



Разработка состава топической формы производного тиадиазола

Ю. М. Коцур✉, Т. Ф. Черных, Е. В. Флисюк, И. А. Наркевич

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО СПбХФУ Минздрава России). 197022, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, 14, литера А

✉ **Контактное лицо:** Коцур Юлия Михайловна. **E-mail:** uliya.kocur@spcpcu.ru

ORCID: Ю. М. Коцур – <https://orcid.org/0000-0001-9292-4240>;
Т. Ф. Черных – <https://orcid.org/0009-000-1539-8013>;
Е. В. Флисюк – <https://orcid.org/0000-0001-8077-2462>;
И. А. Наркевич – <https://orcid.org/0000-0002-5483-6626>.

Статья поступила: 09.09.2024

Статья принята в печать: 26.11.2024

Статья опубликована: 26.11.2024

Резюме

Введение. Разработка антибактериальных препаратов широкого спектра действия для лечения бактериальных и грибковых инфекций кожи животных является актуальной задачей фармацевтической промышленности, медицины и сельскохозяйственной промышленности. Наиболее перспективной лекарственной формой для лечения поверхностных инфекционных заболеваний является гель. Наиболее важными преимуществами являются отсутствие побочных эффектов, связанных с приемом внутрь, а также образование защитной пленки, препятствующей повторному инфицированию животного.

Цель. Разработка состава топической формы в виде геля на основе активной фармацевтической субстанции, обладающей широким спектром антимикробного действия, для терапии инфекционных заболеваний кожных покровов животных.

Материалы и методы. Объектом исследования являлась оригинальная субстанция – производное тиадиазола, полученное отделом органического синтеза кафедры органической химии ФГБОУ ВО СПбХФУ Минздрава России. В работе были использованы гелеобразователи (натрия альгинат и карбомер), пропиленгликоль, поверхностно-активные вещества (ПАВ) и пр. Полученные гели тиадиазола изучены по показателям: pH, внешнему виду, термостабильности, коллоидной стабильности, образованию пленки; кроме того, определены реологические свойства гелей.

Результаты и обсуждение. Установлено, что гели, в которых в качестве гелеобразователей выступали одновременно альгинат натрия и карбомер, обладали тиксотропными свойствами, обеспечивающими наилучшую стабильность структуры. Гели, в состав которых был добавлен глицерин, образовывали упругую пленку, препятствующую повреждению и высыханию кожного покрова животного.

Заключение. В результате проведенного исследования был разработан состав топической формы в виде геля, содержащего новое производное тиадиазола, предназначенное для лечения инфекционных заболеваний кожных покровов животных.

Ключевые слова: топическая форма, гель для наружного применения, новое производное тиадиазола, реологические свойства, динамическая вязкость

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Вклад авторов. Ю. М. Коцур и Т. Ф. Черных спланировали эксперимент. Ю. М. Коцур проводила запланированные исследования. Т. Ф. Черных, Е. В. Флисюк и Ю. М. Коцур участвовали в обработке данных, обсуждении результатов и написании статьи.

Для цитирования: Коцур Ю. М., Черных Т. Ф., Флисюк Е. В., Наркевич И. А. Разработка состава топической формы производного тиадиазола. *Разработка и регистрация лекарственных средств*. 2024;13(4):121–128. <https://doi.org/10.33380/2305-2066-2024-13-4-1931>

Development of a topical formulation of a thiadiazole derivative

Yuliya M. Kotsur✉, Tatyana F. Chernykh, Elena V. Flisyuk, Igor A. Narkevich

Saint-Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University. 14A, Professora Popova str., Saint-Petersburg, 197022, Russia

✉ **Corresponding author:** Yuliya M. Kotsur. **E-mail:** uliya.kocur@spcpcu.ru

ORCID: Yuliya M. Kotsur – <https://orcid.org/0000-0001-9292-4240>;
Tatyana F. Chernykh – <https://orcid.org/0009-000-1539-8013>;
Elena V. Flisyuk – <https://orcid.org/0000-0001-8077-2462>;
Igor A. Narkevich – <https://orcid.org/0000-0002-5483-6626>.

Received: 09.09.2024

Accepted: 26.11.2024

Published: 26.11.2024

Abstract

Introduction. Development of broad-spectrum antibacterial medicines for treatment of bacterial and fungal infections of animal skin is an urgent task of pharmaceutical industry, medicine and agricultural industry. The most promising dosage form for the treatment of superficial infectious diseases is gel. The most important advantages are the absence of side effects associated with ingestion, as well as the formation of a protective film that prevents re-infection of the animal.

Aim. To develop the composition of topical form in the form of gel on the basis of active pharmaceutical substance with a wide spectrum of antimicrobial action for therapy of infectious diseases of animal skin.

Materials and methods. The object of the study was an original substance – thiadiazole derivative, obtained by the organic synthesis department of the Department of Organic Chemistry of the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Professional Education SPHFU of the Ministry of Health of Russia. Gel formers (sodium alginate and carbomer), propylene glycol, surfactants (surfactants), etc. were used in the work. The obtained thiadiazole gels were studied in terms of pH, appearance, thermostability, colloidal stability, film formation, in addition, the rheological properties of the gels were determined.

Results and discussion. It was found that gels in which sodium alginate and carbomer acted simultaneously as gel formers had thixotropic properties providing the best stability of the structure. The gels in which glycerin was added formed an elastic film preventing damage and drying of the animal skin.

Conclusion. As a result of this study, a topical formulation in the form of a gel containing a new thiadiazole derivative was developed for the treatment of infectious diseases of animal skin.

Keywords: topical form, gel for external application, new thiadiazole derivative, rheological properties, dynamic viscosity

Conflict of interest. The authors declare that they have no obvious and potential conflicts of interest related to the publication of this article.

Contribution of the authors. Yuliya M. Kotsur and Tatyana F. Chernykh planned the experiment. Yuliya M. Kotsur carried out the planned research. Tatyana F. Chernykh, Elena V. Flisyuk and Yuliya M. Kotsur participated in data processing, discussion of results and writing the article.

For citation: Kotsur Yu. M., Chernykh T. F., Flisyuk E. V., Narkevich I. A. Development of a topical formulation of a thiadiazole derivative. *Drug development & registration*. 2024;13(4):121–128. (In Russ.) <https://doi.org/10.33380/2305-2066-2024-13-4-1931>

ВВЕДЕНИЕ

Поражение кожных покровов животных бактериальными и грибковыми инфекциями является серьезной угрозой для благосостояния сельскохозяйственной промышленности Российской Федерации. Экономический ущерб от заболеваний животных исчисляется десятками миллионов [1–20].

Осложняется проблема тем, что существующие на рынке лекарственные препараты для терапии таких инфекций направлены зачастую только на один вид возбудителя. Таким образом, поиск эффективных средств для лечения грибковых и бактериальный патологий кожи животных является актуальным [2].

Наиболее эффективными средствами лечения в данном случае представляются гели для наружного применения. Во-первых, это связано с удобством применения и достаточно быстрым наступлением эф-

фекта. Во-вторых, применение антибактериальных препаратов внутрь для сельскохозяйственных животных нежелательно: известно, что метаболиты некоторых активных ингредиентов могут содержаться, например, в молоке коровы или других продуктах, используемых в дальнейшем человеком. При наружном применении попадание антибактериальных компонентов в системный кровоток маловероятно, таким образом, появляется возможность избежать подобных нежелательных эффектов [5–8].

И в-третьих, пленка, которая зачастую образуется при использовании геля, позволит создавать защитный слой на поверхности кожи, который бы препятствовал повторному инфицированию животного [9, 10].

На основании вышеизложенного цель данной работы была определена как разработка состава топической формы в виде геля на основе активной фар-

мацевтической субстанции, обладающей широким спектром антимикробного действия, для терапии инфекционных заболеваний кожных покровов животных.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Объектом настоящего исследования являлась активная фармацевтическая субстанция, синтезированная отделом органического синтеза кафедры органической химии ФГБОУ ВО СПХФУ Минздрава России. Субстанция представляет собой молекулу из группы тиадиазолов, обладающую широким спектром антимикробного действия [1, 2]. Субстанция, мелкодисперсный порошок желтого цвета, обладает выраженными красящими свойствами, практически нерастворима в воде.

При проведении исследования получали гели тиадиазола различных составов. В качестве гелеобразователя применяли альгинат натрия (Китай). В предварительных исследованиях данный гелеобразователь показал лучшие органолептические свойства в сравнении с такими полимерами, как гидроксипропилцеллюлоза и ксантановая камедь. К числу изученных органолептических свойств гелей относились: внешний вид, цвет, запах, текучесть, распределяемость. Так, при относительно низком содержании гелеобразователя натрия альгината (2,0 %) гель обладал достаточной упругостью, приятной консистенцией и не растекался, при этом гель был прозрачным и бесцветным [11].

Альтернативным гелеобразователем был выбран карбомер 980 (Китай), представляющий собой акриловый сополимер, вязкость и растворимость которого зависит от pH растворителя. В связи с этим для подщелачивания воды очищенной при растворении карбомера использовали триэтаноламин.

В качестве поверхностно-активных веществ (ПАВ) для стабилизации гетерогенной системы были выбраны твин-80 (Merk KGaA, Германия) и кремофор RH-40 (Sigma-Aldrich, США).

Для обеспечения дополнительной антимикробной стабильности полученной лекарственной формы, а также в качестве активатора всасывания в состав геля был введен пропиленгликоль. Пропиленгликоль представляет собой бесцветную вязкую жидкость со слабым характерным запахом, сладковатым вкусом, обладающую гигроскопическими свойствами. При использовании в качестве компонента мазевой основы способен повышать проницаемость клеточных мембран [11, 12].

Все используемые вспомогательные вещества на момент исследования обладали неистекшим сроком годности.

Концентрация действующего вещества была выбрана на основании предварительных исследований [1–3].

Концентрации гелеобразователя и вспомогательных веществ выбраны на основании проведенных ранее аналогичных работ. Использование карбомера в качестве единственного гелеобразователя в условиях применения гелей у животных представлялось нецелесообразным, так как подобные гели не позволяли добиться требуемой пленки [11, 18].

Для определения оптимального состава были рассмотрены несколько составов гелей, приведенных в таблице 1.

Таблица 1. Составы гелей

Table 1. Gel formulations

Компоненты, % Components, %	Состав 1 Composition 1	Состав 2 Composition 2	Состав 3 Composition 3	Состав 4 Composition 4
Тиадиазол Thiadiazole	3,0	3,0	3,0	3,0
Натрия альгинат Sodium Alginate	2,0	2,0	2,0	2,0
Карбомер 980 Carbomer 980	–	–	0,5	0,5
Триэтаноламин Triethanolamine	–	–	0,3	0,3
Пропиленгликоль Propylen glycol	10,0	10,0	10,0	10,0
Твин-80 Twin 80	2,0	2,0	2,0	2,0
Кремофор RH-40 Cremophor RH-40	1,0	1,0	1,0	1,0
Глицерин Glycerine	–	15,0	–	15,0
Вода очищенная Purified Water	до 100,0	до 100,0	до 100,0	до 100,0

Компоненты гелей отweighивали в соответствии с составами 1–4. В рассчитанном количестве воды очищенной, нагретой до ~50–60 °С, растворяли альгинат натрия при постоянном перемешивании с использованием верхнеприводной пропеллерной мешалки Heidolph RZR 2020 (Heidolph Instruments GmbH & Co KG, Германия). Скорость вращения мешалки составила 150–200 об/мин. Набухание и полное растворение альгината натрия составило около 2 ч. Для составов 3 и 4 раствор альгината натрия подщелачивали триэтаноламином, а затем добавляли карбомер и перемешивали с той же скоростью вращения мешалки в течение 15–20 мин до полного растворения компонента.

В отдельной емкости готовили взвесь тиадиазола в пропиленгликоле, полученную суспензию добавляли в раствор гелеобразователей, тщательно гомогенизировали, используя ту же мешалку. После добавляли оставшиеся компоненты в соответствии с составами и перемешивали до образования однородного вязкого непрозрачного геля желтого цвета.

Таблица 2. Характеристики полученных гелей

Table 2. Characteristics of the obtained gels

Показатели Parameters	Состав 1 Composition 1	Состав 2 Composition 2	Состав 3 Composition 3	Состав 4 Composition 4
pH	5,74 ± 0,02	5,68 ± 0,04	6,81 ± 0,03	7,02 ± 0,02
Динамическая вязкость, мПа · с Viscosity, mPa · s	10144 ± 78 (n = 3)	9768 ± 34 (n = 3)	12012 ± 96 (n = 3)	12977 ± 81 (n = 3)
Термостабильность Thermostability	Стабилен Stable	Стабилен Stable	Стабилен Stable	Стабилен Stable
Коллоидная стабильность Colloidal stability	Стабилен Stable	Стабилен Stable	Стабилен Stable	Стабилен Stable

Ключевыми характеристиками в данной работе были выбраны: внешний вид, вязкость, тиксотропные свойства, способность к высыханию с образованием защитной пленки, pH, а также стабильность.

Указанные характеристики были выбраны в результате предварительных исследований гелей на основе производного тиадиазола на животных [3, 4].

Динамическую вязкость полученных гелей определяли при помощи ротационного вискозиметра Anton Paar (Дания) с применением шпинделя L4. Навеску геля, эквивалентную объему около 50 мл, помещали в прозрачную стеклянную емкость, термостатировали при 25 °C в течение 60 мин, после чего определяли вязкость геля при скорости вращения шпинделя 20 с⁻¹ (при данной скорости наблюдался наибольший крутящий момент). Для построения петель гистерезиса измерение проведено в диапазоне скоростей сдвига от 50 до 0,5 с⁻¹ и от 0,5 до 50 с⁻¹ при температуре 25 °C. Для каждого исследуемого состава в диапазоне скоростей сдвига значение крутящего момента находилось в допустимых пределах (от 10 до 100 %). На основании полученных данных строили петли гистерезиса [12–14].

Для определения степени высыхания полученные гели наносили тонким слоем на чашки Петри и помещали в климатическую камеру постоянных условий Memmert HPP110 (Mettmert GmbH, Германия). Условия проведения испытания: относительная влажность – 40 %; температура – 25 °C; время испытания – 24 ч¹.

По истечении 24 ч извлекали образцы гелей из климатической камеры и оценивали внешний вид, а именно однородность геля и цвет.

Показатель pH полученного геля определяли потенциометрически в соответствии с требованиями Государственной фармакопеи РФ XV изд., ОФС.1.2.1.0004.15 «Ионометрия», с использованием pH-метра «Аквион» pH-410 (Россия). pH-метр снабжен

комбинированным электродом, что позволяет применять его для определения pH в мазах и гелях².

Коллоидную стабильность гелей определяли путем центрифугирования на центрифуге MPW-351 (MPW Med. Instruments, Польша). Для проведения испытания отбирали по 3 образца каждого геля массой около 2,0 г, помещали в центрифужные пробирки вместимостью 2,5 мл, термостатировали образцы в течение 20 мин при температуре 42–45 °C. Пробирки устанавливали в гнезда центрифуги и проводили центрифугирование в течение 5 мин при скорости вращения ротора 6000 об/мин (100 с⁻¹). После центрифугирования пробирки вынимали из гнезд и визуально оценивали наличие или отсутствие расслоения. Гель считали соответствующим требованиям коллоидной стабильности в том случае, если отсутствовало видимое расслоение.

Термостабильность определяли путем термостатирования при температуре 40–42 °C в термостате Jeio Tech (Корея). Для проведения испытания образцы гелей помещали в цилиндры вместимостью 25 см³, наполняя их на 2/3 объема, накрывали пробками и помещали в термостат. Термостатирование проводили в течение 24 ч, после визуально определяли наличие или отсутствие расслоения. Гель считали стабильным, если не наблюдалось видимого расслоения.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В ходе проведения исследования были получены гели четырех разных составов. Все гели представляли собой вязкие непрозрачные жидкости ярко-желтого цвета.

Результаты изучения характеристик гелей приведены в таблице 2.

В процессе проведения доклинических исследований было установлено, что гели на альгинатной основе подвержены преждевременному высыханию при нанесении тонким слоем на шерстный покров жи-

¹ Государственная фармакопея Российской Федерации XV изд. ОФС 1.1.0042. Определение гигроскопичности. Доступно по: <https://pharmacopoeia.regmed.ru/pharmacopoeia/izdanie-15/> Ссылка активна на 09.09.2024.

² Государственная фармакопея Российской Федерации XV изд. ОФС 1.2.1.0004. Ионометрия. Доступно по: <https://pharmacopoeia.regmed.ru/pharmacopoeia/izdanie-15/> Ссылка активна на 09.09.2024.

вотных, что значительно осложняет применение такого геля в ветеринарии [3, 4]. В связи с этим важным являлось изучение высыхания геля с образованием пленки. По результатам испытания установлено, что все образцы подвержены высыханию при данных условиях с образованием пленки. При этом пленки образцов 1 и 3 являлись хрупкими, что, вероятно, будет способствовать появлению нежелательного эффекта – стягивания кожи животного. Образцы 2 и 4 при

высыхании образовывали упругие, тонкие пленки, вероятно, вследствие добавления глицерина. Кроме того, глицерин, введенный в состав, позволит увлажнять кожный покров, что немаловажно при агрессивном антимикробном воздействии АФС [9].

Результаты изучения реологических свойств полученных гелей представлены на рисунках 1–4 в виде зависимостей вязкости ($\text{мПа} \cdot \text{с}$) от скорости сдвига (с^{-1}).

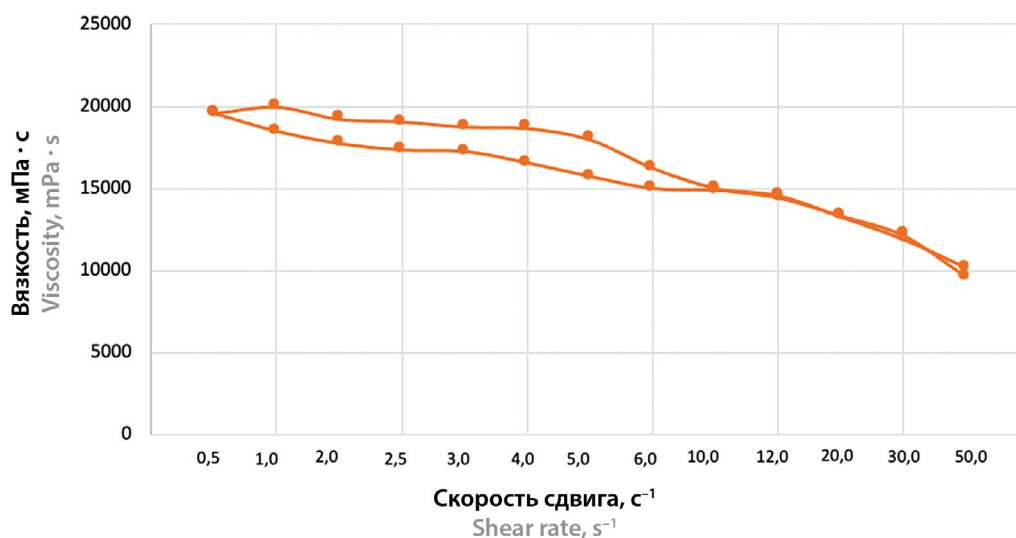


Рисунок 1. Кривая зависимости динамической вязкости ($\text{мПа} \cdot \text{с}$) от скорости сдвига (с^{-1}) для геля состава 1. Верхняя кривая – прямой ход; нижняя кривая – обратный ход

Figure 1. Curve of dependence of dynamic viscosity ($\text{мПа} \cdot \text{с}$) on shear rate (с^{-1}) for gel composition 1. Upper curve – forward direction; lower curve – reverse direction

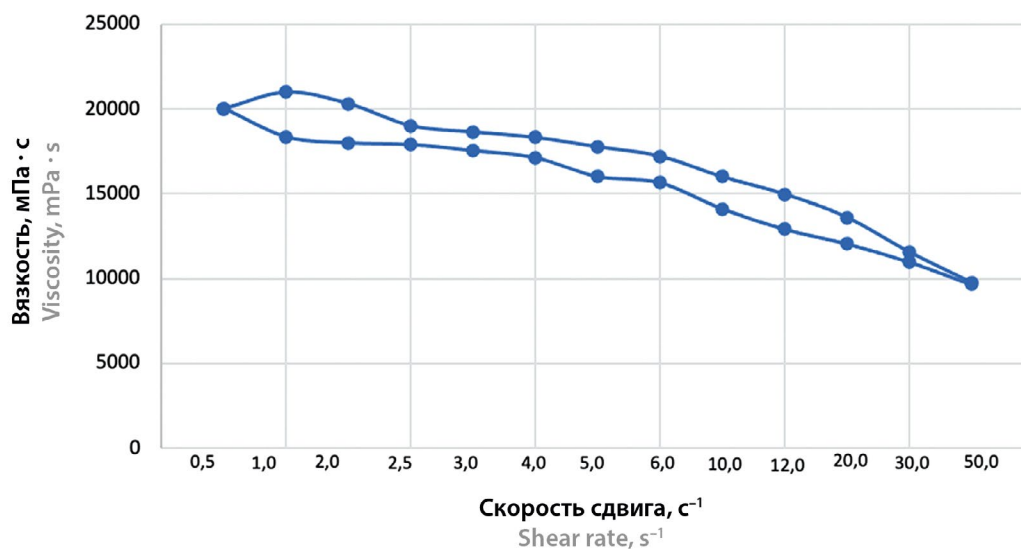


Рисунок 2. Кривая зависимости динамической вязкости ($\text{мПа} \cdot \text{с}$) от скорости сдвига (с^{-1}) для геля состава 2. Верхняя кривая – прямой ход; нижняя кривая – обратный ход

Figure 2. Curve of dependence of dynamic viscosity ($\text{мПа} \cdot \text{с}$) on shear rate (с^{-1}) for gel composition 2. Upper curve – forward direction; lower curve – reverse direction

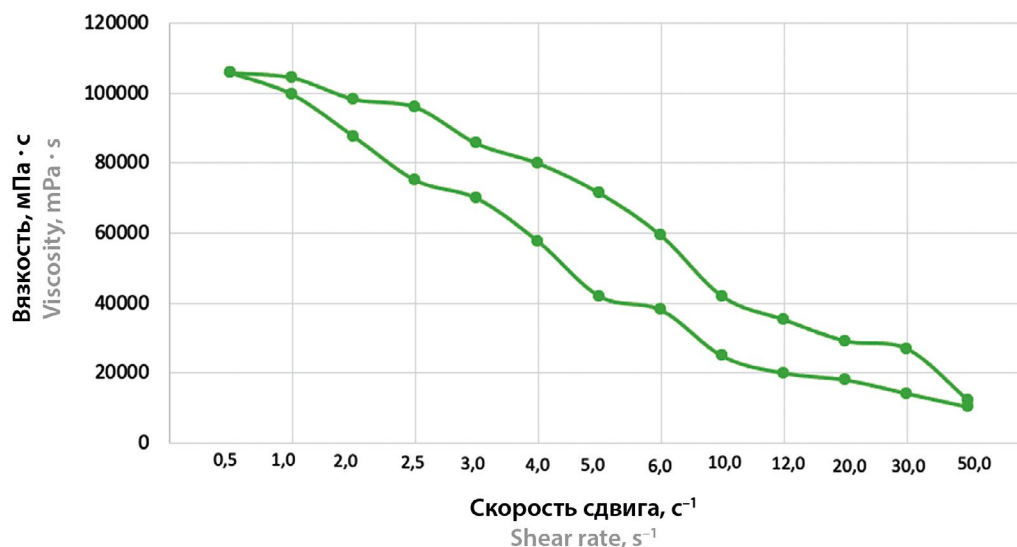


Рисунок 3. Кривая зависимости динамической вязкости ($mPa \cdot s$) от скорости сдвига (s^{-1}) для геля состава 3. Верхняя кривая – прямой ход; нижняя кривая – обратный ход

Figure 3. Curve of dependence of dynamic viscosity ($mPa \cdot s$) on shear rate (s^{-1}) for gel composition 3. Upper curve – forward direction; lower curve – reverse direction

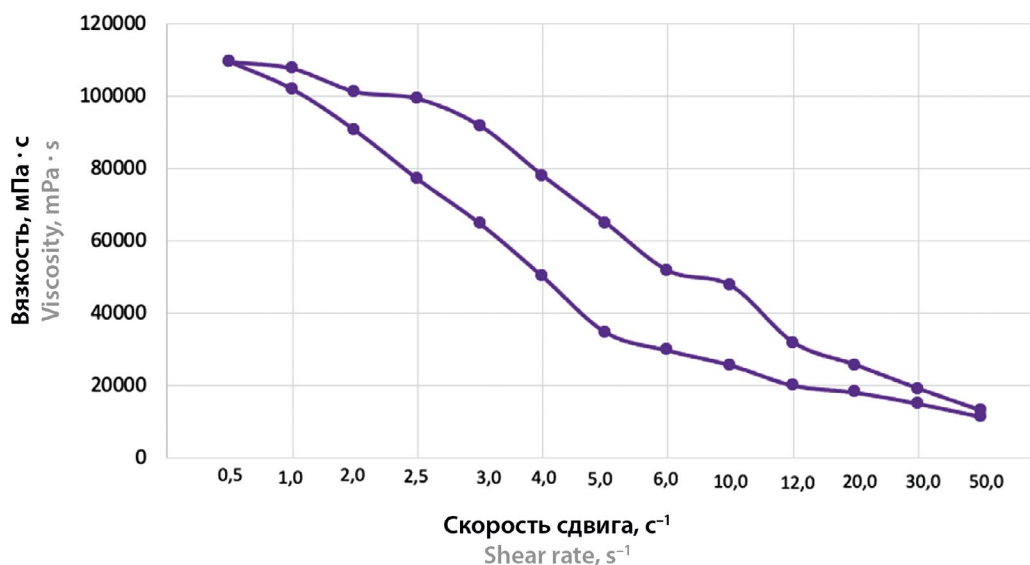


Рисунок 4. Кривая зависимости динамической вязкости ($mPa \cdot s$) от скорости сдвига (s^{-1}) для геля состава 4. Верхняя кривая – прямой ход; нижняя кривая – обратный ход

Figure 4. Curve of dependence of dynamic viscosity ($mPa \cdot s$) on shear rate (s^{-1}) for gel composition 4. Upper curve – forward direction; lower curve – reverse direction

Площадь петель гистерезиса является характеристикой гелей, которая косвенно свидетельствует о структуре и стабильности системы. Так, при наличии большой площади петли гистерезиса можно сделать вывод о том, что исследуемая жидкость обладает некой структурой, не характерной для ньютоновских жидкостей. Появление такой структуры влечет

за собой повышение стабильности данной системы как при хранении, так и при механическом или температурном воздействии. Также можно сделать вывод о том, что в геле преобладают обратимые тиксотропные связи, способные восстанавливаться после разрушения системы. Так, например, после нанесения на кожный покров или после выдавливания из

тубы, а также в процессе наполнения тубы не будет происходить избыточное разжижение и утрата структурных свойств [15–17].

Анализ результатов, полученных при изучении реологических свойств, показал, что гели, содержащие в составе карбомер и альгинат натрия (составы 3 и 4), представляют собой тиксотропные системы, более стабильные и пластичные, чем составы, содержащие только альгинат натрия в качестве гелеобразователя. Данное свойство будет обеспечивать сохранность структурных свойств в течение длительного времени после снятия напряжения, что, в свою очередь, будет обеспечивать седиментационную и агрегационную устойчивость, необходимую для суспензионно распределенного в основе производного тиадиазола [16–20].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

С учетом совокупности всех проведенных испытаний в геле можно сделать вывод, что наилучшим сочетанием реологических характеристик, а также потребительских характеристик обладает гель состава 4, который содержит карбомер и альгинат натрия в качестве гелеобразователя, а также глицерин. Таким образом, в результате проведенного исследования был разработан состав топической формы в виде геля, содержащего новое производное тиадиазола, предназначенное для лечения инфекционных заболеваний кожных покровов животных.

ЛИТЕРАТУРА

- Черных Т. Ф., Шульц А. В., Коцур Ю. М., Богданова О. Ю. Препарат широкого спектра для лечения инфекций животных. *Успехи медицинской микологии*. 2024;26:240–241.
- Черных Т. Ф., Лунегов А. М., Шульц А. В., Лунегова И. В., Флисюк Е. В. Изучение эффективности нового противогрибкового средства для лечения дерматофитозов животных. *Аграрная наука*. 2022;(9):22–25. DOI: 10.32634/0869-8155-2022-362-9-22-25.
- Черных Т. Ф., Флисюк Е. В., Шульц А. В., Богданова О. Ю. Терапевтическая эффективность нового противогрибкового средства. *Успехи медицинской биологии*. 2023;25:7–9.
- Коцур Ю. М., Флисюк Е. В., Черных Т. Ф., Боронина Л. Г. Изучение противомикробного эффекта геля в опытах in vitro. В сб.: Международной научно-практической конференции «Развитие научно-инновационного потенциала аграрного производства: проблемы, тенденции, пути решения». Тверь. 25.10.2022. С. 191–193.
- Ozhathil D. K., Wolf S. E. Prevention and treatment of burn wound infections: the role of topical antimicrobials. *Expert Review of Anti-infective Therapy*. 2022;20(6):881–896. DOI: 10.1080/14787210.2022.2044795.
- Bonamonte D., De Marco A., Giuffrida R., Conforti C., Barlusconi C., Foti C., Romita P. Topical antibiotics in the dermatological clinical practice: Indications, efficacy, and adverse effects. *Dermatologic Therapy*. 2020;33(6):e13824. DOI: 10.1111/dth.13824.
- Tarasenko V., Pidlisnyy A., Koval A., Solomennyy A., Vaschuk V., Davtian L., Goncharenko N., Sakhandia I., Naumova M. Technological and Biopharmaceutical Aspects of Developing the Basics of Soft Medicinal Local Action. *Archives of Pharmacy Practice*. 2020;11(1):92–99.
- Donthi M. R., Munnangi S. R., Krishna K. V., Saha R. N., Singhvi G., Dubey S. K. Nanoemulgel: A Novel Nano Carrier as a Tool for Topical Drug Delivery. *Pharmaceutics*. 2023;15(1):164. DOI: 10.3390/pharmaceutics15010164.
- Smith R., Russo J., Fiegel J., Brogden N. Antibiotic Delivery Strategies to Treat Skin Infections When Innate Antimicrobial Defense Fails. *Antibiotics*. 2020;9(2):56. DOI: 10.3390/antibiotics9020056.
- Lai W.-F., Tang R., Wong W.-T. Ionically Crosslinked Complex Gels Loaded with Oleic Acid-Containing Vesicles for Transdermal Drug Delivery. *Pharmaceutics*. 2020;12(8):725. DOI: 10.3390/pharmaceutics12080725.
- Ногаяева У. В., Коцур Ю. М., Флисюк Е. В., Ивкин Д. Ю., Семивеличенко Е. Д., Титович И. А., Наркевич И. А., Антонов В. Г. Разработка состава и технологии комбинированного геля для терапии остеоартроза с фармакологическим обоснованием содержания компонентов. *Разработка и регистрация лекарственных средств*. 2021;10(4):69–78. DOI: 10.33380/2305-2066-2021-10-4(1)-69-78.
- Kothale D., Verma U., Dewangan N., Jana P., Jain A., Jain D. Alginate as promising natural polymer for pharmaceutical, food, and biomedical applications. *Current Drug Delivery*. 2020;17(9):755–775. DOI: 10.2174/1567201817666200810110226.
- Kolawole O. M., Cook M. T. In situ gelling drug delivery systems for topical drug delivery. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*. 2023;184:36–49. DOI: 10.1016/j.ejpb.2023.01.007.
- Быковского С. Н., Василенко И. А., Деминой Н. Б., Шохина И. Е., Новожилова О. В., Мешковского А. П., Спицко О. Р., ред. Фармацевтическая разработка: концепция и практические рекомендации. М.: Изд-во Перо; 2015. 472 с.
- Хаджиева З. Д., Зилфикаров И. Н., Теунова Е. А. Определение реологических показателей и создание технологической схемы производства олигогеля. *Научные ведомости*. 2010;22(93):58–61.
- Ногаяева У. В., Наумова А. А., Новиньков А. Г., Флисюк Е. В., Буракова М. А., Шиков А. Н., Абросимова О. Н. Сравнительное изучение реологических свойств гелей и кремов на различных основах-носителях. *Разработка и регистрация лекарственных средств*. 2022;11(3):121–129. DOI: 10.33380/2305-2066-2022-11-3-121-129.
- Noreen S., Pervaiz F., Ashames A., Buabeid M., Faehelel-bom K., Shoukat H., Maqbool I., Murtaza G. Optimization of Novel Naproxen-Loaded Chitosan/Carrageenan Nanocarrier-Based Gel for Topical Delivery: Ex Vivo, Histopathological, and In Vivo Evaluation. *Pharmaceutics*. 2021;14(6):557. DOI: 10.3390/ph14060557.
- Russo J., Fiegel J., Brogden N. K. Rheological and Drug Delivery Characteristics of Poloxamer-Based Diclofenac Sodium Formulations for Chronic Wound Site Analgesia. *Pharmaceutics*. 2020;12(12):1214. DOI: 10.3390/pharmaceutics12121214.
- Zhang Y., Li S., Huang Y., Song C., Chen W., Yang Y. Therapeutic Effect of Liquiritin Carbomer Gel on Topical Glucocorticoid-Induced Skin Inflammation in Mice. *Pharmaceutics*. 2024;16(8):1001. DOI: 10.3390/pharmaceutics16081001.

20. Maslii Y., Ruban O., Kasparaviciene G., Kalveniene Z., Materiienko A., Ivanauskas L., Mazurkeviciute A., Kopustinskiene D.M., Bernatoniene J. The Influence of pH Values on the Rheological, Textural and Release Properties of Carbomer Polacril® 40P-Based Dental Gel Formulation with Plant-Derived and Synthetic Active Components. *Molecules*. 2020;25(21):5018. DOI: 10.3390/molecules25215018.

REFERENCES

1. Chernykh T.F., Shultz A.V., Kotsur Y.M., Bogdanova O.Y. A broad-spectrum drug for the treatment of animal infections. *Uspekhi medicinskoj mikologii*. 2024;26:240–241. (In Russ.)
2. Chernykh T.F., Lunegov A.M., Shultz A.V., Lunegova I.V., Flisyuk E.V. Study of the effectiveness of a new antifungal agent for the treatment of animal dermatophytosis. *Agrarian science*. 2022;9(9):22–25. (In Russ.) DOI: 10.32634/0869-8155-2022-362-9-22-25.
3. Chernykh T.F., Flisyuk E.V., Shultz A.V., Bogdanova O.Y. Therapeutic efficacy of a new antifungal agent. *Uspekhi medicinskoj mikologii*. 2023;25:7–9. (In Russ.)
4. Kotsur Yu.M., Flisyuk E.V., Chernykh T.F., Boronina L.G. Study of antimicrobial effect of gel in in vitro experiments. In: International scientific-practical conference "Development of scientific-innovative potential of agrarian production: problems, trends, solutions". Tver. 25.10.2022. P. 191–193. (In Russ.)
5. Ozhatil D.K., Wolf S.E. Prevention and treatment of burn wound infections: the role of topical antimicrobials. *Expert Review of Anti-infective Therapy*. 2022;20(6):881–896. DOI: 10.1080/14787210.2022.2044795.
6. Bonamonte D., De Marco A., Giuffrida R., Conforti C., Barlusconi C., Foti C., Romita P. Topical antibiotics in the dermatological clinical practice: Indications, efficacy, and adverse effects. *Dermatologic Therapy*. 2020;33(6):e13824. DOI: 10.1111/dth.13824.
7. Tarasenko V., Pidlisnyy A., Koval A., Solomennyy A., Vaschuk V., Davtian L., Goncharenko N., Sakhandia I., Naumova M. Technological and Biopharmaceutical Aspects of Developing the Basics of Soft Medicinal Local Action. *Archives of Pharmacy Practice*. 2020;11(1):92–99.
8. Donthi M.R., Munnangi S.R., Krishna K.V., Saha R.N., Singhvi G., Dubey S.K. Nanoemulgel: A Novel Nano Carrier as a Tool for Topical Drug Delivery. *Pharmaceutics*. 2023;15(1):164. DOI: 10.3390/pharmaceutics15010164.
9. Smith R., Russo J., Fiegel J., Brogden N. Antibiotic Delivery Strategies to Treat Skin Infections When Innate Antimicrobial Defense Fails. *Antibiotics*. 2020;9(2):56. DOI: 10.3390/antibiotics9020056.
10. Lai W.-F., Tang R., Wong W.-T. Ionically Crosslinked Complex Gels Loaded with Oleic Acid-Containing Vesicles for Transdermal Drug Delivery. *Pharmaceutics*. 2020;12(8):725. DOI: 10.3390/pharmaceutics12080725.
11. Nogaeva U.V., Kotsur J.M., Flisyuk E.V., Ivkin D.Yu., Semivelichenko E.D., Titovich I.A., Narkevich I.A., Antonov V.G. Development of the composition and technology of a combined gel for the treatment of osteoarthritis with a pharmacological rationale for the content of components. *Drug development & registration*. 2021;10(4):69–78. (In Russ.) DOI: 10.33380/2305-2066-2021-10-4(1)-69-78.
12. Kothale D., Verma U., Dewangan N., Jana P., Jain A., Jain D. Alginate as promising natural polymer for pharmaceutical, food, and biomedical applications. *Current Drug Delivery*. 2020;17(9):755–775. DOI: 10.2174/1567201817666200810110226.
13. Kolawole O.M., Cook M.T. In situ gelling drug delivery systems for topical drug delivery. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*. 2023;184:36–49. DOI: 10.1016/j.ejpb.2023.01.007.
14. Bykovsky S.N., Vasilenko I.A., Demina N.B., Shokhina I.E., Novozhilova O.V., Meshkovsky A.P., Spitsky O.R., editors. Pharmaceutical development: concept and practical recommendations. Moscow: Izd-vo Pero; 2015. 472 c. (In Russ.)
15. Khadzhieva Z.D., Zilfikarov I.N., Teunova E.A. Determination of rheological indices and creation of the technological scheme of oleogel production. *Nauchnye vedomosti*. 2010;22(93):58–61. (In Russ.)
16. Nogaeva U.V., Naumova A.A., Novinkov A.G., Flisyuk E.V., Burakova M.A., Shikov A.N., Abrosimova O.N. Comparative Study of Rheological Properties of Gels and Creams on Different Carrier Bases. *Drug development & registration*. 2022;11(3):121–129. (In Russ.) DOI: 10.33380/2305-2066-2022-11-3-121-129.
17. Noreen S., Pervaiz F., Ashames A., Buabeid M., Fehelbom K., Shoukat H., Maqbool I., Murtaza G. Optimization of Novel Naproxen-Loaded Chitosan/Carrageenan Nanocarrier-Based Gel for Topical Delivery: Ex Vivo, Histopathological, and In Vivo Evaluation. *Pharmaceutics*. 2021;14(6):557. DOI: 10.3390/ph14060557.
18. Russo J., Fiegel J., Brogden N.K. Rheological and Drug Delivery Characteristics of Poloxamer-Based Diclofenac Sodium Formulations for Chronic Wound Site Analgesia. *Pharmaceutics*. 2020;12(12):1214. DOI: 10.3390/pharmaceutics12121214.
19. Zhang Y., Li S., Huang Y., Song C., Chen W., Yang Y. Therapeutic Effect of Liquiritin Carbomer Gel on Topical Glucocorticoid-Induced Skin Inflammation in Mice. *Pharmaceutics*. 2024;16(8):1001. DOI: 10.3390/pharmaceutics16081001.
20. Maslii Y., Ruban O., Kasparaviciene G., Kalveniene Z., Materiienko A., Ivanauskas L., Mazurkeviciute A., Kopustinskiene D.M., Bernatoniene J. The Influence of pH Values on the Rheological, Textural and Release Properties of Carbomer Polacril® 40P-Based Dental Gel Formulation with Plant-Derived and Synthetic Active Components. *Molecules*. 2020;25(21):5018. DOI: 10.3390/molecules25215018.