МЕТОДИ ЗА ПОДОБРЯВАНЕ НА МЕТАБОЛИТНАТА СТАБИЛНОСТ НА ПЕПТИДНИ ЛЕКАРСТВА

Станислава Иванова[1], Силвия Михайлова[2], Антоанета Цветкова[2]

[1]Студент, УС „Помощник-фармацевт“, Медицински колеж, Медицински университет – Варна
[2]УС „Помощник-фармацевт“, Медицински колеж, Медицински университет – Варна

METHODS TO ENHANCE THE METABOLIC STABILITY OF PEPTIDE DRUGS

Stanislava Ivanova[1], Silvia Mihaylova[2], Antoaneta Tsvetkova[2]

[1]Student, TRS Assistant Pharmacist, Medical College, Medical University of Varna
[2]TRS Assistant Pharmacist, Medical College, Medical University of Varna

РЕЗЮМЕ

Терапевтичните пептиди притежават висока селективност, ефективност и ниска токсичност. Тези техни характеристики, съчетани с напредъка в методите на твърдофазен пептиден синтез и пречистване, водят до все по-широкото навлизане в клиничната практика на пептид базирани лекарства. Съществуват редица ограничения при разработването на нови пептидни лекарства, които са свързани с техния кратък плазмен полуживот, бърз метаболизъм, протеолитично разграждане и слабо проникване през биологичните мембрани. Този мини преглед разглежда предимствата на пептидните лекарства пред лекарствата с малки молекули и биотехнологичните протеини, както и различни методи за пептидни модификации с цел повишаване на метаболитната стабилност, бионаличността и фармакокинетичните свойства на пептидите.

Ключови думи: *пептиди, модификации, протеолиза, метаболитна стабилност, бионаличност*

ABSTRACT

Therapeutic peptides have high selectivity, efficacy, and low toxicity. These characteristics, combined with advances in solid-phase peptide synthesis and purification methods, have led to the widespread use of peptide-based drugs. Limitations in the research and development of peptide drugs are related to their short plasma half-life, rapid metabolism, proteolytic degradation and poor penetration through biological membranes. This mini-review examines the advantages of peptide drugs over small molecule drugs and biotechnological proteins, as well as various chemical methods for peptide modifications to increase the metabolic stability, bioavailability and pharmacokinetic properties of peptides.

Keywords: *peptides, modification, proteolysis, metabolic stability, bioavailability*

ВЪВЕДЕНИЕ

Пептидите са широко разпространени в човешкия организъм. Идентифицирани са повече от 7500 естествено срещащи се пептиди, част от които притежават жизненоважна роля в човешката физиология като хормони, невротрансмитери, растежни фактори, лиганди на йонни канали (22). Те са селективни и ефикасни сигнални молекули, които се свързват със специфични рецептори на клетъчната повърхност като G-протеин свързани рецептори (GPCR) или йонни канали и активират вътреклетъчни сигнални пътища. Като сигнални молекули пептидите предлагат възможност за терапевтични решения, които имитират физиологичните процеси в организма. Естествените пептиди представляват потенциални мишени за откриване на нови мощни и селективни лекарства.

Терапевтични пептиди

Според размера на молекулите, пептидните лекарства са разположени между лекарствата с малки молекули и протеините (фиг. 1), но биохимично и терапевтично се различават и от двете групи.



Фиг. 1. Място на пептидите в съвременната фармакотерапия

Пептидите могат да проникнат по-дълбоко в прицелната тъкан, предвид техния малък размер (до 50 аминокиселини), в сравнение с протеините и моноклоналните антитела (mAbs). Терапевтичните пептиди са по-малко имуногенни и икономически по-рентабилни за производство отколкото рекомбинантните протеини и mAbs. Употребата на пептиди като терапевтични средства непрекъснато нараства и продължава да се развива с напредъка в научните достижения.

Използването на пептидни лекарства в клиничната практика има 100-годишна история (табл. 1). Първите пептидни лекарства, изолирани от естествени източници, като insulin и адренокортикотропен хормон (ACTH), са животоспасяващи лекарства в началото на XX век (4). През 50-те години на XX век се развиват методите за химичен синтез на пептиди и се изясняват аминокиселинните последователности на протеините, което води до навлизане в клинична употреба на синтетичните oxytocin и vasopressin. С напредъка в рекомбинантните ДНК технологии и пречистването на пептидите, човешкият рекомбинантен инсулин заменя инсулиновия продукт, получен от животински тъкани, който е използван в продължение на почти 90 години.

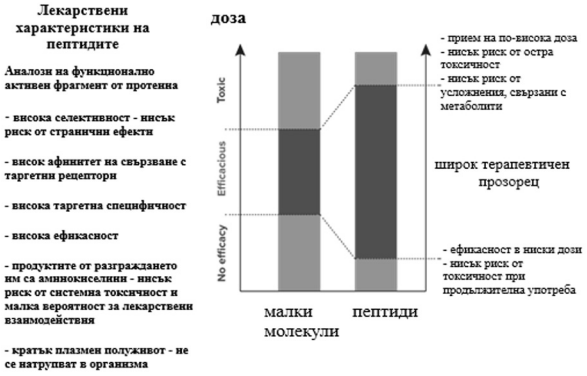
Геномната ера позволи да се идентифицират и молекулярно охарактеризират рецепторите за редица важни ендогенни пептидни хормони и индустрията и академичните среди вече търсят нови пептидни лиганди за тези рецептори (18). Общо над 60 пептидни лекарства са одобрени по целия свят, като близо 30 от тях са получили разрешение за употреба през последните две десетилетия (19).

Табл. 1. Първи пептидни лекарства, въведени в клиничната практика

Пептид	**Източик**	**Въведен в клиничната практика**	**Аминокиселинна последователност**
insulin	изолиран от панкреас на кучета и говеда	1920s	естествен
ACTH	изолиран от хипофизната жлеза на говеда и свине	1950s	естествен
calcitonin	изолиран от ултимо-бранхиална жлеза на сьомга	1971	естествен
oxytocin	синтетичен	1962	естествен
vasopressin	синтетичен	1962	естествен
octreotide	синтетичен аналог на somatostatin-14	1988	цикличен октапептид
leuprorelin	синтетичен аналог на декапептида gonadorelin	1984	нонапептид

Предимства на терапевтичните пептиди

Пептидните лекарства притежават редица характеристики, които определят предимството им пред лекарствата с малки молекули (фиг. 2). Те са аналози на функционално активни фрагменти от протеините, което определя тяхната висока селективност и нисък риск от странични ефекти.



Фиг. 2. Предимства на терапевтичните пептиди пред лекарствата с малки молекули (модифицирано по 27)

Пептидите притежават висок афинитет на свързване с таргетни рецептори и висока ефикасност на фармакологичното действие в ниски дози. Продуктите на техния метаболизъм са аминокиселини, които могат да се използват от клетките за синтез на други протеини в организма. Рискът от остра и системна токсичност при използване на пептидни лекарства, в сравнение с лекарствата с малки молекули, е много нисък. За разлика от лекарствата с малки молекули и биотехнологичните лекарства, които в голям процент са антагонисти на съответните рецептори, по-голямата част от пептидните лекарства са агонисти на клетъчни и тъканни рецептори. Пептидните лекарства придобиват все по-голямо значение в клиничната практика, т.к. превъзхождат лекарства с малки молекули със своята висока специфичност, селективност и биологична активност, което води до по-добър клиничен ефект и по-малко странични ефекти (25).

Пептидните лекарства притежават редица предимства и спрямо протеините и mAbs, използвани като лекарства:

- поради по-малкия размер, пептидите по-лесно проникнат в тъканите в сравнение с протеините и mAbs;
- терапевтичните пептиди, дори синтетичните, са по-слабо имуногенни в сравнение с рекомбинантните протеини и mAbs (ако се приеме, че пептидът не съдържа АК-последователност, разпознаваема от имунната система);
- по-голяма стабилност (могат да се съхраняват при стайна температура);
- по-висока активност (15-60 пъти) на единица маса (приемайки 75kD на mAbs и 10-50 АК за терапевтичен пептид) (20). Това определя изключително ниските дози на лекарствения пептид, които са необходими за активиране или инхибиране на целевите рецептори;
- по-ниски производствени разходи (синтетични спрямо рекомбинантни).

Голяма част от пептидните лекарства (~ 85%) се произвеждат синтетично, което до голяма степен се дължи на развитието на методите на твърдофазен пептиден синтез (SPPS) и едва около 15% се синтезират рекомбинантно. Възможността за използване на непротеиногенни аминокиселини и псевдопептидни връзки, химичният синтез предлага по-голямо разнообразие и патентоспособност в сравнение с пептидите, получени чрез рекомбинантна технология (28).

Химични методи за подобряване на метаболитната стабилност на пептидни лекарства

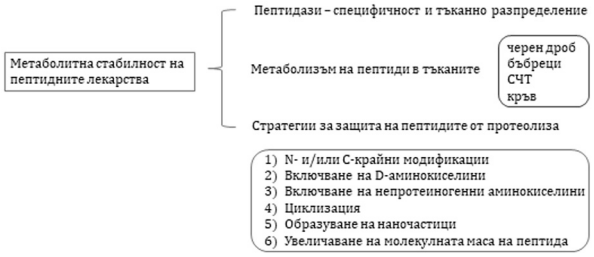
Голям брой пептидни молекули показват обещаваща *in vitro* фармакологична активност, но не успяват да демонстрират *in vivo* ефективност поради изключително краткия плазмен полуживот (минути). Бързото елиминиране и краткият полуживот възпрепятстват развитието им като успешни лекарствени продукти. Основните причини за бързата екскреция на пептидите от системното кръвообращение са ензимна протеолиза и/или повишен бъбречен клирънс. Тъй като пептидите се абсорбират трудно през бъбречните каналчета, те често имат висок бъбречен клирънс и кратък полуживот. Наблюдава се засилен научен интерес към разработването на пептидни молекули, които могат да се прилагат орално, назално, букално, белодробно, трансдермално, ректално и очно (21).

Пептидните лекарства имат три основни ограничения, които възпрепятстват терапевтичната им ефективност: *in vivo* нестабилност, лоша орална абсорбция и мембранна непропускливост. Най-интензивно метаболизмът на пептидите протича в черния дроб, бъбреците, стомашно-чревния тракт и кръвта, където има висока концентрация на пептидази (15). Познавайки точната пептидна връзка, която е подложена

на ензимна хидролиза, могат да се предприемат различни рационални модификации в пептидната молекула, с цел да се подобри метаболитна й стабилност, без да се повлиява степента на свързване с рецептора.

С цел увеличаване устойчивостта към ензимна деградация, пептидните лекарства рутинно се модифицират чрез химични процеси. В зависимост от структурата на пептида, неговите физико-химични характеристики, таргетната цел и др., се използват различни подходи за защита от протеолиза, подобряване на метаболитната стабилност и бионаличността (фиг. 3).

През последните няколко десетилетия се на-

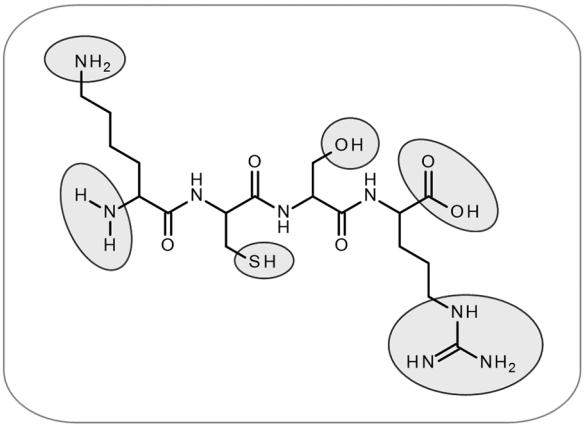


Фиг. 3. Химични методи за защита от протеолиза

блюдава голямо разнообразие в методите и стратегиите за химична модификация на пептидни молекули (23).

N- или С-крайни модификации

Протеолизата на пептидите се осъществява както от N-, така и от С-края чрез близо 500 протеази и пептидази, включително серумни аминопептидази и карбоксипептидази. По време на синтеза пептидите могат да се модифицират в N-края, в средата или в С-края. Химични модификации на определени функционални групи в структурата на пептида забавят протеолитичното действие на ензимите и могат да увели-



Фиг. 4. Функционални групи, които могат да се модифицират

чат биологичната активност на пептида. Функционалните групи, които подлежат на модифициране, трябва да са лесно достъпни например: N-крайна аминогрупа, ε-амино групата на Lys, тиоловата група на Cys, хидроксилни групи на Ser, Thr и Tyr, C = NH група на Arg и С-крайната карбоксилна група (фиг. 4). N-крайното ацетилиране и С-крайното амидиране намаляват общия заряд на пептида, което може да намали неговата разтворимост.

Замяна на L-форма на аминокиселина с D-форма

Природните пептиди и белтъци са изградени от аминокиселини, които са в L-конфигурация и са подложени на бърза ензимна деградация и нестабилност в организма, които влияят върху клиничната им употреба. Заместването на естествени L-аминокиселини с непротеиногенни D-аминокиселини намалява разпознаването на субстрата и афинитета на свързване на протеолитичните ензими и повишава стабилността на пептида.

Примери на лекарствени продукти, в чийто структури определени L-аминокиселини са заменени с D-аминокиселини, са:

- Vasopresin, който съдържа L-Arg, има плазмен полуживот от 10 до 35 минути в човешкия организъм (24). Неговият аналог, desmopresin, който съдържа D-Arg, има полуживот от 3,7 часа при здрави доброволци (3).
- Triptorelin (H-Pyr-His-Trp-Ser-Tyr-D-Trp-Leu-Arg-Pro-Gly-NH_2) е аналог на естествения гонадотропин освобождаващ хормон (GnRH), който е получен чрез заместване на Gly (в позиция 6) с D-Trp. Това води до около 10 пъти по-дълъг плазмен полуживот (2 часа) на синтетичния аналог и позволява използването му в клиничната практика за лечение на централно обусловен преждевременен пубертет в детска възраст (17).
- Somatostatin (STT-14) е един от основните инхибитори на ендокринната и екзокринната хормонална секреция в човешкия организъм (12). Нативният SST-14 не се използва в клиничната практика поради изключително краткия плазмен полуживот от 1–3 минути, т.к. бързо се разгражда от пептидази в плазмата и тъканите (5).

В табл. 2 са представени синтетични соматостатинови аналози с удължен плазмен полуживот, които са навлезли в клиничната практика.

Табл. 2. Соматостатинови аналози

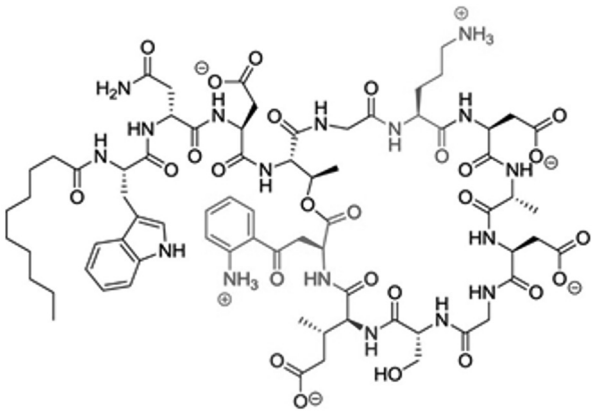
Пептид	**Структура**	**Плазмен полуживот**
somatostatin (SST-14)	H_2N-Ala-Gly-c(Cys-Lys-Asn-Phe-Phe-Trp-Lys-Thr- Phe-Thr-Ser-Cys)-COOH	1-3 мин.
octreotide	H-D-Phe-c(Cys-Phe-D-Trp-Lys-Thr-Cys)-Thr-ol	1.5 часа
lanreotide	H-D-2Nal-c(Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Val-Cys)-Thr-NH_2	4.5 дни
pasireotide	cyclo[Hyp(Unk)-Phg-D-Trp-Lys-Tyr(Bn)-Phe]	12 часа

Octreotide е първият синтетичен цикличен октапептид с продължително действие и фармакологични свойства, имитиращи тези на естествения хормон соматостатин (SST-14). Замяната на L-аминокиселини с D-аминокиселини води до удължаване на плазмения полуживот на octreotide (*in vivo)* до 1,5 часа в сравнение с плазмения полуживот на соматостатин, който е няколко минути (13). Към днешна дата, освен octreotide, има още два SST-14 аналога, одобрени за клинична употреба – lanreotide и pasireotide (11). Pasireotide е одобрен за употреба от Европейската агенция по лекарствата през 2012 година и се счита за второ поколение соматостатинов аналог.

Замяна на протеиногенни аминокиселини с небелтъчни

В структурата на потенциални пептидни лекарства могат да се включат и редица небелтъчни аминокиселини, които не са кодирани в човешкия генетичен код (29). Тези непротеиногенни аминокиселини са синтезирани чрез химични методи или са открити в природата. В природата са идентифицирани приблизително 500 непротеиногенни аминокиселини, които често се срещат в микроорганизми и растения. Предвид огромното структурно разнообразие от непротеиногенни аминокиселини те предлагат големи възможности за разработване на нови пептидни лекарства с подобрени физико-химични свойства, повишено тъканно разпределение или фармакодинамични свойства (8).

Използвайки данните от установените зависимости между структурата и активността на дадена молекула, както и чрез използване на *in silico* методи за молекулен докинг, могат да се предприемат редица рационални модификации на ключови аминокиселинни остатъци с цел подобряване афинитета на свързване и селективността на пептида. Всяка протеиногенна аминокиселина може да бъде ефективно заменена с неин близък структурен аналог. Аминокиселинните остатъци, за които е установено, че не участват в свързването с активния домейн, могат да бъдат рационално модифицирани, с цел да се променят физичните свойства на пептида, подобрявайки неговата разтворимост. Те също така могат да служат като места за конюгация или циклизация.



Фиг. 5. Структура на Daptomycin – непротеиногенни аминокиселини: L-kynurenine (червено), (3S,4S)-b-methylglutamate (синьо), L-ornithine (зелено) (29)

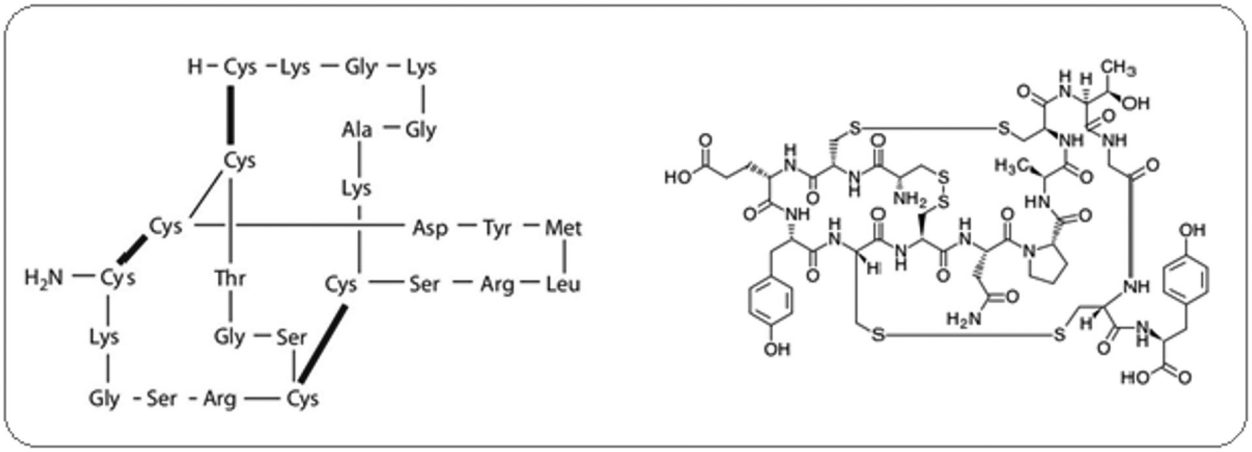
Daptomycin е цикличен липопептиден антибиотик, продуциран от Streptomyces roseosporus (30). Изграден е от 13 аминокиселини, като 10 от тях образуват цикъл. В молекулата има две непротеиногенни аминокиселини - аминокиселината L-kynurenine (Kyn), известна само при daptomycin и L-3-mGlu. N-краят на екзоцикличния триптофанов остатък е свързан с деканова киселина, средноверижна (C10) мастна киселина. Daptomycin се използва за лечение на различни бактериални инфекции, причинени от грам-положителни бактерии, включително метицилин-резистентен Staphylococcus aureus (MRSA) и ванкомицин резистентни ентерококи (VRE).

Пептидна циклизация

Циклични пептиди могат да се синтезират чрез свързване на крайните аминокиселинни остатъци или на страничните вериги на пептидите с амид, лактон, етер, тиоетер или други химически стабилни връзки. Аминогрупата в страничната верига на Lys може да реагира със странич-

ни вериги на аспарагинова или глутаминова киселина или със свободен С-край, образувайки амидна връзка. Цистеиновите остатъци в пептидната структура могат да взаимодействат помежду си, като образуват дисулфидна връзка между страничните вериги.

еве на дорзалния рог на гръбначния мозък, като по този начин инхибира спиналното провеждане на болковия импулс. Ziconotide не се свързва с опиоидни рецептори. В клиничната практика е одобрен за овладяване на силна хронична болка при пациенти с непоносимост или неподатли-

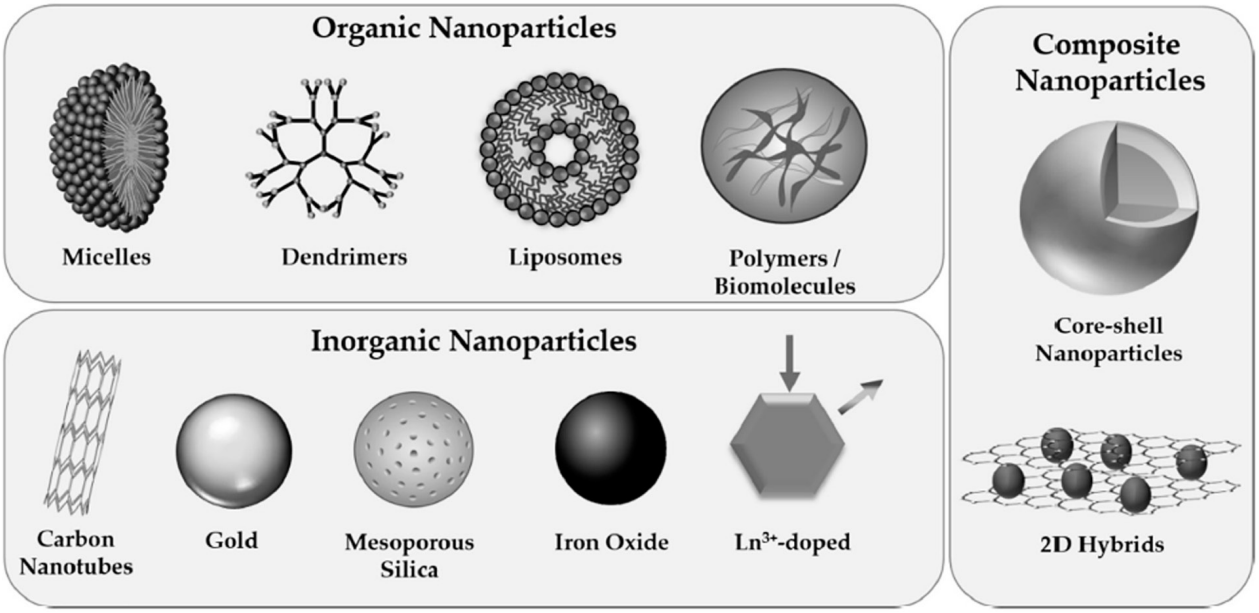


Фиг. 6. Структурни формули на ziconotide и linaclotide

Ziconotide и linaclotide (фиг. 6) са примери за циклични пептиди, образувани чрез дисулфидни мостове, които са получили одобрение като терапевтични пептиди (7).

Ziconotide е синтетичен пептид, аналог на природен 25-аминокиселинен базичен пептид, открит в отровата на морски охлюв (Conus magus). Блокира волтаж-зависими калциеви йонни канали и инхибира освобождаването на невротрансмитери от ноцицептивните аферентни неврони, завършващи в повърхностните слоевост към системни аналгетици или интратекален морфин. Прилага се само интратекално, тъй като слабо преминава през кръвно-мозъчната бариера.

Известно е, че цикличните пептиди са по-устойчиви на протеолитично разграждане поради липсата на сводобни крайни амино- и карбоксилни групи. Циклизацията също така ограничава конформационните промени в молекулата, намалява гъвкавостта на пептидите и увеличава мембранната пропускливост. В резул-



Фиг. 7. Класификация на NPs според наноматериала (10)

тат на всичко това цикличните пептиди проявяват по-висока биологична активност в сравнение с техните линейни аналози, въпреки че точните механизми не са напълно изяснени (16).

Включване на пептид в наночастици

Наномедицината и нанофармацията са перспективни и бързо развиващи се в последните години насоки, на които се възлагат големи надежди за преодоляване на редица проблеми, свързани с конвенционалните лекарствени форми (2) и подобряване на терапевтичните подходи при социалнозначими заболявания. Продуктите на наномедицината дават възможност за целево насочване и многофункционалност на лекарствата. Широка гама наноматериали (фиг. 7), базирани на органични, неорганични, липидни или гликанови съединения, както и на синтетични полимери, се използват за разработване на нови терапевтични средства (9).

Контролираното доставяне и освобождаване на лекарствени продукти в прицелните тъкани и органи е предизвикателство при редица заболявания. Използването на наноразмерни лекарстводоставящи системи осигурява многократно по-голяма повърхностна площ, повлиява скоростта на разтваряне, увеличава бионаличността в мястото на действие, води до понижаване на прилаганата доза от лекарствения продукт и до намаляване на нежеланите лекарствени реакции (1).

Въз основа на голямата активна повърхност, в сравнение с малкия им обем, наночастиците (NPs) не само служат като отлични носители на терапевтични (био) молекули, но в зависимост от състава често притежават присъщи характеристики, които позволяват тяхното вътреклетъчно проследяване или терапевтична употреба.

Увеличаване молекулната маса на пептида

Конюгирането на пептиди с полимери или други макромолекули е широко използван подход за подобряване свойствата на пептидни и протеинови молекули с цел въвеждането им в клиничната практика като лекарствени продукти. Първите конюгирани пептиди навлизат в клиничната практика през 90-те години. От 2010 г. до днес 30% от пептидите, навлезли в клинично развитие, са конюгати (18). За подобряване на стабилността, намаляване на бъбречния клирънс и удължаване на плазмения полуживот се използват макромолекули като полиетилен гликол (PEG), липиди, мастни киселини и протеини (Fc-фрагменти и албумин). Конюгацията може също да се използва за доставяне на цитотоксичен товар или образно-контрастно вещество до специфични клетки.

Конюгиране с полиетилен гликол (PEG) е най-старият и най-изследван начин за удължаване на плазмения полуживот (14). В много случаи като свързваща позиция за PEG се използва аминокиселината цистеин. Човешкият организъм има изработени анти-PEG антитела, вероятно поради широкото използване на PEG в козметика, фармацевтични продукти и преработени храни, което го прави имуногенен. Поради това са проучени алтернативни олигомерни и полимерни структури за справяне с този проблем.

Албуминът е добре познат като потенциален носител на терапевтични пептиди поради разтворимостта му във вода и разредени солеви разтвори, дългия полуживот в кръвообращението (19 дни), широкото разпространение в организма и ниската имуногенност. Албуминът съдържа голям брой реактивни функционални групи по повърхността си, което улеснява свързването му с лекарства и ендогенни молекули. Изпълнява ролята на депо и транспортен протеин. Конюгирането на албумин към терапевтичен протеин води до получаване на конюгат с удължено действие (26). Алтернативно пептидни и протеинови терапевтични средства могат да бъдат прикрепени към други молекули, които се свързват с албумин.

Примери за пептидни лекарства с увеличена молекулна маса са GLP-1 рецепторните агонисти. Те се характеризират с удължен плазмен полуживот и намират приложение в комбинираната терапия на захарен диабет тип 2. GLP-1 (glucagon-like-polypeptide 1) е инкретинов пептиден хормон, изграден от 30 аминокиселини, който стимулира секрецията на инсулин и инхибира освобождаването на глюкагон. Ендогенният GLP-1 се инактивира много бързо под действие на ензима дипептидил пептидаза-4 (DPP-4), който разкъсва пептидната връзка между Ala8 и Glu9 (6). Това води до изключително кратък плазмен полуживот от около 2 минути.

Според продължителността на действие GLP-1 агонистите се разделят на две групи: с кратко действие (exenatide, liraglutide, lixisenatide) и с продължително действие (albiglutide, dulaglutide, semaglutide). В структурата на liraglutide са предприети следните модификации: към позиция 26 (Lys) чрез γ Glu като линкер, ковалентно е свързана n-хексадеканова киселина (C16) и Lys34 е заменен с Arg. Наличието на мастна киселина води до лесно и обратимо свързване със серумния албумин чрез хидрофобни и йонни взаимодействия.

Свързването с албумин осигурява стерично препятствие срещу ензимното разграждане на ацилирания пептид и забавя бъбречния му клирънс поради големия размер на пептид-албуминовия комплекс и удължава плазмения полуживот на liraglutide до 13 часа при подкожно приложение.

В сравнение с liraglutide в структурата на semaglutide има допълнителна аминокиселинна субституция в 8-а позиция - Ala8 е заменен с непротеиногенна аминоизомаслена киселина (Aib), за да се избегне разграждането от DPP-4. Към позиция 26 (Lys) чрез γGlu-2x OEG линкер е добавена по-дълга стеаринова (C18) мастна верига. Също както в структурата на liraglutide, Lys34 е заменен с Arg. Предприетите модификации водят до удължаване на плазмен полуживот до 165 часа. Albiglutide е изграден от две копия на GLP-1 аналози, конюгирани с рекомбинантен човешки албумин. И в двете копия на GLP-1 аналога Ala8 е заменен с Gly за подобряване на ензимната устойчивост. Dulaglutide е дисулфидно свързан хомодимерен фузионен пептид. Всяка мономерна единица е изградена от една част GLP-1 аналог, който е ковалентно свързан чрез малък пептиден линкер с една Fc област на човешки IgG4. В структурата на GLP-1 аналога, Ala8 е заменен с Gly, за да се избегне ензимно разграждане от DPP-4, а Gly36 е заменен с Arg, за да избегнете потенциално взаимодействие на Т-клетки.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

През последните години се наблюдава значителна промяна в концепцията на конвенционалните лекарствени продукти. Науката се фокусира върху синтеза на молекули, чието действие е насочено към точно определени цели в клетките. Предвид фармакологичния профил и присъщи свойства на пептидите, те представляват отлична отправна точка за дизайн на нови терапевтични средства.

ЛИТЕРАТУРА

1. Андонова В. Получаване на полимерни наноразмерни лекарстводоставящи системи, Медицински университет – Варна, 2018, стр.15
2. Попова Т., ВойчеваХ., Цанков Б., Ламбов Н., Приложение на мезопорестите силикатни материали във фармацията и медицината – възможности и перспективи, Наука Фармакология, 2020 (2)
3. Agerso H, Larsen LS, Riis A, Lovgren U, Karlsson MO, Senderovitz T. Pharmacokinetics and renal excretion of desmopressin after intravenous administration to healthy subjects and renally impaired patients. Br J Clin Pharmacol. 2004;58(4):352–8
4. Banting FG, Best CH, Collip JB, Campbell WR, Fletcher AA, Pancreatic extracts in the treatment of diabetes mellitus Can Med Assoc J, 1922;12:141-146
5. Benuck M, Marks N, Differences in the degradation of hypothalamic releasing factors by rat and human serum. Life Sci. 1976;19:1271–1276
6. Deacon CF, Circulation and degradation of GIP and GLP-1, Hormone and metabolic research = Hormon- und Stoffwechselforschung = Hormones et metabolisme, 2004;36: 761–765
7. Diao L, Meibohm B. Pharmacokinetics and pharmacodynamic correlations of therapeutic peptides. Clin Pharmacokinet. 2013;52(10):855–68
8. D'Hondt M et al., Related impurities in peptide medicines, J. Pharm. Biomed. Anal. 2014, DOI: 10.1016/j.jpba.2014.06.012
9. Gessner I, Mathur S, Dual Function Nanoconjugates for Biomedical Imaging and Targeted Drug Delivery, In book Nanotechnologies in Preventive and Regenerative Medicine, Elsevier Ltd.: Oxford, UK, 2018:260–297. ISBN 9780323480635.
10. Gessner I, Neundorf I, Nanoparticles Modified with Cell-Penetrating Peptides: Conjugation Mechanisms, Physicochemical Properties, and Application in Cancer Diagnosis and Therapy, Int. J. Mol. Sci. 2020, 21, 2536; doi:10.3390/ijms21072536
11. Gomes-Porras M, Cárdenas-Salas J and Álvarez-Escolá C, Somatostatin Analogs in Clinical Practice: A Review Int. J. Mol. Sci. 2020, 21, 1682; doi:10.3390/ijms21051682
12. Günther T, Tulipano G, Dournaud P, Bousquet C, Csaba Z, Kreienkamp H.-J, Lupp A, Korbonits M, Castaño J.P, Wester H.-J et al. International union of basic and clinical pharmacology. CV. somatostatin receptors: Structure, function, ligands, and new nomenclature. Pharmacol. Rev. 2018;70:763–835
13. Harris AG, Somatostatin and somatostatin analogues: pharmacokinetics and pharmacodynamic effects. Gut. 1994;35(3):S1–4
14. Jevsevar S, Kunstelj M, Porekar VG, Biotechnol. J. 2010;5:113–128
15. Jin-Feng Yao et al., Metabolism of Peptide Drugs and Strategies to Improve their Metabolic Stability, Current Drug Metabolism 2018;19(11)
16. Kluskens LD, Nelemans SA, Rink R, de Vries L, Meter-Arkema A, Wang Y, Walther T, Kuipers A, Moll GN, Haas M. Angiotensin-(1-7) with thioether bridge: An. angiotensin-converting enzyme-resistant, potent angiotensin-(1-7) analog. J. Pharm. Exp. 2009;328:849–854. doi: 10.1124/jpet.108.146431

17. Lahlou N, Carel JC, Chaussain JL, Roger M., Pharmacokinetics and pharmacodynamics of GnRH agonists: clinical implications in pediatrics, J Pediatr Endocrinol Metab. 2000;13 (1):723-37

18. Lau JL, Dunn MK Therapeutic peptides: Historical perspectives, current development trends, and future directions, Bioorganic & Medicinal Chemistry, 2018;26 (10):2700-2707

19. Lee AC, Harris JL, Khanna KK, Hong JH. A Comprehensive Review on Current Advances in Peptide Drug Development and Design. Int J Mol Sci. 2019;20(10):2383. doi: 10.3390/ijms20102383. PMID: 31091705; PMCID: PMC6566176.

20. McGregor DP, Discovering and improving novel peptide therapeutics, Curr.Opin. Pharmacol, 2008;8(5):616-619

21. Muheen A et al. "A review on the strategies for oral delivery of proteins and peptides and their clinical perspectives." Science Direct. 2014 Web.

22. Premium Insight of Global Peptide Drugs Market 2018-2024, 2019, Report ID: BMRC 1058

23. Reddy NC, Kumar M, Molla R, Rai V, 2020. Chemical methods for modification of proteins. Org. Biomol. Chem. 18, 4669–4691. https://doi.org/10.1039/D0OB00857E

24. Sharman A, Low J. Vasopressin and its role in critical care. Contin Educ Anaesth, Crit Care Pain. 2008;8(4):134–7

25. Shields P "Oral Peptide Therapeutics — a holy grail or quixotic quest?" Drug Discovery World. Fall 2017

26. Sleep D, Expert Opin. Drug Deliv. 2015;12:793–812

27. Swedish Biomimetics 3000 ApS, достъпено на https://www.sb3000.tech/peptides, 02.2021

28. Vlieghe P, Lisowski V, Martinez J, Khrestchatisky M, Synthetic therapeutic peptides: science and market. Drug Discov Today. 2010;15(1/2):40–56

29. Walsh CT, O'Brien RV, Khosla C, Non-proteinogenic amino acid buildingblocks for non-ribosomal peptide and hybrid polyketide scaffolds, Angew Chem Int Ed Engl. 2013;52(28):7098–7124

30. Yang Ye, Zijing Xia, Dan Zhang, Zenghua Sheng, Peng Zhang, Hongxia Zhu, Ningzhi Xu, Shufang Liang, „Multifunctional Pharmaceutical Effects of the Antibiotic Daptomycin", BioMed Research International, 2019; Article ID 8609218, 9 pages https://doi.org/10.1155/2019/8609218

Адрес за кореспонденция:
гл. ас. Силвия Михайлова
Учебен сектор „Помощник-фармацевт"
Медицински колеж – Варна, МУ-Варна
бул. „Цар Освободител" № 84, Варна 9000
e-mail:silviya.mihaylova@mu-varna.bg