



УДК 615.457

РАЗРАБОТКА СОСТАВА И ТЕХНОЛОГИИ ПРОЛОНГИРОВАННЫХ ГЛАЗНЫХ КАПЕЛЬ НА ОСНОВЕ МИРАМИСТИНА И ДИМЕДРОЛА ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ИНФЕКЦИОННЫХ КОНЪЮНКТИВИТОВ
THE DEVELOPMENT OF COMPOSITION AND TECHNOLOGY OF PROLONGED EYE DROPS CONTAINING MIRAMISTIN AND DIPHENHYDRAMINE FOR TREATMENT OF INFECTIOUS CONJUNCTIVITIS

Е.Т. Жилиякова, О.О. Новиков, Н.Н. Попов
E.T. Zhilyakova, O.O. Novikov, N.N. Popov

Белгородский государственный национальный исследовательский университет
308015, г. Белгород, ул. Победы, д.85
Belgorod National Research University
308015, Belgorod, Pobedy street, 85

e-mail: popov.nikolay.2012@gmail.com

Резюме. В статье представлены результаты исследований по разработке состава и технологии пролонгированных глазных капель на основе мирамистина и димедрола для лечения инфекционных конъюнктивитов. Анализ ассортимента российского фармацевтического рынка лекарственных препаратов, используемых для лечения инфекционных воспалительных заболеваний глаз показал, что основную долю рынка занимают препараты на основе антибиотиков различных групп, сульфонамиды, фторхинолоны, к которым часто возникает лекарственная устойчивость микроорганизмов, что обуславливает необходимость разработки препаратов на основе противомикробных веществ, к которым не возникает резистентность. Обосновано использование мирамистина и дифенгидрамина гидрохлорида в составе разрабатываемых пролонгированных глазных капель для лечения инфекционных конъюнктивитов. Обосновано использование комбинированного пролонгатора Na-КМЦ и ПВС в разрабатываемых глазных каплях в соотношении 2:5, обработанного в режиме 60 минут, с высокой динамической вязкостью 2% водного раствора 19.17 мПа•с. Разработан состав модельной смеси пролонгированных комбинированных глазных капель с возможностью воздействия одновременно на основные патологические проявления заболевания, обладающий высоким пролонгированным эффектом, изотоничный и изогидричный.

Summary. The article presents the development of composition and technology of prolonged eye drops with miramistin and diphenhydramine for treatment of infectious conjunctivitis. Analysis of assortment Russian pharmaceutical market medications used in the treatment of infectious inflammatory diseases of the eye showed that the bulk of the market occupied by products based on different groups of antibiotics, sulfonamides, fluoroquinolones, which is often a drug-resistant microorganisms, which leads to the need to develop drugs based on antimicrobial substances, which do not become resistant. It was substantiated use of miramistin and diphenhydramine as part of prolonged eye drops for the treatment of infectious conjunctivitis. Substantiated applying of combined prolongator Na-CMC and PVA 2: 5 in developed eye drops in the ratio 2:5, treated at 60 minutes, with a high dynamic viscosity of 2% aqueous solution of 19.17 mPa•s. It was developed a model mixture composition of prolonged eye drops combined with the ability to impact both on the main pathological manifestations of the disease, which has a high prolonged effect, isotonic and isohydric.

Ключевые слова: капли глазные, конъюнктивит, пролонгатор, механохимия, мирамистин, димедрол.

Key words: eye drops, conjunctivitis, miramistin, diphenhydramine, prolongator, mechanochemistry.

Введение

В настоящее время конъюнктивиты являются одной из важнейших проблем практической офтальмологии. По данным Отдела инфекционных и аллергических заболеваний глаз Московского НИИ Глазных болезней имени Гельмгольца (2010 г.), на воспалительную патологию глаз приходится 40-60% амбулаторного приема, до 50% стационарных больных, 80% временной нетрудоспособности, связанной с глазными заболеваниями. До 10-30% слепоты составляют патологии в результате воспалительных заболеваний глаз, до настоящего времени лечение конъюнктивитов является весьма затруднительным и требует подбора оптимального лекарственного препарата [Астахов и др., 2002; Бектурдиев, 2004; Майчук, 2007].



Инфекционные конъюнктивиты являются наиболее распространенными офтальмологическими заболеваниями, часто сопровождаются сопутствующими аллергическими реакциями и состоянием «синдром сухого глаза», что обуславливает недостаточно результативную переносимость местной антибактериальной терапии [Егоров и др., 2003; Мошетова и др., 2002]. В большинстве случаев терапия инфекционных конъюнктивитов основана на использовании препаратов различных антибиотиков, однако их недостатком является возрастающая резистентность микроорганизмов, которая в последующем может повлечь за собой осложнение клинических симптомов заболевания.

В этой связи особого внимания заслуживают препараты, действие которых направлено на ликвидацию большинства патологических проявлений заболевания.

Кроме того, снижению эффективности терапии способствует недостаточная продолжительность действия большинства офтальмологических лекарственных форм, в частности глазных капель – наиболее часто используемой лекарственной формы в глазной практике. Это связано с тем, что лекарственное средство быстро вымывается слезной жидкостью из конъюнктивального мешка. Обеспечить оптимальную продолжительность нахождения лекарственного вещества в конъюнктиве позволяет использование в составе глазных капель пролонгаторов – вспомогательных веществ, создающих повышенную вязкость жидкой лекарственной формы.

Таким образом, разработка пролонгированных глазных капель для лечения инфекционных заболеваний глаз, сочетающих в себе несколько действующих веществ, направленных на различные патогенетические проявления заболевания, является актуальной.

Цель

Цель исследования – разработка состава и технологии пролонгированных глазных капель для лечения инфекционных конъюнктивитов на основе мирамистина и димедрола.

Задачи исследования:

1. Анализ ассортимента российского фармацевтического рынка лекарственных препаратов для лечения инфекционных конъюнктивитов.
2. Обоснование использования мирамистина и дифенгидрамина гидрохлорида в качестве активных агентов в составе пролонгированных глазных капель для лечения инфекционных конъюнктивитов.
3. Обоснование использования комбинированного пролонгатора Na-КМЦ и ПВС 2:5 в разрабатываемых глазных каплях.
4. Обоснование и разработка модельного состава глазных капель с антимикробным и противоаллергическими агентами, методов оценки качества лекарственной формы.

Материалы и методы исследования

Материалы исследования: мирамистин (ФС 42-3498-98), дифенгидрамина гидрохлорид (ФСП 42-0275-6204-05), натрия хлорид (ФС 42-2572-88), Na-КМЦ (Ph.Eur), поливиниловый спирт (Ph.Eur).

Получение комбинированного пролонгатора Na-КМЦ и ПВС осуществляли путем механохимической обработки смеси полимеров в различных соотношениях и временных режимах в шаровой вибрационной мельнице МЛ-1. Определение вязкости и pH водных растворов субстанций проводили в соответствии с ОФС (42-0038-07) «Вязкость» и ОФС (42-0048-07) «Ионометрия» Государственной Фармакопеи Российской Федерации XII издания с использованием вискозиметра капиллярного ВПЖ-2 и ионометра ИЛ-160. Расчет теоретической осмолярности глазных капель проводили в соответствии с ОФС (42-0047-07) «Осмолярность» ГФ РФ XII издания.

Методика приготовления растворов пролонгаторов:

1. Na-КМЦ. Навеска порошка заливалась рассчитанным объемом воды, оставляли на сутки для набухания, затем термостатировалась на водяной бане при температуре 90° С до полного растворения.
2. ПВС. Навеску порошка заливали холодной водой очищенной, оставляли раствор для набухания на сутки, затем раствор нагревали на водяной бане при температуре 80-90° С при медленном помешивании до полного растворения.
3. Приготовление раствора смеси Na-КМЦ и ПВС. Навеску порошка заливали холодной водой необходимого объема, оставляли на сутки, после чего нагревали на водяной бане при температуре 90° С, помешивая, до полного растворения.

Приготовление модельной смеси глазных капель проводили следующим образом: навеску порошка пролонгатора заливали водой очищенной в количестве 75% от требуемого объема глазных капель, оставляли на сутки, после чего нагревали на водяной бане при температуре 90° С, помешивая, до полного растворения полимера. В оставшихся 24% объема воды очищенной растворяли оставшиеся компоненты. Затем полученные растворы объединяли и доводили до 100% требуемого объема водой очищенной, перемешивая до однородного состояния.



Результаты и их обсуждение

В процессе исследований проведен анализ ассортимента лекарственных препаратов на российском фармацевтическом рынке, используемых для лечения инфекционных воспалительных заболеваний глаз [Справочник ЛС «Видаль», 2014]. Установлено, что основную долю занимают препараты на основе антибиотиков различных групп, сульфонамиды, фторхинолоны. Однако ко всем этим веществам возникает резистентность микроорганизмов. Кроме того, большинство из них могут вызывать токсико-аллергические реакции органа зрения и организма в целом. Это обуславливает необходимость использования противомикробных веществ, не вызывающих лекарственной устойчивости микроорганизмов, т. к. лечение инфекционных конъюнктивитов должно начинаться с самого эффективного препарата во избежание утяжеления клинической картины заболевания [Каменских и др., 2008].

В качестве антимикробного агента в составе глазных капель наиболее перспективно использование лекарственных веществ, эффективно уничтожающих микроорганизмы за счет воздействия на стенки микробной клетки с минимальным резорбтивным действием. Этим условиям полностью соответствует мирамистин – катионное поверхностно-активное вещество с широким спектром антисептического действия. По данным таблицы 1 видно, что мирамистин активен в отношении грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов, актиномицетов, простейших, грибов.

Таблица 1

Антимикробная активность мирамистина в отношении различных таксономических групп микроорганизмов [Кривошеин, 2004]
Antimicrobial activity miramistinav for different taxonomic groups of microorganisms

Наименование микроорганизмов	Минимальная подавляющая концентрация препарата (мкг/мл)
1. Грамположительные организмы: стафилококки, стрептококки, бациллы	1-100
2. Грамотрицательные организмы:	
2.1. Гонококки, эшерихии, шигеллы, сальмонеллы, вибрионы, хламидии;	2-100
2.2. Протей, псевдомонады;	50-500
2.3. Коринебактерии, микобактерии	50-200
3. Актиномицеты	50-200
4. Простейшие: трихомонады	2-50
5. Грибы:	1-100
5.1. Дрожжевые (<i>Rhodotorula</i> , <i>Torulopsis</i>);	
5.2. Дрожжеподобные (<i>Candida</i>);	
5.3. Аскомицеты (<i>Aspergillus</i> , <i>Penicillium</i>);	
5.4. Дерматофиты (<i>Trichophyton</i> , <i>Epidermophyton</i> , <i>Microsporum</i> и др.)	

В настоящее время известен препарат в форме глазных капель на основе мирамистина – Окомистин ЗАО «Инфамед». Его клинические исследования показали отсутствие побочных эффектов, уменьшение выраженности симптомов воспаления, 100% восстановление трудоспособности больных [Применение Окомистина® для лечения и профилактики инфекционно-воспалительных заболеваний глаз, 2010]. В свою очередь с технологической точки зрения, использование мирамистина позволяет исключить введение в состав глазных капель консервантов. Однако, как показывает эксперимент, Окомистин не является пролонгированным препаратом, и при его применении инстилляционная глазных капель достигает до 6 раз в сутки.

По литературным данным известно, что аллергическая реакция лежит в основе клиники инфекционных заболеваний глаз и ее можно рассматривать как проявление глазной инфекции. Такой подход требует для построения эффективной терапии инфекционных конъюнктивитов включения антиаллергических лекарственных средств в состав глазных капель. В свою очередь, дифенгидрамина гидрохлорид обладает выраженной антигистаминной активностью, оказывает местноанестезирующее действие, уменьшает проницаемость капилляров и предотвращает отек тканей, поэтому может быть использован в составе глазных капель для снятия сопутствующих аллергических симптомов при лечении инфекционного конъюнктивита [Каменских и др., 2008].

Терапевтический эффект глазных капель существенно зависит от времени нахождения лекарства в конъюнктивальной полости. Использование пролонгаторов в составе лекарственной формы позволяет увеличить время нахождения лекарственного вещества в конъюнктивальной полости, что, в свою очередь, позволит уменьшить частоту инстилляций глазных капель [Манабу, 1981; K. Sanjeeb et al., 2008].

Следует отметить, что ГФ РФ XI и XII издания не регламентируют такой показатель качества глазных капель как пролонгированность действия [ГФ СССР, XI вып., т.2, 1990]. Гармонизация фармакопейных требований к офтальмологическим препаратам в соответствии с требованиями фармакопей стран Европы по показателю пролонгированность ориентирована в большей степени на Европейскую Фармакопею, так как в последней пролонгированность является одним из требований к глазным каплям [European Pharmacopoeia, 2005; Жилиякова и др., 2008]. Одним из показателей пролонгированности глазных капель является их вязкость. В настоящее время вязкость всех глазных капель, кроме препаратов искусственной слезы, находится в пределах 1 мПа•с. По литературным данным рядом исследователей рекомендуется значение показателя вязкости глазных капель в пределах 15-30 мПа•с [Технология и стандартизация лекарств, 2000].

В технологии офтальмологических лекарственных форм в качестве пролонгаторов используются различные высокомолекулярные соединения (натрий карбоксиметилцеллюлоза (Na-КМЦ), поливиниловый спирт (ПВС), гидроксиэтилцеллюлоза (ГЭЦ) и др.). Главными критериями, допускающими применение полимера в офтальмологии, являются отсутствие аллергических реакций, низкая токсичность, фармакологическая индифферентность, а также отсутствие физико-химических взаимодействий с активным веществом и вспомогательными компонентами лекарственной формы. Использование растворов высокомолекулярных соединений различной концентрации позволяет регулировать время пролонгирования. В свою очередь, использование в составе глазных капель слишком большого количества пролонгатора может привести к раздражению слизистых глаза, нарушению четкости зрения [Ridder III et al., 2005].

Решить проблему поддержания высокой вязкости глазных капель при минимальном содержании пролонгатора позволяет создание новых или модификация известных вспомогательных веществ. Одним из перспективных методов модификации является механохимическая обработка веществ, в частности, твердофазная обработка в мельницах различного типа.

В ходе исследований, проводимых на кафедре фармацевтической технологии, управления и экономики здравоохранения НИУ «БелГУ», разработана методика механохимического получения супрамикроструктурированных форм полимеров различной химической природы (Na-КМЦ, ПВС, ГЭЦ, комбинированного пролонгатора Na-КМЦ и ПВС в различных соотношениях и др.) и установлена прямопропорциональная зависимость повышения динамической вязкости водных растворов этих пролонгаторов от продолжительности их механообработки [Каменских и др., 2008; Жилиякова и др., 2010].

Как видно из графика на рисунке 1, в процессе механохимической твердофазной обработки Na-КМЦ динамическая вязкость ее 1% водного раствора увеличивается в 2 раза с 6,09 мПа•с необработанного до 12,68 мПа•с в режиме 45 минут.

На рисунке 2 представлен график зависимости динамической вязкости 3% раствора ПВС от режима механообработки, на котором показано увеличение показателя вязкости на 41% с 5,02 мПа•с раствора незмельченного полимера до 7,09 мПа•с для раствора пролонгатора в режиме 30 минут.

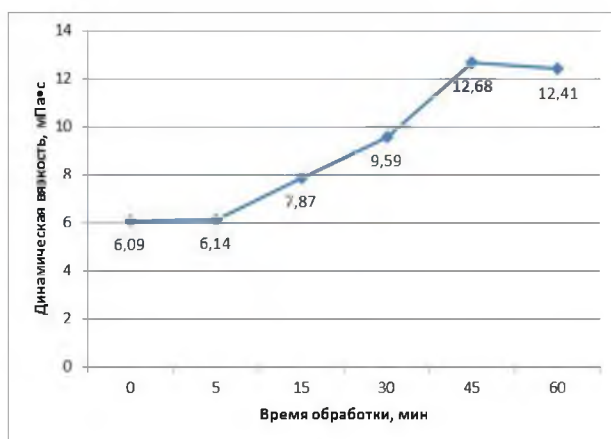


Рис. 1. Зависимость динамической вязкости водных растворов 1% Na-КМЦ от продолжительности механообработки

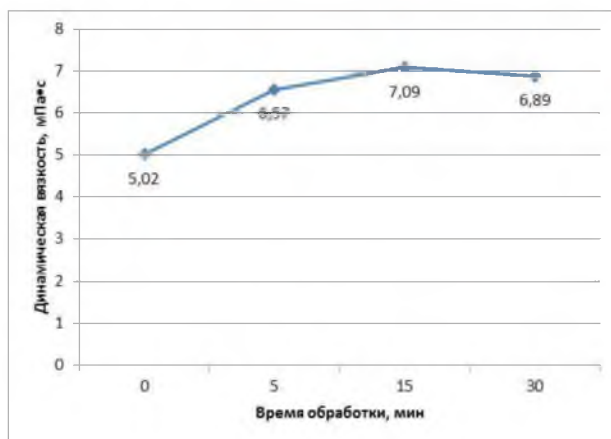


Рис. 2. Зависимость динамической вязкости водных растворов 3% ПВС от продолжительности механообработки

Как видно из графика на рисунке 3, динамическая вязкость раствора комбинированного пролонгатора Na-КМЦ и ПВС в соотношении 2:5 в режиме обработки 60 минут увеличивается в 2 раза до 19.17 мПа·с с 7.96 мПа·с раствора необработанного пролонгатора.

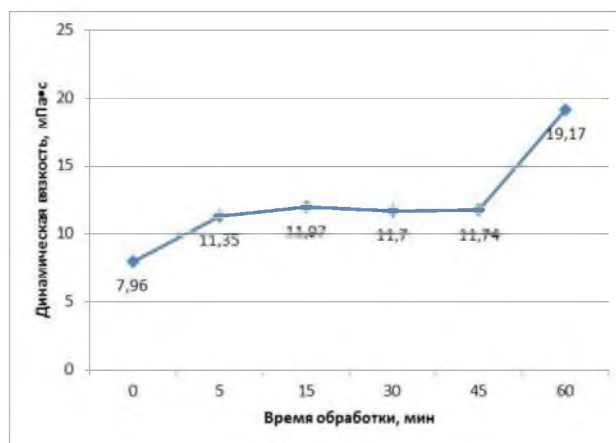


Рис. 3. Зависимость динамической вязкости водных растворов 2% комбинированного пролонгатора-загустителя Na-КМЦ и ПВС (2:5) от продолжительности механообработки

Установлены диапазоны pH водных растворов полученных супрамикроструктурированных пролонгаторов: для растворов 1% Na-КМЦ 6.5-7.5; для растворов 3% ПВС 7.36-7.55; для комбинированного пролонгатора Na-КМЦ и ПВС 2% 4.48-6.31.

Высокая вязкость глазных капель способствует долговременной фиксации слезной пленки, предотвращает вымывание нативной слезы при условии сохранения питания и защиты роговицы. Поливиниловый спирт, входящий в состав комбинированного пролонгатора, прочно связывается со слезной пленкой, создавая ее утолщение, и обладает способностью удерживать влагу, что возможно предотвратит развитие такого сопутствующего негативного эффекта при лечении инфекционных конъюнктивитов как синдром сухого глаза [Майчук и др., 2009; Vijay, 2008].

Поэтому, исходя из указанных выше рекомендаций оптимального значения вязкости для глазных капель [Технология и стандартизация лекарств, 2000], а также учитывая химическую природу пролонгаторов и их действие на орган зрения, рациональным является использование в составе модельной смеси глазных капель разработанного комбинированного пролонгатора Na-КМЦ и ПВС в соотношении 2:5 в режиме обработки 60 минут в мельнице МЛ-1.

Расчет теоретической осмолярности модельной смеси глазных капель показал, что наличие в растворе мирамистина и дифенгидрамина гидрохлорида создают гипосмолярный раствор – 7.29 мОсм/л, что не обеспечивает достаточной изотоничности раствора глазных капель. Поэтому для создания необходимого значения изотоничности лекарственной формы рациональным является включение в состав натрия хлорида в изотоничной концентрации 0,9%.



Изучены физико-химические показатели качества модельной смеси пролонгированных глазных капель (табл. 2).

Таблица 2

Физико-химические показатели модельной смеси глазных капель
Physical and chemical parameters of the model mix of eye drops

Показатели	Значение	Рекомендуемые значения
Динамическая вязкость	14.28 мПа с	15-30 мПа с
pH	6,64	4.5-9.0
Теоретическая осмолярность	315.33 мОсм/л	239-376 мосм/л

Из таблицы 2 видно, что теоретическая осмолярность приведенной модельной смеси составляет 315.33 мОсм/л, что входит в диапазон допустимых значений для изотонических растворов. Исследования вязкости и pH модельных смесей глазных капель показали, что динамическая вязкость составляет 14.28 мПа•с, pH = 6.64. Установленные значения подтверждают наличие высокого показателя пролонгированности модельной смеси, а также ее изогидричность.

Выводы

1. Анализ ассортимента российского фармацевтического рынка лекарственных препаратов, используемых для лечения инфекционных воспалительных заболеваний глаз, показал, что основную долю рынка занимают препараты на основе антибиотиков различных групп, сульфонамиды, фторхинолоны, к которым часто возникает лекарственная устойчивость микроорганизмов, что обуславливает необходимость разработки препаратов на основе противомикробных веществ, к которым не возникает резистентность.

2. Обосновано использование мирамистина и дифенгидрамина гидрохлорида в качестве активных агентов в составе пролонгированных глазных капель для лечения инфекционных конъюнктивитов.

3. Обосновано использование комбинированного пролонгатора Na-КМЦ и ПВС в разрабатываемых глазных каплях в соотношении 2:5, обработанного в режиме 60 минут, с высокой динамической вязкостью 2% водного раствора 19.17 мПа•с. Использование полученного эффекта позволяет применять пролонгаторы в низкой концентрации в составе лекарственной формы при одновременном сохранении высокой вязкости дисперсионной среды последней.

4. Разработан состав модельной смеси пролонгированных комбинированных глазных капель с возможностью воздействия одновременно на основные патологические проявления заболевания, обладающий высоким пролонгированным эффектом, изотоничный и изогидричный. Физико-химические показатели модельной смеси глазных капель: теоретическая осмолярность составляет 315.33 мОсм/л, динамическая вязкость – 14.28 мПа•с, pH=6.64.

Использование глазных капель пролонгированного действия для лечения инфекционных конъюнктивитов на основе мирамистина и димедрола разработанного состава позволяет предположить высокую терапевтическую эффективность препарата в сочетании с отсутствием резистентности микроорганизмов и снижением проявлений сопутствующих аллергических реакций.

Литература

- Астахов Ю.С., Олисова И.А., Логинов Г.И. 2002. Первый опыт использования Флоксала для лечения хламидийного конъюнктивита. Клиническая офтальмология. (3), 4:188-189.
- Бектурдиево Ш.С. Изучение эффективности препарата Фенсулгал при комплексном лечении конъюнктивитов хламидийной этиологии. 2004. Клиническая офтальмология. (5), 2:71-73.
- Государственная фармакопея СССР, XI выпуск, том 2. 1990. М.: «Медицина», 397.
- Егоров Е.А., Егорова Т.Е. 2003. Результаты исследования эффективности и безопасности препарата Окуметил®. Клиническая офтальмология. (4), 2:89-92.
- Жилякова Е.Т., Степанова Э.Ф., Новикова М.Ю. 2008. Гармонизация требований к глазным каплям в свете современного развития фармацевтического производства. Материалы международной научно-практической конференции «Биологически активные соединения природного происхождения: фитотерапия, фармацевтический маркетинг, фармацевтическая технология, ботаника», Белгород, 30 июня-3 июля 2008:63-66.
- Жилякова Е.Т., Халикова М.А., Сабельникова Н.Н., Попов Н.Н., Брицын М.Е. 2010. Изучение вязкости растворов поливинилового спирта и натрийкарбоксиметилцеллюлозы для создания пролонгированных лекарственных форм. Фитодизайн в современных условиях: материалы Междунар. науч.-практ. конф., Белгород, 14-17 июня 2010 г. / под ред. В.К. Тохтарь, В.Н. Сорокопудова. Белгород: Изд-во БелГУ, 411-414.



Жилякова Е.Т., Новиков О.О., Халикова М.А., Попов Н.Н., Новикова М.Ю. 2010. Изучение физико-химических свойств гидроксипропилцеллюлозы в процессе супрамикроструктурирования. Инновационные материалы и технологии в химической и фармацевтической отраслях промышленности: Сборник докладов международной конференции с элементами научной школы для молодежи / под ред. проф. Меньшутинной Н.В., 60-61.

Жилякова Е.Т., Новиков О.О., Халикова М.А., Новикова М.Ю., Попов Н.Н., Даниленко Л.М. 2010. Изучение физико-химических свойств супрамикроструктурированного поливинилового спирта. Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия Медицина. Фармация. 22(93). Вып. 12/2:47-51.

Каменских Т.Г., Сумарокова Е.С. Применение препаратов «Колбиоцин» и «Полинадим» в лечении хламидийных конъюнктивитов, осложненных лекарственной аллергией. 2008. Клиническая офтальмология (Б-ка РМЖ). 2:47-49.

Кривошеин Ю.С. 2004. Мирамистин. Сборник трудов. Москва. Изд. ООО «Медицинское информационное агентство», 156.

Майчук Ю.Ф. 2007. Фармакотерапия конъюнктивитов: выбор большой. Российские аптеки. 1:28-30.

Майчук Ю.Ф., Яни Е.В. 2009. Исследование эффективности применения препарата Офтолик в лечении болезни сухого глаза. Клиническая офтальмология. (10), 1:33-36.

Мошетова Л.К., Чернакова Г.М. 2002. Флоксал в терапии воспалительных заболеваний переднего отдела глаза. Клиническая офтальмология. (3), 3:158-161.

Полимеры медицинского назначения: пер. с япон., под ред. С. Манабу. 1981. М.: Медицина, 248.

Применение Окомистина® для лечения и профилактики инфекционно-воспалительных заболеваний глаз. 2010. Terra Medica. 4:20-23.

Технология и стандартизация лекарств. Сборник научных трудов. 2000. Т2. Харьков: ИГ «РИРЕГ», 784 с.

Электронный справочник ВИДАЛЬ 2014. Режим доступа: <http://www.vidal.ru> (дата обращения 17.12.2014).

European Pharmacopoeia, 5th edition. 2005. Strasbourg, 3333.

Nanotechnology in ocular drug delivery. K. Sanjeeb. 2008. Drug Discovery Today. (13), 3/4:144-151.

Ridder III W.H., Lamotte, J.O., Ngoye L. et al. Short-term Effects of Artificial Tears on Visual Performance in Normal Subjects. 2005. Optometry and vision science. (82), 5:370-377.

Vijay D.W., Beena D.W., Samanta M.K. Polymers used in ocular dosage form and drug delivery systems. 2008. Asian journal of Pharmaceutics. (2)1:12-17.

Literature

Astakhov Yu.S., Olisova I.A., Loginov G.I. 2002. Pervyy opyt ispol'zovaniya Floksala dlya lecheniya khlamidiynogo kon'yunktivita. Klinicheskaya oftal'mologiya [The first experience of using «Floksal» for the treatment of chlamydial conjunctivitis. Clinical Ophthalmology]. (3), 4:188-189 (in Russian).

Bekturdiev Sh.S. 2004. Izuchenie effektivnosti preparata Fensulkal pri kompleksnom lechenii kon'yunktivitov khlamidiynoy etiologii. Klinicheskaya oftal'mologiya [The study of efficiency of a preparation «Fensulkal» in complex treatment of chlamydial conjunctivitis etiology]. (5), 2:71-73 (in Russian).

Gosudarstvennaya farmakopeya SSSR, XI vypusk, tom 2 [State Pharmacopoeia of USSR, XI edition, volume 2]. 1990. М.: «Medicine», 397 (in Russian).

Egorov E.A., Egorova T.E. 2003. Rezul'taty issledovaniya effektivnosti i bezopasnosti preparata Okumetil®. Klinicheskaya oftal'mologiya [The results of the study the efficacy and safety of the drug Okumetil®. Clinical Ophthalmology]. (4), 2:89-92 (in Russian).

Zhilyakova E.T., Stepanova E.F., Novikova M.Yu. 2008. Garmonizatsiya trebovaniy k glaznym kaplyam v svete sovremennogo razvitiya farmatsevticheskogo proizvodstva. Materialy mezhdunarodnoy nauchno-prakticheskoy konferentsii «Biologicheski aktivnye soedineniya prirodnogo proiskhozhdeniya: fitoterapiya, farmatsevticheskiy marketing, farmatsevticheskaya tekhnologiya, botanika» [Harmonisation of requirements for eye drops in the context of the development of modern pharmaceutical production. Proceedings of the international scientific-practical conference "Biologically active compounds of natural origin: herbal medicine, pharmaceutical marketing, pharmaceutical technology, botany"]. Belgorod, June 30-July 3, 2008:63-66 (in Russian).

Zhilyakova E.T., Khalikova M.A., Sabel'nikova N.N., Popov N.N., Britsyn M.E. 2010. Izuchenie vyazkosti rastvorov polivinilovogo spirta i natriykarboksimetiltsetyulozy dlya sozdaniya prolongirovannykh lekarstvennykh form [Study of the viscosity of solutions of polyvinyl alcohol and sodium carboxymethylcellulose to create of prolonged formulations]. Phytodesign in modern conditions: Materials



Intern. scientific and practical. conf., Belgorod, June 14-17, 2010 / ed. V.K.Tokhtar, V.N. Sorokopudova. Belgorod: Publishing house BSU, 411-414 (in Russian).

Zhilyakova E.T., Novikov O.O., Khalikova M.A., Popov N.N., Novikova M.Yu. 2010. Izuchenie fiziko-khimicheskikh svoystv gidrosietilsellyulozy v protsesse supramikrostrukturirovaniya. Innovatsionnye materialy i tekhnologii v khimicheskoy i farmatsevticheskoy otraslyakh promyshlennosti [Study of physico-chemical properties in supramikrostrukturirovaniya hydroxyethylcellulose. Innovative materials and technologies in the chemical and pharmaceutical industries]. Proceedings of the International Conference with the elements of scientific school for youth / ed. prof. Menshutina N.V., 60-61 (in Russian).

Zhilyakova E.T., Novikov O.O., Khalikova M.A., Novikova M.Yu., Popov N.N., Danilenko L.M. 2010. Izuchenie fiziko-khimicheskikh svoystv supramikrostruktured PVA. Nauchnye vedomosti Belgorodskogo gosudarstvennogo universiteta. Seriya Meditsina. Farmatsiya [The study of physical and chemical properties supramikrostrukturirovannogo PVA]. Scientific statements of Belgorod State University. Medical&Pharmacy series. 22(93). issue 12/2:47-51 (in Russian).

Kamenskikh T.G., Sumarokova E.S. 2008. Primenenie preparatov «Kolbiotsin» i «Polinadim» v lechenii khlamidiynykh kon'yunktivitov, oslozhnennykh lekarstvennoy allergiyey [The use of drugs "Kolbiotsin" and "Polinadim" in the treatment of chlamydial conjunctivitis complicated drug allergies. Clinical Ophthalmology. Klinicheskaya oftal'mologiya]. 2:47-49 (in Russian).

Krivoshein Yu.S. 2004. Miramistin. Sbornik trudov. Moskva. Izd. OOO «Meditsinskoe informatsionnoe agentstvo» [Miramistin. Proceedings. Moscow. Ed. Ltd. "Medical News Agency"], 156 (in Russian).

Maychuk Yu.F. 2007. Farmakoterapiya kon'yunktivitov: vybor bol'shoy. Rossiyskie apteki [Pharmacotherapy conjunctivitis: choice big. Russian Pharmacies]. 1:28-30 (in Russian).

Maychuk Yu.F., Yani E.V. 2009. Issledovanie effektivnosti primeneniya preparata Oftolik v lechenii bolezni sukhogo glaza. Klinicheskaya oftal'mologiya [Investigation of the effectiveness of the drug "Oftolik" in treating the disease dry eye. Clinical Ophthalmology]. (10), 1:33-36 (in Russian).

Moshetova L.K., Chernakova G.M. 2002. Floksal v terapii vospalitel'nykh zabolevaniy perednego otdela glaza. Klinicheskaya oftal'mologiya [Floksal in the treatment of inflammatory diseases of the anterior eye segment. Clinical Ophthalmology]. (3), 3:158-161 (in Russian).

Polimery meditsinskogo naznacheniya: per. s yapon., pod red. S. Manabu. 1981 [Polymers for medical purposes: translation from Japanese]. M.: Medicine, 248 (in Russian).

Primenenie Okomistina® dlya lecheniya i profilaktiki infektsionno-vospalitel'nykh zabolevaniy glaz. 2010 [Application of "Okomistin" for the treatment and prevention of infectious and inflammatory eye diseases]. Terra Medica. 4:20-23 (in Russian).

Tekhnologiya i standartizatsiya lekarstv. Sbornik nauchnykh trudov. 2000 [Technology and standardization of drugs. Collection of scientific papers]. T2. Khar'kov: IG «RIREG», 784 s. (in Russian)

Elektronnyy spravochnik VIDAL" 2014 [Electronic reference VIDAL 2014]. Available at: <http://www.vidal.ru> (accessed 17 December 2014) (in Russian).

European Pharmacopoeia, 5th edition. 2005. Strasbourg, 3333.

Nanotechnology in ocular drug delivery. K. Sanjeeb. 2008. Drug Discovery Today. (13), 3/4:144-151.

Ridder III W.H., Lamotte, J.O., Ngoye L. et al. Short-term Effects of Artificial Tears on Visual Performance in Normal Subjects. 2005. Optometry and vision science. (82), 5:370-377.

Vijay D.W., Beena D.W., Samanta M.K. Polymers used in ocular dosage form and drug delivery systems. 2008. Asian journal of Pharmaceutics. (2)1:12-17.