Научный обзор | Review
DOI: https://doi.org/10.35693/AVP677728

This work is licensed under CC BY 4.0
©Authors, 2025

ЭВТЕКТИЧЕСКИЕ КОМПОЗИЦИИ В ДИЗАЙНЕ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

А.Н. Серякова, А.В. Воронин

ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России (Самара, Российская Федерация)

Для цитирования: Серякова А.Н., Воронин А.В. **Эвтектические композиции в дизайне лекарственных средств.** *Аспирантский вестник Поволжья.* 2025;25(2):75-82. DOI: https://doi.org/10.35693/AVP677728

▪ **Сведения об авторах**

**Серякова Анна Николаевна* – старший преподаватель кафедры химии Института фармации. ORCID: 0009-0009-3058-0046
E-mail: a.n.seryakova@samsmu.ru
Воронин А.В. – д-р фарм. наук, профессор, директор Института фармации. ORCID: 0000-0002-8472-3796 E-mail: a.v.voronin@samsmu.ru
**Автор для переписки*

Получено: 25.03.2025 Одобрено: 24.04.2025 Опубликовано: 07.05.2025

▪ **Аннотация**

Разработка лекарственных средств – этап современного дизайна лекарств, целью которого является совершенствование биофармацевтических характеристик препаратов, таких как растворимость, химическая стабильность, биодоступность, фармакологическая активность. Синтез твердых дисперсных систем эвтектического типа – один из альтернативных вариантов создания новых лекарственных средств на основе известных активных фармацевтических субстанций с улучшенными и прогнозируемыми свойствами. Эвтектические смеси состоят из двух и более компонентов и характеризуются определенным составов и пониженной температурой плавления. Особенности микроструктуры эвтектик влияют на ее физико-химические свойства, что обуславливает потенциал использования данных систем в фармацевтической промышленности.

В статье представлен обзор научных исследований, направленных на изучение эвтектических композиций и анализ их характеристик: растворимости и скорости растворения, терапевтической эффективности и технологических свойств.

▪ **Ключевые слова:** эвтектика, дизайн лекарств, растворимость, растворение, биодоступность.

▪ **Конфликт интересов:** *не заявлен.*

EUTECTIC MIXTURES IN THE DESIGN OF DRUGS

Anna N. Seryakova, Aleksandr V. Voronin

Samara State Medical University (Samara, Russian Federation)

Citation: Seryakova AN, Voronin AV. **Eutectic mixtures in the design of drugs.** *Aspirantskiy vestnik Povolzhiya.* 2025;25(2):75-82.
DOI: https://doi.org/10.35693/AVP677728

▪ **Information about authors**

**Anna N. Seryakova* – senior lecturer of the Department of Chemistry of the Institute of Pharmacy. ORCID: 0009-0009-3058-0046
E-mail: a.n.seryakova@samsmu.ru
Aleksandr V. Voronin – Dr. Sci. (Pharmacy), Professor, Director of the Institute of Pharmacy. ORCID: 0000-0002-8472-3796
E-mail: a.v.voronin@samsmu.ru
**Corresponding Author*

Received: 25.03.2025 Accepted: 24.04.2025 Published: 07.05.2025

▪ **Abstract**

Drug development is a stage of modern drug design aimed at improving the biopharmaceutical characteristics of drugs, such as solubility, chemical stability, bioavailability, and pharmacological activity. The synthesis of solid dispersed systems of the eutectic type is one of the alternative options for the creation of new medicines based on known active pharmaceutical substances with improved and predictable properties. Eutectic mixtures consist of two or more components, and are characterized by certain compositions and a low melting point. The features of the microstructure of eutectic affect its physico-chemical properties, which determines the potential use of these systems in the pharmaceutical industry. The article provides an overview of scientific research aimed at studying eutectic compositions and analyzing their characteristics: solubility and dissolution rate, therapeutic efficacy and technological properties.

▪ **Keywords:** eutectic mixture, drugs design, solubility, dissolution, bioavailability.

▪ **Conflict of interest:** *nothing to disclose.*

АКТУАЛЬНОСТЬ

Разработка лекарственных средств как один из этапов современного дизайна лекарств представляет собой многоступенчатый процесс, направленный на совершенствование фармацевтических и фармакокинетических свойств препаратов. Основные цели фармацевтической разработки состоят в повышении растворимости и химической стабильности, оптимизации биодоступности, пролонгировании

и усилении терапевтического эффекта, снижении побочных эффектов и токсичности лекарственных веществ. Для достижения этих целей приходится прибегать к структурной модификации и даже специальному синтезу новых структур, используя различные подходы, например, создание биоизостерических соединений, пролекарств (prodrug), «мягких лекарств», «двойных лекарств». Каждый из вышеупомянутых типов модификаций, улучшающих активность и фармакокинетические свойства соединения, приводит к созданию новой химической структуры [1].

Альтернативным способом создания новых лекарственных средств без изменения химической структуры вещества является получение на основе известного лекарственного вещества твердых дисперсных систем эвтектического типа. В лекарственной практике успешно применяются лекарственные препараты, содержащие эвтектические композиции местных анестетиков «лидокаин – прилокаин» (крем EMLA®) и «лидокаин – тетракаин» (трансдермальный пластырь Synera™, Rapydan™), что подтверждает потенциал эвтектик как новых фармацевтических веществ [2, 3].

В рамках научных исследований в литературе описаны различные эвтектические смеси в качестве подхода к стратегии оптимизации растворимости активных фармацевтических субстанций, повышения их биодоступности и улучшения технологических свойств веществ, что, в свою очередь может привести к усилению фармакологического эффекта. Примеры эвтектических композиций представлены **в таблице 1**.

ЭВТЕКТИЧЕСКАЯ СТРУКТУРА И ЕЕ ХАРАКТЕРИСТИКА

Эвтектика – это известный и широко распространенный в природе феномен (хотя и недостаточно изученный), встречающийся как специфический тип физико-химического взаимодействия между собой веществ, как органических, так и неорганических, и представляет собой комбинацию веществ, которая плавится при одной температуре, которая ниже температуры плавления отдельных соединений [4].

В рамках исследований по разработке лекарственных средств эвтектические смеси рассматривались и систематизировались как твердые дисперсии и даже как твердые растворы. Твердые дисперсии представляют собой би- или многокомпонентные системы, состоящие из фармацевтической субстанции и носителя, образующих высокодиспергированную твердую фазу или твердые растворы, формирующие комплексы с материалом носителя [5].

В обзоре S. Cherukuvada и A. Nangia (2014) описывается, что образование эвтектики связано с формированием слабых адгезионных взаимодействий между компонентами системы, для которой структура кристаллической решетки не отличается от ее структуры в исходных веществах и сохраняет когезионный характер. Пониженная температура плавления эвтектической дисперсии объясняется ее сложной кристаллической структурой, которая состоит из чередующихся пластинчатых элементов, каждый из которых представляет собой твердый раствор, насыщенный

Таблица 1 / Table 1

Биофармацевтические характеристики эвтектических композиций
Biopharmaceutical characteristics of eutectic mixtures

Эвтектическая комбинация	Биофармацевтические характеристики	Ссылка
Фенофибрат – полиэтиленгликоль	10-кратное увеличение скорости растворения фенофибрата по сравнению с чистым препаратом.	[11]
Нимесулид – полиэтиленгликоль	Растворимость увеличилась в 2,3 раза, скорость растворения – в 4,5 раза. Усиление анальгетического эффекта в 3,2 раза.	[12]
Ибупрофен – полоксамер 407	Растворимость повышена в 18 раз, скорость растворения – почти в 16 раз.	[13]
Силимарин – поливинилпирролидон	Повышение растворимости и скорости растворения в 5 и 2,8 раза соответственно. Противовоспалительный эффект выше относительно чистого диклофенака, выраженная гепатопротекция.	[14]
Парацетамол – аминокапроновая кислота	Скорость высвобождения парацетамола примерно в 2 раза выше по сравнению с чистой субстанцией.	[15]
Ловастатин – бензойная / салициловая / коричная кислота	Улучшение растворимости и скорости растворения в 3–5 раз по сравнению с чистым ловастатином.	[16]
Дапсон – салициловая / 3-гидроксибензойная / 4-гидроксибензойная / 2,5-дигидроксибензойная кислота	10-кратное увеличение растворимости при пониженном pH по сравнению с чистой субстанцией.	[17]
Диацереин – фумаровая кислота	Растворимость и скорость растворения увеличились в 3,15 и 1,7 раза соответственно. Биодоступность эвтектики увеличилась в 1,77 раза.	[18]
Диацереин – 2,4-дигидроксибензойная кислота	Увеличение растворимости в 2,5 раза (pH 1.2), 1,9 раза (pH 4.5) и 1,5 раза (pH 6.8). Высвобождение увеличилось почти в 2 раза за первые 60 минут. Биодоступность эвтектики увеличилась в 2,08 раза.	[19]
Пиоглитазон – лимонная кислота	Повышение растворимости в 1,5 раза по сравнению с чистым пиоглитазоном.	[20]
Ибупрофен – октадеканол	Скорость высвобождения увеличилась почти в 2 раза.	[21]
Аскорбиновая кислота – сахароза / маннитол	Повышение стабильности аскорбиновой кислоты за счет подавления процессов окисления.	[22]
Салициламид – трисамин	Растворимость и скорость высвобождения салициламида увеличились в 2,5 и 2 раза соответственно по сравнению с чистой субстанцией.	[23]

Кофеин – трисамин	Растворимость кофеина увеличилась в 2,73 раза по сравнению с чистой субстанцией.	[24]
Флурбипрофен – никотинамид	Увеличение эффективности и скорости растворения.	[25]
Куркумин – никотинамид	10-кратное ускорение растворения, повышение биодоступности в 5,85 раза.	[26]
Куркумин – винная кислота	Ускорение растворения в 2,16 раза, повышение биодоступности в 1,68 раза.	[26]
Фелодипин – малоновая кислота / никотинамид	Растворимость увеличилась в 4–8 раз, скорость растворения – в 2–2,5 раза, биодоступность – в 2–3,5 раза соответственно. Достоверное снижение систолического давления почти в 2 раза относительно чистой субстанции.	[27]
Ирбесартан – сиреневая / никотиновая / аскорбиновая кислота	Растворимость улучшена в 5–9 раз, скорость растворения – в 2–3 раза; биодоступность – в 1,5–2 раза. Антиоксидантный эффект: снижение уровня H_2O_2 в плазме и повышение активности супероксиддисмутазы (SOD) и каталазы в почках.	[28]
Эфавиренз – тенофовира дизопроксил фумарат	Увеличение растворимости и скорости растворения эфавиренза в 2–4 раза.	[29]
Целекоксиб – адипиновая / салициловая кислота	Увеличение растворения в 1,5–3 раза относительно чистого целекоксиба.	[30]
Симвастатин – аспирин	Скорость растворения в 1,5 раза выше, чем у чистого симвастатина.	[31]
Бензнидазол – позаконазол	Ускоренное растворение по сравнению с физической смесью.	[32]
Куркумин – салициловая кислота	Повышение растворимости в 1,7 раза по сравнению с чистым куркумином.	[33]
Нимесулид – трисамин	Увеличили скорости растворения в 6,6 раза по сравнению с чистой субстанцией. Выраженный противовоспалительный эффект.	[34]
Ибупрофен – кетопрофен	Противовоспалительная активность на 60% больше активности индивидуальных составляющих и их комбинированной смеси 1:1 моль.	[35]
Кетопрофен – фенилбутазон	Противовоспалительная активность почти в 2 раза больше, чем индивидуальных составляющих или такой же смеси, но в другом, чем эвтектика, соотношении, введенных в сопоставимых дозах.	[36]
Диклофенак – мексидол	Противовоспалительная активность эвтектики оказалась более чем в 6 раз выше активности диклофенака.	[37]
Кофеин – ацеклофенак / флурбипрофен / мелоксикам	Растворимость улучшена в 2–7 раз, скорость растворения – в 1,5–3 раза. Противовоспалительная активность больше в 1,5–3 раза относительно индивидуальных составляющих.	[38]
Этодолак – парацетамол	Увеличение эффективности растворения в 2,5 раза. Улучшение цитотоксических эффектов с синергетическим индексом комбинации и благоприятным индексом снижения дозы. Обладает улучшенными технологическими свойствами.	[39]
Этодолак – пропраналола гидрохлорид	Увеличение эффективности растворения в 3,2 раза. Ингибирует медиаторы воспаления. Обладает улучшенными технологическими свойствами.	[39]
Гидрохлортиазид – атенолол	Увеличение растворимости гидрохлортиазида в 14 раз. Повышение антигипертензивного эффекта.	[40]
Аторвастатин – эзетимиб	Увеличение скорости растворения препаратов по сравнению с соответствующими субстанциями. Усиление антигиперлипидемического эффекта.	[41]
Куркумин – кверцетин	Повышение антиоксидантной активности на модели ингибирования радикалов 1,1-дифенил-2-пикрилгидразила.	[42]
Гесперидин – теофиллин / аденин / галловая кислота / теобромин	Растворимость увеличилась в 2–3,5 раза для эвтектик по сравнению с чистым гесперидином. Антиоксидантная активность увеличилась на 30–50% для эвтектик, антигемолитическая активность повысилась в 1,5–2,5 раза.	[43]
Клотримазол – нифуратель / нитроксолин Итраканозол – нифуратель / флуконазол / кетоконазол Кетоконазол – клотримазол / тербинафин Вориконазол – линкомицина гидрохлорид / азелаиновая кислота	Противогрибковая активность выше активностей исходных составляющих от 4 до 4000 раз.	[44]
Триметоприм – сульфаметоксазол / сульфадимезин / сульфацетамид / сульфален / сульфагуанидин / сульфаметоксипиридазин / сульфадиметоксин / левофлоксацин / левомицетин	Скорость формирования микробной резистентности к составу коммерческой комбинации в 4 раза выше, чем к эвтектическому составу. Противомикробная активность выше индивидуальных составляющих от 2 до 2000 раз.	[45]
Ципрофлоксацин – хитозан	Растворимость свободного основания ципрофлоксацина увеличилась более чем в 300 раз по сравнению с литературными данными, а эффективность растворения увеличилась до 100% в течение 72 часов. Антимикробная активность синергетически увеличилась.	[46]
Аспирин – парацетамол	Обладает улучшенными технологическими свойствами: таблетируемость, сжимаемость, пластическая деформация.	[47]
Кофеин – парацетамол – мочевина	Обладает улучшенными технологическими свойствами: повышенная механическая прочность на истирание и прочность на сжатие.	[48]
Кофеин – парацетамол – пирацетам	Обладает улучшенными технологическими свойствами: повышенная механическая прочность на истирание и прочность на сжатие.	[49]

определенным компонентом. Эти элементы удерживаются вместе слабыми межфазными связями, что обусловливает высокие термодинамические свойства [4].

M. Bi и соавт. (2003) характеризуют эвтектики как однородные кристаллические смеси нескольких компонентов. Эти смеси обладают многими свойствами, присущими для каждого отдельного компонента, но при этом демонстрируют поведение, отличное от любого из них, связанное с изменением температуры плавления, растворимости и скорости растворения, химической стабильности [6].

Опубликованные исследования эвтектических композиций с фармацевтическими субстанциями содержат информацию о двух-, трехкомпонентных системах, в которых встречаются как комбинации лекарственного средства с инертным носителем, так и комбинации нескольких лекарственных средств (таблица 1). Это связано с поиском не только путей повышения растворимости маслорастворимых веществ, но и способов влияния на фармакологическую активность.

ЭВТЕКТИЧЕСКИЕ СМЕСИ И СКОРОСТЬ РАСТВОРЕНИЯ

Многие лекарственные препараты, используемые в настоящее время и находящиеся в разработке, имеют плохую растворимость в воде и малую абсорбцию и относятся ко II и IV классам биофармацевтической классификационной системы [7]. Одним из подходов к повышению растворимости и скорости растворения является получение эвтектических дисперсий, поэтому большинство исследований потенциальных комбинаций связано с изучением именно этих характеристик.

Первые исследования по получению и оценке растворимости лекарственных эвтектик проводились еще в 60-е годы XX века. Анализ твердых растворов «сульфатиазол – мочевина», «хлорамфеникол – мочевина», «гризеофульвин – янтарная кислота» показал, что полученные смеси растворяются гораздо быстрее, чем исходные субстанции и физические смеси того же состава [5, 8–10].

В вышеуказанных составах в качестве носителей для формирования эвтектики используются вещества, обладающие значительно высокой растворимостью в водной среде, что напрямую влияет на смачиваемость лекарственного средства и скорость его растворения. По этому принципу создаются и исследуются эвтектики с полимерами [11–14], органическими кислотами [15–20], спиртами [21, 22] и веществами, для которых установлена безопасность для организма человека [23–27]. В последующих исследованиях доказано, что гидрофильный носитель не единственный фактор, влияющий на растворение лекарственного вещества в эвтектической композиции.

В исследовании бинарных систем ирбесартана с сиреневой, никотиновой и аскорбиновой кислотами улучшение скорости растворения было связано с диспергируемостью лекарственного средства в гидрофильном компоненте и повышенной смачиваемостью за счет солюбилизации носителя. В то же время носитель с более высокой внутренней растворимостью в воде (аскорбиновая кислота) продемонстрировал лучший профиль растворения эвтектической смеси по сравнению с другими [28]. Однако смесь «куркумин – никотинамид» показала значение скорости растворения выше, чем комбинация «куркумин – винная кислота», несмотря на то что винная кислота растворяется лучше никотинамида [26].

В работе по исследованию твердых растворов нимесулида с полиэтиленгликолем и мочевиной ускорение растворения объясняется наличием эффекта солюбилизации гидрофильных носителей, уменьшением размера частиц, отсутствием агрегации и агломерации между гидрофобными частицами лекарственного средства, хорошей смачиваемостью и диспергируемостью смеси. Описана зависимость растворимости лекарственного вещества от концентрации носителя [12]. Аналогичные тенденции были показаны в работах по изучению эвтектических бинарных систем «флурбипрофен – никотинамид» и «эфавиренз – тенофовира дизопроксила фумарат» [25, 29].

По предположениям исследователей, бинарная смесь «целекоксиб –адипиновая кислота» обладает лучшей растворимостью по сравнению с исходным веществом вследствие повышения смачиваемости и включения в состав гидрофильной молекулы [30].

Улучшенная растворимость твердой дисперсии «симвастатин – аспирин» авторами исследования была связана с образованием кристаллов подходящего размера, увеличением площади их поверхности, ингибированием образования агломератов чистых компонентов и повышением смачиваемости [31].

Иное объяснение увеличения растворимости эвтектических смесей, основанное на их микроструктуре, дано на примере системы «позаконозол – бензнидазол». Пластинчатая микрокристаллическая структура эвтектической смеси растворялась быстрее по сравнению с кристаллической физической смесью исходных компонентов [32].

В дополнение к вышеуказанным факторам растворение твердых дисперсий зависит от энергии кристаллической решетки. Свободная энергия растворения зависит от суммы свободной энергии, связанной с взаимодействием кристаллической решетки. В эвтектических смесях преобладание более слабых связей в кристаллической решетке может быть легко нарушено, а наличие растворимых носителей дополнительно преодолевает сольватный барьер, что приводит к повышению растворимости этих смесей в воде. Таким образом обоснована лучшая растворимость эвтектики «куркумин – салициловая кислота» и бинарных систем с ирбесартаном, рассмотренных ранее [28, 33].

ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЙ ЭФФЕКТ ЭВТЕКТИЧЕСКИХ КОМПОЗИЦИЙ

Улучшенная биодоступность лекарственного вещества из эвтектической смеси, вызванная повышенной растворимостью, позволяет делать предположения об усилении терапевтического эффекта. Ряд исследований, проведенных за последние годы, дает оценку не только физико-химическим характеристикам эвтектик, но и их фармакологической активности относительно исходных компонентов.

В последнее время нестероидные противовоспалительные препараты стали самой популярной терапевтической категорией, которая привлекла внимание исследователей, изучающих их в составе эвтектических комбинаций.

С целью улучшения растворимости нимесулида была получена его бинарная система эвтектического типа с трометамином, продемонстрировавшая увеличение растворимости относительно исходного препарата. Изучение анальгезирующей активности полученной системы в тесте «Уксусные корчи» выявило уменьшение судорог на 94% по сравнению с фармацевтической субстанцией нимесулида [34].

Противовоспалительная активность эвтектических комбинаций «ибупрофен – кетопрофен», «кетопрофен – фенилбутазон», «диклофенак – мексидол», исследованная на животной модели отека лап, индуцированного каррагинином, показала усиление эффекта в 2–6 раз по отношению к исходным препаратам и/или их комбинации 1:1 [35, 36, 37].

Комбинации мелоксикама, ацеклофинака и флурбипрофена с кофеином, созданные с использованием эвтектической технологии, продемонстрировали более быстрое растворение и более выраженное противовоспалительное действие (до 90%) при каррагениновом отеке лап по сравнению с исходными веществами [38].

Эвтектическая композиция «силимарин – поливинилпирролидон» проявила противовоспалительную активность в испытаниях *in vivo*, а также значительно снижала гепатотоксичность у крыс, вызванную тетрахлоридом углерода, парацетамолом и этанолом [14].

Синтезированные системы этодолака с парацетамолом и пропраналола гидрохлоридом обладают лучшей растворимостью относительно исходных препаратов. Комбинация «этодолак – парацетамол» проявила ингибирующее действие на медиаторы воспаления, а «этодолак – пропраналола гидрохлорид» продемонстрировала усиление цитотоксического эффекта [39].

Проводились исследования эвтектик с препаратами для лечения гипертонической болезни. Бинарные системы «гидрохлортиазид – атенолол», «фелодипин – никотинамид», «фелодипин – малоновая кислота» показали увеличение скорости растворения и биодоступности лекарственных веществ. Антигипертензивную активность оценивали на животной модели с гипертензией, индуцированной солью дезоксикортикостерона ацетата. Наблюдалось 10–20% снижение систолического артериального давления по сравнению с соответствующими смесями [27, 40].

Эвтектическая комбинация «аторвастатин – эзетимиб» в исследованиях растворения и антигиперлипидемической активности продемонстрировала значительное увеличение скорости растворения относительно чистых препаратов и снижение уровня холестерина у мышей, которым вводили совместно обработанную форму обоих препаратов [41].

Повышение антиоксидантной активности наблюдалось у эвтектики «куркумин – кверцетин», а также у эвтектических составов гесперидина с теофиллином, аденином, галловой кислотой и теобромином, также проявивших усиление антигемолитической активности [42, 43].

Исследования эвтектических дисперсий, содержащих противогрибковые препараты, такие как клотримазол, флуконазол, итраконазол, кетоконазол и др., проявили фармакологическую активность достоверно выше активностей исходных составляющих как по отношению к штамму *N. Candida albicans*, так и по отношению к ее резистентной форме [44].

Оценка противомикробной активности бинарных эвтектических составов триметоприма с сульфаниламидными препаратами, а также с левофлоксацином и левомицетином показала увеличение эффекта по отношению к штаммам *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichiacoli* и *Bacillus cereus* в сравнении с индивидуальными веществами, а также наблюдалось снижение скорости формирования микробной резистентности по сравнению с известными коммерческими комбинациями лекарственных веществ [45].

У эвтектической композиции «ципрофлоксацин – хитозон» наблюдалось улучшение растворимости лекарственного основания и синергетическое усиление антимикробной эффективности при индексе фракционной ингибирующей концентрации менее 0,5 по отношению к штаммам *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa* и *Staphylococcus aureus* [46].

ТЕХНОЛОГИЧЕСКИЕ И ИНЫЕ СВОЙСТВА ЭВТЕКТИЧЕСКИХ ДИСПЕРСИЙ

Микроструктура твердых дисперсных систем в значительной степени влияет на макроскопические свойства, такие как прочность, прессуемость, расслоение и сыпучесть. Эвтектические смеси, для которых характерна пластинчатая микроструктура, имеют более слабое взаимодействие между соседними границами фаз и большее межплоскостное расстояние. Эта межфазная граница ведет себя подобно плоскости скольжения в кристаллической системе, тем самым влияя на механические свойства, повышая прессуемость и пластическую деформацию [47]. В связи с этим эвтектические комбинации можно рассматривать в качестве перспективной формообразующей основы при получении твердых лекарственных форм с прогнозируемыми биофармацевтическими характеристиками.

При изучении кинетики высвобождения лекарственных веществ из трехкомпонентных эвтектических смесей «кофеин – парацетамол – пирацетам» и «кофеин – парацетамол – мочевина» из таблеток относительно иных составов этих же веществ исследователями отмечен тот факт, что эвтектические модельные смеси отличались от смесей других соотношений той же серии улучшенными характеристиками по прессуемости в условиях так называемого прямого прессования. Полученные из них таблетки характеризовались повышенной механической прочностью на истирание и прочностью на сжатие при стандартном испытании [48, 49].

Исследования технологических свойств эвтектической смеси аспирина и парацетамола, полученной методом выпаривания растворителя, показали более высокую прессуемость, механическую прочность и пластическую деформацию

по сравнению с их физической смесью. Улучшение этих характеристик было обусловлено слоистой микроструктурой и увеличением площади межфазных связей [47].

Эвтектические комбинации «этодолак – парацетамол» и «этодолак – пропранола гидрохлорид», полученные методом измельчения в присутствии этанола, показали повышенную прочность по сравнению с субстанцией этодолака, что также связано с изменением в микроструктуре дисперсии [39].

Еще одним параметром, требующим корректировки у некоторых лекарственных средств, является химическая стабильность. Легко окисляемые и гигроскопичные вещества часто имеют сильно ограниченный срок годности в связи с разложением в процессе хранения или под воздействием внешних факторов. Для улучшения стабильности водных растворов и ингибирования окислительного процесса аскорбиновая кислота была сокристаллизована для образования бинарных эвтектических композиций с моно- и дисахаридами, такими как глюкоза, сахароза, лактоза и маннит. Результаты исследований показали перспективность использования эвтектического состава «аскорбиновая кислота – маннит», проявившего наилучшую стабильность в нейтральных или слабокислых растворах и позволяющего увеличить срок хранения, в качестве инъекционного препарата [22].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Твердые дисперсии эвтектического типа привлекли внимание исследователей как эффективный вариант повышения растворимости и скорости растворения лекарственных веществ. Эта стратегия дала стимул к изучению других биофармацевтических характеристик получаемых эвтектик: фармакологической активности, технологических свойств, стабильности.

Эвтектические композиции лекарственных веществ характеризуются уникальными свойствами, среди которых следует отметить выраженную микрокристалличность ее компонентов вплоть до наноразмерных величин. Таким образом, поиск эвтектических комбинаций лекарственных веществ является перспективным направлением фармацевтической разработки и конструирования новых лекарственных средств.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Zefirova ON, Zefirov NS. Medical Chemistry. II. Methodological foundations of the creation of medicines. *Vestnik Moskovskogo universiteta. Seriya 2. Chemistry.* 2000;41(2):103-108. (In Russ.). [Зефирова О.Н., Зефиров Н.С. Медицинская химия (Medicinal Chemistry). II. Методологические основы создания лекарственных препаратов. *Вестник Московского университета. Серия 2. Химия.* 2000;41(2):103-108].
2. Buckley MM, Benfield P. Eutectic lidocaine/prilocaine cream. A review of the topical anaesthetic/analgesic efficacy of a eutectic mixture of local anaesthetics (EMLA). *Drugs.* 1993;46(1):126-51. DOI: 10.2165/00003495-199346010-00008
3. Sawyer J, Febbraro S, Masud. S, et al. Heated lidocaine/tetracaine patch (Synera™, Rapydan™) compared with lidocaine/prilocaine cream (EMLA®) for topical anaesthesia before vascular access. *Br J Anaesth.* 2009;102(2):210-15. DOI: 10.1093/bja/aen364
4. Cherukuvada S, Nangia A, Eutectics as improved pharmaceutical materials: Design, properties and characterization. *Chem Commun.* 2014;50:906-23. DOI: 10.1039/c3cc47521b
5. Sekiguchi K, Obi N. Studies on absorption of eutectic mixtures: a comparison of the behavior of eutectic mixture of sulfathiazole and that of ordinary sulfathiazole in man. *Chem Pharm Bull.* 1961;9:866-872. DOI: 10.1248/cpb.9.866
6. Bi M, Hwang SJ, Morris KR. Mechanism of eutectic formation upon compaction and its effects on tablet properties. *Thermochim Acta.* 2003;404(1-2):213-226. DOI: 10.1016/S0040-6031(03)00185-0
7. Amidon GL, Lennerlas H, Shah VP, et al. A Theoretical Basis for a Biopharmaceutic Drug Classification: The Correlation of In Vitro Drug Product Dissolution and In Vivo Bioavailability. *Pharm Res.* 1995;12(3):413-420. DOI: 10.1023/A:1016212804288
8. Sekiguchi K, Obi N, Ueda Y. Studies on Absorption of Eutectic Mixture. II. Absorption of fused Conglomerates of Chloramphenicol and Urea in Rabbits. *Chem Pharm Bull.* 1995;12(2):134-144. DOI: 10.1248/cpb.12.134
9. Goldberg AH, Gibaldi M, Kanig JL. Increasing dissolution rates and gastrointestinal absorption of drugs via solid solutions and eutectic mixtures. I. Theoretical considerations and discussion of the literature. *J Pharm Sci.* 1965;54(8):1145-1148. DOI: 10.1002/jps.2600540810
10. Chiou WL, Niazi S. Pharmaceutical applications of solid dispersion systems: dissolution of griseofulvin-succinic acid eutectic mixture. *J Pharm Sci.* 1976;65(8):1212-1214. DOI: 10.1002/jps.2600650820
11. Law D, Wang W, Schmitt EA, et al. Properties of rapidly dissolving eutectic mixtures of poly(ethylene glycol) and fenofibrate: the eutectic microstructure. *J Pharm Sci.* 2003;92(3):505-15. DOI: 10.1002/jps.10324
12. Abdelkader H, Abdallah OY, Salem H, et al. Eutectic, monotectic and immiscibility systems of nimesulide with water-soluble carriers: phase equilibria, solid-state characterisation and in-vivo/pharmacodynamic evaluation. *J Pharm Pharmacol.* 2014;66(10):1439-1450. DOI: 10.1111/jphp.12277
13. Dugar RP, Gajera BY, Dave RH. Fusion Method for Solubility and Dissolution Rate Enhancement of Ibuprofen Using Block Copolymer Poloxamer 407. *AAPS PharmSciTech.* 2016;17(6):1428-1440. DOI: 10.1208/s12249-016-0482-6
14. Sherikar A, Siddique MUM, More M, et al. Preparation and Evaluation of Silymarin-Loaded Solid Eutectic for Enhanced Anti-Inflammatory, Hepatoprotective Effect: In Vitro-In Vivo Prospect. *Oxid Med Cell Longev.* 2021;10;2021:1818538. DOI: 10.1155/2021/1818538
15. Tkachenko ML, Zhnyakina LE, Kosmynin AS. Peculiarities of dissolution kinetics in the paracetamol – Aminocaproic acid system. *Pharmaceutical Chemistry Journal.* 2002;36(11):634-636. DOI: 10.1023/A:1022633819427
16. Araya-Sibaja AM, Vega-Baudrit JR, Guillen-Giron T, et al. Drug Solubility Enhancement through the Preparation of Multicomponent Organic Materials: Eutectics of Lovastatin with Carboxylic Acids. *Pharmaceutics.* 2019;11(3):112. DOI: 10.3390/pharmaceutics11030112
17. Li W, Shi P, Jia L, et al. Eutectics and Salt of Dapsone With Hydroxybenzoic Acids: Binary Phase Diagrams, Characterization and Evaluation. *J Pharm Sci.* 2020;109(7):2224-2236. DOI: 10.1016/j.xphs.2020.04.003

18. Patel RD, Raval MK, Sheth NR. Formation of Diacerein – fumaric acid eutectic as a multi-component system for the functionality enhancement. *Journal of Drug Delivery Science and Technology.* 2020;58:101562. DOI: 10.1016/j.jddst.2020.101562
19. Patel RD, Raval MK, Pethani TM, et al. Influence of eutectic mixture as a multi-component system in the improvement of physicomechanical and pharmacokinetic properties of diacerein. *Advanced Powder Technology.* 2020;31(4):1441-1456. DOI: 10.1016/j.apt.2020.01.021
20. Das M, Panigrahy S, Dash R, et al. Development of eutectics of pioglitazone with citric acid and its effect on crystallite properties and dissolution. *Acta Chim Slov.* 2024;71(3):482-491. DOI: 10.17344/acsi
21. Jin S, Jang J, Lee S, et al. Binary Mixtures of Some Active Pharmaceutical Ingredients with Fatty Alcohols-The Criteria of Successful Eutectic Formation and Dissolution Improvement. *Pharmaceutics.* 2020;12(11):1098. DOI: 10.3390/pharmaceutics12111098
22. Palanisamy V, Sanphui P, Palanisamy K, et al. Design of Ascorbic Acid Eutectic Mixtures With Sugars to Inhibit Oxidative Degradation. *Front Chem.* 2022;10:754269. DOI: 10.3389/fchem.2022.754269
23. Zhnyakina LE, Tkachenko ML, Pervushkin SV, et al. The influence of physicochemical interactions on the solubility of salicylamide from solid hydrophilic dispersions with trisamine. *Pharmaceutical Chemistry Journal.* 2004;38(12):677-679. DOI: 10.1007/s11094-005-0059-2
24. Tkachenko ML, Zhnyakina LYe, Moshchensky YuV, et al. Investigation of the solid dispersions of caffeine with trisamine as a hydrophylic carrier. *Problems of biological, medical and pharmaceutical chemistry.* 2005;3:17-21. (In Russ.). [Ткаченко М.Л., Жнякина Л.Е., Мощенский Ю.В., и др. Исследование твердых дисперсий кофеина с трисамином в качестве гидрофильного носителя. *Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии.* 2005;3:17-21].
25. Varma MM, Pandi JK. Dissolution, solubility, XRD, and DSC studies on flurbiprofen-nicotinamide solid dispersions. *Drug Dev Ind Pharm.* 2005;31(4-5):417-423. DOI: 10.1080/03639040500214613
26. Goud NR, Suresh K, Sanphui P, et al. Fast dissolving eutectic compositions of curcumin. *Int J Pharm.* 2012;439(1-2):63-72. DOI: 10.1016/j.ijpharm.2012.09.045
27. Chadha R, Sharma M, Haneef J. Multicomponent solid forms of felodipine: preparation, characterisation, physicochemical and in-vivo studies. *J Pharm Pharmacol.* 2017;69(3):254-264. DOI: 10.1111/jphp.12685
28. Haneef J, Chadha R. Antioxidant-Based Eutectics of Irbesartan: Viable Multicomponent Forms for the Management of Hypertension. *AAPS PharmSciTech.* 2018;19(3):1191-1204. DOI: 10.1208/s12249-017-0930-y
29. Bazzo GC, Mostafa D, França MT, et al. How tenofovir disoproxil fumarate can impact on solubility and dissolution rate of efavirenz? *Int J Pharm.* 2019;570:118597. DOI: 10.1016/j.ijpharm.2019.118597
30. Hyun SM, Lee BJ, Abuzar SM, et al. Preparation, characterization, and evaluation of celecoxib eutectic mixtures with adipic acid/saccharin for improvement of wettability and dissolution rate. *Int J Pharm.* 2019;554:61-71. DOI: 10.1016/j.ijpharm.2018.10.044
31. Górniak A, Karolewicz B, Żurawska-Płaksej E, et al. Thermal, spectroscopic, and dissolution studies of the simvastatin – acetylsalicylic acid mixtures. *J Therm Anal Calorim.* 2013;111(3):2125-2132. DOI: 10.1007/s10973-012-2641-7
32. Figueirêdo CBM, Nadvorny D, de Medeiros Vieira ACQ, et al. Enhancement of dissolution rate through eutectic mixture and solid solution of posaconazole and benznidazole. *Int J Pharm.* 2017;525(1):32-42. DOI: 10.1016/j.ijpharm.2017.04.021
33. Dutt B, Narwal S, Kumar A, et al. Formulation of Eutectic Mixture of Curcumin with Salicylic Acid for Improving its Dissolution Profile. *Research J Pharm and Tech.* 2021;14(4) DOI: 10.52711/0974-360X.2021.00331
34. Abdelkader H, Abdallah OY, Salem HS. Comparison of the effect of tromethamine and polyvinylpyrrolidone on dissolution properties and analgesic effect of nimesulide. *AAPS PharmSciTech.* 2007;8(3): E110-E117. DOI: 10.1208/pt0803065
35. Seryakova AN, Tkachenko ML, Zhnyakina LE, et al. The phase diagram of the binary medicinal condensed system “ibuprofen – ketoprofen”. *Problems of biological, medical and pharmaceutical chemistry.* 2018;21(10):37-40. [Серякова А.Н., Ткаченко М.Л., Жнякина Л.Е., и др. Фазовая диаграмма бинарной лекарственной конденсированной системы «ибупрофен – кетопрофен». *Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии.* 2018;21(10):37-40]. DOI: 10.29296/25877313-2018-10-06
36. Seryakova AN, Tkachenko ML, Moschenskyi YuV. The phase diagram of the binary medicinal condensed system “ketoprofen – phenylbutazone”; anti-inflammatory activity of the binary eutectic system. *Problems of biological, medical and pharmaceutical chemistry.* 2019;22(12):23-28. [Серякова А.Н., Ткаченко М.Л., Мощенский Ю.В. Фазовая диаграмма бинарной лекарственной конденсированной системы «кетопрофен – фенилбутазон»; противовоспалительная активность двойной эвтектики. *Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии.* 2019;22(12):23-28]. DOI: 10.29296/25877313-2019-12-03
37. Tkachenko ML, Loseva MA, Zhnyakina LE, et al. Phase diagrams of the binary drug system “diclofenac – mexidol”: anti-inflammatory activity of the double eutectic. *Problems of biological, medical and pharmaceutical chemistry.* 2021;24(2):35-41. [Ткаченко М.Л., Лосева М.А., Жнякина Л.Е., и др. Фазовые диаграммы бинарной лекарственной системы «диклофенак – мексидол»: противовоспалительная активность двойной эвтектики. *Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии.* 2021;24(2):35-41]. DOI: 10.29296/25877313-2021-02-06
38. Alshaikh RA, Essa EA, El Maghraby GM. Eutexia for enhanced dissolution rate and anti-inflammatory activity of nonsteroidal anti-inflammatory agents: Caffeine as a melting point modulator. *Int J Pharm.* 2019;563:395-405. DOI: 10.1016/j.ijpharm.2019.04.024
39. Thipparaboina R, Thumuri D, Chavan R, et al. Fast dissolving drug-drug eutectics with improved compressibility and synergistic effects. *Eur J Pharm Sci.* 2017;104:82-89. DOI: 10.1016/j.ejps.2017.03.042
40. Haneef J, Chadha R. Drug-Drug Multicomponent Solid Forms: Cocrystal, Coamorphous and Eutectic of Three Poorly Soluble Antihypertensive Drugs Using Mechanochemical Approach. *AAPS PharmSciTech.* 2017;18(6):2279-2290. DOI: 10.1208/s12249-016-0701-1
41. Arafa MF, Alshaikh RA, Abdelquader MM, et al. Co-processing of Atorvastatin and Ezetimibe for Enhanced Dissolution Rate: In Vitro and In Vivo Correlation. *AAPS PharmSciTech.* 2021;22(2):59. DOI: 10.1208/s12249-021-01925-y
42. D’vries R, Renza-Diaz V, González M, et al. Mechanochemical Treatment of Quercetin and Curcumin to Obtain Eutectic Mixtures with High Antioxidant Activity. *CrystEngComm.* 2021;23. DOI: 10.1039/D1CE00697E
43. Chadha K, Karan M, Chadha R, et al. Is Failure of Cocrystallization Actually a Failure? Eutectic Formation in Cocrystal Screening of Hesperetin. *J Pharm Sci.* 2017;106(8):2026-2036. DOI: 10.1016/j.xphs.2017.04.038
44. Seryakova AN, Tkachenko ML, Lyamin AV, et al. The differential scanning calorimetry of binary systems with participation of some antifungal substances; antifungal activity of eutectic structures. *Problems of biological, medical and pharmaceutical chemistry.* 2020:23(5):15-22. [Серякова А.Н., Ткаченко М.Л., Лямин А.В., и др. Дифференциальная сканирующая калориметрия бинарных систем с участием некоторых противогрибковых веществ; противогрибковая активность эвтектических составов. *Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии.* 2020:23(5):15-22]. DOI: 10.29296/25877313-2020-05-03

45. Tkachenko ML, Lyamin AV, Zhnyakina LE, et al. Differential scanning calorimetry study of binary antimicrobial systems with trimethoprim: activity of eutectics. *Pharmaceutical Chemistry Journal.* 2020;54(1):86-89. DOI: 10.1007/s11094-020-02161-7
46. Abioye A, Sanyaolu A, Dudzinska P, et al Chitosan-induced Synergy for Extended Antimicrobial Potency and Enhanced In Vitro Drug Release of Free Base Ciprofloxacin Nanoplexes. *Pharm Nanotechnol.* 2020;8(1):33-53. DOI: 10.2174/2211738507666191021102256
47. Jain H, Khomane KS, Bansal AK. Implication of microstructure on the mechanical behaviour of an aspirin – paracetamol eutectic mixture. *CrystEngComm*. 2014;16(36):8471-8478. DOI: 10.1039/c4ce00878b
48. Tkachenko ML, Zhnyakina LYe, Moshchenky YuV, et al. Thermal investigations and some technological properties of the triple drug system "caffeine – paracetamol – urea". *Pharmacy.* 2008;2:29-32. (In Russ.). [Ткаченко М.Л., Жнякина Л.Е., Мощенский Ю.В., и др. Исследования тройной лекарственной системы «кофеин – парацетамол – мочевина». *Фармация.* 2008;2:29-32].
49. Tkachenko ML, Seryakova AN, Lyamin AV, et al. Phase equilibrium in the caffeine – paracetamol – piracetam triple condensed system. Study of some pharmaco-technological parameters of the eutectic composition. *Pharmaceutical Chemistry Journal.* 2022;55(11):1250-1253. DOI: 10.1007/s11094-022-02566-6

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ	ADDITIONAL INFORMATION
Источник финансирования. Работа выполнена по инициативе авторов без привлечения финансирования.	***Study funding.*** The study was the authors' initiative without external funding.
Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с содержанием настоящей статьи.	***Conflict of Interest.*** The authors declare that there are no obvious or potential conflicts of interest associated with the content of this article.
Участие авторов. Серякова А.Н. – написание текста. Воронин А.В. – концепция статьи, редактирование. Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.	***Contribution of individual authors.*** Seryakova A.N.: writing of the text. Voronin A.V.: article concept, editing. All authors gave their final approval of the manuscript for submission, and agreed to be accountable for all aspects of the work, implying proper study and resolution of issues related to the accuracy or integrity of any part of the work.