

Московский научно-исследовательский институт глазных болезней им. Гельмгольца

Перспективные технологии в лекарственной терапии глаукомы

О.А. Киселева, д.м.н., А.М. Бессмертный, д.м.н., О.М. Филиппова, к.м.н., Л.В. Якубова, к.м.н.

Адрес для переписки: Александр Маркович Бессмертный, bessmeram@gmail.com

Для цитирования: Киселева О.А., Бессмертный А.М., Филиппова О.М., Якубова Л.В. Перспективные технологии в лекарственной терапии глаукомы // Эффективная фармакотерапия. 2019. Т. 15. № 17. С. 16–23.

DOI 10.33978/2307-3586-2019-15-17-16-23

В статье изложены общие принципы перспективных направлений, касающихся разработки систем доставки лекарственных веществ при глаукоме. Приведены данные об основных наноносителях, новых технологиях ретардированной терапии, методах введения препаратов, обеспечивающих снижение внутриглазного давления, в том числе с помощью контактных линз и внутрикамерных имплантатов. Проанализированы клинические и экспериментальные исследования последних лет, находящиеся на различных фазах оценки эффективности и возможностей долговременной терапии глаукомы.

Ключевые слова: глаукома, внутриглазное давление, нанотехнологии, ретардированная терапия, внутрикамерные имплантаты, контактные линзы

В сложном организме, жизнедеятельность которого осуществляется за счет сбалансированной работы множества систем, любое заболевание не может быть изолированно протекающим автономным процессом. Сложная цепь нейрогуморальных взаимодействий реализует системный ответ на локальные патологические изменения, где бы они ни развивались. Исследования последних лет выявляют новые факты, подтверждающие, что глаукомная нейрооптикопатия является частным следствием системных процессов – дегенеративных изменений соединительной и нервной

тканей, дисрегуляции сосудистой системы и др.

Возможно, через несколько десятилетий глаукома перестанет быть хроническим заболеванием и избавиться от нее с помощью нескольких таблеток станет обычным делом. Однако в настоящее время и ближайшей перспективе регулярное применение лекарственных средств (ЛС), направленных на снижение внутриглазного давления (ВГД), – единственная стратегия, замедляющая прогрессирование глаукомного процесса. Необходимость ежедневных неоднократных инстилляций существенно снижает комплаентность

пациентов, а развитие локальных и системных побочных проявлений препаратов, особенно при полипрагмазии, требует хирургического лечения. Назрела необходимость во внедрении новых подходов к лекарственной терапии глаукомы, основанной на следующих принципах:

- отсутствие побочных системных и локальных воздействий;
- пролонгация действия активного вещества;
- разработка систем программируемого высвобождения препарата;
- использование таргетных технологий.

По указанным направлениям активно проводятся отечественные и зарубежные исследования. Одни из них находятся в дебютной стадии, другие приближаются к финальным фазам, за которыми последует серийное внедрение разработок. Помимо изысканий принципиально новых фармакологических соединений с локальной гипотензивной эффективностью проводятся работы по оптимизации применения хорошо зарекомендовавших себя групп препаратов. Речь идет об аналогах простагландинов/простаминов (латанопрост, травопрост, тафлупрост, биматопрост), бета-блокаторах (тимолол и бета-

ксолон), альфа-адреностимуляторе бримонидине, ингибиторах карбоангидразы (дорзоламид, бринзоламид).

Разработки, касающиеся введения ЛС в офтальмологии, как и в медицине в целом, охватывают различные направления – от транскутанных (безыгольные инъекторы и др.) до генной терапии (векторные конъюгаты с вирусными носителями и др.) [1]. Одним из наиболее перспективных считаются работы по системам доставки – лекарственным формам, доставляющим лекарственное вещество в пораженный участок организма – орган, ткань, клетку-мишень – в точно регулируемых количествах, с управляемым высвобождением лекарственного вещества. В системах доставки активное вещество находится во взаимодействии с другим веществом либо устройством для введения лекарственного средства. Например, изучаются назальные ингаляции для введения вакцин, анальгетиков, а также ЛС для лечения заболеваний центральной нервной системы. Это актуально для лечения глаукомной нейрооптикопатии; имплантация микроципов, управляющих точным дозированием высвобождающегося лекарственного вещества (идеально подходит для ретардированной гипотензивной терапии); наномолекулярные системы доставки (перспективны как для гипотензивной, так и для нейропротекторной терапии при глаукоме). Среди способов контролируемой доставки ЛС прогрессивным представляется использование коллоидных носителей с пролонгированным высвобождением лекарственного средства, включенного в биodeградируемые и биосовместимые носители: полимерные наночастицы, липосомы, жировые микроэмульсии и др.

Наночастицы как основа системы доставки лекарств способны улучшить такие биофармацевтические свойства, как абсорбция лекарственного вещества, его фармакодинамика, метаболизм,

элиминация. Наночастицы проникают практически через все защитные системы организма, через стенки сосудов кровеносной системы и кожу, что увеличивает биодоступность ЛС.

Новыми молекулярными структурами, которые используются в качестве наноносителей и наноконтейнеров, признаны нанокристаллы, полимерные наночастицы, липосомы, наноэмульсии, мицеллы, дендримеры, наносферы и нанотрубки. Размеры, растворимость и заряд поверхности наноструктур оказывают существенное влияние на фармакокинетику [2].

Например, такая форма наночастиц, как нанокристаллы, используется для улучшения биодоступности плохо растворимых ЛС. Нанокристаллы представляют собой тип полупроводниковых наночастиц, обладающих электрическими, оптическими, флуоресцентными и другими свойствами, обеспечивающими возможность целенаправленной доставки ЛС [3].

Липосомы – микрочастицы резервуарного типа, представляющие собой одно- или многослойные фосфолипидные микрокапсулы, внутри которых находится водная камера. Система доставки на основе липосом дает возможность увеличить растворимость и терапевтическую эффективность лекарственного вещества [4]. Новой системой доставки, сочетающей полимерную и липидную основу, являются липосомы в микросферах. Система представляет собой липосомы, инкапсулированные в микросферы из биodeградируемого полимера. Высвобождение липосом из микросфер происходит с контролируемой скоростью после определенного периода [3]. Наночастицы на полимерной основе (изготовленные на основе биodeградируемых материалов) являются важной областью исследований в отношении направленной доставки ЛС и генных конструкций [5]. Для создания основ полимерных наночастиц применяют полимолочную и по-

лигликолевую кислоты, полиэтиленгликоль, поликапролактон, различные сополимеры и др. [4]. Наночастицы используются для доставки гидрофильных и гидрофобных лекарств, белков, вакцин, а также биологических макромолекул [5].

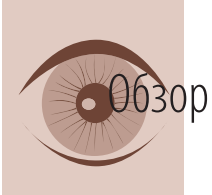
Полимерные мицеллы применяются в качестве систем доставки гидрофобных молекул, улучшая их растворимость, а также как природные аналоги транспортных систем адресной доставки лекарств [4]. Мицеллы представляют собой сферические наночастицы, спонтанно образованные из амфифильных сополимеров в водной среде в присутствии сурфактанта. Мицелла включает ядро, образованное гидрофобными фрагментами полимерных молекул, которое служит наноконтейнером для лекарственного вещества, и «корону» (оболочку), образованную гидрофильными ветвями полимера, обращенными в водную среду [1].

В качестве альтернативы используют системы доставки на основе макромолекул дендримеров, лекарственные вещества к которым присоединяются путем образования различных связей, в том числе ковалентных. Дендримеры обладают рядом особых свойств:

- ✓ предсказуемость, контролируемость и воспроизводимость с высокой точностью размеров макромолекул;
- ✓ способность к высокоизбирательной инкапсуляции и иммобилизации низкомолекулярных веществ с образованием супрамолекулярных конструкций «гость – хозяин» [6].

Дендримеры эффективно захватываются из желудочно-кишечного тракта, и более 99% введенной дозы может быть выведено за 24 часа [5].

Наносферы – частицы монокристаллического типа, получаемые из природных или синтетических полимеров, выполняющих роль матрикса, который имеет твердое или аморфное состояние и способен образовывать поры, вследствие чего в нем легко дисперги-



руется лекарственное вещество [4]. К представителям наносфер относятся фуллерены C60 с упорядоченно расположенными на их поверхности химическими группами (группы могут быть подобраны так, чтобы связываться с заранее выбранными биологическими мишенями) [6, 7].

Одно из последних направлений – многослойные и однослойные углеродные нанотрубки. Полые углеродные нанотрубки используются в качестве систем доставки лекарственных веществ за счет встраивания различных функциональных групп [8].

Системы доставки ЛС с целенаправленным высвобождением обеспечивают специфическое взаимодействие ЛС с фармакологической мишенью в концентрациях, не оказывающих токсических побочных эффектов. Вследствие избирательного накопления в патологическом очаге лекарственного вещества повышается его эффективность, уменьшается расход, устраняется возможное нежелательное действие на здоровые органы и ткани. Актуализация систем программируемого высвобождения действующих агентов в последние годы увенчалась успехом в офтальмологии и привела к внедрению в клиническую практику субконъюнктивных, интракамерных, интравитреальных имплантатов, а также разработке различных неинвазивных конструкций – контактных линз, склеральных колец, обтурационных полимерных носителей. Не забыты и «классические» субконъюнктивные и супрацилиарные инъекции, инстилляций капель и гелей, в которых активные компоненты фиксируются на новых носителях.

Общий принцип действия различных технологичных ретардированных форм заключается в дозированном высвобождении гипотензивного вещества или иного ЛС в течение нескольких недель или даже месяцев, что избавляет пациента от ежедневных инстилляций.

От 50 до 59% пациентов с глаукомой в США в стремлении избежать частого использования ЛС выражают готовность к использованию новых методов: 59% больных согласны носить контактные линзы, 51% готовы к установке колец и 57% – обтураторов, 52% останавливают выбор на субконъюнктивных инъекциях. В результате аналогичного опроса пациентов в Сингапуре получены схожие результаты: 154 (61,6%) пациента согласны на субконъюнктивное введение препаратов, 143 (57,2%) выбрали внутрикамерный способ введения, на использовании имплантатов-обтураторов слезного канала остановили выбор 158 (63,2%) больных [9, 10].

В связи с этим в многочисленных лабораторных исследованиях с различной степенью готовности продолжаются поиск и разработка носителей активных лекарственных компонентов, применяемых в гипотензивной терапии глаукомы, способных удлинить время нахождения в конъюнктивной полости до нескольких недель и даже месяцев.

Одним из новых средств доставки являются так называемые стимул-чувствительные гидрогели – гидрофильная трехмерная полимерная структура, способная впитывать большое количество воды или биологических жидкостей при изменении кислотности или температуры. А. Dubey и Р. Prabhu использовали стимул-чувствительный гидрогель в эксперименте для доставки тимолола и бримонидина [11]. В гидрогель помещались как изолированные 0,5%-ные растворы тимолола и бримонидина, так и их 0,25–0,5%-ные комбинации. Для контроля использовалась инфракрасная спектроскопия, с помощью которой доказано отсутствие взаимодействия между ЛС и полимером. Элиминация препаратов составила до 90% за восемь часов. Максимальное снижение ВГД (до 13 мм рт. ст.) достигнуто при использовании в гидрогеле комбинации тимолола 0,25%

и бримонидина 0,5%. Гипотензивный эффект этой комбинации сохранялся до 12 часов, при этом гидрогелевые мембраны не вызывали раздражения глаз кроликов, на глазной поверхности не выявлено признаков воспаления или аллергических реакций.

Новая система доставки, состоящая из термочувствительного гидрогелевого носителя и полимерных микросфер с лекарственным покрытием, изучена в исследовании М. V. Fedorchak и соавт. [12]. В эксперименте на кроликах сравнивали гипотензивную эффективность бримонидина при различных способах введения: однократное местное применение системы с бримонидином и его инстилляций в конъюнктивную полость два раза в сутки. В течение всего срока наблюдения (28 дней) существенной разницы в снижении ВГД между группами не зафиксировано. При этом отмечалась значительно меньшая системная абсорбция препарата. Несколько исследовательских групп проводят серии работ, в которых для доставки препаратов, снижающих офтальмотонус, таких как дорзоламид, тимолол, бримонидин, латанопроп, был выбран хитозан – катионный полисахаридный биополимер с мукоадгезивными свойствами, то есть способностью к тесному и прочному контакту со слизистыми оболочками, в частности к конъюктиве [13–17]. Так, в исследовании G. O. Fulgencio и соавт. в один глаз кролика помещали хитозановую пленку с тимололом, в другой два раза в день инстиллировали 0,5%-ный раствор тимолола [14]. В течение двух недель не отмечалось разницы в снижении ВГД между опытными и контрольными глазами. Хитозановые наночастицы исследуются и как новая система доставки бетаксолола с контролируемым высвобождением для лечения глаукомы [18].

Y. H. Cheng и соавт. изучали гидрогель на основе хитозана для доставки латанопроста [16]. При однократном применении у кро-

ликов наблюдали существенное снижение ВГД в течение семи дней, при этом пролонгация гипотензивного эффекта продолжалась до 21 дня.

Многим исследователям представляется перспективным использование для доставки гипотензивных препаратов комбинации полимеров и коллоидных систем [19]: липосом [20–24], ниосом [25, 26], кубосом [27], микроэмульсий [28], наноэмульсий [29–31] и наночастиц [32–38]. За счет медленного высвобождения лекарственных препаратов ученым удастся значительно пролонгировать время нахождения активного вещества в глазу. Так, используя липосомы с латанопростом, J.V. Natarajan и соавт. получили более выраженное снижение ВГД у кроликов в течение 90 дней по сравнению с ежедневными инстилляциями препарата [22]. К сожалению, все работы, посвященные новым носителям, в настоящее время находятся в экспериментальной фазе и пока далеки от клинического применения.

Более ранними являются исследования пролонгации периода применения ЛС с помощью различных типов контактных линз. Такие разработки обладают рядом преимуществ. Среди них можно выделить неинвазивность метода, готовность пациентов следовать давно известной контактной коррекции, возможность комбинированного лечения глаукомы и коррекции аметропий, отработанность технологий лекарственной импрегнации носителя и др. Попытки насыщения контактных линз лекарственными растворами начались еще в 1960-х гг. Эти методы совершенствовались с появлением новых материалов. Возможность изготовления линз с насыщением необходимой концентрацией гипотензивных средств значительно увеличилась с появлением гидрофильных материалов с повышенным влагосодержанием.

Мягкие контактные линзы могут быть пропитаны гипотензив-

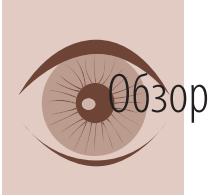
ным веществом, которое через слезную пленку адсорбируется роговицей. J.B. Ciolino и соавт. использовали контактные линзы (КЛ) с латанопростом у обезьян. Ученые сравнивали гипотензивную эффективность КЛ с низким содержанием латанопроста, КЛ с высоким содержанием латанопроста и инстилляций латанопроста один раз в сутки [39]. На пятый день лечения пиковое снижение ВГД составило 6,6 мм рт. ст. на фоне инстилляций, 6,7 мм рт. ст. – при использовании КЛ с низкой концентрацией латанопроста, 11,1 мм рт. ст. – при использовании КЛ с высокой концентрацией латанопроста. Кроме того, было установлено, что в случае применения КЛ ВГД было более стабильным в течение суток, чем при инстилляционном режиме.

C.C. Peng и соавт. применили силиконовые контактные линзы у собак с глаукомой [40]. КЛ были пропитаны тимололом и витамином Е, который должен был продлить время высвобождения препарата. КЛ применяли ежедневно на один глаз, показатели офтальмотонуса другого глаза сравнивали с опытным. Уровни снижения ВГД при использовании контактных линз ($5,02 \pm 0,83$ мм рт. ст.) и закапывании капель ($4,64 \pm 0,41$ мм рт. ст.) были сопоставимы.

F.A. Maulvi и соавт. решили проблему низкого насыщения контактных линз и быстрого высвобождения из них раствора тимолола с помощью включения наночастиц золота в структуру линзы при ее изготовлении. Кинетика высвобождения тимолола в эксперименте *in vivo* на глазах кроликов показала более длительный гипотензивный эффект (72 часа) при одинаковых условиях насыщения раствором тимолола линз с золотыми наночастицами и без них. Кроме того, результаты исследования фармакокинетики тимолола продемонстрировали большие концентрации гипотензивного агента в конъюнктиве и цилиарном теле [41].

Из неинвазивных методов пролонгированной доставки антиглаукоматозных препаратов нужно отметить использование окулярных колец, из которых первым устройством для доставки, разрешенным к клиническому применению в США, был Ocusert (1974 г.) производства компании Alza Corporation's (США) [42]. Кольцо размещалось в нижнем своде и содержало пиллокарпин в оболочке из полиэтиленвинилацетата. Препарат высвобождался в течение семи дней. Однако существенным недостатком изделия стал дискомфорт, из-за которого только 56% пациентов смогли пользоваться устройством свыше трех месяцев. В результате Ocusert был снят с производства.

В настоящее время компания ForSight VISION5 (подразделение фирмы Allergan, США) завершила второй этап клинических испытаний современной модели кольца, содержащего 13 мг биматопроста, встроенного в силиконовую матрицу [43]. Кольцо диаметром от 24 до 29 мм и толщиной 1 мм размещается в конъюнктивальном своде на 180 дней. В исследование были включены 130 пациентов с первичной открытоугольной глаукомой (ПОУГ) и глазной гипертензией, у всех пациентов ВГД было компенсировано на одном препарате. Больные были разделены на две группы: в одной ($n = 64$) в конъюнктивальную полость вводили кольцо с биматопростом и два раза в день закапывали препараты искусственной слезы, в другой ($n = 66$) использовали кольцо с плацебо и инстилляцией 0,5%-ного раствора тимолола два раза в день. Среднее снижение ВГД в первой группе (биматопрост) составило от 3,2 до 6,4 мм рт. ст., что было сопоставимо с результатом, полученным во второй группе (тимолол), – от 4,2 до 6,4 мм рт. ст. Существенным недостатком предложенного метода была дислокация колец у 15 пациентов (всего 28 дислокаций, причем у одного больного их было семь).



При выявлении дислокации (вплоть до полного выпадения) пациенты самостоятельно обращались к врачу и кольца заменялись. К шести месяцам кольца оставались у 88,5% пациентов (у нескольких они были удалены в различные сроки наблюдения из-за дискомфорта и побочных осложнений).

Оригинальное решение применения ретардированных форм аналогов простагландинов подготовлено в США. На фармацевтическом рынке ожидается появление двух видов обтураторов слезного канальца. Один из них ОТХ-ТР производства фирмы Ocular Therapeutix Inc. (США) содержит травопрост, в другом – Latanoprost-PPDS производства компании Mati Therapeuticx Inc. (США) действующим агентом является латанопрост.

ОТХ-ТР состоит из микрочастиц полактида, содержащих травопрост без консерванта, заключенный в рассасываемый стержень из полиэтиленгликоля. Стержень помещается в нижний или верхний слезный канал, за счет последующего увеличения объема имплантата достигается стабильность его положения. Биодеструкция обтуратора происходит в течение 90 дней. В стержень также добавляют флуоресцеин, который позволяет установить наличие обтуратора при помощи осмотра в синем свете. На сайте компании Ocular Therapeutix Inc. размещена информация о проведении третьей фазы клинических исследований [44].

S.A. Perera и соавт. сообщают о результатах использования ОТХ-ТР у 17 пациентов (26 глаз) с ПОУГ и глазной гипертензией [45]. При контроле офтальмотонуса через десять дней зафиксировано среднее снижение ВГД от исходного уровня на 24%, на 6,2 (23%), 5,4 (21%), 7,5 (28%) мм рт. ст. в восемь, десять и 16 часов соответственно. Уменьшение объема обтуратора вследствие биодеструкции на 30-й день в среднем составило 42%, при среднем сни-

жении ВГД на 15,6% от исходного уровня.

Обтуратор Latanoprost-PPDS сделан из силикона, внутри которого размещено полимерное ядро с латанопростом. Обтуратор, как и ОТХ-ТР, помещается в какой-либо из слезных канальцев. На сайте компании-производителя Mati Therapeutics Inc. сообщается, что при использовании обтуратора среднее снижение ВГД составило 20% через 12 недель от начала лечения [46]. Клинический этап работы был проведен в рамках второй фазы клинических исследований, в нем приняли участие 160 больных первичной открытоугольной глаукомой.

Инъекционное введение субстанций, содержащих различные виды полимерных носителей и активного вещества, – относительно безопасный способ замены частых инстилляций гипотензивных препаратов.

В экспериментальной работе J. Fu и соавт. [47] кроликам (без моделирования глаукомы) проводилась инъекция микрочастиц, представляющих собой инкапсулированные молекулы дорзоламида и сополимер молочной и гликолевой кислот. О гипотензивном эффекте субконъюнктивальных инъекций дорзоламида свидетельствовало среднее снижение ВГД по сравнению с контрольным глазом на $4,06 \pm 1,53$ мм рт. ст. Гипотензивный эффект сохранялся в течение 35 дней.

Для оценки элиминации субконъюнктивального депо латанопроста у кроликов F. Корр и соавт. применяли метод магнитно-резонансной томографии (МРТ) [48]. Деграцию определяли количественно с использованием объемного анализа. Было установлено уменьшение объема на 82% в течение 3–21 недели после имплантации депонированного ЛС. Таким образом, авторы доказали возможность использования МРТ для неинвазивного контроля процедуры рассасывания биодegradуемых субконъюнктивальных депо препаратов.

Во многих исследованиях по изучению субконъюнктивальных введений гипотензивных препаратов с пролонгированным действием отмечается хорошая переносимость инъекций в отсутствие признаков воспаления. Так, E. Lavik и соавт. изучали рассасывание микросфер с тимололом, которые были введены субконъюнктивально кроликам (без моделирования глаукомы) [49]. Целью работы было изучение биодоступности препарата, для чего после введения микросфер измерялась концентрация тимолола в слезе, водянистой влаге, стекловидном теле и сыворотке крови. В водянистой влаге и слезе тимолол определялся вплоть до 90 суток с момента начала исследования и отсутствовал в сыворотке крови в течение всего эксперимента. Значительное снижение ВГД наблюдалось с 21-го по 56-й день после инъекции. Отсутствие местного воспаления подтверждено гистологическим исследованием.

T. Wong и соавт. провели клинические исследования эффективности однократной субконъюнктивальной инъекции латанопроста с липосомами у шести пациентов с ПОУГ и глазной гипертензией [50]. Через час ВГД снизилось с $27,6 \pm 3,3$ до $14,5 \pm 3,3$ мм рт. ст. Стойкий результат – клинически и статистически значимое снижение ВГД ($\geq 20\%$) наблюдался также через три месяца после инъекции. Разновидностью долговременной инъекционной терапии при глаукоме являются супрацилиарные инъекции, эффективность и безопасность которых при создании депонирования препарата изучали Y.C. Kim и соавт. [51]. Микроиглой кроликам вводили Sulprostone (аналог простагландина) и бримонидин. Такой метод введения позволяет в 100 раз уменьшить дозу лекарства, а следовательно, сократить количество побочных реакций. Осложнений при использовании супрацилиарного пути введения ЛС не зарегистрировано. Уровень

снижения ВГД соответствовал таковому при использовании инстилляционного способа применения препаратов.

Американские ученые также исследовали гипотензивный эффект бримонидина при супрацилиарном введении препарата микроиглой кроликам [52]. Однократная инъекция микросфер с высокой дозой бримонидина (0,9 мг) и полимолочной кислоты приводила к устойчивому снижению ВГД вплоть до одного месяца после процедуры.

Введение интракамерных имплантатов является микроинвазивной процедурой, которая в отношении эффективности должна иметь доказанное преимущество перед другими способами доставки гипотензивных препаратов для лечения глаукомы. В последние годы определенных успехов добились три компании, разрабатывающие интракамерные имплантаты с простагландинами: Allergan (Ирландия), Glaukos Corp. (США), Envisia Therapeutics (США). Первая использует биматопрост, две другие – травопрост. Интересное экспериментальное исследование проведено S.S. Lee и соавт. [53]. Группе из шести макаков ежедневно инстиллировали однократно латанопрост 0,005% плюс дважды в день фиксированную комбинацию дорзоламид 2%/тимолол 0,5%. На пятой неделе вместо латанопроста использовали биматопрост 0,03% однократно. Инстилляции дорзоламида 2%/тимолола 0,5% дважды в день были продолжены. На восьмой неделе в переднюю камеру трех животных был введен имплантат BimSR, содержащий биматопрост, топическая терапия была продолжена во всех глазах. На 12-й неделе всю инстилляционную терапию отменили и еще в течение четырех недель контролировали ВГД. В результате инстилляционной терапии при исходном офтальмотонусе 19,8 мм рт. ст. среднее ВГД на фоне применения латанопроста/дорзоламида/тимолола

составило 15,7 и 14,2 мм рт. ст. – при замене латанопроста биматопростом. После введения имплантата BimSR среднее ВГД с девятой по 12-ю неделю достигло 10,8 мм рт. ст. Интересно, что после полной отмены препаратов ВГД в глазах с BimSR оставалось ниже, чем в контрольных, – 15,8 против 20,2 мм рт. ст. на 14–16-й неделях.

Имплантат Bimatoprost SR с планируемой длительностью биодеградации в течение шести и более месяцев вводится в переднюю камеру с помощью специального аппликатора. R.A. Lewis и соавт. приводят данные о 75 пациентах с ПОУГ, которым в один глаз вводили Bimatoprost SR с различными дозами ЛС (6, 10, 15 или 20 мкг), а в другой – один раз в день инстиллировали биматопрост 0,03% [54]. Через 16 недель среднее снижение ВГД составило 7,2, 7,4, 8,1, 9,5 мм рт. ст. (при использовании соответствующих доз) и 8,4 мм рт. ст. при закапывании капель. На 16-й неделе и через шесть месяцев после процедуры в 91 и 71% случаев соответственно не потребовалось дополнительной терапии. Побочные эффекты после имплантации в виде гиперемии конъюнктивы имели место только в первые два дня.

Научные статьи о применении имплантатов с травопростом на момент написания статьи отсутствовали, однако на сайтах компаний-производителей размещена информация о проведении второй фазы клинических испытаний.

Для контроля ВГД в клинических условиях монотерапии не всегда достаточно. В то же время в научной литературе, посвященной нанотехнологичным системам доставки гипотензивных лекарственных препаратов при глаукоме, приведены результаты исследований моносубстанции. Поэтому оригинальная работа К.Е. Samy и соавт. о перспективной разработке интракамерного имплантата, содержащего два гипотензивных препарата, не могла остаться незамеченной [55]. Ученые раз-

работали имплантат из поликапролактона, который обеспечивает высвобождение двух глазных гипотензивных агентов, тимолола малеата и тартрата бримонидина. Два тонкопленочных отсека прикреплены к V-образному устройству совместной доставки с использованием пленок толщиной 20 и 40 мкм для отсеков бримонидина и тимолола соответственно. Пустые или загруженные ЛС устройства имплантировались интракамерно нормотензивным кроликам на срок до 13 недель с еженедельными измерениями ВГД и определением кинетики высвобождения *in vitro* и после вывода животных из эксперимента.

В течение 13 недель применение устройства совместной доставки, загруженного препаратом, приводило к статистически значимому кумулятивному снижению ВГД по сравнению с контрольными глазами. Прибор содоставки продемонстрировал профиль высвобождения двух гипотензивных агентов в течение 60 дней. Применение устройства позволило значительно снизить ВГД на $3,4 \pm 1,6$ мм рт. ст. в течение 13 недель.

■ ■ ■

Разработка и внедрение в клиническую практику современных систем доставки ЛС открывают новые перспективы в терапии глаукомы. Среди преимуществ нанотехнологий следует отметить применение ретардированных форм гипотензивных препаратов с программируемым профилем фармакодинамики, возможность таргетной доставки активного агента к патологическим тканям и структурам глаза, возможность коррекции генетических сбоев. Вероятно, не все исследования и технологии будут реализованы на фармакологическом рынке в ближайшее время, но можно прогнозировать, какие научные разработки и технологии в обозримой перспективе сделают лечение глаукомы более эффективным и безопасным. 📌

Литература

1. Ивонин А.Г., Пименов Е.В., Оборин В.А. и др. Направленный транспорт лекарственных препаратов: современное состояние вопроса и перспективы // Известия Коми Научного центра УрО РАН. 2012. Т. 1. № 9. С. 46–54.
2. Сысыев Б.Б., Ахмедов Н.М., Самошина Е.А. и др. Современные аспекты применения нанотехнологий при разработке лекарственных форм нового поколения (обзор) // Разработка и регистрация лекарственных средств. 2015. Т. 11. № 2. С. 88–96.
3. Гордеева В.В., Аксенова Г.И., Васильева И.Б., Мурашкина И.А. Лекарственные формы с регулируемым высвобождением. Ч. 1. Системы доставки. Иркутск: Рекламно-полиграфическая фирма «Весь Иркутск», 2012.
4. Леонова М.В., Белоусов Ю.Б. Лекарственные формы с модифицированным высвобождением и системы доставки лекарств. М.: Литтерра, 2011.
5. Лампрехт А. Нанолечение. Концепции доставки лекарств в нанонауке / Пер. с англ. О.В. Таратина; науч. ред. Н.Л. Клячко. М.: Научный мир, 2010.
6. Инновационные технологии и оборудование фармацевтического производства / под ред. Н.В. Менюшиной. М., 2013.
7. Andrievsky G.V., Klochkov V.K., Derevyanchenko L.I. Is C60 fullerene molecule toxic?! // Fullerenes, Nanotubes and Carbon Nanostructures. 2005. Vol. 13. № 4. P. 363–376.
8. Газит Э. Нанобиотехнология: необъятные перспективы развития / Пер. с англ. А.Е. Соловченко; науч. ред. Н.Л. Клячко. М.: Научный мир, 2011.
9. Varadaraj V., Kahook M.Y., Ramulu P.Y., Pitha I.F. Patient acceptance of sustained glaucoma treatment strategies // J. Glaucoma. 2018. Vol. 27. № 4. P. 328–335.
10. Киселева О.А., Бессмертный А.М., Якубова Л.В. Новые технологии доставки гипотензивных препаратов в лечении глаукомы // Российский офтальмологический журнал. 2018. Т. 11. № 4. С. 103–107.
11. Dubey A., Prabhu P. Formulation and evaluation of stimulisensitive hydrogels of timolol maleate and brimonidine tartrate for the treatment of glaucoma // Int. J. Pharm. Investig. 2014. Vol. 4. № 3. P. 112–118.
12. Fedorchak M.V., Conner I.P., Schuman J.S. et al. Long term glaucoma drug delivery using a topically retained gel/microsphere eye drop // Sci. Rep. 2017. Vol. 7. № 1. P. 8639.
13. Wadhwa S., Paliwal R., Paliwal S.R., Vyas S.P. Hyaluronic acid modified chitosan nanoparticles for effective management of glaucoma: development, characterization, and evaluation // J. Drug Target. 2010. Vol. 18. № 4. P. 292–302.
14. Fulgencio G.O., Viana F.A., Ribeiro R.R. et al. New mucoadhesive chitosan film for ophthalmic drug delivery of timolol maleate: in vivo evaluation // J. Ocul. Pharmacol. Ther. 2012. Vol. 28. № 4. P. 350–358.
15. Ibrahim M.M., Abd-Elgawad A.H., Soliman O.A., Jablonski M.M. Natural bioadhesive biodegradable nanoparticle-based topical ophthalmic formulations for management of glaucoma // Transl. Vis. Sci. Technol. 2015. Vol. 4. № 3. P. 12–16.
16. Cheng Y.H., Tsai T.H., Jhan Y.Y. et al. Thermosensitive chitosan-based hydrogel as a topical ocular drug delivery system of latanoprost for glaucoma treatment // Carbohydr. Polym. 2016. Vol. 144. P. 390–399.
17. Gupta S., Vyas S.P. Carbopol/chitosan based pH triggered in situ gelling system for ocular delivery of timolol maleate // Sci. Pharm. 2010. Vol. 78. № 4. P. 959–976.
18. Li J., Tian S., Tao Q. et al. Montmorillonite/chitosan nanoparticles as a novel controlled-release topical ophthalmic delivery system for the treatment of glaucoma // Int. J. Nanomedicine. 2018. Vol. 13. P. 3975–3987.
19. Митрофанова И.Ю., Сысыев Б.Б. Технология получения и анализ раствора с бишофитом для применения в офтальмологии // Бюллетень Волгоградского научного центра ПАМН. 2008. № 4. С. 22.
20. Li H., Liu Y., Zhang Y. et al. Liposomes as a novel ocular delivery system for brinzolamide: in vitro and in vivo studies // AAPS Pharm. Sci. Tech. 2016. Vol. 17. № 3. P. 710–717.
21. Huang Y., Tao Q., Hou D. et al. A novel ion-exchange carrier based upon liposome-encapsulated montmorillonite for ophthalmic delivery of betaxolol hydrochloride // Int. J. Nanomedicine. 2017. Vol. 12. P. 1731–1745.
22. Natarajan J.V., Ang M., Darwitan A. et al. Nanomedicine for glaucoma: liposomes provide sustained release of latanoprost in the eye // Int. J. Nanomedicine. 2012. Vol. 7. P. 123–131.
23. Mokhtar I.M., Tawfique S.A., Mahdy M.M. Liposomal diltiazem HCl as ocular drug delivery system for glaucoma // Drug Dev. Ind. Pharm. 2014. Vol. 40. № 6. P. 765–773.
24. Kouchak M., Malekhamadi M., Bavarsad N. et al. Dorzolamide nanoliposome as a long action ophthalmic delivery system in open angle glaucoma and ocular hypertension patients // Drug Dev. Ind. Pharm. 2018. Vol. 44. № 8. P. 1239–1242.
25. Hasan A.A. Design and in vitro characterization of small unilamellar niosomes as ophthalmic carrier of dorzolamide hydrochloride // Pharm. Dev. Technol. 2014. Vol. 19. № 6. P. 748–752.
26. Hashemi Dehaghi M., Haeri A., Keshvari H. et al. Dorzolamide loaded niosomal vesicles: comparison of passive and remote loading methods // Iran J. Pharm. Res. 2017. Vol. 16. № 2. P. 413–422.
27. Huang J., Peng T., Li Y. et al. Ocular cubosome drug delivery system for timolol maleate: preparation, characterization, cytotoxicity, ex vivo, and in vivo evaluation // AAPS Pharm. Sci. Tech. 2017. Vol. 18. № 8. P. 2919–2926.
28. Li C.C., Abrahamson M., Kapoor Y., Chauhan A. Timolol transport from microemulsions trapped in HEMA gels // J. Colloid Interface Sci. 2007. Vol. 315. № 1. P. 297–306.
29. Morsi N., Ibrahim M., Refai H., El Sorogy H. Nanoemulsion-based electrolyte triggered in situ gel for ocular delivery of acetazolamide // Eur. J. Pharm. Sci. 2017. Vol. 104. P. 302–314.
30. Lallemand F., Daull P., Benita S. et al. Successfully improving ocular drug delivery using the cationic nanoemulsion, novasorb // J. Drug Deliv. 2012.
31. Ammar H.O., Salama H.A., Ghorab M., Mahmoud A.A. Nanoemulsion as a potential ophthalmic delivery system for dorzolamide hydrochloride // AAPS Pharm. Sci. Tech. 2009. Vol. 10. № 3. P. 808–819.
32. Shokry M., Hathout R.M., Mansour S. Exploring gelatin nanoparticles as novel nanocarriers for Timolol Maleate: Augmented in-vivo efficacy and safe histological profile // Int. J. Pharm. 2018. Vol. 545. № 1–2. P. 229–239.

33. El-Salamouni N.S., Farid R.M., El-Kamel A.H., El-Gamal S.S. Nanostructured lipid carriers for intraocular brimonidine localisation: development, in-vitro and in-vivo evaluation // J. Microencapsul. 2018. Vol. 35. № 1. P. 102–113.
34. Ilka R., Mohseni M., Kianirad M. et al. Nanogel-based natural polymers as smart carriers for the controlled delivery of timolol maleate through the cornea for glaucoma // Int. J. Biol. Macromol. 2018. Vol. 109. P. 955–962.
35. Ikuta Y., Aoyagi S., Tanaka Y. et al. Creation of nano eye-drops and effective drug delivery to the interior of the eye // Sci. Rep. 2017. Vol. 7. ID44229.
36. Park C.G., Kim Y.K., Kim S.N. et al. Enhanced ocular efficacy of topically-delivered dorzolamide with nanostructured mucoadhesive microparticles // Int. J. Pharm. 2017. Vol. 522. № 1–2. P. 66–73.
37. Afify E.A.M.R., Elsayed I., Gad M.K. et al. Enhancement of pharmacokinetic and pharmacological behavior of ocular dorzolamide after factorial optimization of self-assembled nanostructures // PLoS One. 2018. Vol. 13. № 2. P. e0191415.
38. Lambert W.S., Carlson B.J., van der Ende A.E. et al. Nanosponge-mediated drug delivery lowers intraocular pressure // Transl. Vis. Sci. Technol. 2015. Vol. 4. № 1. P. 1.
39. Ciolino J.B., Ross A.E., Tulsan R. et al. Latanoprost-eluting contact lenses in glaucomatous monkeys // Ophthalmology. 2016. Vol. 123. № 10. P. 2085–2092.
40. Peng C.C., Ben-Shlomo A., Mackay E.O. et al. Drug delivery by contact lens in spontaneously glaucomatous dogs // Curr. Eye Res. 2012. Vol. 37. № 3. P. 204–211.
41. Maulvi F.A., Patil R.J., Desai A.R. et al. Effect of gold nanoparticles on timolol uptake and its release kinetics from contact lenses: in vitro and in vivo evaluation // Acta Biomater. 2019. Vol. 86. P. 350–362.
42. Stewart R.H., Novak S. Introduction of the ocusert ocular system to an ophthalmic practice // Ann. Ophthalmol. 1978. Vol. 10. № 3. P. 325–330.
43. Brandt J.D., Sall K., DuBiner H. et al. Six-month intraocular pressure reduction with a topical bimatoprost ocular insert. Results of a phase II randomized controlled study // Ophthalmology. 2016. Vol. 123. № 8. P. 1685–1694.
44. Ocular therapeutix is currently enrolling patients in a phase 3 trial with OTX-TP. <https://www.ocutx.com/research/otx-tp/>
45. Perera S.A., Ting D.S., Nongpiur M.E. et al. Feasibility study of sustained-release travoprost punctum plug for intraocular pressure reduction in an Asian population // Clin. Ophthalmol. 2016. № 10. P. 757–764.
46. Mati Therapeutics Inc. Announces Initiation of Phase II Study. <http://www.matitherapeutics.com/about/press/compare-latanoprost-to-timolol>
47. Fu J., Sun F., Liu W. et al. Subconjunctival delivery of dorzolamide-loaded poly(ether-anhydride) microparticles produces sustained lowering of intraocular pressure in rabbits // Mol. Pharm. 2016. Vol. 13. № 9. P. 2987–2995.
48. Kopp F., Eickner T., Polei S. et al. Ultrahigh field MR imaging of a subconjunctival anti-glaucoma drug delivery system in a rabbit model // Sci. Rep. 2017. Vol. 7. № 1. P. 15780.
49. Lavik E., Kuehn M.H., Shoffstall A.J. et al. Sustained delivery of timolol maleate for over 90 days by subconjunctival injection // J. Ocul. Pharmacol. Ther. 2016. Vol. 32. № 10. P. 642–649.
50. Wong T.T., Novack G.D., Natarajan J.V. et al. Nanomedicine for glaucoma: sustained release latanoprost offers a new therapeutic option with substantial benefits over eyedrops // Drug Deliv. Transl. Res. 2014. Vol. 4. № 4. P. 303–309.
51. Kim Y.C., Edehauser H.F., Prausnitz M.R. Targeted delivery of anti-glaucoma drugs to the supraciliary space using microneedles // Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 2014. Vol. 55. № 11. P. 7387–7397.
52. Chiang B., Kim Y.C., Doty A.C. et al. Sustained reduction of intraocular pressure by supraciliary delivery of brimonidine-loaded poly(lactic acid) microspheres for the treatment of glaucoma // J. Control Release 2016. Vol. 228. P. 48–57.
53. Lee S.S., Almazan A., Decker S. et al. Intraocular pressure effects and mechanism of action of topical versus sustained-release bimatoprost // Trans. Vis. Sci. Tech. 2019. Vol. 8. № 1. P. 15.
54. Lewis R.A., Christie W.C., Day D.G. et al. Bimatoprost sustained-release implants for glaucoma therapy: 6-month results from a phase I/II clinical trial // Am. J. Ophthalmol. 2017. Vol. 175. № 3. P. 137–147.
55. Samy K.E., Cao Y., Kim J. et al. Co-delivery of timolol and brimonidine with a polymer thin-film intraocular device // J. Ocul. Pharmacol. Ther. 2019. [Epub ahead of print]

Promising Technologies in Drug Therapy of Glaucoma

O.A. Kiselyova, DM, PhD, A.M. Bessmertny, DM, PhD, O.M. Filippova, PhD, L.V. Yakubova, PhD

Helmholtz Research Institute of Eye Diseases

Contact person: Aleksandr M. Bessmertny, bessmeram@gmail.com

The article outlines the general principles of promising areas for the development of drug delivery systems for glaucoma. Brief information about the main nano-carriers, new technologies of retarded therapy, methods of administering drugs that reduce intraocular pressure, including using contact lenses and intracameral implants, is provided. A review of recent clinical and experimental studies of different phases of the study of the effectiveness and possibilities of long-term glaucoma therapy is given.

Key words: glaucoma, intraocular pressure, nanotechnology, retarded therapy, intracameral implants, contact lenses

Офтальмология