

РЕОЛОГИЧЕСКИЕ И МИКРОБИОЛОГИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ ТРАНСДЕРМАЛЬНОГО ГЕЛЯ С ЭТИЛМЕТИЛГИДРОКСИПИРИДИНА СУКЦИНАТОМ

А.А. Ижагаев¹, М.А. Огай¹, Ю.А. Морозов², О.М. Шаренко¹, А.Б. Саморядова¹,
И.А. Магомедгаджиев³, А.И. Сливкин⁴, А.С. Беленова⁴

¹Пятигорский медико-фармацевтический институт – филиал
ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России,

²ФГБОУ ВО «Северо-Осетинский государственный университет им. К.Л. Хетагурова»

³ГБУЗ «Ставропольского края Георгиевская районная больница»

⁴ФГБОУ ВО «Воронежский государственный университет»

Поступила в редакцию 12.10.2024 г.

Аннотация. В настоящее время неврологические заболевания превалируют во всем мире и становятся одной из основных причин инвалидности трудоспособного населения. Перспективными препаратами для терапии неврологических и сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваний являются препараты мультимодального механизма действия и с необходимым спектром фармакологического активности. Таким препаратом является мексидол – оригинальная разработка российских ученых, обладающий мощным противоишемическим и гипоксическим действием. В настоящее время мексидол успешно применяется в неврологии, кардиологии, психиатрии, наркологии. Отечественной фарм. промышленностью выпускаются две лекарственные формы: таблетки и раствор для инъекций. Из-за быстрой элиминации при использовании обеих лекарственных форм перспективными являются разработки по созданию пролонгированных лекарственных форм мексидола с простым и безопасным путем введения препарата в организм. К таковым относятся трансдермальные терапевтические системы (ТТС). На кафедре фармацевтической технологии Пятигорского мед.- фарм. Института филиала Волгоградского гос. мед. университета совместно с учеными других ВУЗов создана инновационная лекарственная форма: трансдермальная терапевтическая система на гелевой основе с мексидолом (ТДСМ). Проведены микробиологические, реологические, физико-химические исследования новой лекарственной формы, осуществлена серия экспериментов по определению стабильности и сроков годности ТДСМ.

Научная новизна исследования – разработка трансдермального геля с этилметилгидроксипиридина сукцинатом, изучение его реологических свойств и микробиологической стабильности. Целью работы – установление норм качества новой лекарственной формы – трансдермального геля с этилметилгидроксипиридина сукцинатом. Установлены реологические свойства и полученного трансдермального геля с этилметилгидроксипиридина сукцинатом. Полученная новая лекарственная форма – трансдермальный гель с этилметилгидроксипиридина сукцинатом, который по реологическим свойствам отнесли к неньютоновским жидкостям с тиксотропными свойствами, которые обеспечивают такие технологические свойства как намазываемость и адгезию.

Ключевые слова: трансдермальные терапевтические системы, трансдермальный пластырь, трансдермальный гель, этилметилгидроксипиридина сукцинат, мексидол, реологические исследования.

Мексидол (этилметилгидроксипиридина сукцинат) применяется для лечения ишемии, острых нарушений мозгового кровообращения, и неврологических заболеваний [1]. На фармацевтиче-

ском рынке мексидол представлен в виде ампулированного раствора для инъекций и таблеток. [2]. Для разработки в области расширения ассортимента лекарственных форм, одной из перспективных лекарственных форм является трансдермальный гель, удобный в использовании с сохранением необходимого терапевтического эффекта [3, 4].

© Ижагаев А.А., Огай М.А., Морозов Ю.А., Шаренко О.М., Саморядова А.Б., Магомедгаджиев И.А., Сливкин А.И., Беленова А.С., 2025

Традиционное введение известных лекарственных форм (ЛФ) мексидола характеризуется быстрым выведением лекарственных веществ (ЛВ) из организма. Применение же ЛФ с контролируемым выведением повышает эффективность терапии, удерживает постоянный уровень ЛВ в терапевтической концентрации в плазме крови, избегает передозировки. Устранить недостаток можно используя терапевтические системы, к которым относятся трансдермальные гели. Собственно системы терапевтические - лекарственная форма, представляющая собой систему доставки и специфического высвобождения действующего вещества (веществ) в течение определенного, как правило, продолжительного периода времени. Высвобождение действующего вещества (веществ) из системы терапевтической осуществляется запрограммированным образом [5, 6, 7, 8]. Существуют системы терапевтические, оказывающие общее (системное) действие на организм человека, и системы терапевтические с направленной доставкой действующего вещества к заданному органу (ткани) – мишени [9].

Использование трансдермальных терапевтических систем (ТТС), обеспечивает пролонгированное поступление лекарственных средств через кожу в организм, осуществляя соответствующую поддержку их терапевтической концентрации в плазме крови. Даёт возможность упростить способ введения и, в любое время поступление лекарства прекратить при удалении терапевтической системы с поверхности кожи [10]. Известные ЛС в виде ТТС, в основном, представлена в РФ лекарственными препаратами зарубежного производства: противовоспалительными, ангиопротекторами, антикоагулянтами, корректорами микроциркуляции [11, 12, 13, 14]. Известны ТТС с антигипоксантами - этилметилгидроксипиридина сукцинатом и гипоксеном [15]. В научной литературе не обнаружено трансдермальных терапевтических гелей (ТТГ) с антиоксидантами. В связи с этим, актуальным и своевременным является проведение научных исследований по разработке и созданию трансдермальных лекарственных форм (ТЛФ) с антигипоксантами и антиоксидантами в виде ТТГ, которые будут конкурентноспособными на фармацевтическом рынке.

В связи с этим, актуальным и своевременным является проведение в едином комплексе научных исследований по разработке и созданию трансдермальных лекарственных форм (ТЛФ) с антигипоксантами и антиоксидантами соединениями, а именно ТТГ, технологий их получения, оценке фармакологической активности.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследования проводились на кафедре фармации медицинского факультета ФГБОУ ВО «Северо-Осетинский государственный университет имени Коста Левановича Хетагурова» и на кафедре фарм. Технологии Пятигорска. Объектом экспериментального исследования служили образцы геля с мексидолом. Реологию геля при помощи ротационного вискозиметра FUNGILAB S.A. V.1.1 (TYPE: ALPHA Series; CODE: V100002; SERIAL: ALPR100001, Барселона, Испания), принцип действия которого основан на измерении момента кручения вращающегося шпинделя в жидком образце при заданной скорости (CR-реометр, работающий по принципу Серле с измерительной системой типа коаксиальные цилиндры).

Перед заполнением анализируемой пробой контейнер циркуляционной ячейки адаптера АРМ тщательно протирался спиртоэфирной смесью 2:1 (спирт этиловый 95%; этоксиэтан, ТУ 2600-001-43852015-02; ЧДА) и высушивался на воздухе; образец геля выдерживался на термостатирующей водяной бане в течение получаса при температуре 20°C и первоначальной температуре при нанесении на кожу лекарственного препарата.

Тип коаксиального шпинделя и объем исследуемой пробы (в мл; дозирование осуществлялось с помощью одноразового шприца объемом 20 мл) геля подбирались согласно таблицам-приложениям к прибору и экспериментально. Анализ проводили с использованием 18 последовательно увеличивающихся скоростей вращения шпинделя (об/мин; по восходящей или прямой ход).

Разрушение структуры изучаемого геля проводили путем вращения шпинделя в измерительном устройстве на максимальной скорости (100 об/мин.) в течение 10 минут, после чего, остановив вращение прибора на 10 минут, регистрировали показания индикатора (значение вязкости в mPa·sh) на каждой из 18 скоростей шпинделя при их уменьшении (по нисходящей или обратный ход).

Измерения считали состоявшимися, только после того, как шпиндель совершал пять оборотов на заданной скорости в связи с тем, что для стабилизации показаний требуется некоторое время (далее выбирали значение вязкости, максимально приближенное к значению закручивания пружины 50 %). Изучение реологических свойств геля проводилось при строгом условии ламинарного течения жидкости (турбулентное течение жидкости не допускается) [16, 17].

Полученные в ходе эксперимента данные обрабатывались согласно Шрамм [18] с использовани-

ем компьютерного обеспечения, разработанного на базе центра информационно-коммуникационных технологий ФГБОУ ВО «Северо-Осетинский государственный университет имени Коста Левановича Хетагурова».

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

По таблице видно, что при увеличении скорости вращения шпинделя (увеличении скорости сдвига) наблюдается увеличения предельного напряжения сдвига и уменьшение эффективной вязкости под воздействием возрастающих сил деформации при прямом ходе выполнения эксперимента и противоположная зависимость с небольшим запаздыванием при обратном ходе. Значение закручивания пружины для всех измерений, приведенных в таблице, находилось в интервале 15-100%.

Для изучения тиксотропных свойств геля на основании экспериментальных данных строились кривые зависимости скорости сдвига от напряжения сдвига (кривая течения, рисунок 1) и скорости сдвига от вязкости (кривая вязкости, рисунок 2).

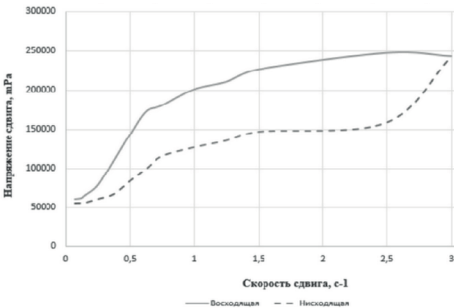


Рис. 1. Кривая течения геля с мексидолом

«Восходящая» кривая на рис. 1 (отмечена сплошной линией), характеризующая разрушение системы, отличается от «нисходящей» кривой (отмечена пунктирной линией), характеризующей

восстановление системы, что объясняется сохранением остаточной деформации после значительного ослабления структуры под влиянием ранее приложенного напряжения. Такое поведение тиксотропной системы принято называть гистерезисом, а реограмму, отражающую эти процессы – «петлей гистерезиса» - графическое доказательство наличия явления тиксотропии для изучаемых объектов.

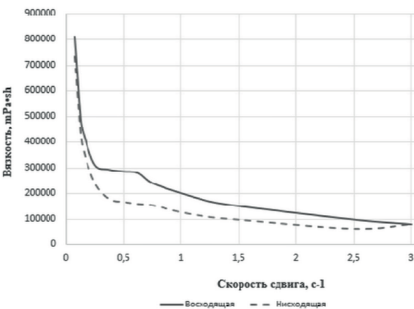


Рис. 2. Кривая вязкости геля с мексидолом

Обширная площадь гистерезиса, заключенная в пределах единственного цикла измерений, определяет величину тиксотропии испытуемого образца [19, 20].

Эффект тиксотропии для разработанного геля количественно оценивался посредством определения энергии тиксотропии образца в джоулях, отнесенных к единице объема в сдвиговом зазоре. (объем пробы составил 13,5 мл). Результаты представлены в таблице 2.

Анализ кривой вязкости подтверждает, что интервал величин вязкости для исследуемых образцов располагается в районе общепринятого реологического оптимума консистенции для мазей на гидрофильных основах (после сопоставления имеющихся в литературе данных, полученных на вискозиметрах принципиально различных конструкций: CR- и CS- реометров) [18]. Из данных

Таблица 1

Результаты изучения реологических свойств геля с мексидолом

Скорость вращения шпинделя, об/мин	Скорость сдвига, с ⁻¹	Восходящая		Нисходящая	
		Напряжение сдвига, мПа	Вязкость, мПа·с ^h	Напряжение сдвига, мПа	Вязкость, мПа·с ^h
0,3	0,075	60735,525	809807	54904,725	732063
0,5	0,125	61892,500	495140	55177,875	441423
0,6	0,150	65207,100	434714	55468,650	369791
1,0	0,250	78019,000	312076	60060,000	240240
1,5	0,375	109892,250	293046	66405,750	177082
2,0	0,500	142918,500	285837	82976,500	165953
2,5	0,625	172128,750	280206	98788,750	158062
3,0	0,750	179815,500	239754	114994,500	153326
4,0	1,000	200603,000	200603	126216,000	126216
5,0	1,250	210292,500	168234	134796,250	107837
6,0	1,500	226110,000	150740	146715,000	97810
10,0	2,500	246860,000	98744	158315,000	63326
12,0	3,000	242694,000	80898	242694,000	80898

Таблица 2

Результаты количественной оценки эффекта тиксотропии геля

№ образца	Расчетные данные		Энергия тиксотропии, Дж
	Площадь петли гистерезиса, см ²	Объем пробы, мл	
1	204378,27	13,5	15139,1

рисунка следует, что интервал вязкости находится в пределах: 809807 – 732063 мПа·с^h и т.д.

Механическую стабильность рассчитывали, как отношение предела прочности структуры неразрушенной системы (λ_1) к величине предела прочности структуры системы, подвергнутой разрушению в течение 10 минут (λ_2). Результаты приведены в таблице № 3.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На основании экспериментальных данных, полученных в ходе изучения основных структурно-механических свойств геля с мексидолом, можно сделать вывод о том, что исследуемый гель обладает тиксотропными свойствами, наличие которых, в свою очередь, характеризует способность их к намазываемости (удобство и легкость нанесения мазей на кожу при применении), фасуемости и выдавливанию (экструзии) из туб и другие потребительские свойства. Площадь и форма петли гистерезиса указывает на способность образца к восстановлению структуры после механического воздействия, сохранению формы, а также технологичность разработанного состава. На основании полученных реологических показателей можно сделать вывод о правильном выборе оптимальной композиции вспомогательных веществ и концентрации этилметилгидроксипиридина сукцината, о рациональной технологии получения геля, а также прогнозировать оптимальные режимы хранения для поддержания стабильности предложенного состава на протяжении всего периода его использования.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Шулькин А. В. Современные представления об антигипоксическом и антиоксидантном эффектах мексидола / А.В. Шулькин // Журнал неврологии и психиатрии им. СС Корсакова. – 2018. – С. 87–93.
2. Степанова Э. Ф. Создание и фармакотехнологические исследования инновационных лекарственных форм мексидола / Э. Ф. Степанова,

С. О. Лосенкова, Ю. А. Морозов // Разработка и регистрация лекарственных средств. – 2018. – №. 4. – С. 37-43.

3. Макиева М. С. Разработка трансдермального геля с маслом лимонника китайского и оценка степени его влияния на работоспособность и неврологический статус животных в эксперименте / М.С. Макиева, Ю.А. Морозов, А.В. Воронков, Э.Ф. Степанова, И.П. Ремезова, Д. И. Поздняков // Медицинский вестник Северного Кавказа. – 2016. – Т. 11. – №. 4. – С. 532-536.

4. Степанова Э.Ф. Биофармацевтические исследования комбинированного геля, содержащего СО₂-экстракт и эфирное масло лимонника китайского семян / Э.Ф. Степанова, З.Д. Хаджиева, Ю.А. Морозов // Фармация. – 2019. – Т. 68. – №. 5. – С. 31-36.

5. Демидова Т. Ю. Использование трансдермальных тестостеронсодержащих гелей для коррекции эндокринной патологии в свете доказательной медицины / Т. Ю. Демидова, Д. В. Скуридина // Русский медицинский журнал. Медицинское обозрение. – 2019. – Т. 3. – №. 10-2. – С. 96-100.

6. Ижагаев А. А. Разработка и биологические исследования сиропа и трансдермального геля с мексидолом / А.А. Ижагаев, М.А. Огай, Э.Ф. Степанова, Д.И. Поздняков, Е.В. Ковтун, С.Г. Ижагаева, Н.Л. Нам, А.И. Сливкин, А.С. Беленова // Вестник Воронежского государственного университета. Серия: Химия. Биология. Фармация. – 2021. – №. 1. – С. 98-107.

7. Гаврилов С. Г. Трансдермальные системы доставки местных средств: новые перспективы / С.Г. Гаврилов // Лечебное дело. – 2021. – №. 2. – С. 25-32.

8. Тюнина Е. Д., Лосенкова С. О. Биофармацевтические исследования при разработке состава трансдермального геля с холина альфосцератом / Е.Д. Тюнина, С.О. Лосенкова // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. – 2023. – Т. 22. – №. 3. – С. 158-164.

Таблица 3

Результаты изучения механической стабильности геля

Наименование образца	Расчетные данные		Механическая стабильность
	λ_1 , мПа	λ_2 , мПа	
Гель с мексидолом	60735,525	54904,725	1,12

Ижагаев А.А., Огай М.А., Морозов Ю.А., Шаренко О.М., Саморядова А.Б., Магомедгаджиев И.А., Сливкин А.И., Беленова А.С.

9. Государственная фармакопея Российской Федерации. 14-е изд. Москва, 2018. Т. 1

10. Ларионов В.Б. Влияние алифатических спиртов на трансдермальное введение феназепам *in vivo* / В.Б. Ларионов, И.А. Кравченко, С. А. Андронати, С. И. Щукин // Химико-фармацевтический журнал. – 2003. – Т. 37. – №. 1. – С. 3-5.

11. Андреева И. Н. Теоретическое и экспериментальное обоснование создания скорректированных и трансдермальных лекарственных и парафармацевтических систем для коррекции процессов адаптации в организме: специальность 15.00.01 «Технология лекарств и организация фармацевтического дела»: автореферат диссертация на соискание ученой степени доктора фармацевтических наук – Ирина Николаевна Андреева; пятигорская государственная фармацевтическая академия. – пятигорск, 2000. – 42 с.

12. Абдурахманов А. М. и др. Разработка инновационной лекарственной формы дипиридамола / А. М. Абдурахманов, Э. Ф. Степанова, М. А. Огай, Н. Л. Нам, Е. Б. Сысуев, Г. С. Баркаев⁴, А. И. Сливкин, А. С. Беленова // Вестник Воронежского государственного университета. Серия: Химия. Биология. Фармация. – 2021. – №. 3. – С. 59-67.

13. Лосенкова С. О. Биофармацевтические исследования *in vitro* трансдермальных пластырей с мексидолом / С. О. Лосенкова, Э. Ф. Степанова, В. Е. Новиков // Человек и его здоровье. – 2010. – №. 1. – С. 117-122.

14. Огай М. А. Разработка и исследование трансдермального пластыря с таурином для коррекции последствий сахарного диабета // Вестник Воронежского государственного университета.

Серия: Химия. Биология. Фармация. – 2009. – №. 1. – С. 117-119.

15. Лосенкова С. О. Экспериментальное изучение проницаемости кожи при трансдермальном введении гипоксена / С. О. Лосенкова, В. Е. Новиков, Э. Ф. Степанова // Вестник новых медицинских технологий. – 2011. – Т. 18. – №. 3. – С. 250-253.

16. Пантюхина К.И. Структурно-механические свойства мягкой лекарственной формы - гидрогеля с натрия поли(дигидроксифенилен) тиосульфатом на основе натрия карбоксиметилцеллюлозы / К.И. Пантюхин, С.О. Лосенкова, Ю.А. Морозов, Е.В. Морозова, Э.Г. Олисаев, А.В. Пантюхин // Биофармацевтический журнал. – 2019. - Т. 11. - № 5. - С. 39-45.

17. Морозов Ю.А. и др. Изучение реологических свойств геля с лимонника китайского семян СО₂-экстрактом / Ю.А. Морозов, М.С. Макиева, Е.В. Морозова, Э.Г. Олисаев // Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия Медицина. Фармация. – 2016. - № 19 (240). - Вып. 35. – С. 169-175.

18. Шрамм Г. Основы практической реологии и реометрии / Г. Шрамм – Москва: КолосС, 2003. – 312 с.

19. Лосенкова С. О. Определение адгезивных свойств трансдермального пластыря с гипоксеном / С. О. Лосенкова, С. К. Кириллов, К. И. Максименкова, Э. Ф. Степанова, В. Е. Новиков // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. – 2010. – №. 3. – С. 26-28.

20. Малкин А. Я. Реология: концепции, методы, приложения / Малкин А Я, Исаев А.И. – СПб.: Профессия. – 2010. – 500 с.

ПМФИ – филиал ФГБОУ ВО «ВолГМУ» Минздрава России

Ижагаев Артур Абакаргаджиевич, Аспирант 3 года обучения кафедры фармацевтической технологии с курсом медицинской биотехнологии

E-mail: ijagaev.artur@yandex.ru

Огай Марина Алексеевна, профессор кафедры фармацевтической технологии с курсом медицинской биотехнологии

E-mail: marinfarm@yandex.ru

Шаренко Оксана Михайловна, доцент кафедры биологической химии

E-mail: sharenko_oks@mail.ru

PMFI – branch of the “Volga” Ministry of health of Russia

Izhagaev Arthur A., post-graduate student 3 years of study Department of pharmaceutical technology with the rate of medical biotechnology

E-mail: ijagaev.artur@yandex.ru

Ogay Marina A., Professor, Department of pharmaceutical technology with the rate of medical biotechnology

E-mail: marinfarm@yandex.ru

Sharenko Oksana M., Associate Professor, Department of Biological Chemistry

E-mail: sharenko_oks@mail.ru

Саморядова Анна Борисовна, доцент кафедры фармацевтической химии
E-mail: pharmachemistry@mail.ru

Samorjadova Anna B., Associate Professor of the Department of Pharmaceutical Chemistry
E-mail: pharmachemistry@mail.ru

ФГБОУ ВО «Северо-Осетинский государственный университет им. К.Л. Хетагурова»
Морозов Юрий Алексеевич, Доцент кафедры фармации
E-mail: moroz52@yandex.ru

North Ossetian State University named after K. L. Khetagurov
Morozov Yuri A., Associate Professor of the Department of Pharmacy
E-mail: moroz52@yandex.ru

ФГБОУ ВО «Воронежский государственный университет»
Сливкин Алексей Иванович, заведующий кафедрой фармацевтической технологии
E-mail: slivkin@pharm.vsu.ru

Voronezh state University
Slivkin Aleksey I., head of the Department of pharmaceutical technology
E-mail: slivkin@pharm.vsu.ru

Беленова Алёна Сергеевна, доцент кафедры фармацевтической технологии
E-mail: alenca198322@mail.ru

Belenova Alena S., Associate Professor, Department of pharmaceutical technology
E-mail: alenca198322@mail.ru

ГБУЗ Ставропольского края Георгиевская районная больница
Магомедгаджиев Ибрагим Абдурахманович, Врач-терапевт участковый
E-mail: ibragim_ibragim00@mail.ru

State Budgetary Healthcare Institution of the Stavropol Territory Georgievskaya District Hospital
Magomedgadzhiev Ibrahim A., Local physician
E-mail: ibragim_ibragim00@mail.ru

RHEOLOGICAL AND MICROBIOLOGICAL STUDIES OF TRANSDERMAL GEL WITH ETHYLMETHYLHYDROXYPYRIDINE SUCCINATE

A.A. Izhagaev¹, M.A. Ogai¹, Yu.A. Morozov², O.M. Sharenko¹, A.B. Samoryadova¹, I.A. Magomedgadzhiev⁴, A.I. Slivkin³, A.S. Belenova³

¹Pyatigorsk Medical and Pharmaceutical Institute – branch of Volgograd State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation
²ФГБОУ ВО «North Ossetian State University named after K.L. Khetagurova»

³Voronezh State University

⁴State Budgetary Healthcare Institution of the Stavropol Territory Georgievskaya District Hospital

Abstract. The most famous representative of antihypoxants and antioxidants is domestic ethylmethylhydroxypyridine succinate (mexidol), registered as an injection solution, tablet form. However, significant disadvantages of the listed dosage forms (DF) are accelerated elimination, the need for repeated periodic administration, sometimes associated with a violation of the integrity of the skin and painful injections. In this regard, it is advisable and promising to create a prolonged DF and choose the optimal route of administration into the body, as well as justify the feasibility of its research and production. Such dosage forms include all variants of transdermal action: first of all, transdermal therapeutic systems (TTS), mostly defined as transdermal patches (TP). Transdermal gels (TG) have the same target profile as TP in their content. The use of a controlled-release dosage form allows to increase the effectiveness of the therapy, maintain a constant level of LS in a therapeutic concentration in the blood plasma, avoid overdose and, thus, opens up the possibility of using fundamentally new groups of active substances. The listed disadvantages can be partially mitigated by using therapeutic systems, which include transdermal gels. A transdermal gel with ethylmethylhydroxypyridine succinate has been developed. Its rheological properties and microbiological stability have been studied. Rheological studies have made it possible to

select the optimal ratios between excipients and their percentage content. Microbiological studies have been conducted to establish the safety of the developed dosage form and its shelf life.

The scientific novelty of the study is the development of a transdermal gel with ethylmethylhydroxypyridine succinate, the study of its rheological properties.

The aim of the work is to establish quality standards for a new dosage form - a transdermal gel with ethylmethylhydroxypyridine succinate.

The rheological properties and microbiological purity of the resulting transdermal gel with ethylmethylhydroxypyridine succinate were established.

The resulting new dosage form - a transdermal gel with ethylmethylhydroxypyridine succinate, which according to its rheological properties was classified as a non-Newtonian fluid with thixotropic properties, which will provide such technological properties as spreadability and adhesion.

Keywords: transdermal therapeutic systems, transdermal patch, transdermal gel, ethylmethylhydroxypyridine succinate, mexidol, rheological studies, microbiological purity.

REFERENCES

1. Shchulkin A.V. Modern ideas about the antihypoxic and antioxidant effects of mexidol/A.V. Shchulkin//Journal of Neurology and Psychiatry named after CC Korsakov. - 2018. - P. 87-93.
2. Stepanova E.F. Creation and pharmacotechnological research of innovative dosage forms of mexidol/E.F. Stepanova, S.O. Losenkova, Yu. A/Morozov//Development and registration of medicines. - 2018. - №. 4. - P. 37-43.
3. Makieva M.S. Development of transdermal gel with Chinese magnolia vine oil and assessment of its effect on the performance and neurological status of animals in the experiment/M.S. Makieva, Yu.A. Morozov, A.V. Voronkov, E.F. Stepanova, I.P. Remezova, D.I. Pozdnyakov//Medical Bulletin of the North Caucasus. - 2016. - V. 11. - №. 4. - P. 532-536.
4. Stepanova E.F. Biopharmaceutical studies of a combined gel containing CO₂ extract and essential oil of Chinese seed magnolia vine/E.F. Stepanova, Z.D. Khadzhiyeva, Yu.A. Morozov//Pharmacy. - 2019. - V. 68. - №. 5. - P. 31-36.
5. Demidova T. Yu. The use of transdermal testosterone-containing gels for the correction of endocrine pathology in the light of evidence-based medicine/T. Yu. Demidova, D. V. Skuridina//Russian Medical Journal. Medical review. - 2019. - V. 3. - №. 10-2. - P. 96-100.
6. Izhagaev A.A. Development and biological studies of syrup and transdermal gel with mexidol/A.A. Izhagaev, M.A. Ogay, E.F. Stepanova, D.I. Pozdnyakov, E.V. Kovtun, S.G. Izhagaeva, N.L. Nam, A.I. Slivkin, A.I. S. Belenova//Bulletin of Voronezh State University. Series: Chemistry. Biology. Pharmacy. - 2021. - №. 1. - P. 98-107.
7. Gavrilov S.G. Transdermal delivery systems for local funds: new perspectives/S.G. Gavrilov//Medical business. - 2021. - №. 2. - P. 25-32.
8. E.D. Tyunina, S.O. Losenkova. Biopharmaceutical studies in the development of the composition of transdermal gel with choline alfoscerat/E.D. Tyunina, S.O. Losenkova//Bulletin of the Smolensk State Medical Academy. - 2023. - V. 22. - №. 3. - P. 158-164.
9. State Pharmacopoeia of the Russian Federation. 14th ed. Moscow, 2018. T. 1
10. Larionov V.B. Effect of aliphatic alcohols on transdermal administration of phenazepam in vivo/V.B. Larionov, I.A. Kravchenko, S.A. Andronati, S.I. Schukin//Chemical and Pharmaceutical Journal. - 2003. - V. 37. - №. 1. - P. 3-5.
11. Andreeva I. N. Theoretical and experimental justification for the creation of corrected and transdermal drug and parapharmaceutical systems for the correction of adaptation processes in the body: specialty 15.00.01 "Drug technology and organization of pharmaceutical business": abstract dissertation for the degree of Doctor of Pharmaceutical Sciences - Irina Nikolaevna Andreeva; Pyatigorsk State Pharmaceutical Academy. - Pyatigorsk, 2000. - 42 p.
12. Abdurakhmanov A.M. et al. Development of an innovative dosage form of dipyrindamole/A. M. Abdurakhmanov, E. F. Stepanova, M. A. Ogay, N. L. Nam, E. B. Sysuev, G. S. Barkaev4, A. I. Slivkin, A. S. Belenova//Bulletin of Voronezh State University. Series: Chemistry. Biology. Pharmacy. - 2021. - №. 3. - P. 59-67.
13. Losenkova S. O. In vitro biopharmaceutical studies of transdermal patches with mexidol/S. O. Losenkova, E. F. Stepanova, V. E. Novikov//Man and his health. - 2010. - №. 1. - P. 117-122.
14. Ogay M.A. Development and research of a transdermal patch with taurine for the correction of the consequences of diabetes//Bulletin of Voronezh State University. Series: Chemistry. Biology. Pharmacy. - 2009. - №. 1. - S. 117-119.
15. Losenkova S. O. Experimental study of skin permeability during transdermal administration of hypoxen/S. O. Losenkova, V. E. Novikov, E. F. Stepanova//Bulletin of New Medical Technologies. - 2011. - V. 18. - №. 3. - P. 250-253.

16. Pantyukhina K.I. Structural and mechanical properties of the soft dosage form - hydrogel with sodium poly (dihydroxyphenylene) thiosulfonate based on sodium carboxymethylcellulose/K.I. Pantyukhin, S.O. Lasenkova, Yu.A. Morozov, E.V., Morozova, E.G. Olisaev, A. V. Pantyukhin// Biopharmaceutical Journal. – 2019. - V. 11. - № 5. - P. 39-45.
17. Y.A. Morozov et al. Study of the rheological properties of the gel from the magnolia vine of Chinese seeds with CO₂ extract/Yu.A. Morozov, M.S. Makieva, E.V. Morozova, E.G. Olisaev//Scientific statements of Belgorod State University. Medicine series. Pharmacy. – 2016. - № 19 (240). - Issue 35. - P. 169-175.
18. Schramm G. Fundamentals of Practical Rheology and Rheometry/G. Schramm - Moscow: KolosS, 2003. - 312 p.
19. Losenkova S. O. Determination of the adhesive properties of the transdermal hypoxen patch/S. O. Losenkova, S. K. Kirillov, K. I. Maksimenkova, E. F. Stepanova, V. E. Novikov//Bulletin of the Smolensk State Medical Academy. – 2010. – №. 3. - P. 26-28.
20. Malkin A. Ya. Rheology: concepts, methods, applications/Malkin A Ya, Isaev A.I. - St. Petersburg: Profession. – 2010. - 500 p.