

# О ВОЗМОЖНОСТИ ТЕРАПЕВТИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ ПОСЛЕ ОКОНЧАНИЯ АППЛИКАЦИИ ТРАНСДЕРМАЛЬНОЙ СИСТЕМЫ ДОСТАВКИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ВЕЩЕСТВ

Е.Г. Кузнецова<sup>1</sup>, О.М. Курьлева<sup>1</sup>, Л.А. Саломатина<sup>1</sup>, С.В. Курсаков<sup>2</sup>, В.Ю. Белов<sup>1, 2</sup>,  
З.З. Гоникова<sup>1</sup>, Ю.Б. Басок<sup>1</sup>, В.И. Севастьянов<sup>1</sup>

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

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

**Введение.** По мере развития научных знаний об особенностях структуры и функциональных свойств кожи стало понятно, что при чрескожном введении существует вероятность накопления лекарственных веществ в глубоких слоях дермы с последующей их диффузией в кровоток даже после снятия трансдермальной терапевтической системы (ТТС). **Целью** данной работы явилось установление наличия остаточного количества лекарственного вещества в коже животного после применения трансдермальной терапевтической системы. **Материалы и методы.** Для исследования выбраны две разработанные ранее ТТС, содержащие отечественные лекарственные субстанции: аминоксидигидрофталазиндион натрия (иммуномодулятор) и диацетат бис(1-винилимидазол-N) цинка (антидот угарного газа). Исследование проводили на кроликах-самцах породы Шиншилла массой 2,5–3 кг. Для каждой субстанции было выполнено пять серий экспериментов: непосредственно после открепления ТТС, через 4 часа, одну, две и три недели после удаления лекарственной формы. Для определения остаточного количества лекарственных веществ в коже были использованы методы высокоэффективной жидкостной хроматографии и атомно-адсорбционного анализа. **Результаты.** В кожном лоскуте, контактировавшем с ТТС аминоксидигидрофталазиндиона натрия в течение 24 часов, сразу после ее открепления присутствовало 0,516 мг лекарственного вещества. На протяжении последующих двух недель наблюдалось снижение содержания лекарственного вещества в коже, причем существенное уменьшение количества иммуномодулятора происходило уже в первые 4 часа и составило 0,41 мг. В кожном лоскуте, контактировавшем с ТТС диацетат бис(1-винилимидазол-N) цинка в течение 24 часов, сразу после ее открепления лекарственное вещество присутствовало в количестве примерно 1 мг. Через 4 часа после удаления ТТС количество активного вещества в коже практически не изменилось. Через одну и две недели количество антидота незначительно снижалось и составило ~0,7 мг и ~0,25 мг соответственно. **Заключение.** Полученные результаты по чрескожному введению аминоксидигидрофталазиндиона натрия показали, что кожа может выступать в качестве депо лекарственного вещества и пролонгировать его действие даже после снятия ТТС. В случае с диацетат бис(1-винилимидазол-N) цинка такого эффекта обнаружено не было, что связано, по-видимому, с разной растворимостью исследуемых лекарственных веществ в биоткани.

*Ключевые слова:* трансдермальная терапевтическая система, остаточное количество лекарственного вещества, кожа.

**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

# ON THE POSSIBILITY OF THERAPEUTIC ACTION AFTER TRANSDERMAL PATCH APPLICATION

E.G. Kuznetsova<sup>1</sup>, O.M. Kuryleva<sup>1</sup>, L.A. Salomatina<sup>1</sup>, S.V. Kursakov<sup>2</sup>, V.Yu. Belov<sup>1, 2</sup>, Z.Z. Gonikova<sup>1</sup>, Yu.B. Basok<sup>1</sup>, V.I. Sevastianov<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Shumakov National Medical Research Center of Transplantology and Artificial Organs, Moscow, Russian Federation

<sup>2</sup> Institute of Biomedical Science and Technology, Moscow, Russian Federation

**Background.** As scientific knowledge about the peculiarities of the structure and functional properties of the skin increased, it became clearer that during transdermal administration, drug may accumulate in the deep layers of the dermis and subsequently get diffused into the bloodstream even after the transdermal therapeutic system (TTS), also called transdermal patch, had been removed. **Objective:** to quantify active drug substances remaining in an animal skin after TTS application. **Materials and methods.** Two previously developed transdermal patches containing Russian-made drug substances were chosen for the study: aminodihydrophthalazinedione sodium (immunomodulator) and bis(1-vinylimidazole-N) zinc diacetate (antidote for carbon monoxide). The study was performed on male Chinchilla rabbits weighing 2.5–3 kg. Five series of experiments were performed for each substance: immediately after removal of the patch, 4 hours later, at week 1, 2 and 3 after removal. High-performance liquid chromatography and atomic absorption spectroscopy methods were used to quantify residual drug substances left in the skin. **Results.** In the skin flap that was in contact with the aminodihydrophthalazinedione sodium TTS for 24 hours, 0.516 mg of the drug was detected immediately after removal of the patch. Over the next two weeks, the drug substance in the skin decreased with the immunomodulator significantly reducing to 0.41 mg in the first 4 hours. In the skin flap that had been in contact with zinc bis(1-vinylimidazole-N) diacetate for 24 hours, about 1 mg of the drug was present immediately after patch removal. Four hours after removal of the transdermal patch, the quantity of active substance in the skin remained practically unchanged. At week 1 and 2, the quantity of the antidote decreased slightly to ~0.7 mg and ~0.25 mg, respectively. **Conclusion.** For transdermal application of aminodihydrophthalazinedione sodium, the skin can act as a drug depot and prolong the effect of this drug even after the transdermal patch had been removed. No such effect was found in the case of bis(1-vinylimidazole-N) zinc diacetate, which is apparently due to the different solubility of the drugs in the biotissue.

*Keywords:* transdermal therapeutic system, residual drug, skin.

## ВВЕДЕНИЕ

Одним из преимуществ трансдермальных терапевтических систем (ТТС) перед традиционными способами введения лекарственных веществ (ЛВ) считается немедленное прекращение действия препарата после удаления ТТС с кожи пациента, которое позволяет предотвратить развитие ряда побочных действий лекарственного вещества и избежать передозировки препарата [1, 2].

Однако по мере развития научных знаний об особенностях структуры и функциональных свойств кожи стало понятно, что при чрескожном введении существует вероятность накопления лекарственных веществ в глубоких слоях дермы с последующей их диффузией в кровотоки даже после снятия ТТС. Например, фентанил, как липофильный препарат, хорошо всасывается в подкожно-жировую клетчатку и остается в ней почти сутки после удаления трансдермальной терапевтической системы с кожи пациента [3]. Других исследований последствий ТТС в открытой печати нами не обнаружено. Следует заметить, что данные, полученные при изучении остаточного количества лекарственного вещества в

коже после окончания его трансдермального введения, могут внести существенные изменения в схему применения ТТС.

Целью данной работы явилось установление наличия остаточного количества лекарственного вещества в коже животного после применения ТТС.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Для исследования количества ЛВ в коже после прекращения аппликации трансдермальной терапевтической системы были выбраны две разработанные ранее ТТС [4, 5], содержащие отечественные лекарственные субстанции:

- 1) аминоксидогидрофталазиндион натрия (торговое название Галавит, ООО «СЭЛВИМ»); молекулярная масса 206 Да;
- 2) диацетат бис(1-винилимидазол-N) цинка (торговое название Ацизол, Иркутский институт химии им. А.Е. Фаворского); молекулярная масса 372 Да.

Так как оба лекарственных вещества являются гидрофильными, то они вводились в ТТС в составе эмульсионных композиций «вода в масле». Такой подход связан с тем, что межклеточное пространство

эпидермального барьера, представленное сложной липидной смесью, является основным путем трансдермального проникновения для большинства соединений [6].

При изготовлении лабораторных образцов ТТС были использованы вспомогательные вещества и материалы, разрешенные к медицинскому применению.

В состав микроэмульсионных композиций с ЛВ входили следующие компоненты: вода очищенная (ФС 42-2620-97), 0,9% раствор натрия хлорида (ОАО НПК «ЭСКОМ», Россия), додецилсульфат натрия (AppliChem Panreac, Испания), масло ядер абрикосовых косточек (Desert Whale Jojoba Company Ltd., США),  $\alpha$ -токоферола ацетат (BASF SE, Германия), докузат натрия (Sigma, США), эмульгатор Decaglyn PR-20 (Nikko Chemicals Co., Ltd, Япония). Для создания ТТС использовали эластичный микрогубчатый материал Foam tape 9773 (3M, США), сорбирующую основу ПАЛВ-01 (ООО «Группа компаний Пальма», Россия), пленку Skotchpak 9730 (3M, США).

Также были использованы следующие реактивы: этилендиаминтетрауксусная кислота (ЭДТА) (Sigma, США), ацетилцистеин (Sigma, США), папаин (Sigma, США), государственный стандартный образец водного раствора ионов цинка (ГСО 7837-2000), фильтры шприцевые (Agilent, cellulose acetate 0,45  $\mu$ m, 25 mm).

Оборудование, использованное в работе: диспергатор (Heidolph D1AX 900, Германия); ультразвуковой гомогенизатор (Heilscher UIS250V, Германия); весы аналитические (GH-200 AND, Япония); центрифуга (Hettich Rotina 38R, Германия); жидкостный хроматограф (Agilent 1200, США), снабженный УФ-детектором, автосамплером, дегазатором и термостатом колонок; мешалка с нагревом (IKA RT10, Германия); атомно-адсорбционный анализатор (Analyst A100, Perkin Elmer).

### Методика проведения исследований

Исследование проводили на кроликах-самцах породы Шиншилла массой 2,5–3 кг.

Животные были получены из питомника ООО «КролИнфо». Производитель предоставил ветеринарное свидетельство последнего контроля здоровья. Все экспериментальные животные разведены специально и ранее не участвовали в исследованиях. Карантин составил 14 дней. 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).

Аппликацию лабораторных образцов ТТС проводили на предварительно выбранные участки кожи спины кролика у основания шеи.

Для каждой лекарственной субстанции было проведено пять серий экспериментов: исследование содержания ЛВ в коже сразу после открепления ТТС, через 4 часа, одну, две и три недели после удаления лекарственной формы. После того как кролики были выведены из эксперимента с использованием препаратов «Золетил 100» (Virbac Sante Animale, Франция) и «Рометар» (Bioveta, Чехия), забирали кожный лоскут с того места спины, где была наклеена лекарственная форма.

### Методика определения остаточного количества лекарственных веществ в коже

Подкожно-жировую клетчатку (ПЖК) отделяли от дермы и все измельчали. Растворение кожи и подкожно-жировой клетчатки проводили отдельно при 60 °С и постоянном перемешивании в растворе 0,2 М фосфатного буфера с добавлением ЭДТА, ацетилцистеина и папаина.

Количество диацетат бис(1-винилимидазол-N) цинка в растворе определяли методом атомно-адсорбционной спектроскопии. Так как молекула ацизола содержит ион цинка ( $C_{14}H_{18}N_4O_4Zn$ ), для построения калибровочной кривой использовали ГСО 7837-2000 водного раствора ионов цинка. Коэффициент пересчета концентрации цинка на концентрацию ЛВ составляет 5,7.

Количество аминодигидрофталазиндиона натрия в растворе определяли по разработанной нами ранее методике высокоэффективной жидкостной хроматографии [7].

Раствор кожи объемом 600 мкл вносили в центрифужную микропробирку вместимостью 2,0 мл, прибавляли 200 мкл 50% водного раствора (об.) трифторуксусной кислоты. Смесь перемешивали в течение 2 мин и центрифугировали со скоростью 6000 об/мин в течение 10 мин. 500 мкл надосадочной жидкости переносили в микровиалу объемом 1,5 мл, прибавляли 55 мкл 50% раствора (масс.) гидроксида калия и перемешивали.

Хроматографическое определение проводили в следующих условиях: хроматографическая колонка Mediterranean Sea 18, 25  $\times$  0,46 см, 5 мкм (Teknokroma Analitica SA, Испания) с предколонкой размером 8  $\times$  4 мм, заполненной тем же сорбентом. Подвижная фаза: ацетонитрил – 0,015% водный раствор (об.) трифторуксусной кислоты, рН = 2,5 (15 : 85). Подвижную фазу предварительно фильтровали и дегазировали на устройстве для фильтрования под вакуумом. Скорость потока подвижной фазы: 0,8 мл/мин. Режим элюирования: изократический. Температура

термостата колонки: 25 °С. Объем вводимой пробы: 10 мкл. Длина волны детектирования: 221 нм. Время удерживания: около 11,7 мин. Продолжительность хроматографирования: 16 мин. Нижний предел количественного определения аминодигидрофталазиндиона натрия: 50 нг/мл. Диапазон линейности методики: 50–2000 нг/мл.

### **Определение количества диацетат бис(1-винилимидазол-N) цинка в ТТС после аппликации**

После аппликации образцы ТТС разрезали на несколько частей, помещали в коническую колбу объемом 250 мл и заливали 150 мл дистиллированной воды. Извлечение ЛВ из ТТС проводили на кипящей водяной бане в течение 1 часа. Повторяли данное извлечение еще 2 раза. Затем отфильтровывали через бумажный фильтр в мерную колбу объемом 1000 мл и доводили до метки дистиллированной водой. Далее полученный раствор разводили в соотношении 1 : 25. Количество диацетат бис(1-винилимидазол-N) цинка определяли в растворах спектрофотометрическим методом в максимуме спектра поглощения 225 ± 2 нм, используя следующую формулу:

$$x = \frac{D_x \times m \times 25}{D_0},$$

где  $D_x$  – оптическая плотность испытуемого раствора;  $D_0$  – оптическая плотность контрольного образца;  $m$  – масса диацетат бис(1-винилимидазол-N) цинка, взятая для приготовления контрольного образца, г; 25 – коэффициент разведения.

Для приготовления контрольного образца 0,015 г диацетат бис(1-винилимидазол-N) цинка помещали в мерную колбу объемом 1000 мл и доводили дистиллированной водой до метки.

### **Определение количества аминодигидрофталазиндиона натрия в ТТС после аппликации**

После аппликации образцы ТТС разрезали на несколько частей и помещали в коническую колбу объемом 250 мл. Заливали 0,5% водно-спиртовым (1 : 1) раствором додецинсульфата натрия (150 мл). Высвобождение ЛВ в раствор проводили при температуре 60 °С и постоянном перемешивании на магнитной мешалке с нагревом в течение 1 часа 45 минут. Затем отфильтровывали раствор через бумажный фильтр в мерную колбу объемом 500 мл. И повторяли данное извлечение еще 1 раз. Далее доводили объем в колбе до метки 0,5% водно-спиртовым (1 : 1) раствором додецинсульфата натрия. Количество аминодигидрофталазиндиона натрия определяли в растворах

спектрофотометрическим методом в максимуме спектра поглощения 294 ± 2 нм, используя формулу:

$$x = \frac{D_x \times 10 \times 500}{D_0},$$

где  $D_x$  – оптическая плотность испытуемого раствора;  $D_0$  – оптическая плотность контрольного образца; 10 – концентрация контрольного раствора аминодигидрофталазиндиона натрия, мг/мл; 500 – объем испытуемого раствора, мл.

Статистическую обработку полученных результатов проводили с помощью программного обеспечения Microsoft Office Excel 2010.

### **РЕЗУЛЬТАТЫ**

Аппликация ТТС в каждой серии экспериментов длилась 24 часа. Количество лекарственного вещества в пластырях составляло 100 и 20 мг для антидота угарного газа и иммуномодулятора соответственно.

Для обеих исследуемых субстанций были проведены исследования количества лекарственного вещества, оставшегося в ТТС после открепления.

Так, количество иммуномодулятора в ТТС после аппликации составило 8,4 ± 2,8 мг. Следовательно, из пластыря за 24 часа эксперимента в кожу поступило ~11,6 мг ЛВ. По результатам изучения фармакокинетики аминодигидрофталазиндиона натрия в крови кролика при его чрескожном введении было установлено, что время выхода на плато концентрации лекарственного вещества на фармакокинетической кривой составило около 4 часов [7].

Нами было сделано предположение, что кожа может накапливать активное вещество, которое будет продолжать поступать в кровоток даже после снятия ТТС с кожи и может компенсировать временную задержку начала действия трансдермальной лекарственной формы. Таким образом, время, необходимое для достижения постоянной концентрации ЛВ в крови, должно быть учтено при замене пластыря в случае его длительного применения.

В табл. 1 представлено количество иммуномодулятора, содержащееся в коже и подкожно-жировой клетчатке кроликов на разных сроках после удаления ТТС.

Как видно из таблицы, в кожном лоскуте, контактировавшем с ТТС в течение 24 часов, сразу после ее открепления присутствует 0,516 мг аминодигидрофталазиндиона натрия. На протяжении последующих двух недель наблюдается снижение содержания ЛВ в коже, причем существенное уменьшение количества иммуномодулятора происходит уже в первые 4 часа и составляет 0,41 мг. Данная величина может быть терапевтически значимой в случае трансдермального введения, учитывая небольшую суточную дозу препарата Галавит® (25 мг, перорально) [8].

Таблица 1

**Количество аминодигидрофталазиндиона натрия в коже и подкожно-жировой клетчатке кроликов на разных сроках после открепления ТТС**

**Quantity of residual aminodihydrophthalazinedione sodium in the skin and subcutaneous tissue of rabbits at different times after removal of the transdermal patch**

| Объект исследования | Количество лекарственного вещества после открепления ТТС (мг) |                      |                        |                        |
|---------------------|---|----------------------|------------------------|------------------------|
|                     | Сразу (n = 3)   | Через 4 часа (n = 3) | Через 1 неделю (n = 3) | Через 2 недели (n = 2) |
| Кожа                | 0,51 ± 0,02   | 0,10 ± 0,002         | 0,013 ± 0,005          | 0,0021 ± 0,0004        |
| ПЖК                 | 0,006 ± 0,003   | 0,005 ± 0,002        | 0,005 ± 0,001          | 0,0013 ± 0,0005        |

Таблица 2

**Остаточное количество диацетат бис(1-винилимидазол-N) цинка в коже и подкожно-жировой клетчатке кроликов на разных сроках после открепления ТТС**

**Quantity of residual bis(1-vinylimidazole-N) zinc diacetate in the skin and subcutaneous tissue of rabbits at different times after removal of the transdermal patch**

| Объект исследования | Количество лекарственного вещества после открепления ТТС (мг) |                      |                        |                        |
|---------------------|---|----------------------|------------------------|------------------------|
|                     | Сразу (n = 3)   | Через 4 часа (n = 3) | Через 1 неделю (n = 3) | Через 2 недели (n = 2) |
| Кожа                | 0,92 ± 0,01   | 0,89 ± 0,03          | 0,63 ± 0,02            | 0,19 ± 0,05            |
| ПЖК                 | 0,06 ± 0,03   | 0,06 ± 0,02          | 0,05 ± 0,08            | 0,04 ± 0,03            |

Результаты, полученные в ходе исследования содержания иммуномодулятора в коже, необходимо принимать во внимание при разработке схемы применения ТТС аминодигидрофталазиндиона натрия.

Аналогичная серия экспериментов была проведена для ТТС с антидотом угарного газа. Количество активного вещества в ТТС диацетат бис(1-винилимидазол-N) цинка после аппликации у кролика составило 28,1 ± 4,3 мг. Таким образом, из лекарственной формы поступило в кожу около 70 мг. При этом в каждом лоскуте, контактировавшем с ТТС 24 часа, сразу после ее открепления активное вещество диацетат бис(1-винилимидазол-N) цинка присутствовало в количестве примерно 1 мг (табл. 2).

Через 4 часа после удаления ТТС количество лекарственного вещества в коже и подкожно-жировой клетчатке практически не изменилось, в отличие от результата, полученного в ту же временную точку

исследования кожи после аппликации ТТС иммуномодулятора. Через одну и две недели количество антидота незначительно снижалось и составило ~0,7 мг и ~0,25 мг соответственно. Таким образом, количество выводимого из кожи активного вещества в неделю, равное 0,3–0,4 мг, является ничтожно малым в сравнении с необходимой суточной дозой препарата (120 мг перорально) и не может оказывать значимого терапевтического действия [9].

Через 3 недели после открепления трансдермальной терапевтической системы для обоих ЛВ количество активного вещества в коже было на уровне нижнего предела чувствительности используемых количественных методов.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В ходе данной работы были проведены исследования остаточного количества иммуномодулятора и антидота угарного газа в коже животного и в трансдермальных терапевтических системах после 24-часовой аппликации. Полученные результаты по чрескожному введению аминодигидрофталазиндиона натрия показали, что кожа может являться депо ЛВ и пролонгировать его действие даже после снятия ТТС, компенсируя временную задержку начала действия следующего пластыря. В случае с диацетат бис(1-винилимидазол-N) цинка подобного эффекта обнаружено не было, что связано, по-видимому, с разной растворимостью исследуемых лекарственных веществ в биоткани.

Таким образом, при проведении доклинических исследований трансдермальных систем доставки при разработке схемы применения лекарственной формы необходимо учитывать возможное накопление лекарственного вещества в слоях кожи в концентрациях, оказывающих терапевтическое действие.

*Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.*

*The authors declare no conflict of interest.*

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Варпаховская И. Новые системы доставки лекарственных средств. *Ремедиум*. 1999; 2: 62–70. *Varpahovskaya I. Novye sistemy dostavki lekarstvennykh sredstv. Remedium*. 1999; 2: 62–70.
2. Лосенкова СО. Трансдермальные терапевтические системы. *Экспериментальная и клиническая фармакология*. 2008; 71 (6): 54–57. *Losenkova SO. Transdermal'nye terapevticheskie sistemy. Eksperimental'naya i klinicheskaya farmakologiya*. 2008; 71 (6): 54–57. doi: 10.30906/0869-2092-2008-71-6-54-57.
3. Pro-palliativ.ru [Internet]. Савва Н. Фентанил и фентаниловый пластырь в паллиативной практике детского обезбоживания [опубликовано 31 августа 2018]. Доступно: <https://pro-palliativ.ru/blog/fentanil->

- i-fentanilovyj-plastyr-v-palliativnoj-praktike-detskogo-obezbolivaniya. Savva N. Fentanil i fentanilovyj plastyr' v palliativnoj praktike detskogo obezbolivaniya [opublikovano 31 avgusta 2018]. Dostopno: <https://pro-palliativ.ru/blog/fentanil-i-fentanilovyj-plastyr-v-palliativnoj-praktike-detskogo-obezbolivaniya>.
4. Севастьянов ВИ, Саломатина ЛА, Кузнецова ЕГ, Серегина МВ, Басок ЮБ. Трансдермальная лекарственная форма ацизола – антидота угарного газа. *Перспективные материалы*. 2008; 6: 55–59. Sevast'yanov VI, Salomatina LA, Kuznecova EG, Seregina MV, Basok YB. Transdermal'naya lekarstvennaya forma acizola – antidota ugarного газа. *Perspektivnye materialy*. 2008; 6: 55–59.
  5. 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. Kuznecova EG, Kuryleva OM, Salomatina LA, Sevast'yanov VI. Jeksperimental'noe issledovanie diffuzii immunomoduljatora Galavit® v model'noj sisteme. *Razrabotka i registracija lekarstvennyh sredstv*. 2020; 9 (1): 92–97. [In Russ, English abstract]. doi: 10.33380/2305-2066-2020-9-1-92-97.
  6. El Maghrabya GM, Barryc BW, Williamsd AC. Liposomes and skin: From drug delivery to model membranes. *European journal of pharmaceutical sciences*. 2008; 34: 203–222. doi: 10.1016/j.ejps.2008.05.002.
  7. Кузнецова ЕГ, Курьлева ОМ, Саломатина ЛА, Курсаков СВ, Гоникова ЗЗ, Никольская АО, Севастьянов ВИ. Сравнительный анализ фармакокинетических параметров трансдермального и внутримышечного введений препарата Галавит®. *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. 2021; 23 (2): 114–121. Kuznecova EG, Kuryleva OM, Salomatina LA, Kursakov SV, Gonikova ZZ, Nikol'skaya AO, Sevast'yanov VI. Sravnitel'nyj analiz farmakokineticheskikh parametrov transdermal'nogo i vnutrimyshechnogo vvedenij preparata Galavit®. *Vestnik transplantologii i iskusstvennyh organov*. 2021; 23 (2): 114–121. [In Russ, English abstract]. doi: 10.15825/1995-1191-2021-2-114-121.
  8. Vidal.ru [Internet]. Галавит® (Galavit): инструкция по применению. Справочник лекарственных средств Vidal. Доступно: [https://www.vidal.ru/drugs/galavit\\_44378](https://www.vidal.ru/drugs/galavit_44378). Galavit® (Galavit): instrukciya po primeneniyu. Spravochnik lekarstvennyh sredstv Vidal. Dostupno: [https://www.vidal.ru/drugs/galavit\\_44378](https://www.vidal.ru/drugs/galavit_44378).
  9. Vidal.ru [Internet]. Ацизол® (Acyzol): инструкция по применению. Справочник лекарственных средств Vidal. Доступно: [https://www.vidal.ru/drugs/acyzol\\_28650](https://www.vidal.ru/drugs/acyzol_28650). Acizol® (Acyzol): instrukciya po primeneniyu. Spravochnik lekarstvennyh sredstv Vidal. Dostupno: [https://www.vidal.ru/drugs/acyzol\\_28650](https://www.vidal.ru/drugs/acyzol_28650).
- Статья поступила в редакцию 4.04.2022 г.  
The article was submitted to the journal on 4.04.2022*