

Современное состояние вопроса о возможностях увеличения фармакологической активности пептидных препаратов

Current state the question of the possibility of increasing the pharmacological activity of peptide drugs

Смахтина А.М.

Аспирант кафедры фармакологии, ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет» Минздрава России

Smakhtina A.M.

Postgraduate student of Pharmacology Department, Kursk State Medical University
e-mail: smaxtina2012@yandex.ru

Маль Г.С.

Д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой фармакологии, ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет» Минздрава России

Mal G.S.

Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Pharmacology, Kursk State Medical University

Кузнецов Д.П.

Канд. филос. наук, доцент кафедры философии, ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет» Минздрава России

Kuznetsov D.P.

Candidate of Philosophical Sciences, Associate Professor of the Department of Philosophy, Kursk State Medical University

Аннотация

С учетом растущего интереса фармацевтической промышленности к пептидным лекарственным средствам были определены современные тенденции развития фармацевтического рынка Российской Федерации. В статье представлены преимущества и недостатки пептидных препаратов, а также особенности их использования в клинической практике. Рассмотрены современные подходы к увеличению фармакологической активности лекарственных средств пептидной природы и результаты исследований, подтверждающих эффективность данных методов.

Ключевые слова: пептидные препараты, защитные группировки, фармакодинамика, фармакокинетика, модификация пептидной молекулы.

Abstract

Taking into account the growing interest of the pharmaceutical industry in peptide drugs, current trends in the development of the pharmaceutical market in the Russian Federation have been identified. The article presents the advantages and disadvantages of peptide drugs, as well as the features of their use in clinical practice. Modern approaches to increasing the pharmacological activity of peptide drugs and the results of studies confirming the effectiveness of these methods are considered.

Keywords: peptide drugs, protective groups, pharmacodynamics, pharmacokinetics, modification of a peptide molecule.

Расширение знаний о пептидергической регуляции физиологических функций организма создало предпосылки к разработке лекарственных средств на основе пептидов. Эксперты предполагают, что в ближайшем будущем количество пептидных препаратов, представленных на фармацевтических рынках разных стран мира, может быть значительно расширено. Пептидный рынок к 2027 г. может увеличиться в 2,5 раза и составлять 57 миллиардов долларов США [14]. Растущий интерес к данным лекарственным средствам связан с рядом важнейших преимуществ: нежелательные лекарственные реакции возникают очень редко, данные препараты хорошо переносятся, обладают высокой биологической активностью в небольших дозировках и низкой иммуногенностью [6, 16].

С другой стороны, пептидные фармакологические препараты обладают серьезными недостатками, для преодоления которых разрабатываются новые подходы. Пептидные препараты неустойчивы к инактивации протеолитическими ферментами, имеют небольшой срок хранения ввиду низкой физической и химической стабильности молекулы [5]. Таким образом, в настоящее время можно выделить два направления, по которым развивается фармацевтический рынок пептидных препаратов: поиск новых пептидных молекул, которые могут проявлять фармакологическую активность, и разработка способов преодоления существующих недостатков препаратов пептидной природы [4].

От способа введения лекарственного средства в организм зависит его биодоступность. В клинической практике используются альтернативные способы введения пептидных препаратов: интраназальное, внутримышечное, трансдермальное, подкожное и др. Разнообразие способов введения пептидных лекарственных средств связано с молекулярной массой пептида: если она небольшая, значит препарат будет преимущественно транспортироваться кровеносной системой, если пептид обладает высокой молекулярной массой – преимущественно по лимфатической, что влияет на динамику поступления лекарственного средства в системный кровоток. Для некоторых пептидов проявление фармакологической активности зависит от способа введения. Например, лейпролид при внутривенном использовании стимулирует выброс фолликул-стимулирующего и лютеинизирующего гормонов, но при подкожном введении – ингибирует выброс этих гормонов [5].

Из-за высокой биодegradации пептидных препаратов протеолитическими ферментами желудочно-кишечного тракта и рядом биохимических факторов биодоступность таких препаратов составляет около 1%. Некоторые пептидные препараты могут применяться *per os* [11], что связано с их циклической структурой. Например, иммуносупрессор циклоспорин, при пероральном использовании которого в системный кровоток поступает до 40% препарата, широко применяется в клинической практике [17]. Таким образом, циклизация пептидной молекулы может рассматриваться как перспективная модификация для возможного использования препарата *per os* [8].

На биодоступность пептидов оказывают влияние лекарственная форма препарата, вспомогательные вещества, степень микронизации. Пептидные препараты в форме пеллеты, покрытые кишечнорастворимой пленкой и желатиновой капсулой, позволяют защитить фармакологическое средство от быстрой биодegradации в кислой среде желудка [3].

Использование химических носителей, включающих активные пептидные молекулы, является альтернативным способом пероральной доставки препаратов. Установлено, что новая химическая платформа на основе разветвленных 2,5-дикетопиперазинов позволяет использовать активные пептидомиметики перорально [12].

Модификация структуры пептидной молекулы позволяет увеличить устойчивость пептида к действию различных протеолитических ферментов [5], улучшить их фармакокинетические параметры, усилить или изменить направленность фармакологического действия аналога [10]. Например, при разработке отечественного препарата «Даларгин» в молекуле лейцин-энкефалина была проведена замена Gly2 на D-Ala2, а также добавлен аргинин к С-концу пептидной молекулы. Изменения в аминокислотной последовательности привели к

появлению свойств, отличающих данный препарат от других опиоидных пептидов: препарат практически не проникает через гематоэнцефалический барьер, не вызывает привыкания и зависимости [1].

Протеолитические ферменты в крови, плазме, печени или почках включают экзопептидазы, аминопептидазы и карбоксипептидазы, которые гидролизуют пептидные последовательности с N- и C-концев. Следовательно, N-ацилирование [13] и C-амидирование потенциально могут повысить устойчивость модифицированных пептидов к протеолизу [10].

Для защиты пептидного лекарственного средства от действия протеаз в структуру молекулы включают защитные группировки. Важно отметить, что при метаболизме пептидных препаратов образуется ряд промежуточных веществ, которые тоже могут обладать фармакологической активностью [5], поэтому модификация препарата может расширить спектр его фармакологического действия. Известен препарат «Семакс», в исходную структуру молекулы которого добавили защитную группировку Pro-Gly-Pro, обладающая нейропротективным, гипогликемическим, антиагрегационным и противовоспалительным действием [2].

Включение D-аминокислот, β -аминокислот в структуру молекулы пептида способно увеличить период полураспада препарата [10]. Замена L-аргинина на его D-конфигурацию позволило увеличить период полувыведения вазопрессина до 200 минут [5]. Также установлено, что фармакологические эффекты пептидов с D-аминокислотами могут усиливаться и за счет увеличения средства связывания с рецепторами [15].

Увеличение времени полувыведения пептидного средства может быть достигнуто за счет пегилирования пептидной молекулы. Суть данного способа заключается в увеличении гидрофобности пептида за счет его конъюгирования с полиэтиленгликолем или каким-либо другим липофильным агентом [3]. Однако полиэтиленгликоль не метаболизируется в организме и его использование может нарушать функцию почек. Более безопасным носителем терапевтического средства являются полисиаловые кислоты [9]. Кроме того, некоторые жирные кислоты используются для стабилизации пептидов и защиты их от протеолиза. Молекулы пептидов инкапсулируют в липосомы, нано/микрочастицы или мицеллы с более высокой молекулярной массой для увеличения периода полураспада и биодоступности пептидных препаратов [10].

Еще одним способом увеличить липофильность пептида и улучшить его проникновение в ткани является N- или O-гликозилирование [5]. Было показано увеличение биологической активности аналога холецистокинина при гликозилировании лизина [7].

Увеличение фармакологической активности возможно и при использовании смеси пептидов. Воздействуя на разные молекулярные мишени, может реализовываться плейотропное действие препарата. В июне 2022 г. в России государственную регистрацию прошли 3 препарата: «Везустен», «Славином» и «Фертивелл», представляющие собой лиофилизаты из смеси полипептидов.

Предложенный подход к изучению проблемы сформировался с использованием важных научных методов исследования. Например, систематический обзор, который заключается в поиске, строгой фиксации и систематизации научных публикаций по исследуемому вопросу, что создает значимую базу данных для последующего исследования. Кроме того, благодаря этому можно применять и метод мета-анализа, который, кроме анализа исследований, подразумевает применение параллельно и статистического метода. Эти исследования подвергались серьезному анализу и сравнению, что создало серьезный научный задел для будущих исследований.

Таким образом, пептидные лекарственные средства представляют большой интерес для фармацевтической промышленности. В настоящее время имеется огромный арсенал методов для минимизации недостатков, которые имеют данные фармакологические препараты, что позволяет разрабатывать новые эффективные лекарственные средства для лечения различных заболеваний.

Литература

1. Булгаков С.А. Гексапептид даларгин в клинической гастроэнтерологии: 30-летний опыт использования препарата / С.А. Булгаков // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2016. – Т. 26, № 3. – С. 103-112. – DOI: 10.22416/1382-4376-2016-26-3-103-112.
2. Жуйкова С.Е. Глипролины — регуляторные пептиды с интегративным действием / С.Е. Жуйкова // Интегративная физиология. – 2020. – Т. 1, № 4. – С. 303–316. – DOI: 10.33910/2687-1270-2020-1-4-303-316.
3. Исследование фармакокинетики и биодоступности в создании новых оригинальных лекарственных средств пептидной структуры и их оптимальных лекарственных форм / Е.В. Иванникова, В.П. Жердев, С.С. Бойко и др. // Фармакокинетика и фармакодинамика. – 2013. – № 2. – С. 1–17.
4. Полянский М.А. Основные концепции синтеза пептидов как нового поколения биологически активных препаратов / М.А. Полянский, А.И. Гинак // Известия Санкт-Петербургского государственного технологического института (технического университета). – 2021. – № 58 (84). – С. 62–65.
5. Сломинский, П.А. Пептидные лекарственные средства: возможности, перспективы и ограничения / П.А. Сломинский, М.И. Шадрин // Молекулярная генетика, микробиология и вирусология. – 2018. – Т. 36, № 1. – С. 8–14. – DOI: 10.18821/0208-0613-2018-36-1-8-14.
6. Хавинсон В.Х. Лекарственные пептидные препараты: прошлое, настоящее, будущее / В.Х. Хавинсон // Клиническая медицина. – 2020. – № 98 (3). – С. 165–177. – DOI: 10.30629/0023-2149-2020-98-3-165-177.
7. An assessment tumor targeting ability of (177)Lu labeled cyclic CCK analogue peptide by binding with cholecystikinin receptor / E.H. Cho, J.C. Lim, S.Y. Lee, S.H. Jung // Journal of Pharmacological Sciences. – 2016. – № 131 (3). – P. 209–214. – DOI: 10.1016/j.jphs.2016.06.006.
8. A review on the strategies for oral delivery of proteins and peptides and their clinical perspectives / A. Muheem, F. Shakeel, M.A. Jahangir, M. Anwar et al. // Saudi Pharmaceutical Journal. – 2016. – № 24 (4). – P. 413–428. – DOI: 10.1016/j.jsps.2014.06.004.
9. Development and testing of solid dose formulations containing polysialic acid insulin conjugate: next generation of long-acting insulin / R. Zhang, S. Jain, M. Rowland et al. // Journal of Diabetes Science and Technology. – 2010. – № 4 (3). – P. 532–539. – DOI: 10.1177/193229681000400305.
10. Development of peptide Biopharmaceuticals in Russia / V.I. Deigin, E.A. Poluektova, A.G. Beniashvili et al. // Pharmaceutics. – 2022. – № 14 (4). – P. 716. – DOI: 10.3390/pharmaceutics14040716.
11. Diao L. Pharmacokinetics and pharmacokinetic-pharmacodynamic correlations of therapeutic peptides / L. Diao, B. Meibohm // Clinical Pharmacokinetics. – 2013. – № 52 (10). – P. 855–868. – DOI: 10.1007/s40262-013-0079-0.
12. Evaluation of Neuroprotective and Adjuvant Activities of Diketopiperazine-Based Peptidomimetics / V. Deigin, M. Premyslova, O. Ksenofontova et al. // Chemistry Select. – 2023. – V. 8, № 8. – e202204076. – DOI:10.1002/slct.202204076.
13. Glu-Trp-ONa or its acylated analogue (R-Glu-Trp-ONa) administration enhances the wound healing in the model of chronic skin wounds in rabbits / M.A. Shevtsov, L.V. Smagina, T.A. Kudriavtceva et al. // Drug design, development and therapy. – 2015. – № 9. – P. 1717–1727. – DOI: 10.2147/DDDT.S79665.
14. Greening the synthesis of peptide therapeutics: an industrial perspective / V. Martin, P.H.G. Egelund, H. Johansson et al. // RSC Advances. – 2020. – № 10 (69). – P. 42457–42492. – DOI: 10.1039/d0ra07204d.

15. Introduction of D-Phenylalanine enhanced the receptor binding affinities of gonadotropin-releasing hormone peptides / J. Lu, H.J. Hathaway, M.E. Royce et al. // *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. – 2014. – № 24. – P. 725–730. – DOI: 10.1016/j.bmcl.2013.12.120.
16. Neuroprotective Peptides and New Strategies for Ischemic Stroke Drug Discoveries / L.V. Dergunova, I.B. Filippenkov, S.A. Limborska, N.F. Myasoedov // *Genes*. – 2023. – № 14. – P. 953. – DOI: 10.3390/genes14050953.
17. Population pharmacokinetics of cyclosporine A in Japanese renal transplant patients: comprehensive analysis in a single center / A. Okada, Ushigome, M. Kanamori et al. // *European Journal of Clinical Pharmacology*. – 2017. – № 73 (9). – P. 1111–1119. – DOI: 10.1007/s00228-017-2279-2.