



УДК 615.45

## РАЗРАБОТКА НОВОЙ ТЕХНОЛОГИИ ТАРГЕТНОЙ ДОСТАВКИ ПРЕПАРАТОВ В ЖИРОВУЮ ТКАНЬ

А.Ю. Бабенко, Е.В. Едемская, Е.А. Мурашко

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Министерства Здравоохранения Российской Федерации, ул. Аккуратова, 2, Санкт-Петербург, Российская Федерация, 197341

**Для корреспонденции:** Алина Юрьевна Бабенко, [alina\\_babenko@mail.ru](mailto:alina_babenko@mail.ru); адрес: ул. Аккуратова, 2, Санкт-Петербург, Российская Федерация, 197341

### Основные положения

Продемонстрирована возможность использования биodeградируемых микроигл из сополимера полилактатгликолевой кислоты для доставки таких лекарственных препаратов, как сибутрамин и метформин. Выявлены существенные различия в скорости высвобождения в зависимости от типа препарата: высвобождение метформина происходило значительно быстрее по сравнению с сибутрамином и характеризовалось максимальной скоростью высвобождения в первые 2 часа, с выходом на плато через 24 часа и сохранением скорости высвобождения через 48 часов. Суммарно в буферный раствор высвободилось 7% загруженного в микроиглы метформина. За тот же период времени (48 часов) в буферный раствор перешел лишь 1% от общего количества загруженного в микроиглы сибутрамина. При этом скорость высвобождения также была наиболее высокой в первые 2 часа, после чего высвобождение препарата замедлялось, но без выхода на «плато». Смешивание данных препаратов приводит к замедлению их высвобождения.

**Цель.** Оценка скорости высвобождения лекарственных препаратов (ЛП) метформина и сибутрамина из разработанных микроигл из сополимера полилактатгликолевой кислоты PLGA методом высокоэффективной жидкостной хроматографии в сочетании с масс-спектрометрией высокого разрешения при их отдельной загрузке в микроиглы и при загрузке смеси двух препаратов.

**Материалы и методы.** Объектами исследования являлись биорастворимые микроиглы из сополимера PLGA 50:50 (10 000–40 000 г/моль, допуск LA 48–52%, GA 48–52%, растворитель – ацетон), заполненные либо только метформином в различных концентрациях, либо только сибутрамином в различных концентрациях, либо смесью обоих препаратов. Проведена серия модельных экспериментов: 1) исследование высвобождения ЛП из микроигл с метформином; 2) исследование высвобождения ЛП из микроигл с сибутрамином; 3) исследование высвобождения смеси ЛП из микроигл с метформином и сибутрамином. Количественное определение метформина и сибутрамина в пробах проводили методом высокоэффективной жидкостной хроматографии в сочетании с масс-спектрометрией высокого разрешения.

**Результаты.** Было продемонстрировано, что для метформина наибольшая скорость высвобождения наблюдается в начальный период времени (первые два часа), с постепенным замедлением темпа высвобождения и выходом на «плато», когда количество вещества, высвободившегося за 24 часа, становится сопоставимым с количеством, высвободившимся за 48 часов. Сибутрамин показал значительно более медленное высвобождение по сравнению с метформином в аналогичных условиях. В образцах, содержащих смесь ЛП, эффективность высвобождения значительно снижается по сравнению с высвобождением тех же препаратов, загруженных в микроиглы по отдельности.

---

**Заключение.** Разработанная система из PLGA пригодна для обеспечения постепенного высвобождения ЛП в необходимой концентрации в ткани. Выявлены различия в скорости высвобождения в зависимости от типа препарата и наличия/отсутствия смешивания с другим препаратом. Метформин продемонстрировал наиболее быстрое высвобождение из микроигл, а смешивание ЛП приводило к значительному снижению эффективности высвобождения обоих препаратов.

**Ключевые слова:** Трансдермальная доставка лекарств; Микроиглы; Биополимеры; Метформин; Сибутрамин; Масс-спектрометрия

## DEVELOPMENT OF A NOVEL TECHNOLOGY FOR TARGETED DRUGS DELIVERY INTO ADIPOSE TISSUE

A.Yu. Babenko, E.P. Edemskaya, E.A. Murashko

*Almazov National Medical Research Center, 2, Akkuratova St., Saint-Petersburg, Russian Federation, 197341*

**Corresponding author:** Alina Yu. Babenko, *alina\_babenko@mail.ru*; address: 2, Akkuratova St., Saint-Petersburg, 197341, Russian Federation

### Highlights

The possibility of using biodegradable microneedles from a copolymer of polylactate glycolic acid for the delivery of drugs such as sibutramine and metformin has been demonstrated. Significant differences in the rate of release were revealed depending on the type of drug: metformin release was significantly faster than sibutramine and was characterized by a maximum release rate in the first 2 hours, reaching a plateau after 24 hours and maintaining the release rate after 48 hours, in total, 7% of metformin loaded into microneedles was released into the buffer solution. During the same period of time (48 hours), only 1% of the total amount of sibutramine loaded into microneedles passed into the buffer solution. At the same time, the release rate was also highest in the first 2 hours, after which the release of the drug slowed down, but without reaching a “plateau”. Mixing of these drugs slows down their release.

**Aim.** Evaluation of metformin and sibutramine drugs release rate from the developed microneedles made of poly(lactic acid glycolic acid) copolymer PLGA using high-performance liquid chromatography coupled with high-resolution mass spectrometry when loading them separately into microneedles and when loading a mixture of two drugs.

**Methods.** The objects of the study were biosoluble microneedles made of PLGA 50:50 copolymer (10,000–40,000 g/mol, LA tolerance 48–52%, GA 48–52%, solvent – acetone) filled with either metformin or sibutramine alone in different concentrations, or a mixture of both drugs. A series of model experiments were conducted: 1) the analysis of drug release from microneedles containing metformin; 2) the analysis of drug release from microneedles containing sibutramine; 3) the analysis of a mixture of drugs release from microneedles with metformin and sibutramine. Quantitative determination of metformin and sibutramine in samples was performed by high-performance liquid chromatography in combination with high-resolution mass spectrometry

**Results.** Metformin demonstrated the highest release rate during the initial period (the first two hours), with a gradual slowdown in the release rate and reaching a “plateau”, where the amount of substance released over 24 hours becomes comparable to the amount released over 48 hours. Sibutramine showed a significantly slower release rate than metformin under similar conditions. In samples containing a mixture

of drugs, the release efficiency was significantly reduced compared to the release of the same drugs loaded into the microneedles separately

**Conclusion.** The developed PLGA system is suitable for providing gradual release of drugs at the required concentration in the tissue. Differences in release rates were revealed depending on the drug type and the presence or absence of admixture with another drug. Metformin demonstrated the fastest release from microneedles, while the drugs mixing resulted in a significant reduction in the release efficiency of both drugs.

**Keywords:** Transdermal drugs delivery; Microneedles; Biopolymers; Metformin; Sibutramine; Mass spectrometry

### Список сокращений

ВЭЖХ-МС – высокоэффективная жидкостная хроматография в сочетании с масс-спектрометрией высокого разрешения

ЖТ – жировая ткань

ЛП – лекарственные препараты

СТД – система трансдермальной доставки

ТД – трансдермальная доставка

PLA – полимолочная кислота

PLGA – сополимер полимолочной и полигликолевой кислот

### Введение

Ожирение представляет собой глобальную медико-социальную проблему, к решению которой привлечены силы всего медицинского сообщества. Сложность лечения данного заболевания определяется следующими аспектами:

– при интенсивном изменении образа жизни достижение снижения веса сопровождается активацией выработки орексигенных гормонов и усилением чувства голода, что приводит к отказу от продолжения лечения в значительном проценте случаев [1, 2];

– снижение массы тела под воздействием многих высокоэффективных методов, например, бариатрии, сопровождается потерей и жировой и мышечной массы, в итоге утраченная при развитии ожирения нормальная композиция тела не восстанавливается полноценно и нарушения метаболических параметров также могут сохраняться [3, 4];

– один из ключевых компонентов изменения образа жизни – физическая активность, которая позволяет сохранить мышечную массу, повысить активность бурой жировой ткани (ЖТ) и улучшить метаболическое здоровье, у значительной части пациентов не реализуется должным образом, вследствие развития детерминированных ожирением заболеваний (остеоартроз, подагра, варикозное расширение вен нижних конечностей, сердечной недостаточности) или из-за высокой выраженности ожирения [5].

Одним из инновационных подходов, в определенной степени замещающим физическую активность, является активация браунинга белой ЖТ (образование из белых адипоцитов бежевых/бурых различными путями). Способность активировать бурую ЖТ продемонстрировали несколько препаратов, используемых в настоящее время для лечения ожирения. Из зарегистрированных в России препаратов, такие свойства демонстрируют сибутрамин, агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида 1, метформин [6–11]. Однако у метформина эти свойства продемонстрированы только в эксперименте, но не в клинической практике [6, 10, 11]. Это объясняют тем, что при пероральном приеме метформин имеет очень низкую биодоступность в ЖТ и достигнутая концентрация недостаточна для достижения данного эффекта [12]. Сибутрамин, как и ряд других препаратов (катехоламины, симпатомиметики, тироидные гормоны), усиливает

активацию браунинга через катехоламинэргический механизм. Это было продемонстрировано и в эксперименте, и в клинике [6, 7], включая наши более ранние исследования [8]. Однако, активация браунинга через этот механизм сопряжена с побочными катехоламинэргическими эффектами (тахикардия, повышение давления), что ограничивает использование этих лекарственных препаратов (ЛП) для лечения ожирения.

Для решения данной проблемы логичным представляется использовать локальную доставку ЛП, таких как метформин и сибутрамин, непосредственно в подкожную ЖТ. Таргетная доставка ЛП – это инновационный подход, при котором лекарственные вещества направляются непосредственно в ЖТ, минимизируя воздействие на другие органы. Такой способ лечения позволяет повысить эффективность терапии и снизить риск побочных эффектов. Одним из методов трансдермальной доставки (ТД) ЛП является использование микроигл, состоящих из биологически совместимых полимеров, которые представляют собой малоинвазивные устройства микронного размера. Существует несколько вариантов микроигл для ТД доставки ЛП: полые, твёрдые, микроиглы с нанесенным покрытием и растворимые микроиглы. Для нашей работы мы выбрали растворимые микроиглы, которые могут быть изготовлены из различных биологически совместимых и безопасных химических соединений. Синтетические полиэферы, такие как поли (молочная-гликолевая кислота) (polylactat-glycolic acid (PLGA)), широко применяются благодаря регулируемой скорости деградации и биосовместимости [13]. Кроме одиночных полимеров, микроигольная система на основе совокупности PLGA и поливинилпирролидона может обеспечивать быстрое начальное высвобождение ЛП и пролонгированное действие терапии [14]. Полимолочная кислота (polylactat acid (PLA)), широко используется для 3D-печати, при которой технология послойного наплавления с последующим химическим травлением позволяет создавать иглы размером 1–55 мкм [15]. Среди природных полимеров выделяются хитозан, применяемый из-за его способности усиливать проникновение ЛП через кожу, а также гиалуроновая кислота и её производные, формирующие гидрогелиевые структуры для контролируемого высвобождения веществ [16]. Ключевые ограничения включают потенциальную токсичность продуктов деградации полимеров и технологические сложности синтеза микроигольных структур с заданными свойствами.

В данной работе рассматривалась технология изготовления биодеградируемых микроигл на основе полимеров, включающих соединения PLA. Выбор этого варианта продиктован тем, что при использовании растворимых микроигл, состоящих из изучаемых полимеров, в процессе биодеградации высвобождается лактат. Это обеспечивает химический метод улучшения эффективности ТД доставки, так как лактат представляет собой химический усилитель эффекта индукции бежевого (бурого) фенотипа белой ЖТ. Растворимые микроиглы выступают в качестве носителя лекарств, способных проникать через эпидермис и локально постепенно высвобождать ЛП в процессе биодеградации полимера [17]. Выбор сополимерной композиции при этом зависит от требуемых характеристик системы ТД (СТД), в частности, – необходимой скорости биодеградации, а также от свойств самого ЛП (его растворимости в данном составе, плотности и т. д.). Для изготовления таких микроигл используются мастер-формы, точно переносящие рельеф СТД. Мастер-формы получают при использовании технологий 3D-печати прецизионной УФ-отверждаемой смолой. В дальнейшем изготавливается негативная мастер-форма из силикона, в углубления которой заливается раствор биополимера. Таким образом, микроигольные структуры изготавливаются методом литья в форму (микромолдинга).

**Целью нашей работы** стала оценка способности микроигл, состоящих из биодеградируемых полимеров на основе PLA, высвобождать препарат с определенной скоростью. Сравнение сроков биодеградации PLGA, PLA и DL-сополимеров молочной кислоты *in vitro* [18] позволило

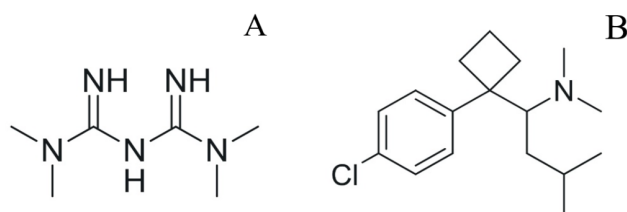
остановить выбор для дальнейшего использования в СТД на PLGA, показавшем наиболее высокую скорость деградации игл по сравнению с другими биополимерами.

Целью второго этапа исследования стала оценка кинетики высвобождения ЛП метформина и сибутрамина из разработанных микроигл PLGA методом высокоэффективной жидкостной хроматографии в сочетании с масс-спектрометрией высокого разрешения (ВЭЖХ-МС) при моно- и комбинированной загрузке в модельных условиях, а также определить влияние загрузки на профиль высвобождения».

Результаты данного этапа мы представляем в настоящей публикации.

### Материалы и методы

Активная фармацевтическая субстанция сибутрамин (CAS: 106650-56-0, кат.№ S9944, Sigma-Aldrich), активная фармацевтическая субстанция метформина гидрохлорид (CAS: 1115-70-4, кат.№ PHR1084, Sigma-Aldrich), ацетонитрил (CAS 75-05-8, кат.№ 34967, Supelco), муравьиная кислота (CAS 64-18-6, кат.№ 5.43804, Supelco), ацетат аммония (CAS 631-61-8, кат. № 70221, Supelco), формиат натрия (CAS 141-53-7, кат. № 247596, Sigma-Aldrich), УФ-отверждаемая фотополимерная смола ChiTu Conjure Rigid Resin (ChiTu Systems, Китай), полидиметилсилоксан Sylgard 184 Silicone Elastomer Kit (CAS: 63148-62-9 кат. № 2065622, Dow Europe GmbH, Германия), ацетон (CAS: 67-64-1, чда, ГОСТ 2603-79), деионизированная вода (MilliQ). Структурные формулы препаратов представлены на рис. 1.



**Рисунок 1. Структурные формулы лекарственных препаратов: А – Метформин; В – Сибутрамин**

**Figure 1. Structural formulas of drugs: A – Metformin; B – Sibutramine**

### Получение системы трансдермальной доставки

3D-печать мастер форм проводилась на принтере марки Elegoo Jupiter 12.8” 6K SE (Elegoo, Китай) на основе прецизионной УФ-отверждаемой фотополимерной смола марки ChiTu Conjure Rigid Resin (ChiTu Systems, Китай). Для изготовления негативных мастер-форм использовался полидиметилсилоксан – прозрачный двухкомпонентный силикон марки Sylgard 184 Silicone Elastomer Kit (Dow Europe GmbH C/O Dow Silicones). Микроигольный массив состоял из 1156 игл пирамидальной формы высотой 800 мкм, общий объём которых составлял 0,012 мл [18].

#### Подготовка растворов для заливки:

25 мл полимерного состава с концентрацией 53% w/v были приготовлены путём растворения 13,3 г PLGA 50:50 (допуск LA 48–52%, GA 48–52%, CAS 26780-50-7, Medical Grade, ООО «Новохим», Россия) в полярном растворителе ацетона (чда), перемешивание производилось в герметичных пробирках на орбитальном шейкере в течение 4 часов со скоростью 150 об/мин при температуре 20–25 °С. После растворения полимера объём раствора доводили ацетоном до 25 мл и вновь перемешивали.

ЛП в форме порошков загружались в подготовленный полимерный раствор в следующих соотношениях: 0,158 г на 4,5 мл 53% w/v раствора для сибутрамина, 0,411 г на 4,5 мл 53% w/v раствора для метформина. Герметично закрытые пробирки помещались на орбитальный шейкер со

скоростью 170 об/мин на 2 часа для эффективного перемешивания. Готовые растворы для сибутрамина и метформина представляли собой суспензии препаратов в растворе. Перед заполнением микроигл растворы дополнительно встряхивались.

#### *Изготовление полимерных микроигольных структур*

Для изготовления пластырей брали аликвоту объемом 0,1 мл приготовленного полимерного раствора с препаратом и заливали в силиконовую негативную мастер-форму. Для пластырей со смесью препаратов в форму заливали 0,1 мл полимерного раствора с метформином и 0,1 мл полимерного раствора с сибутрамином. Распределение раствора по иглам и удаление растворителя обеспечивали путём откачивания воздуха с использованием вакуумного эксикатора. После заполнения игл в формы заливали 0,9 мл 53% w/v раствора PLGA 50:50 в ацетоне в случае применения индивидуальных ЛП, и 0,8 мл 53% w/v раствора PLGA 50:50 в ацетоне для случая смеси веществ. Общий объём заливки для всех случаев составлял 1 мл. Для полимеризации и отверждения заготовки нагревали в термощкафу до 140 °С в течение 15 минут, после охлаждали в вытяжном шкафу 8 часов при комнатной температуре для стабилизации структуры. Готовые изделия аккуратно отделяли от силиконовой формы вручную, избегая повреждения микроигл. Для контроля качества проводили визуальный осмотр полученных образцов – проверка на отсутствие дефектов.

#### **Исследование кинетики высвобождения лекарственных веществ из микроигл**

Готовые пластыри помещали в стакан со 100 мл 100 мМ фосфатно-солевого буфера (рН = 7,4) при температуре 25 °С с постоянным перемешиванием на магнитной мешалке со скоростью 250 об/мин для поддержания гомогенности среды. Выбор температуры эксперимента обусловлен техническими ограничениями, связанными с удобством контроля и воспроизводимостью условий. Для обеспечения физиологической релевантности были проведены эксперименты при 37 °С, в которых кинетика гидролиза PLGA была выше благодаря увеличению молекулярной подвижности и активности ферментов в биологической среде. Данные, полученные при 25 °С, имеют ограничения по применимости к *in vivo* условиям и могут не полностью отражать реальную динамику высвобождения и биodeградации микроигл в организме. Для оценки скорости высвобождения ЛП из модельной системы отбирали аликвоты объемом 1 мл, восполняя отобранный объём чистым буфером. Были проведены серии модельных экспериментов: 1) исследование высвобождения ЛП из микроигл с метформином; 2) исследование высвобождения ЛП из микроигл с сибутрамином; 3) исследование высвобождения смеси ЛП из микроигл с метформином и сибутрамином.

В экспериментах 1 и 2 было отобрано 8 проб через следующие промежутки времени: 15 минут, 30 минут, 45 минут, 60 минут, 2 часа, 3 часа, 24 часа и 48 часов с начала опыта. В эксперименте 3 было отобрано 10 проб через 15 минут, 30 минут, 45 минут, 60 минут, 2 часа, 3 часа, 24 часа, 48 часов, 72 часа и 96 часов с начала опыта. Отобранные пробы замораживали при температуре –80 °С. Количественное определение метформина и сибутрамина в пробах проводили методом ВЭЖХ-МС.

#### **Количественное определение ЛП методом ВЭЖХ-МС**

##### *Приготовление рабочих растворов стандартов*

Навески стандартов метформина и сибутрамина массой 2,5 мг растворили в 500 мкл деионизированной воды, тщательно перемешали с помощью вортекса. Концентрация стокового раствора – 5 мг/мл. Рабочие растворы аналитов для построения градуировочной зависимости готовили путем последовательного разбавления стокового раствора.

#### *Пробоподготовка образцов*

Непосредственно перед хроматографическим анализом пробы разбавляли в 2–10 раз деионизированной водой, аликвоты объемом 100 мкл переносили в хроматографические виалы со стеклянной вставкой. Фактор разбавления образцов подбирался эмпирическим путем с достижением хорошо детектируемого пика аналита.

#### *Условия хроматомасс-спектрометрического анализа*

ВЭЖХ-МС анализ проводили с использованием хроматографа Agilent 1290 Infinity в сочетании с масс-спектрометром высокого разрешения Bruker Q-TOF Maxis Impact с электрораспылительной ионизацией при атмосферном давлении. Для получения и обработки данных использовали программное обеспечение «HyStar», «otofControl», «DataAnalysis» (Bruker Daltonics GmbH, Bremen, Germany).

Детектирование проводили в режиме сканирования по полному ионному току – регистрация положительно заряженных ионов в диапазоне  $m/z$  от 50 до 1 300 а.е.м. при следующих настройках масс-спектрометра: режим поток газа-осушителя (азот) – 8 л/мин; давление газа на небулайзере – 29 psi; температура проводящего капилляра – 220 °C; напряжение на капилляре – 4 500 В; скорость сканирования 2 Гц.

#### *Условия хроматографического разделения метформина*

Хроматографическая колонка Intensity Solo 1.8 C18-2 100 × 2.1 mm с предколонкой Acquity VEN C18 1.7  $\mu$ m. Температура колонки 40 °C.

Состав подвижной фазы: А – 10 mM ацетат аммония в воде; В – ацетонитрил. Скорость подвижной фазы через колонку: 0,3 мл/мин. Изократический режим элюирования 5% В. Температура автосемплера 10 °C. Объем вводимой пробы – 10 мкл.

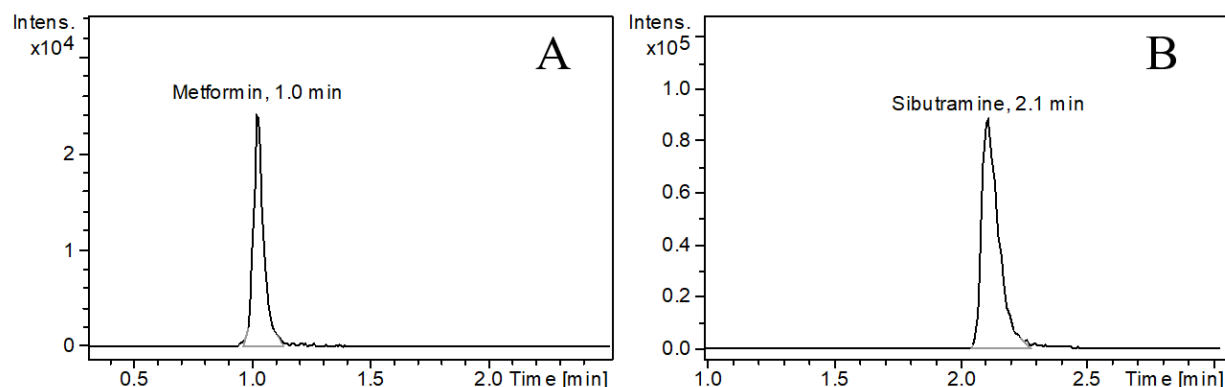
#### *Условия хроматографического разделения сибутрамина*

Хроматографическая колонка Intensity Solo 1.8 C18-2 100 × 2.1 mm с предколонкой Acquity VEN C18 1.7  $\mu$ m. Температура колонки 40 °C.

Состав подвижной фазы: А – 0,1% раствор муравьиной кислоты в воде; В – 0,1% раствор муравьиной кислоты в ацетонитриле. Скорость подвижной фазы через колонку: 0,3 мл/мин. Изократический режим элюирования 35% В. Температура автосемплера 10 °C. Объем вводимой пробы – 20 мкл.

### **Результаты**

При оценке кинетики высвобождения ЛП с использованием метода ВЭЖХ-МС мы выполнили оптимизацию условий хроматографического разделения. Время анализа в режиме обращенно-фазовой хроматографии с использованием колонки Intensity Solo 1.8 C18-2 не превышало 3 мин. В случае метформина использовали подвижную фазу состава 10 mM ацетат аммония в воде/ ацетонитрил 95:5, для сибутрамина – 0,1% водный раствор муравьиной кислоты/ ацетонил 65:35 (рис. 2).



**Рисунок 2. Хроматограммы растворов метформина (А) и сибутрамина (В) (10 нг/мл)**  
**Figure 2. Chromatograms of solutions of metformin (A) and sibutramine (B) (10 ng/mL)**

Детектирование аналитов проводили по  $m/z$  протонированного иона с использованием масс-спектрометра высокого разрешения Bruker Q-TOF Maxis Impact. Количественное определение ЛП в модельных растворах для оценки кинетики высвобождения проводили методом внешней градуировки. Хроматографические и масс-спектрометрические характеристики представлены в табл. 1.

**Таблица 1. Хроматографические и масс-спектрометрические характеристики ЛП**  
**Table 1. Chromatographic and mass spectrometric characteristics of medicinal products**

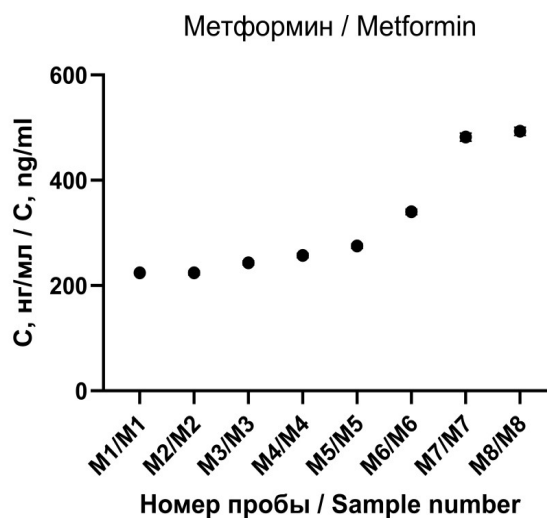
Аналит / Analyte	Брутто формула / Gross formula	$[M+H]^+$ / $[M+H]^+$	Время удерживания, мин / Retention time, min	Диапазон концентраций, нг/мл / Concentration range, ng/mL	Уравнение градуировочного графика / Calibration curve equation
Метформин / Metformin	$C_4H_{11}N_5$	130.1087	1,0	5–100	$Y = 4203,4x + 372,6$ $R^2 = 0,99$
Сибутрамин / Sibutramine	$C_{17}H_{26}ClN$	280.1826	2,1	1–100	$Y = 7130,3x - 8332,6$ $R^2 = 0,99$

На первом этапе исследовались 3 образца массивов полимерных микроигл PLGA, загруженных метформинном (максимальная концентрация (количество загруженного препарата) 6 250 нг/мл, 8 проб), сибутраминном (максимальная концентрация 3 654 нг/мл, 8 проб и смесью из метформина и сибутрамина (максимальная концентрация метформина 3 130 нг/мл, сибутрамина – 1 827 нг/мл, 10 проб). Результаты оценки высвобождения метформина представлены в табл. 2 и графически отражены на рис. 3.

**Таблица 2. Оценка динамики высвобождения метформина (М) (максимальная концентрация метформина: 6 250 нг/мл)**

**Table 2. Assessment of metformin (M) release dynamics (maximum concentration of metformin: 6 250 ng/mL)**

Образец / Sample	M1 / M1	M2 / M2	M3 / M3	M4 / M4	M5 / M5	M6 / M6	M7 / M7	M8 / M8
Время / Time	15 мин / min	30 мин / min	45 мин / min	60 мин / min	120 мин / min	180 мин / min	24 ч / h	48 ч / h
Концентрация (нг/мл) / Concentration (ng/mL)	224	224	243	257	275	340	482	493
% от max / from max	3,52	3,52	3,84	4,16	4,48	5,44	7,68	7,89



**Рисунок 3. Зависимость количества высвободившегося метформина от времени**  
**Figure 3. The dependence of quantity of metformin released on time**

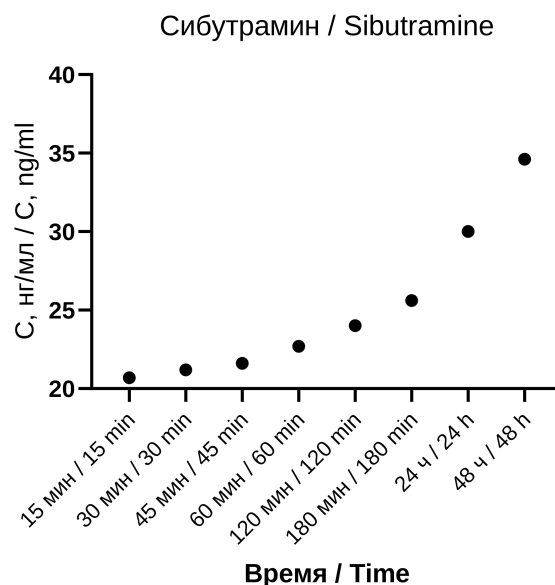
Из таблицы и графика следует, что в течение 48 часов в буферный раствор переходит около 7% от общего количества ЛП, загруженного в микроиглы PLGA, с максимальной скоростью высвобождения в первые два часа с последующим замедлением высвобождения и выходом на плато к концу анализируемого периода.

Результаты оценки высвобождения сибутрамина представлены в табл. 3 и графически отражены на рис. 4.

**Таблица 3. Оценка динамики высвобождения сибутрамина (С) (максимальная концентрация сибутрамина: 3654 нг/мл)**

**Table 3. Evaluation of sibutramine (S) release dynamics (maximum concentration of sibutramine: 3654 ng/mL)**

Образец / Sample	C1 / S1	C2 / S2	C3 / S3	C4 / S4	C5 / S5	C6 / S6	C7 / S7	C8 / S8
Время / Time	15 мин / min	30 мин / min	45 мин / min	60 мин / min	120 мин / min	180 мин / min	24 ч / h	48 ч / h
Концентрация (нг/мл) / concentration (ng/mL)	20,7	21,2	21,6	22,7	24,0	25,6	30,0	34,6
% от max / from max	0,57	0,58	0,59	0,62	0,66	0,70	0,82	0,95



**Рисунок 4. Зависимость количества высвободившегося сибутрамина от времени**  
**Figure 4. Quantity released sibutramine on time**

Из представленных данных следует, что за 48 часов в буферный раствор перешло всего около 1% от общего количества сибутрамина, загруженного в микроиглы PLGA. При этом, как и в случае метформина, скорость высвобождения была наиболее высокой и постоянной в первые 2 часа, после чего высвобождение препарата замедлялось. В отличие от метформина выхода на «плато» не отмечено.

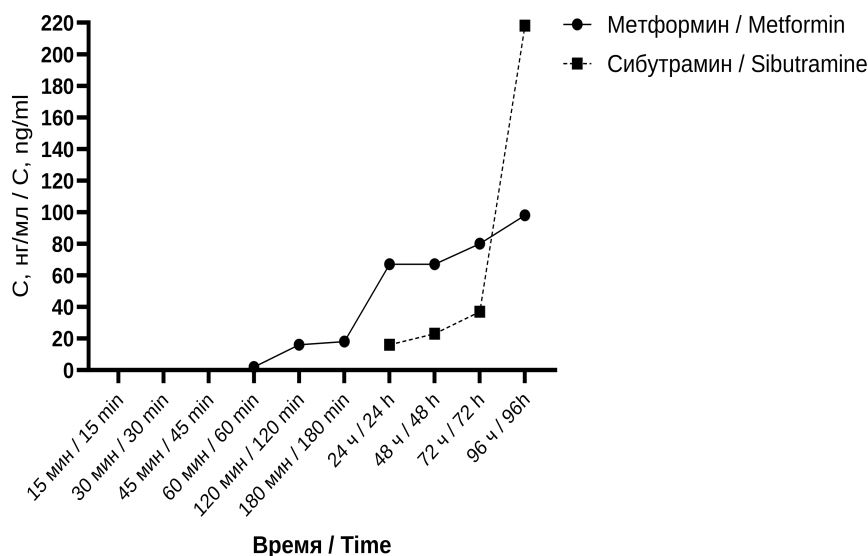
Результаты оценки высвобождения смесей метформина и сибутрамина из микроигл в модельной системе представлены в табл. 4 и графически отражены на рис. 5.

**Таблица 4. Оценка кинетики высвобождения смеси препаратов (СМ) (максимальная концентрация метформина 3130 нг/мл, сибутрамина 1 880 нг/мл)**

**Table 4. Assessment of the kinetics of the release of the drug mixture (SM) (maximum concentration of metformin 3130 ng/mL, sibutramine 1 880 ng/mL)**

Образец / Sample	СМ1 / SM1	СМ2 / SM2	СМ3 / SM3	СМ4 / SM4	СМ5 / SM5	СМ6 / SM6	СМ7 / SM7	СМ8 / SM8	СМ9 / SM9	СМ10 / SM10
Время / Time	15 мин / min	30 мин / min	45 мин / min	60 мин / min	120 мин / min	180 мин / min	24 ч / h	48 ч / h	72 ч / h	96 ч / h
Концентрация метформина (нг/мл) / Metformin concentration (ng/mL)	n/d*	n/d	n/d	2	16	18	67	67	80	98
Концентрация сибутрамин (нг/мл) / Sibutramine concentration (ng/mL)	n/d	n/d	n/d	n/d	n/d	n/d	16	23	37	218

% от max метформина / % from max metformin	0	0	0	0,06	0,51	0,58	2,14	2,14	2,56	3,13
% от max сибутрамина / % from max sibutramine	0	0	0	0	0	0	0,85	1,22	1,97	11,6



**Рисунок 5. Графики зависимости количества высвободившегося ЛП от времени для метформина и сибутрамина в случае их смеси**

**Figure 5. Quantity drugs released on the time plots for Metformin and Sibutramine when mixed**

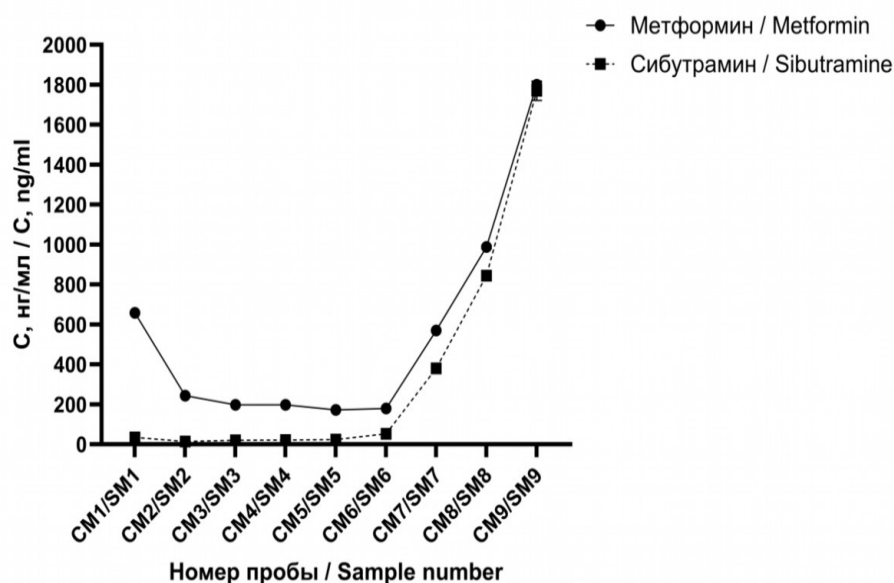
Из представленных таблицы и графиков видно, что из образцов, содержащих смесь ЛП, их высвобождение происходит значительно медленнее. Метформин детектируется только в пробах через 1 час (60 минут) и более, а сибутрамин начинает определяться в пробах только через 24 часа. На втором этапе были проанализированы более высокие концентрации препаратов в микроиглах для смеси препаратов – в 3,6 раз больше для метформина и в 2 раза больше для сибутрамина. Разный коэффициент продиктован необходимостью рассмотреть влияние концентрации загружаемого ЛП на количество высвобождающегося препарата. Результаты оценки высвобождения смесей метформина и сибутрамина в модельной системе представлены в табл. 5 и графически отражены на рис. 6.

**Таблица 5. Оценка кинетики высвобождения смеси препаратов (СМ) при увеличении концентрации (максимальная концентрация метформина 1141 нг/мл, сибутрамина 3650 нг/мл)**

**Table 5. Assessment of the kinetics of the release of the drug mixture (SM) with increasing concentration (maximum concentration of metformin 1141 ng/mL, sibutramine 3650 ng/mL)**

Образец / Sample	СМ1 / SM1	СМ2 / SM2	СМ3 / SM3	СМ4 / SM4	СМ5 / SM5	СМ6 / SM6	СМ7 / SM7	СМ8 / SM8	СМ9 / SM9
Время / Time	15 мин / min	30 мин / min	45 мин / min	60 мин / min	120 мин / min	180 мин / min	24 ч / h	48ч / h	96 ч / h

Концентрация метформина (нг/мл) / Metformin concentration (ng/mL)	658	243	197	198	172	179	570	988	1800
Концентрация сибутрамина (нг/мл) / Sibutramine concentration (ng/mL)	34	14	20	21	23	52	380	844	1770
% от макс метформина / % from max metformin	5,77	2,13	1,73	1,74	1,51	1,57	5,0	8,66	15,78
% от макс сибутрамина / % from max sibutramine	0,93	0,38	0,55	0,58	0,63	1,42	10,41	23,12	48,49



**Рисунок 6. Графики зависимости количества высвободившегося ЛП от времени для метформина и сибутрамина в случае их смеси при увеличении количества ЛП**  
**Figure 6. The plots dependence of quantity percent drugs released on the time for mixed Metformin and Sibutramine with increasing concentration**

Полученные данные показывают увеличение концентрации высвободившихся препаратов при повышении количества загруженного в полимерную матрицу действующего вещества. При увеличении концентрации загруженного метформина в 3 раза, а сибутрамина в 2 раза, процент перешедшего в раствор метформина на 4 сутки увеличился в 5 раз (с 3,1% до 15,8%), сибутрамина – в 4 раза (с 11,6% до 48,5%).

### Обсуждение

Метформин и сибутрамин являются хорошо изученными лекарственными средствами. Для исследования фармакокинетики, количественного определения данных ЛП в биологических образцах, БАДах и др. используется ВЭЖХ-УФ, ВЭЖХ-МС и ВЭЖХ-МС/МС [19–22]. В данной работе для оценки кинетики высвобождения ЛП из микроигл мы оптимизировали условия хроматографического разделения для быстрого определения метформина и сибутрамина в модельных растворах.

Анализ полученных данных продемонстрировал высвобождение препаратов из микроигл. При этом выявлены существенные отличия в кинетике их высвобождения. При анализе результатов по высвобождению метформина отмечено, что в течение первых двух суток (48 часов) в буферный раствор переходит около 7% от общего количества ЛП, загруженного в микроиглы. При этом, сравнение данных за первый и второй дни выявило, что наибольшая скорость высвобождения наблюдается в начальный период времени (первые два часа). В дальнейшем происходит замедление темпа высвобождения и выход на «плато», когда количество вещества, высвободившегося за 24 часа, становится сопоставимым с количеством, высвободившимся за 48 часов. Эти результаты подтверждают ранее полученные данные об эффективной продолжительности использования пластырей, составляющей около двух суток [18]. Для достижения более равномерного высвобождения препарата в течение длительного времени можно рассмотреть варианты оптимизации состава полимерных массивов (уменьшение концентрации раствора PLGA до 30%, использование другого растворителя). Если необходимо обеспечить высвобождение строго определённой концентрации препарата за ограниченное время предусматривается вариант увеличения количества ЛП, загруженного в микроиглы.

Количественное определение сибутрамина в отобранных пробах из модельной системы показало значительно более медленное высвобождение исследуемого препарата по сравнению с ранее изученным в аналогичных условиях метформином. Так, за двое суток (48 часов) в буферный раствор перешло всего около 1% от общего количества загруженного в микроиглы вещества. При этом скорость высвобождения остается относительно высокой и постоянной в начальный период (первые 2 часа), после чего наблюдается постепенное замедление, но не прекращение процесса выхода ЛП в раствор. В связи с низкой и относительно равномерной скоростью высвобождения ЛП, ключевым фактором, определяющим эффективную продолжительность использования пластырей, становится скорость растворения самих игл [18], а не темп высвобождения. Это может потребовать разработки составов с ускоренным разрушением полимерной матрицы для достижения необходимой терапевтической дозы в заданный промежуток времени.

Анализ данных показал, что в образцах, содержащих смесь ЛП, эффективность высвобождения значительно снижается по сравнению с высвобождением тех же препаратов, загруженных по отдельности. Вероятно, взаимодействие препаратов внутри полимерной матрицы или различия в их физико-химических свойствах приводят к замедлению высвобождения, особенно для сибутрамина. В основе данного снижения могут лежать различные механизмы, включающие ионные взаимодействия между ЛП в матрице, различия в их растворимости, а также влияния физических изменений в структуре матрицы (набухание) при ее биодеградации. Для определения вклада каждого из данных механизмов необходимы дополнительные исследования.

Исходя из того, что для достижения терапевтических концентраций, полученная скорость высвобождения была недостаточной, концентрация ЛП, загруженных в полимерную матрицу, была увеличена. Полученные данные показывают увеличение концентрации высвободившихся ЛП при повышении количества загруженного в полимерную матрицу действующего вещества. При этом, хотя концентрация метформина была увеличена в 3 раза, а сибутрамина только в 2 раза, процент перешедшего в раствор метформина на 4 сутки увеличился пятикратно, а сибутрамина – в

4 раза. Это обеспечило высвобождение 15,8% загруженного в микроиглы метформина и 48,5% – сибутрамина и свидетельствует о необходимости использования различных периодов экспозиции микроигл с разными ЛП при тестировании на животных моделях. Исследование демонстрирует прямую положительную зависимость между концентрацией активных веществ в полимерной матрице и эффективностью их высвобождения. Увеличение количества загруженных ЛП ассоциировано с повышением эффективности их высвобождения. Более показательным оказался результат для сибутрамина с высвобождением 48,5% препарата, что может свидетельствовать о переходе от классического диффузионного механизма к более сложным моделям транспорта, характерным для набухающих полимерных структур. С другой стороны, четырех-пятикратное увеличение высвобождения препаратов может также указывать на сохранение преимущественно диффузионного характера процесса, но с заметным ускорением при повышенной концентрации. Полученные данные лягут в основу определения количества ЛП, которые необходимо будет загружать в полимерную матрицу при выполнении экспериментов на животных моделях и сроков экспозиции СТД для каждого ЛП и их смеси.

### **Заключение**

Новые подходы к доставке препаратов в лечении ожирения, в особенности трансдермальные методы с использованием микроигл, представляют собой перспективное направление в терапии данного заболевания. ТД доставка лекарств может повысить эффективность лечения ожирения и снизить побочные эффекты, одновременно повысив удобство применения. Полученные нами результаты предварительно демонстрируют возможность использования биodeградируемых микроигл из полимера PLGA для адресной доставки таких ЛП, как сибутрамин и метформин. При этом метформин продемонстрировал наиболее быстрое высвобождение из микроигл с повышением его концентрации в окружающем растворе, имитирующем интерстициальную жидкость. Сибутрамин характеризовался более медленным высвобождением, а в образцах, содержащих смесь ЛП, скорость высвобождения значительно снижалась по сравнению с высвобождением из игл, содержащих монопрепарат. Эти особенности будут необходимо учитывать при разработке СТД ЛП на основе полимерных биodeградируемых микроигл различной длительности использования.

### **Ограничение исследования**

Ограничением данного исследования является отсутствие возможности в текущем дизайне и финансовых рамках изучить различные механизмы, которые могут детерминировать изменения кинетики препаратов, которые мы зафиксировали в ходе работы. Они могут включать ионные взаимодействия между ЛП в матрице, различия в их растворимости, а также влияния физических изменений в структуре матрицы (набухание) при ее биodeградации. Для изучения этих механизмов и определения вклада каждого из них необходимы дополнительные исследования. Еще одним существенным ограничением явилось отсутствие возможности провести дополнительные термодинамические исследования методом DSC и TGA для подтверждения выбора температурного режима. Таким образом, выбранный режим нагрева стал компромиссным решением, подтвержденным экспериментальной адаптацией технологического процесса, при этом не противоречащим основным требованиям к сохранению свойств PLGA.

### **Конфликт интересов**

А.Ю. Бабенко заявляет об отсутствии конфликта интересов. Е.В. Едемская заявляет об отсутствии конфликта интересов. Е.А. Мурашко заявляет об отсутствии конфликта интересов.

### Финансирование

Исследование выполнено при поддержке РФФ (грант «Разработка системы таргетной доставки в подкожную жировую ткань препаратов, активирующих ее браунинг для повышения эффективности лечения ожирения» № 24-15-20006, <https://rscf.ru/project/24-15-20006/>) (Договор № 24-15-20006 от 12.04.2024) и Санкт-Петербургского научного фонда (Договор № 24-15-20006 от 24.05.2024).

### Информация об авторах

**Бабенко Алина Юрьевна**, доктор медицинских наук, доцент заведующий Научно-исследовательским отделом метаболических нарушений и персонифицированной профилактики, профессор кафедры эндокринологии Института Медицинского Образования федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Министерства Здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-0559-697X

**Едемская Елена Владимировна**, младший научный сотрудник Научно-исследовательской лаборатории нанотехнологий Института экспериментальной медицины федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Министерства Здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация; **ORCID** 0009-0004-3324-3305

**Мурашко Екатерина Александровна**, кандидат химических наук заведующий Научно-исследовательской лабораторией метаболомного и метаболического профилирования, ассистент кафедры математики и естественнонаучных дисциплин Института медицинского образования федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Министерства Здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-8723-8622

### Вклад авторов

**АЮБ** – вклад в концепцию и дизайн исследования, написание статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

**ЕВЕ** – получение и анализ данных исследования, написание статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

**ЕАМ** – получение и анализ данных исследования, корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

**Babenko Alina Yu.**, PhD, MD, Head of the Research Department of Metabolic Deviations and Personalized Prevention, Professor of the Department of Endocrinology, Almazov National Medical Research Center, Saint-Petersburg, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-0559-697X

**Edemskaya Elena V.**, Junior Researcher of the Research Laboratory of Nanotechnologies Institute of Experimental Medicine, Almazov National Medical Research Center, Saint-Petersburg, Russian Federation; **ORCID** 0009-0004-3324-3305

**Murashko Ekaterina A.**, PhD in Chemical Sciences, Head of Research Laboratory of Metabolomic and Metabolic Profiling, Assistant of the Department of Mathematics and Natural Sciences, Almazov National Medical Research Center, Saint-Petersburg, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-8723-8622

**AYuB** – contribution to the concept and design of the study, manuscript writing, approval of the final version, fully responsible for the content

**EVE** – data collection and interpretation, manuscript writing, approval of the final version, fully responsible for the content

**EAM** – data collection and interpretation, manuscript writing, approval of the final version, fully responsible for the content

**Список литературы / Reference**

1. Ayyad C., Andersen T. Long-term efficacy of dietary treatment of obesity: a systematic review of studies published between 1931 and 1999. *Obes Rev.* 2000; 1(2): 113-9. doi: 10.1046/j.1467-789x.2000.00019.x.
2. Sumithran P., Proietto J. The defence of body weight: a physiological basis for weight regain after weight loss. *Clin Sci (Lond).* 2013; 124(4): 231-41. doi: 10.1042/CS20120223.
3. Kim D., Lee J., Park R., Oh C.M., Moon S. Association of low muscle mass and obesity with increased all-cause and cardiovascular disease mortality in US adults. *J Cachexia Sarcopenia Muscle.* 2024; 15: 240–54. doi.org/10.1002/jcsm.13397.
4. Cava E., Yeat N.C., Mittendorfer B. Preserving healthy muscle during weight loss. *Adv Nutr.* 2017; 8: 511–9. doi: 10.3945/an.116.014506.
5. Teng B., Gomersall S.R., Hatton A.L., Khan A., Brauer S.G. Predictors of real-world adherence to prescribed home exercise in older patients with a risk of falling: A prospective observational study. *Aging Medicine.* 2023; 6(4): 361-369. doi: 10.1002/agm2.12270.
6. Ziqubu K., Mazibuko-Mbeje S.E., Mthembu S.X.H., Mabhida S.E., Jack B.U., Nyambuya T.M., Nkambule B.B., Basson A.K., Tiano L., Dlodla P.V. Anti-Obesity Effects of Metformin: A Scoping Review Evaluating the Feasibility of Brown Adipose Tissue as a Therapeutic Target. *Int J Mol Sci.* 2023; 24(3): 2227. doi: 10.3390/ijms24032227.
7. Saraç F., Pehlivan M., Çelebi G., Saygili F., Yilmaz C., Kabalak T. Effects of sibutramine on thermogenesis in obese patients assessed via immersion calorimetry. *Adv Ther.* 2006; 23(6): 1016–29. doi: 10.1007/BF02850222.
8. Markina N.O., Matveev G.A., Zasytkin G.G., Golikova T.I., Ryzhkova D.V., Kononova Y.A., Danilov S.D., Babenko A.Y. Role of Brown Adipose Tissue in Metabolic Health and Efficacy of Drug Treatment for Obesity. *J Clin Med.* 2024; 13: 4151. doi: 10.3390/jcm13144151.
9. Kononova Y.A., Tuchina T.P., Babenko A.Y. Brown and Beige Adipose Tissue: One or Different Targets for Treatment of Obesity and Obesity-Related Metabolic Disorders? *Int. J. Mol. Sci.* 2024; 25: 13295. doi: 10.3390/ijms252413295
10. Cruciani S., Garroni G., Pala R., Coradduzza D., Cossu M.L., Ginesu, G.C., Capobianco G., Dessole S., Ventura C., Maioli M. Metformin and vitamin D modulate adipose-derived stem cell differentiation towards the beige phenotype. *Adipocyte.* 2022; 11(1): 356-365. doi:10.1080/21623945.2022.2085417.
11. Oliveira F.R., Mamede M., Bizzi M.F., Rocha A.L.L., Ferreira C.N., Gomes K.B., Cândido A.L., Reis F.M. Effects of Short Term Metformin Treatment on Brown Adipose Tissue Activity and Plasma Irisin Levels in Women with Polycystic Ovary Syndrome: A Randomized Controlled Trial. *Horm Metab Res.* 2020; 52: 718–723. doi: 10.1530/EJE-19-0505.
12. Kaur G., Grewal J., Jyoti K., Jain U.K., Chandra R., Madan J. Oral controlled and sustained drug delivery systems: Concepts, advances, preclinical, and clinical status. In: *Drug Targeting and Stimuli Sensitive Drug Delivery Systems.* Grumezescu A.M.: editor: New York: William Andrew Publishing, 2018. Chapter 15, p.567–626.
13. Abbasi M., Fan Z., Dawson J.A., Wang S. Transdermal delivery of metformin using dissolving microneedles and iontophoresis patches for browning subcutaneous adipose tissue. *Pharmaceutics.* 2022; 14(4): 879. doi: 10.3390/pharmaceutics14040879.
14. Battisti M., Vecchione R., Casale C., Pennacchio F.A., Lettera V., Jamaledin R., Profeta M., Di Natale C., Imperato G., Urciuolo F., Netti P.A. Non-invasive production of multi-compartmental biodegradable polymer microneedles for controlled intradermal drug release of labile molecules. *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology.* 2019; 7: 296. doi: 10.3389/fbioe.2019.00296.

15. Luzuriaga M.A., Berry D.R., Reagan G.C., Smaldone R.A., Gassensmith J.J. Biodegradable 3D printed polymer microneedles for transdermal drug delivery. *Lab on a Chip*. 2018; 18(8): 1223-1230. doi: 10.1039/C8LC00098K.
16. Noreen S., Ma J.X., Saeed M., Pervaiz F., Hanif M.F., Ahmed B., Farooq M.I., Akram F., Safdar M., Madni A., Naveed M., Chang-Xing L. Natural polysaccharide-based biodegradable polymeric platforms for transdermal drug delivery system: A critical analysis. *Drug Delivery and Translational Research*. 2022; 12(11): 2649-2666. doi: 10.1007/s13346-022-01152-3.
17. Singh P., Carrier A., Chen Y., Lin S., Wang J., Cui S., Zhang X. Polymeric microneedles for controlled transdermal drug delivery. *J Control Release*. 2019; 315: 97-113. doi.org/10.1016/j.jconrel.2019.10.022.
18. Едемская Е.В., Засыпкин Г.Г., Подьячева Е.Ю., Торопова Я.Г., Королев Д.В. Анализ биодegradации микроигл и методики их имплантации при трансдермальной доставке лекарственных средств. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2025; 179(3): 392-396. [Edemskaya E.V., Zasyypkin G.G., Podyacheva E. Yu., Toropova Y.G., Korolev D.V. An assessment of the biodegradation of microneedles and methods for their implantation in transdermal drug administration. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2025; 179(3): 392-396.] doi 10.47056/0365-9615-2025-179-3-392-396.
19. Abou-Omar M.N., Kenawy M., Youssef A.O., Alharthi S., Attia M.S., Mohamed E.H. Validation of a novel UPLC-MS/MS method for estimation of metformin and empagliflozin simultaneously in human plasma using freezing lipid precipitation approach and its application to pharmacokinetic study. *Journal of pharmaceutical and biomedical analysis*. 2021; 200: 114078. doi.org/10.1016/j.jpba.2021.114078.
20. Pradana D.A., Kristin E., Nugroho A.K., Nugrahaningsih D.A.A., Mustofa M., Wibowo A. Bioanalytical Method Validation of Metformin Hydrochloride in Human Plasma by HPLC-UV for Preliminary Population-Based Pharmacokinetic Modeling Study. *Indonesian Journal of Chemistry*. 2023; 23(4): 937-947. doi: 10.22146/ijc.77903.
21. Суханова А.М., Перова И.Б., Кошечкина А.С., Рылина Е.В., Тумольская Е.В., Родионова Г.М. Разработка и валидация методики количественного определения сибутрамина в биологически активных добавках к пище методом высокоэффективной жидкостной хроматографии. *Вопросы питания*. 2020; 89(6): 123–129. [Sukhanova A.M., Perova I.B., Koshechkina A.S., Rylyna E.V., Tumolskaya E.V., Rodionova G.M. Development and validation of methodology of quantitative determination of sibutramine in dietary supplements by high performance liquid chromatography. *Vopr Pitan*, 2020; 89(6): 123-129]. doi: 10.24411/0042-8833-2020-10085.
22. Jeong D., Choe S., Lee S, Kim K.M., Pyo J. Metabolic analysis of the illegal analogues of anti-obesity drugs using LC-Q-TOF-MS/MS . *Journal of Chromatography B Analyt Technol Biomed Life Sci*, 2021; 15(1163): 122502. doi.org/10.1016/j.jchromb.2020.122502

**Для цитирования:** Babenko A.Yu., Edemskaya E.V., Murashko E.A. Разработка новой технологии таргетной доставки препаратов в жировую ткань. *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний*. 2026. Опубликовано онлайн 10.06.2026

**To cite:** Babenko A.Yu., Edemskaya E.P., Murashko E.A. Development of a novel technology for targeted drugs delivery into adipose tissue. *Complex Issues of Cardiovascular Diseases*. 2026. Published Online 10 June 2026