https://doi.org/10.33380/2305-2066-2021-10-1-57-66
УДК 615.1

Check for updates
CC BY 4.0

Обзорная статья/Review article

Системы доставки офтальмологических препаратов (обзор)

Е. О. Бахрушина[1], М. Н. Анурова[1]*, Н. Б. Демина[1], И. В. Лапик[1], А. Р. Тураева[1], И. И. Краснюк[1]

1 – ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет), 119991, Россия, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

***Контактное лицо:** Анурова Мария Николаевна. **E-mail:** amn25@yandex.ru

ORCID: Е. О. Бахрушина – https://orcid.org/0000-0001-8695-0346; М. Н. Анурова – https://orcid.org/0000-0002-7649-9616; Н. Б. Демина – https://orcid.org/0000-0003-4307-8791; И. В. Лапик – https://orcid.org/0000-0002-1590-7268; А. Р. Тураева – https://orcid.org/0000-0003-0707-4574; И. И. Краснюк – https://orcid.org/0000-0002-7242-2988.

Статья поступила: 26.10.2020. **Статья принята в печать:** 14.12.2020. **Статья опубликована:** 25.02.2021

Резюме

Введение. Эффективная доставка офтальмологических лекарственных препаратов является сложной задачей. Глаз имеет целый ряд защитных систем и физиологических барьеров, из-за чего офтальмологические ЛФ имеют низкую биодоступность, обычно не превышающую 5 %. Местное применение лекарственных препаратов – относительно простое для использования и наиболее часто назначаемое врачами для лечения офтальмологических заболеваний, особенно переднего сегмента глаза. Однако при использовании традиционных систем доставки возникает ряд проблем: нарушение пациентами техники введения лекарственных средств и, как следствие, снижение комплаентности лечения, ограничение доставки лекарственных препаратов к целевым тканям глаза из-за низкой проницаемости эпителия и быстрого клиренса после введения препарата. Поддержание постоянного терапевтического уровня препарата еще одна проблема, с которой традиционные системы доставки зачастую не справляются.

Текст. В статье рассмотрены виды офтальмологических систем доставки. Традиционные представлены такими лекарственными формами, как глазные капли, мази, гели. Современные офтальмологические лекарственные формы представлены глазными пленками, контактными линзами и глазными имплантатами. Приведены характеристика, достоинства и недостатки каждого вида систем доставки и их перспективные направления развития, а также современные разработки в этой области.

Заключение. В настоящее время большая часть научных исследований по разработке офтальмологических систем доставки посвящена получению лекарственных форм, способных поддерживать постоянную концентрацию АФИ в ткани-мишени, обеспечивающих транспорт действующих компонентов к ним. Это достигается использованием современных достижений в области нанотехнологий и химии полимеров. Получают жидкие и мягкие лекарственные формы с микро-, нано- и микро-нано-носителями. Активно разрабатываются и изучаются полимерные системы доставки, такие как пленки, линзы и имплантаты. Развитие современных технологических подходов открывает новые возможности для терапии широкого круга офтальмологических заболеваний за счет снижения побочных эффектов, часто индуцируемых собственной токсичностью молекул, снижения частоты вводимой дозы и поддержания фармакологического профиля лекарственного препарата. Таким образом, использование современных офтальмологических систем доставки способно существенно ограничить применение инвазивных методов лечения.

Ключевые слова: офтальмологические системы доставки, глазные лекарственные формы, капли, гели, наносистемы, глазные пленки, глазные имплантаты, упаковка.

Конфликт интересов: конфликта интересов нет.

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

Для цитирования: Бахрушина Е. О., Анурова М. Н., Демина Н. Б., Лапик И. В., Тураева А. Р., Краснюк И. И. Системы доставки офтальмологических препаратов. *Разработка и регистрация лекарственных средств*. 2021;10(1):57–66. https://doi.org/10.33380/2305-2066-2021-10-1-57-66

Ophthalmic Drug Delivery Systems (Review)

Elena O. Bakhrushina[1], Maria N. Anurova[1]*, Natalia B. Demina[1], Ivan V. Lapik[1], Anastasia R. Turaeva[1], Ivan I. Krasnuk[1]

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

***Corresponding author:** Maria N. Anurova. **E-mail:** amn25@yandex.ru

ORCID: Elena O. Bakhrushina – https://orcid.org/0000-0001-8695-0346; Maria N. Anurova – https://orcid.org/0000-0002-7649-9616; Natalia B. Demina – https://orcid.org/0000-0003-4307-8791; Ivan V. Lapik – https://orcid.org/0000-0002-1590-7268; Anastasia R. Turaeva – https://orcid.org/0000-0003-0707-4574; Ivan I. Krasnuk – https://orcid.org/0000-0002-7242-2988.

Received: 26.10.2020. **Revised:** 14.12.2020. **Published:** 25.02.2021

Abstract

Introduction. Effective delivery of ophthalmic drugs is challenging. The eye has a number of protective systems and physiological barriers, which is why ophthalmic dosage forms have a low bioavailability, usually not exceeding 5 %. Topical drug administration is relatively easy to use and is most commonly prescribed by physicians for the treatment of ophthalmic diseases, especially the anterior segment of the eye. However, when using traditional delivery systems, a number of problems arise: patients' violation of the drug administration technique, and, as a consequence, a decrease in treatment compliance, restriction of drug delivery to the target eye tissues due to low epithelial permeability and rapid clearance after drug administration. Maintaining a constant therapeutic drug level is another challenge that traditional delivery systems often fail to cope with.

Text. The article discusses the types of ophthalmic delivery systems. Traditional ones are represented by such dosage forms as eye drops, ointments, gels. Modern ophthalmic dosage forms are represented by: eye films, contact lenses and eye implants. The characteristics, advantages and disadvantages of each type of delivery systems and their promising directions of development, as well as modern developments in this area are given.

© Бахрушина Е. О., Анурова М. Н., Демина Н. Б., Лапик И. В., Тураева А. Р., Краснюк И. И., 2021
© Bakhrushina E. O., Anurova M. N., Demina N. B., Lapik I. V., Turaeva A. R., Krasnuk I. I., 2021

Conclusion. Currently, most of the scientific research on the development of ophthalmic delivery systems is devoted to obtaining dosage forms capable of maintaining a constant concentration of the drug in the target tissue, providing the transport of active ingredients to them. This is achieved by using modern advances in nanotechnology and polymer chemistry. Receive liquid and soft dosage forms with micro-, nano- and micro-nano-carriers. Polymeric delivery systems such as films, lenses and implants are being actively developed and studied. The development of modern technological approaches opens up new possibilities for the treatment of a wide range of ophthalmic diseases by reducing the side effects often induced by the intrinsic toxicity of molecules, reducing the frequency of the administered dose and maintaining the pharmacological profile of the drug. Thus, the use of modern ophthalmic delivery systems can significantly limit the use of invasive treatments.

Keywords: ophthalmic delivery systems, ophthalmic dosage forms, drops, gels, nanosystems, ocularinserts, ophthalmic implants, packaging.

Conflict of interest: no conflict of interest.

Contribution of the authors. Elena O. Bakhrushina, Maria N. Anurova, Natalia B. Demina, Ivan I. Krasnyuk developed the concept and research methodology. Elena O. Bakhrushina, Ivan V. Lapik, Anastasia R. Turaeva were engaged in the collection and analysis of literature data. Elena O. Bakhrushina, Maria N. Anurova, Natalia B. Demina participated in writing the text of the article. Elena O. Bakhrushina, Maria N. Anurova, Ivan V. Lapik were engaged in data processing. Ivan I. Krasnyuk supervised the work. All authors participated in the discussion of the results.

For citation: Bakhrushina E. O., Anurova M. N., Demina N. B., Lapik I. V., Turaeva A. R., Krasnuk I. I. Ophthalmic drug delivery systems. *Razrabotka i registratsiya lekarstvennykh sredstv = Drug development & registration*. 2021;10(1):57–66. (In Russ.). https://doi.org/10.33380/2305-2066-2021-10-1-57-66

ВВЕДЕНИЕ

В современной офтальмологии особенно остро стоит вопрос *комплаентности* пациентов с такими хроническими заболеваниями, как глаукома, катаракта, возрастная макулярная дегенерация, синдром сухого глаза. Согласно опубликованным данным, главными проблемами, препятствующими высокой приверженности пациентов лечению, являются несвоевременное обращение к специалисту, нерегулярный прием прописанного медикамента, микробная контаминация препарата, а также проблемы с правильностью *инстилляции* [1, 2].

Таким образом, для повышения приверженности пациентов терапии офтальмологических заболеваний приобретают актуальность разработки в сфере создания новых глазных лекарственных форм (ЛФ) и их современной упаковки [1–4].

ИСТОРИЯ

Местное введение лекарств через органы зрения путем инстилляции в конъюнктивальный мешок или аппликации на веке практиковалось еще с древних времен. Рецептуры глазных форм были найдены на египетских папирусах, а между 20 г. до н. э. и 50 г. н. э. греки и римляне практиковали доставку необходимых компонентов глазных ЛФ, растворив их в воде, молоке или яичном белке. Для полученной жидкой ЛФ использовали термин «*коллирия*» [5]. В Средневековье коллирии использовались в косметических целях: с их помощью проводили инстилляцию атропином для расширения зрачков. Впоследствии именно римские коллирии дали начало развитию современной ЛФ «глазные капли» [6]. Вплоть до 40-х годов XX века офтальмологические препараты изготавливались исключительно в условиях аптечного производства и были предназначены для применения непосредственно после получения [6]. В 1953 году FDA приняло положение, согласно которому все нестерильные офтальмологические препараты признавались фальсифицированными, а в 1955 году требование стерильности было включено в американскую фармакопею [7]. Первый офтальмологический препарат в ЛФ, отличной от истинного раствора, был создан и впоследствии коммерциализирован в 1950-х годах. Таким препаратом стала *суспензия* кортизона ацетата, что привело к расширению ассортимента данной группы ЛФ [8].

Следующим этапом стало открытие в 1982 году японскими исследователями S. Hosaka и др. эффективности и пролонгированного эффекта *глазных гелей* тимолола малеата на основе геллановой и ксантановой камедей [9]. В начале и середине 90-х годов XX века была доказана роль гелеобразователей в модифицированном высвобождении активных фармацевтических ингредиентов (АФИ) и увеличении комплаентности пациентов терапии с использованием таких препаратов [10]. Введение полимеров в состав офтальмологических препаратов позволило увеличить время контакта АФИ с поверхностью роговицы, что увеличило ее биодоступность. В 1997 году K. J. Sullivan и др. впервые отметили позитивную роль гелеобразователя *карбомера* в устранении синдрома сухого глаза [11].

СОВРЕМЕННЫЕ ВЕКТОРЫ РАЗРАБОТКИ ГЛАЗНЫХ ЛФ

Несмотря на широкий ассортимент офтальмологических ЛФ, перед современными исследователями стоит вопрос преодоления низкой биодоступности офтальмологических лекарственных препаратов (ЛП), которая составляет от 0,5 до 5 % [12]. Причиной этого является непродолжительный контакт ЛФ с конъюнктивой глаза при инстилляции, сложная анатомическая структура глаза, малая абсорбирующая поверхность роговицы и пофильность эпителия, метаболизм, ферментация, связывание АФИ с белками, содержащимися в слезной жидкости, а также

защитные механизмы: образование слез, мигание и поток вещества через носоглоточный канал [13]. Низкая емкость конъюнктивального мешка (приблизительно 30 мкл без моргания), всасывание из пальпебральной конъюнктивы (выстилающей внутреннюю сторону век) и защитные механизмы вызывают снижение концентрации АФИ и сокращают время, в течение которого ингредиент остается в месте абсорбции [14]. На биодоступность офтальмологических препаратов также влияют pH, химическая структура АФИ, ЛФ, используемый растворитель, осмоляльность, вязкость препарата [1, 12].

Офтальмологические системы доставки ЛС контактируют со слезной жидкостью и тканями глазной поверхности. Слезная жидкость (7 мкл) образует тонкий слой, состоящий из трех частей: наружного липидного слоя (200 Нм), водного слоя (3–7 мкм), содержащего муцины и другие растворимые белки, и муцинсодержащего гелевого слоя (1 мкм). Низкомолекулярные соединения проникают через роговицу и конъюнктиву путем пассивной диффузии (трансцеллюлярно и/или парацеллюлярно). В конъюнктиву могут проникать соединения с молекулярной массой до 5 кДа, тогда как склера допускает прохождение макромолекул с молекулярной массой до 100 кДа [12].

АССОРТИМЕНТ ГЛАЗНЫХ ЛФ

Офтальмологические ЛС для местного применения могут назначаться в виде аппликаций на кожу век, введения в конъюнктивальный мешок, инъекций в ткани глаза (переднюю и заднюю камеры, стекловидное тело) и окружающие ткани. Согласно ОФС «Глазные лекарственные формы» *к жидким ЛФ* для применения в офтальмологии относятся: капли, представляющие собой растворы/суспензии/эмульсии, растворы для промывания глаз (глазные примочки), растворы для субконъюктивального, парабульбарного и внутриглазного введения; к *мягким ЛФ*: глазные мази, глазные гели, глазные кремы; к *твердым ЛФ:* порошки и таблетки для приготовления глазных растворов, глазные пленки, глазные имплантаты.

В настоящее время на территории Российской Федерации зарегистрировано более 350 ЛП для применения в офтальмологии. 89 % препаратов представлены в ЛФ капель, 10 % приходится на долю мягких ЛФ, из которых 19 % приходится на долю глазных гелей.

Новые формы систем доставки, исследования которых активно ведутся в последние годы, включают в себя микроэмульсии, растворы наночастиц, многокомпонентные системы-носители, глазные пленки, линзы, коллагеновые экраны, а также так называемые гели *in situ* – растворы полимеров, гелеобразование которых происходит на слизистой оболочке [3, 4, 13, 14]. На фармацевтическом рынке США и Европы также присутствуют лекарственные композиции в форме офтальмологических микро-таблеток для закладывания за веко и офтальмологических спреев [15–17].

ГЛАЗНЫЕ КАПЛИ

Глазные капли являются старейшей и наиболее распространенной глазной ЛФ. При инстилляции глазных капель ЛС быстро всасывается из конъюнктивальной полости, при этом всасывание зависит от его растворимости, концентрации (растворы с высокой концентрацией всасываются быстрее) и pH. Основными недостатками глазных капель являются непродолжительное воздействие на слизистую оболочку, эвакуация ЛФ со слизистой и большой расход ЛП.

Одним из перспективных методов увеличения биодоступности АФИ в составе глазных капель является введение в их состав специфических пенетраторов, например циклодекстринов, краун-эфиров, хелатирующих агентов, сурфактантов и др. [18].

Циклодекстрины – это циклические олигосахариды, образующие комплексные соединения с АФИ, тем самым увеличивая их растворимость без изменения молекулярной структуры. Циклодекстрины позволяют удерживать гидрофобные ЛС в растворе и переносить их на поверхность биомембран [18, 19]. В офтальмологических препаратах оптимальная биодоступность АФИ достигается при концентрации циклодекстринов (<15 %) в растворе. Наиболее часто используемым циклодекстрином является 2-гидроксипропил-β-циклодекстрин, который не оказывает раздражающего действия. Разработаны и коммерциализированы глазные капли, содержащие комплексы дексаметазона и пилокарпина с 2-гидроксипропил-β-циклодекстрином – эти препараты хорошо переносятся и обеспечивают более высокую биодоступность по сравнению с обычными глазными каплями [18–21].

Краун-эфиры представляют собой синтетические циклические олигомеры этиленоксида, состоящие из связанных эфирных групп. Свое название краун-эфиры получили благодаря характерной форме молекулы. Эти соединения способны образовывать комплексы с ионами металлов, а также с нейтральными и ионными органическими молекулами, а их комплексы обладают способностью проникать через биологические мембраны. Амфифильность молекулы краун-эфиров делает их идеальными кандидатами для введения в состав офтальмологических систем доставки в качестве усилителей проницаемости. В работе Morrisonetal [22] изучали возможность применения краун-эфиров 12C4, 15C5 и 18C6 для использования в офтальмологических системах доставки рибофлавина, в результате чего растворимость АФИ увеличилась в водном растворе до 46 % *in vitro*, потенциально увеличивая проникновение рибофлавина в роговицу крупного рогатого скота [18, 22].

К потенциально перспективным носителям для использования в глазных каплях относятся также *микроэмульсии*. Микроэмульсии относительно просты в производстве, могут подвергаться стерилизации, являются кинетически стабильными коллоидными системами. Они широко используются в качестве

систем доставки благодаря их способности растворять как липофильные, так и гидрофильные ЛС, а также увеличивать биодоступность АФИ. Для создания микроэмульсий используются такие неионные ПАВ, как твины и спены (твин-80 и спен-60), являющиеся гипоаллергенными и нетоксичными сурфактантами, разрешенными для применения в офтальмологии. Клинические исследования показали эффективность и высокую биодоступность препаратов, применяемых в форме офтальмологических микроэмульсий. АФИ, для которых были разработаны микроэмульсионные глазные капли, – антибиотики хлорамфеникол, максифлоксацин, циклоспорин А, а также флурбипрофен [23–25].

Для увеличения биодоступности АФИ и защиты его от ферментов эпителия роговицы применяют также *липосомы*. Липосомы – сферические соединения, образующиеся в растворах АФИ и фосфолипидов, обычно состоящие, например, из фосфатидилхолина, стеариламина и различных концентраций холестерина или лецитина и α-L-дипальмитоилфосфатидилхолина. К преимуществам липосом относятся: биосовместимость, биоразлагаемость, амфифильные свойства и низкая токсичность. Эффективность доставки АФИ из липосом зависит от многих факторов, а именно: эффективности инкапсуляции, размера и заряда липосом, стабильности липосом в конъюнктивальном мешке и сродства к поверхности роговицы. Липосомы, заряженные положительно, по сравнению с заряженными отрицательно и нейтрально проявляют более высокую аффинность к отрицательно заряженной поверхности роговицы и мукогликопротеинов конъюнктивы, из-за чего они замедляют выведение АФИ из места применения. Для увеличения адгезии отрицательно и нейтрально заряженных липосом к поверхности роговицы или конъюнктивы предложено введение липосомных суспензий в муко-адгезивные гели или их комбинации с мукоадгезивными полимерами. В настоящее время офтальмологические препараты на основе липосом разработаны для таких АФИ, как ацикловир, пилокарпин, ацетазоламид, хлорамфеникол и ципрофлоксацин [25–29].

ГЛАЗНЫЕ МЯГКИЕ ЛФ

Мягкие глазные ЛФ предназначены для нанесения на конъюнктиву (мази и кремы), а также на веки и роговицу (гели). Мягкие ЛФ используют в офтальмологической практике для обеспечения местного действия – ЛФ востребованы для создания препаратов антибиотиков и гормональных препаратов, противовирусных, противогрибковых средств, препаратов регенерирующего действия и т. д. К недостаткам этих ЛФ можно отнести временное снижение остроты зрения после их нанесения.

Наиболее перспективной офтальмологической мягкой ЛФ являются гели. К их недостаткам можно отнести неудобство дозирования [1]. Применение гелей *in situ* позволяет сочетать удобство применения и новые технологии доставки жидких ЛФ с преимуществами, характерными для мягких ЛФ [3]. Гели *in situ* представляют собой вязкие жидкости, демонстрирующие способность осуществлять золь-гель-переход при воздействии внешних факторов, таких как соответствующий pH, температура и присутствие электролитов. Дозирование этой ЛФ проводится с использованием всех возможных вариантов упаковки жидких ЛФ, что обеспечит точность дозирования и удобство инстилляции. После аппликации на роговицу ЛФ меняет свои реологические характеристики, из жидкого переходя в вязко-пластичное состояние. Это свойство приводит к замедлению дренирования лекарств с поверхности роговицы и увеличению биодоступности АФИ. К полимерам, способным обеспечить средазависимый золь-гель-переход на слизистой оболочке глаза, относятся полоксамеры, геллановая и ксантановая камеди, соли альгиновой кислоты, ацетатфталат целлюлозы. Разработки составов гелей *in situ* ведутся для создания препаратов гидрохлорида ципрофлоксацина, малеататимолола, флуконазола, ацикловира и пилокарпина [30–32].

Геллановая камедь имеет большой потенциал в качестве эксципиента для создания систем офтальмологической доставки в смеси с другими полимерами благодаря увеличенному времени экспозиции препарата на слизистой и досказанной большей биодоступности АФИ [33]. Химическая модификация геллановой камеди (к примеру, метакрилирование) приводит к усилению терапевтического эффекта АФИ в составе системы доставки, как было показано L. E. Agibayeva et al. [34] в исследовании *in vivo* систем доставки гидрохлорида пилокарпина, содержащими геллановую камедь и ее метакрилированные производные.

Еще одним перспективным направлением развития глазных гелей является включение в состав микро-, нано- или микро-нано-носителей. Благодаря этой комбинации удается добиться пролонгированного и контролируемого высвобождения, увеличения биодоступности и защитить АФИ от ферментативного метаболизма, присутствующего на слизистой оболочке глаза. Используя положительно заряженные биоадгезивные полимеры, можно добиться усиления взаимодействия с отрицательными зарядами на поверхности роговицы и для увеличения времени прекорнеального пребывания и абсорбции препарата [35–37]. Например, показано, что наночастицы, включенные в гели, изготовленные из хитозана или поли-ε-капролактона, показали увеличение биодоступности целекоксиба в 25 раз по сравнению с суспензией целекоксиба у крыс. Кроме того, увеличивалась концентрация целекоксиба как в передних, так и в задних сегментах глаза [37]. Гидрогель карбомера 934 с наночастицами пропрофена из полиэфира полилактигликолида показал значительное увеличение проницаемости роговицы и меньшее раздражающее действие по сравнению с коммерческими каплями пророфена [36].

ГЛАЗНЫЕ ПЛЕНКИ

Глазные пленки (*ocularinserts*) – общепринятый современными фармакопеями термин, объединяющий широкий ассортимент твердых ЛФ, предназначенных к введению в конъюктивальную полость. В частности, к глазным пленкам относятся глазные линзы, коллагеновые экраны, глазные терапевтические системы [14].

В качестве ЛФ пленки известны с 60-х годов XX века [38]. В СССР сотрудниками Всесоюзного научно-исследовательского и испытательного института медицинской техники совместно с сотрудниками Московского НИИ глазных болезней им. Гельмгольца были созданы и успешно апробированы глазные лекарственные пленки с сульфапиридазином, неомицина сульфатом, канамицином и другими АФИ. Пленки с пилокарпином, зарегистрированные в СССР в 1980 году, обладали пролонгированным гипотензивным действием, хорошо переносились пациентами за счет небольшого размера и имели преимущества перед глазными каплями пилокарпина [39].

Глазные пленки менее восприимчивы к физиологическим защитным механизмам глаза, таким как отток через носоглоточный канал, способны оставаться в конъюнктивальном мешке на более длительный период по сравнению с традиционными жидкими и мягкими глазными ЛФ, более стабильны. Их несомненными преимуществами являются также точность дозирования, возможность пролонгированного высвобождения АФИ и минимизирование системного эффекта и, как следствие, системного побочного действия. Более того, их использование позволяет снизить частоту применения препарата, а также нечёткость зрения, характерную для применения мягких офтальмологических ЛФ. Высвобождение АФИ из глазных пленок осуществляется благодаря равномерной диффузии из пленки в слезную жидкость с постоянной скоростью в течение заданного времени. К недостаткам глазных пленок можно отнести ощущение постороннего тела в глазу при их введении, трудности при введении ЛФ, возможность незаметного выведения пленки из глаза. Применение глазных пленок требует специального инструктажа и обучения пациентов [14, 38].

На разработке систем доставки в форме глазных пленок сфокусированы исследования ведущих компаний, специализирующихся на офтальмологических препаратах (Alcon, Bausch & Lomb Incorporated, Jonson & Jonson). Современные коммерциализированные разработки представлены коллагеновыми экранами (или раствором колласом), глазными пленками на основе производных целлюлозы для лечения синдрома сухого глаза, глазными терапевтическими системами или глазными линзами [14]. Глазная пленка Lacrisert® состоит из матрицы на основе гидроксипропилцеллюлозы. После введения в конъюнктивальный мешок пленка поглощает влагу из конъюнктивы и роговицы, образуя гидрофильный слой, который стабилизирует и утолщает слезную пленку и увлажняет роговицу. Действие препарата длится до 24 часов, а специальная блистерная упаковка позволяет производить стерильную пленку без добавления консервантов [40].

Коллагеновые экраны разработаны из свиной склеры, коллаген которой имеет высокое сходство с роговицей человека. Коллагеновые экраны хранятся в вакуумной упаковке и гидратируются перед введением в конъюнктивальную полость. Коллагеновые экраны могут быть носителями антибиотиков (гентамицин), противовоспалительных ЛС (дексаметазон) или противовирусных средств. По результатам исследований *in vivo* и клинических исследований по сравнению с глазными каплями использование коллагеновых экранов позволило получить более высокую концентрацию ЛС в роговице [13].

В последние годы все большее развитие получает использование *контактных линз* в качестве систем доставки лекарств [41–43]. В исследовании S. Gause et al. [41] с помощью математического моделирования была показана целесообразность использования контактных линз с АФИ и увеличение биодоступности на 50 % по сравнению с инстилляцией глазных капель. Разработаны контактные линзы с тимололом, дорзоламидом и витамином Е как отдельно, так и в комбинации [44]. В работе Д. К. Наплекова с соавторами [45] рассматриваются алгоритмы изготовления растворов АФИ для нагрузки контактных линз и использования их в качестве систем доставки на примере раствора гиалуроната натрия.

ГЛАЗНЫЕ ИМПЛАНТАТЫ

Имплантаты представляют собой стерильную ЛФ, состоящую из полимерного матрикса с равномерно распределенным в нем АФИ, которое высвобождается в месте имплантации в течение заданного времени. Различают биодеградируемые и небиодеградируемые имплантаты. Продолжительность высвобождения АФИ из биодеградируемых имплантатов варьируется от 35 дней до 12 месяцев. Материалом для производства биодеградируемых имплантатов часто являются алифатические полиэфиры полигликолевой и полимолочной кислот и их сополимеров [46]. Небиодеградируемые имплантаты удаляются после окончания высвобождения АФИ для предотвращения их фиброзирования и инкапсулирования в полости глаза. В качестве основы матрикса таких имплантатов часто используются поливиниловый спирт, этивиниацетат, полибутилметакрилат, силикон и др. [46]. Имплантаты получают методом экструзии расплава или прямого прессования в матрицах различной формы. Как правило, глазные имплантаты покрывают оболочкой из полимерной основы, регулирующей высвобождение АФИ [46]. На базе исследовательского центра Макклая в Белфасте (Великобритания) разработан глазной интравитреальный имплантат OcuLief™ [42, 43], представляющий собой матрикс *in situ*, сшивка которого происходит после введения жидкого препара-

та в заднюю камеру глаза под действием направленного УФ-излучения.

OcuLief™ предназначен для лечения диабетической ретинопатии, возрастной макулярной дегенерации и диабетического макулярного отека путем длительного высвобождения антисосудистых эндотелиальных факторов роста или кортикостероидов в течение 4–6 месяцев и более [47].

ВИДЫ УПАКОВКИ ГЛАЗНЫХ ЛФ

Из-за высокой распространенности офтальмологических заболеваний, широкого применения глазных ЛФ, а также стоящей проблеме снижения микробной контаминации, точности дозирования и снижения процента ошибок при инстилляции, разработка инновационных видов упаковки глазных ЛФ особенно актуальна.

Для упаковки глазных капель традиционно используются флаконы-капельницы из стекла или полимерных материалов. Стеклянный флакон, снабженный стеклянной пипеткой-дозатором, широко использующийся в качестве фармацевтической упаковки капель в конце XX века, в настоящее время практически не применяется ввиду доказанной высокой степени вторичной контаминации через кончик стеклянного дозатора. Несмотря на преимущества стеклянной упаковки, себестоимость стеклянного флакона-капельницы существенно выше, чем аналогичной полимерной упаковки, полученной по ресурсосберегающей технологии BFS (Blow – Fill – Seal: выдув – наполнение – запайка). Многодозовые стеклянные и полимерные флаконы для глазных капель могут иметь различный объем, дизайн и конструкцию капельницы, контроль первого вскрытия, однако существенным недостатком такой упаковки будет потеря стерильности продукта после вскрытия и его вторичная контаминация. Также многодозовые капельницы не всегда могут обеспечить точность дозирования препарата пациентом. Малый срок хранения в открытом состоянии, а также многочисленные ошибки при инстилляции зачастую приводят к тому, что ЛФ в многодозовых флаконах не используется пациентом полностью и утилизируется.

Проблему потери стерильности препарата можно решить путем использования однодозовой упаковки, полученной из полимерных материалов по технологии BFS. Однако однодозовая упаковка глазных капель не решает в полной мере проблему точности дозирования препарата, так как из однодозовой капельницы невозможно извлечь 100 % продукции. Производителю приходится прибегать к перенаполнению упаковки, что ведет к увеличению себестоимости единицы продукции. Кроме того, по сравнению с многодозовым флаконом-капельницей однодозовые капельницы в упаковке занимают гораздо больший объем и менее удобны для хранения и транспортировки.

Порошки для приготовления глазных капель, как и другие стерильные твердые ЛФ, упаковывают в стеклянные флаконы, укупоренные резиновой пробкой и алюминиевым колпачком под обкатку. К использованию порошков прибегают в случае фармацевтической несовместимости компонентов или малой стабильности раствора при хранении.

Глазные пленки упаковывают в блистерную или контурно-ячеистую упаковку, внутри упаковки ЛФ, в зависимости от биоразлагаемости, находится под вакуумом или в изотоническом растворе. Для снижения риска микробной контаминации при введении глазной пленки в комплекте с первичной упаковкой прилагается аппликатор.

Тубы для глазных мягких ЛФ, как правило, имеют удлиненную насадку, позволяющую вводить препарат в конъюктивальную полость или в конъюктивальный мешок бесконтактным методом. Однако процент вторичной контаминации при использовании мягких ЛФ оценивается как высокий.

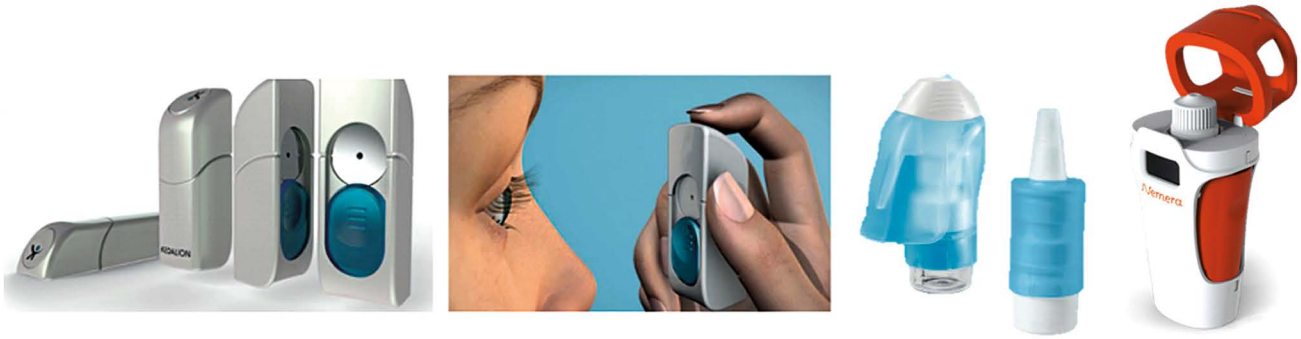
Очевидные недостатки однодозовой упаковки привели к необходимости модификации традиционных многодозовых флаконов-капельниц и защиты продукта от вторичной микробной контаминации. Были разработаны полимерные флаконы-капельницы, снабженные клапаном, контролирующим отсутствие обратного забора жидкости, насадкой с антибактериальными элементами (чаще используется обработка ионами серебра) и встроенным стерилизующим фильтром для воздуха (рисунок 1). При сдавливании полимерного флакона под давлением внутреннего воздуха происходит открытие клапана, доза ЛФ в виде капли проходит через насадку с антибактериальным покрытием и собирается на наконечнике. После окончания компрессии воздух проходит через стерилизующий фильтр и восполняет разность давлений вне и внутри упаковки. В настоящее время полимерные флаконы-капельницы такого типа производят многие компании, включая Aptarpharma (Швейцария), Nemera (Франция) и др. [43, 44]. Контроль за правильностью инстилляции, минимизирующий или исключающий потерю дозы, а также контроль соблюдения точности дозирования реализуется с помощью инновационных систем доставки жидких офтальмологических ЛФ (рисунок 2). Так, работа системы AcuStream® реализуется за счет специального устройства, распыляющего жидкую ЛФ на слизистую оболочку глазного яблока. Направленность факела распыления, дисперсность капельной фазы и точность дозирования обеспечивают высокую биодоступность ЛФ [50].

Компания Nemera предложила систему Novelia®, включающую полимерный флакон-капельницу Novelia®, снабженный клапаном с защитой от вторичной контаминации. Благодаря аппликатору-насадке, соответствующему анатомическому строению глазницы, минимизируется процент ошибочных инстилляций, а объем дозы и необходимое для его получения давление на инжекторе создается автоматически и управляется программой со смартфона [51].

Поиск оптимальных решений для введения жидких глазных ЛФ, обеспечения их качества на протяжении всего срока годности продолжается и по-прежнему является актуальной задачей.

Рисунок 1. Принцип работы и примеры многодозовых флаконов с использованием стерилизующей фильтрации [48–49]

Figure 1. Principle of operation and examples of multi-dose vials using sterilizing filtration [48–49]



1 2 3

Рисунок 2. Инновационные системы контроля дозирования глазных капель:

1 – система AcuStream® (Kedalion, США); 2 – мультидозовая офтальмологическая система (Aerpump, Германия); 3– мультидозовая система, управляемая со смартфона e-Novelia® (Nemera, Франция) [50–51]

Figure 2. Innovative control systems for dosing eye drops:

1 – AcuStream® system (Kedalion, USA); 2 – multi-dose ophthalmic system (Aerpump, Germany); 3 – multi-dose system controlled from a smartphone e-Novelia® (Nemera, France) [50–51]

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящее время большая часть научных исследований по разработке офтальмологических систем доставки посвящена получению ЛФ, способных поддерживать постоянную концентрацию АФИ в ткани-мишени, обеспечивающих транспорт АФИ к ним. Это достигается использованием современных достижений в области нанотехнологий и химии полимеров. Получают жидкие и мягкие ЛФ с использованием липосом и наночастиц в качестве систем доставки, введением в состав различных пенетраторов. Активно разрабатываются и изучаются полимерные носители, такие как пленки, линзы и имплантаты. Развитие современных технологических подходов открывает новые возможности для терапии широкого круга офтальмологических заболеваний за счет снижения побочных эффектов, часто индуцируемых собственной токсичностью молекул ЛП, снижения частоты вводимой дозы и поддержания фармакологического профиля ЛП. Таким образом, использование современных офтальмологических систем доставки способно существенно ограничить применение инвазивных методов лечения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Анурова М. Н., Бахрушина Е. О., Лапик И. В., Кречетов С. П. Современные аспекты создания глазных лекарственных форм: определение реологических оптимумов офтальмологических гелей. *Разработка и регистрация лекарственных средств.* 2017;21(4):64–70.
2. Королёва И. А., Оганезова Ж. Г. Терапия хронических заболеваний в офтальмологии: вопросы комплаентности. *РМЖ. Клиническая офтальмология.* 2016;16(1):59-63.
3. Wu Y., Liu Y., Li X., Kebebe D., Zhang B., Ren J., Lu J., Li J., Du S., Liu Zh. Research Progress of In-Situ Gelling Ophthalmic Drug Delivery System.*Asian J Pharm Sci.* 2019:14(1):1–15. DOI: 10.1016/j.ajps.2018.04.008.
4. Esteban-Pérez S., Bravo-Osuna I., Andrés-Guerrero V., Molina-Martínez I. T., Herrero-Vanrell T. R. Microparticles Potential for Ophthalmic Drug Delivery. *Curr Med Chem.* 2020;27(4):570–582. DOI: 10.2174/0929867326666190905150331.
5. Perez-Cambrodi R. J., Pinero D. P., Mavrou A., Cervino A., Brautase R., Murube del Castillo J. Seals in the Roman Empire. *Acta Med Hist Adriat.* 2013;11(1):89–100.

6. King R. E. Dispensing of Medication, 9th ed. Mack Publishing Co.
7. Alcon. Available at: https://www.alcon.com/about-us#history. Accessed 28.06.2020.
8. Jani R., Gan O., Ali Y., Rodstrom R., Hancock S. Ion Exchange Resins for Ophthalmic Delivery. *J Ocul Pharmacol.* 1994;10(1):57–67. DOI: 10.1089/jop.1994.10.57.
9. Hosaka S., Ozawa H., Tanzawa H., Kinitomo T., Nichols R. L. Vivo Evaluation of Ocular Inserts of Hydrogel Impregnated with Antibiotics for Trachoma Therapy, Basic Research Laboratories and the Department of Microbiology. Harvard School of Public Health. *Medicine. Biomaterials*.1982. DOI:10.1016/0142-9612(83)90022-4.
10. Gressel P. D., Roehrs R. E. Ophthalmic carboxy vinyl polymer gel for dry eye syndrome. US Patent 5075104. 1991.
11. Sullivan L. J., Mc Currach F., Lee S., Taylor H. R., Rolando M., Marechal-Courtois C., Creuzot-Garcher C., Easty D. L., Karabatsas C., Bingh Hoh M., Faschinger C., Laroche L. Efficacy and Safety of 0.3 % Carbomer Gel Compared to Placebo in Patients With Moderate-To-Severe Dry Eye Syndrome. *Ophthalmology.* 1997;104(9):1402–1408. DOI: 10.1016/s0161-6420(97)30124-9.
12. Subrizi A., Del Amo E. M., Korzhikov-Vlakh V., Tennikova T., Ruponen M., Urtti A. Design principles of ocular systems: importance ofpayload, release rate, and material properties. *Drug Discov Today*. 2019;24(8):1446–1457. DOI: 10.1016/j.drudis.2019.02.001.
13. Nayak K., Misra M. A Review on Recent Drug Delivery Systems for Posterior Segment of Eye. *Biomed Pharmacother.* 2018;107:1564–1582. DOI: 10.1016/j.biopha.2018.08.138.
14. Pahuja P., Arora S., Pawar P. Ocular drug delivery system: a reference to natural polymers. *Expert Opinion on Drug Delivery*. 2012;9(7):837–861.
15. Moosa R. M., Choonara Y. E., du Toit L. C., Kumar P., Carmichael T., Tomar L. K., Tyagi Ch., Pillay V. A Review of Topically Administered Mini-Tablets for Drug Delivery to the Anterior Segment of the Eye. *J Pharm Pharmacol*. 2014;66(4):490–506. DOI: 10.1111/jphp.12131.
16. Mortazavi S. A., Jafariazar Z., Ghadjahani Y., Mahmoodi H., Mehtarpour F. Formulation and In-vitro Characterization of Sustained Release Matrix Type Ocular Timolol Maleate Mini-Tablet. *Iran J Pharm Res*. 2014;13(1):19–27.
17. Hylex®. Available at: https://www.brillpharma.com/hylex-spray-ocular/ Accessed 28.06.2020.
18. Moiseev R. V., Morrison P. W. J., Steele F., Khutoryanskiy V. V. Penetration Enhancers in Ocular Drug Delivery. *Pharmaceutics*. 2019;11(7):321. DOI: 10.3390/pharmaceutics11070321.
19. Федорова П. Ю., Андресон Р. К., Алехин Е. К., Усанов Н. Г. Природные циклические олигосахариды – циклодекстрины, в системах доставки лекарств. *Медицинский вестник Башкортостана.* 2011;6(4):125–131.
20. Loftsson Th., Stefánsson E. Cyclodextrins in Eye Drop Formulations: Enhanced Topical Delivery of Corticosteroids to the Eye. A*cta Ophthalmol Scand*. 2002;80(2):144–50. DOI: 10.1034/j.1600-0420.2002.800205.x.
21. Abdelkader H., Fathalla Z., Moharram H., Ali T. F. S., Pierscionek B. Cyclodextrin Enhances Corneal Tolerability and Reduces Ocular Toxicity Caused by Diclofenac Oxid. *Med Cell Longev*. 2018;13:5260976. DOI: 10.1155/2018/5260976.
22. Morrison P. W. J., Porfiryeva N. N., Chahal S., Salakhov I. A., Lacourt Ch., Semina I. I., Moustafine R. I., Khutoryanskiy V. V. Crown Ethers: Novel Permeability Enhancers for Ocular Drug Delivery? *Mol. Pharm.* 2017;14(10):3528–3538. DOI: 10.1021/acs.molpharmaceut.7b00556.
23. Ibrahim M. M., Maria D. N., Mishra S. R., Guragain D., Wang X. D., Jablonski M. M. Once Daily Pregabalin Eye Drops for Management of Glaucoma. *ACS Nano.* 2019;13(12):13728–13744. DOI: 10.1021/acsnano.9b07214.
24. Dubald M. S. Bourgeois V. Andrieu. Ophthalmic Drug Delivery Systems for Antibiotherapy. *A Review. Pharmaceutics* 2018;10(1):10. DOI: 10.3390/pharmaceutics10010010.
25. Honda M., Asai T., Oku N., Araki Y., Tanaka M., Ebihara N. Liposomes and Nanotechnology in Drug Development: Focus on Ocular Targets. *Int J Nanomedicine.* 2013;8:495–503. DOI: 10.2147/IJN.S30725.
26. Ebrahim Sh., Peyman Gh. A., Lee P. J. Applications of Liposomes in Ophthalmology. *Surv Ophthalmol*. 2005;50(2):167–82. DOI: 10.1016/j.survophthal.2004.12.006.
27. Kamaleddin M. A. Nano-ophthalmology: Applications and Considerations. *Nanomedicine.* 2017;13(4):1459–1472. DOI: 10.1016/j.nano.2017.02.007.
28. Tsai Ch. H., Wang P. Y., Lin I. Ch., Huang H., Liu Ch. H., Tseng Ch. L. Ocular Drug Delivery: Role of Degradable Polymeric Nanocarriers for Ophthalmic Application. *Int J Mol Sci.* 2018;19(9):2830. DOI: 10.3390/ijms19092830.
29. Obiedallah M. M., Abdel-Mageed A. M., Elfaham T. H. Ocular Administration of Acetazolamide Microsponges in Situ Gel Formulations. *Saudi Pharm J.* 2018;26(7):909–920. DOI: 10.1016/j.jsps.2018.01.005.
30. Soliman K. A., Ullah K., Shah A., Jones D. V., Singh T. R. R. Poloxamer-based in Situ Gelling Thermoresponsive Systems for Ocular Drug Delivery Applications. *Drug Discov Today.* 2019;24(8):1575–1586. DOI: 10.1016/j.drudis.2019.05.036.
31. Wang Q., Sun Ch., Xu B., Tu J., Shen J. Synthesis, Physicochemical Properties and Ocular Pharmacokinetics of Thermosensitive in Situ Hydrogels for Ganciclovir in Cytomegalovirus Retinitis. *Treatment Drug Deliv.* 2018;25(1):59–69. DOI: 10.1080/10717544.2017.1413448.
32. Singh R. B., Ichhpujani P., Thakur S., Jindal S. Promising thera peuticdrugdeliverysystemsfor glaucoma: a comprehensive review. *Ther Adv Ophthalmol.* 2020;12:2515841420905740. DOI: 10.1177/2515841420905740.
33. Palumbo F. S., Federico S., Pitarresi G., Fiorica C., Giammona G. Gellan gum-based delivery systems of therapeutic agents and cells. *Carbohydr Polym*. 2020. 1;229:115430. DOI: 10.1016/j.carbpol.2019.115430.
34. Agibayeva L. E., Kaldybekov D. B., Porfiryeva N. N., Garipova V. R., Mangazbayeva R. A., Moustafine R. I., Semina I. I., Mun G. A., Kudaibergenov S. E., Khutoryanskiy V. V. Gellan gum and its methacrylated derivatives as *in situ* gelling mucoadhesive formulations of pilocarpine: *In vitro* and *in vivo* studies. *Int. J. Pharm*. 2020;577:119093. DOI:10.1016/j.ijpharm.2020.119093.
35. Souto E. B., Dias-Ferreira J., López-Machado A., Ettcheto M., Cano A., Camins Espuny A., Espina M., Garcia M. L., Sánchez-López E. Advanced Formulation Approaches for Ocular Drug Delivery: State-Of-The-Art and Recent Patents. *Pharmaceutics*. 2019;11(9):460. DOI: 10.3390/pharmaceutics11090460.
36. Lynch C., Kondiah P. P. D., Choonara Y. E., du Toit L. C., Ally N., Pillay V. Advances in Biodegradable Nano-Sized Polymer-Based Ocular Drug Delivery. *Polymers*. 2019;11(8):1371. DOI: 10.3390/polym11081371.
37. Mazet R., Yaméogo J. B. G., Wouessidjewe D., Choisnard L., Gèze A. Recent Advances in the Design of Topical Ophthalmic Delivery Systems in the Treatment of Ocular Surface Inflammation and Their Biopharmaceutical Evaluation. *Pharmaceutics.* 2020;12(6):570–586. DOI: 10.3390/pharmaceutics12060570.
38. Азнабаев М. Т., Азаматова Г. А., Гайсина Г. Я. Глазные лекарственные пленки в профилактике инфекционно-воспалительных осложнений. *Саратовский научно-медицинский журнал.* 2018;14(4):933–938.
39. Приказ Минздрава СССР от 13.10.1975 № 933 «О разрешении к медицинскому применению новых лекарственных средств».
40. McDonald M., D'Aversa G., Perry H. D., Wittpenn J. R., Nelinson D. J. Correlating Patient-Reported Response to Hydroxypropyl Cellulose Ophthalmic Insert (LACRISERT®) Therapy With Clinical Outcomes: Tools for Predicting Response *Curr Eye Res*. 2010;35(10):880–887. DOI: 10.3109/02713683.2010.495811.
41. Gause S., Hsu K. H., Shafor Ch., Dixon Ph., Powell C. K., Chauhan A. Mechanistic Modeling of Ophthalmic Drug Delivery to the Anterior Chamber by Eye Drops and Contact Lenses Adv Colloid *Interface Sci.* 2016;233:139–154. DOI: 10.1016/j.cis.2015.08.002.
42. Alvarez-Lorenzo C., Anguiano-Igea S., Varela-García A., Vivero-Lopez M., Concheiro A. Bioinspired Hydrogels for Drug-Eluting Contact Lenses.*Acta Biomater.* 2019;15(84):49–62. DOI: 10.1016/j.actbio. 2018.11.020.
43. Maulvi F. A., Soni T. G., Shah D. O. A review on therapeutic contact lenses for ocular drug delivery. *Drug Deliv.* 2016;23(8):3017–3026. DOI: 10.3109/10717544.2016.1138342.

44. Cegielska O., Sajkiewicz P. Targeted Drug Delivery Systems for the Treatment of Glaucoma: Most Advanced Systems Review. *Polymers (Basel).* 2019;11(11):17–42. DOI: 10.3390/polym11111742.
45. Наплеков Д. К., Жилякова Е. Т., Малютина А. Ю., Бондарев А. В., Демина Н. Б., Новиков О. О., Абрамович Р. А. Новый подход к доставке лекарственных средств в офтальмологической практике: разработка композитного офтальмологического раствора для лекарственной нагрузки мягких контактных линз. *Разработка и регистрация лекарственных средств*. 2020;9(4):59–64. DOI: 10.33380/2305-2066-2020-9-4-59-64.
46. Vision in the future. Available at: https://www.revanatx.com. Accessed 29.06.2020.
47. Thakur R., Jones D. Biodegradable implants for sustained intraocular delivery of small and large molecules. *Ondrug Delivery.* 2018;82:28–31.
48. Birghoff M. Deliveryng of the growing need for topical preservative-free ophthalmic treatmens. *Ondrug Delivery.* 2020;104:8–13.
49. Davidson Z. Developing an efficient ophthalmic device combination product. *OndrugDelivery.* 2020;104:16–19.
50. Noymer P., Ivri I., Quintana R., Blumenkranz M. Acustream™: Bringing topical ophthalmic drugs delivery intro the modern era. *OndrugDelivery.* 2019;94:32–35.
51. Kraus R., Woesthuis W. Advanced drugs delivery for dry eye treatment. *Ondrug Delivery.* 2020;104:4–7.

REFERENCES

1. Anurova M. N., Bakhrushina E. O., Lapik I. V., Krechetov S. P. The Determination of the rheological optimum of ophthalmic gels. modern aspects of the ophthalmic dosage forms development. *Razrabotka i registratsiya lekarstvennykh sredstv = Drug development & registration*. 2017;21(4):64–70. (In Russ.).
2. Koroleva I. A., Oganezova J. G. Treatment of chronic eye diseases: compliance issues. RMZH. *Klinicheskaya oftal'mologiya = Russian Journal of Clinical Ophthalmology.* 2016;16(1):59-63. (In Russ.).
3. Wu Y., Liu Y., Li X., Kebebe D., Zhang B., Ren J., Lu J., Li J., Du S., Liu Zh. Research Progress of In-Situ Gelling Ophthalmic Drug Delivery System.*Asian J Pharm Sci.* 2019:14(1):1–15. DOI: 10.1016/j.ajps.2018.04.008.
4. Esteban-Pérez S., Bravo-Osuna I., Andrés-Guerrero V., Molina-Martínez I. T., Herrero-Vanrell T. R. Microparticles Potential for Ophthalmic Drug Delivery. *Curr Med Chem*. 2020;27(4):570–582. DOI: 10.2174/0929867326666190905150331.
5. Perez-Cambrodi R. J., Pinero D. P., Mavrou A., Cervino A., Brautase R., Murube del Castillo J. Seals in the Roman Empire. *Acta Med Hist Adriat*. 2013;11(1):89–100.
6. King R. E. Dispensing of Medication, 9th ed. Mack Publishing Co.
7. Alcon. Available at: https://www.alcon.com/about-us#history. Accessed 28.06.2020.
8. Jani R., Gan O., Ali Y., Rodstrom R., Hancock S. Ion Exchange Resins for Ophthalmic Delivery. *J Ocul Pharmacol.* 1994;10(1):57–67. DOI: 10.1089/jop.1994.10.57.
9. Hosaka S., Ozawa H., Tanzawa H., Kinitomo T., Nichols R. L. Vivo Evaluation of Ocular Inserts of Hydrogel Impregnated with Antibiotics for Trachoma Therapy, Basic Research Laboratories and the Department of Microbiology. Harvard School of Public Health. *Medicine. Biomaterials*.1982. DOI:10.1016/0142-9612(83)90022-4.
10. Gressel P. D., Roehrs R. E. Ophthalmic carboxy vinyl polymer gel for dry eye syndrome. US Patent 5075104. 1991.
11. Sullivan L. J., Mc Currach F., Lee S., Taylor H. R., Rolando M., Marechal-Courtois C., Creuzot-Garcher C., Easty D. L., Karabatsas C., Bingh Hoh M., Faschinger C., Laroche L. Efficacy and Safety of 0.3 % Carbomer Gel Compared to Placebo in Patients With Moderate-To-Severe Dry Eye Syndrome. *Ophthalmology.* 1997;104(9):1402–1408. DOI: 10.1016/s0161-6420(97)30124-9.
12. Subrizi A., Del Amo E. M., Korzhikov-Vlakh V., Tennikova T., Ruponen M., Urtti A. Design principles of ocular systems: importance ofpayload, release rate, and material properties. *Drug Discov Today.* 2019;24(8):1446–1457. DOI: 10.1016/j.drudis.2019.02.001.
13. Nayak K., Misra M. A Review on Recent Drug Delivery Systems for Posterior Segment of Eye. *Biomed Pharmacother.* 2018;107:1564–1582. DOI: 10.1016/j.biopha.2018.08.138.
14. Pahuja P., Arora S., Pawar P. Ocular drug delivery system: a reference to natural polymers. *Expert Opinion on Drug Delivery.* 2012;9(7):837–861.
15. Moosa R. M., Choonara Y. E., du Toit L. C., Kumar P., Carmichael T., Tomar L. K., Tyagi Ch., Pillay V. A Review of Topically Administered Mini-Tablets for Drug Delivery to the Anterior Segment of the Eye. *J Pharm Pharmacol.* 2014;66(4):490–506. DOI: 10.1111/jphp.12131.
16. Mortazavi S. A., Jafariazar Z., Ghadjahani Y., Mahmoodi H., Mehtarpour F. Formulation and In-vitro Characterization of Sustained Release Matrix Type Ocular Timolol Maleate Mini-Tablet. *Iran J Pharm Res.* 2014;13(1):19–27.
17. Hylex®. Available at: https://www.brillpharma.com/hylex-spray-ocular/ Accessed 28.06.2020.
18. Moiseev R. V., Morrison P. W. J., Steele F., Khutoryanskiy V. V. Penetration Enhancers in Ocular Drug Delivery. *Pharmaceutics*. 2019;11(7):321. DOI: 10.3390/pharmaceutics11070321.
19. Fyodorova P. Yu., Andreson R. K., Alyekhin Ye. K., Usanov N. G. Natural cyclic oligosaccharides – cyclodextrins, in drug delivery systems. *Medicinskij vestnik Bashkortostana = Bashkortostan Medical Journal.* 2011;6(4):125–131. (In Russ.).
20. Loftsson Th., Stefánsson E. Cyclodextrins in Eye Drop Formulations: Enhanced Topical Delivery of Corticosteroids to the Eye. A*cta Ophthalmol Scand.* 2002;80(2):144–50. DOI: 10.1034/j.1600-0420.2002.800205.x.
21. Abdelkader H., Fathalla Z., Moharram H., Ali T. F. S., Pierscionek B. Cyclodextrin Enhances Corneal Tolerability and Reduces Ocular Toxicity Caused by Diclofenac Oxid. *Med Cell Longev.* 2018;13:5260976. DOI: 10.1155/2018/5260976.
22. Morrison P. W. J., Porfiryeva N. N., Chahal S., Salakhov I. A., Lacourt Ch., Semina I. I., Moustafine R. I., Khutoryanskiy V. V. Crown Ethers: Novel Permeability Enhancers for Ocular Drug Delivery? *Mol. Pharm.* 2017;14(10):3528–3538. DOI: 10.1021/acs.molpharmaceut.7b00556.
23. Ibrahim M. M., Maria D. N., Mishra S. R., Guragain D., Wang X. D., Jablonski M. M. Once Daily Pregabalin Eye Drops for Management of Glaucoma. *ACS Nano.* 2019;13(12):13728–13744. DOI: 10.1021/acsnano.9b07214.
24. Dubald M. S. Bourgeois V. Andrieu. Ophthalmic Drug Delivery Systems for Antibiotherapy. *A Review. Pharmaceutics* 2018;10(1):10. DOI: 10.3390/pharmaceutics10010010.
25. Honda M., Asai T., Oku N., Araki Y., Tanaka M., Ebihara N. Liposomes and Nanotechnology in Drug Development: Focus on Ocular Targets. *Int J Nanomedicine.* 2013;8:495–503. DOI: 10.2147/IJN.S30725.
26. Ebrahim Sh., Peyman Gh. A., Lee P. J. Applications of Liposomes in Ophthalmology. *Surv Ophthalmol*. 2005;50(2):167–82. DOI: 10.1016/j.survophthal.2004.12.006.
27. Kamaleddin M. A. Nano-ophthalmology: Applications and Considerations. *Nanomedicine.* 2017;13(4):1459–1472. DOI: 10.1016/j.nano.2017.02.007.
28. Tsai Ch. H., Wang P. Y., Lin I. Ch., Huang H., Liu Ch. H., Tseng Ch. L. Ocular Drug Delivery: Role of Degradable Polymeric Nanocarriers for Ophthalmic Application. *Int J Mol Sci.* 2018;19(9):2830. DOI: 10.3390/ijms19092830.
29. Obiedallah M. M., Abdel-Mageed A. M., Elfaham T. H. Ocular Administration of Acetazolamide Microsponges in Situ Gel Formulations. *Saudi Pharm J.* 2018;26(7):909–920. DOI: 10.1016/j.jsps.2018.01.005.
30. Soliman K. A., Ullah K., Shah A., Jones D. V., Singh T. R. R. Poloxamer-based in Situ Gelling Thermoresponsive Systems for Ocular Drug Delivery Applications. *Drug Discov Today.* 2019;24(8):1575–1586. DOI: 10.1016/j.drudis.2019.05.036.
31. Wang Q., Sun Ch., Xu B., Tu J., Shen J. Synthesis, Physicochemical Properties and Ocular Pharmacokinetics of Thermosensitive in Situ Hydrogels for Ganciclovir in Cytomegalovirus Retinitis. *Treatment Drug Deliv.* 2018;25(1):59–69. DOI: 10.1080/10717544.2017.1413448.
32. Singh R. B., Ichhpujani P., Thakur S., Jindal S. Promising thera peuticdrugdeliverysystemsfor glaucoma: a comprehensive review. *Ther Adv Ophthalmol.* 2020;12:2515841420905740. DOI: 10.1177/2515841420905740.

33. Palumbo F. S., Federico S., Pitarresi G., Fiorica C., Giammona G. Gellan gum-based delivery systems of therapeutic agents and cells. *Carbohydr Polym*. 2020. 1;229:115430. DOI: 10.1016/j.carbpol.2019.115430.
34. Agibayeva L. E., Kaldybekov D. B., Porfiryeva N. N., Garipova V. R., Mangazbayeva R. A., Moustafine R. I., Semina I. I., Mun G. A., Kudaibergenov S. E., Khutoryanskiy V. V. Gellan gum and its methacrylated derivatives as *in situ* gelling mucoadhesive formulations of pilocarpine: *In vitro* and *in vivo* studies. *Int. J. Pharm*. 2020;577:119093. DOI:10.1016/j.ijpharm.2020.119093.
35. Souto E. B., Dias-Ferreira J., López-Machado A., Ettcheto M., Cano A., Camins Espuny A., Espina M., Garcia M. L., Sánchez-López E. Advanced Formulation Approaches for Ocular Drug Delivery: State-Of-The-Art and Recent Patents. *Pharmaceutics*. 2019;11(9):460. DOI: 10.3390/pharmaceutics11090460.
36. Lynch C., Kondiah P. P. D., Choonara Y. E., du Toit L. C., Ally N., Pillay V. Advances in Biodegradable Nano-Sized Polymer-Based Ocular Drug Delivery. *Polymers*. 2019;11(8):1371. DOI: 10.3390/polym11081371.
37. Mazet R., Yaméogo J. B. G., Wouessidjewe D., Choisnard L., Gèze A. Recent Advances in the Design of Topical Ophthalmic Delivery Systems in the Treatment of Ocular Surface Inflammation and Their Biopharmaceutical Evaluation. *Pharmaceutics*. 2020;12(6):570–586. DOI: 10.3390/pharmaceutics12060570.
38. Aznabaev M. T., Azamatova G. A., Gaysina G. Ya. Ophthalmic medicinal films in the prevention of infectious and inflammatory complications. *Saratovskij nauchno-medicinskij zhurnal = Saratov Journal of Medical Scientific Research*. 2018;14(4):933–938. (In Russ.).
39. Order of the Ministry of Health of the USSR of 13.10.1975 No. 933 "On permission for the medical use of new drugs." (In Russ.).
40. McDonald M., D'Aversa G., Perry H. D., Wittpenn J. R., Nelinson D. J. Correlating Patient-Reported Response to Hydroxypropyl Cellulose Ophthalmic Insert (LACRISERT®) Therapy With Clinical Outcomes: Tools for Predicting Response *Curr Eye Res*. 2010;35(10):880–887. DOI: 10.3109/02713683.2010.495811.
41. Gause S., Hsu K. H., Shafor Ch., Dixon Ph., Powell C. K., Chauhan A. Mechanistic Modeling of Ophthalmic Drug Delivery to the Anterior Chamber by Eye Drops and Contact Lenses Adv Colloid *Interface Sci*. 2016;233:139–154. DOI: 10.1016/j.cis.2015.08.002.
42. Alvarez-Lorenzo C., Anguiano-Igea S., Varela-García A., Vivero-Lopez M., Concheiro A. Bioinspired Hydrogels for Drug-Eluting Contact Lenses.*Acta Biomater*. 2019;15(84):49–62. DOI: 10.1016/j.actbio. 2018.11.020.
43. Maulvi F. A., Soni T. G., Shah D. O. A review on therapeutic contact lenses for ocular drug delivery. *Drug Deliv*. 2016;23(8):3017–3026. DOI: 10.3109/10717544.2016.1138342.
44. Cegielska O., Sajkiewicz P. Targeted Drug Delivery Systems for the Treatment of Glaucoma: Most Advanced Systems Review. *Polymers (Basel)*. 2019;11(11):17–42. DOI: 10.3390/polym11111742.
45. Naplekov D. K., Zhilyakova E. T., Malyutina A. Yu., Bondarev A. V., Demina N. B., Novikov O. O., Abramovich R. A. New Approach to Drug Delivery in Ophthalmological Practice: Development of Composite Ophthalmological Solution for Drug Loading of Soft Contact Lenses. *Razrabotka i registratsiya lekarstvennykh sredstv = Drug development & registration*. 2020;9(4):59-64. (In Russ.). DOI: 10.33380/2305-2066-2020-9-4-59-64.
46. Vision in the future. Available at: https://www.revanatx.com. Accessed 29.06.2020.
47. Thakur R., Jones D. Biodegradable implants for sustained intraocular delivery of small and large molecules. *Ondrug Delivery*. 2018;82:28–31.
48. Birghoff M. Deliveryng of the growing need for topical preservative-free ophthalmic treatmens. *Ondrug Delivery*. 2020;104:8–13.
49. Davidson Z. Developing an efficient ophthalmic device combination product. *OndrugDelivery*. 2020;104:16–19.
50. Noymer P., Ivri I., Quintana R., Blumenkranz M. Acustream™: Bringing topical ophthalmic drugs delivery intro the modern era. *OndrugDelivery*. 2019;94:32–35.
51. Kraus R., Woesthuis W. Advanced drugs delivery for dry eye treatment. *Ondrug Delivery*. 2020;104:4–7.