

<https://doi.org/10.33380/2305-2066-2024-13-1-1510>
УДК 615.457



Оригинальная статья / Research article

Разработка глазных пленок на основе импортозамещенного полоксамера эмуксол-268

Е. О. Бахрушина, А. Р. Тураева✉, Д. Р. Жалылова, Д. А. Климов, Н. Б. Демина, И. И. Краснюк

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет). 119991, Россия, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

✉ Контактное лицо: Тураева Анастасия Романовна. E-mail: turaevanastasia@yandex.ru

ORCID: Е. О. Бахрушина – <https://orcid.org/0000-0001-8695-0346>; А. Р. Тураева – <https://orcid.org/0000-0003-0707-4574>;
Д. Р. Жалылова – <https://orcid.org/0009-0005-7519-3876>; Д. А. Климов – <https://orcid.org/0009-0005-3496-4873>;
Н. Б. Демина – <https://orcid.org/0000-0003-4307-8791>; И. И. Краснюк – <https://orcid.org/0000-0002-7242-2988>.

Статья поступила: 03.07.2023

Статья принята в печать: 22.01.2024

Статья опубликована: 26.01.2024

Резюме

Введение. Эмуксол-268 (АО «НИОПИК», Россия) является отечественным блок-сополимером, по физико-химическим и биологическим свойствам близким к полоксамеру Kolliphor® P 188 (Pluronic F68) производства компании BASF. Однако сравнение технологических свойств данных полимеров для оценки перспектив введения их в лекарственные формы до этого не проводилось.

Цель. Целью исследования было на примере разработки глазной лекарственной пленки продемонстрировать взаимозаменяемость вспомогательных компонентов путем сравнения результатов тестирования лекарственной формы по таким параметрам качества, как эластичность, толщина, мукоадгезия, pH, время биodeградации, тест на определение раздражимости (тест хориоаллантаиновой мембраны куриного яйца, HET-CAM-тест).

Материалы и методы. В эксперименте использовали полоксамеры эмуксол-268 (АО «НИОПИК», Россия) и Kolliphor® P 188 (BASF, Германия), гидроксипропилцеллюлозу (Natrosol™ 250 NHX, Ashland Global Holdings Inc., США) и глицерин (ООО «Тульская фармфабрика», Россия). В качестве скрининговых методов для выявления преимуществ композиции использовали тестирование по таким показателям, как эластичность, толщина, мукоадгезия, pH, время биodeградации, раздражимость (HET-CAM-тест).

Результаты и обсуждение. Результаты эксперимента доказали, что использование отечественного аналога позволяет создать глазную пленку с улучшенными параметрами качества. Разница показателя эластичности пленок отличается в 1,3 раза, мукоадгезии – в 1,7 раза, времени биodeградации – в 2,5 раза, в связи с чем можно предположить, что пленка на основе отечественного полимера в большей мере способствует увеличению времени контакта с поверхностью глаза, тем самым обеспечивая длительный контакт лекарственной формы и улучшение ее биодоступности. Полученные результаты могут быть обусловлены разницей средней молекулярной массы гидрофобной полиоксипропиленовой части, которая для эмуксола-268 составляет 2600 Да, а для Kolliphor P188 – 1800 Да. Метод HET-CAM продемонстрировал одинаковые результаты для двух композиций, оба состава не обладают раздражающим эффектом.

Заключение. Подводя итоги, можно сделать вывод, что доступный на российском фармацевтическом рынке единственный аналог Kolliphor® P188 эмуксол-268 компании АО «НИОПИК» является перспективным веществом для замены в разработке офтальмологических лекарственных форм. Несмотря на отличия отечественного блок-сополимера по физико-химическим свойствам от заменяемого полоксамера 188, его введение в состав плацебо-пленок давало улучшенные результаты по показателям качества, что было выявлено в ходе биофармацевтического анализа.

Ключевые слова: полоксамер, эмуксол-268, Kolliphor® P 188, глазная пленка, хориоаллантаиновая мембрана

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

Вклад авторов. Е. О. Бахрушина, А. Р. Тураева, Н. Б. Демина, И. И. Краснюк разработали концепцию и методологию исследования. Е. О. Бахрушина, А. Р. Тураева, Д. А. Климов и Д. Р. Жалылова занимались сбором и анализом литературных данных. А. Р. Тураева, Д. Р. Жалылова участвовали в написании текста статьи. Е. О. Бахрушина, Д. Р. Жалылова, Д. А. Климов занимались обработкой данных. И. И. Краснюк и Н. Б. Демина руководили работой. Все авторы участвовали в обсуждении результатов.

Благодарность. Члены коллектива выражают благодарность компании АО «НИОПИК», Россия, за предоставление образца эмуксола-268.

Для цитирования: Бахрушина Е. О., Тураева А. Р., Жалылова Д. Р., Климов Д. А., Демина Н. Б., Краснюк И. И. Разработка глазных пленок на основе импортозамещенного полоксамера эмуксол-268. *Разработка и регистрация лекарственных средств*. 2024;13(1):69–73. <https://doi.org/10.33380/2305-2066-2024-13-1-1510>

Development of Ocular Inserts Based on Import Substituted Poloxamer Emuxol 268

Elena O. Bakhrushina, Anastasia R. Turaeva✉, Diana R. Zhalyalova,
Daniil A. Klimov, Natalia B. Demina, Ivan I. Krasnuk

I. M. Sechenov First MSU of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University), 8/2, Trubetskaya str., Moscow, 119991, Russia

✉ Corresponding author: Anastasia R. Turaeva. E-mail: turaevanastasia@yandex.ru

ORCID: Elena O. Bakhrushina – <https://orcid.org/0000-0001-8695-0346>; Anastasia R. Turaeva – <https://orcid.org/0000-0003-0707-4574>;
Diana R. Zhalyalova – <https://orcid.org/0009-0005-7519-3876>; Daniil A. Klimov – <https://orcid.org/0009-0005-3496-4873>;
Natalia B. Demina – <https://orcid.org/0000-0003-4307-8791>; Ivan I. Krasnuk – <https://orcid.org/0000-0002-7242-2988>.

Received: 03.07.2023

Revised: 22.01.2024

Published: 26.01.2024

© Бахрушина Е. О., Тураева А. Р., Жалылова Д. Р., Климов Д. А., Демина Н. Б., Краснюк И. И., 2024

© Bakhrushina E. O., Turaeva A. R., Zhalyalova D. R., Klimov D. A., Demina N. B., Krasnuk I. I., 2024

Abstract

Introduction. Emuxol-268 (JSC "NIOPIK", Russia) is a block copolymer produced in Russia with similar in physicochemical and biological properties to poloxamer Kolliphor® P 188 (Pluronic F68) manufactured by BASF, USA. However, a comparison of the properties of natural polymers to assess the prospects of their dosage forms has not been carried out before.

Aim. The aim of the study was to demonstrate the interchangeability of auxiliary components using the example of the development of an ophthalmic drug insert by comparing the results of testing the dosage form in terms of such quality parameters as elasticity, thickness, mucoadhesion, pH, biodegradation time and irritation test (hen's egg-chorioallantoic membrane test, HET-CAM test).

Materials and methods. Poloxamers Emuxol 268 (JSC "NIOPIK", Russia) and Kolliphor® P 188 (BASF, Germany), hydroxyethyl cellulose (Natrosol™ 250 HHX, Ashland Global Holdings Inc., USA), and glycerol (LLC "Tulskaya Pharmfabrika", Russia) were used in the experiment. Elasticity, thickness, mucoadhesion, pH, biodegradation time, HET-CAM test were used as screening methods to identify the benefits of the composition.

Results and discussion. Experiment results proved that the use of a domestic analogue makes it possible to create an ocular insert with improved quality parameters. The difference in the elasticity index of the inserts differs by 1.3 times, mucoadhesion – 1.7 times, biodegradation time – 2.5 times. In this connection, it can be assumed that an insert based on a domestic polymer contributes to an increase in the time of contact with the eye surface, thereby providing a prolonged effect of the drug and improving its bioavailability. The results obtained may be due to the difference in the average molecular weight of the hydrophobic polyoxypropylene part, which is 2600 Da for Emuxol 268 and 1800 Da for Kolliphor 188. The HET-CAM method showed the same results of the two compositions, both compositions do not have an irritating effect.

Conclusion. Summing up, the only analogue of Kolliphor® P 188 available on the Russian pharmaceutical market – Emuxol-268 of JSC NIOPIK is a promising substance for replacement in the development of ophthalmic dosage forms. Despite the differences in physicochemical properties of the domestic block copolymer in comparison with the replaced poloxamer 188, its introduction into placebo inserts gave improved results in terms of quality indicators, which was revealed during a biopharmaceutical analysis.

Keywords: poloxamer, emuxol 268, Kolliphor® P 188, ocular insert, chorioallantoic membrane

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. Elena O. Bakhrushina, Anastasia R. Turaeva, Natalia B. Demina, Ivan I. Krasnyuk developed the concept and methodology of the study. Elena O. Bakhrushina, Anastasia R. Turaeva, Daniil A. Klimov and Diana R. Zhalyalova collected and analyzed literature data. Anastasia R. Turaeva, Diana R. Zhalyalova participated in writing the text of the article. Elena O. Bakhrushina, Diana R. Zhalyalova, Daniil A. Klimov were engaged in data processing. Ivan I. Krasnyuk and Natalia B. Demina led the work. All authors participated in the discussion of the results.

Acknowledgment. The team members express their gratitude to the company JSC "NIOPIK", Russia, for providing a sample of emuxol-268.

For citation: Bakhrushina E. O., Turaeva A. R., Zhalyalova D. R., Klimov D. A., Demina N. B., Krasnyuk I. I. Development of ocular inserts based on import substituted poloxamer emuxol 268. *Drug development & registration*. 2024;13(1):69–73. (In Russ.) <https://doi.org/10.33380/2305-2066-2024-13-1-1510>

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время полосамеры являются перспективными синтетическими полимерами, широко применяемыми в фармацевтической разработке и технологии производства различных лекарственных форм [1]. Впервые они были синтезированы немецким химическим концерном BASF [2], который и на сегодняшний день осуществляет серийное производство сополимеров под торговым наименованием Pluronic®/Kolliphor®/Lutrol®, также присутствуют вспомогательные вещества компаний Croda (Synperonic®), Solvay (Antarox®), Merck KGaA (Parteck®) и многие другие [2]. Однако еще в конце 1950-х годов в СССР полосамеры были известны и широко использовались в нефтеперерабатывающей и легкой промышленности [3]. Промышленное производство в СССР было налажено в 1978 году заводом «Оргсинтез», где полимеры выпускались под

торговой маркой Проксанол® (в настоящее время – Эмуксол®, АО «НИОПИК») [4].

По химическому строению полосамеры представляют собой триблок-сополимеры, состоящие из центральной гидрофобной цепи полипропиленоксида (ППО) с двумя гидрофильными цепями полиэтиленоксида (ПЭО), что обуславливает их амфифильные свойства и проявление поверхностной активности. Большинство полосамеров, используемых в фармацевтике, кроме Poloxamer 124, являются твердыми веществами и представляют собой мелкодисперсный гранулированный порошок, от белого до слегка желтоватого цвета, воскообразной консистенции, не имеющий вкуса и запаха, pH 10%-х растворов которого находится в диапазоне 5,0–7,5. В фармацевтической разработке данные полимеры активно используются в качестве эмульгаторов, солюбилизаторов, смачивающих и диспергирующих агентов, усилителей абсорбции, а также гелеобразователей и загустителей [2, 5, 6].

Полоксамер 188 (KP188) представляет собой не-ионный и биосовместимый линейный сополимер, состоящий из двух блоков с 38 фрагментами ПЭО и центрального блока с 29 фрагментами ППО. Число гидрофильно-липофильного баланса (ГЛБ) молекулы составляет 29, а масса – приблизительно 8400 дальтон (Да). Этот полимер также известен под названиями Pluronic F68 и Kolliphor® P 188 (BASF) [7].

В последнее время активно ведется исследование применения полоксамеров в системах контролируемой доставки офтальмологических лекарственных препаратов [8]. В технологии глазных лекарственных пленок (ГЛП) полоксамеры, в частности Kolliphor® P 188, могут использоваться в качестве опционального вспомогательного компонента, повышающего адгезию пленки к эпителию слизистой оболочки конъюнктивы и способствующего увеличению проникновения через нее активных веществ [9]. Данные свойства обуславливаются способностью полоксамера образовывать мицеллы с мукопротеидами слезной пленки глазного яблока, что обеспечивает повышение биодоступности лекарственного препарата и пролонгирование его эффекта [6].

В условиях ограничений по экспорту эксципиентов использование продукции компании BASF в разрабатываемых препаратах является затруднительным. В качестве альтернативой замены Kolliphor® P 188 на российском фармацевтическом рынке могут быть рассмотрены оксиалкилированные продукты компании АО «НИОПИК», а именно эмуксол-268 (Эм268). Он представляет собой блок-сополимер окиси этилена и окиси пропилена, то есть по химическому строению является аналогом ингредиентов, описанных под международным непатентованным названием «полоксамеры». Сравнение физико-химических свойств двух полимеров выявило, что эмуксол-268 по молекулярной массе и некоторым другим показателям, а именно цветности раствора, внешнему виду и pH, отличается от Kolliphor® P 188 и не является идентичным ему [7]. Таким образом, для оценки взаимозаменяемости данных фармацевтических субстанций необходимо проведение скрининга полученных в ходе разработки образцов лекарственных средств по показателям качества.

Цель работы. Целью исследования является проведение сравнительного анализа биофармацевтических параметров глазных лекарственных пленок, изготовленных с использованием блок-сополимера этиленоксида и пропиленоксида Kolliphor® P 188 и эмуксола-268, и разработка ГЛП на основе импортозамещенного полимера.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В качестве пленкообразующего полимера, необходимого для создания основы биodeградируемой глазной пленки, в эксперименте была использована

гидроксиэтилцеллюлоза (ГЭЦ) Natrosol™ 250 ННХ (Ashland Global Holdings Inc., США). Для придания полимерной основе пластичности, эластичности и износостойкости в состав вводился пластификатор глицерин (ГЛИ) (ООО «Тульская фармфабрика», Россия). Также в основу были добавлены полоксамеры Kolliphor® P 188 (KP188) компании BASF и эмуксол-268 (Эм268), предоставленный компанией АО «НИОПИК» (Россия). Составы разработанных ранее пленок [6] представлены в таблице 1.

Таблица 1. Экспериментальные составы полимерных основ глазных пленок

Table 1. Experimental compositions of ocular inserts bases

№	Содержание компонентов, г Components content, g				
	ГЭЦ¹ HEC¹	ГЛИ² GLY²	KP188³	Эм268⁴ Em268⁴	Вода очищенная Purified water
1	0,2	0,8	0,2	–	до 40,0 ad 40,0
2	0,2	0,8	–	0,2	до 40,0 ad 40,0

Примечание. ¹ Гидроксиэтилцеллюлоза.

² Глицерин.

³ Kolliphor® P 188.

⁴ Эмуксол-268.

Note. ¹ Hydroxyethylcellulose.

² Glycerin.

³ Kolliphor® P 188.

⁴ Emuxol 268.

Жидкая полимерная основа была изготовлена путем диспергирования и растворения компонентов в воде очищенной в стеклянном химическом стакане с помощью магнитной мешалки IKA C-MAG HS 7 digital (IKA, Германия) при нагревании. Полученные растворы в объеме 40 мл помещали в стерильную чашу Петри (ТУ 9398-046-00480230-2005, АО «Фирма Медполимер», Россия), предварительно смазанную небольшим количеством глицерина. Сушка пленочной массы проводилась в вакуумной сушилке (НЕТО СТ/DW 60 E, Jouan, Gydevang, Дания) в течение 24 часов. Параметрами для скрининга, отвечающими за качество ГЛП, были выбраны следующие показатели: описание, толщина, эластичность, мукоадгезия, время биodeградации и значение pH.

Показатель «описание» в соответствии с Государственной фармакопеей XIV издания определяли путем визуальной оценки. При этом отмечался цвет, текстура, прозрачность, липкость, пластичность и эластичность глазной лекарственной пленки.

Определение толщины проводили с использованием микрометра (Harden, Китай) на поверхности пленки без деформаций. Измерение показателя осуществлялось в пяти разных точках ГЛП, после чего высчитывали среднее арифметическое значение.

Параметр эластичности выражался в виде силы (Н), которую необходимо приложить к пленке с определенной площадью поверхности для ее деформации. Для определения данного показателя образцы размером 2 × 5 см фиксировали на штативе, при этом к нижней части экспозиции прикреплялась корзинка, в которую постепенно добавляли груз. Испытания проводились до тех пор, пока ГЛП полностью не деформируется, – до момента растяжения основы, когда между концами ширина пленки становится менее 2 см, – или корзинка не упадет вместе с пленкой, далее взвешивали корзинку с количеством груза на электронных весах [11].

Мукоадгезию изучали по методике определения силы адгезии *in vitro*, описанной в работе [10]. В ходе эксперимента был использован муцин свиного желудка II типа (SIGMA, Sigma-Aldrich, USA), из которого при тщательном перемешивании с водой в соотношении 1:5 до однородного состояния получали 20%-й раствор муцина. Полученный раствор наносился на нижнюю, неподвижную, часть рычажного механизма, заранее обернутую спанбондом с помощью скотча. К верхней, подвижной, части на нетканном материале прикрепляли образец плацебо-пленки размером 2 × 5 см, так же фиксируя систему скотчем. На расположенную в противоположной стороне чашу рычажного механизма постепенно добавляли груз до тех пор, пока ГЛП не оторвется от пропитанной муцином поверхности. Таким образом, силу адгезии определяли в виде нагрузки, которую выдержит мукоадгезивная система в эксперименте на отрыв.

Для определения времени биodeградации пленки размером 1 × 1 см помещали в химический стакан, содержащий свежеприготовленный раствор, имитирующий искусственную слезу (NaCl 0,67 г, NaHCO₃ 0,20 г, CaCl₂ × 2H₂O 0,008 г, воды очищенной до 100 г). Затем стакан размещали в сушильном шкафу Binder FD 53 (BINDER GmbH, Германия) при температуре 37 °C и засекали время, в течение которого образец полностью растворится. Полученный после биodeградации пленки раствор анализировали по показателю pH с использованием pH-метра Starter 2100 (ОНАУС, США).

Для определения раздражающего действия тестируемых составов был проведен тест на хориоаллантаоисной мембране, результат которого демонстрирует моментальное наличие и степень раздражения при контакте ГЛП с мембраной [12]. Сущность теста заключается в том, что оплодотворенные куриные яйца массой 50,0–60,0 г без дефектов инкубируют при температуре (37 ± 0,5) °C в течение 3 суток, периодически переворачивая, после чего в экваториальном положении на скорлупе делают отверстие 2 × 2 см таким образом, чтобы была видна хориоаллантаоисная мембрана, на которую помещают готовую ГЛП. После экспозиции в течение 5 минут состояние

хориоаллантаоисной мембраны оценивают по изменению цвета (изменился или нет) по сравнению с контролем и наличию кровоизлияния.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

При визуальной оценке образцов было установлено, что образцы пленок отличаются по цвету и прозрачности: ГЛП с КР188 – бесцветная и прозрачная, с Эм268 – мутная и беловатая. Однако по тактильным ощущениям обе пленки были абсолютно идентичны: пластичные, эластичные, липкие и гладкие.

По результатам биофармацевтического анализа было выявлено, что все образцы соответствуют требованиям Фармакопеи Евразийского экономического союза, предъявляемым к параметрам толщины и значению pH для глазных лекарственных форм. Особое внимание при оценке взаимозаменяемости полкамеров было уделено таким показателям, как эластичность, мукоадгезия и время биodeградации. Исходя из данных, представленных в таблице 2, можно отметить, что по всем трем основным характеристикам пленки на Эм268 показывают улучшенные результаты по сравнению с образцами на КР188.

Таблица 2. Сравнение биофармацевтических параметров ГЛП с КР188 и Эм268 (n = 5)

Table 2. Biopharmaceutical parameters comparison for ocular inserts with Kolliphor P188 and Emuxol 268 (n = 5)

Показатели качества Quality parametrs	Состав 1 Composition 1	Состав 2 Composition 2
Толщина, мм Thickness, mm	0,216 ± 0,020	0,215 ± 0,019
Эластичность, мПа Elasticity, mPa	0,316 ± 0,029	0,406 ± 0,037
Мукоадгезия, Н Mucoadhesion, N	3,96 ± 0,08	6,75 ± 0,14
Время биodeградации, мин Biodegradation time, min	12 ± 0,24	30 ± 0,6
pH	7,1 ± 0,14	7,8 ± 0,16

Показатель эластичности пленок разнится примерно в 1,3 раза, мукоадгезии – в 1,7 раза, времени биodeградации – в 2,5 раза. Таким образом, можно предположить, что ГЛП на основе отечественного полимера в большей мере способствует увеличению времени контакта с поверхностью глаза, тем самым обеспечивая длительный контакт лекарственной формы и улучшение ее биодоступности. Полученные результаты могут быть обусловлены разницей средней молекулярной массы гидрофобной полиоксипропиленовой части, которая для Эм268 составляет 2600 Да, а для КР188 – 1800 Да.

В дополнение к вышеупомянутым параметрам результаты теста на хориоаллантаоисной мембране (HET-CAM-тест) представлены на рисунке 1, что доказывает равнозначность отсутствия раздражающего эффекта у двух составов.

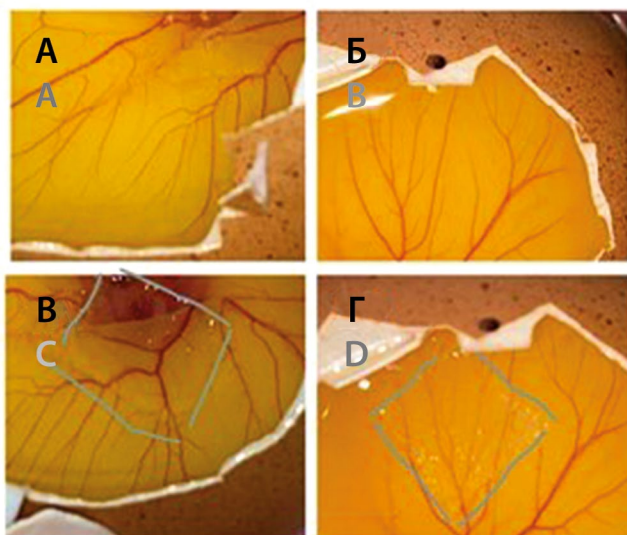


Рисунок 1. Результаты HET-CAM-теста:

А, Б – хориоаллантаическая мембрана до помещения образца; **В** – хориоаллантаическая мембрана после экспозиции состава 1; **Г** – хориоаллантаическая мембрана после экспозиции состава 2

Figure 1. HET-CAM test results:

A, B – chorioallantoic membrane before placing the sample; **C** – chorioallantoic membrane after exposure to composition 1; **D** – chorioallantoic membrane after exposure to composition 2

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На российском фармацевтическом рынке на данный момент представлен один аналог Kolliphor® P 188 – эмукол-268 компании АО «НИОПИК». Несмотря на то, что отечественный блок-сополимер по физико-химическим свойствам не является полностью идентичным заменяемому полоксамеру 188, его введение в состав плацебо-пленок давало улучшенные результаты по показателям качества, что было выявлено в ходе биофармацевтического анализа. Также результаты HET-CAM-теста продемонстрировали отсутствие раздражающего эффекта обоих составов. Таким образом, эмукол-268 имеет широкие перспективы в технологии лекарственных форм.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Bareford L., Peng H., Ali A., Kolwyck D., Dickens J. Development of a rapid and reliable analytical method for screening poloxamer 188 for use in cell culture process. *Biotechnology Progress*. 2019;35(3):e2792. DOI: 10.1002/btpr.2792.
2. Zarrintaj P., Ramsey J.D., Samadi A., Atoufi Z., Yazdi K.M., Ganjali R.M., Amirabad M.L., Zangene E., Farokhi M., Formela K., Reza S.M., Mozafari M., Sabu Thomas S. Poloxamer: A versatile tri-block copolymer for biomedical applications. *Acta biomaterialia*. 2020;110(1):37–67. DOI: 10.1016/j.actbio.2020.04.028.
3. Bakhrushina E.O., Shumkova M.M., Sergienko F.S., Novozhilova E.V., Demina N. B. Spray Film-Forming systems as promising topical in situ Systems: A review. *Saudi Pharmaceutical Journal*. 2023;31(1):154–169. DOI: 10.1016/j.jsps.2022.11.014
4. Meerovich I.G., Sanarova E.V., Meerovich G.A., Derkacheva V.M., Volkov K.A., Negrimovsky V.M., Vorozhtsov G.N. Near-infrared photosensitizers based on nanostructured forms of phthalocya-
5. nine derivatives. *Russian Journal of General Chemistry*. 2015;85:280–288. DOI: 10.1134/S1070363215010430.
6. Chen W. N., Shaikh M. F., Bhuvanendran S., Ansari M. T., Radhakrishnan A. K., Othman I. Poloxamer 188 (P188), A potential polymeric protective agent for central nervous system disorders: a systematic review. *Current neuropharmacology*. 2022;20(4):799–808. DOI: 10.2174/1570159X19666210528155801.
7. Turaeva A. R., Bakhrushina E. O., Krasnyuk I. I. Study of the effect of excipients on the biopharmaceutical parameters of the dosage form "Ocular insert". *Medico-pharmaceutical journal "Puls"*. 2022;24(7):33–39. (In Russ.)
8. Arshintseva E. V., Pushkin S. Yu. Comparative study of the acute toxicity of intravenous poloxamers in outbred rats. *Internauka*. 2022;13–1(236):50–55. (In Russ.)
9. Wang X., Gu Y., He Y., Sang L., Dai Y., Wang D. Preparation and optimization formulation of zedoary turmeric oil nanoemulsion based thermo-sensitive gel for improved application in ophthalmology. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*. 2021;65:102682. DOI: 10.1016/j.jddst.2021.102682.
10. Rajput A., Sharma P., Sharma R., Thakur S. Novel Topical Drug Delivery Systems in Ophthalmic Applications. *Dosage Forms*. 2022;1:1–20. DOI: 10.5772/intechopen.108915.
11. Bakhrushina E., Anurova M., Demina N., Kashperko A., Rastopchina O., Bardakov A., Krasnyuk I. Comparative study of the mucoadhesive properties of polymers for pharmaceutical use. *Open Access Macedonian Journal of Medical Sciences*. 2020;8(A):639–645. DOI: 10.3889/oamjms.2020.4930.
12. Turaeva A. R., Bakhrushina E. O., Demina N. B., Krasnyuk I. I. Selection and justification of drying in ocular insert development. *Problems of Biological Medical and Pharmaceutical Chemistry*. 2023;26(6):10–16. DOI: 10.29296/25877313-2023-06-02.
13. Viera L. M. A., Silva R. S., Silva C., Presgrave O., Boas M. Comparison of the different protocols of the Hen's Egg Test-Chorioallantoic Membrane (HET-CAM) by evaluating the eye irritation potential of surfactants. Comparison of the different protocols of the Hen's Egg Test-Chorioallantoic Membrane (HET-CAM) by evaluating the eye irritation potential of surfactants. *Toxicology in Vitro*. 2022;78:105255. DOI: 10.1016/j.tiv.2021.105255.