

Современные технологии модифицированного высвобождения биологически активных веществ в фармацевтической разработке (обзор)

Е. И. Савельева^{1*}

1 – ФГУП «Научно-исследовательский институт гигиены, профпатологии и экологии человека» Федерального медико-биологического агентства (ФГУП «НИИ ГПЭЧ» ФМБА России), 188663, Россия, Ленинградская область, Всеволожский район, г.п. Кузьмолловский, ст. Капитолово, корп. № 93

*Контактное лицо: Савельева Елена Игоревна. E-mail: esavelieva59@mail.ru

Статья получена: 09.01.2020. Статья принята к печати: 24.03.2020

Резюме

Введение. В обзоре представлены различные системы, используемые в качестве матриц включения или модификаторов биологически активных веществ для усиления их абсорбции, либо депонирования и последующего высвобождения как равномерного, так и «по требованию» – в ответ на воздействие стимула.

Текст. В наибольшей степени разработаны технологии включения активных молекул в наноагрегаты циклодекстринов. На этой основе разработаны модифицированные формы гидрокортизона, глибенкламида, ряда пептидных препаратов. Ацетилцистеин, иммобилизованный на частицах этилцеллюлозы или других полимеров, значительно повышает биодоступность пептидных препаратов при их интраназальном введении. Депонирование активных веществ в организме осуществляется за счет их отсроченного контролируемого растворения, адсорбции, капсулирования или этерификации. Высвобождение депонированных веществ при воздействии эндогенного (изменение pH, температуры) или внешнего (воздействие ультразвука, электрического или магнитного поля, химических активаторов) стимула может быть однократным или многократным в зависимости от способности депонирующей системы к самоагрегации.

Заключение. Самоагрегированные пептиды наиболее перспективны для стимул-ориентированного высвобождения/доставки биологически активных веществ. Современные технологии модификации активных веществ повышают эффективность неинвазивных способов их введения, способствуют достижению целевых по локации и времени реализации биологических эффектов.

Ключевые слова: биологически активные вещества, модифицированные формы, наноагрегаты, стимул-ориентированное высвобождение, депо.

Конфликт интересов: конфликта интересов нет.

Вклад авторов. Автор участвовал в сборе информации, её анализе и в написании текста статьи.

Для цитирования: Савельева Е. И. Современные технологии модифицированного высвобождения биологически активных веществ в фармацевтической разработке. *Разработка и регистрация лекарственных средств.* 2020; 9(2): 56–66.

Modern Technologies of Controlled Release of Biologically Active Substances in Pharmaceutical Research and Development (Review)

Elena I. Savelieva^{1*}

1 – Research Institute of Hygiene, Occupational Pathology and Human Ecology Federal State Unitary Enterprise, Federal Medical Biological Agency, build. 93, Kapitolovo station, g/p Kuz'molovsky, Vsevolzskiy district, Leningrad Region, 188663, Russia

*Corresponding author: Elena I. Savelieva. E-mail: esavelieva59@mail.ru

Received: 09.01.2020. Accepted: 24.03.2020

Abstract

Introduction. The review describes various systems used as inclusion matrices or modifiers of biologically active substances to enhance their absorption or deposition and subsequent release, both continuous or «on demand», i.e. in response to a stimulus.

Text. Technologies for the incorporation of active substances into cyclodextrin nanoaggregates are developed to the greatest extent. Such technologies were used to obtain modified forms of hydrocortisone, glibenclamide, and a number of peptide drugs. Acetylcysteine immobilized on ethyl cellulose or other polymer particles significantly increases the bioavailability of peptide drugs on their intranasal administration.

The deposition of active substances in the body takes place by way of their delayed controlled dissolution, adsorption, encapsulation, or esterification. The release of deposited substances upon exposure to an endogenous (change in pH, temperature) or external (exposure to ultrasound, electric or magnetic field, chemical activators) stimulus can be single or multiple, depending on the ability of the accommodating matrix for self-aggregation.

Conclusion. Self-aggregated peptides are most promising for stimulus-induced release/delivery of biologically active substances. Modern technologies for the modification of active substances increase the efficiency of their administration and favor targeted location and implementation time of biological effects.

Keywords: biologically active substances, modified forms, nanoaggregates, stimulus-induced release, depot.

Conflict of interest: no conflict of interest.

Contribution of the authors. The author participated in the collection of information, its analysis and in writing the text of the article.

For citation: Savelieva E. I. Modern technologies of controlled release of biologically active substances in pharmaceutical research and development. *Drug development & registration*. 2020; 9(2): 56–66.

ВВЕДЕНИЕ

Модификации препаратов с хорошо известными целевыми и побочными эффектами имеют значительно более короткий путь к практическому применению в сравнении с новыми молекулами. Данная сфера фармацевтической разработки аккумулирует последние достижения физической химии и материаловедения. Соответствующие публикации зачастую оказываются вне сферы внимания фармацевтического сообщества. В то же время результаты исследований фармакокинетики и целевой эффективности модифицированных биологически активных веществ (БАВ) представлены преимущественно в биомедицинских изданиях. В итоге можно говорить о разночтениях у разных когорт специалистов не только в терминологии, но и в трактовке свойств разрабатываемых модифицированных форм БАВ, а также и в оценке перспектив их применения.

Разработка модифицированных форм БАВ позволяет радикально изменить их физико-химические свойства, а вследствие этого поведение в процессах диффузии, осмоса, адгезии, проникновения через мембраны и депонирования в тканях. Как правило, желательна не только более полная, но и более быстрая абсорбция БАВ, однако иногда приоритетной становится задача их пролонгированного или отсроченного высвобождения. Для некоторых фармацевтических эффектов требуется расширение ареала распределения БАВ в организме, но чаще предпочтительной является их целевая доставка в определенные органы/ткани/клетки.

В качестве модифицирующих матриц широко представлены различные виды синтетических полимеров, лигнин, глины (каолин), нановолокна, наноспреи, наноспонжи, полимерные пленки, хитозан и его производные, агрегированные полипептиды (пепсомы) и много другое [1]. В обзоре [2] приводятся сведения о применении твердых дисперсий для оптимизации биофармацевтических свойств нестероидных противовоспалительных средств. При введении этих лекарственных веществ в твердые дисперсии существенно повышается их растворимость. При изготовлении твердых дисперсий обычно используют полиэтиленгликоль, поливинилпирролидон, бета-циклодекстрин.

Сравнительные исследования фармакокинетики нативных и модифицированных форм лекарственных средств убедительно доказывают, что модифицированные формы иногда отличаются от нативных не только скоростью абсорбции и временем существова-

ния в системном кровотоке, но и характером распределения в органах и тканях. Так, в работе [3] показано, что включение рифабутин в сополимер молочной и гликолевой кислот значительно влияет на его распределение по органам и тканям. Авторами было установлено повышенное накопление нанокомпозиции рифабутина в тканях легких, печени и селезенки.

Рецептуры на основе наночастиц циклодекстринов

Не только перспективными, но и уже широко апробированными модификаторами БАВ являются наночастицы циклодекстринов. Промышленное производство и выход на рынок комплексов ЦД с БАВ начаты с 80 гг. XX века. Первым продуктом был простагландин E2, включенный в бета-циклодекстрин. Препарат разработали и начали выпускать в форме таблеток в Японии. В настоящее время таких лекарств уже выпускается достаточно много [4]. *Циклодекстрины (ЦД)* – макроциклические олигомеры глюкозы, получаемые ферментативным путём из крахмала. В составе циклодекстринов остатки D-(+)-глюкопиранозы объединены в макроциклы α -D-1,4-гликозидными связями. По свойствам ЦД резко отличаются от обычных (линейных) декстринов. Иногда ЦД называют циклоамилозами, цикломальтоолигосахаридами, цикломальтодекстринами [5]. Благодаря своим свойствам, ЦД широко применяются в пищевых технологиях, фармацевтике, косметике, биотехнологии, аналитической химии, имеют хорошие перспективы использования в текстильной промышленности, в процессах очистки воды и даже в добыче нефти.

Бета-циклодекстрин зарегистрирован и разрешен к применению в качестве пищевой добавки E459. Бета-циклодекстрин – официальное название пищевой добавки, закрепленное в ГОСТ 33782–2016 (в регламенте Таможенного союза используется написание «бета-циклодекстрин», соответствующее международному названию «beta-cyclodextrin», в патентной литературе преобладает сокращение « β -ЦД»). В настоящее время ЦД доступны по ценам, их мировое производство оценивается в объемах десятков тысяч тонн. Известны различные способы применения бета-циклодекстрина в фармацевтической разработке [6]. Широко востребована способность ЦД увеличивать растворимость малорастворимых веществ в воде, а также усиливать проникновение веществ через биологические мембраны [7]. Важно отметить, что

и сам бета-циклодекстрин обладает ценными биологическими свойствами. В частности, эффективен при лечении ожирения [8].

В последние годы появилось множество работ по изучению свойств наносистем, представляющих собой тем или иным способом агрегированные частицы ЦД, включающих БАВ. Основные функции наносистем на основе ЦД – повышение растворимости, стабильности, обеспечение целевой доставки БАВ. Авторам [9] удалось продемонстрировать, как именно происходит агрегация инклюзивных комплексов ЦД, содержащих гидрокортизон. В насыщенном растворе гидрокортизона происходило образование микроагрегатов альфа- и бета-ЦД, при этом была подтверждена метастабильность микроагрегатов, показано, что с повышением температуры и при добавлении этанола происходит уменьшение их размеров. Отметим, что стабильность инклюзивных комплексов ЦД напрямую связывают с жесткостью их структуры. Наиболее стабильными и при этом наименее гибкими являются кристаллические формы наноагрегатов [10]. В работах [11, 12] исследовано повышение растворимости глиценкламида при добавлении высоких концентраций различных ЦД. При этом происходило образование наноагрегатов инклюзивных комплексов (ЦД – глиценкламид) с размером наноагрегатов от 100 до 300 нм. Включение глиценкламида в бета-циклодекстрин происходило через циклогексильное кольцо с образованием целой сети водородных связей. При этом растворимость глиценкламида повышалась в 150 раз. Наночастицы на основе ЦД проявляют совершенно иную скорость высвобождения, способность проникать через биомембраны и прикрепляться к ним, поступать в системный кровоток, транспортироваться клеточными мембранами и т. д. в сравнении с БАВ в молекулярной форме [13]. В итоге можно говорить о значительно более редких приемах БАВ и повышении биодоступности гидрофобных БАВ, в том числе и в сублингвальных формах [14]. В условиях *ex vivo* и *in vivo* исследован механизм чрезкожной абсорбции противовоспалительных средств в виде комплексов с ЦД [15]. Поскольку ЦД имеют гидрофильную поверхность макроциклов и гидрофобные полости внутри структуры, они способны образовывать комплексы с гидрофильными пептидами. В работе [16] описано приготовление комплекса бета-циклодекстрина, включающего многофункциональный короткий пептид АВР-СМ4, имеющий катионные свойства. При проверке его антимикробной активности оказалось, что в составе комплекса она не снижалась. Природный пептид АВР-СМ4 в виде макроциклического комплекса с ЦД рассматривали как перспективный консервант для пищевых продуктов. Комплекс готовили методом сублимационной сушки. Смешивали по 10 мМ бета-циклодекстрина и пептида и перемешивали 14 ч с помощью магнитной мешалки при температуре 40 °С. Затем суспензию фильтровали, вымораживали и лиофилизировали. На данный момент наибольшим потенциалом для

коммерциализации обладают технологии приготовления гелей, содержащих наночастицы разрешенного к применению в косметике и пищевой промышленности бета-циклодекстрина, включающего короткие пептиды. Предпочтительными являются короткие (до 400 Да) биогенные пептиды, разрешенные к применению в косметической и фармацевтической отраслях. В качестве недостатков инклюзивных комплексов БАВ с ЦД в обзоре [17] отмечены ограничения по введению высокой дозы БАВ, а также нефротоксичность кристаллических ЦД. Путь преодоления перечисленных проблем – повышение растворимости инклюзивных комплексов.

Модифицированное высвобождение БАВ при интраназальном введении

Для БАВ белковой и пептидной природы интраназальный путь введения уже давно применяется в качестве неинвазивной альтернативы инъекциям [18, 19]. В обзоре [20] рассмотрены различные средства усиления степени и скорости абсорбции препаратов при их интраназальном введении, в частности применение микро- и наноносителей. При интраназальном введении для облегчения проникновения БАВ через слизистую оболочку применяют усилители¹ абсорбции. В качестве усилителей абсорбции опробованы различные соединения [21, 22], преимущественно представленные биосовместимыми полимерами [23]. В усилении абсорбции при интраназальном введении нуждаются высокомолекулярные БАВ. В работе [19] представлена технология получения инклюзивных комплексов, организованных в виде частиц размером 2,6–2,8 мкм, для интраназального введения инсулина. Из низкомолекулярных соединений в роли усилителя интраназальной абсорбции хорошо зарекомендовал себя N-ацетилцистеин. В качестве модельного БАВ в работе [24] исследовали кальцитонин из лосося. Кальцитонин – пептидный гормон, с молекулярной массой 3,5 кДа, состоит из 32-х аминокислот и секретируется парафолликулярными, или С-клетками, щитовидной железы. При исследовании интраназальной абсорбции кальцитонина у крыс применяли различные порошки в качестве филлеров (носителей). Ранее полагали [25], что филлеры могут быть эффективными для улучшения всасывания низкомолекулярных лекарств, но не оказывают влияния на всасывание высокомолекулярных пептидов. Позднее была показана эффективность филлеров и для усиления абсорбции высокомолекулярных БАВ, в частности, на примере усиления абсорбции кальцитонина. В качестве филлеров были опробованы гидрогенизированное касторовое масло, карбонат кальция, кристаллическая целлюлоза и этилцеллюлоза. При этом наилучшим филлером оказалась этилцеллюлоза, применение которой в качестве филлера позволило получить максимальную абсорб-

¹ Буквальный перевод «энхансеры» здесь неприменим, поскольку в русскоязычных изданиях энхансер имеет более конкретное толкование – стимулирующий транскрипцию участок ДНК.

цию человеческого паратиреоидного гормона и инсулина – $28,2 \pm 6,5 \%$ и $23,4 \pm 10,6 \%$, соответственно. Оптимальной оказалась рецептура следующего состава: 0,1 мг кальцитонина; 0,15 мг ацетилцистеина и 2,75 мг этилцеллюлозы. В работе [26] было показано, что повышение проницаемости слизистой оболочки носа при использовании филлеров в сочетании с ацетилцистеином не связано с микроповреждениями ткани, поскольку отсутствие таких повреждений было доказано при последовательном интраназальном введении препаратов в течение 8 дней. Механизм повышения биодоступности БАВ пептидной природы при их интраназальном введении с помощью усилителя абсорбции, представляющего собой ацетилцистеин, иммобилизованный на частицах этилцеллюлозы, заключается в том, что достигается повышенная концентрация БАВ именно в сайтах абсорбции. Сначала происходит адгезия ацетилцистеина и БАВ на микрочастицах этилцеллюлозы. Затем частицы попадают в микрополости слизистой оболочки, где ацетилцистеин растворяется в ее секрете и понижает вязкость секрета за счет разрыва дисульфидных мостиков в протеинах [27]. В менее вязком назальном секрете БАВ быстрее растворяется, его диффузия через эпителиальную мембрану усиливается. При этом потери за счет протеолиза пептидных и белковых БАВ могут снижаться, так как активные центры ферментов будут насыщаться быстрее. Известно, что в кислой среде эффективность протеолиза пептидов снижается [28], а ацетилцистеин как раз снижает pH среды. Таким образом, было доказано, что *ацетилцистеин* – распространенное муколитическое средство, в смеси с гранулами этилцеллюлозы способствует увеличению абсорбции БАВ пептидной и белковой природы через слизистые оболочки. Использование этилцеллюлозы в качестве загустителя жидких форм или для изготовления микрокапсул лекарственных средств для перорального или интраназального применения является сложившейся практикой. Сведений о кинетике выведения этилцеллюлозы из микрополостей слизистых оболочек в доступной литературе обнаружить не удалось. В то же время не сообщается о каких-либо отрицательных эффектах, связанных с накоплением этилцеллюлозы в слизистых оболочках. В одном из недавних исследований [29] было показано, что способность филлеров к поглощению влаги снижает мукоадгезию БАВ. Возможно, именно этим обстоятельством можно объяснить предпочтительность в качестве филлера этилцеллюлозы, не способной сорбировать воду, в сравнении, например, с кристаллической целлюлозой, такой способностью обладающей.

Стимул-ориентированные высвобождение/доставка БАВ

Модификация высвобождения/доставки БАВ ставит целью обеспечение действия БАВ в нужном месте в нужный момент времени. Мицеллы, наногели, гидрогели, наноконтейнеры и другие материалы для контролируемых высвобождения/доставки БАВ часто

разрабатываются на основе полипептидов [30]. Синтетические полипептиды – модификаторы БАВ, должны быть биосовместимыми, биоразлагаемыми и иметь активные сайты, имитирующие рецепторы природных белков. Полипептиды-модификаторы чаще всего синтезируют путем полимеризации N-карбоксияльдегидов альфа-аминокислот, инициируемой аминами [31].

Стимул-ориентированные средства высвобождения/доставки подразделяются в зависимости от характера стимула и преобразований в структуре носителя, которые происходят при воздействии стимула. Биоматериалы пептидной природы, используемые для стимул-ориентированных высвобождения/доставки БАВ, наиболее полно представлены в обзоре [32]. Полипептиды разнообразны по физико-химическим свойствам, биосовместимости и способности к структурным/конформационным изменениям под действием стимулов. В качестве стимула могут выступать свет, повышение или понижение температуры, pH, ионной силы, действие ферментов.

Из всех многочисленных аспектов применения этой технологии остановимся на контролируемом высвобождении БАВ из полипептидных структур. Пептиды характеризуются структурным и функциональным разнообразием, способны к самоагрегированию и, что особенно важно, они хорошо распознаются биологическими сигнальными системами. Даже незначительные воздействия приводят к конформационным изменениям определенных пептидов, что позволяет выстроить цепочку стимул – ответ [33]. Особенно перспективны с этих позиций пептиды и полипептиды с концевыми группами/связями, способными претерпевать превращения при воздействии стимулов. Для практического применения наиболее перспективными представляются (поли)пептиды, чувствительные к изменению pH и/или температуры.

Чувствительность полипептидов к изменению pH основана на их способности к протонированию/депротонированию [34]. Примерами pH-чувствительных полипептидов являются полимеризованные лизин и глутаминовая кислота [35, 36], которые способны к самоструктурированию с образованием «пептидных щеток». Пептидные щетки представляют собой линейные или разветвленные цепочки, которые связаны с поверхностью концевыми группами. Такая модификация поверхности наночастиц приводит к появлению на ней щетки из пришитых молекул.

Известно, что ткани раковой опухоли имеют повышенную кислотность ввиду накопления в них молочной кислоты и снижения скорости окислительного фосфорилирования. На этой их особенности может быть основана система доставки лекарственных средств в раковую опухоль с помощью pH-чувствительных пептидов [32]. Пептиды на основе полигистидина, в частности, сополимеры полигистидина и полиэтиленгликоля биосовместимы и биоразлагаемы. В то же время, высокая pH-чувствительность полигистидина является не только преимуществом,

но и создает ограничения в его применении ввиду недостаточной стабильности [37, 38]. Гибридные pH-чувствительные агрегаты пептидов (пепсомы) на основе асимметричных 3-х блочных пептидных сополимеров были успешно применены для доставки доксорубина в форме гидрохлорида в ткань опухоли [39]. Пепсомы, которые по существу являлись наночастицами (60–90 нм) имели гидрофильное ядро из полимера на основе глутаминовой кислоты. В этом ядре эффективно удерживался гидрохлорид доксорубина, а при pH 5 и температуре 37 °C осуществлялась его целевая доставка в раковые клетки. Пепсомы были стабильны при pH 7, но при pH 5, имитирующем лизосомальные или эндосомальные условия, гибридные пепсомы утрачивали стабильность, и происходило активное высвобождение гидрохлорида доксорубина. Причиной разрушения пепсом являлось частичное протонирование полиглутаминовой кислоты.

Гибридные (химерные) пепсомы, сконструированные на основе сополимера полилизина, полиглутаминовой кислоты и полиэтиленгликоля, имеют очень хорошую перспективу применения для целевой доставки и других цитостатиков в раковые клетки. С другой стороны, «закисление» тканей, в первую очередь, за счет накопления молочной кислоты, происходит также под действием экстремальных физических нагрузок и может быть стимулом для высвобождения средств фармакологической поддержки из состава пепсом при разработке препаратов для повышения толерантности к физическим нагрузкам.

Как и изменение pH, изменение температуры также может быть стимулом, инициирующим конформационные изменения полипептида-носителя. На этом основаны термо-стимулируемые высвобождение и целевая доставка БАВ. В качестве термочувствительных в работе [40] описаны ковалентные связи между ответвлениями¹ олиго(этиленгликоля) и поли(лизин). Полимер агрегирован в виде спирали. Температурный фактор оказывает обратимое воздействие на конфигурацию спирали.

В работе [41] было показано, что однодоменные пептиды могут быть организованы в поливалентные мицеллы путем их включения в термочувствительные эластиноподобные пептиды (ELPs). Гидрофобные и гидрофильные домены этих пептидов способствуют их обратимой агрегации в мицеллы. Процесс агрегации находится под влиянием температурного фактора. Макроскопическая форма полипептидов меняется под действием температуры обратимо. Температурный фактор (стимул) может быть как внешним, так и внутренним. Как природные, так и синтетические термочувствительные полипептиды могут быть морфологически чрезвычайно разнообразны и представлены

волокнами гидрогелей, мицеллами, в том числе и поперечно сшитыми, сетчатыми полимерами и т. д. [42].

Технологии стимул-ориентированного высвобождения БАВ предполагают формирование депо, в котором БАВ будет находиться до воздействия стимула.

Депо для парентерального введения БАВ

Технологии обеспечения отсроченного/продолжительного высвобождения БАВ из депо суммированы в работе [43].

В основе механизма формирования депо лежат 4 процесса:

- отсроченное контролируемое растворение;
- адсорбция;
- капсулирование;
- этерификация.

В случае отсроченного растворения лимитирующей стадией может быть растворение БАВ как в лекарственной форме, так и в биологической жидкости, контактирующей с лекарственной формой. Примером могут служить труднорастворимые формы налоксона и бупринона [44] или макрокристаллы эфиров тестостерона для внутримышечного введения [45].

Адсорбционный принцип применяется при иммобилизации вакцин на частичках гидроксида алюминия в целях обеспечения длительного присутствия антигена в кровотоке и, соответственно, временного периода, достаточного для формирования необходимого количества антител [46].

Для капсулирования БАВ обычно используются биосовместимые и биоразлагаемые материалы: желатин, декстран, фосфолипиды, длинноцепочечные жирные кислоты. Микрокапсулы изготавливаются в соответствии с желаемым эффектом: повышенной или пониженной способностью проникать через определенные мембраны, прикрепляться к мембранам, диффундировать в потоках биожидкостей, проникать в ткани и задерживаться в них [47].

Техника этерификации нашла широкое применение в разработке антипсихотических лекарств длительного действия. Лекарственное средство в этих случаях применяется в виде эфира длинноцепочечной жирной кислоты и вводится парентерально в виде масляного раствора. Образуются внутримышечные масляные депо, из которых лекарство постепенно выделяется в системный кровоток, где быстро гидролизует и превращается в нативную форму. Аналогичным образом действуют инъекции масляных растворов эфиров тестостерона и других стероидных гормонов в виде эфиров гидрофобных длинноцепочечных кислот [48].

Депонирование БАВ в поперечно-сшитых полимерных сетках

Сетчатые конструкции из поперечно-сшитых полимеров эффективны, если требуется контролируемое высвобождение гидрофильных макромолекул. Такие конструкции могут синтезироваться *in situ* в хо-

¹ Буквальный перевод «дендроны» неприменим, поскольку в русскоязычной литературе дендронами называют отростки нервных клеток.

де реакций с участием свободных радикалов, инициируемых тепловой энергией, фотонами или ионными взаимодействиями между свободными катионами и анионами полимера. Еще в прошлом веке [48] был запатентован термочувствительный биоразлагаемый сополимер лактида и капролактама для имплантации в область простаты в качестве резервуара для медленного высвобождения лекарственных средств. Позднее была отмечена опасность побочного эффекта, обусловленного необходимостью применения бензоилпероксида для генерирования свободных радикалов и связанного с этим возможного прогрессирования развития опухоли [49]. Еще позднее, в 2004 г. процесс формирования сетчатых полимерных депо был подробно изучен в экспериментах *in vitro* [50]. Было установлено, что лактид-гликолидный сополимер в присутствии бензил-бензоата образует гель, если его вводить в буферный раствор (имитация образования депо) или просто в процессе естественного старения. Высвобождение БАВ из депо происходит в процессе диффузии БАВ через сетку и усиливается в результате эрозии сетки. В форме основания БАВ высвобождается быстрее, чем в форме соли, что объясняется щелочным катализом процесса его гидролиза.

В общем случае в основе формирования депо *in situ* могут быть разные процессы: осаждение полимера, термически индуцированное загущение (желирование), образование различных микросфер, органелл и т. д.

К настоящему времени разработаны формы для пролонгированного действия белковых препаратов, представляющие собой пористые микросферы, получаемые путем электрораспыления смеси с биополимерами [51]. При электрораспылении под действием электрического поля образуется струя, извергаемая из отверстия в вершине конуса, и разлетающаяся на мелкие капли, застывающие в виде пористых микросфер.

Высвобождение БАВ «по требованию»

Высвобождение БАВ из депо может носить равномерный характер, но в последние годы усилия исследователей сосредоточены на разработке технологий высвобождения БАВ «по требованию» [52]. Выше были рассмотрены процессы модифицированного высвобождения БАВ, ориентированные на эндогенные стимулы, т. е. стимулы, формирование которых происходит внутри организма под влиянием физиологических факторов (изменение температуры, pH, ионной силы и т. д.). Высвобождение БАВ из депо может быть ответом и на внешние стимулы: воздействие ультразвука, электрического или магнитного поля, химических активаторов. В качестве последних могут выступать малые молекулы, инициирующие обратимые или необратимые конформационные изменения в полимерной матрице депо. Активация высвобождения БАВ под действием ультразвука особенно привлекательна для контролируемого трансдермального введения препаратов. Это направление частично пересекается с давно применяемыми технологиями фонофореза и микротоковой терапии. На рисунке 1, составленном на основе источника [53], проиллюстрировано разовое (А) и многократное (Б) высвобождение БАВ из депо под действием стимула. В первом случае структура полимера разрушается необратимо. Во втором случае по окончании действия стимула за счет восстановления сшивки (кросс-сопряжения) полимера депо восстанавливается, и при следующем воздействии стимула снова происходит высвобождение БАВ из полимерной матрицы.

Полимерные матрицы, способные к деструкции под действием ультразвука и последующему восстановлению структуры, описаны в работе [53].

Магнитные наночастицы [54] и магнитные липосомы [55] уже нашли применение в практике высвобождения лекарственных средств «по требованию». Магнитные частицы обладают хорошей биосовместимостью.

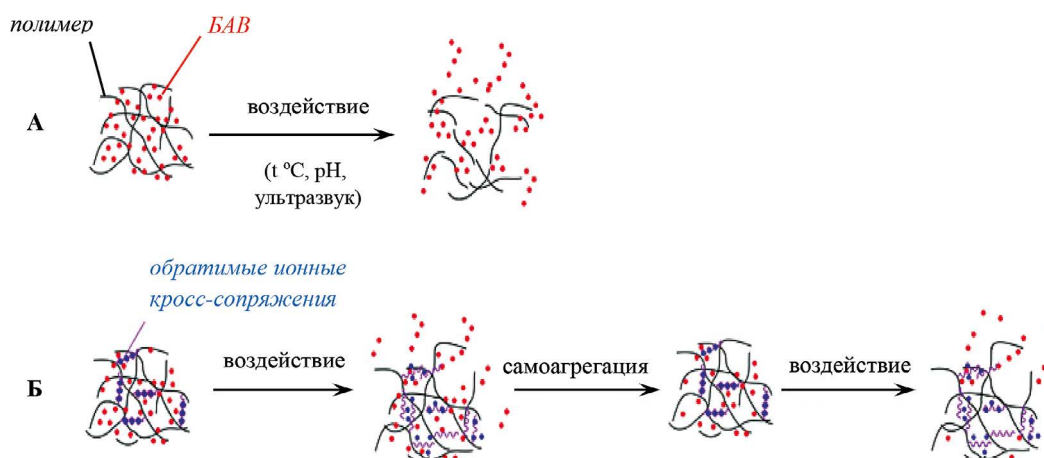


Рисунок 1. Одноразовое (А) и многократное (Б) высвобождение биологически активных веществ (БАВ) из депо

Figure 1. Single (A) and repeated (B) releasing biologically active compounds from depot

мостью, а воздействие магнитного поля рассматривается как относительно безопасное. Высвобождение БАВ из феррогеля может как непосредственно инициироваться действием магнитного поля, так и через индуцированное магнитным полем повышение температуры. Экспериментальные критерии для контроля качества магнитных наполнителей и магнитосодержащих лекарственных форм предложены в работах Ю. Я. Харитоновой с соавторами [56, 57]. Слабые электромагнитные стимулы эффективны для высвобождения БАВ из полиэлектrolитных депо. Воздействие электрического поля на матрицу полиэлектrolита нарушает его структуру вследствие потери воды, что и приводит к высвобождению БАВ [58].

Высвобождение БАВ, инициируемое химическим стимулом, имеет ряд преимуществ: в отличие от физических воздействий, химический стимул может быть легко доставлен током крови к целевым органам или тканям; не требуется применения оборудования, поскольку вещество-стимул можно принять в любом месте и в любое время. В то же время, вещество-стимул необходимо рассматривать как лекарственное средство с учетом возможных побочных эффектов, фармакологического взаимодействия, фармакокинетики и т. д. В качестве химических стимулов не только наиболее желательны с позиций биосовместимости, но и наиболее эффективны биогенные вещества, в частности нуклеиновые кислоты. Если в качестве депонирующих БАВ систем используются гидрогели на основе поперечно-сшитых нуклеотидов, введение комплементарных нуклеотидов может вызывать как набухание, так и потерю объема гидрогелей [59, 60].

Обеспечение целевой доставки БАВ

Важной тенденцией в фармацевтической разработке является обеспечение доставки БАВ в те локализации, в которых необходима реализация эффекта: мозг [61], глаза [62], легкие [63], слизистая оболочка носа [64], кожа [65, 66].

Эволюцию в разработке средств контролируемого высвобождения БАВ можно проследить на примере антипаразитарного препарата ивермектина. Кларком с соавторами [67] был разработан препарат, представляющий собой ивермектин, включенный в полимерную матрицу для долговременного действия. Препарат вводили путем инъекций. Позднее Камарго с соавторами [68] были разработаны образующиеся *in situ* микроимплантаты на основе биоразлагаемого полимера и биосовместимого растворителя, путь введения также оставался инъекционным. Лиззи [69] и Поллок [70] с соавторами в 2017 г. независимо опубликовали работы, подтверждающие возможность трансдермального введения ивермектина и его аналогов. В 2019 г. авторами [71] предложены самоимплантируемые микроиглы для контролируемой трансдермальной доставки ивермектина в качестве альтернативы традиционным парентеральным методам. Ивермектинин капсулирован в микрочастицы

сополимера молочной и гликолевой кислот. Микрочастицы включены в игольчатые волокна из полигалактуроновой кислоты, которые могут быть самостоятельно введены в требуемых локациях с помощью простейшего миниатюрного устройства.

В ноябре 2019 г. опубликована статья [72], в которой в эксперименте *in vitro* была доказана возможность целевой доставки БАВ в определенное место сосудистой стенки при воздействии ультразвука. В качестве контейнеров для доставки были использованы микропузырьки воздуха. Сфокусированное воздействие ультразвука обеспечивало управляемое движение микропузырьков вдоль стенки искусственного кровеносного сосуда (тонкой полимерной трубки), а при увеличении амплитуды колебаний ультразвуковых волн пузырьки лопались. Таким образом, достигались как целевая доставка БАВ, так и высвобождение «по требованию» в нужный момент времени. Такие эксперименты доказывают принципиальную возможность быстрого создания требуемой концентрации БАВ в строго определенной локации неинвазивными безинъекционными методами. Следует оговориться, однако, что в цитируемой работе представлена лишь модель, имитирующая кровоток и не учитывающая всех сложностей, которые неизбежно возникнут при ее воплощении в практику терапии. Лекарственные средства в их традиционной (немодифицированной) форме были разработаны при достижении определенного компромисса между желательными и фактическими параметрами: физико-химические и фармакокинетические свойства, режим дозирования, побочные эффекты и др. Обеспечивая быструю целевую доставку лекарственного средства, мы можем «сконцентрировать» побочные эффекты, в частности токсическое действие. С другой стороны, нельзя исключать из рассмотрения воздействие на организм, которое обусловлено средствами модификации/доставки БАВ как таковыми. Формирование депо, воздействие стимула могут расцениваться как вмешательства, последствия которых, в том числе и отдаленные, необходимо исследовать.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Нанотехнологии предоставили множество высокоорганизованных самоагрегированных многоуровневых объектов для биомедицинского применения. В их ряду самоагрегированные пептиды, по-видимому, стоит рассматривать в качестве наиболее перспективных для депонирования и стимул-ориентированных высвобождения/доставки БАВ. Современные тенденции развития процессов управляемых высвобождения/доставки БАВ отвечают запросам на менее инвазивные способы введения, целевые по локациям и времени реализации биологические эффекты. По мере совершенствования таких технологий «умные лекарства», способные распознавать и устранять проблему в очаге ее возникновения, из области маркетинговых деклараций будут перемещаться в реаль-

ность. При этом важно отметить, что повышая растворимость, биодоступность, селективность БАВ, изменяя их распределение в органах и тканях, добиваясь снижения известных негативных побочных эффектов, мы можем оказаться перед лицом проблем, которые априори не были предсказаны.

ЛИТЕРАТУРА

- Demina N. B. Current Trends in the Development of Technologies for Matrix Formulations with Modified Release. *Pharmaceutical Chemistry Journal*. 2016; 50(7): 475–480. DOI: 10.1007/s11094-016-1472-4.
- Краснюк (мл.) И. И., Овсянникова Л. В., Степанова О. И., Беляцкая А. В., Краснюк И. И., Харитонов Ю. Я., Грих В. В., Кошелева Т. М., Король Л. А. Применение твердых дисперсий с нестероидными противовоспалительными средствами в фармации. *Разработка и регистрация лекарственных средств*. 2016; 2(15): 40–44. DOI: 10.1007/s11094-018-1799-0.
- Кузнецова И. Г., Дубовик Е. Г., Дубовик Н. С., Комаров Т. Н., Медведев Ю. В., Меньшикова Л. А., Северин С. Е., Шохин И. Е., Ярушок Т. А. Биораспределение полимерной транспортной формы рифабутин. *Вестник РАМН*. 2015; 70(3): 366–371. DOI: 10.15690/vramn.v70i3.1335.
- Loftsson T., Brewster M. E. Pharmaceutical applications of cyclodextrins: basic science and product development. *J Pharm Pharmacol*. 2010; 62(11): 1607–1621. DOI: 10.1111/j.2042-7158.2010.01030.x.
- Грачева И. М. Биотехнология биологически активных веществ. Учебное пособие для студентов высших учебных заведений. – М.: Издательство НПО «Элевар». 2006: 453.
- Кедик С. А., Панов А. В., Тюкова В. С., Золотарева М. С. Циклодекстрины и их применение в фармацевтической промышленности (обзор). *Разработка и регистрация лекарственных средств*. 2016; 3(16): 68–75.
- Morrison P. W. J., Connon Ch. J., Khutoryanskiy V. V. Cyclodextrin-Mediated Enhancement of Riboflavin Solubility and Corneal Permeability. *Molecular Pharmaceutics*. 2013; 10(2): 756–762. DOI:10.1021/mp3005963.
- Scantlebury A. M., Ochodnicki P., Kors L. et al. β -cyclodextrin counteracts obesity in western diet-fed mice but elicits a nephrotoxic effect. *Scientific Reports*. 2019; 9: 17633. DOI: 10.1038/s41598-019-53890-z.
- Messner M., Kurkov S. V., Brewster M. E., Jansook P., Loftsson T. Self-assembly of cyclodextrin complexes: Aggregation of hydrocortisone/cyclodextrin complexes. *International Journal of Pharmaceutics*. 2011; 407: 174–183. DOI: 10.1016/j.ijpharm.2011.01.011.
- Wu Ch., Xie O., Xu W., Tu M., Jiang L. Lattice self-assembly of cyclodextrin complexes and beyond Current. Opinion in Colloid & Interface Science. 2019; 39: 76–85. DOI: 10.1016/j.cocis.2019.01.002.
- Lucio D., Martinez-Oharriz M. C., Gonzalez-Navarro C. J., Navarro-Herrera D., Gonzalez-Gaitano G., Radulescu A., Irache J. M. Coencapsulation of cyclodextrins into poly (anhydride) nanoparticles to improve the oral administration of glibenclamide. A screening on C. elegans. *Colloids and surfaces Biointerfaces*. 2017. (163): 64–72. DOI: 10.1016/j.colsurfb.2017.12.038.
- Lucio D., Martinez-Oharriz M. C., Gu Z., He Y., Aranaz P., Vizmanos J. L., Irache J. M. Cyclodextrin-grafted poly (anhydride) nanoparticles for oral glibenclamide administration. *In vivo* evaluation using C. elegans. *Int J Pharm*. 2018; 547(1–2): 97–105. DOI: 10.1016/j.ijpharm.2018.05.064.
- Srinivasan M., Rajabi M., Mousa S. A. Multifunctional Nanomaterials and Their Applications in Drug Delivery and Cancer Therapy. *Nanomaterials*. 2015; 5(4): 1690–1703. DOI: 10.3390/nano5041690.
- Chaves P. D., Ourique A. F., Frank L. A., Pohlmann A. R., Guterres S. S., Beck R. C. Carvedilol-loaded nanocapsules: Mucoadhesive properties and permeability across the sublingual mucosa. *European journal of pharmaceuticals and biopharmaceutics*. 2017; 114: 88–95. DOI: 10.1016/j.ejpb.2017.01.007.
- Vega E., Egea M. A., Garduno-Ramirez M. L., Garcia M. L., Sanchez E., Espina M., Calpena A. C. Flurbiprofen PLGA-PEG nanospheres: role of hydroxy-beta-cyclodextrin on ex vivo human skin permeation and in vivo topical anti-inflammatory efficacy. *Colloids and surfaces. B, Biointerfaces*. 2013; 110: 339–346. DOI: 10.1016/j.colsurfb.2013.04.045.
- Li I., Zhang J., Wang Z., Yao Y., Han X., Zhao Y., Liu J., Zhang S. Identification of a cyclodextrin inclusion complex of antimicrobial peptide CM4 and its antimicrobial activity. *Food Chemistry*. 2017; 221: 296–301 DOI: 10.1016/j.foodchem.2016.10.040.
- Демина Н. Б. Биофармацевтическая классификационная система как инструмент разработки дизайна и технологии лекарственной формы. *Разработка и регистрация лекарственных средств*. 2017; 2(19): 56–60.
- Shingaki T., Hidalgo I. J., Furubayashi T., Sakane T., Katsumi H., Yamamoto A., Yamashita S. Nasal Delivery of P-gp Substrates to the Brain through the Nose–Brain Pathway. *Drug Metabolism and Pharmacokinetics*. 2011; 26(3): 248–255. DOI: 10.2133/dmpk.dmpk-10-rg-108.
- Bitter C., Suter-Zimmermann K., Surbera C. Nasal Drug Delivery in Humans. *Current Problems in Dermatology*. 2011; 40: 20–35. DOI: 10.1159/000321044.
- Привалова А. М., Гуляева Н. В., Букреева Т. В. Интраназальное введение. Перспективный способ доставки лекарственных веществ в мозг. *Нейрохимия*. 2012; 29(2): 93–106.
- Horváth T., Ambrus R., Völgyi G., Budai-Szűcs M., Márki Á., Sipos P., Szabó-Révész P. Effect of solubility enhancement on nasal absorption of meloxicam. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2016; 95: 96–102. DOI: 10.1016/j.ejps.2016.05.031.
- Bartos C., Ambrus R., Sipos P., Budai-Szűcs M., Csányi E., Gáspár R., Márki Á., Seres A. B., Sztojkov-Ivanov A., Horváth T., Szabó-Révész P. Study of sodiumhyaluronate-based intranasal formulations containing micro- or nanosized meloxicamparticles. *Int. J. Pharm*. 2015; 491(1–2): 198–207. DOI: 10.1016/j.ijpharm.2015.06.046.
- Deutel B., Laffleur F., Palmberger T., Saxer A., Thaler M., Bernkop-Schnürch A. *In vitro* characterization of insulin containing thiomeric microparticles as nasal drug delivery system. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2016; 81: 157–161. DOI: 10.1016/j.ejps.2015.10.022.
- Matsuyama T., Takahiro M., Horikiri Y. Influence of fillers in powder formulations containing N-acetyl-L-cysteine on nasal peptide absorption. *Journal of Controlled Release*. 2007; 120(1–2): 88–94. DOI: 10.1016/j.jconrel.2007.04.006.
- Bodor N. The soft drug approach. *Chemtech*. 1984; 14(1): 28–38.
- Matsuyama T., Morita T., Horikiri Y., Yamahara H., Yoshino H. Improved nasal absorption of salmon calcitonin by powdery formulation with N-acetyl-L-cysteine as a mucolytic agent. *Journal of Controlled Release*. 2006; 115(2): 183–188. DOI: 10.1016/j.jconrel.2006.08.004.
- Al-hazmi A. N-acetylcysteine as a therapeutic extract for cardiac, lung, intestine and spleen injuries induced by microcystin-LR in mice. *Journal of King Saud University – Science*. 2020; 32: 934–938. DOI: 10.1016/j.jksus.2019.06.001.
- Lee Y., Perry B. A., Labruno S., Lee H. S., Stern W., Falzone L. M., Sinko P. J. Impact of regional intestinal pH modulation on absorption of peptide drugs: oral absorption studies of salmon calcitonin in beagle dogs. *Pharmaceutical Research*. 1999; 16(8): 1233–1239. DOI: 10.1023/a:1014849630520.
- Ali A., Wahlgren M., Rembratt-Svensson B., Daftani A., Falkman P., Wollmer P., Engblom J. Dehydration affects drug transport over nasal mucosa. *Drug Delivery*. 2019; 26(1): 831–840. DOI: 10.1080/10717544.2019.1650848.
- He C., Zhuang X., Tang Z., Tian H., Chen X. Stimuli-Sensitive Synthetic Polypeptide-Based Materials for Drug and Gene Delivery. *Advanced Healthcare Materials*. 2011; 1(1): 48–78. DOI: 10.1002/adhm.201100008.
- Kricheldorf H. R. Polypeptides and 100 Years of Chemistry of α -Amino Acid N-Carboxyanhydrides. *Angewandte Chemie International Edition*. 2006; 45(35): 5752–5784. DOI: 10.1002/anie.200600693.
- Shah A., Malik M. S., Khan G. S., Nosheen E., Iftikhar F. J., Khan F. A., Aminabhavi T. M. Stimuli-responsive peptide-based biomaterials as drug delivery systems. *Chemical Engineering Journal*. 2018; 353: 559–583. DOI: 10.1016/j.cej.2018.07.126.
- Matson J. B., Zha R. H., Stupp S. I. Peptide self-assembly for crafting functional biological materials. *Current Opinion in Solid State and Materials Science*. 2011; 15(6): 225–235. DOI: 10.1016/j.cossms.2011.08.001.
- Wong S., Shim M. S., Kwon Y. J. Synthetically designed peptide-based biomaterials with stimuli-responsive and membrane-active properties for biomedical applications. *J. Mater. Chem. B*. 2014; 2(6): 595–615. DOI: 10.1039/c3tb21344g.

35. Sankaranarayanan K., Meenakshisundaram N. Micro-viscosity induced conformational transitions in poly-L-lysine. *RSC Adv.* 2016; 6(78): 74009–74017. DOI: 10.1039/c6ra11626d.
36. Ito Y., Park Y. S., Imanishi Y. Nanometer-sized channel gating by a self-assembled polypeptide brush. *Langmuir.* 2000; 16(12): 5376–5381. DOI: 10.1021/la991102+.
37. Lee E. S., Shin H. J., Na K., Bae Y. H. Poly(L-histidine) – PEG block copolymer micelles and pH-induced destabilization. *Journal of Controlled Release.* 2003; 90(3): 363–374. DOI: 10.1016/s0168-3659(03)00205-0.
38. Chang G., Li C., Lu W., Ding J. N-Boc-Histidine-Capped PLGA-PEG-PLGA as a Smart Polymer for Drug Delivery Sensitive to Tumor Extracellular pH. *Macromolecular Bioscience.* 2010; 10(10): 1248–1256. DOI: 10.1002/mabi.201000117.
39. Chen P., Qiu M., Deng C., Meng F., Zhang J., Cheng R., Zhong Z. pH-Responsive Chimeric Pepsomes Based on Asymmetric Poly(ethylene glycol)-b-Poly(L-leucine)-b-Poly(L-glutamic acid) Triblock Copolymer for Efficient Loading and Active Intracellular Delivery of Doxorubicin Hydrochloride. *Biomacromolecules.* 2015; 16(4): 1322–1330. DOI: 10.1021/acs.biomac.5b00113.
40. Yan J., Liu K., Zhang X., Li W., Zhang A. Dynamic covalent polypeptides showing tunable secondary structures and thermoresponsiveness. *Journal of Polymer Science Part A: Polymer Chemistry.* 2014; 53(1): 33–41. DOI: 10.1002/pola.27433.
41. Hassounh W., Zhulina E. B., Chilkoti A., Rubinstein M. Elastin-like Polypeptide Diblock Copolymers Self-Assemble into Weak Micelles. *Macromolecules.* 2015; 48(12): 4183–4195. DOI: 10.1021/acs.macromol.5b00431.
42. Ward M. A., Georgiou T. K. Thermoresponsive Polymers for Biomedical Applications. *Polymers.* 2011; 3(3): 1215–1242. DOI: 10.3390/polym3031215.
43. Schwendeman S. P., Shah R. B., Bailey B. A., Schwendeman A. S. Injectable controlled release depots for large molecules. *Journal of Controlled Release.* 2014; 190: 240–253. DOI: 10.1016/j.jconrel.2014.05.057.
44. Rosenthal R. N., Ling W., Casadonte P., Vocci F., Bailey G. L., Kampman K., Beebe K. L. Buprenorphine implants for treatment of opioid dependence: randomized comparison to placebo and sublingual buprenorphine/naloxone. *Addiction.* 2013; 108(12): 2141–2149. DOI: 10.1111/add.12315.
45. Narukawa T., Soh J., Kanemitsu N., Harikai S., Ukimura O. Efficacy of combined treatment of intramuscular testosterone injection and testosterone ointment application for late-onset hypogonadism: an open-labeled, randomized, crossover study. *The Aging Male.* 2019; 1–7. DOI: 10.1080/13685538.2019.1666814.
46. Bowersock T. L., Martin S. Vaccine delivery to animals. *Advanced Drug Delivery Reviews.* 1999; 38(2): 167–194. DOI: 10.1016/s0169-409x(99)00015-0.
47. Dubey A., Shami T. Metamaterials in Electromagnetic Wave Absorbers. *Defence Science Journal.* 2012; 62(4): 261–268. DOI: 10.14429/dsj.62.1514.
48. Dunn R. L., English J. P., Cowsar D. R., Vanderbelt D. D. Biodegradable in-situ forming implants and method for producing the same. *US Patent 23 Aug.* 1994; 5: 340849.
49. Saleem M. A., Ahmed S. I. Tephrosiapurpurea ameliorates benzoyl peroxide-induced cutaneous toxicity in mice: diminution of oxidative stress. *Pharm Pharmacol Commun.* 1999; 5(7): 455–461. DOI: 10.1211/146080899128735162.
50. Wang L., Venkatraman S., Kleiner L. Drug release from injectable depots: two different in vitro mechanisms. *J Control Release.* 2004; 99(2): 207–216. DOI: 10.1016/j.jconrel.2004.06.021.
51. Paik D. H., Choi S. W. Entrapment of Protein Using Electrospayed Poly(D,L-lactide-co-glycolide) Microspheres with a Porous Structure for Sustained Release. *Macromolecular Rapid Communications.* 2014; 35(11): 1033–1038. DOI: 10.1002/marc.201400042.
52. Brudno Y., Mooney D. J. On-demand drug delivery from local depots. *Journal of Controlled Release.* 2015; 219: 8–17. DOI: 10.1016/j.jconrel.2015.09.011.
53. Kwok C. S., Mourad P. D., Crum L. A., Self-assembled molecular structures as ultrasonically-responsive barrier membranes for pulsatile drug delivery. *J. Biomed. Mater. Res.* 2001; 57(2): 151–164. DOI: 10.1002/1097-4636(200111)57:2<151::aid-jbm1154>3.0.co;2-5.
54. Laurent S., Forge D., Port M., Roch A., Robic C., Vander E. L., Muller R. N. ChemInform Abstract: Magnetic Iron Oxide Nanoparticles: Synthesis, Stabilization, Vectorization, Physicochemical Characterizations, and Biological Applications. *ChemInform.* 2008; 39(35). DOI: 10.1002/chin.200835229.
55. Preiss M. R., Bothun G. D. Stimuli-responsive liposome-nanoparticle assemblies. *Expert Opinion on Drug Delivery.* 2011; 8(8): 1025–1040. DOI: 10.1517/17425247.2011.584868.
56. Харитонов Ю. Я., Черкасова О. Г., Завадский С. П., Цыбусов С. Н., Краснюк И. И. (мл.), Григорьева В. Ю. Контроль качества магнитных наполнителей для магнитных лекарственных форм. *Разработка и регистрация лекарственных средств.* 2016; 3(16): 112–117.
57. Харитонов Ю. Я., Черкасова О. Г., Завадский С. П., Шабалкина Е. Ю., Краснюк И. И. (мл.), Григорьева В. Ю., Цыбусов С. Н., Абизов Е. А. Разработка способов и методик контроля качества магнитных лечебных средств (магнитных масел, магнитных суппозиториях, железоуглеродного компонента для криохирургии). *Разработка и регистрация лекарственных средств.* 2016; 4(17): 100–106.
58. Murdan, S. Electro-responsive drug delivery from hydrogels. *Journal of Controlled Release.* 2003; 92(1-2): 1–17. DOI: 10.1016/s0168-3659(03)00303-1.
59. Murakami Y., Maeda M. DNA-Responsive Hydrogels That Can Shrink or Swell. *Biomacromolecules.* 2005; 6(6): 2927–2929. DOI: 10.1021/bm0504330.
60. Murakami Y., Maeda M. Hybrid Hydrogels to Which Single-Stranded (ss) DNA Probe Is Incorporated Can Recognize Specific ssDNA. *Macromolecules.* 2005; 38(5): 1535–1537. DOI: 10.1021/ma047803h.
61. Wang Z. H., Wang Z. Y., Sun C. S., Wang C. Y., Jiang T. Y., Wang S. L. Trimethylated chitosan-conjugated PLGA nanoparticles for the delivery of drugs to the brain. *Biomaterials.* 2010; 31(5): 908–915. DOI: 10.1016/j.biomaterials.2009.09.104.
62. Sultana Y., Maurya D. P., Iqbal Z., Aqil M. Nanotechnology in ocular delivery: current and future directions. *Drugs Today.* 2011; 47(6): 441–455. DOI: 10.1358/dot.2011.47.6.1549023.
63. Patlolla R. R., Chougule M., Patel A. R., Jackson T., Tata P. N., Singh M. Formulation, characterization and pulmonary deposition of nebulized celecoxib encapsulated nanostructured lipid carriers. *J Control Release.* 2010; 144(2): 233–241. DOI: 10.1016/j.jconrel.2010.02.006.
64. Slutter B., Bal S., Keijzer C., Mallants R., Hagenaars N., Que I. et al. Nasal vaccination with N-trimethyl chitosan and PLGA based nanoparticles: nanoparticle characteristics determine quality and strength of the antibody response in mice against the encapsulated antigen. *Vaccine.* 2010; 28 (38): 6282–6291. DOI: 10.1016/j.vaccine.2010.06.121.
65. Lee P. W., Hsu S. H., Tsai J. S., Chen F. R., Huang P. J., Ke C. J. et al. Multifunctional core-shell polymeric nanoparticles for transdermal DNA delivery and epidermal langerhans cells tracking. *Biomaterials.* 2010; 31(8): 2425–2434. DOI: 10.1016/j.biomaterials.2009.11.100.
66. Barry B. W. Novel mechanisms and devices to enable successful transdermal drug delivery. *Eur J Pharm Sci.* 2001; 14(2): 101–114. DOI: 10.1016/s0928-0987(01)00167-1.
67. Clark S. L., Crowley A. J., Schmidt P. G., Donoghue A. R., Piche C. A. Long-term delivery of ivermectin by use of poly(D, L-lactic-co-glycolic) acid microparticles in dogs. *Am. J. Vet. Res.* 2004; 65(6): 752–757. DOI: 10.2460/ajvr.2004.65.752.
68. Camargo J. A., Sapin A., Nouvel C., Daloz D., Leonard M., Bonneaux F., Six J. L., Maincent P. Injectable PLA-based in situ forming implants for controlled release of ivermectin in a BCS Class II drug: solvent selection based on physico-chemical characterization. *Drug Dev. Ind. Pharm.* 2012; 39(1): 146–155. DOI: 10.3109/03639045.2012.660952.
69. Iezzi S., Purslow P., Sara C., Lanusse C., Lifschitz A. Relationship between ivermectin concentrations at the injection site, muscle and fat of steers treated with traditional and long-acting preparations. *Food and Chemical Toxicology.* 2017; 105: 319–321. DOI: 10.1016/j.fct.2017.05.005.
70. Pollock J., Bedenice D., Jennings S. H., Papich M. G. Pharmacokinetics of an extended-release formulation of eprinomectin in healthy adult alpacas and its use in alpacas confirmed with mange. *J. Vet. Pharmacol. Ther.* 2016; 40(2): 192–199. DOI: 10.1111/jvp.12341.
71. Chen B. Z., Yang Y., Wang B. B., Ashfaq M., Guo, X. D. Self-implanted tiny needles as alternative to traditional parenteral administrations for controlled transdermal drug delivery. *International Journal of Pharmaceutics.* 2019; 556: 338–348. DOI: 10.1016/j.ijpharm.2018.12.019.

72. Peng H., Qian X., Mao L., Jiang L., Sun Y., Zhou Q. Ultrafast ultrasound imaging in acoustic microbubble trapping. *Applied Physics Letters*. 2019; 115(20): 203701. DOI: 10.1063/1.5124437.

REFERENCES

1. Demina N. B. Current Trends in the Development of Technologies for Matrix Formulations with Modified Release. *Pharmaceutical Chemistry Journal*. 2016; 50(7): 475–480. DOI: 10.1007/s11094-016-1472-4.
2. Krasnuk (Junior) I. I., Ovsyannikova L. V., Stepanova O. I., Belyatskaya A. V., Krasnuk I. I., Kharitonov Y. Y., Grikh V. V., Kosheleva T. M., Korol L. A. Application of solid dispersions with non steroidal anti inflammatory drugs in pharmacy. *Drug development & registration*. 2016; 2(15): 40–44. DOI: 10.1007/s11094-018-1799-0 (in Russ.).
3. Kuznetsova I. G., Dubovik E. G., Dubovik N. S., Komarov T. N., Medvedev Yu. V., Men'shikova L. A., Severin S. E., Shohin I. E., Yarushok T. A. Biodistribution of the polymer transport form of rifabutin. *Bulletin of RAMS*. 2015; 70 (3): 366–371. DOI: 10.15690/vramn.v70i3.1335 (in Russ.).
4. Loftsson T., Brewster M. E. Pharmaceutical applications of cyclodextrins: basic science and product development. *J Pharm Pharmacol*. 2010; 62(11): 1607–1621. DOI: 10.1111/j.2042-7158.2010.01030.x.
5. Gracheva I. M. Biotechnology of biologically active substances. Textbook for students of higher educational institutions. – M.: Publishing house of NPO «Elevar». 2006: 453 (in Russ.).
6. Kedik S. A., Panov A. V., Tyukova V. S., Zolotareva M. S. Cyclodextrins and their application in pharmaceutical industry. *Drug development & registration*. 2016; 3(16): 68–75 (in Russ.).
7. Morrison P. W. J., Connon Ch. J., Khutoryanskiy V. V. Cyclodextrin-Mediated Enhancement of Riboflavin Solubility and Corneal Permeability. *Molecular Pharmaceutics*. 2013; 10(2): 756–762. DOI: 10.1021/mp3005963.
8. Scantlebery A. M., Ochodnický P., Kors L. et al. β -cyclodextrin counteracts obesity in western diet-fed mice but elicits a nephrotoxic effect. *Scientific Reports*. 2019; 9: 17633. DOI: 10.1038/s41598-019-53890-z.
9. Messner M., Kurkov S. V., Brewster M. E., Jansook P., Loftsson T. Self-assembly of cyclodextrin complexes: Aggregation of hydrocortisone/cyclodextrin complexes. *International Journal of Pharmaceutics*. 2011; 407: 174–183. DOI: 10.1016/j.ijpharm.2011.01.011.
10. Wu Ch., Xie O., Xu W., Tu M., Jiang L. Lattice self-assembly of cyclodextrin complexes and beyond Current. *Opinion in Colloid & Interface Science*. 2019; 39: 76–85. DOI: 10.1016/j.cocis.2019.01.002.
11. Lucio D., Martinez-Oharriz M. C., Gonzalez-Navarro C. J., Navarro-Herrera D., Gonzalez-Gaitano G., Radulescu A., Irache J. M. Coencapsulation of cyclodextrins into poly (anhydride) nanoparticles to improve the oral administration of glibenclamide. A screening on *C. elegans*. *Colloids and surfaces Biointerfaces*. 2017. (163): 64–72. DOI: 10.1016/j.colsurfb.2017.12.038.
12. Lucio D., Martinez-Oharriz M. C., Gu Z., He Y., Aranaz P., Vizmanos J. L., Irache J. M. Cyclodextrin-grafted poly (anhydride) nanoparticles for oral glibenclamide administration. *In vivo* evaluation using *C. elegans*. *Int J Pharm*. 2018; 547(1-2): 97–105. DOI: 10.1016/j.ijpharm.2018.05.064.
13. Srinivasan M., Rajabi M., Mousa S. A. Multifunctional Nanomaterials and Their Applications in Drug Delivery and Cancer Therapy. *Nanomaterials*. 2015; 5(4): 1690–1703. DOI: 10.3390/nano5041690.
14. Chaves P. D., Ourique A. F., Frank L. A., Pohlmann A. R., Guterres S. S., Beck R. C. Carvedilol-loaded nanocapsules: Mucoadhesive properties and permeability across the sublingual mucosa. *European journal of pharmaceutics and biopharmaceutics*. 2017; 114: 88–95. DOI: 10.1016/j.ejpb.2017.01.007.
15. Vega E., Egea M. A., Garduno-Ramirez M. L., Garcia M. L., Sanchez E., Espina M., Calpena A. C. Flurbiprofen PLGA-PEG nanospheres: role of hydroxy-beta-cyclodextrin on ex vivo human skin permeation and in vivo topical anti-inflammatory efficacy. *Colloids and surfaces. B, Biointerfaces*. 2013; 110: 339–346. DOI: 10.1016/j.colsurfb.2013.04.045.
16. Li I., Zhang J., Wang Z., Yao Y., Han X., Zhao Y., Liu J., Zhang S. Identification of a cyclodextrin inclusion complex of antimicrobial peptide CM4 and its antimicrobial activity. *Food Chemistry*. 2017; 221: 296–301. DOI: 10.1016/j.foodchem.2016.10.040.
17. Demina N. B. Biopharmaceutical classification system as a tool for the development of drug formulations and their designs. *Drug development & registration*. 2017; 2(19): 56–60 (in Russ.).
18. Shingaki T., Hidalgo I. J., Furubayashi T., Sakane T., Katsumi H., Yamamoto A., Yamashita S. Nasal Delivery of P-gp Substrates to the Brain through the Nose–Brain Pathway. *Drug Metabolism and Pharmacokinetics*. 2011; 26(3): 248–255. DOI: 10.2133/dmpk.dmpk-10-rg-108.
19. Bitter C., Suter-Zimmermann K., Surbera C. Nasal Drug Delivery in Humans. *Current Problems in Dermatology*. 2011; 40: 20–35. DOI: 10.1159/000321044.
20. Privalova A. M., Bukreeva T. V., Gulyaeva N. V. Intranasal administration: A prospective drug delivery route to the brain. *Neurochemical Journal*. 2012; 6(2): 77–88. DOI: 10.1134/s1819712412020080 (in Russ.).
21. Horváth T., Ambrus R., Völgyi G., Budai-Szűcs M., Márki Á., Sipos P., Szabó-Révész P. Effect of solubility enhancement on nasal absorption of meloxicam. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2016; 95: 96–102. DOI: 10.1016/j.ejps.2016.05.031.
22. Bartos C., Ambrus R., Sipos P., Budai-Szűcs M., Csányi E., Gáspár R., Márki Á., Seres A. B., Sztojkov-Ivanov A., Horváth T., Szabó-Révész P. Study of sodiumhyaluronate-based intranasal formulations containing micro- or nanosized meloxicamparticles. *Int. J. Pharm*. 2015; 491(1-2): 198–207. DOI: 10.1016/j.ijpharm.2015.06.046.
23. Deutel B., Laffleur F., Palmberger T., Saxer A., Thaler M., Bernkop-Schnürch A. *In vitro* characterization of insulin containing thiomericmicroparticles as nasal drug delivery system. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2016; 81: 157–161. DOI: 10.1016/j.ejps.2015.10.022.
24. Matsuyama T., Takahiro M., Horikiri Y. Influence of fillers in powder formulations containing N-acetyl-L-cysteine on nasal peptide absorption. *Journal of Controlled Release*. 2007; 120(1-2): 88–94. DOI: 10.1016/j.jconrel.2007.04.006.
25. Bodor N. The soft drug approach. *Chemtech*. 1984; 14(1): 28–38.
26. Matsuyama T., Morita T., Horikiri Y., Yamahara H., Yoshino H. Improved nasal absorption of salmon calcitonin by powdery formulation with N-acetyl-L-cysteine as a mucolytic agent. *Journal of Controlled Release*. 2006; 115(2): 183–188. DOI: 10.1016/j.jconrel.2006.08.004.
27. Al-hazmi A. N-acetylcysteine as a therapeutic extract for cardiac, lung, intestine and spleen injuries induced by microcystin-LR in mice. *Journal of King Saud University – Science*. 2020; 32: 934–938. DOI: 10.1016/j.jksus.2019.06.001.
28. Lee Y., Perry B. A., Labruno S., Lee H. S., Stern W., Falzone L. M., Sinko P. J. Impact of regional intestinal pH modulation on absorption of peptide drugs: oral absorption studies of salmon calcitonin in beagle dogs. *Pharmaceutical Research*. 1999; 16(8): 1233–1239. DOI: 10.1023/a:1014849630520.
29. Ali A., Wahlgren M., Rembratt-Svensson B., Daftani A., Falkman P., Wollmer P., Engblom J. Dehydration affects drug transport over nasal mucosa. *Drug Delivery*. 2019; 26(1): 831–840. DOI: 10.1080/10717544.2019.1650848.
30. He C., Zhuang X., Tang Z., Tian H., Chen X. Stimuli-Sensitive Synthetic Polypeptide-Based Materials for Drug and Gene Delivery. *Advanced Healthcare Materials*. 2011; 1(1): 48–78. DOI: 10.1002/adhm.201100008.
31. Kricheldorf H. R. Polypeptides and 100 Years of Chemistry of α -Amino Acid-N-Carboxyanhydrides. *Angewandte Chemie International Edition*. 2006; 45(35): 5752–5784. DOI: 10.1002/anie.200600693.
32. Shah A., Malik M. S., Khan G. S., Nosheen E., Iftikhar F. J., Khan F. A., Aminabhavi T. M. Stimuli-responsive peptide-based biomaterials as drug delivery systems. *Chemical Engineering Journal*. 2018; 353: 559–583. DOI: 10.1016/j.cej.2018.07.126.
33. Matson J. B., Zha R. H., Stupp S. I. Peptide self-assembly for crafting functional biological materials. *Current Opinion in Solid State and Materials Science*. 2011; 15(6): 225–235. DOI: 10.1016/j.cossms.2011.08.001.
34. Wong S., Shim M. S., Kwon Y. J. Synthetically designed peptide-based biomaterials with stimuli-responsive and membrane-active properties for biomedical applications. *J. Mater. Chem. B*. 2014; 2(6): 595–615. DOI: 10.1039/c3tb21344g.
35. Sankaranarayanan K., Meenakshisundaram N. Micro-viscosity induced conformational transitions in poly-L-lysine. *RSC Adv*. 2016; 6(78): 74009–74017. DOI: 10.1039/c6ra11626d.

36. Ito Y., Park Y. S., Imanishi Y. Nanometer-sized channel gating by a self-assembled polypeptide brush. *Langmuir*. 2000; 16(12): 5376–5381. DOI: 10.1021/la991102+.
37. Lee E. S., Shin H. J., Na K., Bae Y. H. Poly(L-histidine) – PEG block copolymer micelles and pH-induced destabilization. *Journal of Controlled Release*. 2003; 90(3): 363–374. DOI: 10.1016/s0168-3659(03)00205-0.
38. Chang G., Li C., Lu W., Ding J. N-Boc-Histidine-Capped PLGA-PEG-PLGA as a Smart Polymer for Drug Delivery Sensitive to Tumor Extracellular pH. *Macromolecular Bioscience*. 2010; 10(10): 1248–1256. DOI: 10.1002/mabi.201000117.
39. Chen P., Qiu M., Deng C., Meng F., Zhang J., Cheng R., Zhong Z. pH-Responsive Chimeric Pepsomes Based on Asymmetric Poly(ethylene glycol)-b-Poly(L-leucine)-b-Poly(L-glutamic acid) Triblock Copolymer for Efficient Loading and Active Intracellular Delivery of Doxorubicin Hydrochloride. *Biomacromolecules*. 2015; 16(4): 1322–1330. DOI: 10.1021/acs.biomac.5b00113.
40. Yan J., Liu K., Zhang X., Li W., Zhang A. Dynamic covalent polypeptides showing tunable secondary structures and thermoresponsiveness. *Journal of Polymer Science Part A: Polymer Chemistry*. 2014; 53(1): 33–41. DOI: 10.1002/pola.27433.
41. Hassounah W., Zhulina E. B., Chilkoti A., Rubinstein M. Elastin-like Polypeptide Diblock Copolymers Self-Assemble into Weak Micelles. *Macromolecules*. 2015; 48(12): 4183–4195. DOI: 10.1021/acs.macromol.5b00431.
42. Ward M. A., Georgiou T. K. Thermoresponsive Polymers for Biomedical Applications. *Polymers*. 2011; 3(3): 1215–1242. DOI: 10.3390/polym3031215.
43. Schwendeman S. P., Shah R. B., Bailey B. A., Schwendeman A. S. Injectable controlled release depots for large molecules. *Journal of Controlled Release*. 2014; 190: 240–253. DOI: 10.1016/j.jconrel.2014.05.057.
44. Rosenthal R. N., Ling W., Casadonte P., Vocci F., Bailey G. L., Kampman K., Beebe K. L. Buprenorphine implants for treatment of opioid dependence: randomized comparison to placebo and sublingual buprenorphine/naloxone. *Addiction*. 2013; 108(12): 2141–2149. DOI: 10.1111/add.12315.
45. Narukawa T., Soh J., Kanemitsu N., Harikai S., Ukimura O. Efficacy of combined treatment of intramuscular testosterone injection and testosterone ointment application for late-onset hypogonadism: an open-labeled, randomized, crossover study. *The Aging Male*. 2019; 1–7. DOI: 10.1080/13685538.2019.1666814.
46. Bowersock T. L., Martin S. Vaccine delivery to animals. *Advanced Drug Delivery Reviews*. 1999; 38(2): 167–194. DOI: 10.1016/s0169-409x(99)00015-0.
47. Dubey A., Shami T. Metamaterials in Electromagnetic Wave Absorbers. *Defence Science Journal*. 2012; 62(4): 261–268. DOI: 10.14429/dsj.62.1514.
48. Dunn R. L., English J. P., Cowsar D. R., Vanderbelt D. D. Biodegradable in-situ forming implants and method for producing the same. *US Patent 23 Aug*. 1994; 5: 340849.
49. Saleem M. A., Ahmed S. I. Tephrosiapurpurea ameliorates benzoyl peroxide-induced cutaneous toxicity in mice: diminution of oxidative stress. *Pharm Pharmacol Commun*. 1999; 5(7): 455–461. DOI: 10.1211/146080899128735162.
50. Wang L., Venkatraman S., Kleiner L. Drug release from injectable depots: two different in vitro mechanisms. *J Control Release*. 2004; 99(2): 207–216. DOI: 10.1016/j.jconrel.2004.06.021.
51. Paik D. H., Choi S. W. Entrapment of Protein Using Electrospayed Poly(D,L-lactide-co-glycolide) Microspheres with a Porous Structure for Sustained Release. *Macromolecular Rapid Communications*. 2014; 35(11): 1033–1038. DOI: 10.1002/marc.201400042.
52. Brudno Y., Mooney D. J. On-demand drug delivery from local depots. *Journal of Controlled Release*. 2015; 219: 8–17. DOI: 10.1016/j.jconrel.2015.09.011.
53. Kwok C. S., Mourad P. D., Crum L. A., Self-assembled molecular structures as ultrasonically-responsive barrier membranes for pulsatile drug delivery. *J. Biomed. Mater. Res*. 2001; 57(2): 151–164. DOI: 10.1002/1097-4636(200111)57:2<151::aid-jbm1154>3.0.co;2-5.
54. Laurent S., Forge D., Port M., Roch A., Robic C., Vander E. L., Muller R. N. ChemInform Abstract: Magnetic Iron Oxide Nanoparticles: Synthesis, Stabilization, Vectorization, Physicochemical Characterizations, and Biological Applications. *ChemInform*. 2008; 39(35). DOI: 10.1002/chin.200835229.
55. Preiss M. R., Bothun G. D. Stimuli-responsive liposome-nanoparticle assemblies. *Expert Opinion on Drug Delivery*. 2011; 8(8): 1025–1040. DOI: 10.1517/17425247.2011.584868.
56. Kharitonov Y. Y., Cherkasova O. G., Zavadskiy S. P., Tsybusov S. N., Krasnyuk (Jr) I. I., Grigorjeva V. Y. Quality control of magnetic fillers for magnetic formulations. *Drug development & registration*. 2016; 3(16): 100–106 (in Russ.).
57. Kharitonov Y. Y., Cherkasova O. G., Zavadskiy S. P., Shabalkina E. Y., Krasnyuk (Jr) I. I., Grigorjeva V. Y., Tsybusov S. N., Abizov E. A. Development of the procedures of quality control of magnetic medications (magnetic medical ointments, magnetic suppositories, iron-carbon composite for the cryosurgery). *Drug development & registration*. 2016; (4): 112–117 (in Russ.).
58. Murdan, S. Electro-responsive drug delivery from hydrogels. *Journal of Controlled Release*. 2003; 92(1-2): 1–17. DOI: 10.1016/s0168-3659(03)00303-1.
59. Murakami Y., Maeda M. DNA-Responsive Hydrogels That Can Shrink or Swell. *Biomacromolecules*. 2005; 6(6): 2927–2929. DOI: 10.1021/bm0504330.
60. Murakami Y., Maeda M. Hybrid Hydrogels to Which Single-Stranded (ss) DNA Probe Is Incorporated Can Recognize Specific ssDNA. *Macromolecules*. 2005; 38(5): 1535–1537. DOI: 10.1021/ma047803h.
61. Wang Z. H., Wang Z. Y., Sun C. S., Wang C. Y., Jiang T. Y., Wang S. L. Trimethylated chitosan-conjugated PLGA nanoparticles for the delivery of drugs to the brain. *Biomaterials*. 2010; 31(5): 908–915. DOI: 10.1016/j.biomaterials.2009.09.104.
62. Sultana Y., Maurya D. P., Iqbal Z., Aqil M. Nanotechnology in ocular delivery: current and future directions. *Drugs Today*. 2011; 47(6): 441–455. DOI: 10.1358/dot.2011.47.6.1549023.
63. Patlolla R. R., Chougule M., Patel A. R., Jackson T., Tata P. N., Singh M. Formulation, characterization and pulmonary deposition of nebulized celecoxib encapsulated nanostructured lipid carriers. *J Control Release*. 2010; 144(2): 233–241. DOI: 10.1016/j.jconrel.2010.02.006.
64. Slutter B., Bal S., Keijzer C., Mallants R., Hagenaars N., Que I. et al. Nasal vaccination with N-trimethyl chitosan and PLGA based nanoparticles: nanoparticle characteristics determine quality and strength of the antibody response in mice against the encapsulated antigen. *Vaccine*. 2010; 28 (38): 6282–6291. DOI: 10.1016/j.vaccine.2010.06.121.
65. Lee P. W., Hsu S. H., Tsai J. S., Chen F. R., Huang P. J., Ke C. J. et al. Multifunctional coreshell polymeric nanoparticles for transdermal DNA delivery and epidermal langerhans cells tracking. *Biomaterials*. 2010; 31(8): 2425–2434. DOI: 10.1016/j.biomaterials.2009.11.100.
66. Barry B. W. Novel mechanisms and devices to enable successful transdermal drug delivery. *Eur J Pharm Sci*. 2001; 14(2): 101–114. DOI: 10.1016/s0928-0987(01)00167-1.
67. Clark S. L., Crowley A. J., Schmidt P. G., Donoghue A. R., Piche C. A. Long-term delivery of ivermectin by use of poly(D, L-lactic-co-glycolic) acid microparticles in dogs. *Am. J. Vet. Res*. 2004; 65(6): 752–757. DOI: 10.2460/ajvr.2004.65.752.
68. Camargo J. A., Sapin A., Nouvel C., Daloz D., Leonard M., Bonneaux F., Six J. L., Maincent P. Injectable PLA-based in situ forming implants for controlled release of ivermectin a BCS Class II drug: solvent selection based on physico-chemical characterization. *Drug Dev. Ind. Pharm*. 2012; 39(1): 146–155. DOI: 10.3109/03639045.2012.660952.
69. Iezzi S., Purslow P., Sara C., Lanusse C., Lifschitz A. Relationship between ivermectin concentrations at the injection site, muscle and fat of steers treated with traditional and long-acting preparations. *Food and Chemical Toxicology*. 2017; 105: 319–321. DOI: 10.1016/j.fct.2017.05.005.
70. Pollock J., Bedenice D., Jennings S. H., Papich M. G. Pharmacokinetics of an extended-release formulation of eprinomectin in healthy adult alpacas and its use in alpacas confirmed with mange. *J. Vet. Pharmacol. Ther*. 2016; 40(2): 192–199. DOI: 10.1111/jvp.12341.
71. Chen B. Z., Yang Y., Wang B. B., Ashfaq M., Guo, X. D. Self-implanted tiny needles as alternative to traditional parenteral administrations for controlled transdermal drug delivery. *International Journal of Pharmaceutics*. 2019; 556: 338–348. DOI: 10.1016/j.ijpharm.2018.12.019.
72. Peng H., Qian X., Mao L., Jiang L., Sun Y., Zhou Q. Ultrafast ultrasound imaging in acoustic microbubble trapping. *Applied Physics Letters*. 2019; 115(20): 203701. DOI: 10.1063/1.5124437.