

დიბრაძე გ.,<sup>1</sup> ბაკურიძე ა.,<sup>2</sup> ძიძიგური ლ.,<sup>3</sup>  
ძიძიგური დ.,<sup>4,1</sup> ჯოხაძე მ.,<sup>2</sup> ვადაჭკორია ზ.<sup>1</sup>

## ნეიტრალური მალამოების გამოყენებით ზრდის მარეგულირებელი ენდოგენური ცილების კანში ბიოპელენავადობის შედარა- ბითი შესწავლა *IN VITRO* და *EX VIVO* ცდებში

თსსუ, გავმვთა და მოზარდთა ყვა-სახის  
ქირურგიისა და ქირურგიული სტომატოლოგიის  
დეპარტამენტი,<sup>1</sup> ფარმაცევტული ტექნოლოგიის  
დეპარტამენტი,<sup>2</sup> ანესთეზიოლოგიის და  
რეანიმატოლოგიის დეპარტამენტი;<sup>3</sup> ივანე  
ჯავახიშვილის სახელობის თბილისის სახელმწიფო  
უნივერსიტეტი, ბიოლოგიის დეპარტამენტი<sup>4</sup>

ჰემანგიომა მეტად გავრცელებული ახალწარმო-  
ნაქმნია ბავშვთა ასაკში. იგი მოიცავს ახალშობილთა  
სიმსივნეების 12%-ს. დაავადების 60% აღინიშნება  
თავისა და კისრის არეში და ამრიგად, დღემდე რჩება  
ყბა-სახის ქირურგიის აქტუალურ პრობლემად ბავშვ-  
ვებში, რაც, თავის მხრივ, მკურნალობის და დიაგნოს-  
ტიკის ახალი მეთოდების ძიების საფუძველი ხდება.  
წამლის მიღების პარენტერული გზიდან განსაკუთრე-  
ბულ ინტერესს იწვევს გარეგანი დანიშნულების  
წამლის ფორმები: ემულსიები, მალამოები, ემპლას-  
ტროები და ა.შ. მალამოების მეშვეობით შესაძლებე-  
ლია ადგილობრივი და რეზორბციული მოქმედების  
მიღება, აქტიური ფარმაცევტული ინგრედიენტის  
(აფი) უშუალოდ დაზიანებულ უბანში მიწოდება, მისი  
მაღალი კონცენტრაციის შექმნა კანში, ქსოვილებში,  
ბიოლოგიურ სითხეებსა და ორგანოებში, ასევე, აქტი-  
ურ ფარმაცევტულ ინგრედიენტზე ღვიძლის პირვე-  
ლადი მეტაბოლიზმის, ფერმენტული სისტემის, pH-  
ის, უარყოფითი ზემოქმედების თავიდან აცილება(6).  
ამ თვალსაზრისით ძალზე საინტერესოა კანსა და კან-  
ქვეშ განვითარებული სისხლძარღვების კეთილთვისე-  
ბიანი სიმსივნეების სამკურნალოდ ბიოლოგიურად აქ-  
ტიური ბუნებრივი ნაერთების ადგილობრივი მიწოდე-  
ბა. თერმოსტაბილური ცილების კომპლექსები გამო-  
ყოფილია სხვადასხვა ორგანიზმების განსხვავებული  
ორგანოებიდან. დადგენილია, რომ თერმოსტაბილურ  
ცილოვან კომპლექსს (თცკ) არ ახასიათებს სახე-  
ობრივი სპეციფიკურობა, ხოლო მისი ქსოვილსპეცი-  
ფიკურობა მხოლოდ ტერმინალურად დიფერენცირე-  
ბულ უჯრედებთან მიმართებაში ვლინდება (9,10,11).

ჩვენს მიერ შესწავლილია ნეიტრალურ მალამოში  
იმობილიზებული ზრდასრული ქათმების ღვიძლის  
ცილოვანი კომპლექსის უჯრედების გამრავლებაზე  
ზემოქმედება. ამ მიზნით 7 დღიანი ვირთაგვების მუ-  
ცლის არეში კანზე დატანილი იქნა 150მგ ნეიტ-  
რალური ნახშირწყალბადოვანი მალამო, რომელშიც  
წინასწარ იმობილიზებული იყო ზრდასრული ქათმის  
ღვიძლის უჯრედებიდან გამოყოფილი თცკ (200მკგ).  
ნაჩვენებია, რომ ნეიტრალურ მალამოში იმობილიზე-  
ბული ქათმის ღვიძლის თერმოსტაბილური ცილოვანი  
კომპლექსი (თცკ) ინარჩუნებს მოზარდი ვირთაგვე-  
ბის უჯრედების გამრავლების დამთრგუნველი ზე-  
მოქმედების უნარს/1/. მიღებული მონაცემების და  
სისხლძარღვების მოდელურ სისტემაზე (ქათმის  
ბიბილო) ანალოგიური კვლევის ჩატარების შემდეგ  
დადებითი შედეგების მიღების შემთხვევაში, შესა-

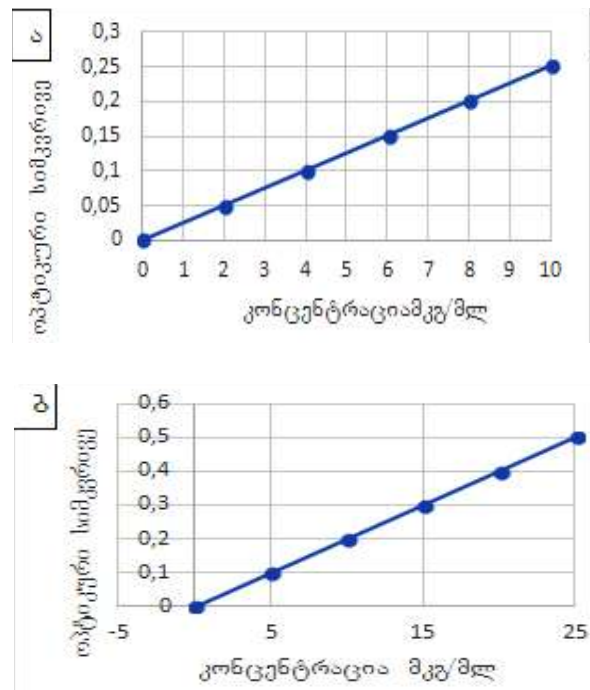
ძლებელია ნეიტრალური ნახშირწყალბადოვანი მალამო გამოყენებული იყოს, როგორც წყალში ხსნადი ენდოგენური ცილოვანი ფაქტორების ორგანიზმში არაინვაზიური გზით მიწოდების ფექტური საშუალება. აღნიშნული მიზნის მისაღწევად, ასევე, აუცილებელია მალამოში იმობილიზებული ცილოვანი ნაერთების სხვადასხვა სისქის კანში შეღწევა და დგენა.

**კვლევის მიზანს წარმოადგენდა** ზრდის მარეგულირებელი თერმოსტაბილური ცილოვანი კომპლექსის, სალიცილის მჟავას და რუტინის შემცველი მალამოების, შედარებითი დიფუზური პროცესების და ბიოშეღწევადობის შესწავლა *in vitro* და *ex vivo* ცდებში.

**კვლევის ობიექტები და მეთოდები.** კვლევის ობიექტებად შერჩეული იყო სალიცილის მჟავა, რუტინი და თერმოსტაბილური ცილოვანი კომპლექსი.

**სალიცილის მჟავას და რუტინის საკალიბრო გრაფიკების** ასაგებად გამხსნელად გამოყენებული იქნა ფოსფატური ბუფერი pH-ით 7,4, განსაზღვრა კი - UV-სპექტროფოტომეტრის გამოყენებით ("19HANON"), სალიცილის მჟავა - 297 ნმ, რუტინი კი - 358 ნმ ტალღის სიგრძეზე. სალიცილის მჟავას 10მგ-ს გახსნილი იქნა 100მლ ბუფერში - სამუშაო სტანდარტის - 100მკგ/მლ-ში მისაღებად. საწყისი ხსნარიდან ალიქვოტები 0,2მლ-დან 1,0მლ-მდე, რომელიც შეესაბამება 2-დან 10მკგ/მლ აქტიურ ფარმაცევტულ ინგრედიენტს, გადაიტანებოდა 10მლ მოცულობის გამზომ კოლბში და გამხსნელით აიყვანებოდა ჭდემდე. რუტინის 20მგ-ს იხსნებოდა 100მლ ბუფერში - სამუშაო სტანდარტის - 200მკგ/მლ-ში მისაღებად. საწყისი ხსნარიდან ალიქვოტები 0,2მლ-დან 2,0 მლ-მდე, რომელიც შეესაბამება 2-დან 20მკგ/მლ აქტიურ ფარმაცევტულ ინგრედიენტს, გადაიტანებოდა 10მლ მოცულობის გამზომ კოლბში და გამხსნელით აიყვანებოდა ჭდემდე. შესადარებელი ხსნარი მზადდებოდა იგივენაირად, პრეპარატების დამატების გარეშე. აგებული იქნა შთანთქმის კონცენტრაციაზე დამოკიდებულების გრაფიკი, რომელიც აღმოჩნდა სწორხაზობრივი 2-დან 10მკგ/მლ (სალიცილის მჟავას) და 2-დან 20მკგ/მლ (რუტინის) დიაპაზონში, რაც მეტყველებს იმაზე, რომ ორივე შემთხვევაში შეესაბამება ბერის კანონს (სურ. №1).

**თცკ-ის სპექტრული თვისებების განსაზღვრა.** თცკ-ის შემცველი მალამოს დიფუზიის პროფილის შესწავლის მიზნით 10მგ ცილა გაიხსნა 20 მლ ფოსფატურ ბუფერში, გადატანილ იქნა 25მლ მოცულობის გამზომ კოლბში და ფოსფატური ბუფერით ავსებულ იქნა ჭდემდე. ცილის შთანთქმის სპექტრი გადაღებულ იქნა UV-სპექტროფოტომეტრზე ("19 HANON"), 200-დან 450ნმ ტალღის სიგრძის დიაპაზონში. საკონტროლოდ გამოყენებული იყო ფოსფატური ბუფერი. შედეგები ასახულია №5 სურათზე. მოყვანილი მონაცემებიდან ჩანს, რომ ცილას გააჩნია ულტრაიისფერ არეში შთანთქმის ორი მაქსიმუმი - 210 და 260ნმ და ხილულ არეში ერთი - 400ნმ ტალღის სიგრძეზე.



სურათი №1. სალიცილის მჟავას (ა) და რუტინის (ბ) საკალიბრო გრაფიკები

**სალიცილის მჟავას გაზურიქრომატოგრაფია მასსპექტრომეტრით; ანალიზის პირობები:** აპარატი- Agilent Technologies 7890B GC System /5977A MSD; სვეტი- Elite 5-MS; 30m X250  $\mu$ m X 0.25  $\mu$ m; ღუმელის ტემპერატურა - 50°C -310°C (რეჟიმი-პროგრამული); ინჟექტორის ტემპერატურა- 250°C; ტრანსფერლანის ტემპერატურა- 310°C; აირმატარებელი-ჰელიუმი - 1მლ/წთ; იონიზაციის წყარო EI - 70 eV; სკანირების რეჟიმი- TIC (40 - 500 Da).

**სალიცილის მჟავას, რუტინის და ცილის მალამოების მომზადება.** წინასწარ მზადდება 30გ ფუძე, რომელიც შედგება გამლღვალი ვაზელინის, ემულსიური ცვილისაგან და ვაზელინის ზეთისაგან. ფუძე იყოფა 3 ნაწილად (10,0-10,0-5,0გ). ფუძის ერთ ნაწილში შეაქვთ სალიცილის მჟავა, მეორეში - რუტინი და მესამე ნაწილში - კი ცილა. მალამოს ფუძეში შეტანილი სალიცილის მჟავას და რუტინის რაოდენობა შეადგენს 1,0-1,0გ-ს, ცილის კი - 0,25გ-ს. შერევა ხდება ერთგვაროვანი მასის მიღებამდე.

**შერჩეული დიფუზური მემბრანების წინასწარი დამუშავება /7/:** კვერცხის აპკის მემბრანა მუშავდება 0.1N HCl-ით 36 საათის განმავლობაში. შედეგად მჟავა შედის კალციუმთან რეაქციაში და ხელს უწყობს კვერცხის აპკის გარე გარსის მოცილებას. რეაქციის მიმდინარეობაზე მეტყველებს ჰაერის ბუშტუკების წარმოქმნა. მიღებული აპკი რამდენჯერმე ირეცხება გამოხდილი წყალით.

**ცელოფანის მემბრანას,** ფორებით-0,025მმ, ავსებენ გამოხდილ წყალში 24 სთ-ის განმავლობაში.

**ახალშობილი ვირთავის კანის** ამოკვეთა მოხდა მუცლის არედან. კანს სცილდებოდა ცხიმოვანი ქსოვილი, სისხლძარღვები და თავსდებოდა ფოსფატურ ბუფერში pH 7,4, რომელიც შეიცავს ანტიბიოტიკს - გენტამიცინს (0,16 მგ/მლ), ინახებოდა გამოყენებამდე.

ქათმის ბიბილოს კანი (შემდგომში - ბიბილოს კანი) ამოიკვეთებოდა, სცილდებოდა კანქვეშა ცხიმოვანი ქსოვილი, სისხლძარღვები და კანი ინახებოდა ფოსფატურ ბუფერში (pH 7.4), რომელიც შეიცავს ანტიბიოტიკს გენტამიცინს (0,16მგ/მლ).

**აქტიური ფარმაცევტული ინგრედიენტების შეღწევალობის კინეტიკა** განისაზღვრა ფრანსის ორკამერიანი დიფუზური უჯრედების გამოყენებით. შერჩეული მემბრანები განთავსდა დიფუზური უჯრედის ორ განყოფილებას: დონორს და რეცეპტორს შორის. 5 მემბრანის ზედაპირზე დატანილი იქნა სალიცილის მჟავას 10-10მგ ექვივალენტის შემცველი მალამო, ანუ 0,1-0,1გ. მეექვსე მემბრანაზე დატანილი იყო 0,1გ მალამოს ფუძე აქტიური ფარმაცევტული ინგრედიენტის შემცველობის გარეშე (საკონტროლო). დიფუზურ არედ გამოყენებული იყო ფოსფატური ბუფერი (pH 7,4). აფის შეღწევალობის კინეტიკის განსაზღვრისათვის 12 საათის განმავლობაში, ყოველ 1 საათში ხდებოდა რეცეპტორიდან საანალიზო ნიმუშის აღება 3მლ-ის რაოდენობით, ამასთან, რეცეპტორში ემატებოდა იმავე რაოდენობის სუფთა (აფის გარეშე) ფოსფატური ბუფერი. კვლევის განმავლობაში რეცეპტორის ტემპერატურა შეადგენდა  $37 \pm 0.5^{\circ}\text{C}$ -ს. ანალოგიურად განისაზღვრა რუტინის დიფუზია. აღებული საანალიზო ნიმუშები გაიფილტრა ქალაღის უნაცრო ფილტრში და ხსნარში აფის შემცველობა განისაზღვრა სპექტროფოტომეტრულად 297 ნმ (სალიცილის მჟავას) და 358 ნმ (რუტინის) ტალღის სიგრძეზე /2,3,4,5,7,8/. ცილის შემთხვევაში კვლევა ჩატარდა იგივე პირობებში. მემბრანაზე დატანილი ცილის შემცველი მალამოს რაოდენობა შეადგენდა 0,1გ-ს, რაც შეესაბამებოდა 5მგ აქტიურ ფარმაცევტულ ინგრედიენტს.

**მემბრანებში შეკავებული აფის რაოდენობის განსაზღვრა** განხორციელდა შემდეგნაირად: აქტიური ფარმაცევტული ინგრედიენტების გამოთავისუფლების კინეტიკის განსაზღვრის შემდეგ მემბრანა სუფთა სკალპელით იჭრებოდა 1-2მმ ზომის ნაჭრებად. შემდეგ მემბრანის ნაჭრები გადაიტანებოდა ქიმიურ ჭიქაში, ემატებოდა ფოსფატური ბუფერი (pH 7,4) და მუშავდებოდა ულტრაბგერებით (სონიკატორი, სიხშირე 20,000 Hz) 30 წთ-ის განმავლობაში.

მიღებულ ხსნარი იფილტრებოდა ქალაღის უნაცრო ფილტრში, ხსნარში აფის შემცველობა განისაზღვრებოდა სპექტროფოტომეტრულად.

მიღებული მონაცემები დამუშავდა სტანდარტული ვარიაციული სტატისტიკის მეთოდით. მონაცემების სარწმუნობის დასადგენად გამოყენებული იყო სტიუდენტის კრიტერიუმი. მონაცემების სარწმუნობა შეადგენდა 95-99%-ს.

**შედეგები და განხილვა**

სალიცილის მჟავას შეღწევალობის კინეტიკა, *ex vivo* ცდაში-ბიბილოს კანში, ფრანსის ორკამერიანი დიფუზური უჯრედების გამოყენებით, თვისებრივად განისაზღვრა გაზური ქრომატოგრაფია-მასსპექტრომეტრიით. შედეგები ასახულია №2 სურათზე.

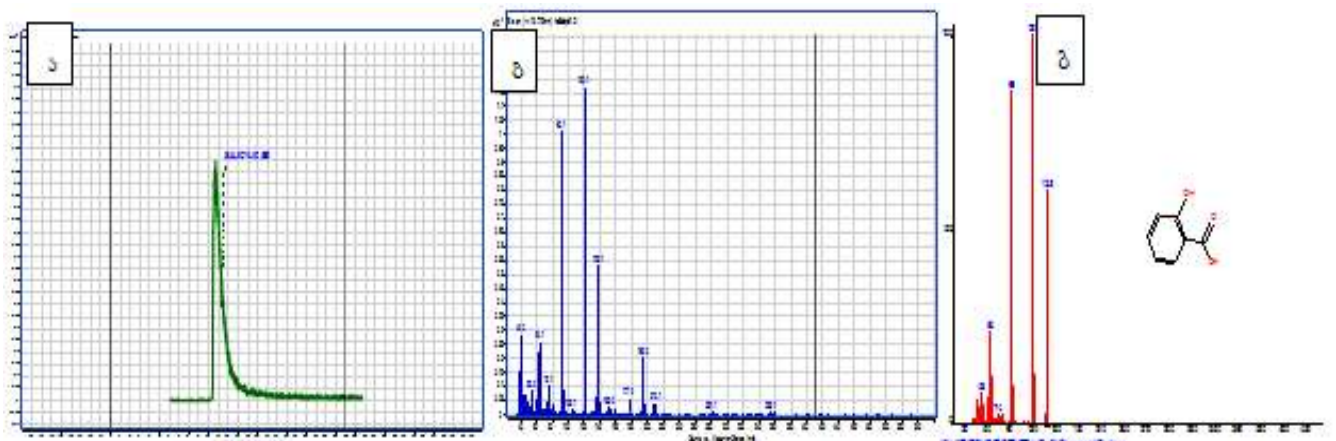
სალიცილის მჟავას MS სპექტრის შედარებით NIST-ის მონაცემთა ბაზასთან დასტურდება მისი იდენტურობა, რაც მეტყველებს საკვლევ ობიექტში აფის შემცველობაზე.

სალიცილის მჟავას და რუტინის მალამოების დიფუზიის პროფილი განისაზღვრა *in vitro* და *ex vivo* ცდაში, ფრანსის ორკამერიანი დიფუზური უჯრედების გამოყენებით, შედეგები ასახულია №3 და №4 სურათებზე.

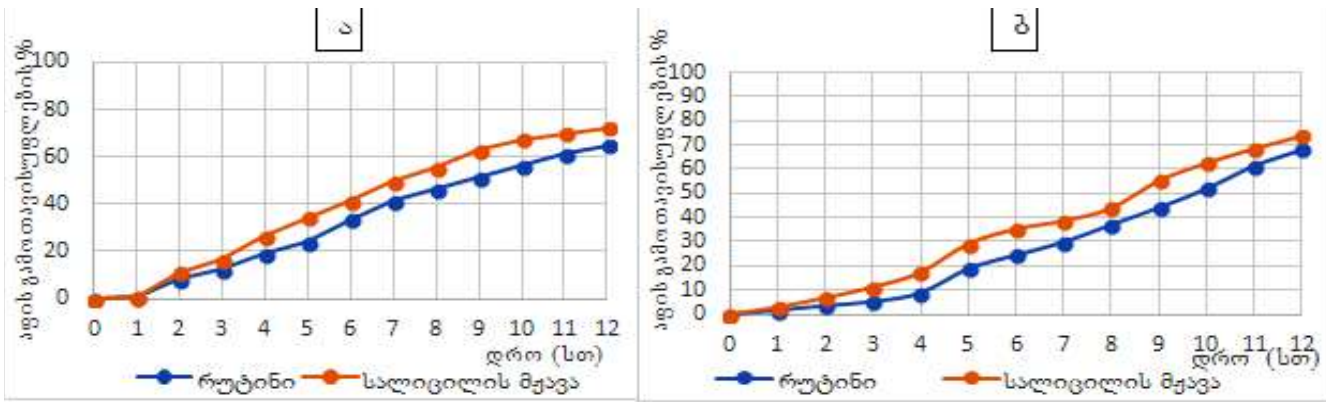
სალიცილის მჟავას და რუტინის მალამოების დიფუზური პროფილის შესწავლის შედეგად აღმოჩნდა, რომ 12 საათის შემდეგ ცელოფანის მემბრანას აღწევს სალიცილის მჟავას და რუტინის 72,22% და 64,94% (სურ. №3ა), კვერცხის აპკს - 73,74 და 68,22%, შესაბამისად (სურ. №3ბ), ბიბილოს კანს კი - 70,24 და 65,77%, შესაბამისად (სურ. №4ა). აფის შეღწევალობის ყველაზე მაღალი მაჩვენებელი დაფიქსირდა ახალშობილი ვირთაგვის კანში - 76,52 და 70,14%, შესაბამისად, (სურ. №4 ბ).

რაც შეეხება ცილის შემცველი მალამოს დიფუზიის პროფილთან დაკავშირებით კი *ex vivo* ცდაში-ბიბილოს და ვირთაგვის კანში, 12 საათის განმავლობაში, ჩატარებული კვლევებით დადგინდა, რომ საანალიზო ნიმუშების სპექტრი სრულ თანხვედრაშია ცილის შთანთქმის სპექტრთან ულტრაიისფერ და ხილულ არეში (სურ. №5). მიღებული შედეგები (სურ. № 5) მონიშნავს თცკ-ის დიფუზიაზე შესწავლილ მემბრანებში.

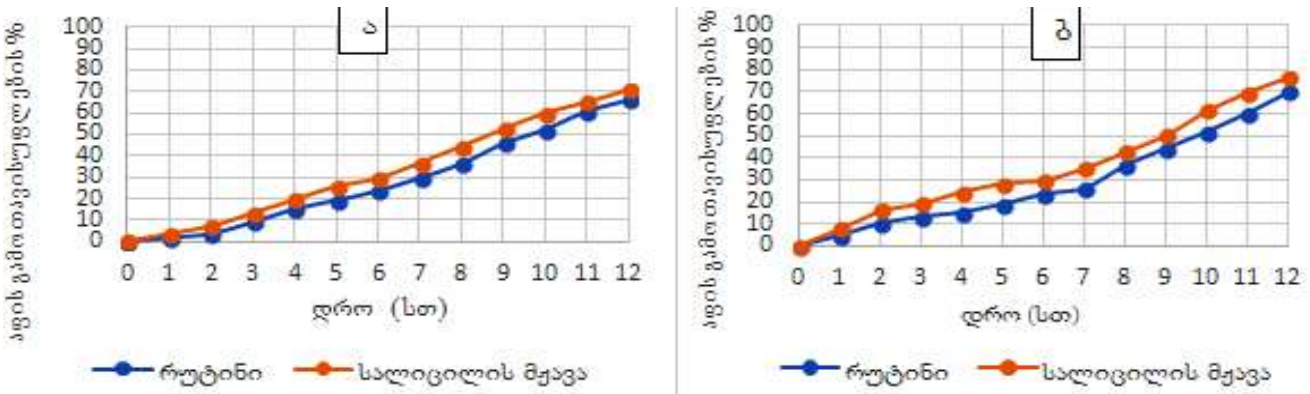
მემბრანების მიერ შეკავებული აქტიური ფარმაცევტული ინგრედიენტების განსაზღვრის შედეგები მოცემულია №6 სურათზე.



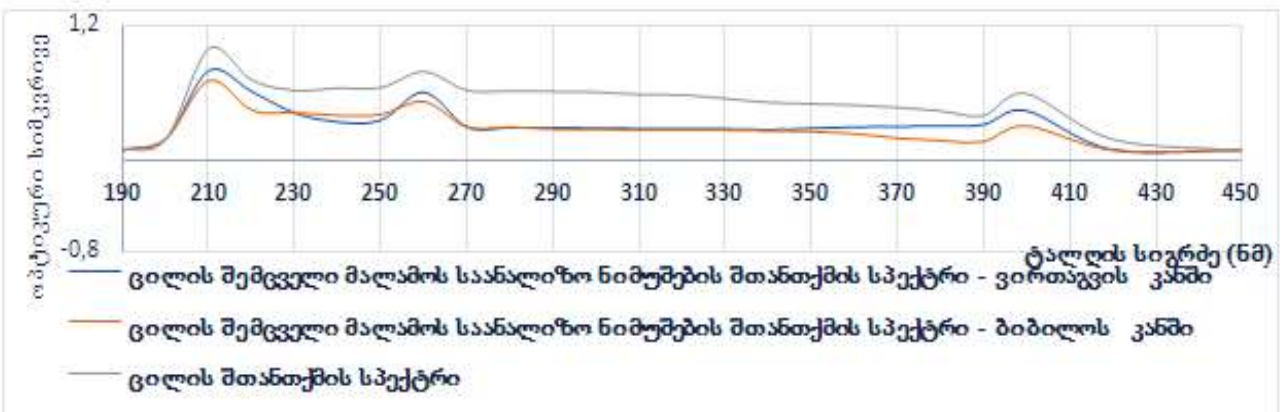
სურათი №2. საანალიზო ობიექტში სალიცილის მჟავას (ა) გაზური ქრომატოგრაფია (GC-MS), საანალიზო ობიექტში სალიცილის მჟავას (ბ) MS სპექტრი, სალიცილის მჟავას MS სპექტრი NIST-ის მონაცემთა ბაზიდან (გ)



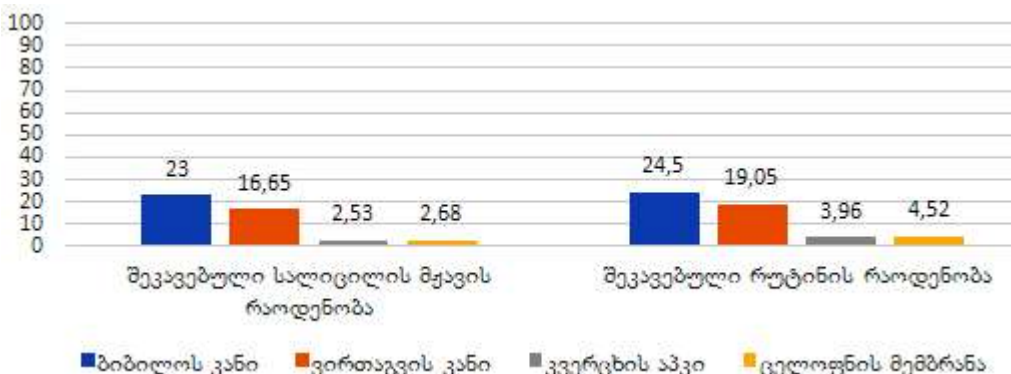
სურათი N3. სალიცილის მჟავას და რუტინის მალამოების დიფუზიის პროფილი: ა) ცელოფანის მემბრანაში, ბ) კვერცხის აპკში



სურათი №4. სალიცილის მჟავას და რუტინის მალამოების დიფუზიის პროფილი: ა) ბიბილოს კანში, ბ) ახალშობილი ვირთაგვის კანში



სურათი N5. თცკ-ის და მისი შემცველი მალამო-ების საანალიზო ნიმუშების (ვირთაგვის და ბიბილოს კანში დიფუზიის შემდეგ) შთანთქმის სპექტრები



სურათი №6. მემბრანების მიერ აქტიური ფარმაცევტული ინგრედიენტების შეკავებული რაოდენობა

მოყვანილი მონაცემებიდან (სურათი №6) ჩანს, რომ სალიცილის მჟავას და რუტინის მცირე რაოდენობით აკავებს კვერცხის აპკი და ცელოფანი (2,0; 2,8 და 3,1; 3,9%, შესაბამისად). ბიბილოს კანი აკავებს აფის მაქსიმალურ რაოდენობას (23,2% სალიცილის მჟავა და 24,7% რუტინი). შედარებით ნაკლები რაოდენობით (სალიცილის მჟავა 16,2% და რუტინი 18,3%) შეაკავა ვირთაგვის კანმა.

ჩატარებული ექსპერიმენტული კვლევით დადგინდა, რომ ვირთაგვის კანში მიმდინარე დიფუზური პროცესების სიჩქარე აღემატება ქათმის ბიბილოს კანს. ამასთან აქტიური ფარმაცევტული ინგრედიენტების შეკავების მაქსიმუმი დაფიქსირდა ქათმის ბიბილოს კანში. პრეპარატების მინიმალური შეკავება აღინიშნა კვერცხის აპკში და ცელოფანის მემბრანაში. აფის შეკავების დონის განსხვავების შესაძლო მიზეზი შეიძლება იყოს გამოყენებული მემბრანების სისქე, კანის ჰისტოლოგიურ-მორფოლოგიური შენება და ა.შ. ბიბილოს კანის სისქე აღემატება ვირთაგვის კანის სისქეს, ხოლო კვერცხის და ცელოფანის მემბრანა შედარებით თხელია.

### ლიტერატურა:

1. ლიბრაძე გ., გუნია ვ., ბაკურიძე ა., მოდებაძე ი., ძიძიგური ლ., ძიძიგური დ., ვადაჭკორია ზ. ნეიტრალურ მალამოში იმობილიზირებული უჯრედების გამრავლების მაინჰიბირებელი ცილოვანი ფაქტორის თერაპიული მიზნით გამოყენების შესაძლებლობის შესწავლა. თსსუ-ის სამეცნიერო შრომათა კრებული. 2020.-ტ.54. 155-158.
2. Uttam Budhathoki, Mail Kshitij Gartoulla, Shailendra Shakya. Formulation and evaluation of transdermal patches of atenolol. Indonesian J. Pharm. 2016. Vol. 27 No. 4 : 196 – 202
3. Navneet Kumar Verma, Anubha Gupta, Harendra Prasad, Vikash Chandra. Formulation and Evaluation of Transdermal Patches Containing Paracetamol. International Journal of Chemistry and Pharmaceutical Sciences. 2014, Vol.2(4): 774-776.
4. P.Palanisamy, B.Jaykar, B.S.Venkateswarlu, R.Margret Chandira, and Suriyan. D. A Review on Transdermal Drug Delivery System. Indian Journal of Natural Sciences. Vol.10 / Issue 61 / August / 2020. P.1-22.
5. Ramesh Y., Anjana A, Karunasree M., Manjula Devi B., Sankeerthana K., Sri Lakshmi P., Va-s-a-nthi A. Formulation and Evaluation of Atenolol Transdermal Patches. Cre. J. Pha. Res. 2015.1(2) 55-65.
6. Shelke Usha Y.\* , Mahajan Ashish A. Review on: an Ointment. Ijppr.Human, 2015; Vol. 4 (2): 170-192.
7. Viral Shah, Sanjay Raval, Sapna Peer, U.M. Upadhyay. A comparative evaluation of different membranes for their diffusion efficiency: an in vitro study. An international journal of pharmaceutical sciences. Vol-1, Issue-2, 2010. P.41-49.
8. Woo Yeup Jeong, Mina Kwon, Hye Eun Choi and Ki Su Kim. Recent advances in transdermal drug delivery systems: a review. Biomaterials Research (2021) 25:24. P.1-15.
9. Jung HL. Update on infantile hemangioma. Clin Exp Pediatr. 2021 Nov;64(11):559-572.
- 10) Дзидзигური Д.В., Иобадзе И.Р., Асламазишвили Т.Т., Тумანიшвили Г.Д., Бахутაშვილი В.И., Чигогидзе Т.Г., Манагадзе Л.Г. “Сравнительное изучение влияния эндогенных почечных факторов

на пролиферативную активность эпителиоцитов”, Цитология, 2005, 47(6): 497-500.

11) Leung AKC, Lam JM, Leong KF, Hon KL. Infantile Hemangioma: An Updated Review. Curr Pediatr Rev. 2021;17(1):55-69.

### SUMMARY

Ghibradze G.<sup>1</sup>, Bakuridze A.<sup>2</sup>, Jokhadze M.<sup>2</sup>, Dzidziguri L.<sup>3</sup>, Dzidziguri D.<sup>4</sup>, Vadachkoria Z.<sup>1</sup>

### COMPARATIVE STUDY OF DERMAL BIOAVAILABILITY OF ENDOGENOUS GROWTH-REGULATING PROTEINS USING NEUTRAL OINTMENTS BOTH *IN VITRO* AND *EX VIVO* STUDIES

TSMU, DEPARTMENT OF CHILDREN AND ADOLESCENT MAXILLO-FACIAL SURGERY AND SURGICAL STOMATOLOGY<sup>1</sup>, DEPARTMENT OF PHARMACEUTICAL TECHNOLOGY<sup>2</sup>, DEPARTMENT OF ANESTHESIOLOGY AND REANIMATOLOGY,<sup>3</sup> IVANE JAVAKHISHVILI TBILISI STATE UNIVERSITY, DEPARTMENT OF BIOLOGY<sup>2</sup>

The present study was conducted to determine the release of the drug substances of various natures from soft dosage forms. The study was conducted using the Franz diffusion cell approach. Chicken comb skin, a newborn rat skin biopsy (taken from the abdomen), polyethylene, and eggshell membranes were used as the membrane model. The study subjects were salicylic acid, rutin and protein. The diffusion rate of the drugs was determined in the phosphate buffer area (pH 7.4) at  $37 \pm 0.5^\circ \text{C}$  temperature for 12 hours. The concentrations of salicylic acid and rutin retained by the membranes used in the diffusion process were determined at the end of the study (after 12 hours). The experimental studies have shown that the rate of diffuse processes in the rat skin is higher compared to the chicken comb skin. In addition, maximum retention of active pharmaceutical ingredients was observed in chicken comb skin. Minimal drug retention was observed in polyethylene and eggshell membrane samples.