

У гонитві за пероральним ІНСУЛІНОМ

Вже майже століття фармакологи працюють над створенням пероральних форм інсуліну, але лише останніми роками в цьому питанні спостерігається помітний прогрес: кілька варіантів інсуліну «в таблетках» перебувають на різних фазах клінічних випробувань



На сьогодні у світі близько 200 млн пацієнтів із цукровим діабетом змушені регулярно робити ін'єкції інсуліну [1]. З того дня, коли в 1922 р. канадські вчені Фредерик Бантинг і Чарльз Бест вперше виділили гормон із підшлункової залози телят та ввели його пацієнту, було впроваджено багато зручних речей, таких як інсулінові шприц-ручки та помпи, але інсулін «в таблетках» так і залишався мрією.

ІНСУЛІН В ТАБЛЕТКАХ: В ЧОМУ ПРОБЛЕМА?

Як відомо, інсулін — поганий «кандидат» на пероральний прийом. Це білок, який складається з 51 амінокислотного залишку, що поєднані в два поліпептидні ланцюги із сумарною масою 5,8 кДа. Як для білка, інсулін досить малий, але достатньо великий, щоб не всмоктуватись в травному тракті. Травна система влаштована таким чином, щоб великі молекули не могли потрапити до кровотоку. На заваді цьому стоять, по-перше, слиз, утворений глікозильованими білками, а по-друге, кишковий епітелій. Шар епітеліальних клітин, що вистеляють і тонкий, і товстий кишечник, в нормі настільки щільний, що між клітинами майже нічого не проникає. Більшість речовин, що всмоктовуються з просвіту кишечника, проходять не між клітинами епітелію, а через них — потрапляють через мембрану в цитоплазму шляхом дифузії або активного транспорту, а потім виходять з протилежного боку клі-

тини. В результаті нічого, більшого за дипептид або молекулу масою 400–500 Да, крізь слизову оболонку кишечника не проб'ється. Крім того, як відомо, при потраплянні в травний тракт білки швидко руйнуються кислотою в шлунку, а також численними ферментами-протеазами.

Незважаючи на численні труднощі, вчені не припиняють розробляти та випробовувати нові підходи до доставки інсуліну та інших біопрепаратів пероральним шляхом. Дійсно, застосування таблеток має багато переваг порівняно з ін'єкціями: це безболісно, безпечно та зручно. Крім того, інсулін, що потрапляє в кров через травний тракт та проходить крізь печінку, ліпше імітує природні шляхи інсуліну. Відсутність перорального інсуліну має також клінічні наслідки: через незручності регулярних ін'єкцій пацієнти максимально відтягують момент початку інсулінотерапії.

У 2016 р. данська фармацевтична компанія NovoNordisk оголосила, що відкладає виведення на ринок пероральної форми інсуліну. Вона була розроблена у співробітництві з біомедичною лабораторією Масачусетського технологічного інституту (MIT), її ефективність було підтверджено, але новий засіб не виправдав себе економічно: оскільки в травному тракті всмоктувалася лише частина інсуліну, для досягнення терапевтичного ефекту пероральний препарат мав містити значно вищу дозу гормону, ніж ін'єкційний. Проте NovoNordisk виступила з новим проривним проектом — розробила перший в світі пероральний аналог глюкагонподібного пептиду 1 (семаглутид) для поліпшення контролю глікемії у дорослих з цукровим діабетом 2-го типу. Раніше цей засіб компанія випускала лише в ін'єкційній формі. У вересні 2019 р. семаглутид був схвалений FDA для маркетингу в США [2], наразі очікується схвалення препарату і в Європі.

ІНГІБІТОРИ ФЕРМЕНТІВ ТА ПОСИЛЮВАЧІ АДСОРБЦІЇ

Для захисту активної речовини перорального засобу від агресивного шлункового соку використовують кислотостійкі (кишковорозчинні) капсули. Але у випадку

Для захисту активної речовини перорального засобу від агресивного шлункового соку використовують кислотостійкі (кишковорозчинні) капсули. Але у випадку з інсуліном захисна капсула не вирішить проблем ані з протеолітичними ферментами, яких багато в кишечнику, ані із всмоктуванням та потраплянням цілого гормону в кровотік

з інсуліном захисна капсула не вирішить проблем ані з протеолітичними ферментами, яких багато в кишечнику, ані із всмоктуванням та потраплянням цілого гормону в кровотік. Щоб подолати ці перешкоди, в нові пероральні форми інсуліну додають інгібітори протеаз і так звані посилювачі проникнення. До останніх належать хелатувальні агенти, ліпіди, органічні розчинники та полімери, які здатні порушувати щільність кишкового епітелію і таким чином сприяти проникненню великої молекули гормону між епітеліальними клітинами. Так, одна з форм доставки біологічних речовин (Pertelligence від компанії Enteris) включає лимонну кислоту та посилювач проникнення ацетил-L-карнітин — природний транспортер метаболітів. Разом вони тимчасово порушують щільні контакти між епітеліальними клітинами.

Формула для пероральної доставки інсуліну POD (protein oral delivery), яку розробляє компанія Oramed, включає, окрім посилювача проникнення, також інгібітори протеаз, які нейтралізують загрозу ферментного гідролізу інсуліну в тонкому кишечнику.

Ще один спосіб забезпечення адсорбції інсуліну в травному тракті — це мініатюрні мукоадгезивні пластири, які діють як звичайні нашірні. На кожен пластир наносять інсулін, змішаний з полімерною основою. Певну кількість цих пластирів вміщують в капсулу, яка при потрапленні в кишечник розкривається. Пластири приклеюються на слизову оболонку, створюючи захищені з усіх боків депо інсуліну, з яких гормон через епітелій проникає в кровотік. Ефективність мукоадгезивних пластирів з інсуліном вже доведено на пацієнтах [3].

Треба, однак, зазначити, що додавання до препаратів інсуліну посилювачів проникнення може мати небажані наслідки, адже через підвищення проникності слизової оболонки із кишечнику в системний кровообіг можуть потрапити не тільки гормон, а й інші високомолекулярні сполуки.

ТРАНСКЛІТИННІ ПЕРЕНОСНИКИ

Підвищити проникність епітелію кишечника можна за рахунок не тільки збільшення проміжків між клітинами, а й шляхом посилення всмоктування макромолекул власне клітинами епітелію. Для цього використовують різні трансклітинні переносники, зокрема наночастинки, які забезпечують трансцитоз — перенесення макромолекул через мембрану у везикулах із просвіту кишечника в цитоплазму епітеліальної клітини, а потім — назовні, але вже з протилежного боку.

Щоб примусити клітину епітелію «проковтнути» наночастинку, на останню чіпляють

Підвищити проникність епітелію кишечника можна за рахунок не тільки збільшення проміжків між клітинами, а й шляхом посилення всмоктування макромолекул власне клітинами епітелію. Для цього використовують різні трансклітинні переносники, зокрема наночастинки, які забезпечують трансцитоз — перенесення макромолекул через мембрану у везикулах із просвіту кишечника в цитоплазму епітеліальної клітини



пептиди, які здатні взаємодіяти з рецепторами, що розташовані на поверхні епітеліальних клітин та відповідають за фізіологічний транспорт. Наприклад, в тестах на тваринах були успішно випробувані біосумісні полімерні наночастинки (полі(молочна кислота)-b-полі(етиленгліколь)), навантажені інсуліном та кон'юговані з антитілами проти неонатальних Fc-рецепторів — білків на поверхні епітеліальних клітин, що відповідають за транспорт антитіл. При пероральному прийомі такі наночастинки вдасятеро краще поглиналися клітинами епітелію, ніж вичайні наночастинки, та забезпечували потраплення в кровотік достатньої дози інсуліну [4].

До речі, у пероральному аналогу глюкагонподібного пептиду 1 також використано трансклітинні переносники.

ПРИСТРОЇ ДЛЯ «ВНУТРІШНЬОКИШКОВИХ ІН'ЕКЦІЙ»

Ще одне рішення проблеми потраплення прийнятого per os інсуліну у системний кровотік — ін'екції всередину травного тракту, адже ін'екції не завжди потребують шприців, іноді достатньо мікроголок. «Внутрішньокишковим ін'екціям» сприяє те, що на слизовій оболонці травного тракту відсутні больові рецептори, і пацієнти не відчувають від процедури ні найменшого дискомфорту.

В лютому 2019 р. в США було оголошено про успішні випробування у людей капсул RaniPill. Клінічним тестам передували більше 100 тестів на тваринах. Капсули RaniPill вкриті оболонкою, яка захищає їхній вміст від дії шлункового соку, але розчиняється в тонкому кишечнику. Тут в результаті хімічної реакції виділяється певна кількість вуглекислого газу, що швидко «надуває» всередині капсули полімерну кульку, яка, своєю чергою, різко виштовхує здатні до біодеградації мікроголки в стінку кишечника. Якщо наповнити мікроголки лікарським засобом, він зможе потрапити у кровотік. В досліджах на тваринах технологія добре «впоралася» з доставкою інсуліну, принаймні не гірше, ніж підшкірна ін'екція.

Ще одна дотепна ідея від дослідників з MIT — «черепахоподібні» капсули для

перорального прийому інсуліну та інших білкових препаратів (SOMA). Цього року вийшла друком стаття, в якій описано принцип дії капсул SOMA та процес їхнього тестування [5]. SOMA — це капсула з єдиною голкою, кінчик якої майже на 100% складається з висушеного та замороженого інсуліну. Решта голки, яка не входить в стінку шлунка, зроблена з іншого матеріалу, здатного до біодеградації. Всередині капсули голка приєднана до пружини, яка утримується у зжатому вигляді з допомогою фіксатора, зробленого із цукру. Коли людина ковтає капсулу, шлунковий сік розчиняє цукор, вивільняє пружину та інсулінова голка встраюється в стінку шлунка. Щоб ін'екція потрапила саме в стінку, а не в просвіт шлунка, дослідники сконструювали капсулу по аналогії з панцирем леопардової черепахи. Ця тварина відома тим, що при перергортанні на спину легко знов опиняється на ногах. І капсула відповідної форми також поводить передбачувано — при потрапленні на слизову оболонку завжди орієнтується таким чином, щоб голка контактувала з нею. Правильна орієнтація капсули SOMA під час ін'екції зберігається, навіть коли пацієнт рухається. Клінічні випробування «черепахоподібних» капсул планують завершити в 2023 р. Теоретично пероральна капсула SOMA може доставляти будь-які білки, які можна спресувати до твердого стану (і зробити з них кінчик голки) без втрати активності. Щоправда, автори визнають, що технологія не впорається з доставкою білків у високих дозах (1 г або вище).

Біопрепаратів на ринку стає все більше, ними все частіше лікують пацієнтів з хронічними захворюваннями, а значить і потреба в пероральних формах буде зростати. Не дарма фармкомпанії активно працюють над їхньою розробкою. Важко передбачити, коли пацієнти отримають пероральний інсулін, але сьогодні є всі підстави сподіватися, що це трапиться в найближчому майбутньому.

Тетяна Ткаченко, канд. біол. наук
Список літератури знаходиться в редакції