

Узкий Дмитрий Романович,
Оператор научной роты ГВМУ,
Военно-медицинская академия имени С. М. Кирова,
г. Санкт-Петербург

САМОПРОГРАММИРУЮЩИЕСЯ ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ СИСТЕМЫ. ПЕРСПЕКТИВА ИСПОЛЬЗОВАНИЯ

Аннотация: создание новых систем и средств доставки лекарств имеет важное прикладное значение, направленное на решение основных проблем клинической практики — повышение терапевтической эффективности и безопасности лекарственной терапии. Контролируя процесс доставки лекарственных средств, можно управлять терапевтическим эффектом, избежать передозировки или недостаточной эффективности, при этом сократив кратность введения и повысив комплаентность больных к терапии. Данное исследование содержит обзор достижений в области разработки самопрограммирующихся (контролируемых) систем доставки лекарственных средств и их преимущества в сравнении с классическими лекарственными формами.

Ключевые слова: доставка лекарственных средств, системы с контролируемым высвобождением, фармакокинетика, самопрограммирующиеся терапевтические системы.

В настоящее время разработка и внедрение в практику новых способов доставки лекарственных веществ к пораженным участкам организма, методов пролонгирования терапевтического эффекта является одной из основных задач современной фармацевтической науки. Лекарственные средства в традиционных лекарственных формах характеризуются плохой биодоступностью, колебаниями концентрации действующего вещества в плазме и не могут обеспечить пролонгированное высвобождение. Без эффективного механизма доставки весь терапевтический процесс может оказаться бесполезным. Более того, для достижения максимальной эффективности и безопасности лекарство должно доставляться с заданной контролируемой скоростью и как можно более точно в целевой участок [1].

Современные биофармацевтические и фармакокинетические исследования доказывают недостатки традиционных лекарственных форм [6]:

- низкая биодоступность;
- сильный эффект первого прохождения (инактивация до попадания в системный кровоток);
- колебания концентрации в плазме крови;
- преждевременное выведение из организма;
- частое применение;
- демпинг дозы – непреднамеренное быстрое высвобождение действующего вещества из лекарственной формы.

С этих позиций и идет пересмотр традиционных лекарственных форм и создание новых лекарственных форм с контролируемым высвобождением и выборочно направленным транспортом лекарственных веществ непосредственно к органу или тканям, с созданием в них необходимой терапевтической концентрации.

Благодаря такому способу высвобождения концентрация лекарственного средства никогда не превысит терапевтическое окно, и, следовательно, не будет зарегистрировано побочных эффектов. Также уменьшится частота введения лекарства, облегчится терапия для больного. Более того, данный метод может предотвратить рост затрат в системе



здоровоохранения с возможностью загрузки большего количества лекарственного средства и его контролируемого высвобождения во времени [5].

Одним из путей создания лекарственных форм с регулируемыми свойствами является создание так называемых самопрограммирующихся (интеллектуальных) терапевтических систем.

Преимущества интеллектуальных систем доставки:

1. Способность доставлять препарат в соответствии с физиологическими потребностями;
2. Поддержание концентрации препарата в пределах терапевтического диапазона;
3. Локализованная доставка лекарства в определенный участок;
4. Повышение стабильности препаратов, сохранение быстро распадающихся лекарств;
5. Улучшение соблюдения лечения пациентом.

Данные системы можно разделить на две обширные категории:

1) Открытые системы (без обратной связи, open-loop): управляются внешним стимулом, импульсные системы. Используют такие внешние триггеры, как магнитные волны, температура, ультразвук, электрические сигналы и т.д.

2) Замкнутые системы (close-loop): саморегулирующиеся системы. Скорость высвобождения лекарственного средства контролируется принципом обратной связи без постороннего вмешательства. Например, pH-зависимые, термочувствительные системы, системы, чувствительные к воспалению, уровню глюкозы, мочевины [7].

Рассмотрим самоуправляемые замкнутые системы. Биоматериалы в системах доставки лекарств модулируют фармакокинетику лекарств. Биоматериал — это вещество, которое было разработано для взаимодействия с биологическими системами в медицинских целях, будь то терапевтических или диагностических. Выбор полимеров или биоматериалов играет важную роль в разработке интеллектуальных систем с определенными физико-химическими свойствами и профилями высвобождения лекарств. Биоматериалы следует выбирать в зависимости от типа препарата, места и пути доставки лекарственного средства. Они должны быть биосовместимыми, биоразлагаемыми, нетоксичным, предпочтительно гидрофильным и мукоадгезивными, а также иметь оптимальную механическую прочность. Для контролируемой доставки лекарств используются как неразлагаемые, так и биоразлагаемые биоматериалы. Предпочтение отдается биоразлагаемым полимерам, так как при деградации система удаляется из организма и помогает предотвратить накопление токсичных веществ.

Интеллектуальная доставка лекарственных средств по большей части основана на полимерах, реагирующих на определенные раздражители и вследствие этого активирующих доставку. Чувствительность к раздражителям достигается введением специальных функциональных групп, которые могут изменять химические, физические, биологические свойства [3].

pH-чувствительные системы

Чувствительные к pH биоматериалы реагируют на изменение pH и претерпевают физико-химические превращения в полимерных цепях, которые вызывают высвобождение лекарственного средства. Например, такие системы проявляют свои эффекты в зависимости от pH таких органов, как кишечник и желудок. Данные полимеры могут быть поликислотами (высвобождают вещество при щелочной реакции среды) и полиоснованиями (при кислой реакции). Примеры: полилактид (PLA), полиметакрилат, полиаспартат, полиаллиламин, хитозан [10].



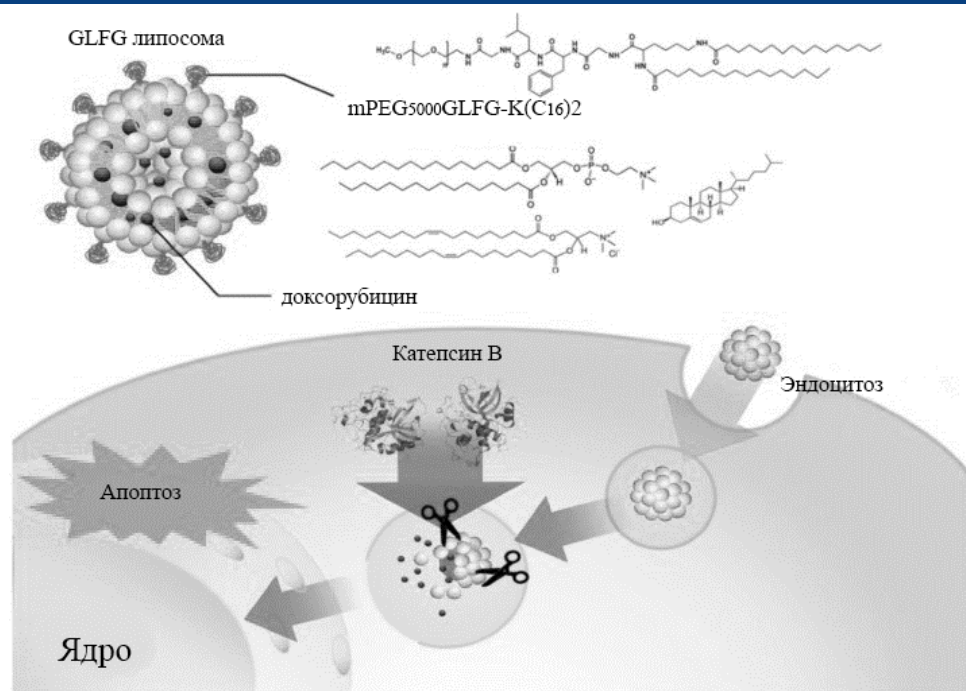


Рис. 1 – рН-чувствительное высвобождение тамоксифена в опухолевой клетке [2]

По данным исследования частицы хитозана были конъюгированы с тамоксифеном с помощью рН-чувствительных линкеров, которые при поступлении в раковую клетку с кислой реакцией среды, расщепляются и высвобождают лекарство [9], таким образом достигалась адресная доставка лекарственного вещества.

Системы, чувствительные к ферментам

Ферменты обладают уникальным свойством – высокой специфичностью к субстрату. Поскольку ферменты в основном связаны с биологическими и метаболическими процессами, их можно использовать для достижения опосредованного ферментами высвобождения лекарственного средства в месте воспаления. Пример такого высвобождения показан на рисунке 2.

Рис. 2 – фермент-чувствительная доставка доксорубицина

В проведенном исследовании противораковое лекарственное средство доксорубицин загружали в чувствительные к катепсину В липосомы, изготовленные из ПЭГ-липида с GLFG-пептидным (Glycine–leucine–phenylalanine–glycine repeats) линкером. Липосомы поглощаются эндоцитозом, в присутствии опухолеспецифических ферментов (катепсин В, MMP2/9) и низком рН опухолевой клетки происходит гидролиз липидов и высвобождение лекарственного средства [8].

Комбинация доставки и мониторинга

Обширной сферой применения самопрограммирующихся терапевтических систем является лечение заболеваний желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Увеличение распространенности заболеваний ЖКТ вкупе с высокой стоимостью лечения привело к росту технологического сектора разработки пероральных интеллектуальных устройств.

Можно выделить две категории специфических приложений интеллектуальных таблеток: капсулы для эндоскопии и капсулы для доставки лекарств с одновременным мониторингом пациентов (диагностики и терапии).



Клинические исследования показали, что эндоскопия с помощью капсул может предоставить более дешевые решения по сравнению с проводными эндоскопами. Более того, капсулы могут быть доставлены глубоко в тонкий кишечник, являющийся, обычно, недоступной зоной для проводных эндоскопов. Применение «умных» таблеток для систем доставки позволит проводить терапию с помощью орального введения, которое является более предпочтительным по сравнению с введением через кожу и имплантируемым введением вследствие более низкой стоимости и легкой переносимости пациентами [3].

Группа ученых Philips Research разработали капсулу IntelliCap, первую в мире интеллектуальную капсулу для пероральной доставки лекарственного средства. Система IntelliCap сочетает в себе контролируемое высвобождение лекарств, мониторинг состояния пациента и беспроводную связь в режиме реального времени. Задумкой ученых было создать систему доставки лекарств для терапии трудноизлечимых кишечных расстройств, таких как болезнь Крона или рак кишечника. Сегодня система IntelliCap используется только в качестве эффективного инструмента в исследованиях и разработках лекарственных средств, потому что она позволяет получить сведения о региональной абсорбции [11].

Электронная капсула имеет резервуар для лекарств, помпу для их высвобождения, датчик pH, беспроводной передатчик и микроконтроллер. Комбинация данных структур позволяет измерять уровень pH, сообщать данные в режиме реального времени и полностью контролировать доставку лекарств в зависимости от времени, pH или вмешательства оператора [4].

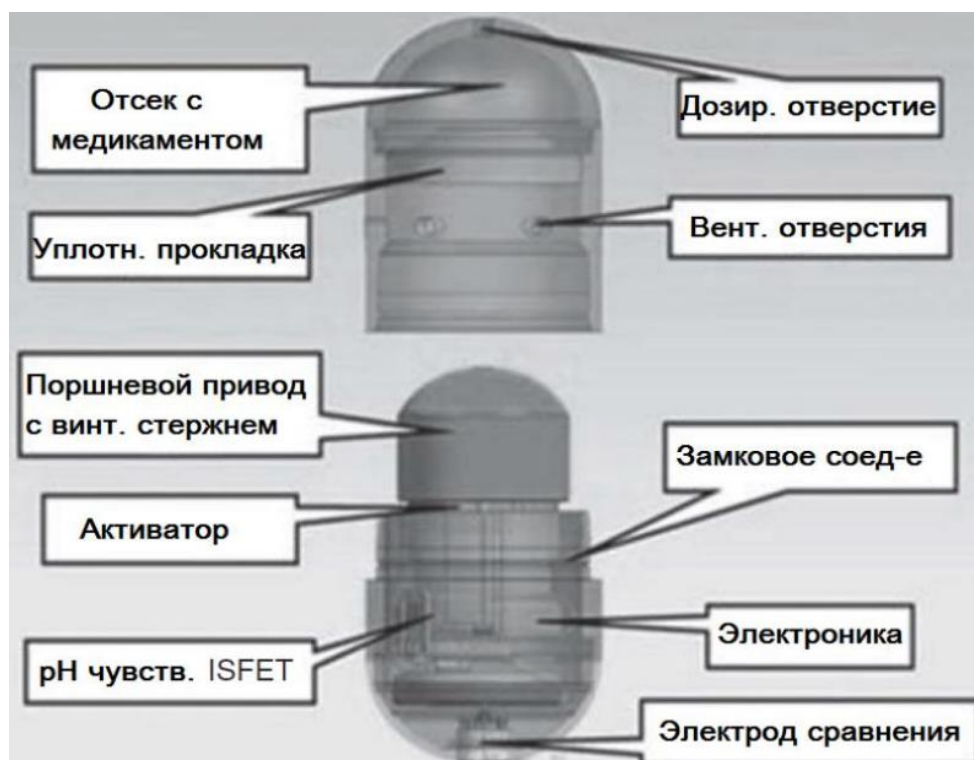


Рис. 3 – строение IntelliCap капсулы [3]

В будущем преимущества электронной доставки лекарств будут использоваться и в терапевтических целях, в которых точная доставка, персонализированное поведение, мониторинг пациентов смогут обеспечить инновационные и эффективные терапевтические возможности для лечения заболеваний.



Заключение

Самопрограммирующиеся системы доставки появились в качестве альтернативы традиционным лекарственным формам для улучшения биодоступности и поддержания необходимой концентрации действующего вещества с минимальными побочными эффектами. Контролируемая доставка лекарств увеличивает растворимость и стабильность лекарственных средств и обеспечивает селективную доставку лекарств с предсказуемой скоростью и механизмом. Данные системы нашли свое применение в лечении рака, инфекций, а также в диагностических целях. Будущее контролируемой доставки лекарственных средств сосредоточено на изучении микрофлюидных устройств с использованием 3D печати, и систем доставки на основе CRISPR-cas9.

Список литературы:

1. Adepu, S.; Ramakrishna, S. Controlled Drug Delivery Systems: Current Status and Future Directions. *Molecules* **2021**, *26*, 5905. <https://doi.org/10.3390/molecules26195905>
2. Babu A., Ramesh R. Multifaceted applications of chitosan in cancer drug delivery and therapy. *Mar. Drugs*. 2017;15:96. doi: 10.3390/md15040096. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
3. Bawa P., Pillay V., Choonara Y.E., du Toit L.C. Stimuli-responsive polymers and their applications in drug delivery. *Biomed. Mater.* 2009;4:022001. doi: 10.1088/1748-6041/4/2/022001. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
4. Becker, D, Schütz, H, Beyerbach, A, Zou, H, Shimizu, J, Iordanov, V. Mapping quantitatively regional drug absorption in canines with IntelliCap system. *Controlled Release Soc. Annu. Meet.* [Abstr.] 196(2011).
5. Geiselhart C.M., Xue W., Barner-Kowollik C., Mutlu H. Degradable Redox-Responsive Polyolefins. *Macromolecules*. 2021;54:1775–1782. doi: 10.1021/acs.macromol.1c00010. [CrossRef] [Google Scholar].
6. Hardenia A., Maheshwari N., Hardenia S.S., Dwivedi S.K., Maheshwari R., Tekade R.K. *Basic Fundamentals of Drug Delivery*. Elsevier; Amsterdam, The Netherlands: 2019. Scientific rationale for designing controlled drug delivery systems; pp. 1–28. [Google Scholar]
7. Jain, A., & Mohanty, P. K. (2018). Self Regulatory Drug Transport: An Intelligent Drug Delivery System. *Ars Pharmaceutica*, 59(3).
8. Lee S., Song S.J., Lee J., Ha T.H., Choi J.S. Cathepsin B-Responsive Liposomes for Controlled Anticancer Drug Delivery in Hep G2 Cells. *Pharmaceutics*. 2020;12:876. doi: 10.3390/pharmaceutics12090876. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
9. Vivek R., Babu V.N., Thangam R., Subramanian K., Kannan S.J.C., Biointerfaces S.B. pH-responsive drug delivery of chitosan nanoparticles as Tamoxifen carriers for effective anti-tumor activity in breast cancer cells. *Colloids Surf. B Biointerfaces*. 2013;111:117–123. doi: 10.1016/j.colsurfb.2013.05.018. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
10. Zhuo S., Zhang F., Yu J., Zhang X., Yang G., Liu X. pH-Sensitive Biomaterials for Drug Delivery. *Molecules*. 2020;25:5649. doi: 10.3390/molecules25235649. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
11. <https://drug-dev.com/advanced-delivery-devices-intellicap-an-intelligent-electronic-capsule-for-oral-drug-delivery-development/> ADVANCED DELIVERY DEVICES – IntelliCap: An Intelligent, Electronic Capsule for Oral Drug Delivery & Development

