

РАЗРАБОТКА *IN SITU* ИМПЛАНТАТА ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ СЛЕЗНОГО КАНАЛА С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ МЕТОДОВ *IN VITRO* МОДЕЛИРОВАНИЯ**Е. О. Бахрушина, М. А. Ермачкова, А. И. Дубова, Н. Б. Демина, И. И. Краснюк***ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации*

Поступила в редакцию 14.07.2022 г.

Аннотация. Согласно статистическим данным около 30% офтальмологических заболеваний приходят на долю слезной системы человека. Наиболее распространёнными являются обструкция носослезного канала, дакриоцистит, каналикулит. Среди методов лечения патологий наиболее часто используют хирургическое вмешательство и промывание слезного канальца, однако это в свою очередь может привести к травмированию и низкой комплаентности.

Предлагаемая *in situ* лекарственная форма представляет собой термореверсивный имплантат, нагруженный активным ингредиентом, предназначенный для введения в слезный канал. Механизм действия системы доставки заключается в переходе лекарственной формы из жидкого в вязко-пластичное состояние при температуре, характерной для воспалительного процесса, с обратимым эффектом – при снижении температуры до физиологических значений происходит обратный гель-золь переход. Это позволит обеспечить пролонгацию и избирательное действие на пораженные участки тканей, избежать закупорку слезных протоков и увеличить эффективность терапии.

Целью данной работы являлась разработка оптимального состава и технологии *in situ* имплантата для лечения воспалительных заболеваний, а также оценка биофармацевтических параметров на анатомической *in vitro* модели слезоотводящих путей.

Для разработки составов был использован полоксамер (П) Kolliphor® P 407, а также вспомогательные полимеры для создания поликомплексов: полоксамер Kolliphor® P 188; ПЭГ 1500 - Pluriol® E 1500; гидроксипропилцеллюлоза Natrosol® 250 ННХ PHARM; гиалуроновая кислота PrincipHYAL® 400-600; мукоадгезив Polycarbophil Noveon AA-1. В качестве модельных активных ингредиентов для разрабатываемой системы доставки рассматривались фурацилин и диклофенак натрия.

Параметрами для скрининга, отвечающими за качество офтальмологической лекарственной формы, были выбраны: температура и время гелеобразования, а также pH. Для оценки составов заданным требованиям была разработана анатомическая *in vitro* модель слезоотводящей системы в масштабе 1:8. Критерием отбора составов на данном этапе являлось сохранение термореверсивных свойств, температура гелеобразования в диапазоне от 38.5°C до 40°C, минимальное время гелеобразования, pH в диапазоне 6.5-7.5.

В ходе научно-экспериментальной работы были разработаны составы на полимерной основе для имплантации в слезный канал, один из которых был наиболее полно соответствовал заданным параметрам. Образец состава полоксамер 407 18.0%, полоксамер 188 3.0%, содержащий натрия диклофенак был прозрачным и однородным, имел pH 7.48, а также удовлетворительные показатели термочувствительности: время (400 с) и температуру гелеобразования (38.9°C).

Разработанное в ходе исследований лекарственное средство, содержащее диклофенак (25.0 мг/мл), не препятствует развитию термореверсивных системы доставки и может быть предложена к дальнейшему изучению на животных моделях. Для обеспечения стабильности и сохранения фармакологической активности предполагается упаковка в шприцах с канюлей вместо иглы.

Ключевые слова: *in situ* имплантат, слезный канал, полоксамер, диклофенак, *in vitro* моделирование

системы около 30 % [1-8]. Патологии слезоотводящих путей объединяет целую группу заболеваний, оказывающих существенное влияние на работу всего зрительного аппарата. Распространение этих заболеваний в настоящее время является одной из важных проблем в современной офтальмологии в связи с особым анатомическим строением и функциями органа зрения, а также трудностью диагностирования.

В качестве элементов терапии для лечения воспалительных заболеваний слезоотводящих путей применяются медицинские манипуляции (массажи, промывания, хирургическое вмешательство), включая фармакотерапию (примочки, глазные капли, имплантация в слезный канал). Не все эти методы обладают одинаково удовлетворительной комплаентностью пациентов и оптимальной эффективностью. К примеру, прием препаратов в виде глазных капель, примочек не обладает нужным периодом действия и зачастую вымываются в результате действия защитных механизмов глаза, так и не попав в слезный канал. Хирургическое вмешательство и промывание несет высокий риск травмирования тканей [9,10].

In situ имплантат для слезного канала с биodeградируемым термореверсивным составом – стерильная лекарственная форма, предназначенная для помещения в слезный каналец глаза, произведенный на основе биodeградируемых материалов и при заданных температурных параметрах способные изменять вязкость раствора, переходя из состояния золя в гель и обратно, не изменяя технологических характеристик [11-17]. Термореверсивная матрица, после введения в слезный каналец в виде раствора, беспрепятственно распределяется по всем частям слезоотводящих путей. Известно, что воспалительный процесс, протекающий *in situ*, дает гипертермию вплоть до 38-40°C. Если добиться температуры гелеобразования при указанном значении, то полимерная основа будет избирательно воздействовать на пораженные части слезной системы, обеспечивая пролонгированный эффект, таргетное воздействие на соответствующий участок слезоотводящих путей, снижая риск травматизма и кратность приема. При снижении температуры до физиологических значений (37°C) полимерная система *in situ* претерпевает обратный гель-золь переход и удаляется через носослезный канал, не создавая угрозу закупорки каналцев или слезного мешка, что может привести к осложнениям, например, к распространению гнойной инфекции в глазницу и развитие в ней флегмоны. При

этом в воспалительный процесс может быть вовлечен зрительный нерв и внутренние оболочки глаза с развитием эндо – и паноптальмита [1-8].

Вышеперечисленное дает возможность сделать заключение, что разработка позволит добиться большей комплаентности у пациентов, что повышает эффективность терапии.

Целью работы является разработка состава и технологии *in situ* имплантата для лечения воспалительных заболеваний слезовыводящих путей, а также оценка основных биофармацевтических характеристик на *in vitro* модели слезного канала.

МЕТОДИКА ЭКСПЕРИМЕНТА

Для создания термореверсивных составов в эксперименте использовали следующие материалы: полоксамер (П) Kolliphor® P 407 (BASF), а также вспомогательные полимеры для создания поликомплексов: полоксамер Kolliphor® P 188 (BASF); ПЭГ 1500 - Pluriol® E 1500 (BASF); гидроксипропилцеллюлоза (ГЭЦ) Natrosol® 250 ННХ PHARM (Ashland); гиалуриновая кислота (ГК) PrincipHYAL® 400-600 (ROELMI HPC); мукоадгезив (МА) Polycarbophil Noveon AA-1 (BASF).

В качестве антибактериального компонента для создания лекарственного средства был выбран фурацилин (Ф) в дозировке 40 мг на 10 мл полимерной основы (ООО «Самарская фармацевтическая фабрика»). Для обеспечения противовоспалительного действия в исследовании также использовался диклофенак (Д) в дозировке 25 мг/мл в количестве 1 мл (Нemofarm).

Образцы на основе полоксамеров получали «холодным» методом. Навеску гелеобразователя диспергировали в воде очищенной, смешивали с навеской вспомогательного вещества до полного растворения и ставили в холодильную камеру на 7 суток. Составы экспериментальных образцов приведены в таблице 1.

Таблица 1

Экспериментальные составы комбинированных матриц на основе полоксамеров

| | П 407 | П188 | ГЭЦ | ПЭГ 1500 | ГК | МА |
|------|-------|------|-----|----------|-----|-----|
| 1.1 | 18.0 | 1.5 | 0.5 | --- | --- | --- |
| 1.2 | 18.0 | --- | 0.5 | 1.5 | --- | --- |
| 1.3 | 18.0 | 1.5 | --- | --- | 0.5 | --- |
| 1.4 | 18.0 | --- | --- | 1.5 | 0.5 | --- |
| 1.5 | 18.0 | --- | --- | 1.5 | --- | 0.5 |
| 1.6 | 18.0 | 1.5 | --- | --- | --- | 0.5 |
| 1.7 | 18.0 | 0.5 | 0.5 | --- | --- | --- |
| 1.8 | 18.0 | 1.0 | 0.5 | --- | --- | --- |
| 1.9 | 18.0 | --- | --- | 3.0 | --- | --- |
| 1.10 | 18.0 | 3.0 | --- | --- | --- | --- |

В отобранные составы на полимерной основе, отвечающие требованиям, вводили отдельно активные ингредиенты - фурацилин и диклофенак, на магнитной мешалке ИКА С-MAG HS 7 digital. В лабораторных условиях стерилизация терморевверсивной матрицы проходила в автоклаве при температуре 120°C 15 минут.

Температура гелеобразования была измерена у образцов, хранившихся в холодильнике при температуре 8°C, посредством нагревания на водяной бане при постоянной температуре 50°C погружным измерительным термометром. Измерение параметра времени гелеобразования проводили у образцов с момента погружения на водяную баню при 50°C. За показатель температуры и времени гелеобразования принимали значения, определяемые при увеличении динамической вязкости образца в процессе его перемешивания.

Для образцов с оптимальными терморевверсивными свойствами изучали рН, показатели времени гелеобразования на модели слезного канала и слезного мешка при заданной температуре 39-40°C.

Потенциометрическое изучение образцов проводили с использованием рН-метра Starter ST2100-E (Ohaus), с чувствительностью не менее 0.05 единиц рН, калибровка прибора производилась по стандартным буферным растворам. Все измерения проводили при аналогичной температуре в интервале от 20 до 25 °С. Электрод помещали в измеряемый раствор и в течение 10-15 секунд и снимали показания прибора. Оптимальное значение рН глазных лекарственных форм должно соответствовать рН слезной жидкости – 7.4 [18].

Модель слезного канала и слезного мешка была создана с учетом анатомических особенностей строения в масштабе 1:8 (рис. 1). Длина слезного каналца по разным источникам от 0.8 до 1.0 см. Диаметр слезного каналца составляет примерно 0.5 мм [19, 20]. Длина полимерной трубки, имитирующей каналец, составила 8 см, а диаметр

– 0.4 см. Расположение на макете соответствует анатомическому описанию. Слезный мешок выполнен из полимерного материала.

Для создания модели слизистой оболочки и

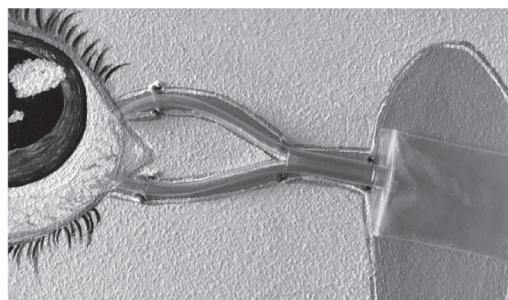


Рис 1. Модель слезного канала и слезного мешка

слез для слезовыводящих путей использовали раствор из глазных капель «Искусственная слеза» (содержание гипромеллозы 0.5%, ООО «Фирн М») и 4% муцина свиного желудка II типа (содержание связанной салициловой кислоты 0.5%, SIGMA, Sigma-Aldrich, США).

В эксперименте модель термостатировали в климатической камере Binder BD 23 при температуре 40°C. Введение лекарственной формы осуществляется шприцем объемом 3-5 мл. Фиксировали время гелеобразования с момента ввода образца в слезный канал и до визуального увеличения динамической вязкости.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Были исследованы терморевверсивные матрицы на основе полоксамера 407 18% с различными эксципиентами в концентрациях 0.5-3.0% для разработки *in situ* имплантата для введения во слезный канал. Критерием отбора состава на первоначальном этапе являлись гомогенность, сохранение терморевверсивных свойств, температура гелеобразования выше 38.5-39°C и стабильность после хранения в холодильнике в течение недели.

Результаты первичного скрининга представлены в таблице 2.

Таблица 2

Скрининг составов-плацебо по параметрам описания, температуры и времени гелеобразования

| Номер состава | Описание | Средняя температура гелеобр., °С, (n=5) | Среднее время гелеобр., с, (n=5) |
|---------------|------------------------|---|----------------------------------|
| 1.1 | Мутный, неоднородный | 36.0 | 41 |
| 1.2 | Мутный, однородный | 33.0 | 35 |
| 1.3 | Прозрачный, однородный | 36.0 | 35 |
| 1.4 | Прозрачный, однородный | 29.0 | 15 |
| 1.5 | Мутный, комковатый | 28.0 | 20 |
| 1.6 | Мутный, комковатый | 35.0 | 34 |
| 1.7 | Мутный, однородный | >42.0 | 120 |
| 1.8 | Прозрачный, однородный | 36.0 | 15 |
| 1.9 | Прозрачный, однородный | 34.0 | 67 |
| 1.10 | Прозрачный, однородный | 38.7 | 150 |

В результате скрининга было установлено, что образцы 1.1, 1.2, 1.5, 1.6, 1.7 не соответствуют заданным дизайном эксперимента требованиям по показателю «описание», так как не отличались гомогенностью и прозрачностью, что особенно важно для офтальмологических лекарственных форм.

Оптимальной температурой гелеобразования является 38.5-39°C, так как она соответствует температуре при воспалительных процессах [21]. В результате эксперимента было установлено, что наиболее удачной разработкой лекарственной формы является термореверсивная матрица состава: полоксамер 407 18.0% + полоксамер 188 3.0% (состав 1.10) – в среднем из пяти последовательных измерений температуры гелеобразования смеси составляла 38.7° С.

Исследование показало, что нецелесообразно использовать составы с 1.1.-1.9 для дальнейшего эксперимента. Несмотря на ускоренное гелеобразование данные образцы исследования имеют довольно низкую температуру гелеобразования, что может привести к закупорке слезного канала и вызвать осложнения течения заболевания слезоотводящей системы. А образец 1.7 не способен образовывать гель в заданном температурном диапазоне.

Термореверсивные системы на основе полоксамеров довольно мобильные, способны менять физико-химические и технологические показатели в зависимости от действия разных факторов. Действующие вещества способны вступать во взаимодействие с полимерной основой и менять его параметры. Таким образом, на следующем этапе исследования проводилось введение активных ингредиентов в предварительно обоснованную полимерную матрицу и изучение ее на разработанной *in vitro* модели (Таблица 3).

Критерием отбора составов на данном этапе являлось сохранение термореверсивных свойств, температура гелеобразования в диапазоне от 38.5 до 40° С, минимальное время гелеобразования, рН в диапазоне 6.5-7.5.

Результаты исследования представлены в таблице 4.

В результате эксперимента показано, что от природы активных ингредиентов зависят биофармацевтические свойства формы термочувствительной полимерной основы.

На основании полученных данных можно считать использование состава 1.10.2 нецелесообразным – прослеживается резкое снижение температуры гелеобразования по сравнению с плацебо-матрицей. Таким образом, введение образца с фурацилином в слезный канал может привести к закупорке слезоотводящей системы, дискомфорту пациента, травмированию тканей и обострению течения патологических процессов.

Оптимальным образцом является состав 1.10.1, содержащий диклофенак в активной концентрации 25.0 мг/мл. По результатам исследования можно сделать вывод о соответствии образца 1.10.1 всем установленным параметрам, определенными дизайном фармацевтической разработки, что имеет потенциал для дальнейших исследований.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В результате экспериментального исследования был разработан термочувствительный *in situ* имплантат для лечения воспалительных заболеваний слезного канала, который соответствовал всем критериям биофармацевтической разработки. На основании полученных экспериментальных данных можно сделать вывод о существенном влиянии на температуру и скорость гелеобразования термореверсивной системы активных ингредиентов, что приводит к сужению диапазона субстанции для применения в подобных системах доставки. Однако разработанное в ходе исследований лекарственное средство, содержащее диклофенак (25.0 мг/мл), не препятствует развитию термореверсивных системы доставки и может быть предложена к дальнейшему изучению на

Таблица 3

Экспериментальные составы с активными ингредиентами

| Составы | П 407, г | П 188, г | Ф, г | Д, мл | Вода очищенная, г |
|---------|----------|----------|------|-------|-------------------|
| 1.10.1 | 1.8 | 0.3 | --- | 1 | До 10.0 |
| 1.10.2 | 1.8 | 0.3 | 0.04 | --- | До 10.0 |

Таблица 4

Скрининг лекарственных форм по параметрам время и температура гелеобразования

| Номер состава | Описание | Среднее время гелеобр., с, (n=5) | Средняя температура гелеобр., °С, (n=5) | рН |
|---------------|------------------------|----------------------------------|---|------|
| 1.10.1 | Прозрачный, однородный | 400 | 38.9 | 7.48 |
| 1.10.2 | Мутный, неоднородный | 300 | 22.5 | 6.98 |

животных моделях. Для обеспечения стабильности и сохранения фармакологической активности предполагается упаковка в шприцах с канюлей вместо иглы.

Авторы выражают особую признательность менеджерам российского офиса компании BASF и компании InVita за предоставление образцов эсципиентов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Морозов С.П., Рогозина Н.Н., Арцыбашева М. В., Козлов В.С., Шелудученко Т.П., Насникова И.Ю. // Российский электронный журнал лучевой диагностики. 2012. Т. 2. № 1. С. 80-84.
2. Мамедов Ш.Ю., Агаев М.М., Султанова М.М. // Ophthalmologia. 2014. № 2 (15). С. 35-37.
3. Михеева О. Ф., Школьник С. Ф., Паштаев Н. П., Волков О. А. // Вестник российских университетов. Математика. 2017. Т. 22, №6. С. 1492-1502.
4. Kim U.R., Wadwekar B., Prajna L. // Saudi J. Ophthalmol. 2015. №29(4), pp. 274-277.
5. Singh S., Ali M.J. // Ophthalmic Plast. Reconstr. Surg. 2019. №35(4), pp. 309-317.
6. Freedman J.R., Markert M.S., Cohen A.J. // Surv. Ophthalmol. 2011. №56(4), pp.336-347.
7. Gogandy M., Al-Sheikh O., Chaudhry I. // Saudi J. Ophthalmol. 2014. № 28(1), pp. 31-35.
8. Дылгыров Ц. В., Егорова Е. В., Логунов Н. А. // Забайкальский медицинский журнал. 2015. № 4. С. 33-38.
9. Насыров В. А., Исламов И. М., Беднякова Н. Н., Исмаилова А. А. // Здоровоохранение Кыргызстана. 2011. № 2. С. 8-11.
10. Keilani C., Keller P., Piaton J. // The Journal of Laryngology & Otology. 2020. № 134(1), pp. 56-62.
11. Alexandridis P., Hatton T.A. // Colloids Surf. A Physicochem. Eng. Aspects. 1995. № 96, pp.1-46.
12. Bonacucina G., Cespi M., Mencarelli G., Giorgioni G., Palmieri G. F. // Polymers. 2011. № 3, pp.779-811.
13. Nilesh Ramesh Rarokar, Suprit D. Saoji, Pramod Khedekar. // J. Food Pharm. Sci. 2017, pp. 29- 39.
14. Almeida H., Amaral M. H., Lobão P. // Expert Opin. Drug Deliv. 2013. №10(9), pp.1223-1237.
15. Anurova M.N., Bakhrushina E.O., Demina N.B. // Pharmaceutical Chemistry Journal. 2015. Vol. 49. Issue 9, pp. 627-634.
16. Cabana A., AiF-Kadi A., Juhasz J. // Journal of colloid and interface science. 1997. № 190, pp. 307-312.
17. Pandit, N.; Wang, D. // Int. J. Pharm. 1998. № 167, pp.183-189.
18. Фадеева Д. А., Халикова М. А., Новикова М. Ю., Жилиякова Е. Т., Новиков О. О., Киселева Т. С. // Кубанский научный медицинский вестник. 2009. №3. С. 132-135.
19. Мустафаев А. С. // Международный студенческий научный вестник. 2019. № 1. С. 3.
20. Munjal M., Munjal S., Vohra H., Prabhakar A., Kumar A., Singh S., Soni A., Gupta S., Agarwal M. // Int. J. Otorhinolaryngol. Head Neck Surg. 2021. №7, pp.403-408.
21. Гогаева Л. Б., Мадаминова М. А., Нуркеев Н. Б. // Вестник Кыргызско-Российского Славянского университета. 2021. Т. 21. № 9. С. 43-51.

*ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова
Министерства здравоохранения РФ*

Бахрушина Е. О., кандидат фармацевтических наук, доцент, кафедра фармацевтической технологии

E-mail: bakhrushina_e_o@staff.sechenov.ru.

**Ермачкова М. А., студент пятого курса*

Дубова А. И., студент четвертого курса

Демина Н. Б., доктор фармацевтических наук, профессор кафедры фармацевтической технологии.

E-mail: demina_n_b@staff.sechenov.ru

Краснюк И. И., доктор фармацевтических наук, заведующий кафедрой фармацевтической технологии

E-mail: krasnyuk_i_i_1@staff.sechenov.ru.

I. M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation

Bakhrushina E. O., PhD., associate professor, department of Pharmaceutical Technology

E-mail: bakhrushina_e_o@staff.sechenov.ru.

**Ermachkova M. A., 5 year student*

Dubova A. I., 4year student

Demina N. B., PhD., DSci., Professor in the Department of Pharmaceutical Technology

E-mail: demina_n_b@staff.sechenov.ru

Krasnyuk I. I., PhD., DSci., Doctor of Pharmacy, Head of the Department of Pharmaceutical Technology

E-mail: krasnyuk_i_i_1@staff.sechenov.ru

DEVELOPMENT OF AN IN SITU IMPLANT FOR THE TREATMENT OF INFLAMMATORY DISEASES OF THE LACRIMAL DUCT USING IN VITRO MODELING TECHNIQUES

E. O. Bakhrushina, M. A. Ermachkova, A. I. Dubova, N. B. Demina, I. I. Krasnyuk

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University)

Abstract. According to statistical data, about 30% of ophthalmologic diseases are caused by the human lacrimal system. The most common are nasolacrimal duct obstruction, dacryocystitis, canaliculitis. Among the methods of treatment of pathologies, surgery and lavage of the lacrimal duct are the most commonly used, but this in turn can lead to trauma and low compliance.

The proposed in situ dosage form is a thermoreversible implant loaded with an active ingredient designed to be inserted into the lacrimal duct. The mechanism of action of the delivery system consists in the transition of the dosage form from a liquid to a viscoplastic state at a temperature characteristic of the inflammatory process, with a reversible effect - when the temperature decreases to physiological values, a reverse gel-ash transition occurs. This will ensure prolongation and selective action on the affected tissue areas, avoid blockage of the lacrimal ducts and increase the effectiveness of therapy.

The aim of this work was to develop an optimal composition and in situ implant technology for the treatment of inflammatory diseases and to evaluate the biopharmaceutical parameters on an in vitro anatomical model of the lacrimal ducts.

Poloxamer (P) Kolliphor® P 407 and auxiliary polymers were used to develop the formulations: poloxamer Kolliphor® P 188; PEG 1500 - Pluriol® E 1500; hydroxyethyl cellulose Natrosol® 250 HHX PHARM; hyaluronic acid PrincipHYAL® 400-600; mucoadhesive Polycarbophil Noveon AA-1. Furacilin and sodium diclofenac were considered as model active ingredients for the developed delivery system.

The parameters for screening responsible for the quality of the ophthalmic dosage form were selected: temperature and gelation time, as well as pH. An anatomical in vitro model of the lacrimal system at a scale of 1:8 was developed to evaluate the formulations for the given requirements. Criteria for the selection of compositions at this stage were preservation of thermoreversible properties, gel-forming temperature in the range from 38.5°C to 40°C, minimum gel-forming time, pH in the range of 6.5-7.5.

In the course of scientific and experimental work, polymer-based compositions for implantation into the lacrimal canal were developed, one of which most closely matched the specified parameters. The sample compositions poloxamer 407 18.0%, poloxamer 188 3.0%, containing sodium diclofenac were transparent and homogeneous, had a pH of 7.48, and satisfactory thermal sensitivity indicators: time (400 s) and gelation temperature (38.9 °C).

The developed drug containing diclofenac (25.0 mg/ml) does not prevent the development of thermoreversible delivery systems and can be proposed for further study in animal models. Packing in syringes with a cannula instead of a needle is suggested to ensure stability and preservation of pharmacological activity.

Keywords: in situ implant, lacrimal canal, poloxamer, diclofenac, in vitro modeling

REFERENCES

1. Morozov S.P., Rogozin N.N., Artsybasheva M.V., Kozlov V.S., Shelduchenko T.P., Nasnikova I.UY., Russian Electronic Journal of Radiology, 2012, Vol. 2, No. 1, pp. 80-84.
2. Mammadov Sh.Yu., Agaev M. M., Sultanova M. M., Oftalmologia, 2014, No. 2 (15), pp. 35-37.
3. Mikheeva O. F., Shkolnik S. F., Pashtaev N. P., Volkov O. A., Russian Universities Reports. Mathematics, 2017, Vol. 22, No. 6, pp. 1492-1502.
4. Kim U. R., Wadwekar B., Prajna L., Saudi J. Ophthalmol., 2015, No. 29(4), pp. 274-277.
5. Singh S., Ali M. J., Ophthalmic Plast. Reconstr. Surg., 2019, No. 35(4), pp. 309-317.
6. Freedman J. R., Markert M. S., Cohen A. J., Surv. Ophthalmol., 2011, No. 56(4), pp.336-347.
7. Gogandy M., Al-Sheikh O., Chaudhry I., Saudi J. Ophthalmol., 2014, No. 28(1), pp. 31-35.
8. Dylgyrov Ts. V., Egorova E. V., Logunov N. A., Zabaikalsky Medical Journal, 2015, No. 4, pp. 33-38.
9. Nasyrov V. A., Islamov I. M., Bednyakova N. N., Ismailova A. A., Healthcare of Kyrgyzstan, 2011, No. 2, pp. 8-11.

10. Keilani C., Keller P., Piaton J., The Journal of Laryngology & Otology., 2020, No. 134(1), pp. 56-62.
11. Alexandridis P., Hatton T. A., Colloids Surf. A Physicochem. Eng. Aspects., 1995, No. 96, pp. 1-46.
12. Bonacucina G., Caspia M., Mencarelli G., Giorgioni G., Palmieri G. F., Polymers, 2011, No. 3, pp.779-811.
13. Nilesh Ramesh Rarokar, Suprit D. Saoji, Pramod Khedekar., J. Food Pharm. Sci., 2017, p. 29- 39.
14. Almeida N., Amaral M. N., Lobão R., Expert Opin. Drug Deliv., 2013, No. 10(9), pp.1223-1237.
15. Anurova M. N., Bakhrushina E. O., Demina N. B., Pharmaceutical Chemistry Journal, 2015, Vol. 49, Re. 9, pp. 627-634.
16. Cabana A., AiF-Kadi A., Juhasz J., Journal of colloid and interface science, 1997, No. 190, p. 307-312.
17. Pandit, N.; Wang, D., Int. J. Pharm., 1998, No.167, pp. 183-189.
18. Fadeeva D. A., Khalikova M. A., Novikova M. Yu., Zhilyakova E. T., Novikov O. O., Kiseleva T. S., Kuban Scientific Medical Bulletin, 2009, No. 3, pp. 132-135.
19. Mustafaev A. S., European Student Scientific Journal, 2019, No. 1, pp. 3.
20. Munjal M., Munjal S., Vohra H., Prabhakar A., Kumar A., Singh S., Soni A., Gupta S., Agarwal M., Int. J. Otorhinolaryngol. Head Neck Surg., 2021, No. 7, pp. 403-408.
21. Gogaeva L. B., Madaminova M. A., Nurkeev N. B., Vestnik KRSU, 2021, Vol. 21, No. 9, pp. 43-51.