



Оценка высвобождения лекарственных веществ из мягких лекарственных форм и прогнозирование проницаемости через кожный барьер (обзор)

Н. Б. Мельникова¹✉, И. А. Шеферов¹, А. А. Емашева¹, А. А. Шеферова²,
Д. А. Пантелеев², А. И. Сливкин³

¹ Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Национальный исследовательский Нижегородский государственный университет им. Н. И. Лобачевского». 603022, Россия, г. Нижний Новгород, проспект Гагарина, д. 23

² Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России). 603005, Россия, г. Нижний Новгород, площадь Минина и Пожарского, д. 10/1

³ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Воронежский государственный университет» (ФГБОУ ВО «ВГУ»). 394018, Россия, г. Воронеж, Университетская площадь, д. 1

✉ Контактное лицо: Мельникова Нина Борисовна. E-mail: melnikovanb@gmail.com

ORCID: Н. Б. Мельникова – <https://orcid.org/0000-0003-1335-1048>;

И. А. Шеферов – <https://orcid.org/0009-0007-5191-8996>;

А. А. Емашева – <https://orcid.org/0009-0008-6097-4831>;

А. А. Шеферова – <https://orcid.org/0009-0001-7645-3458>;

Д. А. Пантелеев – <https://orcid.org/0000-0003-4617-8608>;

А. И. Сливкин – <https://orcid.org/0000-0001-6934-0837>.

Статья поступила: 26.03.2024

Статья принята в печать: 10.06.2024

Статья опубликована: 10.06.2024

Резюме

Введение. В обзоре обсуждаются основные концепции высвобождения лекарственных веществ (ЛВ) из лекарственных форм (ЛФ) и кинетическое моделирование этого процесса по профилю растворения с использованием вертикальной диффузионной ячейки Франца.

Текст. Высвобождение ЛВ из ЛФ (мази, гели, трансдермальные пластыри и полимерные пленки) обычно описывают как процесс растворения ЛВ в биологической системе. Формально этот процесс в соответствии с фармакопейными методами оценивают, используя различные тесты на растворимость. Полученные на основании этих тестов экспериментальные данные обычно выполняют также и прогностическую функцию по отношению к прониканию ЛВ через кожный барьер и проницаемости среды. Наиболее часто для оценки высвобождения ЛВ и прогнозирования проницаемости используют вертикальные диффузионные ячейки Франца, выбирая тип системы диффузионных ячеек и тип мембраны, которые необходимы для высвобождения конкретного ЛВ. Теоретические аспекты высвобождения базируются на теории массопереноса веществ из полимерной матрицы в систему, имитирующую биологическую среду. Высвобождение ЛВ может осуществляться через механизмы пассивной диффузии по Фику и «нефиковской» диффузии, десорбцию ЛВ с внутренней стороны мембраны, а также по другим механизмам. Высвобождение ЛВ определяется как его липофильностью, природой мембраны, так и различными физико-химическими параметрами ЛВ. Одной из корреляционных характеристик массопереноса является оценка коэффициента проницаемости для конкретной, имитирующей кожу мембраны, описывающего скорость проникания вещества на единицу концентрации в единицах «расстояние/время». Примером корреляционных соотношений «структура – проницаемость» (QSPeR или QSPR) являются уравнения, связывающие константу проницаемости и липофильность с молекулярной массой ЛВ. В работе рассмотрены статистические методы анализа данных (MANOVA, ANOVA) и модельно-зависимые методы (нулевой порядок, первый порядок, модель Хигучи, модель Корсмейера – Пеппаса, модель Хиксона – Кроуэлла и др.). Идеальная доставка недеградируемых и недезагрегируемых ЛВ, как правило, описывает модель высвобождения реакции нулевого порядка. Для водорастворимых ЛВ из пористой матрицы более характерны модели реакции первого порядка. Наиболее часто для описания процесса высвобождения из гелей и дермальных пленок и пластырей используют кинетические модели дробных степенных функций в виде зависимости потока от времени в степени $t^{1/2}$ (модель Хигучи) или $t^{1/3}$ (модель Хиксона – Кроуэлла). Модель Корсмейера – Пеппаса позволяет оценить механизм массопереноса с диффузией по Фику или по другому процессу.

© Мельникова Н. Б., Шеферов И. А., Емашева А. А., Шеферова А. А., Пантелеев Д. А., Сливкин А. И., 2024

© Melnikova N. B., Sheferov I. A., Emasheva A. A., Sheferova A. A., Panteleev D. A., Slivkin A. I., 2024

Заключение. Математическое моделирование кинетики высвобождения ЛВ из мягких ЛФ является важным элементом для разработки и оптимизации их составов. Исследование высвобождения ЛВ из мягких ЛФ, в том числе ТТС и полимерных пленок, так же как и из твердых ЛФ, основано на установлении корреляционных соотношений кинетики профиля высвобождения и растворения. Основными моделями высвобождения независимо от ЛФ остаются модели: нулевого порядка, первого порядка, Корсмейера – Пеппаса, Хигучи, Хиксона – Кроуэлла, эмпирические или полумэмпирические константы которых существенно различаются в зависимости от ЛФ и механизма высвобождения (диффузия по Фику или другой механизм массопереноса ЛВ). Корреляционные соотношения QSPeR или QSPR, использующие коэффициенты проницаемости ($K_{\text{прониц}}$), диффузии и липофильности, позволяют получить информацию о массопереносе ЛВ через кожу.

Ключевые слова: кинетика высвобождения лекарственных веществ; математическое моделирование; мягкие лекарственные формы; проницаемость

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Вклад авторов. Н. Б. Мельникова принадлежит основная идея разработки и написания данного обзора. И. А. Шеферов, А. А. Шеферова, Д. А. Пантелеев – экспериментальный обзор и поиск литературы. А. А. Емашева – математическое моделирование кинетики высвобождения. А. И. Сливкин – концептуализация и консультационная помощь при написании данного обзора.

Для цитирования: Мельникова Н. Б., Шеферов И. А., Емашева А. А., Шеферова А. А., Пантелеев Д. А., Сливкин А. И. Оценка высвобождения лекарственных веществ из мягких лекарственных форм и прогнозирование проницаемости через кожный барьер. *Разработка и регистрация лекарственных средств*. 2024;13(3):52–65. <https://doi.org/10.33380/2305-2066-2024-13-3-1793>

Evaluation of drug release from topical dosage forms and permeability prediction through the skin barrier (review)

Nina B. Melnikova¹✉, Ilya A. Sheferov¹, Anastasia A. Emasheva¹, Alyona A. Sheferova², Dmitry A. Panteleev², Aleksey I. Slivkin³

¹ National Research Lobachevsky State University of Nizhny Novgorod. 23, Gagarin avenue, Nizhny Novgorod, 603022, Russia

² Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Privolzhsky Research Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation (FSBEI HE PRMU MOH Russia). 10/1, Minin and Pozharsky square, Nizhny Novgorod, 603005, Russia

³ Voronezh State University. 1, Universitetskaya sq., Voronezh, 394018, Russia

✉ **Corresponding author:** Nina B. Melnikova. **E-mail:** melnikovanb@gmail.com

ORCID: Nina B. Melnikova – <https://orcid.org/0000-0003-1335-1048>;

Ilya A. Sheferov – <https://orcid.org/0009-0007-5191-8996>;

Anastasia A. Emasheva – <https://orcid.org/0009-0008-6097-4831>;

Alyona A. Sheferova – <https://orcid.org/0009-0001-7645-3458>;

Dmitry A. Panteleev – <https://orcid.org/0000-0003-4617-8608>;

Aleksey I. Slivkin – <https://orcid.org/0000-0001-6934-0837>.

Received: 26.03.2024

Accepted: 10.06.2024

Published: 10.06.2024

Abstract

Introduction. The review considered the basic concepts of drug release and kinetic modeling of this process from dosage forms (DF) according to the dissolution profile using a vertical Franz diffusion cell.

Text. Drug release from dosage forms (ointments, gels, transdermal patches and polymer films) is usually described as the processes of drug dissolution in the biological system. Formally, this process, in accordance with pharmacopoeial methods, is assessed using various solubility tests. The theoretical aspects of drug release are based on the theory of mass transfer of substances from a polymer matrix into a system that simulates a biological environment. Drug release can be carried out via the passive diffusion mechanism according to Fick and "non-Fick" diffusion, drug desorption from the inner side of the membrane, as well as other mechanisms. Drug release is determined both lipophilicity and the membrane nature, both various physicochemical parameters of the drug. One of the correlation characteristics of mass transfer is the assessment of the permeability coefficient for a specific membrane that simulates skin. Permeability coefficient describes the rate of penetration of a drug per unit concentration in distance/time units. An example of relationship of "structure-permeability" correlation are the equations relating the permeability constant and lipophilicity to the molecular weight of the drug. The paper showed statistical methods of data analysis (MANOVA, ANOVA) and model-dependent methods (zero order, first order, Higuchi model, Korsmeyer – Peppas model, Hixson – Crowell model, etc.). The ideal drug delivery of non-degradable and non-disaggregating drugs describes as drug release model by zero-order reaction. For drug release of water-soluble drugs from a porous matrix, first-order reaction model is more typical. Kinetic models of fractional power functions are used usually as the cube root law (Hixson – Crowell model) or the square root law (Higuchi model) to describe the process of drug release from gels and dermal films and patches. The Korsmeyer – Peppas model allows us to evaluate the mechanism of mass transfer with Fickian diffusion or another process.

Conclusion. Mathematical modeling of the drug release kinetics from soft dosage forms is an important element for the development and optimization of their compositions. The study of the drugs release from soft dosage forms, including TTS and polymer films, as well as the release from solid dosage forms, is based on establishing correlations between the kinetics of the release and dissolution profile. The main release models, regardless of the DF, remain the following models: zero order, first order, Korsmeyer – Peppas, Higuchi, Hickson – Crowell, the empirical or semi-empirical constants of which vary significantly depending on the DF and the release mechanism (Fickian diffusion or another drug mass transfer mechanism). Correlation relationships QSPeR or QSPR, using the coefficients of permeability, diffusion and lipophilicity, provide information on the mass transfer of drugs through the skin.

Keywords: kinetics of drug release; math modeling; soft dosage forms; permeability

Conflict of interest. The authors declare that they have no obvious and potential conflicts of interest related to the publication of this article.

Contribution of the authors. Nina B. Melnikova wrote the review and analyzed literature data. Ilya A. Sheferov, Alyona A. Sheferova, Dmitry A. Panteleev made literature review. Anastasia A. Emasheva reviewed kinetic modeling of drug release from dosage form based on dissolution profile. Aleksey I. Slivkin made conceptualization of the article.

For citation: Melnikova N. B., Sheferov I. A., Emasheva A. A., Sheferova A. A., Panteleev D. A., Slivkin A. I. Evaluation of drug release from topical dosage forms and permeability prediction through the skin barrier. *Drug development & registration*. 2024;13(3):52–65. (In Russ.) <https://doi.org/10.33380/2305-2066-2024-13-3-1793>

ВВЕДЕНИЕ

Особенностью высвобождения лекарственных веществ (ЛВ) из мягких ЛФ является возможность их переноса:

- 1) высвобождения до начальных слоев рогового слоя (liberation);
- 2) проникания (penetration) по всей глубине рогового слоя до эпидермиса (например, в гелях и мазях);
- 3) проникновения (permeation) в эпидермис через сложную структуру кожи;
- 4) трансдермального поглощения ЛВ через роговой слой и эпидермис в дерму, до кровеносных сосудов [1].

Все упомянутые барьеры проникания представляют собой липиды, имеющие различную структуру (кератиноциты, корнеоциты, корнеодесмосомы, церамиды, холестерин, свободные жирные кислоты и др.).

Ключевой проблемой мягких ЛФ является доставка ЛВ, или проникание, через кожу до кровеносных сосудов. Клетки рогового слоя эпидермиса представляют собой непреодолимый барьер для большинства веществ, за исключением молекул воды и короткоцепочечных спиртов. Возможны следующие пути проникновения ЛВ через кожу до кровеносного русла:

- 5) внутриклеточный (последовательно через клетки и прослойки липидной матрицы);
- 6) трансфолликулярный (через волосные фолликулы, потовые и сальные железы);
- 7) межклеточный (через межклеточное пространство – липидную матрицу) [2].

Диффузия гидрофильных ЛВ через клетки рогового слоя, по внутриклеточному пути, то есть через структурированную липофильную липидную матрицу, содержащую лишь незначительное количество воды, затруднена и лимитирует скорость трансдермального проникновения. Для очень гидрофобных лекарств, для которых транспорт через липофильное межклеточное пространство рогового слоя не вызывает затруднений, лимитирующей стадией процесса оказывается диффузия в гидратированные нижние слои эпидермиса и гидрофильную дерму. Такие гидрофобные ЛВ накапливаются в роговом слое и не могут достичь кровеносных сосудов, что заметно снижает их биодоступность. Введение в состав мягких ЛФ вспомогательных веществ (ПАВ, полимеры, транскутанты и др.) способно не только изменить их высвобождение из ЛФ, но и облегчить диффузию через кожный барьер.

Процессы высвобождения ЛВ из ЛФ – таблеток, капсул, трансдермальных терапевтических систем (ТТС), пленок или гелей – в биологическую среду традиционно сопоставляют с процессами растворения ЛВ в биологической системе [3, 4]. В связи с этим высвобождение основывается на тестах оценки растворимости ЛВ. С другой стороны, высвобождение ЛВ из ЛФ чаще всего сводится к прониканию или массопереносу веществ из полимерной матрицы (оболочки таблеток и капсул, основы ТТС, гелей и полимерных дермальных пленок [4–9]) в некую среду (вода, 0,9%-й раствор хлорида натрия, буферные растворы, этанол, раствор циклодекстринов и др.) при P ,

$T = \text{const}$, обычно при нормальном атмосферном давлении и температурах 32 или 37 °C [4–9].

Для оценки высвобождения или растворения ЛВ из мягких ЛФ, в отличие от твердых, необходимо учитывать диффузионные процессы массопереноса ЛВ через мембрану, имитирующую кожу. Наиболее часто для оценки высвобождения ЛВ и прогнозирования проницаемости используют вертикальные диффузионные ячейки Франца (рисунок 1) [9, 10]. Изучаемая мембрана (кожа животного, различные полимеры и др.) с нанесенной на нее ЛФ разделяет донорную и рецепторную камеры в водяной рубашке. Количество высвобожденного ЛВ из ЛФ определяют, отбирая аликвоту хроматографическим шприцем из порта отбора проб [10, 11]. В ячейках Франца высвобождение и проникание ЛВ рассматривают как диффузию или массоперенос ЛВ по градиенту концентраций через границы раздела, выбирая тот тип системы диффузионных ячеек и тип материала мембраны, которые необходимы для высвобождения конкретного ЛВ. Полученные на основании этих тестов экспериментальные данные обычно выполняют также и прогностическую функцию по отношению к прониканию ЛВ через кожный барьер и проницаемости среды.

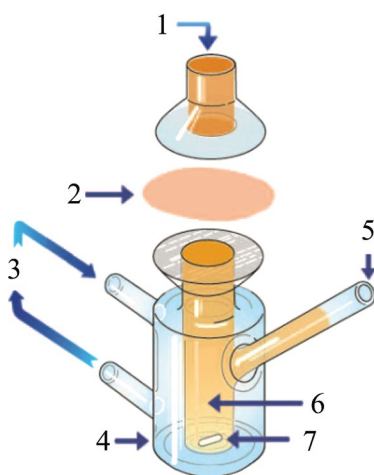


Рисунок 1. Схематическое представление ячейки Франца:

1 – донорное соединение; 2 – мембрана; 3 – нагрев/циркуляция; 4 – водяная рубашка; 5 – порт отбора проб; 6 – рецепторная камера; 7 – магнитная мешалка

Figure 1. Schematic representation of a Franz cell:

1 – donor compound; 2 – membrane; 3 – heating/circulation; 4 – water jacket; 5 – sampling port; 6 – receptor chamber; 7 – magnetic stirrer

Анализ литературных данных показывает, что проникание в мембрану и из мембраны в кожу может происходить как с диффузией по Фику или по другому

уравнению диффузии, так и без диффузии через мембрану, например в случае протекания высвобождения как процесса десорбции ЛВ с внешней стороны полимерной матрицы [11–15].

В связи с этим для оптимизации нужного состава любой ЛФ необходимо изучить кинетику высвобождения ЛВ, позволяющую выявить механизм процесса массопереноса при проникании ЛВ через мембрану. Важным является сопоставление липофильности ЛВ и основы с данными по кинетике высвобождения, позволяющими осуществить контроль высвобождения и пролонгированность действия ЛФ.

В этом обзоре будут рассмотрены основные концепции высвобождения ЛВ и кинетическое моделирование высвобождения ЛВ из ЛФ по профилю растворения.

Основные положения оценки высвобождения *in vitro*

При рассмотрении проникания оценивают поток (J), равный количеству проникающего через мембрану вещества на единицу площади в циркулирующую систему в единицу времени. Размерность потока $[J] = \text{масса} / (\text{площадь} \cdot \text{время})$, например $\text{г} \cdot \text{см}^{-2} \cdot \text{с}^{-1}$ или $\text{мкг} \cdot \text{см}^{-2} \cdot \text{мин}^{-1}$, а также выражается в единицах радиоактивности/площади/времени [12].

$$J = (\partial Q / \partial \tau)_{p,T} = (\partial m / \partial \tau)_{p,T} / A_s, \quad (1)$$

где $Q = m / A_s$; m – количество вещества; A_s – площадь, через которую идет массоперенос; τ – время.

Диффузия как процесс проникания описывается первым законом Фика [16, 17], в котором диффузионный поток (J) характеризуется постоянным градиентом концентраций (dc/dx), поддерживаемым вводом частиц ЛВ в одну область и выводом их из другой.

$$J = -D_f \cdot dc/dx, \quad (2)$$

где D_f – коэффициент диффузии, мера или свойство ЛВ, определяющее, насколько оно проникает через конкретный барьер (мембрана, пористое тело, полимер, кожа); x – толщина слоя, см. Размерность коэффициента диффузии $[D_f] = \text{площадь/время}$, например $\text{см}^2/\text{с}$.

Любое вещество, нанесенное на ткань или искусственную мембрану, будет иметь время задержки, то есть время, необходимое для проникновения через мембрану и диффундирования в рецепторную жидкость, а затем, наконец, достижения устойчивого состояния равновесия в диффузионном процессе. Различают индукционный период (лаг-фаза) и стационарный поток $J_{ss} = Q / (A \cdot \tau)$, который характеризуется постоянной скоростью высвобождения. Время, необходимое для достижения устойчивого состояния, будет зависеть от нескольких факторов: проницаемости исследуемой ткани (например, кожи) или мембраны, свойств самого вещества и скорости пото-

ка рецепторной жидкости, если используются диффузионные ячейки проточного типа.

Если количество проникающего вещества, нанесенного на мембрану, было бесконечной дозой, то константу проницаемости ($K_{\text{прониц.}}$) можно рассчитать по соотношению [12]:

$$K_{\text{прониц.}} = Q/[A \cdot \tau \cdot (C_{\text{out}} - C_{\text{inner}})], \quad (3)$$

где Q – количество соединения, транспортируемого через мембрану за время τ (мин); C_{out} и C_{inner} – концентрации соединения на внешней стороне (out – донорная сторона) и внутренней стороне (inner – рецепторная сторона) мембраны соответственно (мкг/см^3); A – площадь открытой мембраны в см^2 . Обычно C_{out} можно рассматривать как исходную концентрацию ЛВ в наносимой ЛФ при C_{inner} , равном 0. Следовательно, коэффициент проницаемости ($K_{\text{прониц.}}$) описывает скорость проникновения проникающего вещества на единицу концентрации, выраженную в единицах «расстояние/время», например см/мин или см/ч .

Диффузия *in vitro* обычно представляет собой пассивную диффузию пермеанта – молекулярных частиц, перемещающихся через ткань/мембрану или внутрь нее. Проникновение представляет собой движение проникающего вещества через мембрану, которое включает сначала разделение мембраны, а затем диффузию через мембрану. Проникновение может происходить в мембрану без обязательной диффузии или прохождения через мембрану, из носителя в донорской камере через искусственную или биологическую мембрану в рецепторную жидкость в рецепторной камере, без учета систем доставки, таких как ионофорез и микроиглы.

Наиболее простое модельное приближение рассматривает кожу как инертную гомогенную мембрану, на верхней (обращенной к ТТС или полимерной пленке) стороне которой концентрация лекарства очень велика, а на ее нижней стороне – пренебрежимо мала. Это позволяет записать уравнение следующим образом [12]:

$$J = -D(\partial C / \partial x)_{P, \tau} \approx \frac{DC_{\text{ЛВ}}^0}{h} \approx \frac{DKC_{\text{ЛВ}}^{\text{полимер}}}{h}, \quad (4)$$

где $C_{\text{ЛВ}}^0$ и $C_{\text{ЛВ}}^{\text{полимер}}$ – соответственно концентрации ЛВ на поверхности мембраны и в полимере; h – толщина мембраны, $K = C_{\text{ЛВ}}^0 / C_{\text{ЛВ}}^{\text{полимер}}$ – коэффициент распределения диффундирующего вещества между мембраной (кожей) и полимером, в том числе ТТС.

Массоперенос вещества происходит в межклеточном пространстве эпидермиса, что заметно увеличивает диффузионный путь по сравнению с толщиной h мембраны, кроме того, значения коэффициента распределения K и D трудно, а подчас и невозможно определить. Поэтому перечисленные параметры принято объединять:

$$K_{\text{прониц.}} = KD/h, \quad (5)$$

где $K_{\text{прониц.}}$ – коэффициент проницаемости, имеющий размерность скорости (см/ч или см/мин). Совместное решение уравнений приводит к соотношению:

$$J = K_{\text{прониц.}} \cdot C_{\text{ЛВ}}^{\text{полимер}}, \quad (6)$$

Следует отметить, что для многих полимеров и ТТС (особенно пластырей) постоянная скорость массопереноса ЛВ через кожу устанавливается лишь после индукционного периода τ^* . На основе второго закона Фика

$$\partial C / \partial \tau = D \cdot (\partial^2 C / \partial x^2), \quad (7)$$

при идеализированных граничных условиях (кожа – гомогенная инертная мембрана) и $\tau \rightarrow \infty$ получено уравнение, хорошо описывающее такие зависимости $Q(t)$, характеризующие псевдостационарное поведение:

$$Q \approx (DC_{\text{ЛВ}}^0/h) \cdot (\tau - h^2/(6D)) \approx (DC_{\text{ЛВ}}^0/h) \cdot (t - \tau^*), \quad (8)$$

где $\tau^* = h^2/(6D)$.

Поскольку $C_{\text{ЛВ}}^0 = K \cdot C_{\text{ЛВ}}^{\text{полимер}}$, дифференцирование уравнения по времени приводит к соотношению:

$$dQ/d\tau = J \approx DC_{\text{ЛВ}}^0/h \approx DKC_{\text{ЛВ}}^{\text{полимер}}/h \approx K_{\text{прониц.}} \cdot C_{\text{ЛВ}}^{\text{полимер}}. \quad (9)$$

Таким образом, поскольку концентрация ЛВ в полимере или ТТС, как правило, известна, экспериментальные зависимости $Q(t)$, соответствующие стационарным или псевдостационарным условиям, используются для определения коэффициентов проницаемости кожи для различных веществ и изучения механизмов высвобождения ЛВ.

Липофильность ЛВ как фактор его проникания в полимерную матрицу

Распределение компонента ЛВ между различными фазами (матрицей полимера и рецепторной жидкостью) будет зависеть от распределения вещества в эмульсии или суспензии внутри ЛФ, то есть от его липофильности (P) [17–20].

Липофильность вещества определяют как отношение его концентрации в нормальном октаноле к концентрации в водной фазе (вода, буферный раствор) и обычно выражают в логарифмической форме [21]:

$$\lg P = \lg \frac{[C_{\text{ЛВ}}]_{\text{липид}}}{[C_{\text{ЛВ}}]_{\text{вода}}} = \lg \frac{C_{\text{н-октанол}}}{C_{\text{вода}}}. \quad (10)$$

Липофильность (P) обычно сопоставляют с коэффициентом распределения/миграции из ЛФ в роговой слой K_M , где $C_{\text{ЛВ}}$ (пенетранта) является мерой количества сольватированных частиц проникающего ЛВ:

$$K_M = \frac{C_{\text{пенетранта в роговом слое}}}{C_{\text{пенетранта в ЛФ}}}. \quad (11)$$

Последнее уравнение показывает, что распределение ЛВ в липофильном роговом слое усиливается, если ЛВ имеет большую липофильность в препарате. В качестве меры коэффициента распределения K_M и модели распределения вещества используют липофильность. Поскольку на разделение ЛВ в полимере, ТТС и мембране влияет диффузия, то для определения проникновения через кожу (проницаемость кожи) объединяют понятия K_M и P , используя, например, коэффициент проницаемости:

$$K_{\text{прониц.}} = \frac{P_{\text{октанол/вода}} \cdot D}{L}, \quad (12)$$

где $K_{\text{прониц.}}$ – коэффициент проницаемости в единицах скорости (м/с, см/мин, см/ч и т.д.); $P_{\text{октанол/вода}}$ – липофильность, или коэффициент распределения октанол/вода; D – коэффициент диффузии; L – длина диффузионного пути проникающей молекулы.

Удобно использовать корреляционные соотношения «структура – проницаемость» (QSPeR или QSPR), в которых дескрипторами выступают липофильность, молекулярная масса и проницаемость, как, например, в работах Гая, Поттса, Флина и др. [17–19, 22, 23]:

$$\log K_{\text{прониц.}} = 0,71 \log P_{\text{октанол/вода}} - 0,0061 M_t - 6,3. \quad (13)$$

Для прогнозирования используют данные, полученные в кинетических опытах *in vitro* с использованием кожи человека, значения P , данные о других физико-химических параметрах веществ.

Математическое моделирование кинетики высвобождения ЛВ

Исследование высвобождения ЛВ является важным инструментом использования современной концепции приготовления ЛФ, целью которой является повышение их эффективности. Для этой цели использование математического моделирования оказывается очень полезным, поскольку этот подход позволяет спрогнозировать кинетику высвобождения до того, как будут реализованы системы доставки. Этот прием позволяет оценить некоторые важные физические параметры, например коэффициент диффузии ЛВ, и прибегнуть к подбору математической модели на основе экспериментальных данных о высвобождении.

Высвобождение ЛВ из ЛФ через полимерную матрицу зависит от времени диффузионного процесса, и скорость изменения концентраций пропорциональна кривизне (второй производной) зависимости концентрации от расстояния и описывается вторым законом Фика [16]:

$$\partial C / \partial t = D \cdot (\partial^2 C / \partial x^2). \quad (14)$$

К некоторому моменту времени устанавливается некоторое распределение концентраций, а затем происходит рассредоточение без пополнения градиента. Например, слой растворяемого вещества распространяется по поверхности растворителя и распределение концентраций в растворе изменяется по мере того, как вещество растворяется или высвобождается.

Для решения дифференциального уравнения диффузии необходимо точно установить граничные условия. Например, в нулевой момент времени граничные условия таковы, что все молекулы растворенного вещества Q сконцентрированы в одной плоскости при $x = 0$.

Значение уравнения диффузии состоит в том, что с его помощью можно предсказать концентрацию в любой точке системы в любое время.

Фундаментальный принцип оценки кинетики высвобождения ЛВ был предложен Нойесом и Уитни в 1897 году как определение скорости процесса растворения твердых веществ (реакция первого порядка) [24]:

$$dQ/dt = KA(C_s - C_t), \quad (15)$$

где Q – масса на поверхности A , перешедшая в раствор ко времени t за счет изменения концентрации ($C_s - C_t$), где C_t – концентрация в момент времени t , а C_s – равновесная растворимость ЛВ при температуре эксперимента. Когда C_t составляет менее 15 % от насыщенной растворимости C_s , C_t оказывает незначительное влияние на скорость растворения твердого вещества. При таких обстоятельствах растворение твердого вещества происходит в условиях «потока». При этом площадь поверхности A не является постоянной, за исключением случаев, когда количество присутствующего вещества превышает растворимость при насыщении или первоначально, когда растворяются лишь небольшие количества ЛВ.

Бруннер и Нернст использовали закон диффузии Фика [24], чтобы установить связь между константой в уравнении (16) и коэффициентом диффузии растворенного вещества в виде уравнения:

$$K = DA/hV, \quad (16)$$

где D – коэффициент диффузии; A – площадь поверхности растворения или площадь диффузионного слоя; V – объем раствора; h – толщина диффузионного слоя. При формулировании своих теорий Нернст и Бруннер предположили, что процесс на поверхности протекает значительно быстрее, чем процесс переноса, и что линейный градиент концентрации ограничивается слоем раствора, прилипшим к твердой поверхности. Идеальное состояние никогда не может быть достигнуто, поскольку фактическая поверхность постоянно изменяется по мере развития процессов растворения во время обычного определения высвобождения ЛВ.

В обзоре мы рассмотрели следующие методы исследования кинетики высвобождения ЛВ из состава с контролируемым высвобождением:

- статистические методы [анализ данных, планирование повторных измерений, многомерный подход (MANOVA: многомерный дисперсионный анализ)] [24];
- модельно-зависимые методы (нулевой порядок, первый порядок, модель Хигучи, модель Корсмейера – Пеппаса, модель Хиксона – Кроуэлла, модель Бейкера – Лонсдейла, модель Вейбулла и т. д.) [24–34].

Статистические методы

Метод анализа данных исследования по моно- и парным t-тестам Стьюдента можно использовать на первом этапе для сравнения данных профиля растворения как в графическом, так и в числовом виде. Данные профиля растворения иллюстрируются графически путем построения графика средних данных профиля растворения для каждого состава с погрешностями в пределах двух стандартных ошибок в каждый момент времени растворения. Затем данные профилей растворения суммируются численно и оцениваются 95 % доверительные интервалы для различий средних профилей растворения в каждый момент времени растворения.

Многомерный подход (MANOVA) рекомендуется использовать на схемах повторяющихся измерений [24]. Для статистических методов использовался SPSS 10.0 для Windows [24]. Поскольку данные собирались в виде повторных измерений с течением времени на одной и той же экспериментальной установке, был применен план повторных измерений. По сравнению с моно- и парными t-тестами Стьюдента основным преимуществом этой схемы является повышенная точность.

При повторных измерениях, ANOVA, содержащих факторы повторных измерений с более чем двумя уровнями, в расчетах используются дополнительные специальные приложения с учетом сложной симметрии и сферичности. Поскольку эти предположения редко выполняются, подход MANOVA к повторным измерениям ANOVA приобрел популярность в последние годы. Предположение сложной симметрии требует, чтобы дисперсии и ковариации различных повторных измерений были однородными. Это достаточное условие для того, чтобы одномерный критерий «F» для повторных измерений был действительным. Предположение о сферичности является необходимым и достаточным условием для того, чтобы F-тест был действительным. Если предположения о сложной симметрии или сферичности были нарушены, одномерная таблица ANOVA даст ошибочные результаты.

Методы кинетического моделирования

Данные методы основаны на различных математических функциях, описывающих профиль растворения. После выбора подходящей функции оцениваются профили растворения в зависимости от параметров производной модели (таблицы 1, 2). Для определения подходящей кинетической модели высвобождения ЛВ, описывающей профиль растворения, используется модуль нелинейной регрессии в программе STATISTICA 5.0.

Подходы, зависящие от модели, включали модели нулевого порядка, первого порядка, второго и псевдоторого порядка, Хигучи, Хиксона – Кроуэлла, Корсмейера – Пеппаса, Бейкера – Лонсдейла, Вейбулла, Хопфенберга, Гомпертца и регрессионные модели [24–34].

Растворение ЛВ из ЛФ, которые не дезагрегируют и медленно высвобождают ЛВ, можно представить уравнением нулевого порядка [24–33]:

$$Q_t = Q_0 + k_0 t, \quad (17)$$

где Q_t – количество ЛВ, растворенного за время t ; Q_0 – начальное количество ЛВ в растворе (в большинстве случаев $Q_0 = 0$); k_0 – константа высвобождения нулевого порядка, выраженная в единицах «концентрация/время».

Уравнение нулевого порядка можно использовать для описания растворения ЛВ в нескольких типах ЛФ с модифицированным высвобождением, как в случае некоторых ТТС, так и в случае матричных таблеток с малорастворимыми ЛВ в оболочке, осмотических систем и т. д.

Модель высвобождения ЛВ по реакции первого порядка также использовалась для описания всасывания и/или выведения некоторых ЛВ, хотя сложно интерпретировать механизм этого процесса на теоретической основе [24–33]. Интегральная и дифференциальная формы уравнения высвобождения ЛВ в соответствии с кинетикой первого порядка приведены ниже:

$$Q_t = Q_0 \exp(-k_1 t), \quad (18)$$

$$\log \frac{Q_0}{Q_t} = k_1 t / 2,303, \quad (19)$$

где Q_0 – начальная концентрация ЛВ; k_1 – константа скорости первого порядка в единицах времени t^{-1} .

Полученные данные интерпретируются в виде линейной зависимости логарифма совокупного процента оставшегося препарата от времени, что дает прямая с наклоном $k/2,303$. Уравнение первого порядка можно использовать для описания растворения ЛВ в ЛФ, например в формах, содержащих водорастворимые ЛВ в пористой матрице.

Таблица 1. Кинетическое моделирование высвобождения ЛВ из ЛФ по профилю растворения
Table 1. Kinetic modeling of drug release from dosage form based on dissolution profile

Модель высвобождения, ссылка Release model, link	Уравнение The equation	$y = f(x)$	Физ. смысл k Physical meaning k	Интерпретация Interpretation
Реакция нулевого порядка, [24–34] Zero order model [24–34]	$Q_t = Q_0 + k_0 \tau$ где Q_t и Q_0 – количество ЛВ в рецепторной камере при τ и $\tau = 0$ $Q_t = Q_0 + k_0 \tau$ where Q_t and Q_0 are the number of drugs in the receptor chamber at τ and $\tau = 0$	$x = \tau$ $y = Q_t$	$k_0 = \text{tg } \alpha$ $[k_0] = \frac{\text{мкг}}{\text{см}^2 \cdot \text{мин}}$ $k_0 = \text{tg } \alpha$ $[k_0] = \frac{\mu\text{g}}{\text{cm}^2 \cdot \text{min}}$	Идеальная доставка недеградируемых и недезагрегируемых ЛВ, уровень ЛВ в крови постоянный на протяжении всего процесса доставки Ideal delivery of non-degradable and non-disaggregable drugs, the level of drugs in the blood is constant throughout the entire delivery process
Реакция первого порядка [24–34] First order model [24–34]	$Q_t = Q_0 \exp(-k_1 \tau)$ $\frac{d[Q]}{d\tau} = -k_1[Q]$ $\lg \frac{Q_0}{Q_t} = k_1 \tau / 2,303$ $\ln \frac{Q_0}{Q_t} = k_1 \tau$	$x = \tau$ $y = \ln \frac{Q_0}{Q_t}$	$k_1 = -\text{tg } \alpha$ $[k_1] = \text{мин}^{-1}$ $k_1 = -\text{tg } \alpha$ $[k_1] = \text{min}^{-1}$	Для растворения ЛФ с водорастворимыми ЛВ из пористой матрицы For dissolving dosage forms with water-soluble drugs from a porous matrix
Реакция второго порядка [24] Second order model [24]	$\frac{d[Q]}{d\tau} = k_2[Q]^2$ $\frac{1}{Q_t} - \frac{1}{Q_0} = k_2 \tau$	$x = \tau$ $y = 1/Q_t$	$k_2 = -\text{tg } \alpha$ $[k_2] = \frac{\text{см}^2}{\text{мкг} \cdot \text{мин}}$ $k_2 = -\text{tg } \alpha$ $[k_2] = \frac{\text{cm}^2}{\mu\text{g} \cdot \text{min}}$	Высвобождение ЛВ протекает по механизму десорбции из полимерной матрицы Drug release occurs through the mechanism of desorption from the polymer matrix

Окончание таблицы 1

Модель высвобождения, ссылка Release model, link	Уравнение The equation	$y = f(x)$	Физ. смысл k Physical meaning k	Интерпретация Interpretation
Реакция псевдовторного порядка [32] Pseudo-second order model [32]	$\frac{d[Q]}{d\tau} = k_2 [Q]^2$ $\frac{\tau}{Q_e} = \frac{1}{k_2 Q_e^2} + \frac{\tau}{Q_e}$ где Q_e – максимальное количество ЛВ в акцепторной камере $\frac{d[Q]}{d\tau} = k_2 [Q]^2$ $\frac{\tau}{Q_e} = \frac{1}{k_2 Q_e^2} + \frac{\tau}{Q_e}$ where Q_e – the maximum number of drugs in the acceptor chamber	$x = \tau$ $y = \tau/Q_e$	$k_2 = \frac{1}{b \cdot Q_e^2}$ $[k_2] = \frac{cm^2}{mkg \cdot min}$ где b – параметр, отражающий диффузионный процесс $k_2 = \frac{1}{b \cdot Q_e^2}$ $[k_2] = \frac{cm^2}{\mu g \cdot min}$ where b – parameter reflecting the diffusion process	Высвобождение ЛВ протекает по механизму десорбции из полимерной матрицы, лимитируемому диффузией в гранулах сорбента Drug release occurs through the mechanism of desorption from the polymer matrix, limited by diffusion in sorbent granules

Таблица 2. Примеры кинетического моделирования высвобождения ЛВ из ЛФ по профилю растворения
Table 2. Examples of kinetic modeling of drug release from LF according to the dissolution profile

Модель высвобождения, ссылка Release model, link	Уравнение The equation	$y = f(x)$	Физический смысл k Physical meaning k	Интерпретация Interpretation
Корсмейер – Пеппас, [24–33] Korsmeyer – Peppas [24–33]	$\frac{Q_t}{Q_e} = k_{kp} \tau^n$ $\ln \frac{Q_t}{Q_e} = n \ln \tau + \ln k_{kp}$ где $\ln \frac{Q_t}{Q_e}$ – доля ЛВ, высвободившегося к τ; n – показатель степени высвобождения $\frac{Q_t}{Q_e} = k_{kp} \tau^n$ $\ln \frac{Q_t}{Q_e} = n \ln \tau + \ln k_{kp}$ where $\ln \frac{Q_t}{Q_e}$ – the fraction of the drug released by τ; n – release rate indicator	$x = \ln \tau$ $y = \ln \frac{Q_t}{Q_e}$	$k_{kp} = e^b$ где $[k_{kp}]$ – безразмерная константа скорости высвобождения $k_{kp} = e^b$ where $[k_{kp}]$ – dimensionless, release rate constant	n – экспонента высвобождения – отражает механизм транспорта ЛВ ($0,2 < n < 0,5$ – по Фику или $n > 0,5$ – не по Фику) и показывает скорость процесса как функцию времени n – release exponent that reflects the mechanism of drug transport ($0.2 < n < 0.5$ – according to Fick) and shows the speed of the process as a function of time

Модель высвобождения, ссылка Release model, link	Уравнение The equation	$y = f(x)$	Физический смысл k Physical meaning k	Интерпретация Interpretation
Хигучи [24, 30] Higuchi [24, 30]	$Q_t = k_H \tau^{\frac{1}{2}} = [D\varepsilon/t(2A - \varepsilon C_s)C_s \tau]^{\frac{1}{2}}$ где D – коэффициент диффузии; C_s – растворимость ЛВ в акцепторной жидкости; ε – пористость; A – концентрация ЛВ; t – извилистость $Q_t = k_H \tau^{\frac{1}{2}} = [D\varepsilon/t(2A - \varepsilon C_s)C_s \tau]^{\frac{1}{2}}$ where D – the diffusion coefficient; C_s – the solubility of the drug in the acceptor liquid; ε – porosity; A – drug concentration; t – tortuosity	$x = \tau^{1/2}$ $y = Q_t$	$k_H = \operatorname{tg} \alpha$ $k_H = D\varepsilon/t(2A - \varepsilon C_s)C_s^{\frac{1}{2}}$ $[k_H] = \frac{\text{мкг}}{\text{см}^2 \cdot \text{мин}^{1/2}}$ где k_H – отражает соответствие свойств ЛВ (растворимость, коэффициент диффузии) и матрикса (извилистость, пористость) $k_H = \operatorname{tg} \alpha$ $k_H = D\varepsilon/t(2A - \varepsilon C_s)C_s^{\frac{1}{2}}$ $[k_H] = \frac{\mu\text{г}}{\text{см}^2 \cdot \text{мин}^{1/2}}$ where k_H – reflects the correspondence between the properties of the drug (solubility, diffusion coefficient) and the matrix (tortuosity, porosity)	Растворение и высвобождение в условиях постоянной диффузии ЛВ и незначительного набухания матрикса с учетом растворимости ЛВ в матриксе и пористости матрикса Dissolution and release under conditions of constant drug diffusion and slight swelling of the matrix, taking into account the solubility of the drug in the matrix and matrix porosity
Хиксон – Кроуэлл, [24–33] Hixson – Crowell [24–33]	$Q_0^{1/3} - Q_t^{1/3} = k_{HC} \tau$	$x = \tau$ $y = Q_t^{1/3}$	$k_{HC} = \operatorname{tg} \alpha$ $[k_{HC}] = \frac{\text{мкг}^{1/3}}{\text{см}^{2/3} \cdot \text{мин}}$ где k_{HC} – учитывает соотношение «поверхность – объем» $k_{HC} = \operatorname{tg} \alpha$ $[k_{HC}] = \frac{\mu\text{г}^{1/3}}{\text{см}^{2/3} \cdot \text{мин}}$ where k_{HC} – takes into account the surface-volume relationship	Применимо к таблеткам и ЛФ, в которых имеет место соотношение «поверхность – объем» Applicable to tablets and dosage forms in which surface-volume relationships occur

Первый пример математической модели, описывающей высвобождение ЛВ из матричной системы, был предложен Хигучи в 1961 году [30]. Первоначально задуманная для плоских систем, она затем была распространена на различные геометрические и пористые системы. Эта модель основана на гипотезе о том, что начальная концентрация ЛВ в матрице намного превышает его растворимость; распространение ЛВ происходит только в одном измерении (пограничный эффект должен быть незначительным); частицы ЛВ намного меньше толщины системы; набухание и растворение матрикса незначительны; диффузия ЛВ постоянная; в среде высвобождения всегда достигаются идеальные условия погружения.

Соответственно, уравнение для этой модели:

$$Q_t = k_H \tau^{1/2} = [D\varepsilon/t(2A - \varepsilon C_s)C_s \tau]^{1/2}, \quad (20)$$

где Q_t – количество ЛВ, выделившееся за время t на единицу площади A ; C – начальная концентрация ЛВ; C_s – растворимость ЛВ в матричной среде; D – коэффициент диффузии молекул ЛВ в матрице.

Это соотношение справедливо в течение всего времени, за исключением случаев, когда достигается полное истощение ЛВ в терапевтической системе.

Модель Хигучи можно использовать для описания растворения ЛВ из нескольких типов ЛФ с модифицированным высвобождением, как в случае некоторых ТТС и матричных таблеток с водорастворимыми ЛВ [17].

Пример моделей высвобождения, основанных на степенных функциях, представлен уравнениями Хиксона и Кроуэлла [24–33]. Подход основан на положении, что идеальная площадь сферической частицы пропорциональна кубическому корню из ее объема. Соотношение Хиксона – Кроуэлла представлено ниже:

$$Q_0^{1/3} - Q_t^{1/3} = k_{HC} \tau, \quad (21)$$

где Q_0 – исходное количество ЛВ в ЛФ, Q_t – оставшееся количество ЛВ в ЛФ в момент времени t , а k_{HC} – константа Хиксона – Кроуэлла, учитывающая соотношение «поверхность – объем». Уравнение описывает высвобождение из систем, в которых происходит изменение площади поверхности и диаметра частиц или таблеток. Для изучения кинетики высвобождения ЛВ *in vitro*, были представлены в виде кубического корня процентного содержания ЛВ, оставшегося в матрице, в зависимости от времени.

Это выражение применимо к таким ЛФ, как таблетки, где растворение происходит в плоскостях, параллельных поверхностям ЛВ, если размеры таблетки уменьшаются пропорционально, таким образом, что первоначальная геометрическая форма остается постоянной все время.

Близкой степенной моделью является модель Корсмейера – Пеппаса [24–33]:

$$\frac{Q_t}{Q_e} = k_{KP} \tau^n, \quad (22)$$

где Q_t/Q_e – доля ЛВ, высвободившаяся в момент времени t , k_{KP} – константа скорости высвобождения, n – показатель степени высвобождения. Значение n используется для характеристики различного высвобождения матриц цилиндрической формы. В этой модели значение n характеризует механизм высвобождения ЛВ, как описано в таблице 3.

Для цилиндрических таблеток $0,45 \leq n$ соответствует механизму диффузии по Фику, $0,45 < n < 0,89$ – транспорту, не подчиняющемуся уравнению Фика, $n = 0,89$ – релаксационному транспорту и $n > 0,89$ – Supercase II transport. Чтобы узнать показатель степени n , следует использовать только ту часть кривой высвобождения, где $Q_t/Q_e < 0,6$. Для изучения кинетики высвобождения ЛВ *in vitro*, были

Таблица 3. Интерпретация механизмов диффузии ЛВ из полимерных пленок

Table 3. Interpretation of drug diffusion from polymer films

Показатель высвобождения (n) Release rate (n)	Механизм транспорта ЛВ Drug transport mechanism	Скорость высвобождения как функция времени Release rate as a function of time
0,5	Фиковская диффузия Fickian diffusion	$t^{-0,5}$
$0,45 < n = 0,89$	Нефиковский тип переноса Non-Fick type of transfer	t^{n-1}
0,89	Диффузия с постоянной скоростью доставки ЛВ или релаксационный транспорт Diffusion with a constant rate of drug delivery or relaxation transport (Case II transport)	Высвобождение нулевого порядка Zero Order Release
Выше чем 0,89 Higher than 0,89	Диффузия с постоянной скоростью доставки ЛВ Diffusion with constant drug delivery rate (Supercase II transport)	t^{n-1}

Таблица 4. Примеры кинетического моделирования высвобождения
Table 4. Release Kinetic Modeling Examples

ЛФ Dosage form	ЛВ Drug	Кинетическая модель высвобождения ЛВ Kinetic model of drug release	Ссылка References
Пленка Film	Ибупрофен Ibuprofen	Нулевой порядок $Q_t = Q_0 + k_0 \tau$ Zero order $Q_t = Q_0 + k_0 \tau$	[35]
Мазь Ointment	Лотепаднол Loteprednol	Хигучи $Q_t = k_H \tau^{1/2} = [D\varepsilon/t(2A - \varepsilon C_s) C_s \tau]^{1/2}$ Higuchi $Q_t = k_H \tau^{1/2} = [D\varepsilon/t(2A - \varepsilon C_s) C_s \tau]^{1/2}$	[36]
Гель Gel	Пропранолол, метронидазол, цефалексин Propranolol, metronidazole, cephalixin	Нулевой порядок $Q_t = Q_0 + k_0 \tau$ Zero order $Q_t = Q_0 + k_0 \tau$	[37]
Трансдермальный пластырь Transdermal patch	Амоксицилин, ампициллин, канамицин Amoxicillin, ampicillin, kanamycin	Хигучи $Q_t = k_H \tau^{1/2} = [D\varepsilon/t(2A - \varepsilon C_s) C_s \tau]^{1/2}$ Higuchi $Q_t = k_H \tau^{1/2} = [D\varepsilon/t(2A - \varepsilon C_s) C_s \tau]^{1/2}$	[38]

нанесены на график в виде логарифма кумулятивного процента высвобождения ЛВ в зависимости от логарифма времени.

Некоторые примеры кинетического моделирования высвобождения приведены в таблице 4.

В целом следует отметить, что несмотря на первоначальное развитие теория высвобождения ЛВ базировалась на основах растворения твердых ЛВ (Хигучи и др.), в дальнейшем все основные положения, приближения и уровнения могут быть применимы для оценки высвобождения ЛВ из мягких ЛФ, липосом, микросфер [39–40].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, математическое моделирование, разработка которого требует понимания всех явлений, влияющих на кинетику высвобождения ЛВ, имеет очень важное значение при оптимизации процесса создания ЛФ. Модель можно рассматривать как «математическую форму некоторых аспектов проникания ЛВ», которая в данном случае отождествляется с ансамблем явлений, управляющих кинетикой высвобождения.

В целом следует отметить, что для разработки и оптимизации состава новых ЛФ, в особенности таких, как гели, мази, трансдермальные терапевтические системы, и обеспечения контроля высвобождения и пролонгированности действия ЛВ необходимо исследовать кинетические особенности высвобождения ЛВ с учетом его липофильности.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Pünnel L. C., Lunter D. J. Film-Forming Systems for Dermal Drug Delivery. *Pharmaceutics*. 2021;13(7):932. DOI: 10.3390/pharmaceutics13070932.
2. Patil P. B., Datir S. K., Saudagar R. B. A Review on Topical Gels as Drug Delivery System. *Journal of Drug Delivery and Therapeutics*. 2019;9(3-s):989–994. DOI: 10.22270/jddt.v9i3-s.2930.
3. Chien Y. W., Liu J.-C. Transdermal Drug Delivery Systems. *Journal of Biomaterials Applications*. 1986;1(2):183–206. DOI: 10.1177/088532828600100202.
4. Williams A. Transdermal and Topical Drug Delivery. London: Pharmaceutical Press; 2003. 242 p.
5. Karki S., Kim H., Na S.-J., Shin D., Jo K., Lee J. Thin Films as an Emerging Platform for Drug Delivery. *Asian Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2016;11(5):559–574. DOI: 10.1016/j.ajps.2016.05.004.
6. Villarreal-Gómez L. J., Serrano-Medina A., Torres-Martínez E. J., Perez-González G. L., Cornejo-Bravo J. M. Polymeric advanced delivery systems for antineoplastic drugs: doxorubicin and 5-fluorouracil. *e-Polymers*. 2018;18(4):359–372. DOI: 10.1515/epoly-2017-0202.
7. Salamanca C. H., Barrera-Ocampo A., Lasso J. C., Camacho N., Yarce C. J. Franz Diffusion Cell Approach for Pre-Formulation Characterisation of Ketoprofen Semi-Solid Dosage Forms. *Pharmaceutics*. 2018;10(3):148. DOI: 10.3390/pharmaceutics10030148.
8. Melnikova N., Sheferov I., Panteleev D., Emasheva A., Druzhkova I., Ignatova N., Mishchenko T., Vedunova M. Design and Study of Nanoceria Modified by 5-Fluorouracil for Gel and Polymer Dermal Film Preparation. *Pharmaceutics*. 2023;16(8):1082. DOI: 10.3390/ph16081082.

9. Tiozzo Fasiolo L., Manniello M.D., Banella S., Napoli L., Bortolotti F., Quarta E., Colombo P., Balafas E., Kostomit-sopoulos N., Rekkas D.M., Valsami G., Papakyriakopou-lou P., Colombo G., Russo P. Flurbiprofen sodium microparticles and soft pellets for nose-to-brain delivery: Serum and brain levels in rats after nasal insufflation. *International Journal of Pharmaceutics*. 2021;605:120827. DOI: 10.1016/j.ijpharm.2021.120827.
10. Franz S.W. Instrumentation and methodology for in vitro skin diffusion cells. In: Kempainen B. W., Reifenrath W. G. Methodology for skin absorption. Boca Raton: CRC Press; 1990. P. 35–59.
11. Franz T.J. Percutaneous absorption. On the relevance of in vitro data. *Journal of Investigative Dermatology*. 1975;64(3):190–195. DOI: 10.1111/1523-1747.ep12533356.
12. Smith K.L. Penetrant characteristics influencing skin absorption. In: Kempainen B. W., Reifenrath W. G. Methods for skin absorption. Boca Raton: CRC Press; 1990. P. 24–33.
13. Altun E., Yuca E., Ekren N., Kalaskar D. M., Fikai D., Dolete G., Fikai A., Gunduz O. Kinetic Release Studies of Antibiotic Patches for Local Transdermal Delivery. *Pharmaceutics*. 2021;13(5):613. DOI: 10.3390/pharmaceutics13050613.
14. Adepu S., Ramakrishna S. Controlled Drug Delivery Systems: Current Status and Future Directions. *Molecules*. 2021;26(19):5905. DOI: 10.3390/molecules26195905.
15. Trucillo P. Drug Carriers: A Review on the Most Used Mathematical Models for Drug Release. *Processes*. 2022;10(6):1094. DOI: 10.3390/pr10061094.
16. Watkinson A. C., Brain K. R. Basic Mathematical Principles in Skin permeation. In: Walters K. Dermatological and Transdermal Formulations. New York: Marcel Dekker; 2002. P. 61–88.
17. Flynn G. Physicochemical determinants of skin absorption. In: Gerrity T. R., Henry C. J., editors. Principles of route-to-route extrapolation for risk assessment. New York: Elsevier; 1990. P. 93–127.
18. Guy R. H., Hadgraft J. Physicochemical aspects of percutaneous penetration and its enhancement. *Pharmaceutical research*. 1988;5(12):753–758. DOI: 10.1023/a:1015980516564.
19. Förster M., Bolzinger M.-A., Fessi H., Briaçon S. Topical delivery of cosmetics and drugs. Molecular aspects of percutaneous absorption and delivery. *European Journal of Dermatology*. 2009;19(4):309–323. DOI: 10.1684/ejd.2009.0676.
20. Tsai W., Tsai H., Wong Y., Hong J., Chang S., Lee M. Preparation and characterization of gellan gum/glucosamine/chitosan film as oral cancer treatment patch. *Materials Science and Engineering: C*. 2018;82:317–322. DOI: 10.1016/j.msec.2017.05.040.
21. Sangster J. M. Octanol-water partition coefficients: fundamentals and physical chemistry. Chichester: John Wiley & Sons; 1997. 184 p.
22. Potts R. O., Guy R. H. Predicting skin permeability. *Pharmaceutical research*. 1992;9:663–669. DOI: 10.1023/a:1015810312465.
23. Bronaugh R. L., Barton C. N. Prediction of human percutaneous absorption with physicochemical data. In: Wang R. G. M., Knaak J. B., Maibach H. I. Health Risk Assessment Dermal and Inhalation Exposure and Absorption of Toxicants. Boca Raton: CRC Press; 1993.
24. Dash S., Murthy P. N., Nath L., Chowdhury P. Kinetic modeling on drug release from controlled drug delivery systems. *Acta Poloniae Pharmaceutica*. 2010;67(3):217–223.
25. Singhvi G., Singh M. In Vitro Drug Release Characterization Models. *International Journal of Pharmaceutical Sciences and Research*. 2011;2(1):77–84.
26. Trucillo P. Drug Carriers: A Review on the Most Used Mathematical Models for Drug Release. *Processes*. 2022;10(6):1094. DOI: 10.3390/pr10061094.
27. Adepu S., Ramakrishna S. Controlled Drug Delivery Systems: Current Status and Future Directions. *Molecules*. 2021;26(19):5905. DOI: 10.3390/molecules26195905.
28. Bhasarkar J., Bal D. Kinetic investigation of a controlled drug delivery system based on alginate scaffold with embedded voids. *Journal of Applied Biomaterials & Functional Materials*. 2019;17(2):2280800018817462. DOI: 10.1177/2280800018817462.
29. Paarakh M., Jose P., Setty C., Christopher J. Release kinetics – concepts and applications. *International Journal of Pharmacy Research & Technology*. 2019. DOI: 10.31838/ijprt/08.01.02.
30. Higuchi T. Mechanism of sustained-action medication. Theoretical analysis of rate of release of solid drugs dispersed in solid matrices. *Journal of pharmaceutical sciences*. 1963;52(12):1145–1149.
31. Nazir S., Khan M. U. A., Al-Arjan W. S., Abd Razak S. I., Javed A., Kadir M. R. A. Nanocomposite hydrogels for melanoma skin cancer care and treatment: In-vitro drug delivery, drug release kinetics and anti-cancer activities. *Arabian Journal of Chemistry*. 2021;14(5):103120. DOI: 10.1016/j.arabjc.2021.103120.
32. Khamizov R. K. A pseudo-second order kinetic equation for sorption processes. *Russian Journal of Physical Chemistry A*. 2020;94(1):125–130. (In Russ.) DOI: 10.31857/S0044453720010148.
33. Plazinski W., Dziuba J., Rudzinski W. Modeling of sorption kinetics: the pseudo-second order equation and the sorbate intraparticle diffusivity. *Adsorption*. 2013;19:1055–1064. DOI: 10.1007/s10450-013-9529-0.
34. Chacin Ruiz E. A., Swindle-Reilly K. E., Ford Versypt A. N. Experimental and mathematical approaches for drug delivery for the treatment of wet age-related macular degeneration. *Journal of Controlled Release*. 2023;363:464–483. DOI: 10.1016/j.jconrel.2023.09.021.
35. Sankavarapu V., Aukunuru J. Development and evaluation of zero order sustained release matrix type transdermal films of ibuprofen. *Journal of Global Pharma Technology*. 2010;2(2):975–8542. DOI: 10.1234/JGPT.V2I2.124.
36. Bao Q., Newman B., Wang Y., Choi S., Burgess D. J. In vitro and ex vivo correlation of drug release from ophthalmic ointments. *Journal of Controlled Release*. 2018;276:93–101. DOI: 10.1016/j.jconrel.2018.03.003.
37. Moore T., Croy S., Mallapragada S., Pandit N. Experimental investigation and mathematical modeling of Pluronic® F127 gel dissolution: drug release in stirred systems. *Journal of Controlled Release*. 2000;67(2–3):191–202. DOI: 10.1016/S0168-3659(00)00215-7.
38. Altun E., Yuca E., Ekren N., Kalaskar D. M., Fikai D., Dolete G., Fikai A., Gunduz O. Kinetic Release Studies of Antibiotic Patches for Local Transdermal Delivery. *Pharmaceutics*. 2021;13(5):613. DOI: 10.3390/pharmaceutics13050613.
39. Chacin Ruiz E. A., Carpenter S. L., Swindle-Reilly K. E., Ford Versypt A. N. Mathematical Modeling of Drug Delivery from Bi-Layered Core-Shell Polymeric Microspheres. *bioRxiv*. 2024. DOI: 10.1101/2024.01.11.575289.
40. Al Sawaftah N., Paul V., Awad N., Hussein G. A. Modeling of Anti-Cancer Drug Release Kinetics From Liposomes and Micelles: A Review. *EEE Transactions on NanoBioscience*. 2021;20(4):565–576. DOI: 10.1109/tnb.2021.3097909.