

DOI: 10.15825/1995-1191-2019-1-135-141

## ИССЛЕДОВАНИЕ ВОЗМОЖНОСТИ ТРАНСДЕРМАЛЬНОГО ПЕРЕНОСА ЦИКЛОСПОРИНА НА МОДЕЛЬНЫХ СИСТЕМАХ

*Е.Г. Кузнецова, О.М. Курьлева, Л.А. Саломатина, В.Ю. Белов, В.И. Севастьянов*

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

**Цель.** Целью работы явилась разработка эмульсионной трансдермальной терапевтической системы (ТТС) циклоспорина и исследование диффузии лекарственного вещества из ТТС. **Материалы и методы.** Количественное определение циклоспорина в модельных средах проводили на жидкостном хроматографе Agilent 1100 G1311 со спектрофотометрическим детектором G1315B (Германия). Для изготовления эмульсионной матрицы использовали диспергатор Heidolph DIAX900 (Германия) и ультразвуковой гомогенизатор Heilscher UIS250V (Германия). Исследования диффузии циклоспорина из ТТС через мембрану Strat-M (25 мм в диаметре, Merck Millipore) проводили на анализаторе диффузии Copley (Великобритания). **Результаты.** С помощью разработанного метода высокоэффективной жидкостной хроматографии установлено, что количество циклоспорина, прошедшего за 24 часа через мембрану Strat-M из ТТС размером 10 см<sup>2</sup>, содержащей 173 мг субстанции, составило 5,9 мг. При этом расчетная концентрация в крови составляет ~ 50 нг/мл, что соответствует терапевтической поддерживающей концентрации в крови пациентов (50–75 нг/мл) после трансплантации органов. **Заключение.** В модельных экспериментах показана принципиальная возможность трансдермального переноса циклоспорина.

*Ключевые слова:* трансдермальная терапевтическая система, циклоспорин, мембраны Strat-M.

## THE CYCLOSPORINE TRANSDERMAL TRANSFER POSSIBILITY STUDY ON MODEL SYSTEMS

*E.G. Kuznetsova, O.M. Kuryleva, L.A. Salomatina, V.Yu. Belov, V.I. Sevastianov*

V.I. Shumakov National Medical Research Center of Transplantology and Artificial Organs of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation

**Aim:** to develop the emulsion transdermal therapeutic system (TTS) of cyclosporine and the research of its diffusion from TTS. **Materials and methods.** The quantitative evaluation of cyclosporine in model media was performed on liquid chromatograph Agilent 1100 G1311 with spectrophotometric detector G1315B (Germany). For the production of the emulsion matrix, the Heidolph DIAX900 disperser (Germany) and the ultrasonic homogenizer Hielscher UIS250V (Germany) were used. The cyclosporine diffusion from TTS through Strat-M membrane (25 mm in diameter, Merck Millipore) was studied using Copley diffusion analyser (Great Britain). **Results.** Using the developed method of micro-HPLC, it was established that the amount of cyclosporine passed through the Strat-M membrane over 24 hours from 10 sm<sup>2</sup> TTS, containing 173 mg of the substance, was 5.9 mg. The estimated blood concentration is ~ 50 ng/ml which corresponds to the therapeutic maintenance blood concentration during organ transplantation (50–75 ng/ml). **Conclusion.** The model studies demonstrate the possibility of the cyclosporine transdermal transfer.

*Key words:* transdermal drug delivery system, cyclosporine, Strat-M membrane.

### ВВЕДЕНИЕ

В последние десятилетия прогресс в области трансплантологии напрямую связан с разработкой и внедрением в клиническую практику иммуносуп-

рессивных препаратов, которые обеспечивают искусственное угнетение иммунитета, позволяя тем самым увеличить сроки выживаемости трансплантатов и пациентов [1]. Кроме того, данный класс ле-

**Для корреспонденции:** Кузнецова Евгения Геннадьевна. Адрес: 123182, Москва, ул. Щукинская, д. 1. Тел. (499) 193-86-62. E-mail: kuzeugenia@gmail.com

**For correspondence:** Kuznetsova Evgeniya Gennadievna. Address: 1, Shchukinskaya str., Moscow, 123182, Russian Federation. Tel. (499) 193-86-62. E-mail: kuzeugenia@gmail.com

карственных средств используется при лечении ряда аутоиммунных заболеваний, таких как ревматоидный артрит, тяжелые формы псориаза и атопического дерматита [2, 3].

Циклоспорин А является одним из широко используемых препаратов данной лекарственной группы. Он представляет собой липофильный циклический полипептид, выделенный из гриба *Tolypocladium inflatum*, который селективно действует на Т-лимфоциты. Блокируя активацию Т-хелперов-индукторов, циклоспорин А опосредованно ингибирует рост и деление цитотоксических и супрессорных Т-лимфоцитов, а также В-клеток. При этом препарат не нарушает гемопоэз и фагоцитоз [1].

Циклоспорин представляет собой циклический полипептид, состоящий из 11 аминокислот. *Международное и химическое название:* циклоспорин; цикло [[(E)-(2S, 3R, 4R)–3-гидрокси-4-метил-2-(метиламино) окт-6-еноил]—L-2-аминобутирил-N-метилглицил-N-метил-L-лейцил-L-валил-N-метил-L-лейцил-L-аланил-D-аланил-N-метил-L-лейцил-N-метил-L-лейцил-N-метил-L-валил]; Брутто-формула:  $C_{62}H_{111}N_{11}O_{12}$ . Молекулярная масса равна 1201 Да.

На сегодняшний день фармацевтическая промышленность выпускает несколько видов лекарственных форм циклоспорина: капли глазные, капсулы, концентрат для инъекций, раствор для приема внутрь.

Следует отметить, что циклоспорин при пероральном приеме имеет низкую биодоступность: так, для достижения в крови концентрации 50–75 нг/мл поддерживающая суточная доза составляет 2–6 мг/кг [2]. Необходимость регулярного применения таких высоких доз иммунодепрессанта влечет за собой развитие дозозависимых побочных реакций. Наиболее тяжелыми являются осложнения, связанные с поражением почек (повышение концентрации креатинина и мочевины в сыворотке крови, структурные изменения почки), сердечно-сосудистой системы (артериальная гипертензия), костно-мышечной системы (кратковременные мышечные спазмы, миалгии), развитие злокачественных новообразований. Кроме этого, часто возникают побочные действия со стороны желудочно-кишечного тракта, такие как тошнота, рвота, анорексия, боли в животе, диарея, гиперплазия десен, нарушение функции печени, реже – панкреатит.

С целью снижения риска развития данных реакций нами была предпринята попытка разработки трансдермальной терапевтической системы циклоспорина.

Применение трансдермальных систем позволяет доставлять лекарственное вещество непосредственно в кровоток, минуя желудочно-кишечный тракт (отсутствие эффекта первого прохождения через печень), тем самым повышая биодоступность препарата. Это, в свою очередь, ведет к снижению

дозы лекарственного вещества, а соответственно, и к минимизации побочных реакций при регулярном приеме.

Целью нашей работы явилась разработка эмульсионной трансдермальной терапевтической системы циклоспорина и исследование диффузии ЛВ из ТТС через мембрану Strat-M – аналог кожи животных или человека.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

### Реактивы и материалы

Для изготовления лабораторных образцов эмульсионных ТТС циклоспорина использовали: субстанцию циклоспорина (CYCLOSPORINE USP36, номер серии 1610531, срок годности: сентябрь 2020, Afine, Китай); транскутол (diethylene glycol monoethyl ether  $C_6H_{14}O_3$ , CAS 111-90-0, Sigma-Aldrich, USA); 10% масляный раствор  $\alpha$ -токоферол ацетата (PN 001153/01, ОАО «Марбиофарм»); докузатнатриевую соль (ДНС) ( $C_{20}H_{37}NaO_7S$ , ММ 444,56; CAS № 577-11-7, MCD Chemicals); 10% раствор токоферола ацетата (BASFSE) в масле абрикосовых ядер (Desert Whale Jojobacompany Ltd.); липофильный эмульгатор Nikkol Decaglyn PR-20 (полиглицерил-10-полирицинолеат, CAS № 29894-35-7, Nikko Chemicals CO., LTD); додецилсульфат натрия ( $C_{12}H_{25}NaO_4S$ , CAS 151-21-3, Panreac); TWEEN-80 (polyoxyethylene sorbitan monooleate, CAS 9005-65-6, ICN Biomedicals); сорбирующую основу – впитывающий элемент повязки ПАЛВ-01 (ООО «Группа Компаний Пальма», ТУ 9393-005-17168608-2004); покровный слой – эластичный микрогубчатый материал на основе вспененного поливинилхлорида с адгезивом (3M Foam tape 9773, 3M, США); подложку, толщина 76,2 мкм (3M 9720, 3M, США).

В работе также использовали воду очищенную (ФС 42-2620-97, дистиллятор ДЭ-10 и фильтр MILLIPORE SIMPAKOR®1); трифторуксусную кислоту (Sigma, lot BCBH2182V); ацетонитрил для хроматографии (Panreac, lot 0000589677); кислоту соляную ( $c(HCl) = 0,1$  моль/дм<sup>3</sup> стандарт-титр, ТУ 2642-001-33813273-97, ЗАО «Уралхиминвест»); фильтры шприцевые (Agilent, cellulose acetate 0,45  $\mu$ m, 25 mm).

Исследование диффузии циклоспорина из ТТС проводили через мембраны Strat-M (MercMillipore), 25 мм в диаметре.

### Оборудование

Перемешивание компонентов матрицы трансдермальной терапевтической системы циклоспорина проводили диспергатором Heidolph DIAX900 (Германия) и ультразвуковым гомогенизатором Heilscher UIS250V.

Для исследования диффузии циклоспорина из ТТС через мембрану использовали анализатор диффузии Copley (Великобритания).

Количественное определение циклоспорина в модельных средах проводили на жидкостном хроматографе Agilent 1100 G1311 со спектрофотометрическим детектором G1315B (Германия).

Также использовали весы лабораторные аналитические Vibra-AF-R220CE (Япония), деионизатор Millipore Simplicity UV F8EN62285 (Франция), магнитную мешалку с подогревом IKA RST basic (Германия).

Микрофотографии эмульсионных композиций с циклоспорином для ТТС были сделаны на люминесцентном инвертированном микроскопе TS-100 (Nikon, Япония), оснащенный цифровой фотокамерой Digital Sight DS-Vi1 (Nikon, Япония).

### Исследование диффузии циклоспорина в ячейках Франца

Динамику выхода циклоспорина из ТТС изучали в стеклянных диффузионных ячейках Франца, состоящих из верхней (донорской) и нижней (приемной) камер. Мембрану Strat-M, на которую сверху помещали ТТС циклоспорина, фиксировали между фланцами донорской и приемной камер диффузионной ячейки. Приемную камеру заполняли 0,5% раствором додецилсульфата натрия. Диффузионную ячейку помещали в анализатор диффузии, где термостатировали ее при температуре 32 °С при постоянном перемешивании. Отбор проб производили из стеклянного патрубка приемной камеры с последующим их исследованием методом ВЭЖХ.

### Метод ВЭЖХ для определения циклоспорина в водных растворах

#### Приготовление растворов

##### Элюент

Мерным цилиндром объемом 1 л отмеряли 250 мл ацетонитрила, добавляли 1 мл трифторуксусной кислоты и доводили объем раствора деионизированной водой до 1 л.

##### Исходный стандартный раствор циклоспорина

Около 100 мг (точная навеска) субстанции циклоспорина помещали в мерную колбу вместимостью 100 мл, приливали элюент, перемешивали и доводили объем раствора до метки. Концентрация раствора составила 1 мг/мл.

##### Стандартные калибровочные растворы

Для построения калибровочного графика готовили стандартные калибровочные растворы с концентрациями от 5 до 200 мкг/мл. Для этого исходный

стандартный раствор циклоспорина необходимого объема помещали в мерную колбу вместимостью 100 мл, приливали элюент, перемешивали, доводили до метки элюентом.

### Построение калибровочного графика

В инжектор хроматографа с помощью автосамплера последовательно вводили калибровочные растворы, начиная от раствора с низкой концентрацией.

Калибровочный график зависимости площади пика от концентрации циклоспорина в растворе приведен на рис. 1.

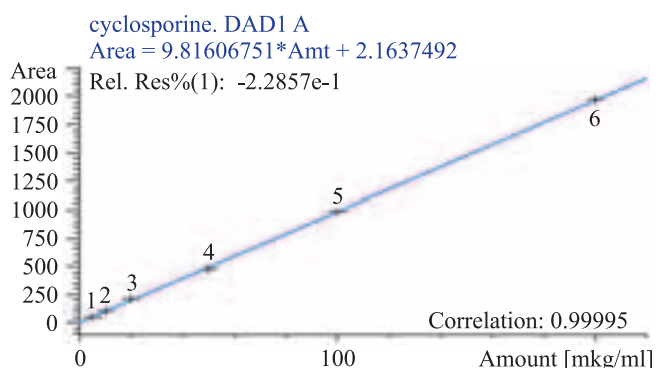


Рис. 1. Калибровочный график зависимости площади пика от концентрации циклоспорина

Fig. 1. The calibration of the peak area dependence on the cyclosporine concentration

### Хроматографические условия

Хроматографическое разделение проводили на колонке NF28948; 150 мм × 4,6 мм, упакованной фазой C8 с размером частиц 5 мкм. Подвижная фаза – смесь (ацетонитрил : вода : трифторуксусная кислота) в соотношении 250 : 750 : 1, скорость потока – 0,8 мл/мин. Подвижную фазу предварительно фильтровали и дегазировали на устройстве для фильтрации под вакуумом. Температура термостата колонки 80 °С.

Детектирование осуществляли при длине волны 210 нм, соответствующей максимуму поглощения циклоспорина. Время хроматографирования 10 мин. Время удерживания циклоспорина: 8,2 мин. Объем вводимой пробы 5 мкл.

Регистрация и обработка хроматографических данных выполнены с помощью программного обеспечения Chem Station версия B.01.03 (Agilent Technologies, США).

### Пригодность хроматографической системы

Хроматографическую систему считали пригодной, если выполнялись следующие условия:

- относительное среднее квадратичное отклонение площади пика (ОСКО) циклоспорина, рассчитан-

ное для 5 повторных вводов стандартного раствора, должно быть  $\leq 2\%$ ;

- готовили два стандартных раствора из различных исходных стандартных растворов; один из приготовленных стандартных растворов принимали за образец и определяли содержание, используя другой стандартный раствор в качестве стандарта; отношение найденного количества к теоретическому должно находиться в пределах от 98 до 102%.

Результаты проверки пригодности хроматографической системы приведены в табл. 1 и 2: расчет относительного среднеквадратичного отклонения площади пика циклоспорина и отношения найденного количества циклоспорина к теоретическому количеству.

Нижний предел обнаружения составил 50 нг/мл, симметрия пиков лежит в пределах 0,9–1,0 ед., число теоретических тарелок 9520. Таким образом, хроматографическая система пригодна для определения циклоспорина в модельных растворах.

На рис. 2 представлена хроматограмма стандартного раствора с концентрацией 200 мкг/мл.

**Пробоподготовка исследуемых растворов**

Растворы из приемных камер диффузионных ячеек фильтровали с помощью нейлоновых шприцевых фильтров диаметром 4 мм и порами 0,45 мкм и помещали в виалы для ВЭЖХ.

**Статистическая обработка результатов**

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 [4].

**РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ**

Были разработаны два состава эмульсионных ТТС циклоспорина. Растворители, эмульгаторы, активаторы переноса циклоспорина подбирались с учетом растворимости ЛВ.

Таблица 1

**Расчет относительного среднеквадратичного отклонения площади пика циклоспорина**  
**The calculation of the relative standard deviation of the cyclosporine peak area**

№ п/п	S, мВ·мин	S <sub>ср.</sub> , мВ·мин (n = 5)	ОСКО, % (n = 5)	Норма ОСКО, %
1	999,7	999,08	1,39	Не более 2
2	997,3			
3	998,0			
4	1000,7			
5	999,7			

Таблица 2

**Расчет отношения найденного количества циклоспорина к теоретическому количеству**  
**The calculation of the ratio of the found cyclosporine amount to the theoretical amount**

Введено, мкг/мл	Найдено, мкг/мл			Найдено (сред. значение), мкг/мл (n = 3)	C <sub>найд.</sub> /C <sub>теор.</sub> % (n = 3)	Норма C <sub>найд.</sub> /C <sub>теор.</sub> %
100	101,35	101,38	101,45	101,39	101,4	98–102

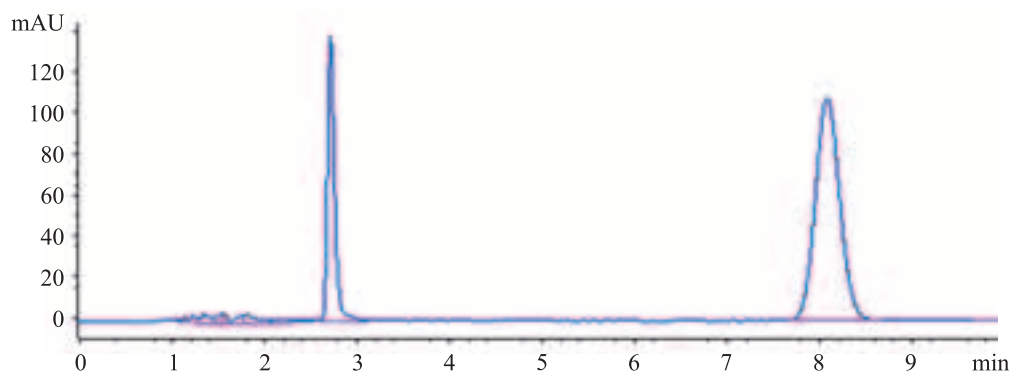


Рис. 2. Хроматограмма стандартного раствора циклоспорина с концентрацией 200 мкг/мл

Fig. 2. The standard cyclosporine solution chromatogram with a concentration of 200 µg/ml

Использование нами в составе эмульсий абрикосового масла обусловлено содержанием в нем ненасыщенных жирных кислот: линолевой (30–45%) и олеиновой (55–70%). При таком соотношении кислот масло хорошо впитывается в кожу и усиливает проникновение в роговой слой активных компонентов [5].

При изготовлении эмульсий циклоспорин растворяли в этиловом спирте или транскутоле, которые также являются хорошими переносчиками лекарственных веществ через неповрежденную кожу [6]. Додецилсульфат натрия добавляли для увеличения растворимости циклоспорина [7].

В качестве эмульгаторов использовали Decaglyn PR-20 в первом составе и Tween-80 во втором.

Ранее было показано, что присутствие в эмульсионной матрице докузатнатриевой соли в качестве переносчика ЛВ увеличивает скорость чрескожной диффузии [8].

Изготовление лабораторных образцов ТТС циклоспорина осуществляли в несколько стадий.

Для изготовления эмульсионной ТТС циклоспорина первого состава необходимую навеску додецилсульфата натрия растворяли в этиловом спирте при непрерывном перемешивании на мешалке с нагревом при 250 об/мин и 50 °С в течение 15 минут. Затем точную навеску циклоспорина растворяли в получившемся растворе. В отдельном флаконе масляный раствор  $\alpha$ -токоферол ацетата с заранее растворенной в нем докузатнатриевой солью (ДНС) соединяли с эмульгатором Decaglyn PR-20 и нагревали до 50 °С в течение 10 минут. Затем соединяли масляный раствор с раствором циклоспорина и перемешивали при помощи погружного диспергатора. Далее раствор подвергали воздействию ультразвукового гомогенизатора в течение 1 минуты (amplitude 70, cycle 0,5). Микрофотография эмульсии показана на рис. 3.

При изготовлении ТТС со вторым эмульсионным составом точную навеску циклоспорина соединяли с твином и транскутолом и перемешивали с помощью ультразвукового гомогенизатора в течение 1 минуты (amplitude 70, cycle 0,5). Затем в эту смесь добавляли масляный раствор  $\alpha$ -токоферол ацетата с заранее растворенной в нем ДНС и снова перемешивали при помощи ультразвука 2 минуты. На рис. 4 представлена микрофотография данной эмульсии.

При изготовлении лабораторных образцов ТТС циклоспорина полученные эмульсии по 0,75 г наносили на сорбирующую основу площадью 10 см<sup>2</sup>. Состав на 1 ТТС каждого вида представлен в табл. 3.

### Исследование диффузии циклоспорина через мембраны

Мембраны Strat-M используют для оценки аппликационных лекарственных форм и косметических

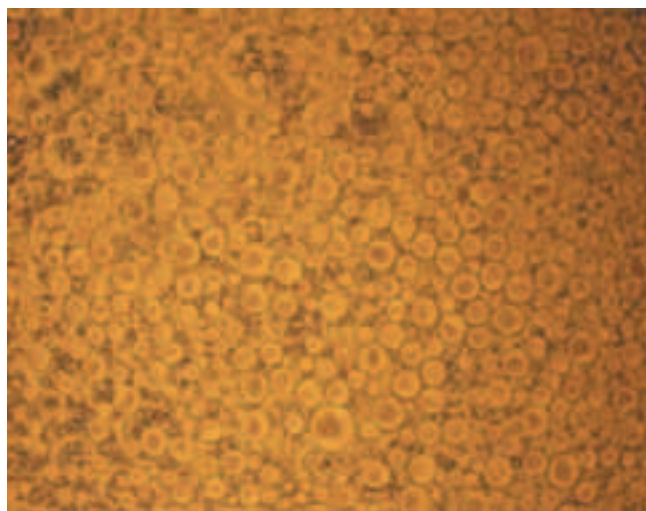


Рис. 3. Микрофотография эмульсии с циклоспорином, состав 1,  $\times 10$

Fig. 3. The microphotography of the cyclosporine emulsion, composition 1,  $\times 10$



Рис. 4. Микрофотография эмульсии с циклоспорином, состав 2,  $\times 10$

Fig. 4. The microphotography of the cyclosporine emulsion, composition 2,  $\times 10$

продуктов в качестве альтернативы кожи животных или трупной кожи человека [9, 10]. Подобно коже мембраны Strat-M имеют сложное строение. На рис. 5 представлены фотографии кожи и синтетической мембраны в разрезе. Мембрана состоит из двух полимерных слоев. Верхний слой мембраны из полиэфирсульфона имитирует роговой слой кожи. Так же как и у кожи, верхний слой мембраны очень плотный, что является серьезным препятствием для диффузии лекарственных веществ. Второй слой мембраны из полиолефина имеет более рыхлую пористую структуру, подобно дерме.

Кожа содержит различные фосфолипиды и керами- ды, которые придают ей гидрофобные свойства. Аналогично этому пористая структура мембраны

пропитана смесью синтетических липидов с вкрап- лениями белков, подобных белкам кожи. Общая тол- щина мембраны составляет приблизительно 300 мкм, что в среднем соответствует толщине кожного лос- кута.

Таблица 3

**Состав на 1 ТТС**

**Transdermal delivery system composition**

Название вещества	Количество
Первый состав	
Циклоспорин	0,173 г
Додецилсульфат натрия	0,005 г
Этиловый спирт 96%	0,215 г
10% масляный раствор α-токоферол ацетата	0,182 г
Докузатнатриевая соль	0,033 г
Эмульгатор Decaglyn PR-20	0,142 г
<b>ИТОГО</b>	<b>0,75 г</b>
Второй состав	
Циклоспорин	0,173 г
TWEEN-80	0,287 г
Транскутол	0,145 г
10% масляный раствор α-токоферол ацетата	0,125 г
Докузатнатриевая соль	0,02 г
<b>ИТОГО</b>	<b>0,75 г</b>

Таблица 4

**Количество циклоспорина, прошедшее через мембраны Strat-M из эмульсионных ТТС**

**Cyclosporin amount passed through the Strat-M membrane from emulsion transdermal delivery systems**

Масса циклоспорина с контактной площади 0,95 см <sup>2</sup> , мкг		Масса циклоспорина в пересчете на 10 см <sup>2</sup> , мг	
Состав 1 n = 15	Состав 2 n = 15	Состав 1	Состав 2
412,5 ± 129,9	589,5 ± 237,5	4,1	5,9

Использование мембран Strat-M позволяет унифи- цировать и стандартизировать условия проведения экспериментов по изучению чрескожной диффузии биологически активных веществ. В отличие от кожи мембраны Strat-M не требуют специальной подготов- ки при исследовании диффузии ЛВ [10].

Было показано, что результаты диффузии ЛВ че- рез синтетическую мембрану Strat-M хорошо кор- релируют для многих лекарственных субстанций с результатами диффузии через кожу [10–12].

Исследование диффузии циклоспорина из эмуль- сионных ТТС через мембрану Strat-M проводили в течение 24 часов. Количество циклоспорина, про- шедшее через мембрану с контактной площади 0,95 см<sup>2</sup>, а также количество циклоспорина в пере- счете на 10 см<sup>2</sup>, представлено в табл. 4.

Как видно из таблицы, диффузия циклоспорина из ТТС, содержащей состав 2, в 1,4 раза больше, чем из ТТС с составом 1.

Таким образом, из ТТС размером 10 см<sup>2</sup> через мембрану за 24 часа будет проходить 5,9 мг цикло- спорина. Следовательно, теоретическая скорость диффузии ЛВ составит 0,25 мг/час, при этом концен- трация в крови будет около 50 нг/мл, что соответст- вует терапевтической поддерживающей концентрации в крови при пересадке органов 50–75 нг/мл.

**ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Разработана эмульсионная трансдермальная те- рапевтическая система циклоспорина. Метод ВЭЖХ количественного определения циклоспорина в мо- дельных водных растворах успешно апробирован

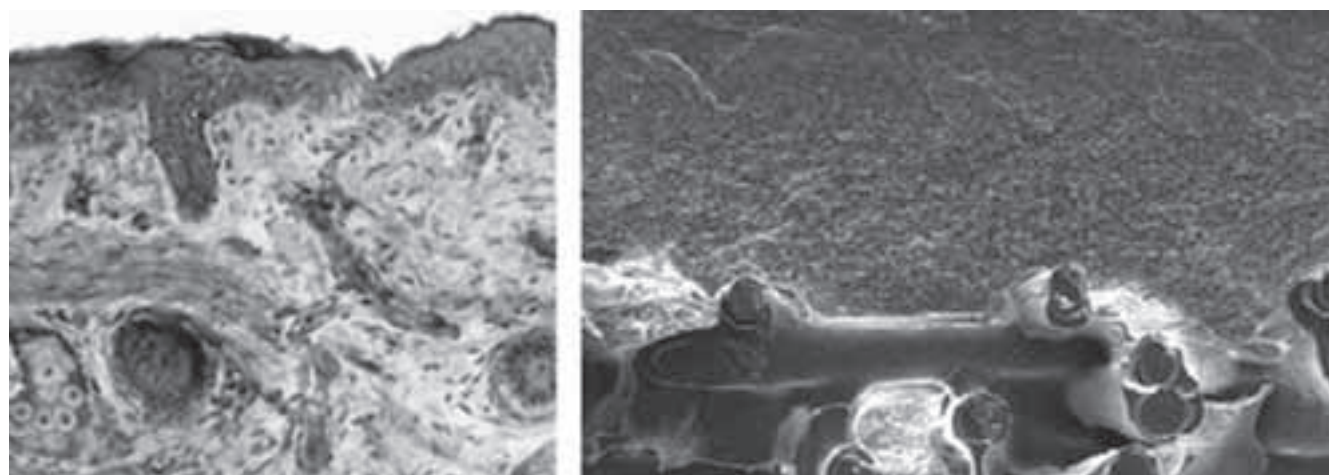


Рис. 5. Фотография кожи (слева) и синтетической мембраны Strat-M (справа) в разрезе [9]

Fig. 5. The human skin (left) and Strat-M® membrane (right) [9]

при исследовании диффузии циклоспорина через мембраны Strat-M *in vitro* из ТТС.

Известно, что терапевтическая поддерживающая концентрация циклоспорина в крови пациентов после трансплантации органов составляет 50–75 нг/мл. В ходе экспериментов *in vitro* с использованием аналога кожи (мембраны Strat-M) было показано, что при аппликации разработанной ТТС можно достичь соответствующей концентрации.

Таким образом, в результате данной работы продемонстрирована принципиальная возможность трансдермального переноса циклоспорина.

*Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.*

*The authors declare no conflict of interest.*

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Оковитый СВ. Клиническая фармакология иммунодепрессантов. *Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии*. 2003; 2 (2): 2–34. Okovityj SV. Klinicheskaya farmakologiya immunodepressantov. *Obzory po klinicheskoy farmakologii i lekarstvennoj terapii*. 2003; 2 (2): 2–34.
2. Кудрявцева АВ, Балаболкина ИИ. Циклоспорин в терапии тяжелых форм атопического дерматита у детей. *Вопросы клинической педиатрии*. 2009; 4 (5): 18–21. Kudryavceva AV, Balabolkina II. Ciklosporin v terapii tyazhelyh form atopicheskogo dermatita u detej. *Voprosy klinicheskoy pediatrii*. 2009; 4 (5): 18–21.
3. Лучихина ЕЛ. Циклоспорин А при ревматоидном артрите: современные данные. *Современная ревматология*. 2009; 3 (3): 39–44. Luchihina EL. Ciklosporin A pri revmatoidnom artrite: sovremennye dannye. *Sovremennaya revmatologiya*. 2009; 3 (3): 39–44.
4. Государственная фармакопея XIII ОФС.1.1.0013.15. Статистическая обработка результатов химического эксперимента. Gosudarstvennaya farmakopeya XIII OFS.1.1.0013.15. Statisticheskaya obrabotka rezul'tatov khimicheskogo eksperimenta.
5. Шепель ВС. О составлении смесей растительных масел для косметических композиций [Электронный ресурс]. Available from: [http://www.tusheflora.ru/review/publications/2010/o\\_sostavlenii\\_smesej\\_rastitelnih\\_masel\\_dlya\\_kosmeticheskikh\\_kompozitsij/](http://www.tusheflora.ru/review/publications/2010/o_sostavlenii_smesej_rastitelnih_masel_dlya_kosmeticheskikh_kompozitsij/), свободный. Shepel' VS. O sostavlenii smesej rastitel'nykh masel dlya kosmeticheskikh kompozitsiy. Available from: [http://www.tusheflora.ru/review/publications/2010/o\\_sostavlenii\\_smesej\\_rastitelnih\\_masel\\_dlya\\_kosmeticheskikh\\_kompozitsij/](http://www.tusheflora.ru/review/publications/2010/o_sostavlenii_smesej_rastitelnih_masel_dlya_kosmeticheskikh_kompozitsij/).
6. Sang GL, Jong BK, Sung RK, Chae JK, Dong WY, Ho YY, Seong SK, Young WC. Enhanced topical delivery of tacrolimus by a carbomer hydrogel formulation with Transcutol P. *Drug Development and Industrial Pharmacy*. 2016; 42 (10): 1636–1642.
7. Арзамасцев АП, Багирова ВЛ, Нечаева ЕБ, Ледовских МВ, Садчикова НП, Милкина СЕ, Байкова ВН. Изучение высвобождения циклоспорина А *in vitro* из капсулированных лекарственных форм. *Химико-фармацевтический журнал*. 2006; 2: 40–43. Arzamascev AP, Bagirova VL, Nechaeva EB, Ledovskih MV, Sadchikova NP, Milkina SE, Bajkova VN. Izuchenie vysvobozhdeniya ciklosporina A *in vitro* iz kapsulirovannykh lekarstvennykh form. *Himiko-farmaceuticheskij zhurnal*. 2006; 2: 40–43.
8. Ryzhikova VA, Tikhobayeva AA, Salomatina LA, Kursakov SV, Kuznetsova EG, Kuryleva OM, Sevastianov 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. Ryzhikova VA, Tikhobayeva AA, Salomatina LA, Kursakov SV, Kuznetsova EG, Kuryleva OM, Sevastianov VI, 2014, published in Perspektivnye Materialy, 2014, 2: 26–32.
9. Janani NS, Kumar GB, Balakrishna P, Sruthi D, Kumar MS, Mantry S. A review of Strat-M membrane. *International journal of innovative pharmaceutical sciences and research*, 2014, 2 (4): 962–977.
10. Strat-M membrane and sunscreen. Substituting Strat-M membrane for human skin in evaluating effect of encapsulation on diffusion of sunscreen formulations. Available from: <http://www.merckmillipore.com/>.
11. Joshi V, Brewster D, Colonero P. *In vitro* diffusion studies in transdermal research: a synthetic membrane model in place of human skin. *Drug development and delivery*. 2012; 12 (12): 40–42.
12. Karadzovska D, Riviere JE. Assessing vehicle effects on skin absorption using artificial membrane assays. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2013; 50 (5): 569–576.

*Статья поступила в редакцию 25.01.2019 г.  
The article was submitted to the journal on 25.01.2019*