

DOI: 10.30906/0023-1134-2022-56-3-42-49
© Коллектив авторов, 2022

Е. О. Бахрушина, Н. Б. Демина*

ИМПЛАНТАТЫ КАК ТАРГЕТНЫЕ СИСТЕМЫ ДОСТАВКИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ВЕЩЕСТВ (ОБЗОР)

ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Институт фармации имени А. П. Нелюбина, Россия, 119571, Москва, проспект Вернадского, 96, корп. 1.

* e-mail: demina_n_b@staff.sechenov.ru

В статье приведен обзор применения имплантатов как современных систем доставки лекарственных веществ. Рассмотрены методы их получения: экструзия горячего расплава, прямое прессование, 3D-печать; показаны преимущества и недостатки имплантатов, полученных различными методами. Приведены номенклатура и основные требования к вспомогательным веществам, необходимым для эффективного применения лекарственной формы. Представлен ассортимент полимеров, используемых для создания биодеградируемых и небиодеградируемых имплантатов. Описаны требования к вспомогательным веществам для конкретного метода получения системы доставки. Показаны перспективы и преимущества имплантатов *in situ* в качестве альтернативной технологии получения лекарственных препаратов для проведения таргетной терапии. Дан обзор разработок и уже одобренных к применению лекарственных препаратов, представляющих собой имплантаты для офтальмологического, стоматологического, интраназального применения и для таргетной терапии онкологических заболеваний.

Ключевые слова: имплантаты; системы доставки; *in situ* системы; 3D-печать; экструзия горячего расплава; PLGA.

Имплантаты, являясь одной из “молодых” лекарственных форм — ее возраст насчитывает не более 60 лет, становятся сегодня традиционной лекарственной формой и внесены во все фармакопеи мира.

Импланталогия, как медицинская манипуляция по замене отсутствующего органа или ткани, была известна еще в древности — древние египтяне обтачивали выпавшие зубы, удаляли корень и скрепляли их со здоровыми зубами [1]. Однако применение имплантатов с действующими веществами и, как следствие, рассмотрение их в качестве системы доставки лекарственных веществ началось только в середине 60-х гг. и достигло расцвета в 90-х гг. XX века [2, 3]. Эта технология получила стремительное развитие благодаря эффективности проводимой с помощью имплантатов терапии, в результате к началу XXI века они были внесены во все мировые фармакопеи.

Успех применения имплантатов в качестве носителей лекарственных веществ во многом связан с их непревзойденными свойствами по части направленности действия и пролонгации эффекта. Широкие терапевтические возможности и преимущества обуславливают возрастающую популярность имплантатов. Согласно отчету Всемирной организации здравоохранения, мировой рынок медицинских имплантатов будет расти на 7 % в год, как минимум, до 2023 года.

Общая характеристика

Согласно определению Государственной Фармакопеи Российской Федерации XIV издания, “имплантат — стерильная твердая лекарственная форма, имеющая подходящие для введения в ткани тела размеры и форму, предназначенная для имплантации и высвобождающая действующее вещество в течение длительного периода времени”.

В зависимости от типа высвобождения имплантаты могут быть разделены на пассивные и активные. В пассивных имплантатах высвобождение лекарственного вещества невозможно контролировать после введения, а их эффективность во многом определяется материалом, из которого создан имплантат. В активных же имплантатах высвобождение зависит от действия внешних стимулов, которые регулируют высвобождение препарата в зависимости от потребностей пациента и методов лечения [4].

При подкожном введении имплантата лекарственная форма оказывает системный эффект, но в последнее время наиболее часто подобные системы применяются для получения локального действия — для этого осуществляется их введение в таргетный орган или ткань (например, в стекловидное тело, в опухолевую ткань и т.д.).

В зависимости от строения, имплантаты принято дифференцировать на полимерные системы, липид-

ные системы и микронасосы [5]. Полимерные имплантаты состоят из биоразлагаемых или небiorазлагаемых полимеров, тогда как микронасосы изготавливаются на основе полимера и титана, также они содержат осмотическую систему [7]. Липидные имплантаты производятся из липидов, которые способствуют более высокой биосовместимости и низкой токсичности по сравнению с полимерными имплантатами [8]. Важно отметить, что липидные имплантаты предоставляют возможность введения как липофильных, так и гидрофильных веществ, что указывает на их потенциальную перспективность в качестве универсальных систем направленной доставки [5 – 8].

Особенностью имплантатов как систем доставки является то, что они происходят от первичных имплантатов, являвшихся медицинскими изделиями. Как и их прототипы, системы направленной доставки для имплантации первоначально были не биodeградируемыми и после истечения срока высвобождения действующего вещества подлежали извлечению или замене. Это негативно сказывалось на приверженности пациентов терапии с использованием технологий имплантации — как для установки, так и для извлечения имплантата была необходима хирургическая операция. Дальнейшее развитие темы позволило не только создавать биodeградируемые имплантаты, не требующие удаления, но и задействовать технологию создания систем *in situ*, что значительно снизило болезненность и сложность проводимой процедуры по установке имплантата, сократив количество медицинских манипуляций до одной направленной инъекции.

Имплантаты, как современные системы направленной доставки, обладают важными преимуществами, включающими снижение дозировки и минимизацию побочных эффектов, значительную пролонгацию действия (до нескольких лет) и снижение кратности приема лекарственного вещества, его высокую биодоступность в результате исключения метаболических и биологических барьеров, снижение общей стоимости лечения.

В отличие от широко известных с середины XX века таких систем направленной доставки, как липосомы, дендримеры, циклодекстрины, металлические наночастицы и др., точное таргетирование действия имплантатов производится высококвалифицированным медицинским персоналом за счет направленного введения и установки терапевтического имплантата в место действия лекарственного вещества, что повышает точность таргетирования, снижая влияние внешних факторов риска, способных ее нарушать.

Современные технологии получения имплантатов — прессование, экструзия расплава, 3D-печать и создание *in situ* систем. Эти методы позволяют получать различные конфигурации имплантатов — микрочипы, капсулы, микронасосы, пластины и патчи [4].

Прямое прессование может осуществляться как для смеси активного ингредиента с вспомогательными веществами, так и только для действующего вещества

в случае, если оно обладает достаточными характеристиками прессуемости.

Экструзия — популярный процесс в технологии полимеров и композитов, предполагающий плавление массы и ее дальнейшее продавливание через формирующее отверстие. Как правило, методом экструзии расплавы получают простые цилиндрические имплантаты или “капсулы”. Ограничением применения экструзии является необходимость в легкоплавких полимерах. Из-за высоких температур получения этот метод может быть непригоден для создания имплантатов с термолabileльными веществами.

Современной модификацией экструзии является **3D-печать** имплантатов [8].

Основными технологиями 3D-печати, используемыми в фармацевтическом производстве, являются экструзия и струйная печать. Их основное отличие друг от друга заключается в материале подложки, которой может служить порошок или другой материал [9 – 11].

Струйная печать используется для распыления маленьких капель лекарственных и вспомогательных (связующих) веществ на подложку субстрата. Наиболее часто используемые субстраты включают в себя целлюлозную, глянцевую или матовую бумагу и крахмальные пленки. Исследователи еще более усовершенствовали эту технологию, распыляя однородные капли “чернил” на жидкую пленку, которая их капсулирует, образуя микро- и наночастицы. Такие матрицы могут использоваться для доставки небольших гидрофобных молекул и факторов роста [10].

При изготовлении лекарственных препаратов на основе экструзионной 3D-печати головка струйного принтера распыляет “чернила” на порошковую основу. Когда “чернила” контактируют с порошком, они затвердевают и создают твердую лекарственную форму слой за слоем. Чернила включают активные, связующие и другие вспомогательные вещества. После того, как лекарственная форма, напечатанная на 3D-принтере, высохнет, твердый объект удаляется с окружающей сыпучей порошковой подложки [11].

Изготовление имплантатов с использованием 3D-печати является персонализированным подходом к терапии — позволяющим не только обеспечить необходимую терапевтическую емкость имплантата в зависимости от тяжести патологии конкретного пациента, но и сформировать имплантат, отличающийся сложностью форм и индивидуальностью геометрии для каждого пациента. Так, например, в ранних исследованиях ученых Мичиганского университета описана имплантация рифампицина и изониазида в 3D-напечатанный каркас кости, который имитирует внеклеточный матрикс натуральной кости, с поочередным импульсным высвобождением [12].

Однако, несмотря на распространение в современном драг-дизайне технологий биопринтинга, подобные имплантаты все же имеют определенные недостатки, как и их аналоги, полученные путем прессования или экструзии горячего расплава.

Основными недостатками имплантатов являются: болезненность инвазивного введения; вероятность нарушения доставки лекарственных веществ вследствие местного повреждения тканей в зоне установки имплантата; риск контаминации имплантата во время установки [4, 13].

Безусловно, подобные риски не зависят от совершенности технологии получения системы доставки и могли быть решены только путем переосмысления способа установки и формирования имплантата.

Такую возможность в настоящее время предоставляет использование в имплантологии технологии *in situ* систем [14].

Поскольку *in situ* технология подразумевает формирование имплантата на месте применения, значительно снижаются и риски его контаминации в процессе установки. Раствор для образования имплантата *in situ*, согласно общим фармакопейным требованиям, должен быть стерильным и апиrogenным, а выпуск препаратов для *in situ* имплантации в однодозовых преднаполненных шприцах гарантирует сохранение его чистоты при хранении и введении *in vivo*.

Установка таких имплантатов осуществляется путем однократной направленной инъекции, что является намного менее травмирующим фактором для пациента по сравнению с множественными инвазивными манипуляциями. Формирование имплантатов потенцируется либо физиологическими или патологическими факторами внутренней среды организма и не требует дополнительных манипуляций, либо, как в случае с фоточувствительными полимерами, активируется путем дополнительного безболезненного облучения. Так или иначе, комплаентность пациентов к подобным системам доставки будет максимальной.

В зависимости от вида имплантатов и задействованной технологии их получения дифференцируется ассортимент используемых вспомогательных веществ.

Основными требованиями к вспомогательным веществам для получения имплантатов является их безопасность, обеспечение полноты и скорости высвобождения действующих веществ, биodeградируемость до нетоксичных остатков (для биodeградируемых имплантатов), стабильность в процессе нахождения *in vivo*, индифферентность к органам и тканям, минимизация риска образования биопленки (для небидеградируемых полимеров).

Очевидно также, что для имплантатов, получаемых путем экструзии и биопринтинга, к основным требованиям будут добавлены температуры плавления полимеров, лежащие в диапазоне рабочих температур прибора и обеспечивающие стабильность лекарственного вещества; для прессованных имплантатов – хорошая прессуемость исходных материалов; для *in situ* имплантатов — способность осуществлять фазовый переход в условиях *in vivo* [5, 6, 8, 11, 14].

Биodeградируемые имплантаты, как правило, производятся из синтетических алифатических полиэфиров — полигликолевой кислоты, полимолочной кисло-

ты, сополимеров полигликолевой и полимолочной кислот; поликапролактона, полипропилена фумарата и др. Наиболее часто в качестве биodeградируемого материала для производства имплантатов используют сополимер молочной и гликолевой кислот (PLGA), который способен обеспечивать длительное и сверхдлительное высвобождение действующих веществ и, что немаловажно, увеличивать срок службы имплантата, уменьшая частоту замены [15 – 17].

В состав небидеградируемых имплантатов могут входить поливиниловый спирт, этилвинилацетат, полибутилметилакрилат, полиэтилентерефталат, силикон и др.

Имплантация стремительно расширяет аспекты своего применения. От первых и уже хорошо изученных локусов имплантирования — стоматологического и офтальмологического, а также ортопедического применения, спектр востребованности имплантатов в качестве систем доставки расширяется и затрагивает также имплантацию в опухолевые ткани, использование имплантатов в оториноларингологии и других медицинских направлениях [15 – 17]. Говоря о вспомогательных веществах в технологии имплантатов, мы уже упоминали о необходимости минимизировать риски образования микробных биопленок на поверхности имплантата, чтобы избежать его отторжения, образования локального воспалительного процесса. Дополнительным требованием, предъявляемым к материалам имплантатов, являются антиадгезионные свойства их поверхностей [18].

На антиадгезию оказывают прямое влияние шероховатость поверхности имплантата, физико-химические свойства полимера. В многочисленных исследованиях показано, что бактериальные биопленки активнее образуются на шероховатых поверхностях, на полимерах гидрофобного характера [19].

Специалисты также отмечают, что эффективным методом борьбы с обрастанием имплантируемых материалов является их обработка антибактериальными средствами, среди которых можно выделить не только антибиотики, чье применение ограничено ввиду растущей резистентности, но и бактериофаги [18].

Современные разработки в области имплантации

Современная *офтальмология* активно использует технологии имплантирования лекарственных препаратов для лечения хронических и рецидивирующих патологий. Как правило, установка имплантатов производится путем интравитреальной или интравентрикулярной инъекции, что делает особенно перспективным применение в этой области *in situ* имплантатов.

Введение активных ингредиентов в стекловидное тело обеспечивает потенциально улучшенный профиль безопасности по сравнению с пероральным введением (за счет сведения к минимуму возможности системных нежелательных явлений). Основными направлениями для применения имплантации является диабетическая ретинопатия, глаукома, эндофтальми-

ты, где показана гормональная противовоспалительная и антибактериальная терапия.

В настоящее время в качестве систем направленной доставки в офтальмологической практике применяют как биоразлагаемые, так и небiorазлагаемые имплантаты, получаемые в основном по технологии экструзии горячего расплава (“цилиндры”, “капсулы”) или *in situ* имплантаты. Введение подобных систем является наиболее удобным с помощью игольного инжектора.

Интравитреальный небiorазлагаемый имплантат IUVIEN® одобрен для применения в Евросоюзе в 2019 г. [20]. Препарат представляет собой аппликатор с иглой 25 калибра, в который заправлен имплантат, содержащий 190 мкг флуоцинолона ацетонида. Собственно имплантат имеет форму цилиндра, полученного по экструзионной технологии. Эффективность интравитреального имплантата в лечении неинфекционного увеита оценивалась на 26 пациентах в период с 2013 по 2020 гг. [21]. Было показано, что имплантирование привело к долгосрочному улучшению средних показателей толщины центральной сетчатки и остроты зрения, а также к тому, что профиль побочных эффектов можно было контролировать в клинических условиях у пациентов с неинфекционным увеитом. Срок высвобождения действующего вещества из имплантата составляет 36 мес. После окончания высвобождения имплантат подлежит замене.

Процедуру интравитреальной инъекции проводят в асептических условиях. Перед инъекцией пациенту проводят адекватную анестезию и назначают микробицид широкого спектра действия. После инъекции пациентов наблюдают на предмет повышения внутриглазного давления и эндофтальмита [20, 21].

Исследовательской группой университета Белфаста разработан глазной интравитреальный имплантат OcuLief™, представляющий собой матрикс *in situ*, сшивка которого происходит после введения жидкого препарата в заднюю камеру глаза под действием направленного УФ-излучения. OcuLief™ предназначен для лечения диабетической ретинопатии, возрастной макулярной дегенерации и диабетического макулярного отека путем длительного высвобождения антисосудистых эндотелиальных факторов роста или кортикостероидов в течение 4 – 6 мес и более [22]. *In situ* имплантат является полностью биodeградируемым и биосовместимым [23].

Компанией Re-Vana в настоящее время запатентована еще одна система направленной доставки с замедленным высвобождением — EyeLief™, которая может доставлять молекулы различной величины с широким диапазоном физико-химических свойств. Технология фазового перехода основана на применении светочувствительных полимерных материалов, которые образуют селективные фотосшивки и обеспечивают индивидуальные профили высвобождения для широкого диапазона терапевтических средств при лечении различных глазных заболеваний [23].

В исследовании Kyle Battiston, et al. [3] описывается стратегия достижения контролируемой доставки кор-

тикостероидов. В эксперименте использовались димеры низкомолекулярных кортикостероидов в качестве основы полимерного имплантата, получаемого методом экструзии горячего расплава. Контролируемое высвобождение из системы доставки достигалось посредством эрозии поверхности, что являлось воспроизводимой кинетикой высвобождения активного ингредиента *in vitro*. При использовании в качестве глазных имплантатов у крыс имплантат димера дексаметазона эффективно подавлял воспаление.

Интраназальные имплантаты в качестве систем доставки применяются как для лечения локальных патологий, так и для обеспечения системного действия, благодаря доставке “nose-to-brain”. С помощью интраназальной имплантации осуществляется лечение рецидивирующих инфекционных и воспалительных процессов носовых пазух — риносинуситов.

Опыт применения интраназальных имплантатов насчитывает около 20 лет. В начале XXI века отдельными группами ученых была произведена попытка создания технической системы, решающей задачу доставки лекарственного вещества до локуса и продолжительного удерживания препарата на слизистой оболочке. Такими системами стали интраназальные спейсеры и имплантаты. Их преимущество заключается в способности находиться в просвете околоносовых пазух длительный период (до нескольких месяцев), равномерно распределять действующее вещество и не нарушать дренажную функцию соустья [24].

В 2008 г. для медицинского применения был одобрен спейсер Relieva Stratus Micro Flow [25]. Он является временным имплантатом, устанавливаемым в решетчатый лабиринт или лобную пазуху на срок до 28 дней. Каждый имплантат представляет собой резервуар с многочисленными порами, через которые жидкость выделяется микрокаплями, локально орошая внутреннюю поверхность пазухи.

Первоначально прототипом эндоназальных имплантатов были внутрисосудистые стенты, активно используемые в сосудистой и кардиохирургии. Первые подобные устройства изготавливались из металлических материалов — они обеспечивали каркасную функцию, но были высокотравматичны. Стенты второго поколения позволяли не только компенсировать стеноз сосудов, но и вводить терапевтическую нагрузку — благодаря нанесению на металлический материал стента жидкой или мягкой лекарственной формы. В середине 2010-х гг. на рынке появились устройства третьего поколения — имплантаты, изготовленные из биodeградируемых материалов, как правило, PLGA. Постепенная деградация каркаса помогала лекарственному препарату медленно и контролируемо распределяться в окружающих тканях и пространствах [24]. Перспективность применения в интраназальных имплантируемых системах доставки PLGA была отмечена ранее. В пионерской работе ученых Университета Коннектикута 2002 г. показана возможность использования микросфер PLGA, модифицированных полиэти-

ленгликолем, для пролонгированного высвобождения дексаметазона в течение 1 мес [26].

Имплантат PROPEL™, высвобождающий стероиды, получил одобрение FDA в 2011 г. Клинически доказано, что имплантат, высвобождающий мометазона фуруоат, предотвращает закупорку решетчатой пазухи после операции. Первоначальные исследования демонстрируют улучшение послеоперационного заживления с помощью устройства, что снижает необходимость в дополнительных хирургических процедурах [27].

В исследовании ученых Колледжа Фармации Канады [28] показано, что применение интраназальных имплантатов имеет достоверные преимущества по сравнению с традиционно применяющимися спреями и растворами для орошения.

После применения стандартных назальных спреев введенные лекарственные вещества довольно быстро удаляются путем мукоцилиарного клиренса. В течение нескольких часов активные ингредиенты не обнаруживаются или обнаруживаются в незначительном количестве.

В отличие от них, интраназальные имплантаты с покрытием из лекарственного вещества, обеспечивают непрерывное высвобождение в течение нескольких месяцев [29].

Как уже отмечалось, применение методов имплантации в стоматологической практике имеет длительную историю. В настоящее время *стоматологическая имплантация* — одна из самых востребованных и широко изученных медицинских манипуляций. В связи с этим для драг-дизайна в настоящее время открыто два направления — создание систем направленной доставки для установки в лунки зуба после резекции, а также разработка модифицированных покрытий на зубные имплантаты.

Современные стоматологические имплантаты изготавливаются путем 3D-печати титановых сплавов. Как и в имплантологии в целом, контаминация поверхности дентального имплантата во время установки, а также обрастание его биопленками вносит существенный вклад в отторжение имплантата, появление локальных очагов воспаления, что может приводить к различным по своей тяжести последствиям, включая сепсис.

Последние исследования рассматривают возможность обработки имплантируемых поверхностей наночастицами с антибактериальными агентами, обеспечивающими пролонгированное высвобождение.

Так, в совместном исследовании бразильских и американских ученых 2019 г. рассматривалась перспектива обработки дентальных имплантатов титановыми нанотрубками с доксициклином, покрытыми PLGA. Особенность системы доставки состояло в необходимости высвобождения лекарственного вещества как в среде с нейтральным значением pH, так и с кислым pH (около 5,4), что зачастую наблюдается у пациентов в острой фазе воспаления в постоперационный период. Изучаемые дентальные имплантаты с мо-

дифицированной доксициклином поверхностью продемонстрировали биосовместимость и устойчивое высвобождение доксициклина в течение 30-дневного периода [29].

Как отмечают P. Wychowański, et al., одной из последних тенденций в сфере стоматологической имплантологии является создание пористых имплантатов, обеспечивающих контролируемое высвобождение лекарственного вещества [30]. Авторы обзора обращают внимание на то, что нанесение покрытия на зубной имплантат не всегда соответствует высоким требованиям к имплантатам, предъявляемым хирургической практикой.

При рассмотрении систем направленной доставки для стоматологии, к одним из самых перспективных могут быть отнесены *in situ* имплантаты для использования в пострезекционной терапии.

В 2016 г. в США был одобрен к медицинскому применению и зарегистрирован первый препарат для лечения хронического периодонтита, представляющий собой *in situ* имплантат с контролируемым высвобождением — Atridox® (TOLMAR Inc., FortColin, CO, США).

Препарат состоит из двух преднаполненных шприцев, содержащих полимер для образования имплантата и активное вещество. В качестве основы *in situ* имплантата выступает полимолочная кислота, растворенная в *N*-метилпирролидоне. Конечный продукт представляет собой смешанное содержимое этих двух шприцев, содержащее 10,0 % доксициклина гиклата, которое также вводят непосредственно в пародонтальный карман. При контакте с тканью десны жидкость застывает, образуя депо, из которого лекарственное вещество высвобождается в течение 7 дней [31].

В 2018 г. в Университете Каира велись разработки новой системы доставки в форме имплантата *in situ* лорноксикама для лечения стоматологической и послеоперационной боли. Полимерные системы на основе поли-DL-лактида (PDL) или DL-лактид/гликолидного сополимера (PDLG) показали высокое импульсное высвобождение в течение 72 ч [32].

Наиболее передовой областью современной имплантологии является введение лекарственного имплантата в опухолевые ткани для *проведения таргетной химиотерапии*.

В отличие от инъекционной доставки лекарственных веществ, имплантаты, содержащие лекарственные вещества, до сих пор используются недостаточно широко, по причине того, что они устанавливаются путем хирургической операции. Тем не менее, имплантаты с действующими веществами имеют несколько преимуществ, включая снижение частоты введения лекарственных веществ, минимальную системную токсичность и повышенную эффективность доставки [33].

В настоящее время для создания эффективных и безопасных систем доставки в форме имплантатов для химиотерапии различных видов рака используются все известные методы получения имплантатов — экс-

трузия расплава, прессование, 3D-печать и, конечно, *in situ* технологии.

В исследовании ученых из Института Гуанджоу 2021 г. был разработан имплантат для ортотопической терапии рака груди, способный подавлять рост опухолевой ткани и уменьшать легочные метастазы с помощью комбинированной химиотерапии [34].

Каркасы из сополимера молочной и гликолевой кислот были изготовлены с помощью 3D-печати для имобилизации 5-фторурацила. Имплантируемые каркасы значительно снижали необходимые дозировки лекарственного вещества и обеспечивали поддержание его терапевтических концентраций вблизи участков опухоли в течение длительного периода при минимальном воздействии на нормальные ткани.

Было достигнуто долгосрочное высвобождение лекарственного вещества, потенциально позволяющее применять одноразовую имплантацию, и таким образом значительно сократить частоту его введения [35].

В исследовании группы под руководством Ли Гао проводилась разработка имплантатов, нагруженных цисплатином на основе PLGA, и оценка противоопухолевой эффективности непрерывной внутриопухолевой химиотерапии с использованием имплантатов. Имплантаты, нагруженные цисплатином, были изготовлены методом прямого прессования и охарактеризованы в отношении микроморфологии, содержания и профилей высвобождения лекарственного средства *in vitro* и *in vivo*. Противоопухолевую активность имплантатов изучали на мышах с опухолью саркомы 180 [36]. Полученные имплантаты обладали гладкой поверхностью, а среднее содержание лекарственного средства в них составляло $37,7 \pm 0,5$ %. Профили высвобождения имплантатов как *in vitro*, так и *in vivo* характеризовались начальным взрывным высвобождением с последующим замедленным высвобождением цисплатина. Внутриопухолевая имплантация систем, нагруженных цисплатином, привела к более высокому уровню подавления опухоли без дополнительной системной токсичности. Эти результаты продемонстрировали, что имплантаты, нагруженные цисплатином, повышали противоопухолевую эффективность и снижали дозозависимые побочные эффекты у мышей с опухолью саркомы 180 [36].

В другой работе этой группы исследователей имплантаты с замедленным высвобождением доксорубицина были изготовлены методом экструзии расплава. Имплантаты были охарактеризованы в отношении микроморфологии, однородности содержания и профилей высвобождения лекарственного вещества. Методами дифференциальной сканирующей калориметрии и инфракрасной спектроскопии с преобразованием Фурье исследовали совместимость лекарственного вещества с наполнителем. Для определения проникновения доксорубицина локально в печень мини-пигам имплантировали внутривенные имплантаты с помощью абдоминальной хирургии. Концентрацию доксорубицина в тканях печени определяли методом ВЭЖХ-МС/МС. Результаты показали, что импланта-

ты, нагруженные доксорубицином, доставляли его высокие дозы в место имплантации в течение длительного периода, что представляет собой ценную информацию для будущего клинического применения имплантатов, нагруженных доксорубицином [37].

В работе исследователей Шанхайского университета для получения внутриопухолевого имплантата применялась технология 3D-печати. Каркас имплантата был изготовлен из тетрадецилового спирта с лецитином и покрыт полимолочной кислотой в качестве модификатора высвобождения. В качестве противоопухолевого компонента использовался цитоксан. Имплантат представлял собой пористый каркас, от размера пор которого зависела длительность высвобождения действующего вещества. В исследовании было показано, что полученная лекарственная форма может демонстрировать эффект на протяжении времени от 4 часов до 1 месяца [38].

В исследовании Zehao Jing, et al. [39] впервые предложено использование комбинации современных методов получения имплантатов — 3D-принтинга и *in situ* технологий. Титановые имплантаты для восстановления костной ткани у пациентов с остеосаркомой, напечатанные на 3D-принтере, обладают преимуществами по сравнению с традиционными имплантатами при восстановлении костей: низкий модуль упругости, меньшую жесткость, сильное механическое сцепление, высокую пористость и, как следствие, возможность увеличения терапевтической нагрузки имплантата. В исследовании цисплатин в термочувствительном *in situ* гидрогеле на основе сополимера PLGA-PEG-PLGA был загружен в титановый имплантат. Противоопухолевый эффект и биобезопасность имплантатов, нагруженных цисплатином в терморезервированном геле, а также их способность к восстановлению костей оценивали *in vivo* на мышах с моделями опухолей и на кроликах с моделями костных дефектов. Результаты показали уменьшение объема опухоли более чем на две трети (с 641,1 до 201,4 мм³) с незначительным повреждением органов, достижение лучших противоопухолевых эффектов, минимизацию побочных эффектов системной доставки цисплатина. В ходе исследования установлено, что титановые имплантаты, напечатанные на 3D-принтере, с цисплатином в *in situ* гидрогелевой матрице безопасны и эффективны для лечения дефектов костей, вызванных остеосаркомой, и могут рассматриваться для клинического использования.

Еще одним современным аспектом применения имплантационных технологий является создание эффективных систем доставки для плохо всасывающихся или лабильных фармацевтических субстанций. Согласно общепринятой биофармацевтической классификационной системе, такие вещества относятся к третьему или четвертому классу, то есть обладают низкой растворимостью и низкой абсорбцией.

Для веществ с чрезвычайно низкой пероральной абсорбцией необходим альтернативный путь введения, который бы по возможности был малоинвазивным,

возможным для частой реализации вне стационара, обеспечивал бы высокую биодоступность и был бы удобным для пациента.

Имплантация отвечает поставленным задачам — однократная установка имплантата и пролонгированное высвобождение действующего вещества из него значительно увеличивает комплаентность пациентов к терапии с применением имплантации.

Так, имплантация была рассмотрена в качестве альтернативы пероральному введению бисфосфонат-алендроната натрия, применяющегося для лечения остеопороза. Действующее вещество имеет чрезвычайно низкую пероральную биодоступность (< 1 %) из-за плохой абсорбции из желудочно-кишечного тракта [40].

Биоразлагаемые имплантаты PLGA, нагруженные бисфосфонат-алендронатом натрия, были приготовлены методом экструзии из горячего расплава.

Скорость высвобождения лекарственного средства *in vitro* модулировалась путем подбора соотношения лактида к гликолиду в сополимере и путем изменения нагрузки имплантатов. Все исследованные имплантаты показали устойчивое высвобождение *in vitro* в период от 25 до 130 дней, при этом имплантаты с более высоким гликолидным составом и более высокими терапевтическими нагрузками высвобождали действующее вещество быстрее. Все имплантаты PLGA демонстрировали сигмоидальный профиль высвобождения, характеризуемый начальной фазой поверхностного растворения, за которой следует период диффузии лекарственного средства нулевого порядка, затем релаксация или эрозия полимерных цепей, которые вызывали ускоренное высвобождение в последующие дни. Напротив, имплантаты с большой долей полилактида продемонстрировали логарифмический профиль высвобождения, характеризующийся постепенным снижением высвобождения с течением времени [40].

В исследовании Chunsheng Wu [41] описывается создание имплантируемой формы этопозида — противоопухолевого активного ингредиента, обладающего низкой биодоступностью и растворимостью в воде. Имплантаты на основе L-полимолочной кислоты (PLLA), нагруженные этопозидом, были получены методом прямого прессования. Биораспределение этопозида после введения имплантата внутрь опухоли исследовали на мышах с использованием модели карциномы легкого Льюиса. Профили высвобождения лекарственного вещества из имплантатов как *in vitro*, так и *in vivo* характеризовались высоким начальным взрывным высвобождением с последующим замедленным высвобождением лекарственного вещества. Имплантаты показали хорошую совместимость между этопозидом и вспомогательными веществами. Внутриопухолевая химиотерапия с имплантатами привела к значительно более высокой концентрации и большей продолжительности экспозиции этопозида в опухолевых тканях по сравнению с однократной внутрибрюшинной инъекцией раствора.

Заключение

Обладая высокой точностью доставки лекарственного вещества, пролонгацией его действия в широком диапазоне времени, безопасностью, лекарственная форма имплантаты в последние годы активно развивается. В настоящее время разработаны и применяются в медицине имплантаты для офтальмологического, стоматологического, интраназального применения и для таргетной терапии онкологических заболеваний. Для получения таких систем доставки применяются различные технологии: экструзия горячего расплава, прямое прессование, 3D-печать. Однако, принимая во внимание необходимость хирургического вмешательства для введения и в ряде случаев удаления имплантата, наиболее перспективными на сегодняшний день следует считать технологии биodeградируемых *in situ* систем, которые можно внедрять с помощью игольного инжектора путем однократной направленной инъекции.

ЛИТЕРАТУРА

1. К. Котова, *Dental Magazine* (2019), URL: <https://dentalmagazine.ru/lichnyj-opyt/istorija-odnoj-veshhi-dentalnye-implantaty.html>
2. K. Warwick, M. Gasson, B. Hutt, et al., *Arch. Neurol.*, **60**(10), 1369 – 1373 (2003).
3. K. Battiston, I. Parrag, M. Statham, et al., *Nat. Commun.*, **12**(1), 2875 (2021).
4. М. Позднеева, *Кампен-Стиль*, **203** (2020), URL: <https://www.katrenstyle.ru/goods-sales/peredovaya-farmakologiya-implantaty>
5. A. Júlio, A. Sultane, A. S. Viana, et al., *Pharmaceutics*, **13**(8), 1163 (2021).
6. A. Kumar, J. Pillai, in: *Nanostructures Eng. Cells Tissues Organs*, Elsevier (2018), pp. 473 – 511.
7. F. Kreye, F. Siepmann, J. F. Willart, et al., *Eur. J. Pharm. Biopharm.*, **78**, 394 – 400 (2011).
8. Е. В. Блынская, С. В. Тишков, К. В. Алексеев, *Разработка и регистрация лекарственных средств*, № 3, 10 – 19 (2018).
9. I. D. Ursan, L. Chiu, A. Pierce, *J. Am. Pharm. Assoc.*, **53**(2), 136 – 144 (2013).
10. W. Zhu, X. Ma, M. Gou, et al., *Curr. Opin. Biotechnol.*, **40**, 103 – 112 (2016).
11. S. Kotta, A. Nair, N. Alsabeelah, *Curr. Pharm. Des.*, **24**(42), 5039 – 5048 (2018).
12. B. C. Gross, J. L. Erkal, S. Y. Lockwood, et al., *Anal. Chem.*, **86**(7), 3240 – 3253 (2014).
13. A. Fayzullin, S. Churbanov, N. Ignatieva, et al., *Biomedicines*, **9**(8), 853 (2021).
14. Е. О. Бахрушина, Н. Б. Демина, М. М. Шумкова и др., *Разработка и регистрация лекарственных средств*, **10**(4), 54 – 63 (2021).
15. J. C. Quarterman, S. M. Geary, A. K. Salem, *Eur. J. Pharm. Biopharm.*, **159**, 21 – 35 (2021).
16. A. A. Raheem, P. Hameed, R. Whenish, et al., *Biomimetics (Basel)*, **6**(4), 65 (2021).
17. B. Gupta, V. Mishra, S. Gharat, et al., *Pharmaceutics (Basel)*, **14**(11), 1201 (2021).
18. T. Ferry, R. Batailler, C. Petitjean, et al., *Front Med. (Lausanne)*, **7**, 342 (2020).
19. W. Xi, V. Hegde, S. D. Zoller, et al., *Nat. Commun.*, **12**(1), 5473 (2021).
20. URL: <https://iluvien.com/patient-journey/>
21. M. Hikal, N. Celik, G. U. Auffarth, et al., *J. Clin. Med.*, **10**, 3966 (2021).

22. R. Thakur, D. Jones, *On Drug Delivery*, **82**, 28 – 31 (2018).
23. E. O. Бахрушина, М. Н. Анурова, Н. Б. Демина и др., *Разработка и регистрация лекарственных средств*, **10**(1), 57 – 66 (2021).
24. Д. Д. Каляпин, URL: [https:// cyberleninka.ru / article / n /](https://cyberleninka.ru/article/n/) (дата обращения: 28.12.2021).
25. R. Taulu, J. Numminen, A. Bizaki, et al., *Eur. Arch. Otorhinolaryngol.*, **272**, 2335 – 2340 (2015).
26. T. Hickey, D. Kreuzer, D. J. Burgess, et al., *Biomaterials*, **23**(7), 1649 – 1656 (2002).
27. D. W. Kennedy, *Expert Rev. Respirat. Med.*, **6**(5), 493 – 498 (2012).
28. A. Parikh, U. Anand, M. C. Ugwu, et al., *Pharmaceutics*, **6**(2), 249 – 267 (2014).
29. A. B. W. Alécio, C. F. Ferreira, J. Babu, et al., *J. Oral Implants*, **45**(4), 267 – 273 (2019).
30. P. Wychowański, A. Starzyńska, P. Adamska, et al., *Antibiotics (Basel)*, **10**(8), 919 (2021).
31. Atridox (Doxycycline Hyclate), URL: [https:// www.rxlist.com / atridox-drug.htm](https://www.rxlist.com/atridox-drug.htm) (дата обращения: 05.11.2021).
32. S. A. Yehia, A. Halim, M. Y. Aziz, *Curr. Drug. Deliv.*, **8**(15), 1193 – 1203 (2018).
33. J. Ge, T. Liu, T. Lei, et al., *Front Pharmacol.*, **12**, 659258 (2021).
34. H. Li, Z. Liu, L. Yuan, et al., *Cancers (Basel)*, **13**(21), 5459 (2021).
35. V. Domsta, A. Seidlitz, *Molecules*, **26**(13), 4066 (2021).
36. L. Gao, S. Cai, A. Cai, et al., *Drug Deliv.*, **26**(1), 208 – 215 (2019).
37. L. Gao, Q. Li, J. Zhang, et al., *Drug Deliv.*, **26**(1), 1049 – 1057 (2019).
38. N. Yang, H. Chen, H. Han, et al., *Int. J. Pharm.*, **552**(1 – 2), 91 – 98 (2018).
39. Z. Jing, R. Ni, J. Wang, et al., *Bioact. Mater.*, **6**(12), 4542 – 4557 (2021).
40. C. Dharmayanti, T. A. Gillam, D. B. Williams, et al., *Polymers (Basel)*, **12**(12), 2930 (2020).
41. C. Wu, X. Yi, R. Xu, et al., *Drug Deliv.*, **27**(1), 974 – 982 (2020).

Поступила 12.01.22

IMPLANTS AS TARGETED DRUG DELIVERY SYSTEMS (A REVIEW)

E. O. Bakhrushina¹ and N. B. Demina^{1,*}

¹ A. P. Nelyubin Institute of Pharmacy, I. M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, 119571 Russia

* e-mail: demina n b@staff.sechenov.ru

This overview considers implants as modern drug delivery systems. Methods of their production by hot melt extrusion, direct pressing, and 3D printing are described, and the advantages and disadvantages of implants produced by different methods are shown. The nomenclature and basic requirements to excipients necessary for effective use of dosage forms are given. An assortment of polymers used for the production of biodegradable and non-biodegradable implants is presented. Requirements to the excipients for a particular method of obtaining a drug delivery system are described. The prospects and advantages of *in situ* implants as alternative technology or drug delivery for targeted therapy are shown. Recent developments and already approved drugs are reviewed, including the implants for ophthalmic, dental, and intranasal applications and the systems used for targeted therapy of cancer disorders.

Keywords: implants; drug delivery systems; *in-situ* systems; 3D printing; hot melt extrusion; PLGA.