



Оригинальная статья/Research article

Экспериментальное исследование диффузии иммуномодулятора Галавит® в модельной системе

Е. Г. Кузнецова^{1*}, О. М. Курылева¹, Л. А. Саломатина¹, В. И. Севастьянов¹

1 – ФГБУ «Научный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Минздрава России, Москва, Российская Федерация (ФГБУ «НМИЦ ТИО им. ак. В.И. Шумакова» Минздрава России), 123182, Россия, г. Москва, ул. Щукинская, д. 1

*Контактное лицо: Кузнецова Евгения Геннадьевна. E-mail: kuzeugenia@gmail.com

Статья получена: 17.11.2019. Статья принята к печати: 28.01.2020

Резюме

Введение. Широкое применение в медицинской практике иммуномодуляторов способствует разработке их новых лекарственных форм.

Цель. Целью данной работы является разработка трансдермальной терапевтической системы (ТТС) Галавит® и исследование *in vitro* диффузии ЛВ из нее через мембрану Strat-M.

Материалы и методы. Лекарственной субстанцией служил Галавит® в виде порошка для приготовления раствора для внутримышечного введения («СЭЛВИМ», Россия). В качестве вспомогательных веществ применяли физиологический раствор, додецилсульфат натрия, масло абрикосовых ядер, эмульгатор Decaglyn PR-20 и другие. Для изготовления эмульсионных композиций использовали диспергатор Heidolph DIA900 (Германия) и ультразвуковой гомогенизатор Heihscher UIS250V (Германия). Время расслоения и размер частиц эмульсионных композиций определяли на анализаторе дисперсий LUMiSizer (LUM, Германия). Исследования диффузии Галавит® из ТТС через мембрану Strat-M (25 мм в диаметре, Merck Millipore) проводили на анализаторе диффузии Copley (Великобритания). Количественное определение Галавит® в модельных средах выполняли методом спектрофотометрии (UV-2600 Shimadzu, Япония) в диапазоне длин волн 294–298 нм.

Результаты и обсуждение. В ходе исследования определены характеристические параметры эмульсионных композиций: размер частиц варьировал от 0,1 до 2 мкм, время расслоения – от 9 до 95 мин в зависимости от состава. Максимальный выход лекарственного вещества из ТТС через мембрану составил 30 %.

Заключение. В модельных экспериментах показана возможность трансдермального переноса Галавит® из ТТС.

Ключевые слова: трансдермальная терапевтическая система, иммуномодулятор, эмульсия, размер частиц, мембраны Strat-M, диффузия лекарственного вещества.

Конфликт интересов: конфликта интересов нет.

Вклад авторов. Авторы Е. Г. Кузнецова и Л. А. Саломатина занимались разработкой эксперимента. Е. Г. Кузнецова, Л. А. Саломатина и О. М. Курылева выполнили всю экспериментальную часть работы. Е. Г. Кузнецова, О. М. Курылева, Л. А. Саломатина, В. И. Севастьянов участвовали в написании текста статьи. Все авторы принимали участие в обсуждении результатов.

Для цитирования: Кузнецова Е. Г., Курылева О. М., Саломатина Л. А., Севастьянов В. И. Экспериментальное исследование диффузии иммуномодулятора Галавит® в модельной системе. *Разработка и регистрация лекарственных средств.* 2020; 9(1): 92–97.

Experimental Investigation of Immunomodulator Galavit® Diffusion in a Model System

Evgeniya G. Kuznetsova^{1*}, Olga M. Kuryleva¹, Lidia A. Salomatina¹, Viktor I. Sevastianov¹

1 – V.I.Shumakov National Medical Research Center of Transplantology and Artificial Organs of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation, 1, Shchukinskaya str., Moscow, 123182, Russia

*Corresponding author: Evgeniya G. Kuznetsova. E-mail: kuzeugenia@gmail.com

Received: 17.11.2019. Accepted: 28.01.2020

Abstract

Introduction. The widespread use of immunomodulators in medical practice contributes to the development of their new dosage forms.

Aim. The aim of this work is to develop a transdermal therapeutic system (TTS) Galavit® and to study a diffusion of the drug from it through the Strat-M membrane *in vitro*.

Materials and methods. The medicinal substance was Galavit® in the form of a powder for the preparation of a solution for intramuscular administration («SELVIM», Russia). Saline solution, sodium dodecyl sulfate, apricot kernel oil, Decaglyn PR-20 and others were used as excipients. Heidolph DIA900 dispersant (Germany) and ultrasonic homogenizer Heihscher UIS250V (Germany) were used to make the emulsion compositions. The delamination time and particle size of emulsion compositions were determined using the LUMiSizer dispersion analyzer (LUM, Germany). Diffusion studies of Galavit® from TTS through the Strat-M membrane (25 mm in diameter, Merck Millipore) were carried out on the Copley diffusion analyzer (UK). Quantitative determination of Galavit® was performed by spectrophotometry (UV-2600 Shimadzu, Japan) in the wavelength range 294–298 nm in model media.

Results and discussion. The characteristic parameters of emulsion compositions were determined during the study: the particle size varied from 0.1 to 2 μm, the delamination time – from 9 to 95 min depending on the composition. The maximum yield of the drug from the TTS was 30 % through the membrane.

Conclusion. The possibility of transdermal transfer of Galavit® from TTS is shown in model experiments.

Keywords: transdermal therapeutic system, immunomodulator, emulsion, particle size, Strat-M membranes, drug diffusion.

Conflict of interest: no conflict of interest.

© Кузнецова Е. Г., Курылева О. М., Саломатина Л. А., Севастьянов В. И., 2020

© Kuznetsova E. G., Kuryleva O. M., Salomatina L. A., Sevastianov V. I., 2020

Contribution of the authors. Authors of articles Evgeniya G. Kuznetsova and Lidia A. Salomatina were engaged in the development of the experiment. Evgeniya G. Kuznetsova, Lidia A. Salomatina and Olga M. Kuryleva performed the entire experimental part of the work. Evgeniya G. Kuznetsova, Olga M. Kuryleva, Lidia A. Salomatina, Viktor I. Sevastianov participated in the writing of the article. All authors participated in the discussion of the results.

For citation: Kuznetsova E. G., Kuryleva O. M., Salomatina L. A., Sevastianov V. I. Experimental investigation of immunomodulator Galavit® diffusion in a model system. *Drug development & registration*. 2020; 9(1): 92–97.

ВВЕДЕНИЕ

В современной медицинской практике для лечения и профилактики заболеваний различных нозологических форм все чаще стали использоваться иммуномодуляторы (ИМ). Повышенный интерес к данной группе лекарственных средств способствует не только активному поиску и синтезу новых ИМ, но и разработке различных лекарственных форм (ЛФ) уже существующих.

В настоящее время номенклатура лекарственных препаратов иммуномодуляторов с учетом всех ЛФ и дозировок включает более 200 наименований [1]. Одним из перспективных российских препаратов этого класса является Галавит® – производное фталгидрозида. Это синтетическое низкомолекулярное лекарственное вещество – аминоксидигидрофталазиндион натрия, обладающее помимо иммуномодулирующего, выраженным противовоспалительным свойством. На российском рынке Галавит® представлен в следующих лекарственных формах: таблетки подъязычные 25 мг, суппозитории ректальные 50 мг и 100 мг, порошок для приготовления раствора для внутримышечного введения 50 мг и 100 мг [2].

В отделе биомедицинских технологий и тканевой инженерии ФГБУ «НМИЦ ТИО им. ак. В. И. Шумакова» МЗ РФ была предпринята попытка создания еще одной лекарственной формы данного ИМ – трансдермальной терапевтической системы (ТТС), одним из преимуществ которой является простота и безопасность использования [3]. Такая ЛФ даст возможность применения данного препарата у различных групп пациентов, которые в силу ряда причин и/или противопоказаний не могут использовать уже существующие ЛФ Галавит®.

Первым этапом разработки ТТС является подбор вспомогательных веществ для эмульсионной композиции с лекарственным веществом и исследование его диффузии в модельных системах. Различными исследователями было показано, что результаты диффузии ЛВ через синтетическую мембрану Strat-M (Merg Millipore) хорошо коррелируют для многих лекарственных субстанций с результатами диффузии через кожу [4–6].

Следует отметить, что данный вид мембран используют для исследования аппликационных лекарственных форм и косметических продуктов в качестве альтернативы кожи животных или трупной кожи человека [4, 7]. Подобно коже мембраны Strat-M имеют сложное строение. На рисунке 1 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, он очень плотный, что является серьезным препятствием для диффузии лекарственных веществ. Второй слой мембраны из полиолефина имеет более рыхлую пористую структуру, подобно дерме.

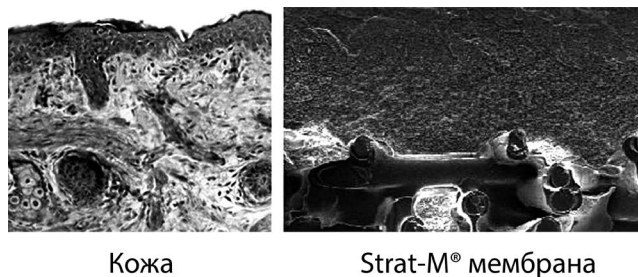


Рисунок 1. Фотография кожи (слева) и синтетической мембраны Strat-M (справа) в разрезе [7]

Figure 1. Sectional view of the skin (left) and the Strat-M synthetic membrane (right) [7]

Кожа содержит различные фосфолипиды и керамиды, которые придают ей гидрофобные свойства. Аналогично этому, пористая структура мембраны пропитана смесью синтетических липидов с вкраплениями белков, подобных белкам кожи. Общая толщина мембраны составляет приблизительно 300 мкм, что в среднем соответствует толщине кожного лоскута.

Использование мембран Strat-M позволяет унифицировать и стандартизировать условия проведения экспериментов по изучению чрескожной диффузии биологически активных веществ. В отличие от кожи, мембраны Strat-M не требуют специальной подготовки при исследовании диффузии ЛВ [4].

Целью данной работы является исследование *in vitro* диффузии ЛВ Галавит® из эмульсионных трансдермальных терапевтических систем через мембрану Strat-M.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Компоненты эмульсионных композиций

При разработке различных составов эмульсионных композиций для ТТС использовали вспомогательные вещества, разрешенные к медицинскому при-

менению и отвечающие требованиям действующей нормативной документации.

Лекарственной субстанцией служил Галавит® в виде порошка для приготовления раствора для внутримышечного введения («СЭЛВИМ», Россия).

Для изготовления водной фазы эмульсии типа «вода в масле» применяли воду очищенную (ФС 42-2620-97, дистиллятор ДЭ-10 и фильтр «MILLIPORE SIMPAKOR®1») или 0,9 % раствор натрия хлорида (раствор для инфузий ОАО НПК «ЭСКОМ»). В водную среду для увеличения стабильности эмульсионных композиций (кроме состава № 2) добавляли додецилсульфат натрия (CAS № 151-21-3, AppliChem Panreac, Испания).

Основой масляной фазы эмульсионной композиции являлось масло абрикосовых ядер (CAS № 72869-69-3, Desert Whale Jojoba Company Ltd., США). Его использование 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 [8].

Активатором чрескожного переноса был выбран биологически безопасный детергент анионной природы – докузат натрия соль (ДНС) (D4422-50G, Sigma, США), обладающий амфифильными свойствами и широко используемый в фармацевтической промышленности. Ранее было показано, что присутствие в эмульсионной матрице докузат натрия соли в качестве переносчика ЛВ увеличивает скорость чрескожной диффузии [9]. Поэтому во всех исследуемых составах эмульсионных композиций с Галавит® содержался ДНС.

В качестве разрыхлителя кожи и антиоксиданта применяли альфа-токоферола ацетат (Customer Product #4904352421, BASF SE, Германия).

Во всех эмульсионных составах присутствовал эмульгатор NIKKOL Decaglyn PR-20 (CAS № 29894-35-7, Nikko Chemicals Co., Ltd., Япония) – эфир декаглицерина и полимеров рецинолевой кислоты. Это липофильное поверхностно-активное вещество (гидрофильно-липофильный баланс 3.2) имеет прекрасную эмульгирующую способность для эмульсий обратного типа W/O даже в присутствии неорганических солей. Кроме того, эмульгатор NIKKOL Decaglyn PR-20 допускает «холодное приготовление», что упрощает технологию изготовления эмульсий, и биологически безопасен при косметическом применении, а значит и при трансдермальной аппликации.

Добавление растительного ланолина (Aroma-Zone, Франция), созданного на основе масла семян клещевины и неомыляемой фракции масла оливы, в масляную фазу некоторых составов эмульсии обусловлено его положительными свойствами. Растительный ланолин имеет вязкую жидкую форму, что позволяет вводить его без нагрева в рецептуры, сделанные «холодным» способом; легко проникает в кожу; выступает в качестве носителя для доставки активных веществ в глубокие слои кожи; отличный эмульгент.

В одном из составов в качестве загустителя использовали цетиловый спирт (CAS № 111-90-0, Sigma Aldrich, США) (пальмитиновый спирт) — одноатомный жирный спирт, обладающий слабым эмульгирующим свойством. Он часто встречается в косметических средствах как со-эмульгатор. Считается, что цетиловый спирт улучшает проницаемость липидного барьера для активных компонентов эмульсий.

Было разработано шесть эмульсионных композиций с ЛВ Галавит® различного состава. Компоненты, входящие в состав эмульсий представлены в таблице 1.

Таблица 1. Состав эмульсионных композиций

Table 1. The composition of the emulsion compositions

Компоненты эмульсионной композиции		Номер эмульсионной композиции					
		1	2	3	4	5	6
Водная фаза	Галавит®	+	+	+	+	+	+
	Вода	+					
	Физиологический раствор		+	+	+	+	+
	Додецилсульфат натрия	+		+	+	+	+
Масляная фаза	Масло абрикосовых ядер	+	+	+	+	+	+
	α-токоферола ацетат	+	+	+	+	+	+
	ДНС	+	+	+	+	+	+
	Decaglyn PR-20	+	+	+	+	+	+
	Ланолин		+	+	+		
	Цетиловый спирт			+		+	

Изготовление лабораторных образцов ТТС Галавит®

Для изготовления лабораторных образцов эмульсионных ТТС Галавит® необходимую навеску додецилсульфата натрия (весы аналитические GH-200 AND, Япония) растворяли в дистиллированной воде или физиологическом растворе, либо использовали чистый физиологический раствор, как в случае эмульсионного состава № 2. Точную навеску ЛВ растворяли в получившемся растворе. В отдельном флаконе масляный раствор α-токоферола ацетата с заранее растворенным в нем докузатом натрия соединяли с ланолином или цетиловым спиртом, а также с эмульгатором Decaglyn PR-20 и нагревали до 60 °С в течение 10 минут при постоянном перемешивании при 400 об/мин (мешалка магнитная с нагревом IKA, Германия). Затем в масляную фазу эмульсии по каплям добавляли водную фазу и перемешивали 2 минуты при помощи погружного диспергатора (T18 basic Ultra-Turrax IKA-WERKE GmbH&Co.Kg, Германия). Далее раствор подвергали воздействию ультразвукового гомогенизатора (UIS250V Heilscher, Германия) в течение 5 минут (amplitude 70, cycle 0,5).

Полученную эмульсионную композицию наносили на сорбирующую основу (ПАЛВ-01, ООО «Группа Компаний Пальма») площадью 1 см² в количестве 0,1 г. Таким образом, одна трансдермальная система содержала 4,6 мг ЛВ.

Методы исследования эмульсионных композиций

Подтверждение типа эмульсии «вода в масле» проводили методом окрашивания. Для испытания каплю эмульсии наносили на предметное стекло. На поверхность каждой пробы помещали несколько кристаллов порошка водорастворимого красителя генциан виолет (кристаллический фиолетовый, Химмед) [10]. Микрофотографии эмульсионных композиций с Галавит® для ТТС были сделаны на люминесцентном инвертированном микроскопе TS-100 (Nikon, Япония), оснащённым цифровой фотокамерой Digital Sight DS-Vi1 (Nikon, Япония).

Определение времени расслоения и размеров частиц эмульсионных композиций с Галавит® проводили при исследовании седиментации при центрифугировании образца на анализаторе дисперсий LUMiSizer (LUM, Германия) в инфракрасном свете (865 нм) при 25 °С. Профили прохождения света записывали каждые 600 секунд при скорости вращения ротора 4000 об/мин, световой фактор был выбран равным 3.

Исследование диффузии через мембраны *in vitro*

Динамику выхода Галавит® из ТТС изучали в стеклянных диффузионных ячейках Франца. Мембрану Strat-M 25 мм в диаметре, на которую сверху помещали ТТС Галавит® площадью 1 см², фиксировали между фланцами донорской и приемной камер диффузионной ячейки. Приемную камеру заполняли 0,9 % водным раствором натрия хлорида. Ячейку помещали в анализатор диффузии препаратов HDT 1000 (Corley Scientific Ltd., Великобритания), где термостатировали её при температуре 32 °С при постоянном перемешивании 400 об/мин. Отбор проб производили из стеклянного патрубка приемной камеры с последующей регистрацией максимума спектра поглощения галавита на спектрофотометре UV-2600 (Shimadzu, Япония) в диапазоне длин волн 294–298 нм.

В каждом эксперименте исследовали 5 образцов ТТС одного состава. Для каждого состава ТТС было проведено по 3 эксперимента.

В качестве отрицательного контроля использовали раствор из приемной камеры диффузионной ячейки при аппликации плацебо на мембрану. Тот же раствор с добавлением известного количества ЛВ использовали как положительный контроль.

Таблица 2. Время расслоения и размер частиц эмульсионных композиций

Table 2. The time of separation and particle size of the emulsion compositions

Номер эмульсионной композиции	1	2	3	4	5	6
Время расслоения, мин.	90–95	40–44	9–10	18–19	22–24	42–44
Размер частиц, мкм	0,1–1,0	0,1–1,2	0,5–2,0	0,3–1,0	0,2–2,0	0,1–2,0
Медиана, мкм	0,39	0,52	0,57	0,40	0,56	0,58

Концентрацию раствора лекарственного вещества (С) в приемной камере диффузионной ячейки определяли по формуле (1):

$$C = \frac{A \cdot C_k}{A_k}, \quad (1)$$

где А – оптическая плотность исследуемого раствора; С_к – концентрация калибровочного раствора ЛВ Галавит®, 10 мкг/мл; А_к – оптическая плотность калибровочного раствора, 0,311.

Далее рассчитывали количество ЛВ Галавит® (Х) перешедшего в раствор по формуле (2):

$$X = \frac{C \cdot V}{1000}, \quad (2)$$

где С – концентрация ЛВ Галавит®, мкг/мл; V – объем образца, мл; 1000 – фактор пересчета, мг/мкг.

Статистическую обработку результатов исследований проводили с помощью стандартного пакета Microsoft Excel 2007.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

При исследовании эмульсионных композиций добавление водорастворимого красителя привело к окрашиванию в фиолетовый цвет дисперсной фазы, что подтверждает тип эмульсии «вода в масле». В качестве примера на рисунке 2 представлена микрофотография эмульсии с составом № 1.



Рисунок 2. Микрофотография эмульсионной композиции № 1, ув. x10

Figure 2. Micrograph of emulsion composition No. 1, uv. x10

Стабильность исследуемых эмульсионных композиций оценивали методом седиментации при центрифугировании на анализаторе дисперсий. Профили пропускания света, прошедшего через образцы, как функция от времени и положения относительно длины пробирки, иллюстрируют процесс расслоения эмульсий с составом № 1 и 2 (рисунок 3).

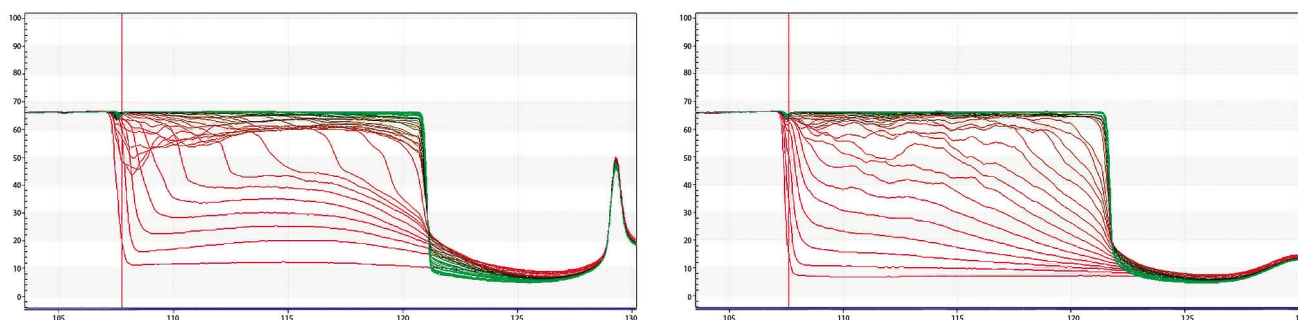


Рисунок 3. Профили процесса расслоения эмульсионных композиций № 1 (слева) и 2 (справа)

Figure 3. The profiles of the process of separation of emulsion compositions No. 1 (left) and 2 (right)

Результаты исследования размеров частиц и времени расслоения эмульсионных композиций шести составов, содержащих различные растворители, эмульгаторы, активаторы чрескожного переноса, представлены в таблице 2.

Как видно из таблицы, самое большое время расслоения при одинаковых условиях проведения исследований у эмульсионного состава № 1 (90–95 минут). При этом размер частиц данной эмульсионной композиции варьируется от 0,1 до 1,0 мкм, что является наименьшим значением по сравнению с другими составами. К тому же эмульсия с составом № 1 имеет наименьшую величину медианы. Эмульсия № 4 наиболее близкая к эмульсии № 1 по размеру частиц, но менее устойчивая. Её время расслоения составляет 18–19 минут.

Эмульсии с составами № 2 и 6 схожи по времени расслоения, которое составляет около 43 минут. Но в эмульсии состава № 6 присутствуют частицы большего размера.

Эмульсионная композиция № 5 оказалась менее устойчивой по сравнению с эмульсией № 6, хотя по размеру частиц они практически совпадают.

Самая неустойчивая эмульсионная композиция № 3 имеет время расслоения около 10 минут. Это, вероятно, обусловлено наличием в составе эмульсии более крупных частиц.

Диффузия ЛВ Галавит® из TTC *in vitro* через мембраны Strat-M

Для исследования диффузии через мембраны *in vitro* использовали лабораторные образцы TTC Галавит® площадью 1 см², содержащие по 4,6 мг лекарственной субстанции.

В таблице 3 представлены результаты исследования диффузии Галавит® из эмульсионных TTC через мембраны Strat-M за 24 часа аппликации.

Как видно из таблицы из TTC Галавит® с составами № 1 и 2 в приемные камеры диффузионных ячеек через мембрану прошло примерно 30 % лекарственного вещества от заложенного. Данный результат является хорошим показателем выхода ЛВ для трансдермальных терапевтических систем. При исследовании других составов результат диффузии составил от 8 % до 20 %.

На рисунке 4 представлены графики зависимости количества лекарственного вещества, прошедшего через мембрану Strat-M из TTC с эмульсионными композициями № 1 и 2, от времени.

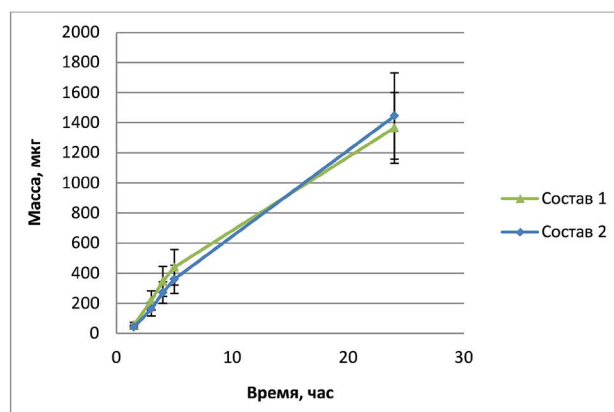


Рисунок 4. Диффузия ЛВ Галавит® через мембрану Strat-M из TTC

Figure 4. Diffusion of Galavit® drug through the Strat-M membrane from TTC

Таблица 3. Количественный выход ЛВ Галавит® из эмульсионных TTC (n = 15)

Table 3. Quantitative yield of drug Galavit® from emulsion TTC (n = 15)

Номер эмульсионной композиции	1	2	3	4	5	6
Масса ЛВ Галавит®, мг	1,37	1,43	0,9	0,4	0,6	0,9
Кол-во ЛВ Галавит® с контактной площади, %	29,8 ± 7,1	31,0 ± 5,6	19,0 ± 4,0	8,0 ± 2,1	14,0 ± 3,7	20,0 ± 5,2

Как видно из рисунка, скорость диффузии лекарственного вещества на протяжении 24 часов остается постоянной как для первого, так и для второго состава ТТС Галавит® и составляет в среднем $58 \text{ мкг/см}^2 \cdot \text{ч}$, что соответствует скорости диффузии лекарственных веществ близкой молекулярной массы (кофеин, ацетилсалициловая кислота) через мембрану Strat-M [5].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В ходе данной работы разработаны и исследованы *in vitro* лабораторные образцы эмульсионной трансдермальной терапевтической системы Галавит® с различным составом.

Проведенные исследования показали принципиальную возможность трансдермального переноса ЛВ Галавит® в модельных системах через мембраны Strat-M (аналог кожи). Два из шести разработанных составов с лучшими характеристическими показателями, предполагается использовать для проведения дальнейших исследований на переживающей коже животного.

ЛИТЕРАТУРА

1. Орел А. А. Обзор российского рынка иммуномодуляторов. *Смоленский медицинский альманах*. 2016: 174–177.
2. Государственный реестр лекарственных средств 2019 г.
3. Torin Huzil J., Sivaloganathan S., Kohande M., Foldvari M. Drug delivery through the skin: molecular simulations of barrier lipids to design more effective noninvasive dermal and transdermal delivery systems for small molecules, biologics, and cosmetics. *WIREs Nanomedicine and Nanobiotechnology*. 2011; 3 (5): 449–462. DOI: 10.1002/wnan.147.
4. Joshi V. Substituting Strat-M membrane for human skin in evaluating effect of encapsulation on diffusion of sunscreen formulations. 2014. Available at: <http://www.merckmillipore.com/>
5. 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.
6. Karadzovska D., Riviere J. E. Assessing vehicle effects on skin absorption using artificial membrane assays. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2013; 50(5): 569–576. DOI: 10.1016/j.ejps.2013.02.020.
7. Janani N. S., Kumar G. B., Balakrishna P., Sruthi D., Kumar M. S., Mantry S. A review of Strat-M membrane. *International journal of innovative pharmaceutical sciences and research*. 2014; 2(4): 962–977.
8. Шепель В. С. О составлении смесей растительных масел для косметических композиций. Available at: http://www.tusheflora.ru/review/publications/2010/o_sostavlenii_smesej_rastitelnih_masel_dlya_kosmeticheskikh_kompozitsij_s_vobodnyj (in Russ.).
9. Ryzhikova V. A., Tikhobayeva A. A., Salomatina L. A., Kursakov S. V., Kuznetsova E. G., Kuryleva O. M., Sevastianov V. I. Effect of the transfer activator on functional properties of the bromocain matrix transdermal therapeutic systems. *Inorganic Materials: applied research*. 2014; 5(5): 498–503.
10. Захарченко В. Н. Коллоидная химия. 2-е изд. М.: Высшая школа. 1989: 176–177.

REFERENCES

1. Orel A.A. Overview of the Russian market of immunomodulators. *Smolensk medical almanac*. 2016: 174–177. (in Russ.).
2. State Register of Medicines 2019. (in Russ.).

3. Torin Huzil J., Sivaloganathan S., Kohande M., Foldvari M. Drug delivery through the skin: molecular simulations of barrier lipids to design more effective noninvasive dermal and transdermal delivery systems for small molecules, biologics, and cosmetics. *WIREs Nanomedicine and Nanobiotechnology*. 2011; 3 (5): 449–462. DOI: 10.1002/wnan.147.
4. Joshi V. Substituting Strat-M membrane for human skin in evaluating effect of encapsulation on diffusion of sunscreen formulations. 2014. Available at: <http://www.merckmillipore.com/>
5. 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.
6. Karadzovska D., Riviere J. E. Assessing vehicle effects on skin absorption using artificial membrane assays. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2013; 50(5): 569–576. DOI: 10.1016/j.ejps.2013.02.020.
7. Janani N. S., Kumar G. B., Balakrishna P., Sruthi D., Kumar M. S., Mantry S. A review of Strat-M membrane. *International journal of innovative pharmaceutical sciences and research*. 2014; 2(4): 962–977.
8. Shepel' V. S. About the preparation of mixtures of vegetable oils for cosmetic compositions. Available at: http://www.tusheflora.ru/review/publications/2010/o_sostavlenii_smesej_rastitelnih_masel_dlya_kosmeticheskikh_kompozitsij_s_vobodnyj (in Russ.).
9. Ryzhikova V. A., Tikhobayeva A. A., Salomatina L. A., Kursakov S. V., Kuznetsova E. G., Kuryleva O. M., Sevastianov V. I. Effect of the transfer activator on functional properties of the bromocain matrix transdermal therapeutic systems. *Inorganic Materials: applied research*. 2014; 5(5): 498–503.
10. Zaharchenko V. N. Colloid chemistry. 2nd ed. M.: Higher school. 1989: 176–177. (in Russ.).