

УДК 615.1.66

DOI: 10.18413/2313-8955-2016-2-4-108-114

Жилякова Е.Т.
Баскакова А.В.
Васильев Г.В.

**ИЗУЧЕНИЕ БИОФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ СВОЙСТВ НАНОВОЛОКОН
ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ВИРУСНЫХ КОНЪЮНКТИВИТОВ**

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», ул. Победы, 85, г. Белгород, 308015, Россия
E-mail: ezhilyakova@bsu.edu.ru

Аннотация

В статье представлены результаты изучения метода электроформования для разработки офтальмологических лекарственных форм. Методом электроформования получены два типа волокон с активными компонентами: ацикловиром, ципрофлоксацином и цианокобаламином, а также комбинации этих субстанций. Один тип волокон, используется как гидрофильный (поливинилпирролидон, ПВП), нитеобразующий полимер, в то время как второй тип волокон - поликапролактон (ПСЛ), использовался как медленно деградирующий полимер. В ходе изучения высвобождения лекарственных веществ испытывали в валидированной модели глаза, и обнаружили, что это расширяет возможности применения этого метода для оценки влияния при биофармацевтических испытаниях. Мы предполагаем, что электроформованные матрицы, полученные в этой работе, могут быть потенциально использованы в качестве интравитреальных имплантов, высвобождающих активные фармацевтические субстанции пролонгированно.

Ключевые слова: вирусные конъюнктивиты; ацикловир; нановолокна; биофармация.

Zhilyakova E.T.
Baskakova A.V.
Vasiliev G.V.

**THE STUDY OF BIOPHARMACEUTICAL PROPERTIES OF
NANOFIBERS FOR THE TREATMENT OF VIRAL CONJUNCTIVITES**

Belgorod State National Research University, 85 Pobedy St., Belgorod, 308015, Russia. E-mail: ezhilyakova@bsu.edu.ru

Abstract

Two series of fibers containing the active ingredients acyclovir, ciprofloxacin and cyanocobalamin, and combinations of these drugs, were prepared by electrospinning. One set was used as a hydrophilic poly(vinylpyrrolidone) (PVP) filament-forming polymer, while the other – poly (ε-caprolactone) (PCL) – was used as a slow-dissolving polymer. The drug release from various fibers was tested in a validated in vitro outflow model of the eye, and the fiber formulations were found to be capable of extending the drug release. Thus we conclude that electrospun matrices, such as those prepared in this work, have a potential for use as intravitreal implants.

Keywords: Red-Eye Syndrome; acyclovir; nanofibers; biopharmaceutical.

Введение

В настоящее время в мировом научном сообществе общепризнанным критерием наноматериала, или наноструктуры, или наноустройства является критерий «<100 нм», когда, по крайней мере, один из размеров объекта не превышает 100 нм. В тоже время в промышленности этот критерий имеет более широкий диапазон и достигает 300 нм, а порой и 500 нм, что в научной среде классифицируется уже как субмикронный диапазон [5,6,7].

Цель работы: разработка состава и технологии нановолокон для лечения вирусных конъюнктивитов

Материалы исследования: ацикловир USP 30, PVP USP 30, PCL USP 30, ципрофлоксацин USP 30, цианокобаламин USP 30.

Методы исследования: технологические, статистические

Задачи исследования:

1. Разработать состав нановолокон
2. Разработать методику получения нановолокон
3. Изучить биофармацевтические характеристики нановолокон на модели глаза РК-ЕУЕ.

Учитывая все вышесказанное, становится ясной актуальность разработки методов получения

нановолокон, в том числе, и полимерных. С одной стороны, такие волокна представляют самостоятельный интерес для различных применений, т.к. имеют улучшенные физические свойства (прочность, эластичность и др.) по сравнению с их «толстыми» аналогами [23]. Любой процесс получения волокон включает три обязательные стадии: перевод формуемого материала в вязко-текучее состояние, формование волокон и их отверждение. Вязко-текучее состояние определяет способность материала к волоконобразованию и характеризуется определенными значениями вязкости и поверхностного натяжения, согласованными между собой [16, 17]. В разных методах формования волокон значения вязкости и поверхностного натяжения этих материалов варьируются по-разному: за счет изменения температуры, или концентрации (при формовании растворов полимеров [18, 19]. Соответственно проводится за счет удаления растворителя (путем его испарения или замещения).

Электроформование (ЭФ) – это процесс, приводящий к формированию нановолокон в результате действия электростатических сил на электрически заряженную струю полимерного раствора или расплава [32]. Электрическое напряжение от единиц до ста киловольт (типично: 10-60 кВ) прикладывается к раствору (расплаву) полимера, который при помощи дозатора подается через капилляр. Высокое напряжение индуцирует в растворе полимера одноименные электрические заряды, которые, в результате кулоновского электростатического взаимодействия, приводят к вытягиванию раствора полимера в тонкую струю [32].

Полученные струи отверждаются за счет испарения растворителя или в результате охлаждения, превращаясь в волокна, и под действием электростатических сил дрейфуют к заземленной подложке, имеющей противоположное значение электрического потенциала.

В последнее время в фармации используется прием улучшения растворимости фармацевтических субстанций путем получения дисперсных систем. В качестве носителей широко исследованы полиэтиленгликоли с различной степенью полимеризации. Характерной особенностью данного полимера является его хорошая растворимость в воде.

К группе коллидонов (мономеров N-винилпирролидинона) относят растворимые повидоны и нерастворимые кросповидоны. Коллидон марки 12 PF и коллидон марки 17 PF

представляют собой низкомолекулярные марки повидонов, способные к формированию растворимых комплексов активного ингредиента и повидона, представлены в виде апирогенных порошков, пригодных для применения в составе растворов для инъекций. Марки коллидона 25, 30 и 90 F могут применяться в офтальмологических препаратах, марки 25 и 30 используют в составе глазных капель. Уникальная особенность повидонов представлена их свойством комплексообразования, благодаря чему они могут улучшать растворимость многих лекарственных веществ [2]. Однако, в современной литературе встречаются данные об улучшении растворимости ацикловира в ходе проведения экспериментов различными группами ученых [27, 28, 29].

Так же имеются данные о том, что активные противовирусные свойства ацикловира в сочетании с БЦД не теряют своей фармакологической активности, и даже её увеличивают, что было подтверждено в ходе доклинических испытаний на крысах Koevargy et al [14]. Группой индийских ученых рассматривались последствия использования наиболее широко используемых солубилизаторов для достижения растворимости ацикловира (БЦД, ПЭГ-6000, К-25, ДМСО) [9, 10, 11]. Главным результатом стало обнаружение возможности увеличения растворимости соответствующих растворов и дисперсий в 2-4 раза [19, 25, 26]. Такие результаты позволяют добиваться заявленных значений растворимости при меньших расходах веществ, что увеличивает экономическую эффективность производственного процесса [12, 13]. Особенно важно, что стабильность дисперсий после обработки их компонентов оставалась прежней [31, 33]. Таким путем можно свести количества вспомогательных материалов в составе лекарственной формы до минимума.

Однако механохимические процессы в растворах ацикловира с солубилизаторами, подвергнутыми механохимическим превращениям, изучены мало [20, 21, 22].

На базе UCL School of Pharmacy была разработана модель глаза PK-EYE Sahar Awwad, которая позволяет проводить исследования с доказанной степенью [30] эффективности, моделируя прохождение активными компонентами глазных капель через орган зрения. Модель глаза состоит из двух камер, между которыми установлена полунепроницаемая мембрана. При инстиляции в переднюю камеру частиц волокна и буферных растворов,

моделирующих состав биологических жидкостей, происходит наблюдение за высвобождением компонентов и последующим анализом проб методом ВЭЖХ с построением кривых, соответствующих высвобождению компонентов.

Ацикловир был добавлен внутрь волокон с PCL и PVP. Когда оба типа волокон тестировались в РК-Еуе со скоростью 2.0 мкл/мин, при pH 7.4 в задней полости, моно-экспоненциальное уменьшение наблюдалось на первой кривой. PVP-ACU волокна наблюдались около 0.95 ± 0.12 дней (примерно 23 часа) в модели с наивысшей концентрацией 48.5 \pm 23.5 мг/мл около 23 часов. Наименьшая концентрация вещества была установлена 0.028 \pm 0.004 мг/мл и после примерно 197 часов (~8 дней).

Двойная доза ацикловира в PCL волокнах (PCL-ACU) показала время высвобождения около 3.67 \pm 1.4 дней, с наибольшей концентрацией около 40.4 \pm 21.6 мг/мл. Наименьшая концентрация была обнаружена в системе с волокнами с концентрацией около 5.8 \pm 3.3 мг/мл после примерно 32 часов.

Во время испытания других противовирусных препаратов (например, ганцикловира) на предварительных этапах РК-Еуе, период полураспада составлял несколько часов, предполагалось, что у субстанций с небольшой молекулярной массой время полураспада зависит от модели.

Результаты этого исследования является перспективными, особенно в модели PCL-ACU, а это предполагает, что волокна были в состоянии задержать высвобождение ацикловира на длительное время.

Ципрофлоксацин обладает широким спектром действия на грамотрицательные бактерии и используется при лечении различных клинических инфекций. Это подтверждает эффективность лечения внутриглазных инфекций и профилактики, что также было показано в нетоксичном действии на сетчатку кролика.

Ципрофлоксацин имеет молекулярный вес около 331.3 г/моль и период жизни около 4.0-5.0 дней в глазе кролика, что отражено в некоторых статьях, хотя другие пишут о периоде жизни около 2.2 часов и 1 часе в нормальном афакальном глазе. Как и ацикловир, ципрофлоксацин плохо растворяется при низком pH. Он также почти нерастворим в нейтральной среде, однако растворимость повышается с возрастанием pH. (примерно 30 мг/мл около pH 11) [3].

Исходный раствор 500 мг/мл ципрофлоксацина был приготовлен с 2% уксусной кислотой в воде и с серийными разведениями были сделаны

концентрации около 0.49 мг/мл. Калибровочная кривая имела R^2 значение 0.991 и это было использовано для расчета кинетики ципрофлоксацина в модели.

Оба варианта PVP-CIP и PCL-CIP волокон показали расширение периода полураспада, которые следовали кинетике первого порядка. РК-Еуе. PVP-CIP показал время высвобождения около 1.36 ± 0.4 дней, с наибольшей концентрацией около 0.61 ± 0.35 мг/мл и 32 часов. Это заняло около 190 часов (~8 дней) для вещества без обнаружения методом ВЭЖХ. PCL-CIP показал небольшое время увеличения высвобождения РК-Еуе по сравнению с PVP-CIP, с временем высвобождения около 2.1 ± 0.68 дней.

Максимальная концентрация, обнаруживаемая методом ВЭЖХ из этих волокон, составила 1.06 ± 0.47 мг/мл около 24 часов и составила около 190 часов (~8 дней), 99.3 ± 1.17 % субстанции высвобождалось.

Исходный раствор 1,0 мг/мл было приготовлен с pH 7,4[92, 93], подготовили серийные разведения до 0,49 мкг/мл. Калибровочная кривая имела R^2 значение 0,9997, и это было использовано для вычисления неизвестных концентраций в различные моменты времени.

PVP-B12 и B12-PCL оба имели высокую концентрацию около 30 часов ($2,01 \pm 0,79$ мкг / мл) и 21 часов ($8,21 \pm 4,7$ мкг / мл), соответственно. B12 в обоих волокнах моноэкспоненциально снижался. Для сравнения, PVP-B12 имело более медленное высвобождение, чем PCL-B12, с наблюдаемым временем $2,32 \pm 0,78$ дня и $0,80 \pm 0,21$ дня соответственно.

Все три субстанции были помещены внутрь одного из волокон PVP или PCL соответственно и были протестированы РК-Еуе (рисунок). Неизвестная концентрация для каждой субстанции была определена методом ВЭЖХ, должным образом ранее [4, 5].

Концентрация в волокнах из PVP составляла 355.3 ± 6.4 мг/мл, 91.8 ± 3.5 мг/мл и 199.5 ± 1.5 мг/мл ацикловира, B12 и ципрофлоксацина соответственно. В результате, наивысшая концентрация ацикловира, B12 и ципрофлоксацина была 46.4 ± 10.2 мг/мл (~25 часов), 21.3 ± 7.4 мг/мл (~ 25 часов) и 3.5 ± 0.08 мг/мл (~233 часов). Индивидуальное время высвобождения каждого вещества из PVP волокон регистрировалось 1.36 ± 0.08 дней, 5.85 ± 0.3 дней and 2.8 ± 0.15 дней соответственно. Ацикловир и B12 высвобождались из модели моноэкспоненциально, а ципрофлоксацин высвобождался линейно.

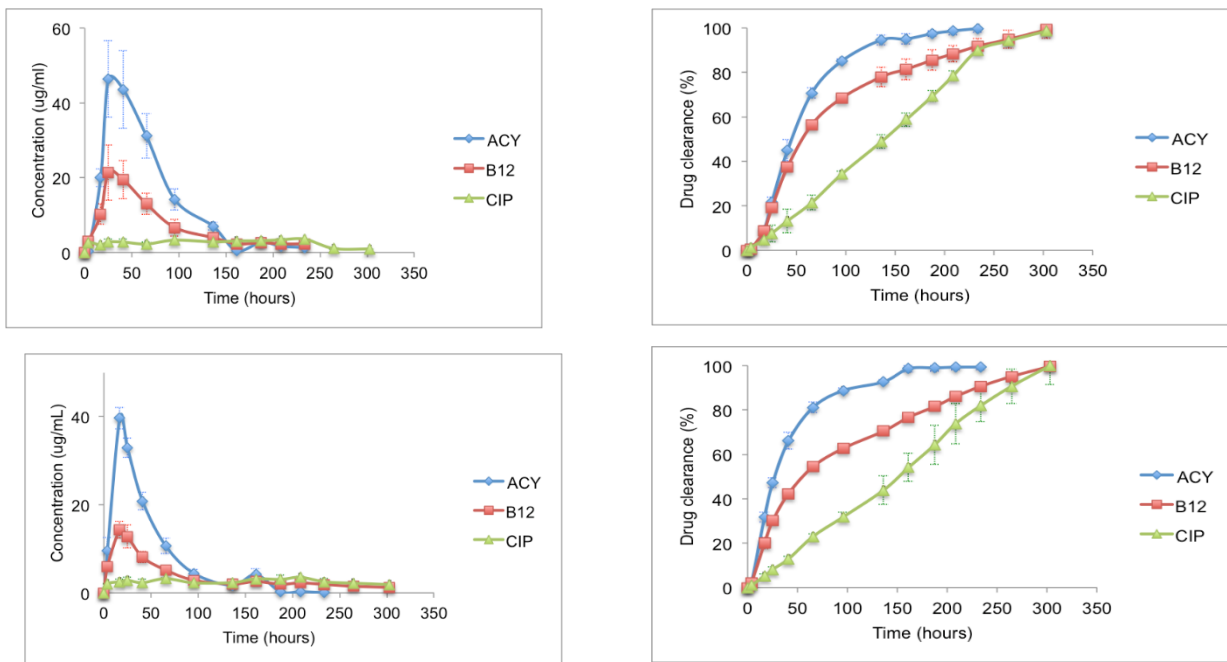


Рис. Результаты высвобождения субстанций из PVP и PCL волокон, содержащих ацикловир (ACY, Верхний ряд) ципрофлоксацин (CIP, средняя панель) и цианокобаламин (B12, нижняя панель) в РК-Eye, pH 7.4 в камере модели
Fig. Results of releasing substances from PVP and PCL fibers containing acyclovir (ACY, upper line of ciprofloxacin (CIP, medium panel) and cyanocobalamine (B12, lower panel) in PK-Eye, pH 7.4 in the model chamber

Ципрофлоксацин показал самую медленную и продолжительную высвобождаемость из волокон с PVP. Это высвобождение было постоянным, с поддерживающейся концентрацией ~1.0-3.5 мг/мл. Высвобождение веществ из волокон с PCL имело похожие результаты, как и у PVP волокон. Максимальная концентрация ацикловира, B12 и ципрофлоксацина был зарегистрирована в модели 39.7 ± 2.4 мг/мл (~17 часов), 14.3 ± 1.9 мг/мл (~17 часов) and 3.6 ± 0.12 мг/мл (~208 часов) соответственно.

Количество ацикловира, B12 и ципрофлоксацина, содержащегося в этих PCL волокнах, составила 208.7 ± 12.4 мг/мл, 94.0 ± 8.01 мг/мл и 125.6 ± 0.8 мг/мл соответственно.

Время высвобождения для ацикловира, B12 и ципрофлоксацина и составляло 1.4 ± 0.08 дней, 6.16 ± 0.6 дней и 2.99 ± 0.19 дней соответственно. По сравнению с PVP волокнами, время высвобождения из этих волокон было наиболее продолжительным.

Определение кинетических параметров, определяющих использование РК-EYE модели

Таблица

Table

Kinetic parameters determining the use of PK-EYE model

Состав	Масса высвободившейся субстанции / μg	Скорость высвобождения, UNITS	Период высвобождения / d	% высвободившейся субстанции	
PVP-ACY	248.4 ± 27.7	0.031 ± 0.004	0.95 ± 0.12	71.1	
PVP-CIP	3.82 ± 0.05	0.022 ± 0.008	1.36 ± 0.4	3.51	
PVP-B12	19.1 ± 1.9	0.014 ± 0.005	2.32 ± 0.8	26.2	
PVP-ABC	ACY	355.3 ± 6.4	0.02 ± 0.001	1.36 ± 0.08	104
	CIP	91.8 ± 3.5	0.33 ± 0.016	5.85 ± 0.3	89.6
	B12	199.5 ± 1.5	0.01 ± 0.0006	2.80 ± 0.15	292
PCL-ACY	543.7 ± 40.4	0.009 ± 0.004	3.67 ± 1.4	81.7	
PCL-CIP	8.15 ± 0.1	0.015 ± 0.005	2.02 ± 0.7	3.75	
PCL-B12	34.3 ± 4.1	0.038 ± 0.010	0.80 ± 0.2	23.3	
PCL-ABC	ACY	208.7 ± 12.4	0.021 ± 0.02	1.4 ± 0.08	33.2
	CIP	94.0 ± 8.01	0.32 ± 0.03	6.16 ± 0.6	49.8
	B12	125.6 ± 0.8	0.01 ± 0.0006	2.99 ± 0.19	99.9

Таким образом, как видно из таблицы, при испытании в модели РК-Eye ацикловир высвобождается из волокон с PVP полностью, и показывает худшие результаты в волокнах с PCL. Ципрофлоксацин и цианокобаламин также показывают лучшую высвобождаемость в волокнах с PVP, что является оптимальным при разработке состава и технологии перспективной лекарственной формы.

Список литературы

1. Рыжонков, Д.И., Левина В.В., Дзидзигури Э.Л. Наноматериалы: учеб. пособие– 2-е изд. – Москва: Бином. Лаборатория знаний, 2010. 365 с.
2. Ханчич О. А., Кузнецова С. А. Наночастицы и надмолекулярная структура полимеров // *Cloud of science*. 2013. №1. С.30-32.
3. Berkner S., Thierbach C. Biodegradability and transformation of human pharmaceutical active ingredients in environmentally relevant test systems // *Environ. Sci. Pollut. Res. Int*. 2014. Vol. 21. № 16. Pp. 9461-9467.
4. Doan T.A., Chao J.R. woman with bilateral maculopathy and acquired vitamin B12 deficiency. *Eye (Lond)*. 2014. Vol. 28, № 7. Pp. 905-906.
5. Electrohydrodynamics: a facile technique to fabricate drug delivery systems / S. Chakraborty, I. C. Liao, A. Adler [et al.] // *Adv. Drug Del. Rev*. 2009. Vol. 61. № 12. Pp. 1043-1054.
6. Electrospun core-shell solid dispersions of acyclovir fabricated using an epoxy-coated concentric spray head / Z.-P. Liu, L. Cui, D.-G. Yu [et al.] *Int. J. Nanomedicine*. 2014. Vol. 9. Pp. 1967-1977.
7. Electrospun nanofibers in drug delivery: recent developments and perspectives / G. R. Williams, N. P. Chatterton, T. Nazir [et al.] *Ther. Deliv*. 2012. Vol. 3. № 4. Pp. 515-533.
8. Electrospun/electrosprayed polyurethane biomembranes with ciprofloxacin and clove oil extract for urinary devices / D. Macocinschi, D. Filip, S. Vlad [et al.] // *J. Bioact. Compat. Polym*. 2015. Vol. 30, № 5: 509-523. URL: <http://jbc.sagepub.com/content/early/2015/04/10/0883911515581508.full.pdf+html> (date of access: August 15, 2016).
9. Enhancement of solubility of acyclovir by solid dispersion and inclusion complexation methods [Text] / N.K. Sachan, S. S. Solanki, P. Kannoja [et al.] *World Appl. Sci. J*. 2010. Vol. 11. № 7. Pp. 857-864.
10. Haghjou N.M., Abdekhodaie J., Cheng Y.L. Retina-choroid-sclera permeability for ophthalmic drugs in the vitreous to blood direction: quantitative assessment. *Pharm. Res*. 2013. Vol. 30. № 1. Pp. 41-59.
11. Harvey R.P., Champe C., Fisher B. *Microbiology [Text]* / R. P. Harvey, P. . – 2nd ed. – Philadelphia : Lippincott Williams & Wilkins, 2007. 438 p. – (Lippincott's Illustrated Reviews).
12. John B. Intravitreal injection [Text] / B. John // *Kerala Journal of Ophthalmology*. 2007. Vol. 19. № 1. Pp. 46-57.
13. Jouan M., Katlama C. Management of CMV retinitis in the era of highly active antiretroviral therapy. *Int. J. Antimicrob. Agents*. 1999. Vol. 13. № 1. Pp. 1-7.
14. Kuno N., Fujii S. Recent advances in ocular drug delivery systems *Polymers*. 2011. Vol. 3. № 1. Pp. 193-221.
15. Leach A.R. Gillet V.J. *An Introduction to chemoinformatics / A.R. Leach.* – Dordrecht; Kluwer Academic Publ., 2003. 259 p.
16. Patel D. Sawant K. K. Oral bioavailability enhancement of acyclovir by self-microemulsifying drug delivery systems (SMEDDS). *Drug Dev. Ind. Pharm*. 2007. Vol. 33 № 12. Pp. 1318-1326.
17. Pearson P.A., Hainsworth D.P., Ashton P. Clearance and distribution of ciprofloxacin after intravitreal injection. *Retina*. 1993. Vol. 13. № 4. Pp. 326-330.
18. Peyman G.A., Lad E.M., Moshfeghi D.M. Intravitreal injection of therapeutic agents G. A. Peyman, // *Retina*. 2009. Vol. 29. № 7. Pp. 875-912.
19. Pharmacokinetics of sparfloxacin in the serum and vitreous humor of rabbits: physicochemical properties that regulate penetration of quinolone antimicrobials / W. Liu, Q. F. Liu, R. Perkins [et al.] *Antimicrob. Agents Chemother*. 1998. Vol. 42. № 6. Pp. 1417-1423.
20. Physicochemical characterization and in vitro dissolution studies of solid dispersions of ketoprofen with PVP K30 and d-mannitol / P.S. Yadav, Vikas Kumar, Udaya Pratap Singh [et al.]. *Saudi Pharm. J*. 2013. Vol. 21. № 1. Pp. 77-84.
21. Pollard, R.B. CMV retinitis: ganciclovir/monoclonal. *Antiviral. Res*. 1996. Vol. 29. № 1. Pp. 73-75.
22. Polymorphs and hydrates of acyclovir / K. M. Lutker, R. Quiñones, J. Xu [et al.] *J. Pharm. Sci*. 2011. Vol. 100. № 3. Pp. 949-963.
23. Preparation, Characterization and Stability Studies of Glassy Solid Dispersions of Indomethacin using PVP and Isomalt as carriers / E. Khodaverdi, N. Khalili, F. Zangiabadi [et al.] *Iran. J. Basic Med. Sci*. 2012. Vol. 15. № 3. Pp. 820-832.
24. Sareen S., Mathew G., Joseph L. Improvement in solubility of poor water-soluble drugs by solid dispersion. *Int. J. Pharm. Investig*. 2012. Vol. 2. № 1: 12-17.
25. Savjani K.T., Gajjar A. K., Savjani J.K. Drug solubility: importance and enhancement techniques. *ISRN Pharm*. 2012. Vol. 2012. Art. 195727.
26. Sharma A., Jain C.P. Preparation and characterization of solid dispersions of carvedilol with PVP K30. *Res. Pharm. Sci*. 2010. Vol. 5. 1. Pp. 49-56.
27. Song F. Wang X.L, Wang Y.Z. Poly (N-isopropylacrylamide)/poly (ethylene oxide) blend nanofibrous scaffolds: thermo-responsive carrier for controlled drug release. *Colloids Surf. B Biointerfaces*. 2011. Vol. 88. № 2. Pp. 749-754.
28. Stella V.J., He Q. Cyclodextrins. *Toxicol. Pathol*. 2008. Vol. 36. № 1. Pp. 30-42.
29. The compatibility of acyclovir with polyacrylonitrile in the electrospun drug-loaded nanofibers

/ D.-G. Yu, C. Branford-White, L. Li et al. J. Appl. Polym. Sci. 2010. Vol. 117. Pp. 1509-1515.

30. The PK-Eye: A novel in vitro ocular flow model for use in preclinical drug development / S. Awwad, A. Lockwood, S. Brocchini et al. J. Pharm. Sci. 2015. Vol. 104. № 10. Pp. 3330-3342.

31. Tiwari G., Rai A.K., Tiwari R. Cyclodextrins in delivery systems: applications / G. Tiwari, J. Pharm. Bioallied. Sci. 2010. Vol. 2. № 2. Pp. 72-79.

32. Wound-dressing materials with antibacterial activity from electrospun polyurethane-dextran nanofiber mats containing ciprofloxacin HCl / A.R. Unnithan, N.A. Barakat, P.B. Pichiah [et al.]. Carbohydr. Polym. 2012. Vol. 90. № 4. Pp. 1786-1793.

33. Wright J., Wightman J.M. Red and painful eye. Rosen's emergency medicine : concepts and clinical practice - Philadelphia, PA, 2013. Chapt. 22. Pp. 184-197.

References

1. Ryzhonkov D. I., Levin V.V., Dzidziguri E. L. Nanomaterials: a Study Guide. 2nd ed. Moscow: Beanom. Knowledge Laboratory. 2010. 365 p.

2. Khanchich O.A., Kuznetsova S.A., Nanoparticles and the Supramolecular Structure of Polymers. Cloud of science. 2013. №1. Pp. 30-32.

3. Berkner S., Thierbach C. Biodegradability and transformation of human pharmaceutical active ingredients in environmentally relevant test systems // Environ. Sci. Pollut. Res. Int. 2014. Vol. 21. № 16. Pp. 9461-9467.

4. Doan T.A., Chao J.R. woman with bilateral maculopathy and acquired vitamin B12 deficiency. Eye (Lond). 2014. Vol. 28, № 7. Pp. 905-906.

5. Electrohydrodynamics: a facile technique to fabricate drug delivery systems / S. Chakraborty, I. C. Liao, A. Adler [et al.] // Adv. Drug Del. Rev. 2009. Vol. 61. № 12. Pp. 1043-1054.

6. Electrospayed core-shell solid dispersions of acyclovir fabricated using an epoxy-coated concentric spray head / Z.-P. Liu, L. Cui, D.-G. Yu [et al.] Int. J. Nanomedicine. 2014. Vol. 9. Pp. 1967-1977.

7. Electrospun nanofibers in drug delivery: recent developments and perspectives / G. R. Williams, N. P. Chatterton, T. Nazir [et al.] Ther. Deliv. 2012. Vol. 3. № 4. Pp. 515-533.

8. Electrospun/electrospayed polyurethane biomembranes with ciprofloxacin and clove oil extract for urinary devices / D. Macocinschi, D. Filip, S. Vlad [et al.] // J. Bioact. Compat. Polym. 2015. Vol. 30, № 5: 509-523. URL:

<http://jbc.sagepub.com/content/early/2015/04/10/08839115.15581508.full.pdf+html>

(date of access: August 15, 2016).

9. Enhancement of solubility of acyclovir by solid dispersion and inclusion complexation methods [Text] / N.K. Sachan, S. S. Solanki, P. Kannoja [et al.] World Appl. Sci. J. 2010. Vol. 11. № 7. Pp. 857-864.

10. Haghjou N.M., Abdekhodaie J., Cheng Y.L. Retina-choroid-sclera permeability for ophthalmic drugs in

the vitreous to blood direction: quantitative assessment. Pharm. Res. 2013. Vol. 30. № 1. Pp. 41-59.

11. Harvey R.P., Champe C., Fisher B. Microbiology [Text] / R. P. Harvey, P. . – 2nd ed. – Philadelphia : Lippincott Williams & Wilkins, 2007. 438 p. – (Lippincott's Illustrated Reviews).

12. John B. Intravitreal injection [Text] / B. John // Kerala Journal of Ophthalmology. 2007. Vol. 19. № 1. Pp. 46-57.

13. Joana M., Katlama C. Management of CMV retinitis in the era of highly active antiretroviral therapy. Int. J. Antimicrob. Agents. 1999. Vol. 13. № 1. Pp. 1-7.

14. Kuno N., Fujii S. Recent advances in ocular drug delivery systems Polymers. 2011. Vol. 3. № 1. Pp. 193-221.

15. Leach A.R. Gillet V.J. An Introduction to chemoinformatics / A.R. Leach. – Dordrecht; Kluwer Academic Publ., 2003. 259 p.

16. Patel D. Sawant K. K. Oral bioavailability enhancement of acyclovir by self-microemulsifying drug delivery systems (SMEDDS). Drug Dev. Ind. Pharm. 2007. Vol. 33 № 12. Pp. 1318-1326.

17. Pearson P.A., Hainsworth D.P., Ashton P. Clearance and distribution of ciprofloxacin after intravitreal injection. Retina. 1993. Vol. 13. № 4. Pp. 326-330.

18. Peyman G.A., Lad E.M., Moshfeghi D.M. Intravitreal injection of therapeutic agents G. A. Peyman, // Retina. 2009. Vol. 29. № 7. Pp. 875-912.

19. Pharmacokinetics of sparfloxacin in the serum and vitreous humor of rabbits: physicochemical properties that regulate penetration of quinolone antimicrobials / W. Liu, Q. F. Liu, R. Perkins [et al.] Antimicrob. Agents Chemother. 1998. Vol. 42. № 6. Pp. 1417-1423.

20. Physicochemical characterization and in vitro dissolution studies of solid dispersions of ketoprofen with PVP K30 and d-mannitol / P.S. Yadav, Vikas Kumar, Udaya Pratap Singh [et al.]. Saudi Pharm. J. 2013. Vol. 21. № 1. Pp. 77-84.

21. Pollard, R.B. CMV retinitis: ganciclovir/monoclonal. Antiviral. Res. 1996. Vol. 29. № 1. Pp. 73-75.

22. Polymorphs and hydrates of acyclovir / K. M. Lutker, R. Quiñones, J. Xu [et al.] J. Pharm. Sci. 2011. Vol. 100. № 3. Pp. 949-963.

23. Preparation, Characterization and Stability Studies of Glassy Solid Dispersions of Indomethacin using PVP and Isomalt as carriers / E. Khodaverdi, N. Khalili, F. Zangiabadi [et al.] Iran. J. Basic Med. Sci. 2012. Vol. 15. № 3. Pp. 820-832.

24. Sareen S., Mathew G., Joseph L. Improvement in solubility of poor water-soluble drugs by solid dispersion. Int. J. Pharm. Investig. 2012. Vol. 2. № 1: 12-17.

25. Savjani K.T., Gajjar A. K., Savjani J.K. Drug solubility: importance and enhancement techniques. ISRN Pharm. 2012. Vol. 2012. Art. 195727.

26. Sharma A., Jain C.P. Preparation and characterization of solid dispersions of carvedilol with PVP K30. Res. Pharm. Sci. 2010. Vol. 5. 1. Pp. 49-56.

27. Song F. Wang X.L., Wang Y.Z. Poly (N-isopropylacrylamide)/poly (ethylene oxide) blend

nanofibrous scaffolds: thermo-responsive carrier for controlled drug release. *Colloids Surf. B Biointerfaces*. 2011. Vol. 88. № 2. Pp. 749-754.

28. Stella V.J., He Q. Cyclodextrins. *Toxicol. Pathol.* 2008. Vol. 36. № 1. Pp. 30-42.

29. The compatibility of acyclovir with polyacrylonitrile in the electrospun drug-loaded nanofibers / D.-G. Yu, C. Branford-White, L. Li et al. *J. Appl. Polym. Sci.* 2010. Vol. 117. Pp. 1509-1515.

30. The PK-Eye: A novel in vitro ocular flow model for use in preclinical drug development / S. Awwad, A. Lockwood, S. Brocchini et al. *J. Pharm. Sci.* 2015. Vol. 104. № 10. Pp. 3330-3342.

31. Tiwari G., Rai A.K., Tiwari R. Cyclodextrins in delivery systems: applications / G. Tiwari, *J Pharm. Bioallied. Sci.* 2010. Vol. 2. № 2. Pp. 72-79.

32. Wound-dressing materials with antibacterial activity from electrospun polyurethane-dextran nanofiber mats containing ciprofloxacin HCl / A.R. Unnithan, N.A. Barakat, P.B. Pichiah [et al.]. *Carbohydr. Polym.* 2012. Vol. 90. № 4. Pp. 1786-1793.

33. Wright J., Wightman J.M. Red and painful eye. *Rosen's emergency medicine : concepts and clinical practice - Philadelphia, PA, 2013. Chapt. 22. Pp. 184-197.*

Жилякова Елена Теодоровна заведующая кафедрой фармацевтической технологии, доктор фармацевтических наук, профессор

Баскакова Александра Вячеславовна, аспирант кафедры фармацевтической технологии

Васильев Георгий Владимирович, старший преподаватель кафедры фармацевтической химии и фармакогнозии

Zhilyakova Elena Teodorovna, PhD in Pharmacy, Professor Head of Department of Pharmaceutical Technology

Baskakova Alexandra Vyacheslavovna, PhD Student, Department of Pharmaceutical Technology

Vasiliev Georgiy Vladimirovich, Senior Lecturer, Department of Chemistry and Pharmacognosy