

DOI: 10.56871/RBR.2023.27.50.008
УДК 615.454.1

ГЛУБОКИЕ ЭВТЕКТИЧЕСКИЕ РАСТВОРИТЕЛИ — НОВЫЙ СПОСОБ ТРАНСДЕРМАЛЬНОЙ ДОСТАВКИ ЛЕКАРСТВ

© Елена Владимировна Андрусенко¹, Александра Дмитриевна Гершон², Руслан Иванович Глушаков¹

¹ Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова. 194044, Российская Федерация, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, 6

² Российский государственный педагогический университет им. А. И. Герцена. 191186, Российская Федерация, г. Санкт-Петербург, наб. реки Мойки, 48–52, лит. А

Контактная информация: Елена Владимировна Андрусенко — к.х.н., старший научный сотрудник лаборатории тканевой инженерии отдела медико-биологических исследований научно-исследовательского центра Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова.
E-mail: elena.asu@bk.ru ORCID ID: 0000-0003-0588-4960 SPIN: 1825-9671

Для цитирования: Андрусенко Е.В., Гершон А.Д., Глушаков Р.И. Глубокие эвтектические растворители — новый способ трансдермальной доставки лекарств // Российские биомедицинские исследования. 2023. Т. 8. № 4. С. 65–73. DOI: <https://doi.org/10.56871/RBR.2023.27.50.008>

Поступила: 29.09.2023

Одобрена: 26.10.2023

Принята к печати: 20.12.2023

Резюме. Системы трансдермальной доставки лекарственных средств имеют ряд преимуществ благодаря неинвазивному введению и особенностям фармакокинетики, что делает данный способ крайне привлекательным в педиатрической практике. Фармакокинетические преимущества заключаются в повышении биологической доступности из-за отсутствия эффекта первичного прохождения через печень, равномерного поступления действующего вещества в системный кровоток, благодаря чему кривая концентрации лекарственного вещества приобретает более равномерный характер. На данный момент в мире в качестве систем трансдермальной доставки используются пластыри, однако глобальные сложности правоприменительной практики вывода препаратов для акушерской и педиатрической аудитории на рынок лимитируют возможности создания трансдермальных терапевтических систем. В данном обзоре рассмотрены системы трансдермальной доставки лекарственных средств на основе глубоких эвтектических растворителей. Благодаря своим уникальным свойствам, таким как простота синтеза, низкая токсичность и стоимость, высокая стабильность и биосовместимость, глубокие эвтектические растворители являются привлекательными системами доставки активных фармацевтических субстанций для применения в педиатрии.

Ключевые слова: глубокие эвтектические растворители; трансдермальная доставка лекарств; вакцина; активная фармацевтическая субстанция.

DEEP EUTECTIC SOLVENTS — A NEW METHOD FOR TRANSDERMAL DRUG DELIVERY

© Elena V. Andrusenko¹, Aleksandra D. Gershon², Ruslan I. Glushakov¹

¹ Military Medical Academy named after S.M. Kirov. Akademichan Lebedev st., 6, Saint Petersburg, Russian Federation, 194044

² Herzen University. Moika River Embankment, 48–52, lit. A, Saint Petersburg, Russian Federation, 191186

Contact information: Elena V. Andrusenko — PhD in Chemistry, Senior Researcher at the Laboratory of tissue engineering, Department of Medical and Biological Research, Research Center of the Military Medical Academy named after S.M. Kirov. E-mail: elena.asu@bk.ru
ORCID ID: 0000-0003-0588-4960 SPIN: 1825-9671

For citation: Andrusenko EV, Gershon AD, Glushakov RI. Deep eutectic solvents — a new method for transdermal drug delivery // Russian biomedical research (St. Petersburg). 2023;8(4):65-73. DOI: <https://doi.org/10.56871/RBR.2023.27.50.008>

Received: 29.09.2023

Revised: 26.10.2023

Accepted: 20.12.2023

Abstract. Transdermal drug delivery systems are more advantageous due to non-invasive treatment and pharmacokinetics, which makes / makes this method attractive in pediatric practice. Pharmacokinetic advantages consist of increasing bioavailability due to the absence of the effect of primary passage through the liver and uniform intake of the active

substance into the systemic circulation, which is why the concentration curve of the medicinal substance is more uniform. Currently, plasters are used as transdermal delivery systems in the world, but the legal difficulties of commercialization of drugs for obstetric and pediatric audiences limit the possibilities of using transdermal therapeutic systems. In this review, transdermal drug delivery systems based on deep eutectic solvents are discussed. Due to unique properties such as ease of synthesis, low toxicity and cost, high stability and biocompatibility, deep eutectic solvents are attractive delivery systems for active pharmaceutical substances for use in pediatrics.

Key words: deep eutectic solvents; transdermal drug delivery; vaccine; active pharmaceutical substance.

За несколько последних десятилетий трансдермальная система доставки лекарств (ТСДЛ) стала третьим по распространенности способом введения лекарств после перорального приема и инъекций. Такая популярность трансдермальных терапевтических систем обусловлена удобством применения и особенностями фармакокинетики, при этом чрескожное введение является преимущественным вариантом доставки лекарственной субстанции у особых категорий пациентов. Среди данных когорт отмечаются пациенты с хроническим болевым синдромом, где равномерное поступление анальгетика обеспечивает стабильность противоболевого эффекта, пациенты с различными заболеваниями пищеварительной системы, при которых всасывание лекарственного препарата в различных отделах желудочно-кишечного тракта может быть нарушено, другие пациенты, имеющие проблемы с пероральной доставкой лекарственных средств, — дети раннего возраста, пострадавшие и раненые с травмами челюстно-лицевой области, шеи и органов средостения, пациенты с различными формами дисфагии. Следует также отметить, что пероральный прием лимитирован проблемой гидролитической устойчивости активного вещества в кислой среде желудка, а также к воздействию ферментов кишечника — данные субстанции возможно доставить в организм только парентеральным путем.

СИСТЕМЫ ТРАНСДЕРМАЛЬНОЙ ДОСТАВКИ АКТИВНЫХ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ СУБСТАНЦИЙ

Разработка эффективных ТСДЛ для широкого спектра активных фармацевтических субстанций остается актуальной задачей. Известно, что около 40% доступных пероральных препаратов и 90% новых химических соединений имеют плохую растворимость и чрескожную проницаемость, что снижает их биодоступность при аппликации на поверхности кожи [32, 51]. Для решения вышеуказанных проблем были разработаны различные способы, направленные на физическую (диспергирование), фармацевтическую и химическую модификацию активных фармацевтических субстанций. Увеличение проницаемости за счет химических методов достигается путем взаимодействия с такими веществами, как вода, углеводороды (алканы и алкены), спирты, кислоты, эфиры, алкиловые аминокислоты, амиды, мочевины и ее производные, амины и основания, сульфоксиды, терпены, стероиды, диок-

саны, производные пирролидона и имидазола, лаурокапрам (Azone) [41]. Это приводит к: 1) изменению текучести препарата на роговом слое кожи за счет дезорганизации липидной алкильной цепи; 2) повышению коэффициента распределения препарата на коже; 3) созданию резервуара с лекарственным средством в верхних слоях кожи путем образования гидрофильных пор. Однако в коммерческих лекарственных препаратах используется относительно небольшой круг дополнительных химических веществ (сульфоксид, терпеноиды, гликозиды, этанол), усиливающих трансдермальную проницаемость, прежде всего из-за отсутствия сведений относительно их токсичности и особенностей взаимодействия с лекарственной субстанцией, а также в связи с высокими затратами при выполнении клинических исследований. Таким образом, разработка и исследование новых биосовместимых и биоразлагаемых трансдермальных систем доставки активных лекарственных субстанций для детей является актуальной современной задачей.

Существующие методы ТСДЛ можно разделить на два больших класса: чрескожная доставка с помощью активных методов (методы основаны на доставке лекарств с помощью ультразвука, тока определенной частоты или лазера) и чрескожная доставка с помощью пассивных методов (методы основаны на нанесении активной фармацевтической субстанции на различные химические вещества или биологические объекты, которые из-за своих специфических функций могут преодолевать роговой слой кожи: природные полимеры, везикулы, наноэмульсии).

К активным методам относятся: сонофорез, ионофорез, электропорация, фотомеханические волны, термическая абляция и микроиглы.

Сонофорез. Метод основан на использовании низкочастотного ультразвука, который, воздействуя на поверхностный слой кожи, разрыхляет за счет кавитации соединительную ткань и повышает ее проницаемость. Лекарственный препарат смешивается с гелем или кремом, который, в свою очередь, выступает проводником ультразвуковых волн на кожу. Таким образом, движение препарата происходит по каналам, созданным ультразвуковыми волнами с энергией от 20 кГц до 16 МГц. При таком методе воздействия на кожу локально повышается температура ее участка, создается тепловой эффект, что еще больше способствует проникновению лекарственного вещества [33, 38].



К преимуществам данного метода относятся:

- 1) быстрое попадание лекарственного вещества непосредственно в пораженный участок тела и максимальная концентрация в нем;
- 2) длительное воздействие лекарственных веществ, которые депонируются в тканях и постепенно высвобождаются;
- 3) дополнительное разрушение тромбов.

К недостаткам можно отнести:

- 1) необходимость в большем количестве процедур в сравнении с инвазивными методами;
- 2) возможность возникновения незначительных покалываний, раздражений, жжений;
- 3) невозможность применения данного метода при наличии повреждений на роговом слое кожи.

Ионофорез. Суть метода состоит в проведении гальванического тока низкого напряжения, который воздействует на верхние и срединные слои кожи и способствует высвобождению и движению ионов активных фармацевтических субстанций с плохой абсорбцией / проницаемостью. Эффективность ионофореза зависит от полярности, валентности и подвижности молекулы лекарственного средства, природы приложенного электрического тока и состава носителя, содержащего лекарственное средство [12, 13, 34, 38]. Преимущества данного метода заключаются в том, что:

- 1) можно осуществлять доставку полярных молекул, а также высокомолекулярных соединений;
- 2) можно вводить в организм чистые лекарственные субстанции в непосредственно обрабатываемую область, не повреждая другие органы, что снижает риск возникновения аллергий и воспалений;
- 3) метод гиперполяризует нервные окончания, тем самым повышая порог возбудимости и обеспечивая более высокий обезболивающий эффект.

К недостаткам можно отнести:

- 1) риск получения ожога при неправильном использовании электродов;
- 2) трудность стабилизации терапевтического агента в носителе;
- 3) сложность высвобождения лекарственного средства из носителя;
- 4) не подходит для людей с кардиостимуляторами или металлическими протезами.

Электропорация. Метод основан на применении электрических импульсов высокого напряжения в диапазоне от 5 до 500 В при коротком времени воздействия (~мс) на кожу, что приводит к образованию мелких пор в роговом слое. Через эти поры происходит диффузия лекарственного средства. Данный метод подтвердил свою эффективность доставки как препаратов с низкой молекулярной массой, таких как доксорубин, маннитол или кальцеин, так и препаратов с высокой молекулярной массой, таких как антиангиогенные пептиды, олигонуклеотиды, и отрицательно заряженный антикоагулянт гепарин [8, 49].

Преимущества данного метода:

- 1) осуществляется стимулирующее воздействие на мышцы, улучшается их тонус и кровоснабжение, активизируется метаболизм клеток, ускоряется обновление кожи;
- 2) высокоэффективное направленное введение лекарственного средства.

Недостатки:

- 1) используется только на небольших участках;
- 2) возможно повреждение клеток кожи за счет нагревания;
- 3) возможно разрушение лекарственной субстанции при использовании тока высокого напряжения.

Фотомеханические волны, генерируемые лазером, воздействуют на кожу и вызывают растяжение рогового слоя, позволяя лекарственному средству проходить через временно созданные каналы. Такие волны производят ограниченную абляцию, которая достигается за счет низкой дозы облучения (около 5–7 Дж/см²), при этом глубина канала составляет до 50–400 мкм. К примеру, с помощью фотодинамического лазерного импульса длительностью 23 нс могут быть доставлены макромолекулы декстрана массой 40 кДа и частицы латекса размером 20 нм [27].

Преимущества данного способа:

- 1) улучшает перенос молекул лекарственного вещества через плазматическую мембрану клеток *in vitro*, сохраняя их жизнеспособность;
- 2) не повреждает кожу;
- 3) безболезненная процедура.

Недостатки: отсутствие клинических испытаний.

Микроиглы. Иглы микронного размера повреждают поверхностный слой кожи, что приводит к диффузии лекарства через эпидермис или верхний слой дермы. Поскольку микроиглы короткие и тонкие, их использование помогает избежать неприятных болевых ощущений, а лекарственное вещество для активного всасывания доставляется непосредственно в область кровеносных капилляров. Микроиглы могут быть нескольких типов: 1) микроиглы, которые создают физический путь, по которому лекарства могут всасываться; 2) микроиглы с лекарственным покрытием; 3) микроиглы, изготовленные непосредственно из лекарственных форм, которые растворяются в организме, «тающие» иглы; 4) различные пластыри с микроиглами [3, 16, 19, 23].

К преимуществам можно отнести:

- 1) безболезненное введение активной фармацевтической субстанции;
- 2) быстрое заживление места инъекции.

Недостатки:

- 1) могут использоваться только небольшие дозы препарата;
- 2) снижение всасывания при повторном введении в определенной топической области вследствие образования микротромбов и/или изменения регионарного кровотока.

Термическая абляция. Данный метод точечного разрушения структуры рогового слоя с помощью воздействия лока-

лизированного тепла также обеспечивает улучшенную доставку лекарств через микроканалы, образовавшиеся в ходе процедуры в коже. Такой метод основан на воздействии температуры выше 100 °С, что приводит к нагреву и испарению кератина. Термическое воздействие в данном случае очень короткое, в пределах микросекунд, при этом не происходит повреждение эпидермиса. Дефекты микронного размера, возникающие в результате термической абляции, достаточно малы (50–100 мкм в диаметре), что помогает избежать возникновения боли, кровотечений, раздражения и попадания инфекции. Метод обеспечивает эффективную доставку как небольших молекул, так и высокомолекулярных соединений. Термическую абляцию обычно можно вызывать лазерными и радиочастотными методами [3]. Лазерная термоабляция позволяет увеличить скорость проникновения лекарств более чем в 100 раз и усилить доставку как липофильных, так и гидрофильных субстанций, включая пептиды, белки, вакцины и ДНК. Методом радиочастотной термической абляции осуществляется высвобождение и доставка широкого спектра лекарств гидрофильной природы, включая макромолекулы [25, 37].

Преимущества:

- 1) отсутствие боли;
- 2) применяется недорогое одноразовое устройство;
- 3) быстрое восстановление.

Недостатки: нельзя использовать при нарушениях системы гемостаза.

Пассивные методы представлены везикулами, наночастицами и наноэмульсиями.

Везикулы — это липидные пузырьки, которые секретируются практически всеми типами клеток. Будучи переносчиками РНК, мембранных и цитоплазматических белков, липидов и углеводов, они выполняют различные функции в организме, например участвуют в межклеточной коммуникации. В зависимости от происхождения везикулы подразделяют на экзосомы (происходят от нейтрофилов / моноцитов), вехсомы (ассоциированы с аденовирусным вектором) и т.д. По механизму биогенеза разделяют на экзосомы, микровезикулы и апоптотические тельца [14]. Размер везикул также варьирует, например, размер экзосом находится в пределах 40–120 нм, а микровезикул — 50–1000 нм [4]. Благодаря таким свойствам, как биосовместимость, неиммуногенность (при получении из подходящего типа клеток), а также способности проходить через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ), везикулы рассматривают как перспективное средство доставки различных молекул.

Преимущества:

- 1) контролируемое высвобождение лекарственного вещества;
- 2) контроль скорости всасывания лекарственного вещества за счет многослойной структуры.

Недостатки:

- 1) химически нестабильны;
- 2) высокая стоимость;
- 3) ограничение по объему загрузки лекарственного препарата.

Наночастицы (НЧ) представляют собой наноносители размером от 1 до 1000 нм. Введение лекарственного вещества в виде НЧ приводит к целенаправленному и контролируемому высвобождению, изменению динамики препарата *in vivo* и увеличению времени его пребывания в организме, что в дальнейшем приводит к улучшению биодоступности, снижению токсичности и побочных эффектов. НЧ обычно получают путем полимеризации или сшивания, при этом часто используют биоразлагаемые полимерные материалы, такие как желатин и полимолочная кислота [13, 18].

К преимуществам можно отнести:

- 1) таргетная доставка лекарственного препарата;
- 2) механическая прочность носителя;
- 3) могут быть изготовлены из различных биоразлагаемых материалов;
- 4) возможна загрузка как гидрофильных, так и гидрофобных препаратов;
- 5) отсутствие иммунного ответа на носитель.

Недостатки:

- 1) сложности высвобождения лекарственного препарата;
- 2) недостаточная токсикологическая оценка.

Наноэмульсии представляют собой смеси, характеризующиеся низкой вязкостью, изотропной, термодинамической и динамической стабильностью. Смесь состоит из прозрачных или полупрозрачных масляных глобул, диспергированных в водной фазе, стабилизированной межфазной мембраной, которая образована молекулами поверхностно-активного вещества. Размер частиц используемых наноэмульсий колеблется от 100 до 1000 нм. Небольшой размер, большая удельная поверхность и низкое поверхностное натяжение наноэмульсий обуславливает отличную смачиваемость, обеспечивающую тесный контакт с кожей. Наноэмульсии демонстрируют лучшую трансдермальную абсорбцию, чем обычно используемые препараты для местного применения [21, 36].

Преимущества:

- 1) термодинамическая стабильность;
- 2) высокая сольубилизационная способность и физическая стабильность.

Недостатки: переменная кинетика процессов распределения и клиренса.

ГЛУБОКИЕ ЭВТЕКТИЧЕСКИЕ РАСТВОРИТЕЛИ

Глубокие эвтектические растворители открывают привлекательные перспективы для контролируемой трансдермальной доставки лекарств. Известно, что такие растворители могут преодолевать барьер рогового слоя и усиливать чрескожный, межклеточный и парацеллюлярный транспорт за счет нарушения клеточной целостности, создания диффузионных путей и растворения липидных компонентов рогового слоя [44, 47].

Глубокие эвтектические растворители (ГЭР) впервые описаны Abbott и соавт. [1]. Если ГЭР состоит из компонен-

тов природного происхождения, он далее определяется как природный глубокий эвтектический растворитель (ПГЭР) [45]. ГЭР/ПГЭР представляют собой смеси двух или более компонентов, а именно акцепторов водородных связей (HBA — Hydrogen Bond Acceptor) и доноров водородных связей (HBD — Hydrogen Bond Donor), которые способны образовывать эвтектические смеси, характеризующиеся сильно пониженной температурой плавления, чем у их составляющих.

ГЭР обладают следующими преимуществами: термическая и химическая стабильность, высокая скорость растворения интересующих субстанций, негорючесть, низкая температура плавления. Кроме того, ГЭР можно получать простым и экономичным способом: путем комбинирования и нагревания натуральных и/или широкодоступных веществ. В результате такие растворители дешевле, часто биоразлагаемы, а также обладают малой токсичностью или вообще не являются токсичными [52].

ГЭР можно разделить на различные классы в зависимости от природы HBA и HBD, используемых при их получении: соли четвертичного аммония и безводные галогениды металлов (тип I), соли четвертичного аммония и гидратированные галогениды металлов (тип II), четвертичные соли аммония и нейтральные органические соединения (тип III), соли хлоридов металлов и нейтральные органические соединения (тип IV) и смеси неионогенных соединений (тип V) [2, 48]. В рамках этих пяти классов ГЭР отдельные компоненты могут быть объединены с образованием бинарных или тройных эвтектических смесей.

ПГЭР представляют собой подгруппу ГЭР, состоящую из природных компонентов, таких как сахара, органические кислоты, спирты, аминокислоты, мочевины, хлорид холина и вода. В биологических системах ПГЭР могут играть роль среды: альтернативы воде и липидам, участвовать в биосинтезе, хранении и транспорте плохо растворимых в воде биомолекул, а также в выживании организмов при предельно низких температурах [10]. ПГЭР особенно привлекательны, так как они характеризуются низкой летучестью, жидким состоянием даже при отрицательных температурах, биоразлагаемостью, стабильностью растворенных веществ, устойчивостью к воздуху и простотой синтеза. Одним из основных преимуществ ПГЭР является то, что их свойства можно моделировать: изменять соотношение компонентов, разбавлять водой или синтезировать адресные смеси для соответствующих применений [20].

Наиболее изученные ГЭР содержат ChCl (хлорид 2-гидроксиэтилтриметиламмония, форма витамина B₄), представляющий собой четвертичную аммониевую соль и спирт. В эвтектических смесях ChCl ведет себя как акцептор водородной связи с различными ее донорами, такими как мочевины, спирты, сахара, гидроксикислоты и аминокислоты [45]. ГЭР на основе ChCl очень просты, и при их синтезе возможно управлять их характеристиками: снижать или повышать вязкость, pH и полярность, что делает их особенно

привлекательными для применения в фармацевтической промышленности, изготовлении продуктов питания и косметологии [11].

ГЭР на основе ChCl можно разделить на группы по типу доноров водородной связи: спирто- и сахаросодержащие, кислотные, амидные, водные и тройные смеси. Большинство таких смесей являются жидкими при комнатной температуре и поэтому могут использоваться в качестве растворителей во многих областях.

В спирто- и сахаросодержащих глубоких эвтектических растворителях в качестве HBD чаще всего используются гликоли, глицерин и различные сахара. Эти растворители имеют нейтральный pH в смеси, что может существенно расширить области применения [31].

Кислотные ГЭР состоят из природных карбоновых кислот (молочная, лимонная, винная и т.д.), а также аминокислот.

Среди амидных ГЭР наиболее изученной является смесь ChCl и мочевины в соотношении 1:2 [1]. Можно также синтезировать и тройные смеси путем добавления третьего донора водородных связей к ГЭР. Обычно третьим компонентом является вода. Помимо воды также использовали глицерин, метанол, этанол, 2-пропанол и др. [42].

ГЛУБОКИЕ ЭВТЕКТИЧЕСКИЕ РАСТВОРИТЕЛИ КАК СИСТЕМЫ ДОСТАВКИ ИНСУЛИНА

Инсулин является наиболее распространенным препаратом для лечения диабета и диабетических осложнений. В настоящее время инсулин в основном вводят подкожно, и подобный инвазивный метод достаточно болезненно переносится пациентами, поэтому одной из задач врачей и исследователей был поиск неинвазивных способов лечения диабета. Так, в работе A. Vaidya, S. Mitragotri (2020) ГЭР на основе холина и герановой кислоты использовался для растворения инсулина в качестве трансдермальной системы доставки и контролируемого высвобождения [50]. Такой препарат представлял собой вязкий гель, который можно применять пероральным способом, было показано, что фармакологическое действие инсулина сохранялось. Было показано, что вследствие местного применения инсулиносодержащих глубоких эвтектических растворителей (доза инсулина 25 ЕД/кг) значительно снижался уровень глюкозы в крови в течение 4 ч [24].

Был изучен способ назального введения системы ГЭР–инсулин (глубокий эвтектический растворитель представлял собой смесь хлорид холина: яблочная кислота), которая продемонстрировала гипогликемический эффект [24]. В работе было проведено сравнение двух систем доставки инсулина: на основе гидрогеля и на основе глубокого эвтектического растворителя, оказалось, что система ГЭР–инсулин превосходит систему гидрогель–инсулин, а также классические растворы инсулина, что говорит о возможности использования глубоких эвтектических растворителей в качестве систем доставки инсулина для терапии диабета.

Таким образом, можно сделать вывод о возможном использовании ГЭР в качестве перспективных носителей инсулина при лечении эндокринного диабета посредством введения таких смесей через кожу, слизистую оболочку носа или слизистую оболочку полости рта.

ГЛУБОКИЕ ЭВТЕКТИЧЕСКИЕ РАСТВОРИТЕЛИ КАК СИСТЕМЫ ДОСТАВКИ НЕСТЕРОИДНЫХ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ПРЕПАРАТОВ

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) представляют собой наиболее часто назначаемые препараты для лечения болевого синдрома и воспалений. Основной эффект таких препаратов достигается за счет их способности блокировать специфический синтез простагландинов путем ингибирования ферментов циклооксигеназы (ЦОГ-1 и ЦОГ-2). Ингибирование ЦОГ-2 играет центральную роль в механизме противовоспалительного и анальгетического эффекта данных препаратов, однако также влияет на состояние сердечно-сосудистой системы. Недостатками процесса ингибирования ЦОГ-1 является образование тяжелых язв желудочно-кишечного тракта и почечной токсичности. Если воздействие на желудочно-кишечный тракт может быть нивелировано сочетанием таких препаратов с фосфолипидами или одновременным применением гастропротекторных фармацевтических препаратов (таких как ингибиторы протонной помпы), то для устранения кардионейротоксичных побочных эффектов решение пока не найдено [17]. Учитывая распространенное применение нестероидных противовоспалительных препаратов, их трансдермальное введение является привлекательной альтернативой, которая может обеспечить большую эффективность, безопасность и психологический комфорт в ходе лечения.

Исследования показали, что препараты, которые традиционно вводятся через вену, могут проникать также и через кожу [15]. Таким образом, стали доступны многочисленные формы НПВП, такие как кремы, гели, пластыри и растворы (лосьоны), которые в основном используются при болях в опорно-двигательном аппарате. Однако создание таких систем с НПВП затруднено из-за низкой растворимости в воде действующих веществ, что требует использования высоких концентраций органических растворителей, таких как этанол.

Для того чтобы уйти от использования органических растворителей и улучшить доставку малорастворимых в воде молекул, в качестве альтернативных фармацевтических растворителей и усилителей чрескожной проницаемости были исследованы глубокие эвтектические растворители [6, 39]. Было показано, что, используя ГЭР, можно улучшить растворимость противовоспалительных препаратов (таких как ибупрофен, напроксен, кетопрофен [26] и парацетамол [29]), а также усилить проникновение данных препаратов через кожу.

ГЛУБОКИЕ ЭВТЕКТИЧЕСКИЕ РАСТВОРИТЕЛИ КАК СИСТЕМЫ ДОСТАВКИ ПРОТИВООПУХОЛЕВЫХ ПРЕПАРАТОВ

При злокачественной трансформации клетки наличие драйверных и «пассажирских» мутаций приводят к значимым изменениям в сигнальных путях, что существенно меняет метаболизм опухолевых клеток. Пространственная организация опухоли и особенности кровоснабжения злокачественно измененной ткани формируют гипоксильное ядро в условном геометрическом центре первичного новообразования и/или метастазов, где происходит селекция наиболее устойчивых к дефициту нутриентов и кислорода клеточных клонов, вследствие чего происходит локальная эволюция сигнальных путей и перепрограммирование опухолевого метаболизма [30]. Таким образом, метаболические пути являются привлекательными терапевтическими мишенями для терапии онкологических заболеваний. Например, было обнаружено, что лимонен индуцирует апоптоз через митохондриальный путь и влияет на выживаемость / апоптоз клеток через сигнальный путь PI3K/Akt при колоректальном раке [5, 7].

К настоящему времени синтезировано значительное количество противоопухолевых лекарственных препаратов, воздействующих на различные метаболические пути, однако вопросы селективной доставки лекарственной субстанции находятся на острие научного поиска. Существуют исследования, в которых глубокие эвтектические растворители применялись для лечения рака благодаря их собственной противоопухолевой активности или способности растворять активные фармацевтические субстанции. Было показано, что ГЭР на основе лимонена (ибупрофен: лимонен с молярным соотношением 1:4) может эффективно ингибировать пролиферацию линии клеток рака толстой кишки человека HT29, не влияя на жизнеспособность здоровых клеток [40]. Такая система не только сохраняла терапевтические эффекты лимонена и ибупрофена, но также увеличивала растворимость двух компонентов и снижала побочное действие лимонена в отношении нормальных клеточных линий.

ГЭР на основе бетаина и миндальной кислоты был синтезирован для доставки перорального противоопухолевого препарата (циклопептид RA-XII). Растворимость и биодоступность RA-XII при пероральном приеме были увеличены в 17,5 и 11,6 раза соответственно [28]. Следует отметить, что особый интерес представляет ГЭР на основе холина и его метаболита бетаина, так как данные соединения участвуют в поддержании базовых физиологических процессов: поддержание структурной стабильности и эластичности мембран за счет образования фосфатидилхолина в процессе метаболизма, синтез ацетилхолина, участие в метаболизме гомоцистеина [28].

С помощью методов молекулярной динамики была исследована цитотоксичность ГЭР на основе N,N-диэтиламмоний хлорида и ГЭР на основе хлорида холина путем взаимодействия данных растворителей и линий раковых клеток (HelaS3,

AGS, MCF-7 и WRL-68) [35, 46]. Результаты показали, что ГЭР на основе N,N-диэтиламмоний хлорида проявляли бóльшую цитотоксичность, чем ГЭР на основе холинхлорида, что указывает на потенциал ГЭР на основе N,N-диэтиламмоний хлорида в качестве самостоятельного противоракового средства.

Интересные результаты представлены в работе P. Pradeerkumar и соавт. (2021) [43]. Авторы разработали ГЭР на основе серина и молочной кислоты, затем на полимерный носитель хитозан привили полученный растворитель и биотин. Затем нанесли препарат доксирубицин для его контролируемого высвобождения. В качестве модели исследования противоопухолевой активности и апоптоза *in vitro* была использована клеточная линия HeLa.

ГЛУБОКИЕ ЭВТЕКТИЧЕСКИЕ РАСТВОРИТЕЛИ КАК СИСТЕМЫ ХРАНЕНИЯ И ДОСТАВКИ ВАКЦИН

Для стабилизации и сохранности эффективности вакцины обычно содержатся в условиях охлаждения (2–8 °C). Поддержание таких температур, а также риски внезапного изменения условий хранения мотивируют исследователей на разработку систем, обеспечивающих повышенную стабильность, продлевающих срок хранения вакцины и облегчающих ее хранение в условиях, не требующих охлаждения. Более того, обычно вакцинация осуществляется путем инвазивной процедуры, хотя в последнее время набирает популярность назальное введение. Оба метода несут большую психологическую нагрузку на детей разного возраста. Именно поэтому разработка систем, которые не только позволяли бы хранить в более мягких условиях, но и обеспечивали неинвазивное введение препарата, является актуальной задачей.

В научном исследовании [22] использовался ГЭР для хранения человеческого интерферона- α_2 при комнатной температуре, а также в качестве стабилизатора и носителя живых аттенуированных вакцин [53]. В другом исследовании [9] была продемонстрирована возможность использования природной глубокой эвтектической системы, состоящей из трегалозы и глицерина для хранения и доставки вакцин на основе вирусоподобных частиц (VLP) и гемагглютинаина (HA) гриппа. ГЭР поддерживал стабильность и активность HA-VLP до 4 ч при 50 °C (ускоренное исследование стабильности). Кроме того, HA-VLP были стабильны в таком растворителе более одного месяца при комнатной температуре (исследование краткосрочной стабильности).

Данные исследования открывают перспективы в области изменений температурного режима крупных белковых молекул, вакцин и сывороток, что в ближнесрочной перспективе позволит снизить экономические затраты на их хранение.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Области применения глубоких эвтектических растворителей, в том числе и в фармацевтической промышленности, за последнее десятилетие значительно расширились, что

обусловлено их уникальными характеристиками: низкая токсичность, термическая и химическая стабильность, биоразлагаемость, высокая биодоступность. Такие растворители могут использоваться для солюбилизации и стабилизации лекарств в системах трансдермальной доставки, а также для разработки ТСДЛ на их основе, что особенно важно в педиатрии. Стоит отметить, что ГЭР сами по себе проявляют антибактериальную, противогрибковую и противораковую активность. Также, основываясь на специфических свойствах ГЭР, открывается привлекательный путь к разработке «умных» нановакцин. В такие растворители можно включать модифицированные наночастицы для достижения контролируемой и длительной чрескожной иммунизации. В отличие от традиционного метода инвазивной доставки, использование ГЭР позволяет сформировать резервуар лекарственного средства в коже и тем самым обеспечить долговременность и низкую токсичность чрескожной иммунизации, а также отсутствие болевого синдрома и психологического дискомфорта в лечении детских заболеваний.

Тем не менее, несмотря на огромное количество преимуществ, при использовании большинства лекарственных субстанций в составе глубоких эвтектических растворителей трудно добиться длительного устойчивого высвобождения, что делает данные сочетания, прежде всего, вариантом разовой неинвазивной доставки лекарственной субстанции. Для создания трансдермальных терапевтических систем требуются многочисленные исследования по изучению кинетики высвобождения растворенного в них лекарственного вещества. Необходимо также уточнить правоприменительную практику клинических исследований лекарственных препаратов с изученной лекарственной субстанцией в форме трансдермальных гелей на основе глубоких эвтектических растворителей.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

ADDITIONAL INFORMATION

Author contribution. Thereby, all authors made a substantial contribution to the conception of the study, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the article, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the study.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Funding source. This study was not supported by any external sources of funding.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Abbott A.P. et al. Novel solvent properties of choline chloride/urea mixtures. *Chemical Communications*. 2003; 1: 70–1.
- Abranches D.O. et al. Phenolic hydrogen bond donors in the formation of non-ionic deep eutectic solvents: the quest for type V DES. *Chemical Communications*. 2019; 69(55): 10253–6.
- Amjadi M., Mostaghaci B., Sitti M. Recent Advances in Skin Penetration Enhancers for Transdermal Gene and Drug Delivery. *Current Gene Therapy*. 2017; 2(17).
- Andaloussi S.El. et al. Extracellular vesicles: biology and emerging therapeutic opportunities. *Nature reviews. Drug discovery*. 2013; 5(12): 347–57.
- Araújo-Filho H.G. de et al. Anticancer activity of limonene: A systematic review of target signaling pathways. *Phytotherapy Research*. 2021; 9(35): 4957–70.
- Aroso I.M. et al. Design of controlled release systems for THEDES — Therapeutic deep eutectic solvents, using supercritical fluid technology. *International Journal of Pharmaceutics*. 2015; 1–2(492): 73–9.
- Bishnupuri K.S. et al. IDO1 and Kynurenine Pathway Metabolites Activate PI3K-Akt Signaling in the Neoplastic Colon Epithelium to Promote Cancer Cell Proliferation and Inhibit Apoptosis. *Cancer research*. 2019; 6(79): 1138–50.
- Chen X. et al. Electroporation-enhanced transdermal drug delivery: Effects of logP, pKa, solubility and penetration time. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2020; 151: 105410.
- Correia R. et al. Improved storage of influenza HA-VLPs using a trehalose-glycerol natural deep eutectic solvent system. *Vaccine*. 2021; 24(39): 3279–86.
- Dai Y. et al. Natural deep eutectic solvents as a new extraction media for phenolic metabolites in *carthamus tinctorius* L. *Analytical Chemistry*. 2013; 13(85): 6272–8.
- Dai Y. et al. Tailoring properties of natural deep eutectic solvents with water to facilitate their applications. *Food Chemistry*. 2015; 187: 14–9.
- Dhal S. et al. Facile transdermal delivery of upconversion nanoparticle by iontophoresis-responsive magneto-upconversion oleogel. *Nano Express*. 2020; 1(1): 010012.
- Dhal S., Pal K., Giri S. Transdermal Delivery of Gold Nanoparticles by a Soybean Oil-Based Oleogel under Iontophoresis. *ACS Applied Bio Materials*. 2020; 10 (3): 7029–39.
- Gusachenko O.N., Zenkova M.A., Vlassov V.V. Nucleic acids in exosomes: Disease markers and intercellular communication molecules. *Biochemistry (Moscow)*. 2013; 1(78): 1–7.
- Hadgraft J., Whitefield M., Roshier P.H. Skin penetration of topical formulations of ibuprofen 5%: an in vitro comparative study. *Skin pharmacology and applied skin physiology*. 2003; 3(16): 137–42.
- Han D. et al. 4D Printing of a Bioinspired Microneedle Array with Backward-Facing Barbs for Enhanced Tissue Adhesion. *Advanced Functional Materials*. 2020; 11(30): 1909197.
- Harirforoosh S., Asghar W., Jamali F. Adverse effects of nonsteroidal antiinflammatory drugs: an update of gastrointestinal, cardiovascular and renal complications. *Journal of pharmacy & pharmaceutical sciences : a publication of the Canadian Society for Pharmaceutical Sciences, Societe canadienne des sciences pharmaceutiques*. 2013; 5(16): 821–47.
- Jeong W.Y. et al. Transdermal delivery of Minoxidil using HA-PLGA nanoparticles for the treatment in alopecia. *Biomaterials Research*. 2019; 1(23): 1–10.
- Kim H.M. et al. Transdermal drug delivery using disk microneedle rollers in a hairless rat model. *International Journal of Dermatology*. 2012; 7(51): 859–63.
- Kovács A. et al. Modeling the Physicochemical Properties of Natural Deep Eutectic Solvents. *ChemSusChem*. 2020; 15(13): 3789–3804.
- Kumar Harwansh R. et al. Nanoemulsions as vehicles for transdermal delivery of glycyrrhizin. *Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2011; 4(47): 769–78.
- Lee M.S. et al. Natural deep eutectic solvents as a storage medium for human interferon- α 2: a green and improved strategy for room-temperature biologics. *Journal of Industrial and Engineering Chemistry*. 2018; 65: 343–8.
- Lee Y. et al. Localized Delivery of Theranostic Nanoparticles and High-Energy Photons using Microneedles-on-Bioelectronics. *Advanced Materials*. 2021; 24 (33): 2100425.
- Li Y. et al. Improving the hypoglycemic effect of insulin via the nasal administration of deep eutectic solvents. *International journal of pharmaceutics*. 2019; 569.
- Li Y., Guo L., Lu W. Laser ablation-enhanced transdermal drug delivery. *Photonics and Lasers in Medicine*. 2013; 4(2): 315–22.
- Li Z., Lee P. I. Investigation on drug solubility enhancement using deep eutectic solvents and their derivatives. *International journal of pharmaceutics*. 2016; 1–2(505): 283–8.
- Lin C.H., Aljuffali I.A., Fang J.Y. Lasers as an approach for promoting drug delivery via skin. *Expert Opinion on Drug Delivery*. 2014; 4(11): 599–614.
- Liu M. et al. Novel amorphous solid dispersion based on natural deep eutectic solvent for enhancing delivery of anti-tumor RA-XII by oral administration in rats. *European journal of pharmaceutical sciences : official journal of the European Federation for Pharmaceutical Sciences*. 2021; 166.
- Lu C. et al. Significantly improving the solubility of non-steroidal anti-inflammatory drugs in deep eutectic solvents for potential non-aqueous liquid administration. *MedChemComm*. 2016; 5(7): 955–9.
- Martínez-Reyes I., Chandel N.S. Cancer metabolism: looking forward. *Nature Reviews Cancer*. 2021; 10(21): 669–80.
- Maugeri Z., Domínguez De María P. Novel choline-chloride-based deep-eutectic-solvents with renewable hydrogen bond donors: levulinic acid and sugar-based polyols. *RSC Advances*. 2011; 2(2): 421–5.
- Md Moshikur R. et al. Biocompatible ionic liquids and their applications in pharmaceutics. *Green Chemistry*. 2020; 23(22): 8116–39.



33. Mitragotri S. Sonophoresis: Ultrasound-mediated transdermal drug delivery. *Percutaneous Penetration Enhancers Physical Methods in Penetration Enhancement*. 2017; 3–14.
34. Moarefian M. et al. Modeling iontophoretic drug delivery in a microfluidic device. *Lab on a Chip*. 2020; 18(20): 3310–21.
35. Motlagh S.R. et al. COSMO-RS Based Prediction for Alpha-Linolenic Acid (ALA) Extraction from Microalgae Biomass Using Room Temperature Ionic Liquids (RTILs). *Marine Drugs*. 2020; 2(18): 108.
36. Pandey P. et al. Nanoemulsion: A Novel Drug Delivery Approach for Enhancement of Bioavailability. *Recent patents on nanotechnology*. 2020; 4 (14): 276–93.
37. Parhi R., Mandru A. Enhancement of skin permeability with thermal ablation techniques: concept to commercial products. *Drug delivery and translational research*. 2021; 3(11): 817–41.
38. Park J. et al. Enhanced Transdermal Drug Delivery by Sonophoresis and Simultaneous Application of Sonophoresis and Iontophoresis. *AAPS PharmSciTech*. 2019; 3 (20): 1–7.
39. Pedro S. N. et al. Deep eutectic solvents comprising active pharmaceutical ingredients in the development of drug delivery systems. *Expert opinion on drug delivery*. 2019; 5(16): 497–506.
40. Pereira C. V. et al. Unveil the Anticancer Potential of Limonene Based Therapeutic Deep Eutectic Solvents. *Scientific Reports*. 2019; 1(9): 1–11.
41. Pereira R. et al. Current Status of Amino Acid-Based Permeation Enhancers in Transdermal Drug Delivery. *Membranes*. 2021; 5(11).
42. Pierucci S. et al. Potential of Choline Chloride-Based Natural Deep Eutectic Solvents (NaDES) in the Extraction of Microalgal Metabolites. *CHEMICAL ENGINEERING TRANSACTIONS*. 2017; 57.
43. Pradeepkumar P. et al. Targeted Delivery of Doxorubicin in HeLa Cells Using Self-Assembled Polymeric Nanocarriers Guided by Deep Eutectic Solvents. *ChemistrySelect*. 2021; 28 (6): 7232–41.
44. Qi Q.M. et al. Comparison of Ionic Liquids and Chemical Permeation Enhancers for Transdermal Drug Delivery. *Advanced Functional Materials*. 2020; 45 (30): 2004257.
45. Radošević K. et al. Evaluation of toxicity and biodegradability of choline chloride based deep eutectic solvents. *Ecotoxicology and Environmental Safety*. 2015; 112: 46–53.
46. Ramos A.P., Bouwstra J.A., Lafleur M. Very long chain lipids favor the formation of a homogeneous phase in stratum corneum model membranes. *Langmuir*. 2020; 46(36): 13899–907.
47. Santos de Almeida T. et al. Choline- versus imidazole-based ionic liquids as functional ingredients in topical delivery systems: cytotoxicity, solubility, and skin permeation studies. *Drug development and industrial pharmacy*. 2017; 11(43): 1858–65.
48. Smith E.L., Abbott A.P., Ryder K.S. Deep Eutectic Solvents (DESs) and Their Applications. *Chemical Reviews*. 2014; 21(114): 11060–82.
49. Sokołowska E., Błażnio-Zabielska A.U. A Critical Review of Electroporation as A Plasmid Delivery System in Mouse Skeletal Muscle. *International Journal of Molecular Sciences*. 2019; 11(20): 2776.
50. Vaidya A., Mitragotri S. Ionic liquid-mediated delivery of insulin to buccal mucosa. *Journal of Controlled Release*. 2020; 327: 26–34.
51. Wu H. et al. Improved transdermal permeability of ibuprofen by ionic liquid technology: Correlation between counterion structure and the physicochemical and biological properties. *Journal of Molecular Liquids*. 2019; 283: 399–409.
52. Zdanowicz M., Wilpiszewska K., Spychaj T. Deep eutectic solvents for polysaccharides processing. A review. *Carbohydrate Polymers*. 2018; 200: 361–80.
53. WO2019122329 LIQUID VACCINES OF LIVE ENVELOPED VIRUSES [Электронный ресурс]. URL: <https://patentscope.wipo.int/search/en/detail.jsf?docId=WO2019122329> (дата обращения: 04.10.2023).