

<https://doi.org/10.33380/2305-2066-2020-9-3-45-50>
УДК 615.03



Оригинальная статья/Research article

Изучение высвобождения галоперидола из поликомплексных наночастиц на основе сополимеров Eudragit®

Н. Н. Порфирьева¹, В. В. Хуторянский^{1,2}, Р. И. Мустафин^{1*}

1 – Институт фармации ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России, 420126, Россия, Республика Татарстан, г. Казань, ул. Фатыха Амирхана, д. 16
2 – Reading School of Pharmacy, University of Reading, Whiteknights, PO box 224, Reading RG66AD, United Kingdom

*Контактное лицо: Мустафин Руслан Ибрагимович. E-mail: rouslan.moustafine@gmail.com

ORCID: Н. Н. Порфирьева – <https://orcid.org/0000-0002-7110-2093>; В. В. Хуторянский – <https://orcid.org/0000-0002-7221-2630>; Р. И. Мустафин – <https://orcid.org/0000-0002-0916-2853>.

Статья поступила: 13.07.2020. Статья принята в печать: 25.08.2020. Статья опубликована: 28.08.2020

Резюме

Введение. Развивающимся направлением современной фармацевтической технологии является поиск полимерных носителей для разработки микро- и наноразмерных систем доставки лекарственных средств. Актуальным вопросом при этом остаётся поиск эффективных методов для исследования высвобождения из такого рода систем.

Цель. Провести исследование высвобождения модельного лекарственного средства (ЛС) галоперидола из поликомплексных наночастиц, полученных на основе интерполиэлектrolитных комплексов (ИПЭК) различными методами.

Материалы и методы. Получены ИПЭК в виде наночастиц на основе полимеров фармацевтического назначения (Eudragit® EPO и Eudragit® L100-55). Размер получаемых поликомплексных наночастиц измеряли методом динамического светорассеяния с помощью Zetasizer Nano-ZS (Malvern Instruments, Великобритания). Изучение высвобождения галоперидола было проведено в среде имитирующей назальную жидкость с использованием вертикальной диффузионной ячейки Франца (PermeGear, США), а также модифицированным методом USP IV на тестере растворения DFZ II «Проточная ячейка» (ERWEKA GMBH, Германия).

Результаты и их обсуждение. При использовании вертикальной диффузионной ячейки Франца, по прошествии практически 2,5 часов, наблюдается статистически значимое увеличение высвобождения галоперидола из поликомплексных наночастиц в сравнении с контролем (раствор галоперидола). В тоже время высвобождение ЛС с использованием метода «Проточной ячейки» (USP IV) осуществить не удалось, ввиду, по всей видимости, эффекта кристаллизации галоперидола на поверхности диализных мембран в наноадаптерах Float-A-Lyzer® G2. Не увенчались успехом попытки устранить этот эффект и улучшить проницаемость мембраны по отношению к галоперидолу, добавлением поверхностно-активных веществ (твин-80) и усилителей проницаемости (ДМСО).

Заключение. Оба метода, безусловно, являются перспективными для исследования высвобождения ЛС из наноразмерных носителей, однако в случае трудно растворимых ЛС, к которым относится и галоперидол, диффузионный метод с использованием вертикальной ячейки Франца оказался наиболее эффективным.

Ключевые слова: поликомплексные носители, наночастицы, галоперидол, высвобождение, ячейка Франца, «Проточная ячейка».

Конфликт интересов: конфликта интересов нет.

Вклад авторов. Н. Н. Порфирьева осуществляла приготовление образцов интерполиэлектrolитных комплексов, получение поликомплексных наночастиц с галоперидолом и оценку высвобождения, участвовала в написании статьи. В. В. Хуторянский и Р. И. Мустафин принимали участие в концептуализации и методологии исследования, а также в рецензировании и корректировке статьи. Статья была написана при участии всех соавторов. Все вышеуказанные авторы согласовали итоговую версию статьи.

Благодарность. Исследование выполнено при финансовой поддержке Российского научного фонда (научный проект № 20-65-46007). Авторы выражают благодарность компании ERWEKA GmbH за предоставленную возможность выполнения работы на приборе DFZ II «Проточная ячейка», а также компании Evonik Röhm GmbH за предоставление образцов сополимеров Eudragit®.

Для цитирования: Порфирьева Н. Н., Хуторянский В. В., Мустафин Р. И. Изучение высвобождения галоперидола из поликомплексных наночастиц на основе сополимеров Eudragit®. *Разработка и регистрация лекарственных средств.* 2020;9(3):45–50. <https://doi.org/10.33380/2305-2066-2020-9-3-45-50>

A Study of Haloperidol Release from Polycomplex Nanoparticles Based on Eudragit® Copolymers

Natalia N. Porfiriyeva¹, Vitaliy V. Khutoryanskiy^{1,2}, Rouslan I. Moustafine^{1*}

1 – Institute of Pharmacy, Kazan State Medical University, 16, Fatykha Amir Khan str., Kazan, Republic of Tatarstan, 420126, Russia
2 – Reading School of Pharmacy, University of Reading, Whiteknights, PO box 224, Reading RG66AD, United Kingdom

*Corresponding author: Rouslan I. Moustafine. E-mail: rouslan.moustafine@gmail.com

ORCID: Natalia N. Porfiriyeva – <https://orcid.org/0000-0002-7110-2093>; Vitaliy V. Khutoryanskiy – <https://orcid.org/0000-0002-7221-2630>; Rouslan I. Moustafine – <https://orcid.org/0000-0002-0916-2853>.

Received: 13.07.2020. Revised: 25.08.2020. Published: 28.08.2020

Abstract

Introduction. The development of polymer carriers for micro- and nanoscale drug delivery systems is an emerging area of modern pharmaceutical technology. One of the urgent needs in this area is the development of effective methods to study the drug release from these systems.

Aim. This work aimed to study the release of a model drug (MD) haloperidol from polycomplex nanoparticles prepared based on interpolyelectrolyte complexes (IPEC) using various methods.

© Порфирьева Н. Н., Хуторянский В. В., Мустафин Р. И., 2020

© Porfiriyeva N. N., Khutoryanskiy V. V., Moustafine R. I., 2020

Materials and methods. IPECs were prepared in the form of nanoparticles based on pharmaceutical polymers (Eudragit® EPO and Eudragit® L100-55). Size distribution of these nanoparticles were determined using dynamic light scattering on Zetasizer Nano-ZS equipment (Malvern Instruments, UK). The release of haloperidol was studied in a medium simulating an artificial nasal fluid using a vertical Franz diffusion cell (PermeGear, USA) as well as a modified USP IV method in a flow-through cell apparatus (DFZ II, Erweka, Germany).

Results and discussion. Statistically significant increase in the release of haloperidol from polycomplex nanoparticles in contrast with the control (haloperidol solution) is observed when using a vertical diffusion or Franz cell, after almost 2.5 hours. At the same time, it was not possible to study the release of drug using the flow-through cell method (USP IV), due, apparently, to the effect of crystallization of haloperidol on the surface of dialysis membranes in the Float-A-Lyzer® G2 nanoadapters. The attempts to eliminate this effect and to improve the membrane permeability to haloperidol by adding surfactants (tween-80) and penetration enhancers (DMSO) were not successful.

Conclusion. Both methods are promising for studying the release of drugs from nanosized carriers; however, in the case of using poorly-soluble drugs, including haloperidol, the diffusion method using a vertical Franz cell is effective.

Keywords: polycomplex carriers, nanoparticles, haloperidol, release, Franz cell, flow-through cell.

Conflict of interest: no conflict of interest.

Contribution of the authors. Natalia N. Porfiryeva carried out the preparation of samples of interpolyelectrolyte complexes, fabrication of polycomplex nanoparticles with haloperidol, assessment of the release and participated in writing the article. Vitaliy V. Khutoryanskiy and Rouslan I. Moustafine participated in the conceptualization and methodology of the research, as well as in reviewing and correcting the article. The article was written with the participation of all co-authors. All authors agreed on the final version of the article.

Acknowledgment. The study was carried out with the financial support of the Russian Science Foundation (RSF) in the framework of research project № 20-65-46007 (to N.N.P., V.V.K. and R.I.M.). The authors are also grateful to ERWEKA GmbH for the opportunity to work on the Flow Through Cell Apparatus DFZ II, and also to Evonik Rohm GmbH for providing samples of Eudragit® copolymers.

For citation: Porfiryeva N. N., Khutoryanskiy V. V., Moustafine R. I. A study of haloperidol release from polycomplex nanoparticles based on Eudragit® copolymers. *Razrabotka i registratsiya lekarstvennykh sredstv = Drug development & registration*. 2020;9(3):45–50. (In Russ.). <https://doi.org/10.33380/2305-2066-2020-9-3-45-50>

ВВЕДЕНИЕ

Перспективным и быстро развивающимся направлением в современной фармацевтической технологии является разработка систем доставки лекарственных средств (ЛС), благодаря которым становится возможно увеличить эффективность фармакотерапии путем придания им определенных физико-химических свойств.

В последние десятилетия особое внимание уделяется использованию наноразмерных носителей, таких как полимерные наночастицы [1], липосомы [2], ниосомы [3], наногели [4], наноэмульсии [5], нанотрубки [6], наноконтейнеры и т. д. [7], преимуществом которых является увеличение биодоступности лекарств, их проницаемости, растворимости. Это открывает возможности для преодоления различных физиологических барьеров и снижения вероятности возникновения побочных эффектов [8, 9]. Более того, применение наноразмерных носителей позволяет направленно (таргетно) доставлять ЛС к месту локализации заболевания, что особенно важно при терапии заболеваний мозга, ишемической болезни сердца и онкологии [10, 11].

Накоплен также опыт получения носителей на основе интерполиэлектrolитных комплексов (ИПЭК), образующихся путем межмолекулярного взаимодействия двух противоположно-заряженных полимеров [12–15]. Использование ИПЭК открывает возможности для получения носителей с различными свойствами, в частности, для обеспечения их контролируемого высвобождения. Так, были получены поликомплексы на основе пары сополимеров фармацевтического назначения Eudragit® EPO и Eudragit®

S100, выпускаемые немецким концерном Evonik Röhm GmbH, которые обладали не зависящей от значения pH способностью к набуханию в средах, имитирующих желудочно-кишечный тракт и способствовали осуществлению доставки ЛС – индометацин в толстый отдел кишечника [16]. Рассматривалось использование ИПЭК как носителей, обладающих мукоадгезивными свойствами, для буккальной [17] и гастроретентивной доставки ЛС [14]. На основе вышеизложенного, интересным является получение носителей на основе ИПЭК в виде поликомплексных наночастиц, увеличивающих эффективность доставки лекарств. Однако при этом одной из основных проблем является выбор эффективного метода для исследования высвобождения ЛС из наноразмерных носителей.

Метод непрерывного потока – модифицированный метод проточной ячейки USP IV с использованием диализных наноадаптеров является основным рекомендуемым вариантом для изучения высвобождения ЛС из наноразмерных систем доставки. В то же время, куда более доступным и значительно чаще используемым методом является вариант с использованием диффузионной вертикальной ячейки Франца, признанным методом оценки высвобождения для трансдермальных систем доставки в качестве модели чрезкожной проницаемости ЛС из наружных лекарственных форм (ЛФ) (гели, мази, пластыри и др.) [18]. Как известно, диффузионный метод (метод диализа) рекомендуется для использования в том случае, если разрабатываемая наноразмерная система должна обеспечивать пролонгированное высвобождение ЛС, продолжительностью 7–10 дней [19–20]. Не-

смотря на различие в принадлежности двух методов, оба они, по сути, являются вариантами с использованием либо диализных, либо биологических мембран. При этом диффузионный метод диализа является наиболее широко используемым способом оценки высвобождения ЛС из наноразмерных систем *in vitro*.

В этом методе наноразмерная система доставки ЛС отделена от среды растворения диализной мембраной, проницаемой для свободного ЛС и непроницаемой для наночастиц. Возможность использования слоев из различных материалов обеспечивает реальные условия скорости диффузии как для гидрофобных, так и для гидрофильных веществ. Метод очень широко используется для исследования высвобождения из липосом [21–22], полимерных наночастиц, а также весьма бурно развивающегося направления по получению и исследованию полимер-липидных, или так называемых гибридных наночастиц [23]. Как известно, основными параметрами, влияющими на высвобождение ЛС в методах диализа, являются: условия перемешивания, соотношение между объемами донорской и акцепторной частей ячейки и материала и молекулярной массы отсеки (ММО) диализной мембраны [19]. Хи и др. [24] высказали предположение, что ММО должна быть примерно в 100 раз больше размера молекулы ЛВ, а внутренний объем диализной мембраны должен быть в 6–10 раз меньше объема среды растворения с тем, чтобы обеспечивать движущую силу для транспорта ЛС из донорской части ячейки в акцепторную. Например, с помощью данного метода была проведена оценка трансдермальной проницаемости липидных наночастиц [21]. Модифицированная ячейка Франца была использована для исследования высвобождения антипсихотического препарата – клозапина из твердых липидных наночастиц; было показано, что диализная мембрана удерживала наночастицы и позволяла переносить ЛС сразу в приемный отсек [22]. Palena и др. [25–26] описали способ получения тройных поликомплексных наночастиц с включением ряда нестероидных противовоспалительных средств, высвобождение из которых было изучено с помощью диффузионной ячейки Франца.

Метод непрерывного потока (на аппарате USP IV), изначально разработанного для тестирования пероральных ЛФ с модифицированным высвобождением, впоследствии был предложен для исследования многих ЛФ, включая и наночастицы [20]. Совмещение аппарата «Проточная ячейка» со вставными диализными адаптерами позволило избежать множества проблем, ранее возникающих при тестировании наноразмерных систем доставки лекарств этим методом (засорение фильтров аппарата USP IV), а также выявило явные преимущества модифицированного метода «Проточная ячейка» в сравнении с традиционными методами диализа (нарушение условий погружения тестируемых образцов и отсутствие перемешивания) [27]. В этой связи именно метод USP IV является наиболее признанным для изучения высвобождения из нано-

частиц, в особенности после того, как оба производителя (Sotax AG, Швейцария; ERWEKA GmbH, Германия) стали оснащать свои аппараты стандартизованными наноадаптерами Float-A-Lyzer® G2 (Merck KGaA, Германия), рекомендованными USP. Так, изучение высвобождения лекарства из липосомальной композиции амфотерицина В было проведено с использованием наноадаптеров Float-A-Lyzer® G2 на USP IV аппарате CE7 Smart (Sotax AG, Швейцария) [28].

Таким образом, данная работа направлена на исследование высвобождения модельного ЛС – галоперидола из поликомплексных наночастиц, полученных с использованием интерполиэлектролитных комплексов в сравнительном исследовании двух различных методов: с помощью наноадаптеров в «Проточной ячейке» и в диффузионной ячейке Франца.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Поликомплексные наночастицы были приготовлены на основе пары сополимеров Eudragit® EPO (ММ = 135 кДа) и Eudragit® L100-55 (ММ = 250 кДа) (Evonik Röhm GmbH, Германия) по методике, предложенной нами ранее для получения микро- и наноразмерных частиц индометацина на основе пары сополимеров Eudragit® EPO/Eudragit® S100 [29]. Размер получаемых поликомплексных наночастиц измеряли методом динамического светорассеяния с помощью Zetasizer Nano-ZS (Malvern Instruments, Великобритания) при 25 °С. В качестве ЛС был использован – галоперидол (Alfa Aesar, Великобритания), обладающий низкой растворимостью и высокой проницаемостью, и относящийся ко II классу биофармацевтической классификационной системы (БКС). В этой связи с целью повышения эффективности доставки галоперидола непосредственно в мозг ввиду того, что он относится к нейрорептикам, применяющихся при различных психических расстройствах, были подобраны условия, имитирующие интраназальное введение ЛС. Загрузку галоперидола проводили путем введения ЛС в дисперсию поликомплексных наночастиц под воздействием ультразвука (объем дисперсии 1,5 мл, температура 25 °С) и последующим центрифугированием в течение 20 мин при 5000 об/мин с охлаждением до 4 °С (SL16R, Thermo Scientific, США).

Эксперименты в независимых вертикальных ячейках Франца (PermeGear, США) проводились вручную в течение 3 часов с номинальным объемом акцепторного отсека 19 мл. В качестве буфера использовали искусственную назальную жидкость со значением pH = 5,8 [30]. 1 мл образца или контроля помещали в донорный отсек на диализную мембрану (ММО = 12–14 кДа; Medicell International Ltd, Великобритания), предварительно разрезав ее в виде квадрата размером 1,5 × 1,5 см. Температура среды поддерживалась с помощью водяного термостата HBC 5 control (IKA® Werke GmbH, Германия) при 37,0 ± 0,1 °С. Скорость –

перемешивания была 480 об/мин, что осуществлялось при помощи магнитных стержней, помещенных внутрь ячеек Франца, и магнитных мешалок topolino (IKA® Werke GmbH, Германия). Через каждые 30 минут отбирали аликвоты среды (2 мл) и проводили измерения на УФ/Вид-спектрофотометре Lambda 25 (PerkinElmer, США) при 248 нм. Результаты количественно сравнивали с калибровочной кривой, полученной по стандартным растворам галоперидола различной концентрации: 0,2; 1; 2; 5; 10; 15; 20 и 25 мкг/мл ($r^2 = 0,9999$).

Исследование высвобождения также проводили модифицированным методом USP IV на тестере растворения DFZ II «Проточная ячейка» (ERWEKA GmbH, Германия) в конфигурации «закрывающаяся петля». Обработка результатов проводилась с помощью программного обеспечения Disso.NET USP IV (ERWEKA GmbH, Германия). Скорость потока составляла 16 мл/мин, объем среды – 50 мл, температура поддерживалась при $37,0 \pm 0,1$ °C. 1 мл образца или контроля помещали сначала в Float-A-Lyzer® G2 с размерами пор, близкими к диализной мембране, используемой в ячейке Франца ММО = 8–10 кДа и, имеющей в 3 раза больший размер пор ММО = 50 кДа (концентрация галоперидола 0,7 мг/мл), после чего устанавливали наноадаптеры в аппарат «Проточная ячейка». Через каждые 30 минут пробы автоматически отбирались с помощью коллектора фракций FRL 724 (ERWEKA GmbH, Германия) и анализировали УФ-спектрофотометрически при 248 нм (Lambda 25, PerkinElmer, США). Результаты также количественно сравнивали с калибровочной кривой по вышеописанной методике.

Все эксперименты проводили в трехкратной повторности. Результаты были представлены как среднее \pm стандартное отклонение, а вероятность $P < 0,05$ считалась статистически достоверной. Статистическая обработка проводилась с помощью программного обеспечения GraphPad Prism (версия 5.0) и использовалась для анализа результатов с использованием парных t -тестов.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Размер поликомплексных частиц Eudragit® EPO и Eudragit® L100-55 (ИПЭК EPO/L100-55) составил до 143 ± 1 нм и после загрузки галоперидолом 256 ± 9 нм. Данные распределения частиц по размерам представлены на рисунке 1. Эти результаты подтверждают образование частиц в наноразмерном диапазоне (рисунок 1). При этом концентрация галоперидола в поликомплексных наночастицах ИПЭК EPO/L100-55 составила 770 ± 6 мкг/мл.

Гистограммы высвобождения ЛС из поликомплексных наночастиц ИПЭК EPO/L100-55 и контрольного опыта – раствора галоперидола, полученных с использованием вертикальной диффузионной ячейки Франца представлены на рисунке 2.

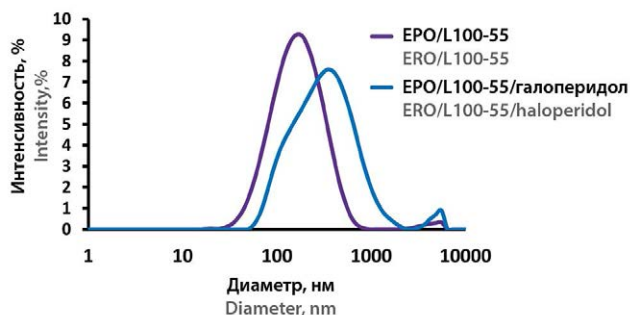


Рисунок 1. Интенсивность распределения размеров поликомплексных наночастиц EPO/L100-55 и EPO/L100-55 с включенным галоперидолом

Figure 1. Size distributions of EPO/L100-55 polycomplex nanoparticles and EPO/L100-55 with and without haloperidol

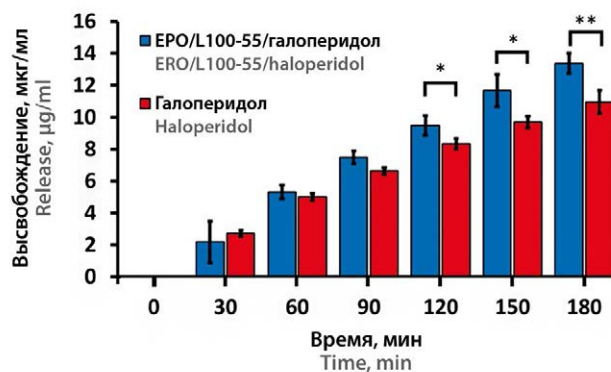


Рисунок 2. Высвобождение галоперидола из раствора и из поликомплексных наночастиц ИПЭК EPO/L100-55, полученных с использованием диффузионной ячейки Франца

Figure 2. Haloperidol release from solution and polycomplex nanoparticles of IPEC EPO/L100-55, obtained using a Franz diffusion cell

В течение первых 90 минут эксперимента не наблюдалось достоверного различия в количестве высвободившегося галоперидола из наночастиц ИПЭК EPO/L100-55 и контрольного раствора. При этом отмечается низкое его содержание в среде: около $7,5 \pm 0,4$ мкг/мл (ИПЭК EPO/L100-55/галоперидол) и $6,6 \pm 0,2$ мкг/мл (контрольный опыт). Начиная с 120 минуты наблюдается статистически значимое увеличение степени высвобождения галоперидола из поликомплексных наночастиц по сравнению с раствором галоперидола, что, по всей видимости, может быть следствием отсутствия кристаллизации ЛС на поверхности диализной мембраны в результате возможной потери его растворимости.

Кинетика высвобождения галоперидола из раствора (контроль) и из поликомплексных наночастиц была также изучена методом USP IV «Проточная ячейка» с использованием 2 типов Float-A-Lyzer® G2 с разной величиной ММО: 8–10 и 50 кДа соответственно. Полученные результаты показали отсутствие галоперидола

в среде, имитирующей назальную жидкость, что свидетельствует, по всей видимости, о ранее отмеченной кристаллизации трудно растворимого галоперидола (растворимость в воде составляет 14 мг/л, рКа = 8,66) на поверхности диализных мембран, независимо от их ММО, приводящей к ускоренной закупорке пор и препятствующей диффузии ЛС в акцепторную среду проточной ячейки ввиду особенности ее конструкции с непрерывным потоком среды растворения.

Как известно из данных литературы, для увеличения растворимости галоперидола используют различные методы, в частности, введение солибилизаторов или поверхностно-активных веществ [31–32]. На основании этих данных в среду, имитирующую назальную жидкость, был добавлен в одном случае – 5 % диметилсульфоксид (ДМСО), в другом случае – 0,5 % твин-80. Однако полученные результаты также показали отсутствие галоперидола в среде растворения после проведения эксперимента, что, к сожалению, не позволяет предотвратить возможную кристаллизацию галоперидола на поверхности диализных мембран Float-A-Lyzer® G2 и, по всей видимости, объясняется конструктивными особенностями проточного метода.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Использование диффузионной ячейки Франца демонстрирует увеличение степени высвобождения ЛС – галоперидола (II класс БКС) из поликомплексных наночастиц по сравнению с раствором галоперидола, что, возможно, является результатом предотвращения его кристаллизации на поверхности диализной мембраны. Изучение высвобождения методом «Проточная ячейка» по модифицированному варианту USP IV с применением наноадаптеров, продемонстрировало ускорение процесса кристаллизации галоперидола на поверхности диализных мембран Float-A-Lyzer® G2. Высвобождение ЛС в этом случае, в силу конструктивных особенностей метода непрерывного потока, не наблюдалось не только из поликомплексных наночастиц, но из контрольного раствора галоперидола. Отмеченный эффект оставался неизменным и при добавлении ПАВ и усилителей проницаемости в среду растворения.

Таким образом, оба метода могут быть потенциально использованы для исследования высвобождения ЛС из наноразмерных носителей, но имеют ограничения, обусловленные как различиями физико-химических свойств ЛС, так и конструктивными особенностями разрабатываемых систем их доставки.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Kaldybekov D. B., Filippov S. K., Radulescu A., Khutoryanskiy V. V. Maleimide-functionalised PLGA-PEG nanoparticles as mucoadhesive carriers for intravesical drug delivery. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*. 2019;143:24–34. Doi: 10.1016/j.ejpb.2019.08.007.
- Wijetunge S. S., Wen J., Yeh C.-K., Sun Y. Wheat germ agglutinin liposomes with surface grafted cyclodextrins as bioadhesive dual-drug delivery nanocarriers to treat oral cells. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*. 2020;185:110572. Doi: 10.1016/j.colsurfb.2019.110572.
- You L., Liu X., Fang Z., Xu Q., Zhang Q. Synthesis of multifunctional Fe₃O₄@PLGA-PEG nano-niosomes as a targeting carrier for treatment of cervical cancer. *Materials Science and Engineering: C*. 2019;94:291–302. Doi: 10.1016/j.msec.2018.09.044.
- Tsintou M., Wang C., Dalamagkas K., Weng D., Zhang Y.-N., Niu W. Nanogels for biomedical applications: Drug delivery, imaging, tissue engineering, and biosensors. *Nanobiomaterials Science, Development and Evaluation*. 2017:87–124.
- Ismail A., Nasr M., Sammour O. Nanoemulsion as a feasible and biocompatible carrier for ocular delivery of travoprost: Improved pharmacokinetic/pharmacodynamic properties. *International Journal of Pharmaceutics*. 2020;583:119402. Doi: 10.1016/j.ijpharm.2020.119402.
- Das M., Nariya P., Joshi A., Vohra A., Devkar R., Seshadri S., Thakore S. Carbon nanotube embedded cyclodextrin polymer derived injectable nanocarrier: A multiple faceted platform for stimulation of multi-drug resistance reversal. *Carbohydrate Polymers*. 2020;247:116751. Doi: 10.1016/j.carbpol.2020.116751.
- Hegazy M., Zhou P., Rahoui N., Wu G., Taloub N., Lin Y., Huang X., Huang Y. A facile design of smart silica nanocarriers via surface-initiated RAFT polymerization as a dual-stimuli drug release platform. *Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects*. 2019;581:123797. Doi: 10.1016/j.colsurfa.2019.123797.
- Mura P. Advantages of the combined use of cyclodextrins and nanocarriers in drug delivery: A review. *International Journal of Pharmaceutics*. 2020;579:119181. Doi: 10.1016/j.ijpharm.2020.119181.
- Tagde P., Kulkarni G. T., Mishra D. K., Kesharwani P. Recent advances in folic acid engineered nanocarriers for treatment of breast cancer. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*. 2020;56:101613. Doi: 10.1016/j.jddst.2020.101613.
- Gajbhiye K. R., Pawar A., Mahadik K. R., Gajbhiye V. PEGylated nanocarriers: A promising tool for targeted delivery to the brain. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*. 2020;187:110770. Doi: 10.1016/j.colsurfb.2019.110770.
- Khan A. R., Yang X., Du X., Yang H., Liu Y., Khan A. Q., Zhai G. Chondroitin sulfate derived theranostic and therapeutic nanocarriers for tumor-targeted drug delivery. *Carbohydrate Polymers*. 2020;233:115837. Doi: 10.1016/j.carbpol.2020.115837.
- Khutoryanskiy V. V., Smyslov R. Y., Yakimansky A. V. Modern Methods for Studying Polymer Complexes in Aqueous and Organic Solutions. *Polymer Science, Series A*. 2018;60(5):553–576. Doi: 10.1134/S0965545X18050085.
- Mustafin R. I., Kabanova T. V., Zhdanova E. R., Bukhovets A. V., Garipova V. R., Nasibullin S. F., Kemenova V. A. Diffusion-transport properties of a polycomplex matrix system based on Eudragit® EPO and Carbomer 940. *Pharmaceutical Chemistry Journal*. 2010;44(3):147–150.
- Gordeeva D. S., Sitenkova (Bukhovets) A. V., Moustafine R. I. Interpolyelectrolyte complexes based on Eudragit® copolymers as carriers for bioadhesive gastroretentive Metronidazole delivery system. *Razrabotka i registratsiya lekarstvennykh sredstv = Drug development & registration*. 2020;9(2):13–17. Doi: 10.33380/2305-2066-2020-9-2-72-76. (In Russ.).
- Moustafine R. I., Budnikov V. V., Abdullina S. G., Nasibullin S. F., Saleev R. A. Polycomplex Carrier for Buccal Mucoadhesion Delivery of Metronidazole. *Razrabotka i registratsiya lekarstvennykh sredstv = Drug development & registration*. Doi: 10.33380/2305-2066-2020-9-2-83-90. (In Russ.).
- Bukhovets A. V., Fotaki N., Khutoryanskiy V. V., Moustafine R. I. Interpolymer complexes of Eudragit® copolymers as novel carriers for colon-specific drug delivery. *Polymers*. 2020;12(7):1459. Doi: 10.3390/polym12071459.
- Garipova V., Gennari C., Selmin F., Cilurzo F., Moustafine R. Mucoadhesive interpolyelectrolyte complexes for the buccal delivery of Clobetasol. *Polymers*. 2018;10(1):85. Doi: 10.3390/polym10010085.

18. Rapedius M., Blanchard J. Comparison of the Hanson Microtett and the Van Kel Apparatus for *In Vitro* Release Testing of Topical Semisolid Formulations. *Pharmaceutical Research*. 2001;18(10):1440–1447. Doi: 10.1023/A:1012256923340.
19. Heng D., Culter D. J., Chan H.-K., Yun J., Raper J. A. What is suitable dissolution method for drug release nanoparticles? *Pharmaceutical Research*. 2008;25(7):1696–1701. Doi: 10.1007/s11095-008-9560-0.
20. Shohin I. E., editor. Dissolution test in drug development and registration. Practical-research text book for the specialists in pharmaceutical industry. Moscow: *Publisher Pero*, 2015. 320 p. (In Russ.).
21. Alves A. C., Ramos I. I., Nunes C., Magalhães L. M., Sklenářová H., Segundo M. A., Lima J. L. F. C., Reis S. On-line automated evaluation of lipid nanoparticles transdermal permeation using Franz diffusion cell and low-pressure chromatography. *Talanta*. 2016;146:369–374. Doi: 10.1016/j.talanta.2015.08.070.
22. Venkateswarlu V., Manjunath K. Preparation, characterization and *in vitro* release kinetics of clozapine solid lipid nanoparticles. *Journal of Controlled Release*. 2004;95(3):627–638. Doi: 10.1016/j.jconrel.2004.01.005.
23. Dalmoro A., Bochicchio S., Nasibullin S. F., Bertocin P., Lamberti G., Barba A. A., Moustafine R. I. Polymer-hybrid lipid nanoparticles as enhanced indomethacin delivery systems. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2018;121:16–28. Doi: 10.1016/j.ejps.2018.05.014.
24. Hu X., Khan M. A., Burgess D. J. A two-stage reverse dialysis *in vitro* dissolution testing method for passive targeted liposomes. *International Journal of Pharmaceutics*. 2012;426:211–218. Doi: 10.1016/j.ijpharm.2012.01.030.
25. Palena M. C., Manzo R. H., Jimenez-Kalruz A. F. Self-organized nanoparticles based on drug-interpolyelectrolyte complexes as drug carriers. *Journal of Nanoparticle Research*. 2012;14:867–878. Doi: 10.1007/s11051-012-0867-8.
26. Palena M. C., García M. C., Manzo R. H., Jimenez-Kalruz A. F. Self-organized drug-interpolyelectrolyte nanocomplexes loaded with anionic drugs. Characterization and *in vitro* release evaluation. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*. 2015;30(A):45–53. Doi: 10.1016/j.jddst.2015.09.014.
27. Bhardwaj U., Burgess D. J. A novel USP apparatus 4 based release testing method for dispersed systems. *International Journal of Pharmaceutics*. 2010;388:287–294. Doi: 10.1016/j.ijpharm.2010.01.009.
28. Tang J., Srinivasan S., Yuan W., Ming R., Liu Y., Dai Z., Noble C. O., Hayes M. E., Zheng N., Jiang W., Szoka F. C., Schwendeman A. Development of a flow-through USP 4 apparatus drug release assay for the evaluation of amphotericin B liposome. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*. 2019;134:107–116. Doi: 10.1016/j.ejpb.2018.11.010.
29. Moustafine R. I., Sitenkov A. Y., Bukhovets A. V., Nasibullin S. F., Appeltans B., Kabanova T. V., Khutoryanskiy V. V., Van den Mooter G. Indomethacin-containing interpolyelectrolyte complexes based on Eudragit® EPO/S 100 copolymers as a novel drug delivery system. *International Journal of Pharmaceutics*. 2017;524:121–133. Doi: 10.1016/j.ijpharm.2017.03.053.
30. Porfiryeva N. N., Nasibullin S. F., Abdullina S. G., Tukhbatullina I. K., Moustafine R. I., Khutoryanskiy V. V. Acrylated Eudragit® EPO as a novel polymeric excipient with enhanced mucoadhesive properties for application in nasal drug delivery. *International Journal of Pharmaceutics*. 2019;562:241–248. Doi: 10.1016/j.ijpharm.2019.03.027.
31. Choi J. M., Kim H., Cho E., Choi Y., Lee I. S., Jung S. Solubilization of haloperidol by acyclic succinoglycan oligosaccharides. *Carbohydrate Polymers*. 2012;89(2):564–570. Doi: 10.1016/j.carbpol.2012.03.048.
32. Kumbhara S. A., Kokare C. R., Shrivastava B., Gorain B., Choudhury H. Preparation, characterization, and optimization of asenapine maleate mucoadhesive nanoemulsion using Box-Behnken design: *In vitro* and *in vivo* studies for brain targeting. *International Journal of Pharmaceutics*. 2020;586:119499. Doi: 10.1016/j.ijpharm.2020.119499.