

DOI: 10.15825/1995-1191-2020-3-149-155

ВЛИЯНИЕ КОМПОНЕНТОВ МИКРОЭМУЛЬСИОННОЙ СИСТЕМЫ НА ТРАНСДЕРМАЛЬНЫЙ ПЕРЕНОС ИММУНОМОДУЛЯТОРА ГЛЮКОЗАМИНИЛМУРАМИЛДИПЕПТИДА

Е.Г. Кузнецова¹, О.М. Курылева¹, Л.А. Саломатина¹, С.В. Курсаков², С.В. Гурьянова^{3, 4}, В.И. Севастьянов^{1, 2}

¹ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Минздрава России, Москва, Российская Федерация

² Автономная некоммерческая организация «Институт медико-биологических исследований и технологий», Москва, Российская Федерация

³ ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», Медицинский институт, Москва, Российская Федерация

⁴ ФГБУН «Институт биоорганической химии имени академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова Российской академии наук», Москва, Российская Федерация

Введение. В данной статье продемонстрирован химический способ усиления трансдермального переноса на примере иммуномодулятора глюкозаминилмурамилдипептида (ГМДП). **Целью** работы является исследование *in vitro* влияния различных компонентов микроэмульсионной композиции на диффузию ГМДП через кожу из трансдермальной терапевтической системы (ТТС). **Материалы и методы.** Лекарственная субстанция – глюкозаминилмурамилдипептид (АО «Пептек», Россия). Вспомогательные вещества и сырье: хлорид натрия, вода очищенная, додецилсульфат натрия, докузат натрия, кора дуба, масло ядер абрикосовых косточек, альфа-токоферола ацетат и эмульгатор Decaglyn PR-20. Оборудование: механический диспергатор Heidolph DIAX900 (Германия) и ультразвуковой гомогенизатор Heilscher UIS250V (Германия). Исследование диффузии ГМДП из ТТС через неконсервированную кожу кролика проводили на анализаторе диффузии Sorley (Великобритания). Определение ГМДП в водных растворах выполняли методом обращенно-фазовой высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ) на хроматографе Agilent 1200 (Agilent Technologies, США). **Результаты.** Разработан состав микроэмульсионной композиции, содержащий 20% докузата натрия в масляной фазе и отвар коры дуба в качестве водной фазы, который позволил увеличить трансдермальный перенос ГМДП на ~ 70% по сравнению с базовым составом. **Заключение.** Определены характеристические параметры состава микроэмульсионной композиции для ТТС ГМДП, влияющие на диффузию иммуномодулятора через неконсервированную кожу кролика *in vitro*. Для корректной оценки результатов разных серий экспериментов *in vitro* с биологическими объектами целесообразно введение относительных показателей.

Ключевые слова: трансдермальная терапевтическая система, микроэмульсия, иммуномодулятор, диффузия лекарственного вещества.

Для корреспонденции: Кузнецова Евгения Геннадьевна. Адрес: 123182, Москва, ул. Щукинская, д. 1. Тел. (499) 196-26-61. E-mail: kuzeugenia@gmail.com

Corresponding author: Evgeniya Kuznetsova. Address: 1, Shchukinskaya str., Moscow, 123182, Russian Federation. Phone: (499) 196-26-61. E-mail: kuzeugenia@gmail.com

INFLUENCE OF MICROEMULSION COMPONENTS ON TRANSDERMAL DELIVERY OF IMMUNOMODULATOR GLUCOSAMINYLMURAMYL DIPEPTIDE

E.G. Kuznetsova¹, O.M. Kuryleva¹, L.A. Salomatina¹, S.V. Kursakov², S.V. Guryanova^{3, 4}, V.I. Sevastyanov^{1, 2}

¹ Shumakov National Medical Research Center of Transplantology and Artificial Organs, Moscow, Russian Federation

² Institute for Biomedical Research and Technology, Moscow, Russian Federation

³ Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russian Federation

⁴ Shemyakin–Ovchinnikov Institute of Bioorganic Chemistry, Moscow, Russian Federation

This paper demonstrates a chemical way of enhancing transdermal delivery using immunomodulator glucosaminylmuramyl dipeptide (GMDP) as an example. **Objective:** to study *in vitro* the effect of various components of the microemulsion composition on GMDP diffusion through the skin from a transdermal therapeutic system (TTS). **Materials and methods.** Medicinal substance – glucosaminylmuramyl dipeptide (Peptek, Russia). Excipients and raw materials: sodium chloride, purified water, sodium dodecyl sulfate, docusate sodium, oak bark, apricot kernel oil, alpha-tocopheryl acetate and Decaglyn PR-20 emulsifier. Equipment: Heidolph DIAX 900 mechanical disperser (Germany) and Hielscher UIS250V ultrasonic homogenizer (Germany). GMDP diffusion from TTS through unpreserved rabbit skin was studied on diffusion tester Copley (UK). GMDP in aqueous solutions was determined by reversed-phase high-performance liquid chromatography (RP-HPLC) on an Agilent 1200 chromatography system (Agilent Technologies, USA). **Results.** A microemulsion system composed of 20% docusate sodium in an oil phase and an oak bark decoction as an aqueous phase was developed. This made it possible to increase GMDP transdermal delivery by ~70% in comparison with the basic composition. **Conclusion.** The characteristic parameters of microemulsion components of GMDP contained in TTS, influencing GMDP diffusion through unpreserved rabbit skin *in vitro*, were determined. Introducing relative indicators would be advisable in order to correctly evaluate the results of different series of *in vitro* experiments with biological objects.

Keywords: transdermal therapeutic system, microemulsion, immunomodulator, drug diffusion.

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время 74% всех лекарственных средств применяются перорально, однако такая лекарственная форма часто не обладает достаточной эффективностью из-за низкой биодоступности. Для ее повышения в качестве пути введения можно использовать неповрежденную кожу, что требует создания соответствующей лекарственной формы, а именно трансдермальной терапевтической системы (ТТС) [1].

Основной проблемой при разработке трансдермальных систем доставки является преодоление лекарственным веществом (ЛВ) кожного барьера, и главным образом рогового слоя. Исследователи используют различные химические, физические или комбинированные подходы к увеличению кожной абсорбции и чрескожной диффузии, выбор которых определяется характеристическими свойствами ЛВ [1, 2].

Физические методы всегда подразумевают использование какого-либо прибора, что делает данный способ усиления проницаемости кожи дорогим и не всегда удобным в использовании для пациента [2].

Суть химического способа заключается либо в модифицировании молекул ЛВ, либо во введении в ТТС активаторов переноса, которые могут непосредственно оказывать свое влияние на структуру кожи. Их часто вводят в составе сложных рецептур, например микро- и наноэмульсий, бифазных везикул, сфероидных частиц или липосом [3].

На наш взгляд, к наиболее эффективным из вышеперечисленных химических способов усиления чрескожной доставки ЛВ относятся нано- и микроэмульсии благодаря возможности широкого выбора активаторов переноса для конкретной лекарственной субстанции, простоте изготовления и небольшой стоимости. Кроме того, субмикронные размеры дисперсной фазы и высокая сорбционная емкость микроэмульсий позволяют добиться заметного увеличения диффузии некоторых ЛВ через кожу. При введении ЛВ в эмульсии в ряде случаев становится возможным избежать гидролиза, разложения и окисления внесенных субстанций [4]. Также при их использовании удается предотвратить раздражение кожи, которое иногда наблюдается при контакте с активным веществом [4–7]. Перспективность применения микроэмульсионных композиций была нами доказана при создании ТТС с такими лекарственны-

ми субстанциями, как инсулин, бромокаин, кофеин и другие [8–10]. Выбор компонентов и их соотношения в микроэмульсионной композиции зависит от природы лекарственной субстанции [5, 6, 11].

Спектр лекарственных препаратов, которые могут применяться в форме ТТС с использованием микроэмульсий, достаточно широк. Наибольший интерес в последнее время представляют препараты из фармакологической группы иммуномодулирующих средств. Доставка иммуномодулятора (ИМ) в виде ТТС при необходимости поддержания в крови его постоянной концентрации может быть актуальна для целого ряда пациентов: детей, людей с затрудненными функциями разжевывания и проглатывания, лежачих больных, в том числе в тяжелом состоянии при инфекционных заболеваниях.

Глюкозаминилмурамилдипептид (ГМДП) – синтетический аналог структурного фрагмента оболочки (пептидогликана) бактериальных клеток – является активатором врожденного и приобретенного иммунитета, усиливает защиту организма от вирусных, бактериальных и грибковых инфекций, оказывает адьювантный эффект в развитии иммунологических реакций [12].

В России препарат с ГМДП выпускается только в форме таблеток под торговым наименованием «Ликопид®» (регистрационное удостоверение № ЛС-001438) [13]. Высокая эффективность и безопасность применения ГМДП, подтвержденные результатами клинических испытаний [14], определяют перспективность разработки его новых лекарственных форм, в том числе и трансдермальной терапевтической системы.

При разработке состава многокомпонентных микроэмульсий необходимым этапом является сравнительный анализ вклада основных компонентов эмульсионной композиции в чрескожный перенос конкретного ЛВ.

Целью работы является исследование *in vitro* влияния различных компонентов микроэмульсионной композиции на диффузию ГМДП через кожу из трансдермальной терапевтической системы.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

При разработке различных составов эмульсионных композиций для ТТС использовали вспомогательные вещества, разрешенные к медицинскому применению и отвечающие требованиям действующей нормативной документации.

В качестве лекарственной субстанции был взят глюкозаминилмурамилдипептид ($C_{25}H_{43}N_5O_{15}$) производства АО «Пептек», Россия.

Для изготовления микроэмульсии применяли: воду очищенную (ФС 42-2620-97, дистиллятор ДЭ-10 и фильтр «MILLIPORE SIMPAKOR 1»); 0,9% раствор натрия хлорида (раствор для инфузий ОАО

НПК ЭСКОМ); додецилсульфат натрия (CAS 151-21-3, Appli Chem Panreas, Испания); кору дуба (АО «Красногорсклексредства», Россия); масло ядер абрикосовых косточек (CAS 72869-69-3, Desert Whale Jojoba Company Ltd., США); докузат натрия (ДНС) (D4422-50G, Sigma, США); альфа-токоферола ацетат (Customer Product #4904352421, BASF SE, Германия); эмульгатор NIKKOL Decaglyn PR-20 (CAS 29894-35-7, Nikko Chemicals Co., Ltd, Япония).

В качестве депо микроэмульсионной композиции в трансдермальной терапевтической системе служил сорбирующий слой повязки (ПАЛВ-01, ООО «Группа Компаний Пальма», Россия), а водонепроницаемой защитной основой – пленка Scotchpak (97303М, США).

Для определения ГМДП методом ВЭЖХ применяли следующие реактивы: ацетонитрил (for UHPLC, AppliChem GmbH – AnITWCompany, Германия); калия гидрофосфат (extra pure, Scharlab S.L., Испания); калия дигидрофосфат (extra pure, Scharlab S.L., Испания).

Оборудование, использованное в работе: весы аналитические (GH-200 AND, Япония); мешалка магнитная с нагревом (ИКА, Германия); механический погружной диспергатор (T18 basic Ultra-Turrax ИКА-WERKE GmbH & Co. Kg, Германия); ультразвуковой гомогенизатор (UIS 250V Heilscher, Германия); анализатор диффузии препаратов (HDT 1000 Copley Scientific Ltd., Великобритания); анализатор дисперсий (LUMi Sizer, Германия); спектрофотометр (UV-2600 Shimadzu, Япония); анализатор влажности (MX-50 AND, Япония); хроматографическая система (1200 Agilent Technologies, США).

Изготовление лабораторных образцов ТТС ГМДП

Изготовление лабораторных образцов микроэмульсионных ТТС ГМДП проводили согласно разработанной ранее методике [8]. Каждая ТТС размером 1 см² содержала 0,1 г микроэмульсионной композиции.

Приготовление отвара коры дуба

Навеску коры дуба 5 г помешали в коническую колбу объемом 200 мл и заливали 100 мл воды очищенной, затем нагревали до 90 °С на водяной бане в течение 30 минут. После этого охлаждали до комнатной температуры в течение 1 часа. Затем отвар переливали в мерную колбу объемом 100 мл через фильтровальную бумагу и доводили объем водой очищенной до метки. В мерную колбу объемом 100 мл помешали 10 мл отвара коры дуба и доводили объем водой очищенной до метки.

Определение влажности лекарственного растительного сырья кора дуба

Определение влажности коры дуба проводили в соответствии с требованиями ОФС 1.5.3.0007.15 «Определение влажности лекарственного растительного сырья и лекарственных растительных препаратов» с использованием анализатора влажности. Влажность W сырья в процентах вычисляли по формуле:

$$W = \frac{(m - m_1) \times 100}{m},$$

где m – масса до высушивания, г; m_1 – масса после высушивания, г.

Влажность сырья составила $(8,2 \pm 0,8)\%$, $n = 5$.

Определение содержания дубильных веществ в отваре коры дуба

Количество дубильных веществ в растительном сырье определяли методом спектрофотометрии при длине волны 277 нм (Руководство по методам контроля качества и безопасности биологически активных добавок к пище. Руководство. Р 4.1.1672-03, 2004 г.). Аликвоту отвара коры дуба, равную 1 мл, помещали в мерную колбу объемом 50 мл и доводили водой очищенной до метки. В качестве раствора сравнения использовали воду очищенную. Суммарное содержание дубильных веществ в коре дуба X , % в пересчете на галловую кислоту рассчитывали по формуле:

$$X = \frac{D_1 \times V_1 \times V_2 \times 100\%}{D_2 \times V_3 \times m \times (100\% - W) \times 1000},$$

где D_1 – оптическая плотность исследуемого раствора; D_2 – оптическая плотность раствора галловой кислоты с концентрацией 1 мг/мл (0,508); m – масса навески сырья, г; V_1 – общий объем водного извлечения, 100 мл; V_2 – объем колбы при разведении, 50 мл; V_3 – объем аликвотной пробы, 1 мл; W – влажность сырья, %.

Методы исследования эмульсионных композиций

Определение размеров частиц микроэмульсионной композиции с ГМДП по времени ее расслоения проводили на анализаторе дисперсий в инфракрасном свете (865 нм) при 40 °С. Профили прохождения света записывали каждые 600 секунд при скорости вращения ротора 4000 об/мин, световой фактор был выбран равным 3.

Лабораторные животные

В экспериментах *in vitro* по изучению диффузии иммуномодулятора из ТТС была использована кожа кроликов-самцов породы Новозеландский белый массой 2–2,5 кг, полученные из питомника лабораторных

животных ООО «КролИнфо». Все манипуляции с животными проводили согласно правилам, принятым Европейской конвенцией по защите позвоночных животных, используемых для исследований и других научных целей (European Convention for the Protection of Vertebrate Animals Used for Experimental and other Scientific Purposes (ETS 123) Strasbourg, 1986).

Исследование диффузии лекарственного вещества через кожу *in vitro*

После эвтаназии животного проводили забор лоскута кожи в области живота с предварительно удаленным волосяным покровом.

Динамику выхода ГМДП из ТТС изучали в стеклянных диффузионных ячейках Франца по стандартной методике [9]. Продолжительность экспериментов составила 24 часа. Пробы водных растворов ГМДП, отобранные в ходе эксперимента из приемных камер диффузионных ячеек, исследовали методом ВЭЖХ.

Количество ЛВ, прошедшего через неконсервированную кожу кролика с контактной площади ТТС (ω), вычисляли следующим образом:

$$\omega = \frac{C \times V}{M} \times 100\%,$$

где C – концентрация ГМДП в приемной камере диффузионной ячейки Франца, мг/мл; V – объем приемной камеры диффузионной ячейки, мл; M – содержание ГМДП в ТТС на контактной площади, мг.

Скорость трансдермальной диффузии ЛВ может сильно отличаться у лабораторных животных даже одного помета из-за разной толщины и плотности кожного лоскута. В связи с этим сравнительный анализ действия различных составов микроэмульсионной композиции для ТТС на чрескожный перенос ЛВ целесообразно проводить в относительных единицах. Относительное количество $\omega_{\text{отн}(i,j)}$ рассчитывали по следующей формуле:

$$\omega_{\text{отн}(i,j)} = \frac{\omega_j}{\omega_i},$$

где i, j – номера микроэмульсионных композиций (табл. 2).

Метод ВЭЖХ исследования водных растворов ГМДП

Ранее авторами была разработана методика количественного определения глюкозаминилмурамилдипептида в водных растворах методом обращенно-фазовой ВЭЖХ [12].

Хроматографическое разделение проводили в изократическом режиме на колонке MediterraneaSea18 15×0,4 см, 5 мкм (Teknokroma Analitica SA, Испания), с предколонкой размером 8×4 мм, заполненной тем же сорбентом. Температура термостата колонки –25 °С. Объем вводимой пробы – 10 мкл. Подвиж-

ная фаза – смесь ацетонитрил: 25 мМ фосфатный буферный раствор (3 : 97), рН 7,3. Фосфатный буферный раствор готовили смешением 25 мМ раствора K_2HPO_4 с 25 мМ раствором KH_2PO_4 в соотношении 80 : 20. Элюент предварительно фильтровали и дегазировали на устройстве для фильтрования под вакуумом. Скорость потока подвижной фазы – 0,7 мл/мин. Детектирование проводили при длине волны 200 нм, соответствующей максимуму поглощения ГМДП. Время хроматографирования – 10 мин, время удерживания аномеров ГМДП – около 3,3 и 4,9 мин.

Регистрация и обработка хроматографических данных выполнены с помощью программного обеспечения ChemStation (Agilent Technologies, США). Статистическую обработку результатов проводили в соответствии с ОФС.1.1.0013.15 «Статистическая обработка результатов химического эксперимента» с помощью программного обеспечения Microsoft Office Excel 2010.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В качестве микроэмульсионной композиции для ТТС ГМДП был выбран базовый состав (табл. 1), разработанный нами ранее для переноса через кожу лекарственных веществ различных фармакологических групп и молекулярной массы, таких как инсулин [10], анилокаин [9], аминодигидрофталазиндион натрия [8].

При выборе растительных масел для аппликационных лекарственных форм особое значение имеет жирнокислотный состав [15, 16]. Основой масляной фазы микроэмульсионной композиции служило масло ядер абрикосовых косточек (кислотное число 0,04), которое содержит большое количество олеиновой кислоты (от 55 до 70%), за счет чего хорошо впитывается в глубокие слои кожи и усиливает проникновение в роговой слой активных компонентов. Кроме того, масло косточек абрикоса имеет малую вязкость, что позволяет использовать его в качестве растворителя липофильных активаторов переноса

лекарственных веществ, в нашем случае – витамина Е и докузата натрия.

Выбранная микроэмульсионная композиция, содержащая ГМДП, имела размер частиц от 1 до 15 мкм и очень высокую стабильность: она расслоилась лишь частично при центрифугировании и нагревании до 40 °С в течение 12 часов. Такую стабильность микроэмульсии можно объяснить тем, что лекарственные вещества белковой природы могут выступать в качестве стабилизатора. Подобный эффект авторы наблюдали при разработке эмульсионной ТТС инсулина [10].

Исследуемое лекарственное вещество глюкозаминилмурамилдипептид обладает не столь большой, с точки зрения чрескожного переноса, молекулярной массой (695,67 г/моль) в сравнении, например, с инсулином (5500 г/моль). Тем не менее количество ГМДП (ω), протифундировавшее из ТТС с контактной площади через неконсервированную кожу *in vitro* за 24 часа, составило лишь (14,4 ± 3,0) % (n = 10) от содержавшегося в образце.

Для выяснения роли того или иного компонента микроэмульсионной композиции в трансдермальной диффузии ЛВ (при его постоянной концентрации в ТТС 46 мг/г) было изготовлено 5 микроэмульсионных композиций (табл. 2), отличающихся от предварительно выбранной (базовой) композиции № 1 по следующим показателям: изменение количества масляной фазы; увеличение концентрации активатора переноса докузата натрия в масляной фазе; введение гидрофильных активаторов чрескожного переноса додецил сульфата натрия или хлорида натрия; использование в качестве водной фазы микроэмульсии отвара коры дуба, хорошо известного источника биологически-активных веществ, применяемого в медицинской практике при лечении заболеваний кожи [17].

В табл. 3 приведены результаты чрескожной диффузии ГМДП из ТТС с разными составами микро-

Таблица 1

Базовый состав № 1 микроэмульсионной композиции
The base composition № 1 of the microemulsion composition

	Наименование вещества	Назначение в ТТС	Характеристика
Водная фаза	Вода очищенная	Основа водной фазы	ФС 42-2620-97
	ГМДП	Лекарственная субстанция	Гидрофильный порошок белого цвета
Масляная фаза	Масло ядер абрикосовых косточек	Основа масляной фазы	Содержит линолеовую (30–45%) и олеиновую (55–70%) кислоты
	α -токоферола ацетат	Разрыхлитель кожи и антиоксидант	Липофильная жидкость
	Докузат натрия	Переносчик ЛВ	Амфифильный анионный детергент
	Decaglyn PR-20	Эмульгатор	Липофильное поверхностно-активное вещество с гидрофильно-липофильным балансом 3,2

Таблица 2

Изменения в составах микроэмульсионной композиции с ГМДП по сравнению с базовым составом
Changes in microemulsion compositions with GMDP compared with the base composition

Номер состава	Водная фаза	Масляная фаза
2	Уменьшение объема очищенной воды в 1,9 раза	Увеличение объема 1,7 раза
3	Раствор 0,5% додецилсульфата натрия	Аналогично базовому составу
4	Раствор 0,9% натрия хлорида	Аналогично базовому составу
5	Аналогично базовому составу	Увеличение содержания докузата натрия с 15 до 20%
6	Отвар коры дуба (концентрация галловой кислоты $2,60 \pm 0,18\%$, $n = 5$)	Увеличение содержания докузата натрия с 15 до 20%

Таблица 3

Относительное количество ГМДП (%), прошедшее через неконсервированную кожу кролика, для ТТС различного состава
Relative amount of GMDP (%), passed through unreserved rabbit skin, for TTS of various composition

Номер микроэмульсионной композиции	Относительное количество $\omega_{\text{отн}(i,j)}$
2	$\omega_{\text{отн}(1,2)} = 0,62 \pm 0,24$
3	$\omega_{\text{отн}(1,3)} = 0,85 \pm 0,14$
4	$\omega_{\text{отн}(1,4)} = 0,68 \pm 0,05$
5	$\omega_{\text{отн}(1,5)} = 1,44 \pm 0,30$
6	$\omega_{\text{отн}(5,6)} = 1,16 \pm 0,19$
	$\omega_{\text{отн}(1,6)} = 1,67 \pm 0,26$

эмульсионной композиции за 24 часа *in vitro* в относительных величинах.

Изменения базовой микроэмульсионной композиции в случае составов № 2, 3 и 4 не привели к увеличению выхода ГМДП из ТТС через неконсервированную кожу кролика.

Для ТТС с микроэмульсионной композицией № 5, в которой концентрация переносчика докузата натрия в масляной фазе составила 20%, наблюдали увеличение трансдермального переноса ГМДП на 44% по сравнению с базовым составом № 1, содержащим 15% того же переносчика. Использование в качестве дисперсной фазы микроэмульсии водного извлечения коры дуба (состав № 6) позволило дополнительно увеличить чрескожную диффузию ГМДП по сравнению с составом № 5 еще на 16%.

Таким образом, одновременное повышение содержания докузата натрия в масляной фазе до 20% и использование водного извлечения коры дуба (состав № 6) привело к увеличению чрескожного переноса ГМДП на 67% по сравнению с базовым составом.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Исследовано влияние изменения состава и соотношения фаз микроэмульсионных композиций на

диффузию ГМДП из ТТС через неконсервированную кожу кролика *in vitro*.

Разработанный состав микроэмульсионной композиции, содержащий 20% докузата натрия в масляной фазе и отвар коры дуба в качестве водной фазы, позволил увеличить трансдермальный перенос ГМДП примерно на 70% по сравнению с базовым составом, использованным нами при разработке ряда ТТС [8–10].

Для корректной оценки результатов разных серий экспериментов *in vitro* с биологическими объектами целесообразно введение относительных показателей.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The authors declare no conflict of interest.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Marwah H, Garg T, Goyal AK, Rath G. Permeation enhancer strategies in transdermal drug delivery. *Journal Drug Delivery*. 2016; 23: 564–578. doi: 10.3109/10717544.2014.935532.
2. Huzill JT, Sivaloganathan S, Kohandel M, Foldvari M. Drug delivery through the skin: molecular simulations of barrier lipids to design more effective noninvasive dermal and transdermal delivery systems for small molecules, biologics, and cosmetics. www.wiley.com/wires/nanomed.
3. Otto A, du Plessis J, Wiechers JW. Formulation effects of topical emulsions on transdermal and dermal delivery. *International Journal Cosmetic Science*. 2009; 31 (1): 1–19. doi: 10.1111/j.1468-2494.2008.00467.x.
4. Kogan A, Garti N. Microemulsions as transdermal drug delivery vehicles. *Advances in Colloid and Interface Science*. 2006; 123–126: 369–385. doi: 10.1016/j.cis.2006.05.014.
5. Azeem A, Khan ZI, Aqil M, Ahmad FJ, Khar RK, Talegaonkar S. Microemulsions as a surrogate carrier for dermal drug delivery. *Drug Development and Industrial Pharmacy*. 2009; 35 (5): 525–547. doi: 10.1080/03639040802448646.
6. Lopes LB. Overcoming the cutaneous barrier with microemulsions. *Pharmaceutics*. 2014; 6 (1): 52–77. doi: 10.3390/pharmaceutics6010052.

7. Heuschkel S, Goebel A, Neubert RH. Microemulsions – modern colloidal carrier for dermal and transdermal drug delivery. *Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2008; 97 (2): 603–631. doi.org/10.1002/jps.20995.
8. Кузнецова ЕГ, Курьлева ОМ, Саломатина ЛА, Севастьянов ВИ. Экспериментальное исследование диффузии иммуномодулятора Галавит® в модельной системе. *Разработка и регистрация лекарственных средств*. 2020; 9 (1): 92–97. Kuznetsova EG, Kuryleva OM, Salomatina LA, Sevastyanov VI. Eksperimental'noe issledovanie diffuzii immunomodulyatora Galavit® v model'noj sisteme. *Razrabotka i registraciya lekarstvennyh sredstv*. 2020; 9 (1): 92–97. doi: 10.33380/2305-2066-2020-9-1-92-97. (in Russ., English abstract).
9. Ryzhikova VA, Tikhobayeva AA, Salomatina LA, Kursakov SV, Kuznetsova EG, Kuryleva OM, Sevastyanov VI. Effect of the transfer activator on functional properties of the bromocain matrix transdermal therapeutic systems. *Inorganic Materials: applied research*. 2014; 5 (5): 498–503. doi: 10.1134/s2075113314050177.
10. Кузнецова ЕГ, Рыжикова ВА, Саломатина ЛА, Севастьянов ВИ. Исследование характеристических параметров микроэмульсионной композиции для трансдермальной доставки инсулина. *Разработка и регистрация лекарственных средств*. 2017; 2 (19): 34–40. Kuznetsova EG, Ryzhikova VA, Salomatina LA, Sevastyanov VI. Issledovanie harakteristicheskikh parametrov mikroemul'sionnoj kompozicii dlya transdermal'noj dostavki insulina. *Razrabotka i registraciya lekarstvennyh sredstv*. 2017; 2: 66–72. (In Russ., English abstract).
11. Date AA, Patravale VB. Microemulsions: applications in transdermal and dermal delivery. *Critical Reviews in Therapeutic Drug Carrier Systems*. 2007; 24 (6): 547–596. doi: 10.1615/critrevtherdrugcarriersyst.v24.i6.20
12. Курсаков СВ, Кузнецова ЕГ, Курьлева ОМ, Саломатина ЛА, Гурьянова СВ, Борисова ОЮ и др. Разработка и валидация методики определения глюкозаминилмурамилдипептида в водных растворах методом высокоэффективной жидкостной хроматографии. *Иммунология*. 2020, 41 (1): 74–82. Kursakov SV, Kuznetsova EG, Kuryleva OM, Salomatina LA, Gurjanova SV, Borisova OJu I dr. Razrabotka i validaciya metodiki opredeleniya glyukozaminilmuramildipeptida v vodnyh rastvorah metodom vysokoeffektivnoj zhidkostnoj hromatografii. *Immunologiya*. 2020, 41 (1): 74–82. (In Russ., English abstract).
13. Государственный реестр лекарственных средств 2020 г. Gosudarstvennyj reestr lekarstvennyh sredstv 2020 g. (In Russ.).
14. Хаитов РМ, Пинегин БВ, Андропова ТМ. Отечественные иммуностропные лекарственные средства последнего поколения и стратегия их применения. *Лечащий врач*. 1998; 4: 46–51. Haitov RM, Pinegin BV, Andronova TM. Otechestvennyye immunotropnyye lekarstvennyye sredstva poslednego pokoleniya i strategiya ih primeneniya. *Lechashhij vrach*. 1998; 4: 46–51. (In Russ.).
15. Шепель ВС. О составлении смесей растительных масел для косметических композиций [Электронный ресурс] – http://www.tusheflora.ru/review/publications/2010/o_sostavlenii_smesej_rastitelnih_masel_dlya_kosmeticheskikh_kompozitsij/, свободный. Shepel' VS. O sostavlenii smesej rastitel'nyh masel dlya kosmeticheskikh kompozitsij [Elektronnyy resurs] – http://www.tusheflora.ru/review/publications/2010/o_sostavlenii_smesej_rastitelnih_masel_dlya_kosmeticheskikh_kompozitsij/, svobodnyy. (In Russ.).
16. Быкова СФ, Давиденко ЕК, Ефименко СГ. Перспективы развития сырьевой базы производства новых типов пищевых растительных масел. *Масла и жиры*. 2014; 1: 20–25. Bykova SF, Davidenko EK, Efimenko SG. Perspektivy razvitiya syr'evoy bazy proizvodstva novyh tipov pishchevyh rastitel'nyh masel. *Masla i zhiry*. 2014; 1: 20–25. (In Russ.).
17. Хохленкова НВ. Разработка промышленной технологии салфеток с густым экстрактом коры дуба и натрия альгинатом. *Вестник фармации*. 2013; 2 (60): 40–47. Hohlenkova NV. Razrabotka promyshlennoj tekhnologii sal'fetok s gustym ekstraktom kory duba i natriya al'ginatom *Vestnik farmacii*. 2013; 2 (60): 40–47 (In Russ.).

*Статья поступила в редакцию 30.06.2020 г.
The article was submitted to the journal on 30.06.2020*