitske podpore predstavlja torej poseben izziv, saj se zaradi strukturne kompleksnosti in raznolikosti razlikuje tudi pristop za posamezen protein. Hkrati so potrebne dovolj občutljive in selektivne metode, s katerimi lahko zaznamo že majhne spremembe v stabilnosti ter razlike med nespremenjeno molekulo in produkti nestabilnosti. Zato bo v prvem delu naloge poudarek na razvoju in optimizaciji ustreznih fizikalno-kemičnih metod za ugotavljanje nestabilnosti izbranih spojin. Poleg metod za identifikacijo in kvantifikacijo sprememb na nivoju primarne strukture, bo mladi raziskovalec sočasno vpeljal tudi metode za ugotavljanje sprememb fizikalne nestabilnosti. V ta namen bo uporabil fizikalno-kemične metode na osnovi kromatografije in elektroforeze ter termične in spektroskopske metode, vključno s tekočinsko kromatografijo sklopljeno z masno spektrometrijo. Za dodatno analitsko podporo pri testiranju stabilnosti bo uporabil tudi termične metode, s pomočjo katerih nameravamo poiskati karakteristike, ki predstavljajo indikativni parameter za hitro napovedovanje stabilnosti. Z ekonomskega vidika je namreč zgodnje ugotavljanje nestabilnosti zelo pomembno pri razvoju in optimizaciji farmacevtskih oblik, saj je stabilizacija proteina odvisna od večjega števila dejavnikov.

V nadaljevanju bo mladi raziskovalec s pomočjo razvite analitike pristopil k sistematičnemu proučevanju stabilnosti peptidov in proteinov. Na procese nestabilnosti namreč vplivajo številni dejavniki, ki jih je pri oblikovanju v zdravilo treba upoštevati, da dobimo ustrezno stabiliziran izdelek s priporočenim rokom uporabnosti. Ta problem je še posebej izrazit pri zagotavljanju oksidativne stabilnosti zaradi stalnega vpliva okoljskih dejavnikov (npr. temperatura, kisik, svetloba). Zaradi kompleksnosti reakcij oksidacij tudi mehanizmi še niso dovolj pojasnjeni, kar še zlasti velja pri spojinah peptidne in proteinske narave. Zato se bo mladi raziskovalec v raziskovalnem delu še posebej posvetil temu izzivu.

Na osnovi dobljenih rezultatov bo mladi raziskovalec podal tudi pristope k stabilizaciji teh makromolekul. Tovrstne smernice za stabilizacijo pa predstavljajo osnovo za zagotavljanje kakovosti, učinkovitosti in varnosti proteinskih zdravil.