

УДК 615.01

ИССЛЕДОВАНИЕ ХАРАКТЕРИСТИЧЕСКИХ ПАРАМЕТРОВ МИКРОЭМУЛЬСИОННОЙ КОМПОЗИЦИИ ДЛЯ ТРАНСДЕРМАЛЬНОЙ ДОСТАВКИ ИНСУЛИНА

Е.Г. Кузнецова^{1*}, В.А. Рыжикова¹, Л.А. Саломатина¹, В.И. Севастьянов¹

Резюме. Статья посвящена исследованию характеристических свойств микроэмульсионной композиции, используемой при изготовлении трансдермальной терапевтической системы (ТТС) инсулина. Определен тип микроэмульсии «вода в масле» и исследована ее стабильность. Инструментальными методами оценены такие параметры, как показатель преломления, вязкость и размер частиц. Найдены условия высвобождения инсулина из микроэмульсии, позволяющие обеспечить выход гормона в объеме в количестве более 95% от заявленного. При исследовании ТТС, содержащей микроэмульсию с инсулином, показано, что диффузия лекарственного вещества *in vitro* через неконсервированную кожу кролика составляет примерно 1 Ед/час, что соответствует скорости секреции гормона поджелудочной железой здорового человека.

Ключевые слова: микроэмульсия, размер частиц, высвобождение, жидкостная хроматография, инсулин.

STUDY OF CHARACTERISTIC PARAMETERS OF THE MICROEMULSION COMPOSITION FOR TRANSDERMAL INSULIN DELIVERY

E.G. Kuznetsova^{1*}, V.A. Ryzhikova¹, L.A. Salomatina¹, V.I. Sevastianov¹

Abstract. The article is about the study of the characteristic properties of a microemulsion composition for insulin transdermal therapeutic system (TTS). The type of microemulsion "water in oil" was determined and its stability was investigated. Instrumental methods have been used to evaluate parameters such as refractive index, viscosity and particle size. The conditions for the release of insulin from the microemulsion have been found, which make it possible to ensure the release of the hormone into a volume more than 95% of the claimed amount. *In vitro* study hormone diffusion from TDS containing a microemulsion with insulin through the native rabbit skin was ~1 U/h. It corresponds to hormone rate secretion by the pancreas of a healthy person.

Keywords: microemulsion, particle size, release, liquid chromatography, insulin.

1 – ФГБУ «Федеральный научный центр трансплантологии и искусственных органов им. акад. В.И. Шумакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 123182, Россия, г. Москва, ул. Щукинская, 1

1 – Academician V. I. Shumakov Federal Research Center of Transplantology and Artificial Organs, Ministry of Healthcare, 1, Schukinskaya str., Moscow, 123182, Russia

* адресат для переписки:
E-mail: kuzeugenia@gmail.com
Тел.: 8 (499) 193 86 62

ВВЕДЕНИЕ

Микроэмульсии различного состава активно применяются в косметической и фармацевтической промышленности [1, 2]. В последнее время возрос интерес к микроэмульсиям как к матрицам лекарственных веществ (ЛВ) при чрескожной доставке.

Микроэмульсии представляют собой стабильные коллоидные дисперсии [3, 4], как правило состоящие из воды и масла, стабилизированные поверхностно-активными веществами (ПАВ) и в ряде случаев соразработителями [1, 4–7]. Они бывают простые (масло/вода, вода/масло) и сложные (масло/вода/масло, вода/масло/вода). Микроэмульсии могут быть получены путем самопроизвольного эмульгирования [4], а также диспергирования с использованием различных аппаратов [8–10].

Использование микроэмульсий в составе трансдермальных терапевтических систем позво-

ляет увеличить «загрузку» лекарственного средства за счет того, что амфифильная поверхность раздела двух несмешивающихся жидкостей, которыми образована микроэмульсия, обеспечивает дополнительную область для растворения ЛВ [3, 4, 7, 11].

Ненасыщенные жирные кислоты, входящие в состав масляной фазы микроэмульсии, разжижают липидные слои кожи, тем самым повышая её проницаемость [1, 12]. К тому же использование микроэмульсионных композиций позволяет одновременно включать в одну ТТС как липофильные, так и гидрофильные ЛВ.

Состав и соотношение компонентов микроэмульсионной композиции подбирается в зависимости от свойств основного лекарственного вещества [4], а также необходимых характеристических параметров микроэмульсии: размер частиц дисперсной фазы, стабильность, вязкость, показатель преломления, профиль высвобождения ЛВ *in vitro* и другие [13, 14].

Целью данной работы является исследование характеристических параметров микроэмульсионной композиции, содержащей инсулин, для трансдермальной системы доставки гормона.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В таблице 1 приведены стадии изготовления микроэмульсионной композиции с инсулином (МКИ) и перечень необходимых реагентов и оборудования.

Водная фаза эмульсии (рН 8,2) представляет собой разбавленное в соотношении 1:10 водное извлечение коры дуба, приготовленное в соответствии с инструкцией к растительному сырью, с добавлением гидрокарбоната натрия. В качестве активного вещества в водную фазу микроэмульсионной композиции вводили инсулин при комнатной температуре.

Для создания масляной фазы в 10%-й раствор α-токоферола ацетата в масле абрикосовых ядер при 60 °С и постоянном перемешивании (150 об/мин) вводили липофильный эмульгатор Nikkol Decaglyn PR-20 и активатор чрескожного переноса докучатнатриевую соль. Этот активатор успешно применялся нами ранее при создании микроэмульсионных композиций для ТТС различных ЛВ [15, 16].

Эмульгирование осуществляли при комнатной температуре при помощи диспергатора. Установив необходимую скорость вращающегося элемента (~10000 об/мин), водную фазу постепенно вносили в масляную до полного смешения фаз, которое оценивали визуально по отсутствию масляных и водных капель.

Были исследованы следующие параметры МКИ: коллоидная стабильность, тип эмульсии, вязкость, по-

казатель преломления, размер частиц и количество инсулина, высвобождаемого из микроэмульсии.

Перечень исследуемых характеристических параметров полученной МКИ и оборудование, необходимое для их определения, представлены в таблице 2.

Таблица 2.

Характеристические параметры МКИ и оборудование

Исследуемый параметр	Оборудование
Коллоидная стабильность (ГОСТ 29188.3-91)	– мультицентрифуга CM-6 M (ELMI, Латвия)
Вязкость	– вибровискозиметр SV-1A (AND, Япония)
Показатель преломления	– рефрактометр Refracto 30GS (Mettler Toledo, Германия)
Размер частиц	– анализатор дисперсий LUMiSizer (LUM, Германия)
Высвобождение ЛВ из микроэмульсии	– водяная баня Lauda AL12 (Lauda, Германия); – термостатируемый шейкер ES-20/60 (BioSan, Латвия); – ультразвуковая ванна Elmasonic S 60 H (ELMA, Германия)
Диффузия <i>in vitro</i> через неконсервированную кожу кролика	– анализатор диффузии лекарственных препаратов HDT 1000 (Copley Scientific Ltd., Великобритания); – спектрофотометр UV-2600 (Shimadzu, Япония)

Определение стабильности МКИ проводили согласно ГОСТ 29188.3-91 «Изделия косметические. Методы определения стабильности эмульсии» [17].

Таблица 1.

Стадии изготовления микроэмульсионной композиции, сырье и оборудование

Стадии изготовления микроэмульсии	Сырье	Оборудование
Изготовление водной фазы: – взвешивание компонентов; – приготовление водного извлечения коры дуба; – растворение вспомогательных и лекарственных веществ	– инсулин человеческий (I0908-250MG, Sigma-Aldrich, США); – кора дуба измельченная (АО «Красногорсклексредства», Россия, срок годности: июль 2018); – вода очищенная (ФС 42-2620-97); – гидрокарбонат натрия (31437-1KG-R, Sigma-Aldrich, США).	– весы аналитические GH-200 (AND, Япония); – водяная баня Lauda AL12 (Lauda, Германия); – автоматические пипетки Biohit (Финляндия); – мешалка магнитная без нагрева (IKA, Германия); – рН-метр Orion 310 (Orion, Италия).
Изготовление масляной фазы: – взвешивание компонентов; – растворение вспомогательных веществ	– α-токоферола ацетат (12C02768, BASF SE, Германия); – масло абрикосовых ядер (CAS 72869-69-3, Desert Whale Jojoba Company Ltd., США); – эмульгатор Nikkol Decaglyn PR-20 (CAS 29894-35-7, Nikko Chemicals Co., Ltd, Япония); – докучатнатриевая соль (D4422-50G, Sigma, США).	– стеклянный реактор для приготовления микроэмульсионной композиции; – ультратермостат CC3-105A (Huber, Германия); – мешалка с приводом EURO-ST P CV (IKA, Германия).
Смешивание фаз эмульсии	– водная фаза; – масляная фаза.	– диспергатор T 18 basic Ultra-Turrax (IKA-Werke GmbH&Co.Kg, Германия).

Метод основан на разделении эмульсии на водную и жировую фазы под действием центробежной силы.

В соответствии с ГОСТ 29188.3-91 можно говорить о коллоидной стабильности исследуемой эмульсии в том случае, если после центрифугирования в соответствующих условиях в пробирках наблюдается не более одной капли водной фазы или слой масляной фазы не более 0,5 см [17].

Для определения типа эмульсии был использован метод разбавления. Для испытания определенный объем эмульсии смешивали с входящими в ее состав жидкостями [18].

В нашем случае в первую пробирку помещали дистиллированную воду, а во вторую пробирку – 10%-й раствор α -токоферола ацетата в масле абрикосовых ядер. Затем в каждую пробирку вносили определенный объем микроэмульсии инсулина и встряхивали. Диспергирование микроэмульсионной композиции в той или иной жидкости оценивали визуально.

Этот же эксперимент повторяли на предметных стеклах: на два предметных стекла помещали по капле исследуемого образца эмульсии, на них наносили по капле дистиллированной воды и 10%-го раствора α -токоферола ацетата в масле абрикосовых ядер. Смешение определяли визуально.

Вывод о принадлежности к тому или иному типу эмульсии делали на основании того, с каким растворителем смешивается образец: прямой считают ту эмульсию, которая смешивается с водой, и, соответственно, обратной – ту, что смешивается с маслом.

Измерение вязкости образца МКИ проводили на вибровискозиметре согласно инструкции к прибору, предварительно проведя калибровку. Поскольку для измерения используется вибрационный метод, при котором плотность образца влияет на значение вязкости, размерность отражаемого на дисплее значения выражена в (м)Па·с/г/см³. Для получения динамической вязкости измеренное значение следует разделить на величину плотности образца.

Показатель преломления образца эмульсии измеряли на портативном рефрактометре, помещая аликвоту образца в измерительную ячейку в соответствии с руководством к прибору.

Определение размеров частиц МКИ проводили при исследовании седиментации при центрифугировании образца на анализаторе дисперсий LUMiSizer в инфракрасном свете (865 нм) при 25 °С. В анализаторе используется технология STEP, которая позволяет непрерывно измерять интенсивность прошедшего через образец света как функцию от времени и расстояния относительно центра вращения. Источники

света, расположенные параллельно плоскости образца, позволяют просветить всю кювету. Свет, прошедший сквозь кювету, регистрируется тысячами датчиков, размещенных линейно вдоль всего образца, с микроскопическим разрешением (рисунок 1). Таким образом, спектр пропускания света снимается непрерывно по всей длине кюветы.

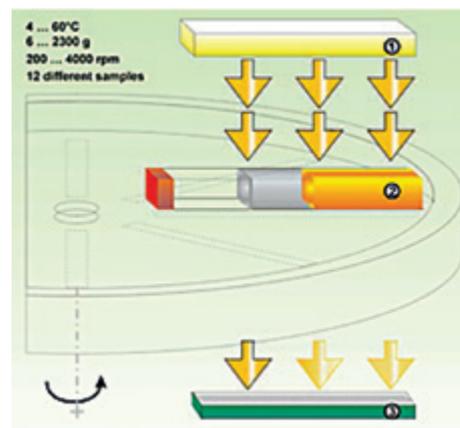


Рисунок 1. Схема прохождения света через кювету в анализаторе дисперсий LUMiSizer (1 – источник света, 2 – кювета с образцом, 3 – детектор) [19]

Профили прохождения света записывали каждые 600 секунд при скорости вращения ротора 4000 об/мин, световой фактор был выбран равным 3.

Для определения количества инсулина, высвобождающегося из микроэмульсии в объем, был выбран метод экстрагирования. Для разрушения микроэмульсионной композиции было исследовано несколько вариантов среды высвобождения с различным содержанием растворителей, а также были применены различные физические способы воздействия. В качестве среды растворения использовали 95%-й этиловый спирт (ООО «РОСБИО», Россия), разбавленный очищенной водой в различном соотношении, с добавлением поверхностно-активных веществ (TWEEN-20, Sigma-Aldrich, США; TWEEN-80, Sigma-Aldrich, США) и без них. В качестве физических воздействий применяли термостатирование, встряхивание и ультразвуковые волны (УЗВ).

Количественное определение инсулина методом высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ) проводили на жидкостном хроматографе Agilent 1260 Infinity (Agilent, США). Перед проведением хроматографического исследования аликвоту образца центрифугировали 15 минут при 13000 об/мин для отделения прозрачного надосадочного слоя.

Использовали колонки из нержавеющей стали Supelco Discovery, 250×4,6 мм, с фазой C18 с размером частиц 5 мкм. Подвижная фаза состоит из аце-

тонитрила для ВЭЖХ (Sigma-Aldrich, США) и 0,1%-го раствора трифторуксусной кислоты (Merck, Германия) в воде. Хроматографию проводили при комнатной температуре в градиентном режиме: 0 мин – 20:80; 11 мин – 60:40; 16 мин – 20:80 – с УФ-детектированием при $\lambda=245,4$ нм. Скорость потока – 1 мл/мин. Объем вводимой пробы – 20 мкл. Время удерживания инсулина составило около 7,7 мин, общее время хроматографирования – 16 мин.

Обработку хроматограмм осуществляли с помощью системы программного обеспечения Agilent ChemStation (Agilent, США), версия A.01.05.

Количество инсулина, перешедшего в раствор, рассчитывали с помощью стандартного пакета программ Microsoft Office 2007 по калибровочной кривой зависимости площади пиков инсулина на хроматограмме от концентрации калибровочных растворов инсулина (рисунок 2). Коэффициенты регрессионного уравнения калибровочной прямой $S=a \cdot C+b$ имели значение: $a=3,4$; $b=-1,0$; коэффициент корреляции $R=1,0$.

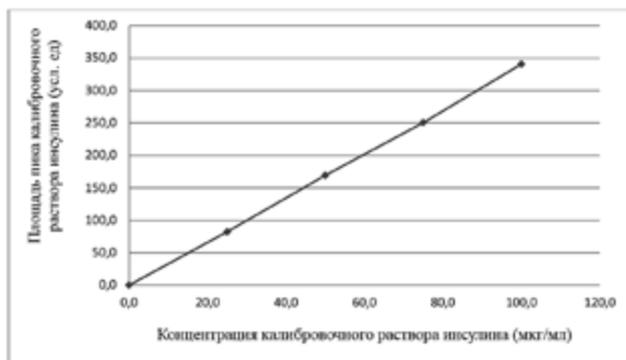


Рисунок 2. Калибровочная прямая зависимости площади пиков калибровочных растворов инсулина от концентрации

Изучение диффузии инсулина *in vitro* через неконсервированную кожу кролика из ТТС с микроэмульсионной композицией проводили в диффузионных ячейках Франца при непрерывном перемешивании при 32 °С на анализаторе диффузии. Растворы инсулина исследовали на спектрофотометре. Для отделения спектра поглощения инсулина от спектров поглощения собственных белков кожи была использована методика мечения инсулина флуоресцеина изотиоцианатом (Sigma, США) [20].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Исследование характеристических свойств МКИ является важным этапом при разработке ТТС.

Функциональные свойства микроэмульсионной композиции с лекарственным веществом зависят от типа эмульсии, ее стабильности и размера частиц.

Тип эмульсии

Возможность чрескожного переноса различных ЛВ напрямую зависит от их гидрофильно-липофильных свойств. Проницаемость рогового слоя обусловлена в основном проницаемостью липидного матрикса, заполняющего промежутки между корнеоцитами. Поэтому для увеличения трансдермального проникновения инсулина, обладающего гидрофильными свойствами, было важно разработать микроэмульсию обратного типа «вода в масле».

Результаты разбавления образцов микроэмульсии с инсулином дистиллированной водой и 10%-м масляным раствором α -токоферола ацетата в объеме растворителя и на предметном стекле представлены на рисунках 3 и 4 соответственно.

Как видно на рисунке 3а, при внесении капли эмульсии в объем дистиллированной воды и последующем встряхивании смешения не произошло – капля эмульсии распределилась по поверхности воды, тогда как капля эмульсии после встряхивания в пробирке с масляным раствором (рисунок 4а) равномерно диспергировалась в объеме.

Аналогичная картина наблюдается при разбавлении капли МКИ на предметном стекле. При нанесении

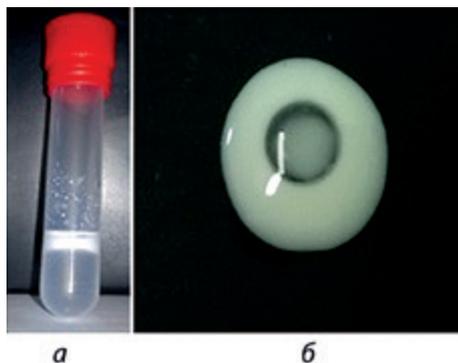


Рисунок 3. Разбавление микроэмульсии дистиллированной водой

а – в объеме; б – на предметном стекле

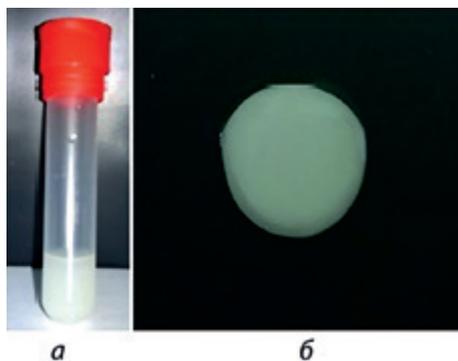


Рисунок 4. Разбавление микроэмульсии 10%-м масляным раствором α -токоферола ацетата

а – в объеме; б – на предметном стекле

капли дистиллированной воды видны четкие границы несмешивающихся жидкостей (рисунок 3б). И напротив, капля масляного раствора равномерно распределяется в объеме эмульсии без видимых границ (рисунок 4б).

Результаты исследования микроэмульсии методом разбавления в объеме и на предметном стекле свидетельствуют о том, что приготовленная композиция представляет собой эмульсию обратного типа «вода в масле».

Размер частиц

Средний диаметр частиц микроэмульсии обычно составляет менее 10 мкм. Такие микроэмульсии могут успешно выполнять роль активаторов переноса ЛВ через кожу.

На рисунке 5 показаны профили пропускания прошедшего света через образец микроэмульсии по длине пробирки в течение 24 часов. Нижний, красный профиль соответствует началу процесса расслоения, зеленые линии – профили конца процесса расслоения. Из рисунка видно, что расслоение происходит вверху (слой масла) и на дне пробирки (слой воды).

На рисунке 6 представлено распределение частиц микроэмульсии по размерам.

Согласно данным эксперимента средний размер частиц микроэмульсионной композиции с инсулином составляет $2,18 \pm 0,06$ мкм. Такой размер частиц микроэмульсии позволяет использовать ее в качестве матрицы ЛВ в ТТС.

Коллоидная стабильность

Важным показателем для характеристики эмульсий является их устойчивость (стабильность), то есть способность не разрушаться и не разделяться на

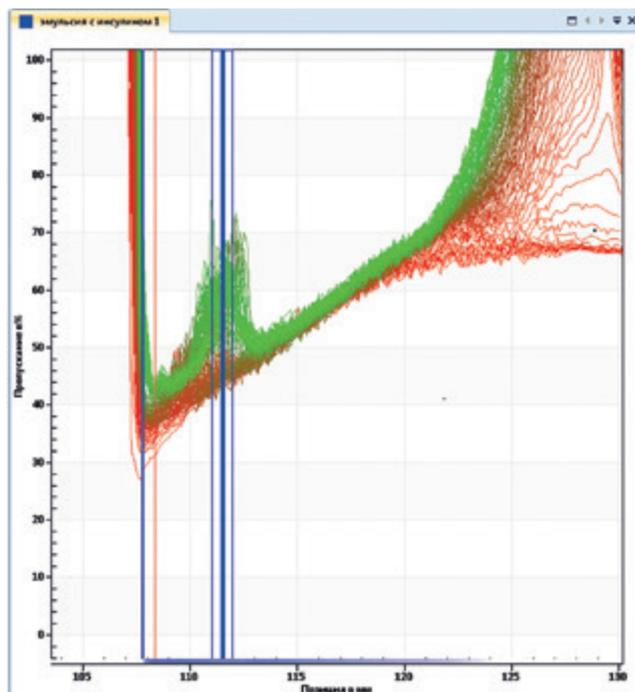


Рисунок 5. Профили процесса расслоения микроэмульсии с инсулином

отдельные фазы в течение определенного времени, достаточного для дальнейших технологических операций.

При исследовании коллоидной стабильности микроэмульсионной композиции с инсулином было показано, что при центрифугировании в условиях, описанных в ГОСТ 29188.3-91, масляная фаза не отделяется, а на дне пробирки наблюдается только капля водной фазы, что допустимо по условиям теста. Таким образом, полученные результаты подтверждают стабильность МКИ в соответствии с требованиями ГОСТ 29188.3-91.

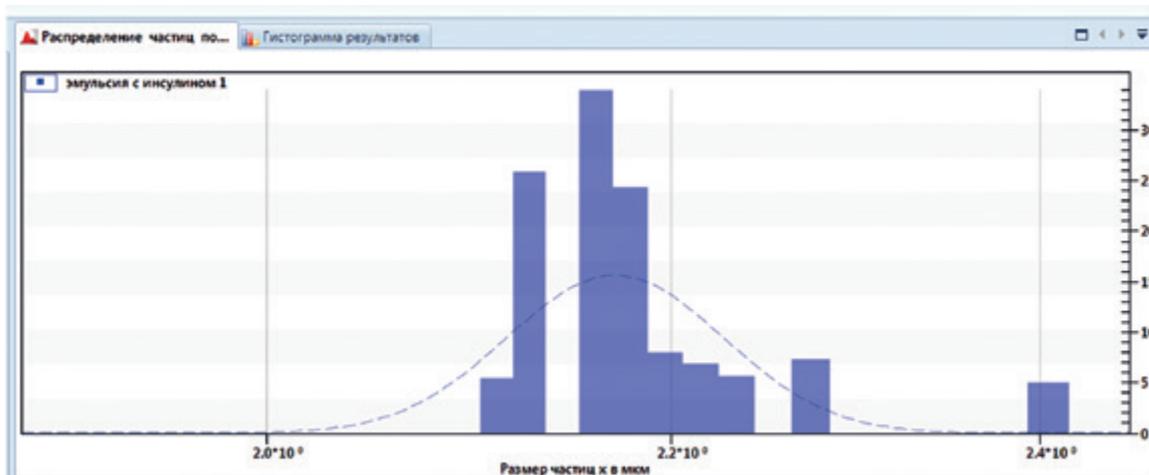


Рисунок 6. Распределение частиц микроэмульсии по размерам

Измерение вязкости и показателя преломления может использоваться как наиболее простой и быстрый способ оценки качества получаемой микроэмульсии.

Вязкость и показатель преломления

Вязкость коллоидных систем связана с их дисперсностью, поэтому, зная вязкость микроэмульсии с необходимой дисперсностью, можно контролировать ее качество. Также для контроля качества микроэмульсии при изготовлении ТТС можно использовать значение показателя преломления.

Значение вязкости микроэмульсионной композиции с инсулином составило 563 ± 20 мПа·с/см³ при $t=22,5$ °С.

Измеренный показатель преломления образцов МКИ при $t=22,7$ °С составил $1,40 \pm 0,14$.

Высвобождение инсулина из микроэмульсионной композиции в объем

Результаты количественного определения инсулина (в процентах от заявленного количества), полученные при варьировании условий разрушения МКИ, представлены в таблице 3. Количество инсулина, заложенное в микроэмульсию при ее изготовлении, составило $4,59 \pm 0,69$ мг.

Таблица 3.

Количество инсулина, высвободившегося в объем при различных условиях экстрагирования

Среда высвобождения и тип механического воздействия	Количество инсулина, % (n=3)	
Термостатирование (2 ч); вода : 95% этиловый спирт	90:10	$71,9 \pm 0,7$
	80:20	$83,5 \pm 1,5$
	70:30	$79,6 \pm 2,0$
	50:50	$86,7 \pm 0,2$
	30:70	$85,2 \pm 1,3$
Вода : 95% этиловый спирт в соотношении 50:50; встряхивание + термостатирование (19 ч)	$86,3 \pm 1,1$	
Вода : 95% этиловый спирт в соотношении 50:50; встряхивание + термостатирование (19 ч); УЗВ (10 мин)	$91,9 \pm 0,9$	
Вода : 95% этиловый спирт в соотношении 50:50 + 1% TWEEN-20; термостатирование при $t=30 \pm 2$ °С (2 ч); УЗВ (10 мин)	$96,7 \pm 0,7$	
Вода : 95% этиловый спирт в соотношении 50:50 + 1% TWEEN-80; термостатирование при $t=30 \pm 2$ °С (2 ч); УЗВ (10 мин)	$91,7 \pm 1,7$	

Анализ результатов, полученных при исследовании образцов среды высвобождения методом ВЭЖХ, показал, что прямая взаимосвязь между концентрацией полярного растворителя в составе экстрагента и количеством высвободившегося в объем инсулина не наблюдается. При отсутствии какого-либо механического воздействия наибольшее количество инсулина отмечается в образцах, полученных при высвобождении в смесь вода : 95% этиловый спирт в соотношении 50:50, и составляет $86,7 \pm 0,2\%$. Непрерывное встряхивание образцов в указанной смеси на протяжении 19 ч не повлияло на количество извлекаемого ЛВ. Однако последующая обработка образцов ультразвуком на протяжении 10 минут способствовала увеличению высвобождения гормона до 91,9%.

Выявлено, что внесение в среду высвобождения детергента TWEEN-20 с последующей ультразвуковой обработкой приводит к увеличению количества инсулина, высвобождающегося из микроэмульсии, в то время как добавление TWEEN-80 усилению высвобождения не способствует. Таким образом, при использовании в качестве экстрагента смеси вода : 95% этиловый спирт в соотношении 50:50 с добавлением 1% TWEEN-20 и воздействием ультразвука из аликвоты микроэмульсии удалось извлечь 96,9% от заявленного количества ЛВ.

Такой состав среды высвобождения был предложен для контроля качества микроэмульсии при дальнейших исследованиях.

Исследования ТТС с микроэмульсионной композицией инсулина *in vitro*

Для подтверждения возможности использования МКИ в качестве матрицы в трансдермальных терапевтических системах были проведены эксперименты *in vitro* по исследованию диффузии инсулина через неконсервированную кожу кролика. Микроэмульсия в составе одной ТТС (10 см²) содержала 100 Ед гормона. Результаты экспериментов показали, что средняя скорость диффузии инсулина из ТТС составляет примерно 1 Ед/час (n=15), что соответствует скорости секреции гормона поджелудочной железой здорового человека.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В ходе работы проведено исследование характеристических параметров микроэмульсионной композиции, содержащей инсулин, для трансдермальной системы доставки гормона.

Подтверждена ее коллоидная стабильность.

Методом разбавления доказано, что изготовленная микроэмульсия относится к обратному типу «вода в масле».

Для оперативной оценки качества изготовленной микроэмульсии выбраны и определены такие параметры, как вязкость и показатель преломления. Измеренное при $t=22,5\text{ }^{\circ}\text{C}$ значение вязкости исследуемых образцов микроэмульсии было равно $563\pm 20\text{ мПа}\cdot\text{с}/\text{см}^3$, а показатель преломления при $t=22,7\text{ }^{\circ}\text{C}$ – $1,4\pm 0,14$.

Средний размер частиц микроэмульсии составил $2,18\pm 0,06\text{ мкм}$.

Выбраны условия разрушения микроэмульсии с инсулином, которые обеспечивают экстракцию более 95% ЛВ в среду высвобождения. Данная методика может быть использована при количественном определении инсулина в ТТС.

При исследовании ТТС, содержащей микроэмульсию с инсулином, показано, что скорость диффузии гормона *in vitro* через неконсервированную кожу кролика примерно составляет 1 Ед/ч, что соответствует скорости секреции гормона поджелудочной железой здорового человека.

ЛИТЕРАТУРА

1. A. Kogan, N.Garti. Microemulsions as transdermal drug delivery vehicles // *Adv. Colloid. Interface Sci.* 2006. № 16. P. 123–126.
2. P. Boonme. Applications of microemulsions in cosmetics // *J. Cosmet. Dermatol.* 2007. № 6(4). P. 223–228.
3. L.B. Lopes. Overcoming the cutaneous barrier with microemulsions // *Pharmaceutics.* 2014. № 6(1). P. 52–77.
4. Chi-Te Huang, Ming-Jun Tsai, Yu-Hsuan Lin, Yaw-Sya Fu, Yaw-Bin Huang et al. Effect of microemulsions on transdermal delivery of citalopram: optimization studies using mixture design and response surface methodology // *Int J Nanomedicine.* 2013. № 8. P. 229.
5. A. Azeem, Z.I. Khan et al. Microemulsions as a surrogate carrier for dermal drug delivery // *Drug Dev Ind Pharm.* 2009. № 35(5). P. 525–547.
6. P. Santos, A.C. Watkinson, J. Hadgraft, M.E. Lane. Application of microemulsions in dermal and transdermal drug delivery // *Skin Pharmacol Physiol.* 2008. № 21(5). P. 246–59.
7. Li-Na Shen, Yong-Tai Zhang, Qin Wang, Ling Xu, Nian-Ping Feng. Preparation and evaluation of microemulsion-based transdermal delivery of total flavone of rhizoma arisaematis // *Int. J. Nanomedicine.* 2014. № 9. P. 3453–3464.
8. Патент РФ №2445151. Установка для эмульгирования и экстракции / Е.П. Гребенников, А.И. Климов, Н.О. Порошин. – Заявл. 05.08.10; опубл. 20.03.12; Бюл. № 8.
9. Патент РФ № 2357789. Способ эмульгирования жидких компонентов и устройство для его осуществления / А.В. Власов, Т.А. Ефремова, В.В. Власов; патентообладатель НОАНО «Балаковский институт бизнеса и управления». – Заявл. 21.05.07; опубл. 10.06.09; Бюл. № 16.
10. Патент РФ № 2441694. Агрегат для получения эмульсий / А.И. Зайцев, А.Е. Лебедев и др.; патентообладатель ГОУ ВПО «Ярославский государственный технический университет». – Заявл. 01.07.10; опубл. 10.02.12; Бюл. № 4.
11. S. Heuschkel, A. Goebel, R.H. Neubert. Microemulsions-modern colloidal carrier for dermal and transdermal drug delivery // *J. Pharm. Sci.* 2008. № 97(2). P. 603–631.
12. A. Cichewicz, C. Pacleb, A. Connors, M.A. Hass, L.B. Lopes. Cutaneous delivery of α -tocopherol and lipoic acid using microemulsions: influence of composition and charge // *J. Pharm. Pharmacol.* 2013. № 65(6). P. 817–826.
13. К.В. Алексеев, К.Г. Турчинская, Е.В. Блынская, Н.В. Тихонова. Технология самоэмульгирующихся систем доставки лекарственных веществ // *Вестник новых медицинских технологий.* 2014. Т. 21. № 1. С.128–133.
14. M. Lapteva, Y.N. Kalia. Microstructured bicontinuous phase formulations: their characterization and application in dermal and transdermal drug delivery // *Expert Opin Drug Deliv.* 2013. № 10(8). P. 1043–1059.
15. V.A. Ryzhikova, A.A. Tikhobayeva, L.A. Salomatina, S.V. Kursakov, E.G. Kuznetsova, O.M. Kuryleva, V.I. Sevastianov. Effect of the transfer activator on functional properties of the bromocain matrix transdermal therapeutic systems // *Inorganic materials: applied research.* 2014. V. 5. № 5. P. 498–503.
16. Патент РФ № 2481822. Микроэмульсионные композиции для создания трансдермальных и трансмукозальных форм фармацевтических средств и косметических препаратов и способ их получения / В.И. Севастьянов, Л.А. Саломатина, Е.Г. Кузнецова, А.А. Тихобаева; патентообладатель Институт медико-биологических исследований и технологий. – Заявл. 21.02.12; опубл. 20.05.13; Бюл. № 14.
17. ГОСТ 29188.3-91. Изделия косметические. Методы определения стабильности эмульсии.
18. К.И. Евстратова. Физическая и коллоидная химия. – М.: Высшая школа. 1990. 453 с.
19. Т. Sobisch, A. Uhl. Стабильность эмульсий и дозирование деэмульгатора. URL: https://tirit.org/articles/mills_03.php (дата обращения 15.03.2017).
20. В.И. Севастьянов, Л.А. Саломатина, Е.Г. Кузнецова, О.М. Собко, В.И. Шумаков. Матричные и резервуарные трансдермальные терапевтические системы инсулина на основе нетканых и полимерных материалов // *Перспективные материалы.* 2004. № 4. С. 44–48.



Вибровискозиметр AND SV-1A