



ВОЛГОГРАДСКИЙ
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ
МЕДИЦИНСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ

Биотехнологические лекарственные препараты. Инсулины.

Биотехнологические лекарственные препараты (БтЛП)

Биотехнологические лекарственные препараты (БтЛП) лекарственные препараты, производство которых осуществляется с использованием биотехнологических процессов и методов (в том числе ДНК-рекомбинантной технологии, технологии контролируемой экспрессии генов, кодирующих биологически активные белки в прокариотах и эукариотах, включая измененные клетки млекопитающих), гибридного метода и метода моноклональных антител.

В развитии биотехнологии выделяют несколько исторических этапов:

- Исторические времена – производство продуктов и напитков на основе микробиологической ферментации.
- С конца 19 века – производство химических веществ (цитрат, ацетат) и растворителей (ацетон, этанол, бутанол, изопропанол).
- С 1940 года – синтез антибиотиков.
- С 1960 года – производство белков и пептидов.
- С 1980 года – синтез стероидных гормонов.
- С 2000 года – промышленное производство моноклональных антител.

Перспективные направления развития биотехнологии:

- генная инженерия (гормоны для человека, вакцины, трансгенные растения и животные);
- получение первичных и вторичных метаболитов (аминокислоты, витамины, интерфероны, вакцины, антибиотики и др.);
- инженерная энзимология (ферменты, биосенсоры и биочипы);
- клеточная и тканевая инженерия растений (каллусные и суспензионные культуры растений);
- экологическая биотехнология (утилизация твердых, жидких и газообразных отходов).

Отличия биотехнологических процессов от производства синтетических лекарственных средств

По сравнению с химической технологией биотехнология имеет ряд следующих основных преимуществ:

1. Возможность получения специфичных и уникальных природных веществ, часть из которых (например, белки, ДНК) затруднительно получать путем химического синтеза.
2. Проведение биотехнологических процессов при относительно невысоких температурах и давлениях.
3. Микроорганизмы имеют значительно более высокие скорости роста и накопления клеточной массы, чем другие организмы. Например, с помощью микроорганизмов в ферментере объемом 300 м³ за сутки можно выработать 1 т белка (365 т/год). Чтобы такое же количество белка в год выработать с помощью крупного рогатого скота, нужно иметь стадо 30 000 голов. Если же использовать для получения такой скорости производства белка бобовые растения, например горох, то потребуются иметь поле гороха площадью 5400 га.
4. В качестве сырья в процессах биотехнологии можно использовать дешевые отходы сельского хозяйства и промышленности.
5. Биотехнологические процессы по сравнению с химическими обычно более экологичны, имеют меньше вредных отходов, близки к протекающим в природе естественным процессам.
6. Как правило, технология и аппаратура в биотехнологических производствах более просты и дешевы. Лидерами биотехнологии считаются сегодня США и Япония, накопившие многолетний опыт биотехнологий для сельского хозяйства, фармацевтической, пищевой и химической промышленности. Прочное положение в производстве ферментных препаратов, аминокислот, белка, лекарственных средств занимают страны Западной Европы (Германия, Франция, Великобритания, Швейцария), Китай, Индия, а также Россия. Эти страны характеризуются мощным потенциалом техники и технологии, интенсивными фундаментальными и прикладными исследованиями в различных областях биотехнологии.

Группы лекарственных средств, получаемых биотехнологическими методами.

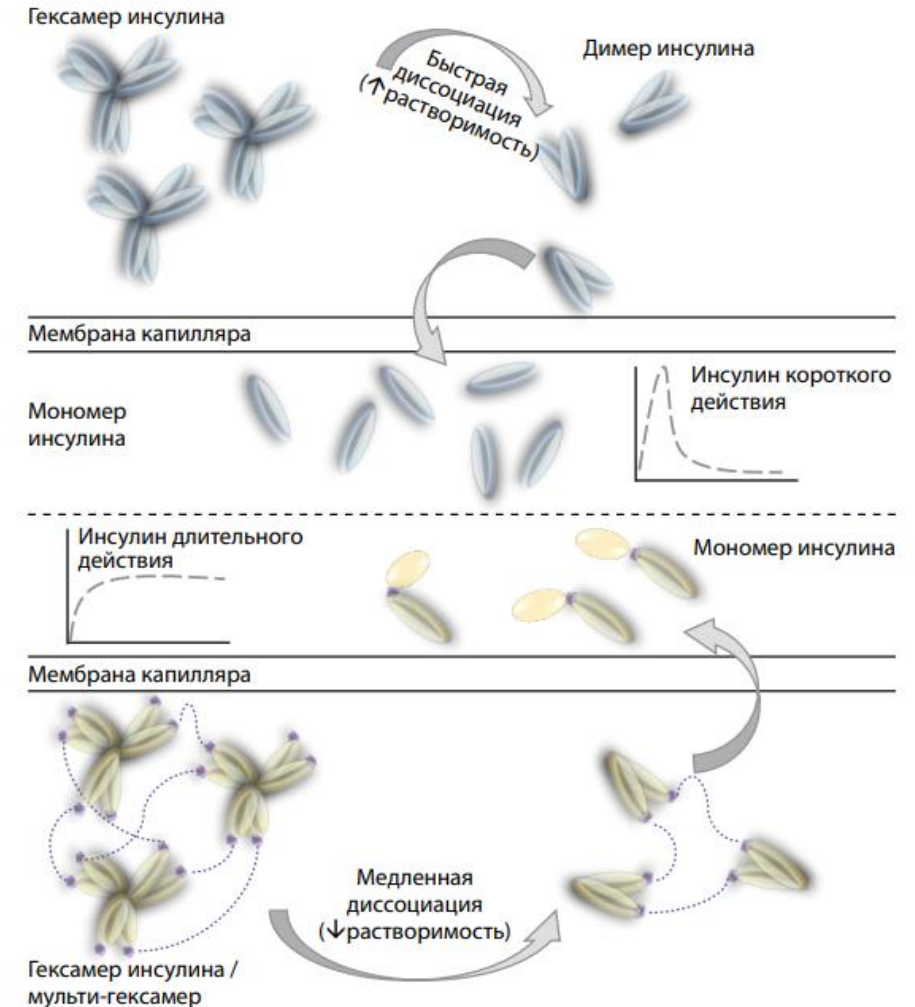
- антибиотики (пенициллины, макролиды, тетрациклины, стрептомицин);
- гормоны (инсулин, стероидные гормоны, соматотропин);
- моноклональные антитела;
- цитокины (интерфероны);
- вакцины нового поколения;
- пробиотики (лактобактерин, бифидумбактерин);
- сыворотки (против яда змей, насекомых);
- каллусные культуры растений (суспензионная культура клеток женьшеня);
- ферменты (стрептокиназа, амилаза, липаза, протеаза) и их блокаторы;
- витамины (B2, B12, D3);
- аминокислоты (лизин, триптофан);
- декстраны (плазмозамещающие растворы);
- спирты (этанол);
- пыльцевые аллергены;
- низкомолекулярные гепарины;
- стволовые клетки.

Эволюция инсулинотерапии



ЧЕЛОВЕЧЕСКИЕ ИНСУЛИНЫ

Инсулин существует в виде мономеров и димеров с естественной тенденцией к агрегации в гексамеры, определено точное положение трех дисульфидных связей в структуре проинсулина (и положение двух связей в обработанном инсулине), установлены N- и C-концевые участки цепи А, гидрофобные остатки В-цепи в совокупности, это позволило не только к лучше понимать физиологию и фармакологию, но и значительно приблизило зарю генной инженерии и синтез человеческого инсулина.



ЧЕЛОВЕЧЕСКИЕ ИНСУЛИНЫ

Рекомбинантный человеческий инсулин был полностью гомологичен гормону человека, имел низкий риск иммунного ответа, а также был значительно дешевле в производстве.

Чтобы воспроизвести физиологическую прандиальную секрецию инсулина, идеальный инсулин должен быстро всасываться в кровоток из подкожно-жировой клетчатки.

Существенные изменения претерпели и инструменты для введения инсулина: от больших многоразовых стеклянных шприцев и игл, которые было необходимо стерилизовать перед использованием, к одноразовым пластиковым шприцам, шприцам-ручкам, инфузионным системам и практически безболезненным инъекциям.

СОВРЕМЕННЫЕ АНАЛОГИ ИНСУЛИНА

Инсулин лизпро

Первый быстродействующий аналог инсулина — инсулин лизпро был разработан в 1996 г. Ричардом Ди Марчи и его исследовательской группой в лабораториях Lilly. Ученые заметили, что инсулиноподобный фактор роста-1 структурно подобен инсулину, образует гексамеры с меньшей силой сцепления, что позволяет более быстро диссоциировать на мономеры. Они установили, что это связано с разницей в аминокислотной последовательности в С-концевых положениях 28 и 29 В-цепи между IGF-1 (Lys-Pro) и инсулином (Pro-Lys).

«Простая» инверсия двух аминокислот обеспечила более быструю диссоциацию гексамеров инсулина после подкожной инъекции с более быстрым всасыванием в кровотоки и меньшей продолжительностью действия. В клинических исследованиях было показано, что инсулин лизпро снижает постпрандиальную гликемию лучше, чем человеческий инсулин. Лизпро начинает действовать приблизительно через 15 минут после подкожной инъекции и достигает максимальной концентрации в сыворотке (C_{max}) через 30–60 минут. Продолжительность действия инсулина лизпро составляет 3–4 ч. Абсолютная биодоступность препарата может достигать 77% при дозах от 0,1 до 0,2 ЕД/кг. По эффективности снижения уровня гликемии инсулин лизпро эквивалентен человеческому инсулину.

Инсулин аспарт

Аспарт — аналог прандиального инсулина короткого действия, одобренный и выпущенный на рынок в 2000 г., имеет фармакокинетический профиль, сравнимый с лизпро, включая его биоактивность, и образуется путем замены аминокислоты В28 пролина на аспарагиновую.

Эта модификация устраняет поверхность притяжения мономер-мономер и дополнительно усиливает отталкивание между заряженной аспарагиновой кислотой и соседней. В результате гексамер инсулина быстрее диссоциирует до мономеров и начинает свое действие в течение 10–20 минут после подкожного введения, достигая максимальной концентрации в сыворотке через 40–50 минут после начала действия, которое продолжается в течение 3–5 ч.

Ультрабыстрый инсулин аспарт, выпущенный в 2017 г., содержит L-аргинин в качестве стабилизатора и ниацинамид для увеличения всасывания за счет усиления подкожного кровотока. По сравнению с обычным инсулином аспарт эта лекарственная форма приводит к более раннему (на 5 минут) началу действия, быстрому развитию сахароснижающего а (на 74% в первые полчаса после инъекции) и сокращению продолжительности действия на 14 минут .

Инсулин глулизин

Глулизин является еще одним аналогом прандиального инсулина короткого действия по сравнению с лизпро и аспартом, препарат появился на рынке только в 2004 г. Глулизин получают заменой двух аминокислот. Аспарагин в положении В3 заменен лизином, а лизин в положении В29 заменен глутаминовой кислотой. Эти изменения увеличивают скорость перехода гексамера в димеры и мономеры после растворения в подкожной ткани, а также снижают изоэлектрическую точку инсулина с 5,5 (нативный инсулин) до 5,1, что, существенно улучшает его растворимость. Глулизин начинает действовать быстро (в течение 20 минут после подкожного введения) и через 1 ч достигает $C_{\max}$. Действие препарата глулизин продолжается в течение 4 ч, а его абсолютная биодоступность после подкожного введения составляет примерно 70%. В отличие от инсулинов лизпро и аспарт в инсулине глулизин в качестве вспомогательного вещества используется полисорбат 20 вместо Zn^{2+} , что позволяет достичь более быстрого начала действия. Удаление цинка приводит к разрушению гексамера инсулина, что способствует абсорбции.

Базальные аналоги инсулина

Инсулин гларгин

В 2000 г. был одобрен первый аналог базального инсулина — гларгин, который навсегда изменил устоявшиеся представления о сложности и небезопасности инсулинотерапии.

Гларгин имеет два остатка L-аргинина, добавленные к С-концу В-цепи, и замену глицина на аспарагин. Эти модификации изменяют изоэлектрическую точку инсулина и предотвращают дезамидирующий эффект аспарагина, вызывая впоследствии более стабильную агрегацию, пролонгирующую высвобождение. В результате осаждение происходит только при нейтральном pH (в месте инъекции), тогда как молекула растворяется при кислом pH (во флаконе). Инсулин гларгин имеет более благоприятный и плавный фармакодинамический профиль, чем инсулин НПХ, со средней продолжительностью действия 20 ч после однократного введения первой дозы, которая увеличивается при поддерживающей терапии. Переход с инсулина НПХ на инсулин гларгин приводит к улучшению общего контроля уровня глюкозы, что отражается в снижении уровня глюкозы в крови натощак и уменьшении числа ночных гипогликемий. Гларгин начинает действовать через 1–2 ч после введения. Длительность действия составляет около 24 ч

Инсулин детемир

Инсулин детемир стал вторым аналогом инсулина длительного действия. В молекуле инсулина детемир удалена аминокислота В30, а 14-углеродная алифатическая жирная кислота ацилирована до аминокислоты В29. Это изменение обеспечивает обратимое связывание между альбумином и добавленной жирной кислотой, тем самым замедляя абсорбцию детемира в периферических тканях, поскольку только свободный аналог связывается с рецептором инсулина. Фармакокинетический профиль инсулина детемир характеризуется пиковой активностью через 6–8 ч после введения и продолжительностью действия до 24 ч. Как и гларгин, детемир вызывает меньшее число эпизодов гипогликемии по сравнению с НПХ. Учитывая сравнительно короткую продолжительность действия, детемир часто вводят дважды в день для обеспечения устойчивого покрытия потребности в базальном инсулине.

Инсулин деглудек

В 2012 г. появился новый аналог инсулина сверхдлительного действия, известный как деглудек, который отличается от нативной молекулы отсутствием треонина В-цепи в положении 30 и наличием 16-углеродной жирной двухосновной кислоты (гексадеценовой) у лизина В-цепи в положении 29 посредством ацилирования глутамата. Эти модификации позволяют образовывать мультигексамеры и депо-комплексы в подкожном слое, что способствует медленному высвобождению в системный кровоток. Инсулин деглудек доступен в концентрациях 100 и 200 ЕД/мл, продолжительность действия составляет до 42 ч (период полувыведения 25 ч).

Пролонгированное действие этого аналога человеческого инсулина позволяет более гибко подходить к времени введения препарата, но ограничивает/осложняет его применение из-за необходимости подбора дозы.

Инсулин айкодек (икодек) и ВІF — недельные инсулины

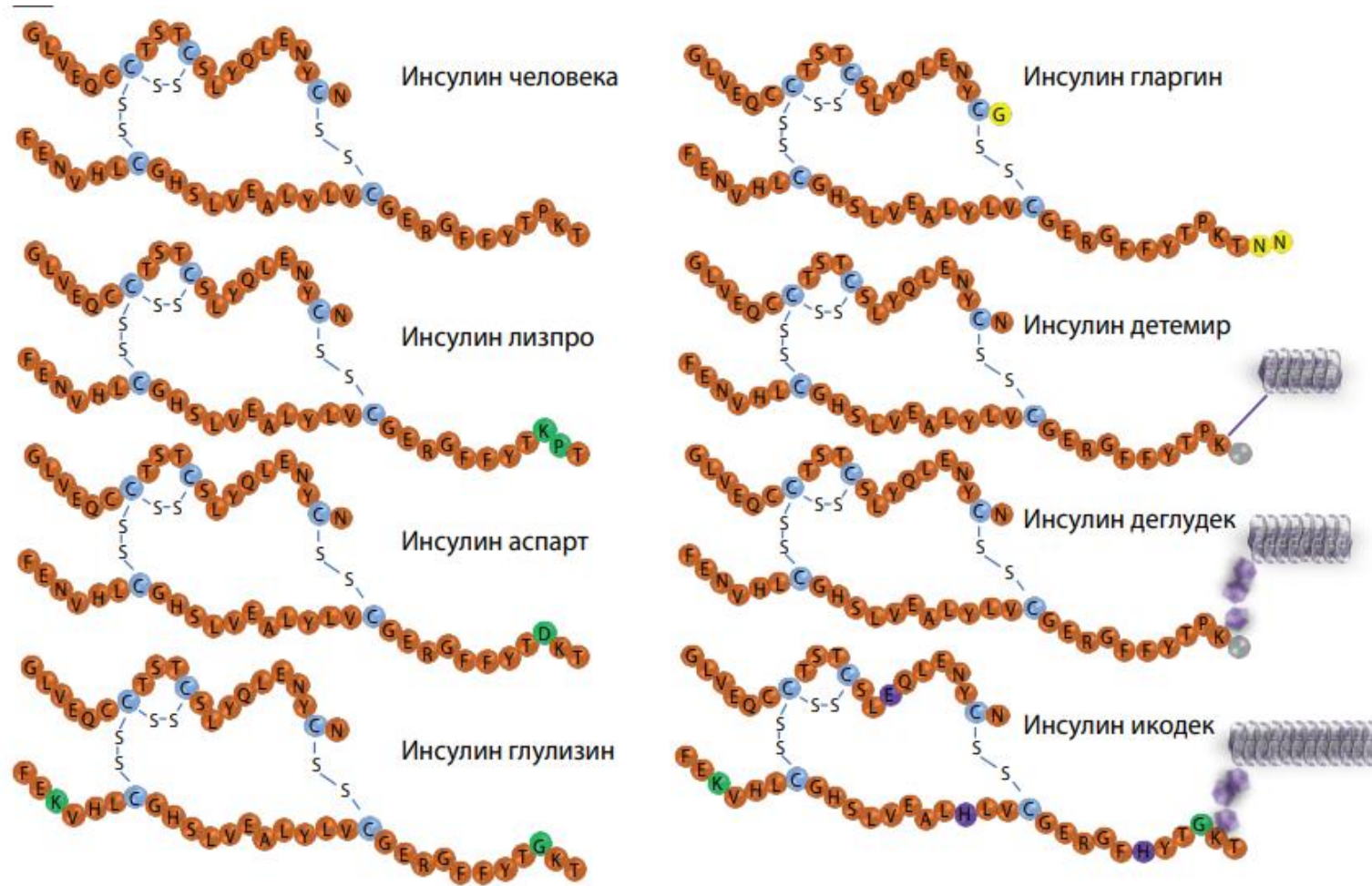
Икодек — это относительно новый аналог инсулина, который вводят один раз в неделю, при этом период полувыведения препарата из плазмы составляет 196 ч. В молекуле инсулина икодек заменены 3 аминокислоты, он содержит ацилированную боковой цепью C20-жирную двухосновную кислоту. Молекулярная структура препарата оказалась стабильнее нативной с более длительным периодом полураспада, меньшими сродством к рецепторам, клиренсом и ферментативной деградацией. В настоящее время икодек проходит 3 фазу клинических исследований. Согласно уже опубликованным результатам, икодек в составе базис-болюсной терапии показал сопоставимую или несколько более высокую эффективность в снижении уровня гликированного гемоглобина (HbA1c) без признаков повышенного риска гипогликемии по сравнению с инсулином гларгин у пациентов с СД2 (как инсулин-наивных, так и переведенных с терапии инсулином гларгин 100 Ед/мл).

В настоящее время разрабатываются аналоги базального инсулина еще более длительного действия, в том числе базальный инсулин Fc (ВІF), увеличенный период полураспада которого объясняется опосредованной иммуноглобулином FcRn рециркуляцией, тем же процессом, который отвечает за поддержание уровня IgG в сыворотке крови. Предварительные результаты показали пролонгированный сахароснижающий эффект (до 10 дней после однократной инъекции), сравнимый с таковым у обычных базальных инсулинов, без увеличения риска развития гипогликемии. На рис. 3 представлены структуры доступных на сегодняшний день аналогов инсулина и механизм пролонгации их действия.

Смешанные инсулины

В этих препаратах смесь прандиального инсулина с инсулином средней продолжительности действия в одном флаконе или шприц-ручке как обеспечивает снижение гликемии после приема пищи, так и закрывает потребность в базальном инсулине, поскольку фармакокинетика каждого отдельного компонента сохраняется. Предварительно смешанные инсулины с фиксированным соотношением могут использоваться для повышения приверженности и удобства для пациентов с СД1/СД2, поскольку требуется меньшее количество инъекций по сравнению с традиционным базис-болюсным режимом инсулинотерапии. Фармакокинетический и фармакодинамический профили прандиального компонента в смесях остаются неизменными, поэтому их можно вводить непосредственно перед едой. Доступны комбинации быстродействующего инсулина лизпро и протамин-инсулина-лизпро, а также быстродействующего инсулина аспарт и протаминаспарт-инсулина в различных соотношениях. Следует отметить, что преимущества в отношении гликемического контроля и ночной гипогликемии сохраняются при использовании смесей инсулина лизпро и инсулина аспарт по сравнению с готовыми смесями препаратов человеческого инсулина, которые не обладают этими преимуществами.

Структурные аналоги инсулина человека



Фиксированные комбинации базального инсулина и агониста рецептора глюкагоноподобного пептида 1 типа

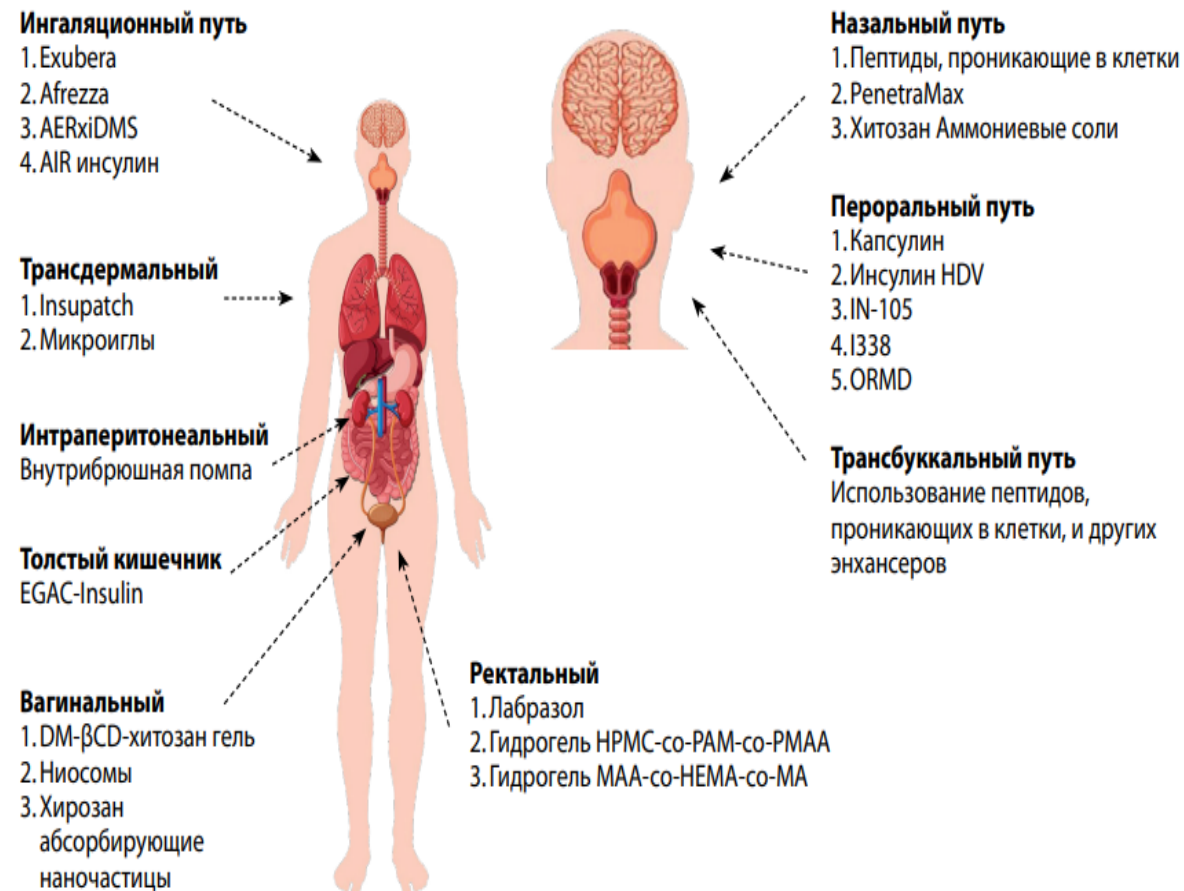
В настоящее время существуют две фиксированные комбинации базального инсулина с агонистом глюкагоноподобного пептида 1 типа: инсулин гларгин с ликсисенатидом (иГларЛикси) и инсулин деглудек с лираглутидом (иДегЛи́ра). Согласно имеющейся обширной доказательной базе, фиксированные комбинации агониста рецептора глюкагоноподобного пептида 1 типа и базальный инсулин обладают большей сахароснижающей эффективностью, чем отдельные компоненты, их применение сопровождается меньшим увеличением массы тела и низкой частотой гипогликемии, чем интенсивных режимов инсулинотерапии

Фиксированные комбинации прамлинтида и инсулина

Еще одним интересным направлением повышения эффективности инсулинотерапии является разработка фиксированных комбинаций прамлинтида с аналогом инсулина. Прамлинтид является аналогом амилина. Подобно эндокринному гормону амилину, оказывает антигипергликемическое действие за счет снижения секреции глюкагона, скорости опорожнения желудка и потребления пищи. Согласно результатам недавно завершеного сравнительного испытания фазы II (NCT03981627) фиксированной комбинации прамлинтида с быстродействующим аналогом человеческого инсулина A21G (метаболит гларгина), пациентам требовалась меньшая доза инсулина перед приемом пищи, кроме того, пациенты снизили массу тела (в среднем 1,6 кг за 24 дня), в то время как пациенты, получавшие инсулин аспарт, прибавили в среднем 0,4 кг. По всей видимости, это связано со снижением аппетита, которое является одним из физиологических эффектов амилина и, соответственно, прамлинтида.

Альтернативные способы доставки инсулина

Инъекционный способ введения являлся самым мощным барьером для применения препарата с момента открытия инсулина; по этой причине вскоре после его введения в клиническую практику ученые стали искать альтернативные пути введения.



Ингаляционный способ введения

Преимущества ингаляционного пути:

- например, общая площадь поверхности легочных альвеол составляет около 90 м^2 , что дает большие возможности для проникновения вдыхаемых лекарств в системный кровоток.

Недостатки ингаляционного пути:

- опасения, связанные с биодоступностью, которая была значительно меньше, чем при подкожном введении, что, в свою очередь, обуславливает необходимость многократного введения для достижения оптимального эффекта.
- 6 из 4740 пациентов, принимавших Elixera на этапе клинических испытаний, был обнаружен рак легких. При этом следует упомянуть, что все эти пациенты ранее курили сигареты, а число зарегистрированных случаев было слишком мало, чтобы можно было сделать вывод о причинно-следственной связи между терапией Elixera и развитием рака легких.
- стойким побочным эффектом ингаляционного инсулина является кашель, поэтому необходимо проведение долгосрочных исследований безопасности и эффективности препарата.

Пероральное применение

Пероральное введение инсулина остается наиболее привлекательной перспективой из-за его удобства, безопасности и физиологического поступления инсулина в порталную циркуляцию. Пероральная доставка инсулина имитирует физиологический (эндогенный) паттерн секреции инсулина за счет увеличения концентрации portalного инсулина после абсорбции в кишечнике. В проведенных исследованиях пероральный инсулин также предотвращал аутоиммунное разрушение β -клеток поджелудочной железы. Пероральное введение инсулина менее затратно, так как не требует стерильных условий и сопровождается более высоким уровнем приверженности из-за уменьшения боли и дискомфорта, возникающих при инъекциях. Однако биодоступность инсулина в значительной степени осложняется физиологическими факторами, такими как изменение pH в желудочно-кишечном тракте (кислый pH в желудке сменяется щелочным pH в кишечнике), ферментативное расщепление и метаболизм в печени. Для преодоления этих ограничений разработаны два основных подхода. Во-первых, это защита от деградации в кислой среде желудка, что позволит препарату всасываться через эпителий кишечника. Подобное протективное действие может обеспечиваться с помощью микропластырей, заключенных в кислотоустойчивые капсулы. Как только капсула достигает просвета кишечника, покрытие растворяется, частицы высвобождаются и прикрепляются к слизистой оболочке, после чего всасывание инсулина происходит через эпителий. Этот подход был реализован в ORMД-0801, рекомбинантном человеческом инсулине для перорального введения, доставляемом пероральной полипептидной системой, содержащей вспомогательные вещества, которые способствуют всасыванию путем ингибирования протеолиза в тонком кишечнике и усиления транслокации пептидов через эпителиальный слой кишечника.

Инсулиновая помпа

Введение инсулина с помощью помпы восстанавливает физиологический порто-системный градиент инсулина, предупреждая хроническую системную гиперинсулинемию. В недавней работе были представлены результаты имплантации внутрибрюшинных инсулиновых помп животным и их пополнения с помощью самоориентирующихся таблеток для перорального приема.

Таблетки, содержащие концентрированный инсулин, после приема внутрь проходят через магнитную систему ориентации и прикрепляются к стенке кишечника, где расположена инсулиновая помпа, позволяя пополнять резервуар инсулина путем трансмуральной пункции. Встроенная батарея устройства может заряжаться внешними электромагнитными волнами

Интраназальный способ доставки инсулина

Интраназальная доставка давно рассматривается в качестве возможного пути введения инсулина. В том числе многочисленные исследования были посвящены изучению потенциальных носителей и усилителей для интраназальной доставки инсулина. Проникающие в клетку пептиды относятся к категории способных повышать проницаемость через клеточные мембраны. Влияние различных проникающих в клетку пептидов на назальное всасывание инсулина было оценено в исследованиях на животных. Было замечено, что инсулин, вводимый вместе с тестируемыми пептидами (+L-R8, +D-R8, +D-пенетратин и +L-пенетратин), всасывается значительно быстрее и в большем количестве. В частности, снижение уровня глюкозы в крови после совместного введения +D-пенетратина и +L-пенетратина с инсулином составило 30 и 50% соответственно по сравнению с R8. PenetraMax и L-пенетратин не вызывают изменений в слизистой оболочке носа. Авторы исследования пришли к выводу, что L-пенетратин может быть эффективным усилителем проникновения инсулина через слизистую оболочку носа, и эти данные предполагают потенциальное использование интраназального пути для развития инсулинотерапии

Трансбуккальный способ доставки инсулина

Этот путь имеет те же преимущества, что и назальный, с точки зрения малой инвазивности. Ротовая полость, по сути, представляет собой слизистую с большой площадью и высокой васкуляризацией, что позволяет лекарственным препаратам напрямую проникать в системный кровоток, что обеспечивает быстрое начало действия. Однако к существенным недостаткам можно отнести дискомфорт и раздражение слизистой, что провоцирует проглатывание препарата. Несмотря на это, буккальное введение лекарств, особенно белков, является перспективным из-за минимальной инвазивности по сравнению с многократными инъекциями.

Трансдермальный способ доставки инсулина

Трансдермальный способ введения также считается малоинвазивным и потенциально может быть использован для доставки инсулина, поскольку пластыри для чрескожного введения других лекарственных препаратов успешно используются несколько десятков лет. В настоящее время ведутся экспериментальные исследования широкого спектра различных усилителей, способствующих транспорту инсулина через кожу, без значительного ущерба биодоступности и эффективности инсулина.

Вагинальный и ректальный способы доставки инсулина

Вагинальный способ доставки инсулина — еще один потенциальный путь доставки лекарств.

- имеет большую площадь слизистой с обилием кровеносных сосудов, которые могут помочь в системной доставке терапевтических агентов.

Поэтому были исследованы инкапсулированные наночастицы аскорбата инсулин-хитозан (Ma/Su/GeB), в частности для оценки способности лиофилизированного цилиндра высвободить нагруженные инсулином наночастицы в слизистую оболочку влагалища. Инсулин-хитозановый гель *in vivo* с добавлением двух других усиливающих агентов, таурохолата (ТАУ) и диметил- β -циклодекстрина (ДМ- β ЦД), вводили во влагалище и прямую кишку крыс. Концентрация глюкозы в крови снижалась в большей степени у крыс, которым вводили гель ДМ β CD-хитозан как вагинально, так и ректально, что подтверждает возможность применения этого способа доставки инсулина в организм. Основываясь на успехе контролируемого высвобождения инсулина, было проведено исследование препаратов Span 40 и Span 60 на крысах с диабетом. Через 1,5 ч после вагинального введения инсулина наблюдалось максимальное снижение уровня глюкозы в крови с сохранением устойчивого и длительного гипогликемического эффекта.

Вагинальный и ректальный способы доставки инсулина

Прямая кишка взрослого человека имеет длину 12–15 см, среднюю площадь поверхности 200–400 см² и pH от 7,2 до 7,4. Ректальное введение инсулина может быть эффективным, поскольку порто-системное шунтирование и лимфодренаж прямой кишки играют значительную роль в системной абсорбции липофильных препаратов. При этом способе введения большое значение имеют высокая скорость и полнота всасывания препарата в системный кровоток.

- позволяет избежать эффекта первого прохождения препарата через печень
- вводимое лекарство не разлагается под воздействием агрессивной среды и ферментов желудочно-кишечного тракта.
- наличие слизистого барьера, защищающего эпителиальную стенку.

Эту проблему можно решить, разработав энхансер, который будет способствовать проникновению инсулина через защитный барьер. Новый сополимерный гидрогель полиакрилата метакриловой кислоты со-гидроксиэтилметакрилата-со-метилакрилата (МАО-со-ГЕМА-со-МА) был приготовлен и растворен в метилцеллюлозе (МЦ) для доставки инсулина в виде ректального суппозитория. Уровень гликемии у крыс с диабетом, которым вводили бинарный гидрогель, содержащий инсулин, свидетельствовал о значительном снижении уровня глюкозы в крови до 7,8 ммоль/л (эффект сохранялся спустя 8,5 ч) по сравнению с подкожным введением инсулина, что приводило к снижению на 10 ммоль/л в течение 4,5 ч. Концентрации инсулина при введении ректально варьируют от 5 до 20 МЕ/кг в течение 24–48 ч с эффективностью высвобождения 75,9%. Кроме того, переносчиком инсулина при данном способе доставки могут быть множественные эмульсии эйкозапентаеновой, олеиновой или докозагексаеновой кислот. При ректальной доставке докозагексаеновая кислота улучшает проницаемость инсулина, действуя как усилитель.

Способы доставки инсулина с использованием микроигл

Микронидлинг — малоинвазивный метод, который можно применять для введения инсулина. Микроиглы сконструированы таким образом, что позволяют им проникать через роговой слой кожи для быстрого высвобождения лекарств, не вызывая необратимого повреждения кожи.

В настоящее время на этапе доклинических исследований микроиглы подразделяются на несколько категорий в зависимости от типа и материалов, из которых они сделаны. Так, например, существуют **твердые микроиглы** для создания отверстия, достаточного для доставки небольших молекул и белков, в том числе и инсулина. Наилучшая механическая стабильность была достигнута с микроиглами длиной **600 мкм** по сравнению с **700 и 800 мкм**.

Процент проникновения игл длиной 600 мкм оставался на уровне 90% даже после многократных инъекций. Что касается микроигл диаметром 700 и 800 мкм, количество успешных попыток сократилось до менее чем 20%. Возможно, это связано с недостаточными механическими свойствами из-за большей длины. Исследование абсорбции *in vivo* у крыс, предварительно получавших инъекции инсулина через микроиглы, показало снижение уровня глюкозы в крови до 29% от исходных 100% через 5 ч.

Альтернативой является использование растворяющихся микроигл, когда лекарство инкапсулируется в растворимую матрицу при введении в кожу. Так, при использовании гиалуроновой кислоты подобные микроиглы полностью растворялись через 1 ч после применения. В биоразлагаемых микроиглах высвобождение лекарств из матрицы контролируется и может поддерживаться в течение длительного периода. Для стабильного гипогликемического эффекта в матрице подобных игл используется инсулин высоких концентраций, что обусловлено длительностью процесса перехода молекулы из депо в системный кровоток, что может считаться как преимуществом метода, так и его ограничением. Таким образом, биоразлагаемый микронидлинг является потенциальным способом лечения СД с лучшим результатом в поддержании уровня инсулина в сыворотке крови по сравнению с подкожным введением. Основные альтернативные способы доставки инсулина суммированы на рисунке 4.

«Умные» инсулины

«Умные» инсулины С 1970-х гг. ученые пытаются создать «чувствительные к глюкозе» препараты инсулина, в связи с чем было подано и одобрено множество патентных заявок, однако ни одна из этих разработок еще не была одобрена для клинического применения. В большинстве опубликованных работ использовали инкапсуляцию инсулина в полимеры, хранящиеся в подкожных депо, и какой-либо механизм для стимуляции ответа на увеличение уровня глюкозы в крови. Однако эти системы обычно слишком медленно реагируют на изменение уровня глюкозы, что делает их непригодными для применения в клинических условиях. В 2010 г. было обнаружено, что биоактивность олигосахаридных инсулинов зависит от уровня глюкозы в крови. Однако клинические испытания фазы I не дали убедительных результатов, и программу прекратили.

	Препарат	Состав, преимущества и недостатки
«Умные инсулины» Системы на основе полимеров	Глюкозосвязывающие белки	Инсулин, инкапсулированный в глюкозозависимую везикулу/гидрогель
	Оксидаза глюкозы	Первые глюкозозависимые инсулины; могут быть токсичны
	Фенилбороновая кислота	Катализирует окисление глюкозы в глюконовую кислоту, pH- и триггер-зависимое высвобождение инсулина. Образует обратимые связи с диол-содержащими молекулами (например, глюкозой); чувствительна к pH и концентрации глюкозы
Инсулины с глюкозозависимым действием	Инсулин, ковалентно «пришитый» к фенилбороновой кислоте	Прямая модификация молекулы инсулина для обеспечения глюкозозависимого механизма действия

Инсулины с печеночным механизмом действия

Гепатопреференциальный инсулин был предложен в качестве альтернативы для восстановления физиологического соотношения портального и периферического инсулина, а также для снижения риска гипогликемии и минимизации увеличения массы тела.

Инсулин *пэглизпро* представляет собой молекулу, состоящую из цепи *полиэтиленгликоля*, ковалентно связанной с *лизином В28 инсулина лизпро*, и оказывает гепатопреференциальное действие благодаря своему большому гидродинамическому размеру.

Несмотря на свою потенциально более высокую эффективность, инсулин пэглизпро связан с увеличением содержания жира в печени и триглицеридов, а также с более высокой частотой повышения уровня аминотрансфераз. Хотя это не было связано с тяжелым поражением печени, производитель решил остановить программу разработки в 2015 г.

Другой интересной разработкой является пероральный гепатоцит-ориентированный везикулярный инсулин на основе липидных наночастиц. Клинические испытания фазы II/III были завершены в 2009 г. Согласно полученным результатам, на фоне терапии новым типом инсулина отмечалось значительное снижение средней площади постпрандиальной глюкозы в плазме под кривой (AUC) по сравнению с плацебо без увеличения каких-либо рисков, связанных с безопасностью. Однако при повышении концентрации инсулина ожидаемая дозозависимая реакция отсутствовала. С тех пор компания изменила назначение препарата для использования в инъекциях и инфузиях и добилась хороших результатов в гликемическом контроле у пациентов с СД1 в клиническом исследовании фазы IIb NCT02794155.