

## **Влияние активатора переноса на функциональные свойства матричных трансдермальных терапевтических систем бромокаина**

**В. А. Рыжикова, А. А. Тихобаева, Л. А. Саломатина, С. В. Курсаков,  
Е. Г. Кузнецова, О. М. Курылева, В. И. Севастьянов**

---

Представлены конструкция и состав матричной трансдермальной терапевтической системы (ТТС) бромокаина на основе микроэмульсионной композиции. В условиях *in vitro* и *in vivo* с использованием метода высокоэффективной жидкостной хроматографии проведено сравнительное исследование функциональных свойств ТТС бромокаина при наличии и отсутствии активатора переноса докузат натрия соли (ДНС) в составе лекарственной формы. Показано, что внесение в ТТС активатора переноса увеличивает как выход препарата из формы, так и скорость диффузии, и, соответственно, количество протифундировавшего лекарственного вещества (ЛВ). При добавлении ДНС в ТТС с содержанием бромокаина 50 и 100 мг с площадью активной части 10 см<sup>2</sup> удалось достичь скорости диффузии равной 120,09 ± 21,6 и 332,34 ± 70,7 мкг/(ч·см<sup>2</sup>), соответственно. Тогда как в отсутствие активатора скорость диффузии составила лишь 23,09 ± 3,7 и 31,34 ± 8,1 мкг/(ч·см<sup>2</sup>). Установлено, что в отсутствие активатора переноса исходное содержание бромокаина в ТТС не влияет на скорость диффузии препарата через кожу.

**Ключевые слова:** трансдермальная терапевтическая система, местный анестетик, бромокаин, активатор переноса, докузат натрия соль, жидкостная хроматография.

---

The construction and structure of the bromocain matrix transdermal therapeutic system (TTS) on the basis of microemulsion composition are presented. A comparative study of the functional properties of the bromocain TTS in the presence and absence of activator transfer docusate sodium salt (DSS) was conducted *in vitro* and *in vivo* using the high-pressure liquid chromatography (HPLC) method. It is demonstrated that the introduction of the transfer activator into TTS increases both the substance outflow from the pharmaceutical form and the diffusion speed, as well as, respectively, the amount of diffused substance. The achieved diffusion speed was about 120.09 ± 21.6 and 332.34 ± 70.7 mkg/(h·cm<sup>2</sup>) while adding docusate sodium salt in TTS containing 50 and 100 mkg of bromocain respectively. In the absence of the activator the diffusion speed was only 23.09 ± 3.7 and 31.34±8.1 mkg/(h·cm<sup>2</sup>). Also in the absence of DSS the initial content of bromocain in the TTS doesn't influence on the diffusion of the drug through the skin.

**Keyword:** transdermal therapeutic system, local anesthetic, bromocain, transfer activator, docusate sodium salt, liquid chromatography.

### **Введение**

Боль — это наиболее частая причина обращения за медицинской помощью [1-4]. Одной из самых резистентных к лечению является невропатическая боль, на долю которой приходится около 10% случаев болевого синдрома [4]. Традиционные подходы к устранению боли не всегда являются эффективными

[5, 6]. В последнее время для лечения невропатической боли стали применять местные анестезирующие средства. Находящиеся на данный момент в использовании анестетики, такие как новокаин, дикаин, лидокаин, тримекаин и пиромекаин, имеют некоторые ограничения в использовании [7]. Относительно недавно в Пермской фармацевтической академии (ГБОУ ВПО ПГФА) совместно с Институтом техни-

ческой химии Уральского отделения Российской академии наук (ИТХ УрО РАН) был синтезирован местный анестетик из группы замещенных амидов — анилокаин (бромокаин). По сравнению с дикаином и лидокаином бромокаин оказывает более длительную поверхностную анестезию, приближающуюся по силе к дикаину и превышающую ее у лидокаина, при этом бромокаин в 1,5 раза менее токсичен, чем лидокаин [8 – 10]. Также стоит отметить противовоспалительное действие бромокаина и умеренную антимикробную активность, что отличает его от прочих препаратов данной группы [11].

Исходя из механизма действия бромокаина, его назначения, эффективности и малой токсичности, огромный интерес представляет разработка его лекарственных форм, обладающих местноанестезирующим эффектом. На данный момент на основе бромокаина уже создан ряд препаратов для местного применения, среди них раствор для наружного применения, мази “Анилкам”, “Аникол” (“Аниксид”), биорастворимые пленки и аэрозоль [12, 13]. Однако перечисленные лекарственные формы, содержащие данный препарат, имеют некоторые недостатки. Так, при использовании мазей, аэрозоля и раствора бромокаина невозможно точно дозировать препарат. Помимо этого вышеупомянутые лекарственные формы не обеспечивают достаточной продолжительности эффекта. Данные проблемы возможно снять, разработав ТТС бромокаина, использование которой обеспечит постоянную скорость диффузии бромокаина через неповрежденную кожу от нескольких часов до нескольких дней, поддерживая необходимую терапевтическую концентрацию ЛВ в месте аппликации [14–16].

Одна из основных проблем при создании ТТС — поиск биологически безопасных активаторов переноса через кожу конкретной лекарственной субстанции. Так, например, в мировой практике уже имеется опыт создания ТТС местного анестетика: первая подобная ТТС на основе лидокаина, “Версатис”, была разработана в 2006 г. в США. Главным недостатком данного препарата является низкая абсорбция ЛВ, всего лишь  $3 \pm 2\%$  от его общего количества в форме, что снижает его эффективность и приводит к необходимости увеличения дозы лидокаина в форме [17].

Цель данной работы — доказательство принципиальной возможности создания функционально эффективной ТТС бромокаина за счет введения в состав трансдермальной формы активатора переноса липофильно-гидрофильной природы. Согласно результатам проведенных нами предварительных испытаний по определению биологической актив-

ности бромокаина при поверхностной анестезии методом Ренье в опытах на роговице глаза кролика целесообразно создание ТТС бромокаина с содержанием препарата 50 и 100 мг.

## **Материалы и методы**

### **Состав и конструкция ТТС бромокаина**

При разработке конструкции матричной ТТС в качестве ЛВ, вносимого в форму, использовали бромокаин (анилокаин), синтезированный в ГБОУ ВПО ПГФА (г. Пермь, ВФС 42-2946-97). Субстанция бромокаина представляет собой белый кристаллический порошок горького вкуса со слабым характерным запахом аминов, с молекулярной массой 335,67 г/моль. На языке вызывает чувство онемения.

Бромокаин очень легко растворим в воде изотоническом растворе хлорида натрия (1:0,5), легко растворим в 95% этаноле (1:3), хлороформе (1:4), мало растворим в ацетоне (1:113), очень мало растворим в эфире (1:1400) [8, 10]. В процессе разработки ТТС бромокаина было выдвинуто предположение о возможности использования микроэмульсионной композиции в качестве матрицы. Ранее мы уже применяли микроэмульсионные композиции при создании ТТС других ЛВ [18, 19]. Примечательным свойством такого рода матрицы служит хорошая переносимость и способность увеличивать абсорбцию ЛВ различной природы [20]. Для каждой отдельно взятой субстанции требуется индивидуальный подбор такой композиции, в том числе ее состава и соотношения компонентов.

При разработке состава микроэмульсионной композиции для ТТС бромокаина были выбраны вспомогательные вещества, разрешенные к медицинскому применению и отвечающие требованиям действующей нормативной документации. В качестве растворителя для ЛВ и водной фазы эмульсии типа “вода в масле” использовали воду очищенную (ФС 42-2620-97, дистиллятор ДЭ-10 и фильтр “MILLIPORE SIMPAKOR®1”), в которую для повышения растворимости ЛВ вносили натрия хлорид фармацевтический (ФС 42-2572-95, ЛСР-007720/09, Тюменский ХФЗ ОАО). Для масляной фазы эмульсии был выбран  $\alpha$ -токоферола ацетат 10% раствор масляный (PN 001153/01, ОАО “Марбиофарм”). Для стабилизации эмульсии использовали липофильный эмульгатор Nikkol Decaglyn PR-20, (полиглицерил-10-полирицинолеат) (CAS № 29894-35-7, ООО ТПК “Туше Флора”). Активатором чрескожного переноса был выбран биологически безопасный детергент анионной природы — докузат натрия соль (ДНС)

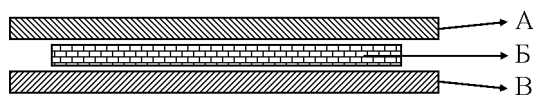


Рис. 1. Схема поперечного разреза ТТС: А — основа с адгезивом; Б — накладка из нетканого материала; В — антиадгезионный защитный слой.

( $C_{20}H_{37}NaO_7S$ , ММ 444,56. CAS № 577-11-7, MCD Chemicals), обладающая липофильно-гидрофильными свойствами и широко используемая в фармацевтической промышленности.

На основе перечисленных компонентов разработан ряд эмульсий с содержанием бромокаина 50 и 100 мг, различающихся соотношением вспомогательных веществ и наличием активатора. Определение стабильности полученных систем проводили по методике ГОСТ 29188.3-91 «Изделия косметические. Методы определения стабильности эмульсии» [21]. По результатам проведенных испытаний выбрана микроэмульсионная композиция, на основании которой и созданы ТТС бромокаина для последующих экспериментов.

Матричные ТТС состоят из трех основных элементов: основы с адгезивом (подложки), депо для нанесения композиции с ЛВ и защитного антиадгезивного слоя [16]. Схематическое изображение ТТС представлено на рис. 1.

На стадии разработки конструкции ТТС бромокаина при подборе расходных материалов учитывали их физико-механические свойства и сорбционную емкость. Так, в качестве подложки был выбран эластичный микрогубчатый материал на основе вспененного поливинилхлорида с адгезивом 3M Foam tape 9773 (3M, США). Микроэмульсионную композицию с бромокаином наносили на нетканый материал, представленный впитывающим элементом повязки ПАЛВ-01 (ООО «Группа Компаний Пальма», ТУ 9393-005-17168608-2004) с площадью  $10 \text{ см}^2$ . Липкую сторону ТТС закрывали защитным антиадгезивным слоем 3M Scotchpak 1022 Release Liner (3M, США), который перед использованием удаляли.

В экспериментах проводили исследование ТТС с различным содержанием ЛВ (50 и 100 мг бромокаина), без добавления переносчика и с его использованием.

#### Исследование диффузии бромокаина через кожу кроликов в экспериментах *in vitro*

Трансдермальную диффузию бромокаина из микроэмульсионных ТТС через неконсервиро-

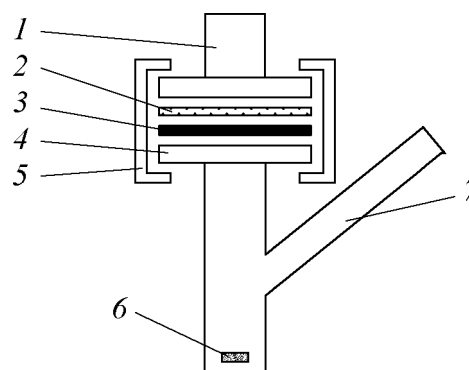


Рис. 2. Схема диффузионной ячейки Франца: 1 — верхняя (донорская) камера; 2 — трансдермальная лекарственная форма; 3 — мембрана (кожа); 4 — нижняя (приёмная) камера; 5 — зажимы; 6 — магнитная мешалка; 7 — патрубок для отбора проб.

ванную кожу кроликов изучали в условиях *in vitro* с использованием стеклянных диффузионных ячеек Франца (рис. 2).

Лоскуты кожи, необходимые для проведения эксперимента, подготавливали заблаговременно: накануне опыта проводили бритье шерсти в области живота взрослых кроликов породы шиншилла, на следующий день применяли эвтаназию животного и забор лоскута кожи, который впоследствии обрабатывали 0,001% раствором азиды натрия. Подкожный жировой слой отделяли. Подготавливали лоскут нужного размера и затем помещали его между фланцами ячеек, наклеивая на него ТТС бромокаина, заранее освобожденную от защитного антиадгезивного слоя, проводили фиксацию. Приемную камеру заполняли дистиллированной водой. Исследование проводили при комнатной температуре в течение 26 ч, отбор проб осуществляли через заданные интервалы времени из стеклянного патрубка приемной камеры. Количество бромокаина в полученных пробах определяли с использованием метода высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ).

Скорость накопления бромокаина  $J$  [мкг/( $\text{см}^2 \cdot \text{ч}$ )] определяли по экспериментальным кривым динамики накопления вещества в приемной камере диффузионной ячейки по формуле:

$$J = \frac{1}{S} \cdot \frac{\Delta m}{\Delta t},$$

где  $\Delta m$  — количество бромокаина, прошедшее через кожу кролика, в приемной камере за интервал времени  $\Delta t$ ;  $S$  — площадь контакта лекарственной формы с кожей,  $\text{см}^2$ . Для контроля использовали плацебо — ТТС без бромокаина.

### Определение количества бромокаина, оставшегося в ТТС после аппликации в течение 24 ч

Эксперимент по определению бромокаина, оставшегося в ТТС после аппликации, проводили в условиях *in vivo*. ТТС бромокаина помещали на выбритую кожу подготовленных накануне кроликов, формы дополнительно фиксировали бинтами для более плотного контакта и для предотвращения их удаления самим животным. ТТС оставляли на коже кролика в течение суток, после чего по специально разработанной методике проводили количественное определение бромокаина в использованных ТТС. Каждую форму выдерживали в конической колбе с притертой пробкой вместимостью 100 мл на водяной бане при температуре не выше 60 °С в 50 мл дистиллированной воды на протяжении часа. Предварительно накладку из нетканого материала разрезали на части, ножницы обтирали кусочком фильтровальной бумаги, которую вместе с накладкой помещали в ту же колбу. Затем водное извлечение переносили в мерную колбу вместимостью 500 и 1000 мл (для форм с содержанием бромокаина 50 и 100 мг, соответственно), фильтруя через бумажный фильтр. Извлечение повторяли 2 раза, объем воды дистиллированной — 20 мл, время настаивания — 20 мин. Полученные растворы переносили в те же мерные колбы. Объем раствора в колбах доводили до метки дистиллированной водой. В качестве контроля использовали ТТС бромокаина с ДНС и 50 мг вещества.

### Количественное определение бромокаина в водных растворах

Количественное определение бромокаина в пробах проводили методом ВЭЖХ по специально разработанной методике. Работу выполняли на приборе фирмы Gilson (Франция), с насосной системой (модель 321), UV/VIS-детектором (модель 155). Разделение компонентов проб проводили на колонке Hupersil BDS-C18 (“Элсико”, Россия) длиной 150 мм и внутренним диаметром 4,6 мм, зернением 5 мкм. Хроматографическая система также включала в себя заменяемый предколонный фильтр C18. Определение бромокаина осуществляли в градиентном режиме элюирования при скорости потока 1 мл/мин. В качестве подвижной фазы использовали ацетонитрил и фосфатный буфер 0,05М  $\text{KH}_2\text{PO}_4$  (pH 3,5). В данных условиях время удерживания для бромокаина составляло  $5,7 \pm 0,1$  мин. Спектрофотометрическое детектирование проводили при длине волны 254 нм.

Минимальная определяемая концентрация для бромокаина составила 100 нг/мл. Экспериментальные данные хроматографического исследования обрабатывали с помощью программного комплекса UniPoint™.

### Результаты и обсуждение

#### Исследование диффузии бромокаина через кожу кроликов в экспериментах *in vitro*

По результатам экспериментов *in vitro* были рассчитаны средние значения параметров диффузии бромокаина из ТТС на основе микроэмульсионных композиций различного состава. На рис. 3 приведены значения средней массы бромокаина, прошедшего через кожу кролика в приемные камеры ячеек Франца из ТТС при наличии и отсутствии активатора переноса ДНС в течение 26 ч. Площадь контакта ТТС бромокаина 50 и 100 мг с кожей составила 0,55 см<sup>2</sup>.

На рис. 3а, б видно, что с момента начала аппликации ТТС бромокаина идет увеличение

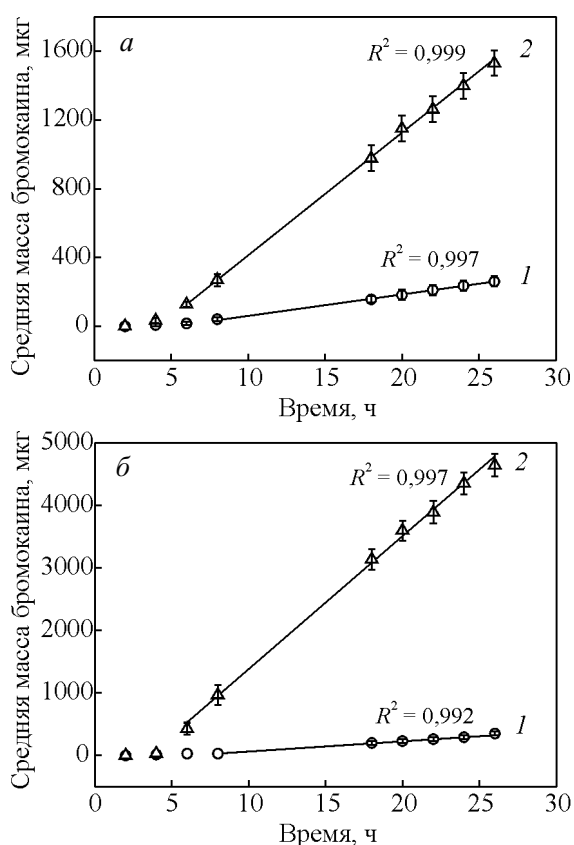


Рис. 3. Зависимости средней массы бромокаина, прошедшего через кожу кролика, от времени для ТТС с содержанием бромокаина, мг: а — 50, б — 100. а: 1 — 5% ТТС без ДНС, 2 — 5% ТТС с ДНС; б: 1 — 10% ТТС без ДНС, 2 — 10% ТТС с ДНС;

Таблица 1

Диффузия бромокаина через кожу кролика в условиях *in vitro* из ТТС различного состава

Состав микроэмульсионной композиции	Количество бромокаина, прошедшее через кожу $\pm \sigma$ , мг	Приведенная скорость диффузионного потока бромокаина через кожу <i>in vitro</i> $\pm \sigma$ , мкг/(ч·см <sup>2</sup> )	Количество бромокаина, прошедшее через кожу, %
50 мг бромокаина, микроэмульсионная композиция	4,85 $\pm$ 0,5	23,09 $\pm$ 3,7	8,7 – 10,7
50 мг бромокаина, микроэмульсионная композиция + ДНС	27,96 $\pm$ 1,2	120,09 $\pm$ 21,6	53,5 – 58,3
100 мг бромокаина, микроэмульсионная композиция	6,24 $\pm$ 0,3	31,34 $\pm$ 8,1	5,9 – 6,5
100 мг бромокаина, микроэмульсионная композиция + ДНС	85 $\pm$ 3,2	332,34 $\pm$ 70,7	81,8 – 88,2

$\sigma$  — среднеквадратичная ошибка.

скорости диффузии до постоянной величины, которая поддерживается на данном уровне на протяжении всего эксперимента (26 ч). Зависимости средней массы бромокаина, прошедшего через кожу кролика, от времени после 6 или 8 ч аппликации ТТС бромокаина с активатором и без активатора переноса, соответственно, хорошо аппроксимируются линейными функциями.

Наличие активатора ДНС позволяет значительно увеличить скорость диффузии ЛВ из трансдермальной формы. Количественные значения показателей диффузии бромокаина из ТТС различного состава через кожу кролика в условиях *in vitro* представлены в табл. 1. В ней приведены количество прошедшего через кожу ЛВ в пересчете на площадь активной части всей лекарственной формы за полный эксперимент, который длился 26 ч выраженное в миллиграммах и процентах, а также средняя скорость диффузии бромокаина после достижения постоянной величины. Количество прошедшего через кожу бромокаина в пересчете на площадь активной части всей ТТС рассчитывали по формуле:

$$m_{\text{дифф}} = \frac{m_{\text{итог}} S_{\text{ТТС}}}{S_{\text{конт}}},$$

$m_{\text{дифф}}$  — количество бромокаина, прошедшее через кожу, из всей формы, мг;  $m_{\text{итог}}$  — количество бромокаина, прошедшее через кожу в приемную камеру за весь эксперимент, мг;  $S_{\text{конт}}$  — площадь

контакта ТТС с кожей на протяжении эксперимента равная 0,55 см<sup>2</sup>;  $S_{\text{ТТС}}$  — площадь активной части ТТС равная 10 см<sup>2</sup>.

Полученные данные наглядно подтверждают целесообразность внесения активаторов чрескожного переноса в микроэмульсионную композицию. Так, при добавлении ДНС в ТТС с содержанием бромокаина 50 мг удалось добиться увеличения скорости диффузии ЛВ через кожу (120,09  $\pm$  21,6 мкг/(ч·см<sup>2</sup>) по сравнению с 23,09  $\pm$  3,7 мкг/(ч·см<sup>2</sup>)) и относительного количества бромокаина, прошедшего через кожу. Гораздо более значительное увеличение этих параметров было достигнуто за счет внесения активатора переноса в ТТС с содержанием бромокаина 100 мг (табл. 1). При сравнении результатов экспериментов, полученных для ТТС бромокаина с 50 и 100 мг вещества, не содержащих активатора ДНС, видно, что в отсутствие переносчика увеличение дозы препарата в форме не приводит к улучшению диффузии, то есть в данном случае лимитирующей стадией является перенос ЛВ через кожу.

#### Определение количества бромокаина, оставшегося в ТТС после аппликации на кожу кролика *in vivo* в течение 24 ч

В табл. 2 приведены результаты эксперимента *in vivo*, в которых проводили оценку количества бромокаина, не вышедшего из формы после аппли-

Таблица 2

Определение бромокаина, оставшегося в ТТС после аппликации в течение 24 часов

Состав микроэмульсионной композиции	Количество бромокаина, оставшегося в ТТС после аппликации $\pm \sigma$ , мг	Выход бромокаина из ТТС, %
50 мг бромокаина, микроэмульсионная композиция	24,3 $\pm$ 2,4	46,3 – 56,7
50 мг бромокаина, микроэмульсионная композиция + ДНС	19,1 $\pm$ 1,9	55,6 – 68,0
100 мг бромокаина, микроэмульсионная композиция	31,0 $\pm$ 3,1	65,9 – 72,1
100 мг бромокаина, микроэмульсионная композиция + ДНС	20,2 $\pm$ 2,0	77,8 – 81,8

кации в течение 24 ч. На основании этих данных также был рассчитан процентный выход препарата из ТТС, приведенный в табл. 2.

Представленные в табл. 2 данные иллюстрируют характер выхода бромokaина из трансдермальных форм, различающихся исходным содержанием бромokaина и наличием ДНС. Стоит отметить, что независимо от исходного количества ЛВ в ТТС выход препарата из трансдермальных форм, не содержащих активатора переноса, более 45%. Добавление активатора переноса приводит к небольшому увеличению выхода бромokaина из ТТС. Следовательно, можно отметить положительное влияние ДНС не только на диффузию бромokaина через кожу (табл. 1), но и на выход препарата из самой формы (табл. 2). Также стоит отметить рост выхода бромokaина из ТТС с увеличением исходного содержания бромokaина в ТТС как при наличии активатора переноса, так и при его отсутствии (табл. 2).

## Выводы

На основании проведенных экспериментов *in vitro* подтверждена возможность диффузии бромokaина из ТТС через неконсервированную кожу кролика с постоянной скоростью на протяжении не менее 24 ч.

Показано, что в отсутствие активатора ДНС исходное содержание бромokaина в лекарственной форме практически не влияет на диффузию препарата через кожу.

Доказана способность активатора ДНС усиливать перенос бромokaина через кожу в условиях *in vitro*, увеличивая при этом и выход препарата из формы (результаты *in vivo*).

Внесение активатора переноса ДНС в ТТС позволяет сократить время, необходимое для достижения постоянной скорости диффузии бромokaина.

Полученные результаты свидетельствуют о принципиальной возможности создания ТТС местного анестетика бромokaина.

## Литература

1. Кукушкин М. Л., Хитров Н. К. Общая патология боли. М.: Медицина, 2004, 144 с.
2. Левин О. С. Полиневропатии. М.: МИА, 2006, 493 с.
3. Яхно Н. Н., Штульман Д. Р. Болезни нервной системы (руководство для врачей). М.: Медицина, 2003, 479 с.
4. Bennett M. (ed). Neuropathic pain. Oxford University Press, 2006, p. 25 – 36
5. Левин О. С. Основные лекарственные средства, применяемые в неврологии. М.: Медпресс-информ, 2006, 326 с.
6. Sindrup SH, Finnerup NB, Otto M et al. Principles of pharmacological treatment. F. Cervero, T.S. Jensen (eds). Pain. Hand book of clinical neurology. V. 81. Edinburg: Elsevier, 2006, p. 834 – 854.
7. Игнатов Ю.Д., Васильев В.В., Колчин В.В. и др. Фармакология и токсикология. 1991, т. 54, № 3, с. 12 – 14.
8. Государственный реестр лекарственных средств РФ. Москва, 2001, т. 1, с. 15.
9. Гидрохлорид орто-броманилидаβ-диэтиламинопропионово́й кислоты, проявляющий анестезирующую активность. Патент № 1146989, 1996.
10. Горнова Н.А., Чащина С.В., Панцуркин В.И. Общепармакологическое действие анилокаина в опытах на экспериментальных животных. Актуальные проблемы фармацевтической науки и образования: итоги и перспективы: Мат. Межвуз. науч. практ. конф., посвящ. 85-летию высшего образования на Урале. Пермь, 23 – 25 октября 2000 г., Пермь: ПГФА, 2001, с. 39 – 40.
11. Гидрохлорид орто-броманилидаβ-диэтиламинопропионово́й кислоты, проявляющий противовоспалительную и антимикробную активность, мазь, обладающая анестезирующей, противовоспалительной и антимикробной активностью на основе. Патент №2139050, 1996.
12. Мазь “Аникол” для лечения ран, воспалительных и кожных заболеваний у животных. Патент №2116786, 1998.
13. Алексеева И. В., Куликов А.Н., Сурков А.А., Панцуркин В.И. Разработка и клиническая апробация мази анилкам. Вестник Военно-медицинской академии, 2009, № 1 (25), часть II, с. 739 – 740.
14. Васильев А.Е., Краснюк И.И., Равикумар С. Трансдермальные терапевтические системы доставки лекарственных веществ (обзор). Хим.-фармац. Журнал, 2001, т. 35, № 11, с. 29 – 42.
15. Белоусов Ю. Б. Трансдермальные терапевтические системы. Качествен. клин. практика, 2001, № 1, с. 3 – 10.
16. Севастьянов В.И., Саломатина Л.А., Тихобаева А.А., Басок Ю.Б., Курылева О.М., Алексеева О.С., Кузнецова Е.Г. Трансдермальные терапевтические системы. В книге: Биосовместимые материалы (учебное пособие). Под ред. В.И. Севастьянова и М.П. Кирпичникова. Часть III, глава 2. М.: Изд-во “МИА”, 2011, с. 309 – 345.
17. Ананьева Л.П. Трансдермальная терапевтическая система с 5% лидокаином — новый шаг в терапии боли. Рус.мед.журн., 2006, № 25, с. 1842 – 1845.
18. Севастьянов В. И., Саломатина Л. А., Кузнецова Е. Г., Собко О. М., Шумаков В. И. Матричные и резервуарные трансдермальные терапевтические системы инсулина на основе нетканых и полимерных материалов. Перспективные материалы, 2004, № 4, с. 44 – 48.
19. Кузнецова Е. Г., Курылева О. М., Саломатина Л. А., Севастьянов В. И. Матричные трансдермальные системы доставки кофеина на основе полимерной и эмульсионной композиций. Медицинская техника, 2008, № 3, с. 33 – 35.

20. Севастьянов В. И., Саломатина Л. А., Кузнецова Е. Г. и др. Трансдермальная лекарственная форма ацизола – антидота угарного газа. Перспективные материалы, 2008, № 6, с. 55 – 59.
21. ГОСТ 29188.3-91 “Изделия косметические. Методы определения стабильности эмульсии”.

Статья поступила в редакцию 26.12.2013 г.

**Рыжикова Варвара Андреевна** — ФГБУ “ФНЦ трансплантологии и искусственных органов им. акад. В.И. Шумакова” Минздрава России, аспирант лаборатории тканевой инженерии и систем доставки отдела биомедицинских технологий и тканевой инженерии, специалист в области фармации. E-mail: gavrjuchenkova@rambler.ru.

**Тихобаева Анна Александровна** — ФГБУ “ФНЦ трансплантологии и искусственных органов им. акад. В.И. Шумакова” Минздрава России, кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории тканевой инженерии и систем доставки отдела биомедицинских технологий и тканевой инженерии, специалист в области биотехнологии. E-mail: tihanna@yandex.ru.

**Саломатина Лидия Анатольевна** — ФГБУ “ФНЦ трансплантологии и искусственных органов им. акад. В.И. Шумакова” Минздрава России, старший научный сотрудник лаборатории тканевой инженерии и систем доставки отдела биомедицинских технологий и тканевой инженерии, специалист в области биотехнологии. E-mail: liansa@mail.ru.

**Курсаков Сергей Васильевич** — АНО “Институт медико-биологических исследований и технологий”, кандидат химических наук, старший научный сотрудник, специалист в области разработки и валидации биоаналитических методик. E-mail: kursakov@mail.ru.

**Кузнецова Евгения Геннадьевна** — ФГБУ “ФНЦ трансплантологии и искусственных органов им. акад. В.И. Шумакова” Минздрава России, кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории тканевой инженерии и систем доставки отдела биомедицинских технологий и тканевой инженерии, специалист в области биофизики. E-mail: kuzeugenia@gmail.com.

**Курылева Ольга Михайловна** — ФГБУ “ФНЦ трансплантологии и искусственных органов им. акад. В.И. Шумакова” Минздрава России, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории тканевой инженерии и систем доставки отдела биомедицинских технологий и тканевой инженерии, специалист в области клинических исследований. E-mail: olga-ms13@yandex.ru.

**Севастьянов Виктор Иванович** — ФГБУ “ФНЦ трансплантологии и искусственных органов им. акад. В.И. Шумакова” Минздрава России, заведующий отделом биомедицинских технологий и тканевой инженерии, профессор, доктор биологических наук, специалист в области биоматериаловедения, тканевой инженерии и регенеративной медицины, систем доставки лекарственных веществ. E-mail: viksev@yandex.ru.