

УДК 615.1; 615.45; 615.07

ИЗУЧЕНИЕ ОСМОТИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ ОФТАЛЬМОЛОГИЧЕСКИХ ГЕЛЕЙ

М. Н. Анурова¹, Е. О. Бахрушина¹, И. В. Лапик¹, А. С. Шитова^{1*}, И. И. Краснюк¹

Резюме. В статье приведены результаты изучения осмотической активности экспериментальных образцов офтальмологических гелей даларгина и эмоксипина на основе различных полимеров, а также ряда зарегистрированных на территории Российской Федерации офтальмологических гелей. На основе сравнительного изучения осмотической активности гелей Видисик®, Солкосерил®, Корнерегель® и Офтагель®, а также 0,9% раствора натрия хлорида, используемого как эталон осмолярности, был обоснован выбор наиболее перспективных для дальнейшего изучения экспериментальных составов гелей эмоксипина и даларгина. Было показано, что оптимальными значениями осмотической активности среди анализируемых образцов обладает экспериментальный образец офтальмологического геля эмоксипина с содержанием Natrosol™ 250NHX в концентрации 1, а также гели Офтагель® и Солкосерил®.

Ключевые слова: глазные гели, осмотическая активность, диализ, эмоксипин, даларгин.

THE STUDY OF THE OSMOTIC ACTIVITY OF OPHTHALMIC GELS

M. N. Anurova¹, E. O. Bakhrushina¹, I. V. Lapik¹, A. S. Shitova^{1*}, I. I. Krasnyuk¹

Abstract. Studies of the osmotic activity of emoxypine and dalargine ophthalmic experimental gels samples based on various polymers and also studies of some marketed in Russia ophthalmic gels are presented in the article. Selection of the most promising for further study emoxypine and dalargine experimental gel compositions was based on the comparative study of Vidisic®, Solcoseryl®, Corneregel®, Oftagel® ophthalmic gels as well as 0,9% sodium chloride solution used as the standard of osmolality. Optimal values of osmotic activity have an experimental sample of an emoxypine ophthalmic gel containing Natrosol™ 250NHX at a concentration of 1%, as well as Oftagel® and Solcoseryl® gels.

Keywords: ophthalmic gels, osmotic activity, dialysis, emoxypine, dalargine.

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

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

* адресат для переписки:
E-mail: good.ann@mail.ru

ВВЕДЕНИЕ

Во всем мире офтальмологические заболевания имеют отрицательную статистику, поэтому в настоящее время большое внимание уделяется разработке современных лекарственных форм для рационального местного лечения различных заболеваний глаз. Одной из основных проблем, требующих решения, является проблема низкой биодоступности лекарственных субстанций после нанесения на глазное яблоко. Статические, динамические и метаболические барьеры глаза создают препятствия для местного применения офтальмологических лекарственных форм. Это вызвано, в частности, сложной анатомической структурой глаза, малой абсорбирующей поверхностью, низкой проницаемостью и липофильностью эпителия роговицы, метаболизмом, ферментализмом, связыванием препарата белками слезной жидкости и защитными механизмами, такими как моргание, образование слез и отток жидкости через носоглоточный канал [21, 838; 20, 10; 18, 1197]. Малый объем конъюнктивального

мешка и различные защитные механизмы приводят к уменьшению концентрации лекарственного вещества в месте нанесения и времени контакта препарата с абсорбирующей поверхностью [22, 668].

Современные офтальмологические лекарственные формы, к которым относятся в том числе и гели, обладают рядом преимуществ перед традиционными формами, такими как капли. Они имеют большую биодоступность, в частности, за счет уменьшения чувствительности лекарственной формы к защитным механизмам глаза, увеличения времени контакта препарата с роговицей, увеличения способности препарата проникать через сложную анатомическую структуру глаза, а также обеспечения контролируемого высвобождения, что позволяет уменьшить частоту применения [17]. Глазные гели, кроме того, могут наноситься как на роговицу глаза, так и на веки. Применение глазных гелей не только способно повысить приверженность терапии, но и является потенциально более безопасным с точ-

ки зрения развития микробной контаминации препарата и последующих бактериальных инфекций глаза. В исследованиях А. J. Tatham с соавторами было показано, что множественные ошибки, допускаемые пациентами при самостоятельной инстилляции жидких лекарственных форм для офтальмологического применения, в 42,4% случаев приводили ко вторичной микробной контаминации и развитию бактериальных инфекций. В то же время в экспериментах М. Krilis и М. Соропео показано, что риск микробной контаминации в случае введения лекарственной формы с помощью указательного пальца ведущей руки снижается [19, 203; 23, 1297].

Государственная фармакопея XIII издания не требует определения осмотической активности мягких лекарственных форм для офтальмологического применения, нормируя только осмолярность и pH лекарственных форм [10, 121]. Однако зачастую при разработке новых лекарственных форм осмотическая активность фигурирует как необходимый биофармацевтический тест для обоснованного выбора основы [13, 7–10; 2, 46–47; 12, 367; 9, 139; 5, 3–4; 16, 142; 7, 22].

Осмотическая активность является значимым показателем лекарственных форм, наносимых как на кожу, так и на слизистые оболочки [2, 46–47; 5, 3–4; 7, 22]. Если при нанесении мазей или гелей на рану, характеризующуюся экссудативными выделениями, высокая осмотическая активность является желаемым показателем лекарственной формы, так как она обеспечивает отток гнойно-раневого содержимого, ликвидирует тканевую гипертонию и воспалительный отек и т.д., то при нанесении на глазное яблоко высокая осмотическая активность лекарственной формы приводит к дегидратации слизистой оболочки. Близость величины осмотической активности офтальмологического геля к осмолярности слезной жидкости свидетельствует о безопасности применения изучаемого геля в офтальмологической практике [15, 62]. При этом необходимо принимать во внимание, что более низкая осмотическая активность по отношению к эпителию роговицы улучшает качество офтальмологических гелей, поскольку гипотонический раствор оказывает лучший эффект на эпителий по сравнению с изотоническим [3, 36].

Значимый вклад в величину осмотической активности вносят катионные или анионные вспомогательные вещества в составе лекарственной формы, однако большую роль играет также природа и количество действующих веществ [4, 150]. В ходе экспериментальных исследований были достоверно определены величины осмотической активности ряда фармацевтических эксципиентов и показано, что величина осмотической активности не всегда линейно зависит от их концентрации [13, 7–10; 2, 46–47; 12, 368; 9, 139; 5, 3–4; 16, 142; 7, 22; 15, 62; 14].

Для определения осмотической активности используются как инструментальные аналитические методы (определение с помощью осмометра), так и наиболее распространенный ввиду своей простоты и воспроизводимости гравиметрический метод определения данного показателя диализом через полупроницаемую мембрану [13, 7–10]. Существует два варианта определения величины осмотической активности равновесным диализом: без сравнения со стандартным образцом и с использованием в качестве стандарта воды очищенной или физиологического раствора. Существенное влияние на получаемые в ходе исследования данные оказывает тип диализной мембраны, используемой в эксперименте. Диализные мембраны различают по составу (целлюлозные или синтетические), размеру пор (от 1,0 до 30 кДа), а также электрическому заряду [8, 36–37; 11, 288].

В настоящее время результаты определения осмотической активности используются для обоснования выбора основ в процессе разработки новых лекарственных форм. Ввиду многофакторного воздействия вариабельности на результаты эксперимента не могут быть получены универсальные оптимумы осмотической активности и, следовательно, разработаны единые требования по данному показателю.

Даларгин и эмоксипин являются отечественными активными фармацевтическими субстанциями, перспективными для использования в офтальмологической практике различных заболеваний. Разработка новых лекарственных форм на основе этих лекарственных веществ представляет актуальную проблему в рамках реализации стратегии «Фарма-2020». В ходе ранее проведенных исследований по разработке состава и технологии офтальмологических гелей эмоксипина и даларгина [14; 1, 117–119] были получены стабильные экспериментальные образцы на различных типах гелеобразователей.

Целью данной работы является определение осмотической активности экспериментальных составов офтальмологических гелей эмоксипина и даларгина и ее сравнение с данными определения осмотической активности глазных гелей, выпускаемых фармацевтической промышленностью.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Объекты исследования: экспериментальные образцы офтальмологических гелей эмоксипина и даларгина, разработанные на базе лаборатории кафедры фармацевтической технологии Сеченовского Университета (таблица 1), удовлетворяющие требованиям ОФС.1.4.1.0003.15 «Глазные лекарственные формы» и ОФС.1.4.1.0008.15 «Мази», а также лекарственные препараты в форме глазных гелей, зарегистрированные на территории РФ (таблица 2). Всего на российском фармацевтическом рынке присутствуют шесть лекарственных препаратов в форме офтальмологичес-

ких гелей [6]. Для эксперимента были выбраны четыре препарата, так как оставшиеся два имеют схожий состав и, предположительно, не будут демонстрировать значимых различий величины осмотической активности [2, 46–47].

Таблица 1.

Составы гелей, полученных в лабораторных условиях

Компонент	Состав					
	1	2	3	4	5	6
Эмоксипин, г	1,0	1,0	1,0	–	–	–
Даларгин, г	–	–	–	0,044	0,044	0,044
Натрия сульфит, г	0,1	0,1	0,1	–	–	–
Натрия гидрофосфат, г	0,5	0,5	0,5	–	–	–
Натрия бензоат, г	0,5	0,5	0,5	–	–	–
0,2 М раствор хлористоводородной кислоты, мл	22	22	22	–	–	–
Natrosol™ 250NHX, г	1,0	1,25	1,5	–	–	–
Natrosol™ 250G, г	–	–	–	1,25	1,5	–
Natrosol™ 250H, г	–	–	–	–	–	1,25
Натрия хлорид	–	–	–	0,58	0,58	0,58
Натрия ацетата тригидрат	–	–	–	0,2	0,2	0,2
ЭДТА	–	–	–	0,0058	0,0058	0,0058
Бензалкония хлорид, г	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02
Вода очищенная	До 100,0 г					

Таблица 2.

Составы офтальмологических гелей промышленного производства

Название	Производитель	Состав
Офтагель®	«Урсафарм Арцнаймиттель ГмБХ», Германия	Бензалкония хлорид Сорбитол Лизина моногидрат Натрия ацетат Поливиниловый спирт Карбомер 974Р Вода для инъекций
Солкосерил®	«Меда Фарма ГмБХ», Австрия	Солкосерил Бензалкония хлорид Кармеллоза натрия, 13 мг Динатрия эдетата дигидрат, 1,0 мг Сорбитол 70%, 50 мг Вода для инъекций, до 1,0 г
Видисик®	«Др. Герхард Манн химико-фармацевтическое предприятие ГмБХ», Германия	Цетримид Карбомер Сорбитол Натрия гидроксид Вода для инъекций до 1,0 г
Корнерегель®	«Др. Герхард Манн химико-фармацевтическое предприятие ГмБХ», Германия	Дексапантенол Цетримид Динатрия эдетат Карбомер Натрия гидроксид Вода для инъекций

Осмотические свойства офтальмологических гелей изучали методом равновесного диализа на приборе, состоящем из стеклянной трубки диаметром 30–35 мм, один конец которой затянута диализной пленкой OrDialD14b с размером пор 12–14 кДа (Orange Scientific, Бельгия), по рекомендации производителя предварительно замоченной на 15 минут в воде очищенной. Навеску геля массой около 2 г наносили на внутреннюю поверхность пленки, затем помещали в сосуд с водой очищенной на 2–3 мм и термостатировали в суховоздушном термостате ТС-80М-2 (АО «Медлабортехника», Украина) при температуре 37 °С в течение 24 часов. Через 1 час и через 24 часа после начала эксперимента диализную трубку вынимали и взвешивали с точностью до 0,01 г. Увеличение или уменьшение массы трубки свидетельствовало о количестве поглощенной или отданной гелем жидкости по сравнению с первоначальной массой [13, 7–10]. Величину осмотической активности оценивали гравиметрически и выражали в процентах по отношению к первоначальной массе геля. Параллельно в аналогичных условиях проводили контрольный опыт с 0,9% раствором натрия хлорида [16, 142]. Величину осмотической активности рассчитывали по формуле:

$$P = \frac{(M_i - M_0)}{m} \times 100\%,$$

где P – осмотическая активность, %; M_0 – масса диализного блока до термостатирования, г; M_i – масса диализного блока через определенный промежуток времени после начала термостатирования, г; m – масса навески, г.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В ходе проведенных исследований была определена осмотическая активность при измерении спустя 1 час и 24 часа эксперимента для шести экспериментальных образцов, четырех гелей промышленного производства и физиологического раствора, используемого в качестве эталона. Результаты представлены в таблице 3.

На рисунке 1 приведены графики, иллюстрирующие изменения величины осмотической активности экспериментальных образцов 1–6 за 24 часа проведения эксперимента. Как видно из данных таблицы 1 и рисунка 1, наибольшей осмотической активностью после 24 часов наблюдений обладает образец 6, наименьшей – образец 2. В координатах зависимости осмотической активности в процентах от времени был построен диапазон величин осмотической активности для гелей промышленного производства для сравнения с ними экспериментальных образцов. Показано, что составы 1, 2, 3, 4 и 6 лежат в пределах данного диапазона значений осмотичности, а прямая осмотической активности состава пять находится выше границ данного диапазона, что свидетельствует о его гиперосмолярности.

Таблица 3.

Осмотическая активность офтальмологических гелей

№ п/п	Состав геля	Осмотическая активность, %	
		1 ч	24 ч
Эталон	0,9% раствор натрия хлорида	62,58±3,0%	456,22±5,0%
1	Эмоксипин 1% + Natrosol™ 250ННХ 1%	17,41±3,0%	211,27±5,0%
2	Эмоксипин 1% + Natrosol™ 250ННХ 1,25%	159,4±3,0%	165,84±5,0%
3	Эмоксипин 1% + Natrosol™ 250ННХ 1,5%	211,3±3,0%	278,9±5,0%
4	Даларгин 0,044% + Natrosol™ 250Н 1,25%	154,1±3,0%	300,98±5,0%
5	Даларгин 0,044% + Natrosol™ 250G 1,25%	265,5±3,0%	347,78±5,0%
6	Даларгин 0,044% + Natrosol™ 250G 1,5%	154,7±3,0%	190,5±5,0%
7	Офтагель®	35,3±3,0%	117,5±5,0%
8	Солкосерил®	60,3±3,0%	137,25±5,0%
9	Видисик®	165,67±3,0%	298,51±5,0%
10	Корнерегель®	76,7±3,0%	319,41±5,0%

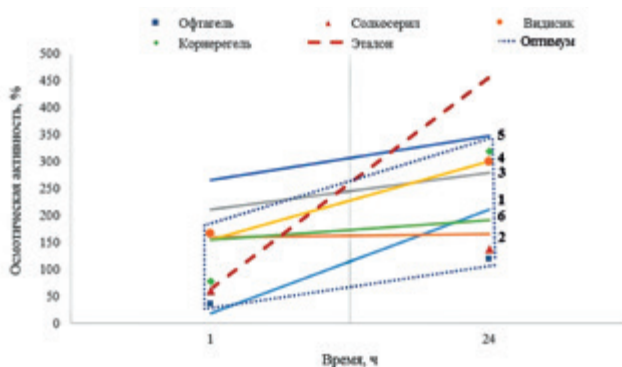


Рисунок 1. Графическая интерпретация результатов определения осмотической активности экспериментальных образцов 1–6, эталонного раствора 0,9% натрия хлорида и офтальмологических гелей промышленного производства

Было показано, что в первый час измерений ряд анализируемых образцов, в том числе и гели заводского производства Видисик® и Корнерегель®, демонстрируют осмотическую активность выше, чем 0,9% раствор натрия хлорида, то есть являются гиперосмолярными. Известно, что гиперосмолярность офтальмологических лекарственных форм может вызывать неприятные ощущения при инстилляции и в целом уменьшает комплаентность терапии этими препаратами [21, 838; 20, 10; 18, 1197].

Таким образом, оптимальными значениями осмотической активности обладает экспериментальный образец офтальмологического геля эмоксипина с содержанием Natrosol™ 250ННХ в концентрации 1% (образец 1), а также гели Офтагель® и Солкосерил®.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Для корректной оценки осмотических характеристик офтальмологических лекарственных форм важнейшим критерием является проведение контрольного опыта с эталонным раствором (0,9% раствором натрия хлорида), позволяющее достоверно оценивать сравнительную осмолярность исследуемых образцов.

Оптимальными значениями осмотической активности обладает образец, содержащий эмоксипин в концентрации 1% и Natrosol™ 250ННХ в концентрации 1%. Экспериментальные образцы гелей даларгина (образцы 4, 5 и 6) являются гиперосмотическими, что указывает на необходимость коррекции их составов для улучшения биофармацевтических и потребительских характеристик.

ЛИТЕРАТУРА

1. Анурова М. Н., Лапик И. В., Бахрушина Е. О., Кречетов С. П., Краснюк И. И. Технологические аспекты фармацевтической разработки офтальмологического геля эмоксипина // Вестник Воронежского государственного университета. Серия: Химия. Биология. Фармация. 2017. № 4. С. 117–123. [Anurova M. N., Lapik I. V., Bakhrushina E. O., Krechetov S. P., Krasnyuk I. I. Tekhnologicheskie aspekty farmaceuticheskoy razrabotki oftalmologicheskogo gelya ehmoxipina // Vestnik Voronezhskogo gosudarstvennogo universiteta. Seriya: Himiya. Biologiya. Farmaciya. 2017. № 4. P. 117–123.]
2. 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. № 4(21) С. 46–52. [Anurova M. N., Bakhrushina E. O., Lapik I. V., Krechetov S. P. Sovremennye aspekty sozdaniya glaznyh lekarstvennyh form: opredelenie reologicheskikh optimumov oftalmologicheskikh gelej // Razrabotka i registraciya lekarstvennyh sredstv]. The definition of the rheological optimum in the development of semisolid forms. ophthalmic gels // Drug Development & Registration.] 2017. № 4(21) P. 46–52.]
3. Блатун Л. А. Банеоцин® (порошок, мазь) – перспективы использования в комплексном хирургическом лечении гнойно-некротических поражений нижних конечностей у больных с синдромом диабетической стопы // Раны и раневые инфекции. Журнал имени профессора Б. М. Костюченко. 2015. Т. 2. № 3. С. 36–45. [Blatun L. A. Baneocin® (poroshok, maz') – perspektivy ispol'zovaniya v kompleksnom hirurgicheskom lechenii gnojno-nekroticheskikh porazhenij nizhnih konechnostej u bol'nyh s sindromom diabeticheskoy stopy // Rany i ranevye infekcii. Zhurnal imeni professora B.M. Kostyuchenka. 2015. T. 2. № 3. P. 36–45.]
4. Волков А. А., Пантелеев Д. А., Мельникова Н. Б. Новые гидрофильные гели на основе репаранта Ксимедон // Медицинский альманах. 2009. № 3(8). С. 150–152. [Volkov A. A., Panteleev D. A., Mel'nikova N.B. Novye gidrofil'nye geli na osnove reparanta Ksimedon // Medicinskij al'manah. [New hydrophilic gels on the base Xymedon as a reparent // Medicinskij almanah.] 2009. № 3(8). P. 150–152.]

5. Врынчану Н. А., Шаламай А. С. Осмотическая активность мази на основе производного аминоадамтанта // Вопросы экологии и медицины. 2007. Т. 11. № 5–6. С. 3–4. [Vrynchanu N. A., Shalamaj A. S. Osmoticheskaya aktivnost' mazi na osnove proizvodnogo aminoadamantana // Voprosy ehkologii i mediciny. [Osmotic activity of the ointment on the base of adamantane derivative // Voprosy ehkologii i mediciny.] 2007. T. 11. № 5–6. P. 3–4.]
6. Государственный реестр лекарственных средств. [Gosudarstvennyj reestr lekarstvennyh sredstv. [State register of medicines]. Available at: <http://grls.rosminzdrav.ru/Default.aspx> (accessed 12.04.2018).
7. Демина Н. Б., Анурова М. Н., Бахрушина Е. О. Мягкие лекарственные формы фурацилина: влияние типа лекарственной формы и вспомогательных веществ // Разработка и регистрация лекарственных средств. 2013. № 5(5). С. 22–28. [Demina N. B., Anurova M. N., Bakhrushina E. O. Myagkie lekarstvennyye formy furacilina: vliyanie tipa lekarstvennoj formy i vspomogatel'nyh veshchestv // Razrabotka i registraciya lekarstvennyh sredstv. [Soft dosage forms of furacilin: influence of the type bases and excipients // Drug Development & Registration.] 2013. № 5(5). P. 22–28.]
8. Каграманов Г. Г. Диффузные мембранные процессы / Учебное пособие. М. РХТУ им. Менделеева, 2009. 73 с. [Kagramanov G. G. Diffuznyye membrannyye processy / Uchebnoye posobie. [Diffuse membrane processes / Textbook.] M. RHTU im. Mendeleeva, 2009. 73 p.]
9. Кильдияров Ф. Х., Катаев В. А., Фаттахов И. Я. Изучение осмотической активности и распадаемости стоматологических штифтов на основе сополимера стирола с малеиновым ангидридом и метронидазолом // Медицинский вестник Башкортостана. 2009. Т. 4. № 2. С. 139–141. [Kil'diyarov F. H., Kataev V. A., Fattahov I. YA. Izuchenie osmoticheskoy aktivnosti i raspadaemosti stomatologicheskikh shtiftov na osnove sopolimera stirola s maleinovyim ангидридом i metronidazolom // Medicinskij vestnik Bashkortostana. [The studying of osmotic activity and disintegration of medical dental pins based on styrole copolymer combined with malein anhydride and metronidazole // Medicinskij vestnik Bashkortostana.] 2009. T. 4. № 2. P. 139–141.]
10. Лапик И. В., Анурова М. Н., Кречетов С. П. Разработка методик определения показателей качества офтальмологического геля эмоксипина // Здоровье и образование в XXI веке. 2016. Т. 18. № 5. С. 121–125. [Lapik I. V., Anurova M. N., Krechetov S. P. Razrabotka metodik opredeleniya pokazatelej kachestva oftalmologicheskogo gelya emoksipina // Zdorov'e i obrazovanie v XXI veke. [Investigation of the test parameters for emoxipine ophthalmic gel // Health & Education millennium.] 2016. T. 18. № 5. P. 121–125.]
11. Лукоянов И. А. Величина концентрации основного действующего вещества в растворе лекарственного средства как дефектный показатель качества // Здоровье и образование в XXI веке. 2014. Т. 16. № 4. С. 288–290. [Lukoyanov I. A. Velichina koncentracii osnovnogo dejstvuyushchego veshchestva v rastvore lekarstvennogo sredstva kak defektnyj pokazatel' kachestva // Zdorov'e i obrazovanie v XXI veke. [The value of the concentration of the main active substances in the solution of the medicinal product as defective quality score // Health & Education millennium.] 2014. T. 16. № 4. P. 288–290.]
12. Манджигаладзе Т. Ю., Романцова Н. А. Определение осмотической активности исследуемых мазей с экстрактами Робинии и Солодки // Материалы XII международного конгресса «Здоровье и образование в XXI веке» РУДН, Москва, с. 367. [Mandzhigoladze T. Yu., Romancova N. A. Opredelenie osmoticheskoy aktivnosti issleduemyh mazej s ehkstraktami Robinii i Solodki // Materialy XII mezhdunarodnogo kongressa «Zdorov'e i obrazovanie v XXI veke» RUDN, Moskva. [Determination of osmotic activity of ointments with extracts from Robinia and Solodka // Materials of the 12th International Congress "Health and Education in the 21st Century" Peoples' Friendship University of Russia, Moscow.] P. 367.]
13. Перцев И. М., Беркало Н. Н., Гуторов С. А., Постольник В. В. Значение осмотических свойств мазей при их использовании в медицинской практике // Вестник фармации. 2002. № 2(30). С. 7–10. [Percev I. M., Berkalo N. N., Gutorov S. A., Postol'nik V. V. Znachenie osmoticheskikh svojstv mazej pri ih ispol'zovanii v medicinskoj praktike // Vestnik farmacii. [Value osmotic properties of ointments when its used in medical practice // Bulletin of Pharmacy.] 2002. № 2(30). P. 7–10.]
14. Патент RU: А61К9/00, А61К31/513. Офтальмологический гель и способ его приготовления / Л. Д. Раснецов, Я. Ю. Шварцман, О. К. Яшнова, Н. Б. Мельникова, О. В. Кольчик, М. С. Гусихина. – Заявл. 03.05.2007; опубл. 10.12.2008. [Patent RU: А61К9/00, А61К31/513. Oftalmologicheskij gel i sposob ego prigotovleniya. [Ophthalmic gel and the way of its preparation] / L. D. Rasnecov, Y. U. Shvarcman, O. K. Yashnova, N. B. Melnikova, O. V. Kolchik, M. S. Gusihina. – Zajavl. 03.05.2007; opubl. 10.12.2008.]
15. Сысуйев Б. Б., Спасов А. А., Митрофанова И. Ю. Обоснование возможности использования офтальмологического спрея бисхофита и кислоты глицирризиновой при гнойных инфекциях глаз // Вестник волгоградского государственного медицинского университета. 2011. № 1(17). С. 62–65. [Sysuev B. B., Spasov A. A., Mitrofanova I. Yu. Obosnovanie vozmozhnosti ispol'zovaniya oftalmologicheskogo spreya bishofita i kisloty glicirrizinovoj pri gnojnyh infekciyah glaz // Vestnik volgogradskogo gosudarstvennogo medicinskogo universiteta. [Justification of the possibility of using bischofite ophthalmic spray and glycyrrhizic acid in purulent eye infections // Bulletin of Volgograd State Medical University.] 2011. № 1(17). P. 62–65.]
16. Тихонов А. И., Михайленко В. В. Изучение влияния ряда неводных растворителей на осмотические свойства комбинированного геля противовоспалительного действия // Запорожский медицинский журнал. 2008. № 4(49). С. 142–144. [Tihonov A. I., Mihajlenko V. V. Izuchenie vliyaniya ryada nevodnyh rastvoritelej na osmoticheskie svojstva kombinirovannogo gelya protivovospalitel'nogo dejstviya // Zaporozhskij medicinskij zhurnal. [Study of the effect of a number of non-aqueous solvents on the osmotic properties of the combined anti-inflammatory gel // Zaporozhye Medical Journal.] 2008. № 4(49). P. 142–144.]
17. Baranowski P., Karolewicz B., Gajda M., Pluta J. Ophthalmic Drug Dosage Forms: Characterisation and Research Methods // Scientific World Journal. 2014. doi: 10.1155/2014/861904 PMID: PMC3977496.
18. Gaudana R., Jwala J., Boddu S. H. S., Mitra A. K. Recent perspectives in ocular drug delivery // Pharmaceutical Research. 2009. № 26(5). P. 1197–1216.
19. Krilis M., Coroneo M. Digital eye drop instillation – a novel method // Aust. Fam. Physician. 2013. V. 4. № 2(4). P. 201–202.
20. Nisha S., Deepak K. An insight to ophthalmic drug delivery system // International Journal of Pharmaceutical Studies Research. 2012. № 3(2). P. 9–13.
21. Pahuja P., S. Arora S., Pawar P. Ocular drug delivery system: a reference to natural polymers // Expert Opinion on Drug Delivery. 2012. № 9(7). P. 837–861.
22. Rajasekara A., Kumaran K. S. G. A., Preetha J. P., Karthika K. A comparative review on conventional and advanced ocular drug delivery formulations // International Journal of PharmTech Research. 2010. № 2(1). P. 668–674.
23. Tatham A. J., Sarodia U., Gatrad F., Awan A. Eye drop instillation technique in patients with glaucoma // Eye (Lond). 2013. V. 27. № 11. P. 1293–1298.