

УДК 615.014. – 21.07

## ВВЕДЕНИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ВЕЩЕСТВ ЧЕРЕЗ КОЖУ – ДОСТИЖЕНИЯ И ПЕРСПЕКТИВЫ (ОБЗОР)

© 2004 г. П.Г. Мизина, В.А. Быков, Ю.И. Настина, Е.А. Фоменко

*Самарский государственный медицинский университет, Самара  
Научно-исследовательский центр биомедицинских технологий, Москва*

Введение лекарственных веществ через кожу имеет свою историю. Не всегда этот путь введения лекарственных веществ в организм признавался учеными. Однако современные достижения в этой области, и в частности, применение полимерных ТТС, свидетельствуют об эффективности и перспективности этого научного направления как для дерматологии, стоматологии, кардиологии, гинекологии, так и для многих других областей медицины.

В настоящее время накоплен огромный арсенал высокоэффективных лекарственных субстанций, однако до сих пор окончательно не решена проблема целенаправленной их доставки в заданный орган-мишень. Лекарственное вещество, обладающее высокой биологической активностью, при введении его в макроорганизм, способно влиять не только на очаг патологии, но и на здоровые органы, что порой может нанести им непоправимый вред. Этим, очевидно, и объясняется тот факт, что в настоящее время в фармацевтической отрасли основные финансовые средства инвестируются не в создание новых биологически активных соединений (БАС), а в разработку новых путей и средств их доставки в организм [31].

Наиболее предпочтительными в настоящее время называются интраназальный, легочный и трансдермальный пути введения лекарственных препаратов.

Трансдермальный путь введения, как один из приоритетных, получил в последнее время широкое развитие в виде трансдермальных терапевтических систем (ТТС), нанесение которых предполагается как на кожу, так и на слизистые оболочки [70 – 90].

Нанесение ТТС путем аппликации на очаг патологии допускает использование в обозначении этой группы ЛФ такой терминологии, как трансдермальные, так и перкутантные [36,52], либо аппликационные лекарственные формы.

По определению “Энциклопедического словаря” [60] – аппликационные лекарственные формы (от лат. *applico, applicatum* – прикладывать) предназначены для введения лекарственных веществ через кожу (трансдермально).

Однако, вопрос проникновения различных веществ через кожу долгое время (более 200 лет) был предметом спора исследователей. По мнению Ф.И. Колпакова [15], этапы развития учения о про-

ницаемости кожи животных и человека можно подразделить на 3 периода:

1-ый – до 1877 года. Длительность этого периода составила более 100 лет, и характеризовался он утверждением, что многие вещества, особенно газы, свободно проникают через кожу.

2-ой – до 1900 года, когда под влиянием учения Fleschner и его школы многие исследователи считали, что кожа человека и высших животных не проницаема для всех веществ.

3-ий – до 1946 года, вначале которого исследователи не признавали проницаемость кожи, а в последующем стали допускать возможность проникновения многих веществ через неповрежденную кожу [15].

По утверждению А.И.Тенцовой и И.С. Ажгихина (1974 г.) [36], ещё лет тридцать тому назад, введение лекарственных веществ в организм через неповрежденную кожу использовали в крайних случаях из-за практической непроницаемости ее в отношении большинства лекарственных веществ. Этот путь введения лекарственных веществ использовался лишь для локального воздействия на патологический очаг.

Не было единодушия среди ученых и в отношении термина: “проницаемость” (*permeability*), “проникновение” (*penetration*) или “всасывание” веществ через кожу. Использовался и термин “чрескожная абсорбция” (*percutaneous absorption*). Колпаков Ф.И. поддерживает мнение, что “проницаемость кожи” и “проникновение вещества”, отражают состояние кожи и проникающую способность вещества [15].

Механизм проникновения экзогенных веществ через кожу является сложным, многообразным процессом, который связан со сложным морфологическим строением кожи (рис.1). Кожа (*cutis*), как видно из рис.1 является полифункциональным мембранным образованием. И в настоящее время уже нет сомне-

ний, что она весьма доступна к действию лекарственных средств и позволяет использовать комбинированное воздействие на различные участки тела больного [1,4,5,8,13,14]. Лекарственные вещества проникают в организм через кератиновый слой кожи путем абсорбции, частично через волосяные фолликулы и сальные железы, растворяясь в воде и жирах, подвергаясь при этом сложным физико-химическим изменениям [14]. Неповрежденный кератиновый слой выступает в роли депо, из которого лекарственные препараты проникают глубже в кожу [14,15,28].

Таким образом, основным путем проникновения в кожу экзогенных продуктов является роговой слой (так называемый “трансдермальный путь”). Через волосяные фолликулы, протоки сальных и потовых желез, что составляет менее 1% поверхности кожи, проходит от 0,01% до 0,1% от веществ, проходящих через роговой слой [1].

Установлено, что через неповрежденную кожу проникают: кислота борная, железа хлорид, натрия хлорид, калия сульфат, кальция хлорид, йод, кортикостероиды, эфирные масла, касторовое, подсолнечное масла, витамины, алкалоиды раститель-

ного происхождения, синтетические антисептики, анальгетики, антигистамины, фенол, резорцин и ряд других химических веществ [15]. Установлено, что динитрохлорбензол проникает в кожу трансэпидермально и трансфолликулярно. Роговой слой кожи не проницаем для солей никеля, меди, а кобальт проникает через все ее слои. Среди благородных металлов самую высокую проникающую способность показал родий; ниже она была у палладия и самая низкая – у платины [15].

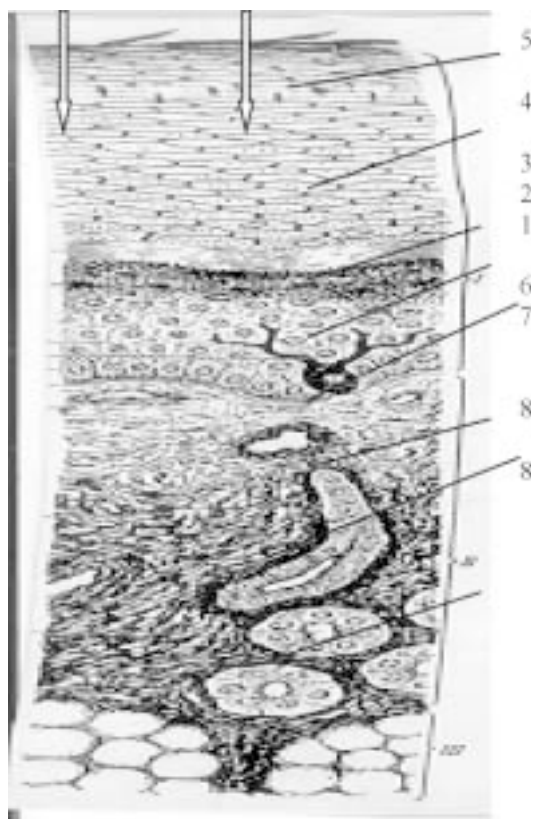
Существует множество факторов, изменяющих физико-химическое состояние кожного покрова и влияющих на его проницаемость для различных веществ:

- состояние водно-липидной пленки кожи;
- генетические и гормональные отличия;
- характер контактирующих веществ;
- использование пенетраторов (ускорителей всасывания);
- клеточная поверхность и реакция клетки;
- внешние факторы (УФ –облучение, климатические условия и др.);
- механическое повреждение кожи [15, 43].

С учетом указанных факторов, в настоящее время введение лекарственных веществ через кожу и слизистую используется для оказания как местного, так и резорбтивного воздействия в различных отраслях медицины: дерматологии, стоматологии, офтальмологии, гинекологии, кардиологии и др.

**В дерматологии**, по сведениям Козина В.М. (1999 г.), лекарственные формы, применяемые для накожных аппликаций, представлены водными растворами, аэрозолями (пены), порошки (пудры), эмульсиями, суспензиями (гомогенные и гетерогенные водные, масляные), мазями (гидрофобные и гидрофильные), пастами, кремами, лаками, лосьонами, пластырями [14,50]. Из лекарственных веществ, в указанные лекарственные формы вводят:

- антисептики (кислота борная, резорцин, танин, ихтиол, серебра нитрат, этакридина лактат, калия перманганат, хлоргексидин, перекись водорода, антибиотики, сульфаниламиды);
- противовирусные (алпизарин, интерферон, ацикловир и др.);
- противовоспалительные (кортикостероиды и др.);
- антипаразитарные (бензилбензоат, деготь, сера, кислота уксусная и др.);
- фунгицидные и фунгистатические (препараты йода, нистатин, клотримазол и др.);
- редуцирующие (нафталан, дерматол, резорцин, кислота салициловая и др.);
- противозудные (ментол, анестезин, димедрол, фенол, кислота лимонная и др.);
- фотозащитные (фенилсалицилат, хинин, цинка оксид, метилурацил и др.);



**Рис. 1.** Схема строения кожи.

I – эпидермис; II – дерма; III – подкожная основа;  
 1 – базальный слой эпидермиса; 2 – шиповатый слой; 3 – зернистый слой; 4 – блестящий слой; 5 – роговой слой; 6 – базальтовая мембрана; 7 – сосочковый слой; 8 – сетчатый слой.

– кератолитические (кислота бензойная, кислота молочная, подофиллин, фerezол и др.).

Перечисленные лекарственные вещества входят в состав и лечебно-косметических препаратов [13, 55]. Однако, все они оказывают практически местный эффект, и не отвечают, в полной мере, современным требованиям к аппликационным лекарственным формам, а именно, пролонгирования действия, регулирования скорости поступления и концентрации лекарственного вещества в кровотоке.

Для увеличения степени проникновения лекарственных веществ через кожу в последнее время изучаются различные факторы. Так, проведена оценка влияния аппликаций нефти, мазута и УФ– облучения на проницаемость кожи морских свинок для тетрациклина в опыте *in vivo*. Исследованиями установлено, что концентрация тетрациклина в сыворотке крови животных значительно возрастает после предварительных аппликаций на кожу мазута (за 1 час эксперимента – в 1,7 раза больше, чем в контроле). Несколько отличается проницаемость кожи для исследуемого антибиотика после предварительных аппликаций нефти (в 1, 3 раза больше, чем в контроле). В группе животных, у которых накожное нанесение антибиотика сочеталось с ультрафиолетовым облучением, содержание тетрациклина в сыворотке крови превышало показатели контроля в 1,2 раза. Полученные результаты рекомендуются учитывать, при разработке наружных методов лечения и профилактики дерматозов [1].

Балабанова Р.М. с соавт. провела сравнительную оценку действия препаратов калликреинового ряда и кислоты никотиновой при лечении системной склеродермии с использованием диметилсульфоксида (ДМСО) в качестве проводника этих препаратов. По результатам эксперимента сделано заключение о целесообразности применения ДМСО в сочетании с сосудорасширяющими средствами, дезагрегантами, препаратами калликреинового ряда для лечения системной склеродермии [12].

Другой путь увеличения степени проникновения лекарственных веществ через кожу является модификация, в частности, стероидов. Стероидные эфиры, по сообщению Короткого Н.Г и Таганова А.В. [16], имеют невысокое сродство с рецепторами, но высокую способность быстро проникать через роговой слой кожи. Присутствие в коже эстераз, которые расщепляют эфирные связи, приводит к адаптации стероида в месте действия, что позволяет рассматривать стероидный эфир в качестве “пролекарства”. Отмечается, что метилпреднизолон ацепонат, являясь диэфиром, характеризуется высокой степенью липофильности, что позволяет ему легко про-

никать через роговой слой и весь эпидермис в кожу, где в результате гидролитического расщепления образуются более активные метаболиты (метилпреднизолон – 17 и 21 – пропионат), что проявляется в отчетливом и длительном подавлении воспалительных, аллергических и гиперпролиферативных реакций. Их пролонгированная активная связь с рецепторами кожи продлевает лечебный эффект, обеспечивая однократное применение препарата в сутки [16, 30, 34, 48, 56, 57].

Дано экспериментально-клиническое обоснование применения в дерматологии магнийсодержащего минерала бишофита, обладающего противовоспалительным действием [59].

Высокая степень липофильности лекарственных веществ, по мнению Юдиной И.Е., является идеальным для их проникновения в верхние ороговевшие слои кожи [17, 62].

Самцов А.В. с соавт. на основе обзора литературы по дерматологии приходит к выводу, что дерматология XXI века придет к пересмотру некоторых положений классификации, патогенеза, стандартов лечения и диагностики некоторых видов дерматозов [28].

Используемые в **кардиологии** ТТС для введения органических нитратов весьма эффективны в результате относительно равномерного их поступления в системный кровоток, а так же устранения пресистемного метаболизма в желудочно-кишечном тракте и печени [2, 11, 39, 40, 41, 44, 77, 84, 87, 90]. Кроме того, установлено, что при трансдермальном применении нитратов, они существенно облегчают венопункцию, когда её выполнение затруднено [11].

В **стоматологии** перспективным методом аппликационного воздействия лекарственных средств на поврежденные оболочки слизистой полости рта и твердые ткани зуба является использование пленочных покрытий на основе растворимых полимеров [6, 35, 49].

Для лечения стоматологических заболеваний предложены лекарственные пленки с фенольным гидрофильным препаратом прополиса, обладающие противовоспалительным, антимикробным, репаративным, анальгезирующим действием [46]. Установлена высокая терапевтическая активность и других лекарственных пленок [9, 19, 20, 22, 23, 33, 35, 37, 51, 53, 54, 58].

ТТС нашли применение и в **оториноларингологии** [29, 32]. Доказана их эффективность при местной и системной терапии воспалительных заболеваний [3, 10, 18, 21, 24, 38, 42, 45, 47, 54], а так же как иммуностимулирующие средства пролонгированного действия [61].

Однако, с точки зрения пролонгирования действия и регулирования концентрации высвобождаемого лекарственного вещества – именно современные полимер-

ные ТТС отвечают в полной мере этим требованиям.

Современные ТТС получают все большее распространение благодаря экономичности, так как целенаправленное использование лекарственных субстанций позволяет снизить необходимое их количество в 100 (иногда – в 1000 раз) при сохранении эффекта, что делает лечение дешевле, а уникальные препараты – доступнее. Количество поступившего через кожу в организм лекарственного вещества легко регулируется площадью наклеиваемой ТТС. В настоящее время ни один другой тип существующих систем не обеспечивает такого простого регулирования дозы лекарственных веществ, как ТТС [2, 3, 10, 18, 21, 24, 25, 26, 67, 68].

Макромолекулярные терапевтические системы являются своеобразной лекарственной формой пролонгированного действия. В основе их функционирования лежат относительно невысокие скорости диффузии [27, 63, 64, 65, 72].

Для решения проблемы пролонгации действия ЛВ использованы 2 подхода. Первый заключается в том, что уменьшение диффузии низкомолекулярного ЛВ достигается путём химического связывания его с макромолекулой носителя. В этом случае увеличение времени лечебного воздействия на организм ЛВ определяется медленной диффузией макромолекулы и связанных с ней молекул ЛВ. Второй подход – регулирование диффузии активного вещества путём включения в полимерную полупроницаемую оболочку, который широко принят в области создания препаратов пролонгированного действия [73].

Другой особенностью современных ТТС является регулирование скорости поступления и концентрации лекарственного вещества в кровотоке. Такого свойства нет ни у одной из традиционно используемых трансдермальных лекарственных форм. С этой целью используются различные подходы. Так, регулирование высвобождения БАС из лекарственных пленок предлагается либо путем использования различного соотношения основ-носителей (basis), либо введением ДМСО, либо включением в состав пленки адреналина гидрохлорида [7, 12, 33].

Согласно характеристике, данной в зарубежных фармакопях [66, 88], ТТС, как правило, состоят из наружного покрытия (барьера), резервуара с лекарственным веществом, который может иметь мембрану, **контролирующую** высвобождение лекарственного вещества, контактное адгезивное покрытие в некоторых или во всех частях системы. Активность таких систем определяется регулируемой способностью длительного высвобождения путем диффузии через мембрану лекарственного вещества из резервуара в адгезивный слой, а затем через кожу в общий

кровоток. Особенностью ТТС является поддержание концентрации ЛВ на определенном уровне в течение длительного времени путем высвобождения определенных доз, которые зависят от консистенции и фармакокинетики лекарственного вещества.

Таким образом, все ТТС, работают по принципу пассивной диффузии. БАС проникают через кожу или слизистую оболочку благодаря градиенту концентрации по обе стороны полупроницаемой мембраны, в качестве которой, в данном случае, выступает кожа (или слизистая).

В состав ТТС могут быть введены вещества, которые отвечают следующим требованиям:

- хорошая проницаемость через кожу (т.е. молекула вещества должна иметь сродство и к гидрофобному роговому слою, и к гидрофильной дерме),
- нейтральность молекул (т.к. заряд может препятствовать ее продвижению через гидрофобную среду),
- достаточная растворимость в гидрофобной и гидрофильной среде,
- молекулярная масса не должна превышать 500 Дальтон,
- высокая эффективность в небольших дозах,
- хорошая совместимость с кожей,
- пригодность для профилактического, длительного терапевтического применения или заместительной терапии.

ТТС делят на 2 группы: матричные и мембранные.

**Матричные ТТС.** В них ЛВ помещается в матрицу, состоящую из геля или полимерной пленки. Высвобождение ЛВ из такой системы определяется его диффузией из материала матрицы.

Например. ТТС **Nitro—Dur**, разработанная фирмой Key Pharmaceuticals, называемой так же “трансдермальной инфузионной системой”. В ней нитроглицерин адсорбирован на лактозе и диспергирован в гидрогеле, состоящий из воды, глицерина, ПВС и ПВП. Другая нитроглицериновая матричная ТТС – **“Nitrodisc”**, разработанная фирмой Searle, характеризуется большим количеством микровключений из смеси нитроглицерина и лактозы в водном растворе ПЭГ-400. Размер таких включений составляет от 10 до 200 мкм. Они запрессованы в матрицу из полимерного кремнийорганического соединения. Немецкая фирма Schwarz Gmbh разработала матричную ТТС с нитроглицерином **“ТТС Deponit”**. Она выполнена в виде полимерной пленки из полиизобутилена и смолистого вещества, которая нанесена на фольгу-подложку. Матрица состоит из 7 слоев. Каждый слой содержит различную концентрацию нитроглицерина, адсорбированного на лактозе, что позволяет поддерживать активную концентрацию в крови длительное время [2].

**Мембранные ТТС** – состоят из непроницаемой подложки, резервуара с ЛВ, мембраны, регулирующей высвобождение лекарственного средства и адгезивного (клеякого) слоя. Лекарственное вещество находится в резервуаре в виде суспензии в жидкости или геле. Резервуар располагается между непроницаемой подложкой и мембраной из пористой полимерной фольги, которая определяет скорость высвобождения ЛВ. Это так называемые **мембранные пластыри**. В качестве примера можно привести противорвотную ТТС Scopoderm, (Transderm) (со скополамином). ТТС Nitroderm (с нитроглицерином) для купирования приступов стенокардии, Catapress (с клонидином) с антигипертензивным действием [2].

В середине 90-х годов были разработаны ТТС принципиально нового типа действия. Так, **ТТС американской фирмы Drug Delivery Systems, названной “Powerpatch”**. Система представляет собой пластырь, площадью 70 см<sup>2</sup>, содержит два, изолированных друг от друга резервуара для действующего вещества. Один из резервуаров присоединен к катоду, а другой – к аноду. При нанесении системы на кожу под действием электрического тока происходит высвобождение лекарственного вещества. В этом случае повышается биодоступность лекарственной формы, так как электроток повышает проницаемость ороговевшего слоя кожи [2].

Специалистами фирмы **Thera Tech (США) и Ciba Corporation** разработана система трансдермальной доставки лекарственных веществ, не обладающих способностью проникать через кожу. Эта система представляет собой многокамерную конструкцию, в которой резервуар с лекарственным веществом отделен от активатора перегородкой, не проницаемой для обоих компонентов. Система активизируется непосредственно потребителем посредством нажатия на эту перегородку, которая разрушается. В результате этого лекарственное вещество смешивается с активатором, превращаясь в активную форму, способную проникать через кожу [2].

Таким образом, за последнее десятилетие ТТС, благодаря своим уникальным свойствам, вышли на первое место среди высокоэффективных систем доставки лекарственных веществ через кожу.

В отечественной фармакопее отсутствуют как общая, так и частные статьи на ТТС, что весьма затрудняет исследования в этом актуальном для фармации и медицины направлении. Однако, несмотря на существующие проблемы, исследования продолжают, так как трансдермальная доставка лекарственных веществ является альтернативной пероральному и парентеральному способам их введения. ТТС перспективны в онкологии, а также для лече-

ния астмы, при контрацепции, для гормонозависимой терапии, для местной и даже общей анестезии.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Амирова И.А., Ахмедов И.А.* Проницаемость кожи после контакта с нефтью и мазутом. // Вестник дерматологии и венерологии. - 1996, №1. – С. 46 – 47.
2. *Варпаховская И.* Новые системы доставки лекарственных средств (обзор). //Ремедиум.- 1997- № 9. – С. 62 – 70.
3. *Васильев А.Е., Краснюк И.И., Равикумар С., Максименко О.О.* Трансдермальные терапевтические системы с индометацином. // Хим. – фарм. ж. – 2001.- Т. 35, № 10. – С. 51 – 52.
4. *Васильев А.Е., Краснюк И.И., Равикумар С., Тохмахчи В.Н.* Трансдермальные терапевтические системы доставки лекарственных веществ (обзор). // Хим. – фарм. ж. – 2001.- Т. 35, № 11. – С. 29 – 42.
5. *Васильев Ю.М., Маленков А.Г.* Клеточная поверхность и реакция клетки. – М.: Медицина, 1988. – 290 с.
6. Выбор состава стоматологических пленок анестезирующего действия. / *Олешко Л.Н., Голованенко А.Л., Кириллова Р.В.* и др. // Фармация. – 1999. – № 6. – С. 30 – 32.
7. *Гаврилин М.В., Сеньчукова Г.В., Компанцева Е.В.* Методы получения и анализа диметилсульфоксида. / Хим. – фарм. ж. – 2000. – Т. 34, №9. – С. 35 – 38.
8. Гели для чрескожного всасывания биологически активных веществ растительного происхождения. / *Степанова Э.Ф., Андреева И.Н., Кузякова Л.М.* и др. // V Рос. нац. конгр. “Человек и лекарство”. Тез докл. – Москва, 1998. – С. 529.
9. *Грудянов А.И., Дмитриева Н.А., Овчинникова В.В.* Обоснование оптимальной концентрации препарата “Метрогил – дента” при лечении воспалительных заболеваний пародонта. // Стоматология – 2002, № 1. – С. 44 – 47.
10. *Гуськова Т.А., Николаева И.С., Петерс В.В.* Оригинальный отечественный антимикробный препарат ридоксол. // Хим. – фарм. ж. – 2000. – Т. 34, №10. – С. 52 – 54.
11. *Данковцева Е.Н., Затеицков Д.А., Сидоренко Б.А., Егоров Н.А.* Применение нитратов в медицине. // Фарматека. – 2002, № 5. С. 55 – 61.
12. Диметилсульфоксид как проводник вазоактивных препаратов при лечении системной склеродермии. / *Балабанова Р.М., Мач Э.С., Астахова Т.А.* и др. // Тер. арх.- 1982, № 2. – С. 118 – 121.
13. *Дмитрук С.И.* Некоторые вопросы косметологии. – Томск, 2000. – 178 с.
14. *Козин В.М.* Дерматология. – Минск, 1999. – С. 58–59.
15. *Колпаков Ф.М.* Проницаемость кожи. – М.: Медицина, 1973. – 207 с.

16. *Короткий Н.Г., Таганов А.В.* Применение стероидоадвантана (метилпреднизолон ацепоната) при лечении аллергодерматозов у детей. // Вестник дерматологии и венерологии. – 2000, №3. – С. 61 – 63.
17. Лечение больных дерматофитиями и кандидозом кожи цербиденовой мазью. / *Смирнов В.В., Бондаренко А.С., Павленко Л.В.* и др. // Вестник дерматологии и венерологии. – 1999, № 2. – С.61.
18. *Максименко О.О., Равикумар С., Андреева С.М., Краснюк И.И., Васильев А.Е.* Стабильность трансдермальных терапевтических систем с индометацином. // Хим. – фарм. ж. – 2001. – Т. 35, № 11. – С. 53 – 56.
19. *Марченко А.И., Кононович Е.Ф., Солонцева Т.А.* Фармакотерапия в стоматологии. – К.: Здоровья, 1986. – С. 77.
20. Перспектива использования современных лекарственных форм в стоматологической практике. / *Хмельевская С.С., Жогло Ф.А., Михайлык О.М.* и др. // Фармация, 1989. – Т.38, № 1. – С.14-17.
21. Полимерные лекарственные пленки с пилокарпином и витаминами. / *Умерзакова М.Б., Мустафина Ж.К., Бойко Г.И.* и др. // Хим.-фарм. ж. – 1999, №3. – С. 49 – 50.
22. Применение фитопленок в профилактике и лечении стоматологических заболеваний. / *Маринина Т.Ф., Савченко Л.Н., Антонова Е.Н.* и др. // Тез. докл. V Росс. национ. конгр. “Человек и лекарство” – М.: РЦ Фарммединфо, 1998. – С. 134.
23. Разработка состава, технологии и исследования стоматологических лекарственных пленок, содержащих соки свежих растений. / *Маринина Т.Ф., Савченко Л.Н., Пшуков Ю.Г.* и др. // Тез. докл. VIII Росс. национ. конгр “Человек и лекарство”. – М.: РЦ “Фармединфо”, 2001. – С. 589.
24. Разработка составов и исследование физико-химических свойств полимерных пленок, содержащих флавоноиды. / *Грецкий В.М., Хромов Г.Л., Мазулин А.В.* и др. // Материалы I междунар. научн. конгр. “Традиционная медицина и питание”: теоретические и практические аспекты. – М. – 1994. – С.153.
25. *Рачев Д.* Монолитни лекарственни форми за локално приложение с дикаин. // Фармация (София). – 1989. – Т. 39, №6. – С.23-24.
26. *Рачев Д., Георгиева Е., Минков Е.* Приготване и проучване на очни лекарствени пластинки с гентамицин сулфат. // Фармация (София). – 1989. – №1. – С. 35-38.
27. *Рачев Д., Ламбов Н., Минков Е.* Биоразрушаемые полимерные системы как форма контролируемого высвобождения лекарственных веществ. // Фармация. – 1987. – Т.37, №6. С. 58-63.
28. *Самцов А.В., Барбинов В.В., Казаков Д.В.* Дерматология накануне XXI века. // Вестник дерматологии и венерологии. – 2001, №2. – С. 14 – 17.
29. Синтетические и биологические полимеры в фармации. / *Ерофеева Л.Н., Крамаренко О.Д., Симонова Н.Д.* и др. // Научн. труды ВНИИ фармации. – 1990. – Т.28. – С. 167-170.
30. *Снегова Н.Ф., Юрасова А.С., Ильина Н.И.* Исследование клинической безопасности и эффективности различных лекарственных форм адвантана (метилпреднизолон ацепонат) при лечении атопического дерматита у детей. // Вестник дерматологии и венерологии. – 2002, №1. – С. 50 – 52.
31. Современные аспекты использования вспомогательных веществ в технологии лекарственных препаратов. / *Багирова В.Л., Демина Н.Б., Девяткина И.А.* и др. // Фарматека. – 1998. – № 6. – С. 34-36.
32. Создание рациональной лекарственной формы для обезболивания в оториноларингологии. / *Ерофеева Л.Н., Афонина Н.Д., Пискунов С.З.* // Сб. научн. трудов “Актуальные вопросы медицинской науки”, посвящ. 60-летию КГМУ. – Курск, 1997. – С.613-6136.
33. Справочник по фармакотерапии основных стоматологических заболеваний / под ред. *Е.П. Мухина.* – Кишинев, 1990. – 384 с.
34. Сравнительная оценка терапевтической эффективности элокама у больных атопическим дерматитом. / *Кривошеев Б.Н., Крилицына Ю.М., Ефремова Е.Г.* и др. // Вестник дерматологии и венерологии. – 2001, № 2. – С.48 – 51.
35. Стоматологические полимерные пленки. / *Олешко Л.Н., Олешко Г.И., Симановская Е.Ю.* и др. // Тез. докл. II Росс. национ. конгр “Человек и лекарство”. – М.: РЦ “Фармединфо”, 1995. – С. 241 – 242.
36. *Тенцова А.И., Ажгихин И.С.* Лекарственная форма и терапевтическая эффективность лекарств. – М.: Медицина, 1974. – 335 с.
37. *Терехова Н.В., Бамченко Т.В.* Применение лекарственных пленок с сульфатом атропина для лечения и профилактики афтозного хронического стоматита. // Стоматология, 1989. – Т.65. – № 5. – С.22-24.
38. Трансдермальная терапевтическая система для подачи в организм напроксена и его натриевой соли. / *Равикумар С., Тохмахчи В.Н., Парий И.В.* и др. // Тез. докл. VIII Росс. национ. конгр. “Человек и лекарство”. – М.: РЦ “Фармединфо”, 2001. – С. 607.
39. Трансдермальные лекарственные формы (обзор). / *Бухникашвили К.О., Даргаева Т.Д., Берашвили Д.Т.* // Хим.-фарм. ж. – Т.26, № 9-10. – С. 46-51.
40. Трансдермальные лекарственные формы для лечения сердечно-сосудистых заболеваний. / *Чижиков В.А., Лукава М.Г., Колтаков Е.В.* и др. // Тез. докл. II Росс. национ. конгр. “Человек и лекарство”. – М.: РЦ “Фармединфо”, 1995. – С. 83.
41. Трансдермальные лекарственные формы. Обзорная информация: Лекарственные средства. – Эко-

- номика, технология и перспективы получения.- М., 1989.- Вып.12. – 41 с.
42. Трансдермальные терапевтические системы (ТТС) с нестероидными противовоспалительными средствами (НПВС). /*Васильев А.Е., Жарова Н.Г., Максимова О.О.* и др. //Тез. докл. VI Росс. национ. конгр. “Человек и лекарство”.- М.: РЦ “Фармединфо”, 1999.- С. 392.
43. *Утц С.Р., Одоевская О.А.* Морфофункциональные особенности женской кожи. // Вестник дерматологии и венерологии.- 1999, №3. – С. 8 – 11.
44. Фармакокинетика глицерина тринитрата и изосорбида динитрата при аппликации на кожу терапевтических систем нитроперкутен и сорбоперкутен. /*Пиотровский В.К., Благодатских С.В., Шорр В.А.*, и др. //Хим.-фарм. ж.- 1991.- Т.25, №6. – С.712.
45. Фармакокинетика трансдермальной системы цитизина в эксперименте. /*Сариев А.К., Жердев В.П., Родионов А.П.* и др. //Тез. докл. IV Росс. национ. конгр. “Человек и лекарство”.- М.: РЦ “Фармединфо”, 1997.- С.290.
46. Физико-химические и биофармацевтические исследования лекарственных пленок с прополисом. /*Тихонов А.И., Куценко В.В., Ярных Т.Г.* и др. //Научн. труды ВНИИ фармации. – Т. 24. – М.- 1986. – С. 89.
47. Физико-химическое исследование двухслойной самоклеющейся полимерной пленки, содержащей гентамицин. /*Гозарян А.В., Чухаджан Г.А., Соцкий О.П.* и др. //Хим.-фарм. ж.- 1991.- Т. 25, №11.- С.69 – 71.
48. Филимонкова Н.Н., Кунгуров Н.В. Применение различных форм адвантана (метилпреднизолон ацепоната) в комплексной терапии больных псориазом. // Вестник дерматологии и венерологии.- 2002, №2. – С. 49 – 50.
49. Фито пленки – перспективная форма использования лекарственного растительного сырья. /*Олешко Л.Н., Олешко Г.И., Белоногова В.Д.* и др. // Материалы I Международного конгресса “Традиционная медицина и питание”: теоретические и практические аспекты. – М.- 1994.- С.192.
50. Фитопрепараты как основа для создания лекарственных форм в дерматологии. /*Музалёва Н.В., Кузнецова Л.С., Хаджаева З.Д.* и др. //Тез. докл. VIII Росс. национ. конгр. “Человек и лекарство”. – М.: РЦ “Фармединфо”, 2001. – С. 700.
51. ФС 42 – 2538 – 88. Плёнка “Облекол”.
52. Хаджай Я.И. Лекарственные формы и их классификация. //Актуальные проблемы создания лекарственных форм с заданными биофармацевтическими свойствами. Тез. докл. – Харьков, 1989.- С.135-136.
53. *Хмельевская С.С., Жогло Ф. А., Михайлик О.О.* Разробка комбінованих препаратів для лікування захворювань пародонтозу. //Фармацевтич.ж. –1989.- №4. – С. 32-34.
54. *Хромов Т.Л.* Полимерные биорастворимые лекарственные пленки – эффективная форма применения препаратов при системной и местной терапии. //Медицинская техника. – 1994.- №2.- С.23-26.
55. *Чижова Е.Т., Михайлова Г.В.* Медицинские и лечебно- косметические порошки. – М.: ВУНМЦ, 1998. – 150 с.
56. *Шахтмейстер И.Я., Кубанова А.А., Бутов Ю.С., Казей Д.В.* Изучение эффективности и безопасности эритромицин-цинкового комплекса у больных с угревой сыпью // Вестник дерматологии и венерологии. – 1999, №1. – С. 19.
57. *Шахтмейстер И.Я., Шимановский Н.Л.* Проблемы совершенствования фармакотерапии воспалительных и аллергических дерматозов с помощью наружных лекарственных средств. //Вестник дерматологии и венерологии. – 1998, №2. – С. 27 – 30.
58. *Шевченко В.И., Ананьева Н.Г.* Применение самоклеющихся пленок при лечении заболеваний полости рта. //Тез. докл. V Росс. национ. конгр. “Человек и лекарство”. – М.: РЦ “Фармединфо”, 1997. – С.238.
59. Экспериментально-клиническое обоснование применения минерала бишофит в дерматологической практике. /*Спасов А.А., Родин А.Ю., Островский С.Н.* и др. // Вестник дерматологии и венерологии . – 2001, №1. С. 24 – 28.
60. Энциклопедический словарь медицинских терминов. Изд.1.- Т.1.- М.: Советская энциклопедия, 1982. - С.78.
61. Эхинаплен – эффективное иммуностимулирующее лекарственное средство. /*Косарев В.В., Мизина П.Г., Куркин В.А.* и др. //Тез. докл. IV Росс. национ. конгр. “Человек и лекарство”. – М.: РЦ “Фармединфо”, 1997. – С.268.
62. *Юдина И.Е.* Опыт применения мази “Бактробан” при пиодермии у детей //Вестник дерматологии и венерологии. – 2000, №1. – С. 37 – 38.
63. *Baichwal M.R., Deshpande S.G., Singh P.K., Venkitachalam P.* Studies on polymeric films for transdermal use //Ind. J. Pharm. Sci.-1988. -Vol.50, N 3. – P. 153-156.
64. *Bechard S., Memmulen J.N.* Solute release from a porous polymeric matrix: Inwardly tapered disk with a central releasing hole. //J. pharm. Sci.- 1988.- V.77, N 3. – P. 222 – 228.
65. *Bremecker K.D.* Neuere Entwicklungen bei Darreichungsformen zur transdermalen und transnasalen Medikation //Pharm. Ztg.-1988. -Bd. 133, N. 9. -S. 611-617.
66. British Pharmacopeia (Surgical Dressings). – 1988. – P.1113-1116.
67. *Chien J.W.* Rate – controlled drug delivery

System. //Jnd. J. Pharm. Sci.-1988. – N .50. -P. 63-68.

68. *Christ F., Poncelot Y.* Biopolymeres et pharmacotechnic. //Sci. Techn. Pract.- 1987.- V. 3, N .3.- P. 251-258.

69. *Clissold S.P., Hell K.C.* Transdermal hyoscine (Scopolomine). Apreliminary review of its pharmacodynamic properties and therapeutic efficity. // Drugs. – 1985.-V. 29, N .3. – P. 189-207.

70. *Decheshe J.P., Jaminef T.R.* Influence de quelques plastificants les proprietes de resistance mecanique de films insoles oil acetylphthalate de cellulose (CAP) //J. Pharm.-Belguque. -1985. -V. 40, N. 1- P. 13-18.

71. *Dittgen M.* Untersuchungen der Bioadnesion von poliacyrlaten //Pharmazie. – 1988 – Bd.43, N. 2. – S. 870 – 871.

72. *Dittgen M., Stahlkopf W.* Untersuchungen von Arzneistoff und Tragezeinflussen auf die Arzneistoffdiffusion aus Acrilatfilmen //Pharmazie. – 1984. – Bd. 39 N .12. – S. 625 – 627.

73. *Doelker E.* Proposition de classification des polymers biocompatible pour les formes medicamentanses a liberation controles. //Sci. Techn. Pract. Pharm. – 1987. – V. 3, N .3. – P. 207-215.

74. *Flemming M., Kirsten E., Smart J.* A rheological assessment of the nature of interactions between mucoadhesive polymers and homogenized mucus hel. //D. Biomaterials. – 1988. – Bd.19, N. 11-12. – S. 1083-1092.

75. *Gandi R.B. Robinson J.R.* Bioadhesion in drug delivery //Jnd. J. Pharm. Sci.-1988. -43 N. 12. – P. 145 – 152.

76. *Guo Jan-Hwa, Coocklock K.M.* The of backing materials and multilayered systems on the characteristics of bioadhesive buccal patches. //J. Pharm. Pharmacol. – 1996. – V. 48, N .3. – P. 255-258.

77. *Janick S., Gabiga H.* Untersuchung der in vitro – freigabegeschwindigkeit von Isosorbiddinitrat aus einem transdermalen terapeutischen Membransystem. // Pharmazie. -1989. – Bd. 44, N .1. – S. 68.

78. *Kassem M.A., Abbia M.A., Safwat S.M.* In vitro release of dexametazone from different polimeric inserts. //J. Pharm.-Belguque. -1985. -V. 40, N. 1. – P. 5-13.

79. *Knoch A., Merkle H.P.* Theorie und Pracxiz transdermaller freigabesysteme. //Acta Pharm. technol.- 1985. -V. 31, N .4. – P. 197-209.

80. *Lippold B.C.* Choel of lipofilic polimer material for transdermal therapeutic system and control of release Phactical considerations. //Pharm Industr.- V.49, N .12.- P. 1295-1300.

81. *Nanicki S., Jedras Z., Flozezak M.* Otczynywanie dyfuzyjnego systemu terapiuty c znego z siarczanem litowym. // Farm. Pol.-1988. – Bd. 44, N. 4. – S. 331-333.

82. *Ononokpono O.E., Spring M.S.* The effects of inclusions and conditions of storage on the mechanical properties of maize starch and methylcellulose films// J. Pharm. Pharmacol. -1988. – V.40, N. 5. – P. 313-319.

83. *Pflegel P., Dittgen M.* Arzneimittel und Organismus (IV). Transdermale therapeutische systeme. //Pharmazie. – 1987. – Bd. 42, N 12. – S. 799-809.

84. *Rajech D. Gandi and Joseph R. Robinson* Bioadhesion in drug delivery. //Indian Pharm. Sci. – 1988. V. 50, N .3. – P. 145-152.

85. *Ritschel W.A., Barkhaus J.K.* Use of sorption promoters to increase systemic absorption of comate from transdermal drug delivery systems. //Arzneimittel Forsch. – 1988. – V. 38, N .12. – P. 1774-1777.

86. *Salloum J., Laget J.P , Galen M. L. Passet J., Delonca H.* Etude de films a base hydroxypropylmethylcellulose phtalate ( HP 55). //J. Pharm. Belg. – 1989. – V. 44, N. 2.- P. 101-108.

87. Studies of the dioavailability of nitroglycerin from a transdermal therapeutiuc system (Nitroderm TTS). //Europ. L. Din Pharmacology. – 1984. – V. 27, N .1. – P. 7-9.

88. The United States Pharmacopeia. The National Formulary (Pharmaceutical Dosage Form). – USP –23.- NF 18. – 1995. – P. 1949-1799.

89. *Toon S., Hopkins K. J., Aarons L., Rowland M.* Rate and extent of absorption of clonidine from a transdermal therapeutic system. //Pharm. Pharmacol. – 1989. – V. 41, N 1. – 17 – 21.

90. *Ziegenmeyer J.* TTS: Transdermale Application von Arzneistoffen. //Pharm. Ztg. – Bd. 134, N. 2. – S. 24 – 30.