

Новые технологии доставки гипотензивных препаратов в лечении глаукомы

О.А. Киселева — д-р мед. наук, начальник отдела глаукомы

А.М. Бессмертный — д-р мед. наук, старший научный сотрудник отдела глаукомы

Л.В. Якубова — канд. мед. наук, старший научный сотрудник отдела глаукомы

ФГБУ «Московский НИИ глазных болезней им. Гельмгольца» Минздрава России,
105062, Москва, ул. Садовая-Черногрозская, д. 14/19

Представлены сведения о перспективных способах доставки лекарственных препаратов для лечения глаукомы: контактные линзы, obturаторы слезных канальцев, внутрикамерные импланты, субконъюнктивальные и супрацилиарные инъекции, окулярные кольца, гидрогели, наночастицы.

Ключевые слова: первичная глаукома, гипотензивная терапия, доставка лекарственных препаратов.

Для цитирования: Киселева О.А., Бессмертный А.М., Якубова Л.В. Новые технологии доставки гипотензивных препаратов в лечении глаукомы. Российский офтальмологический журнал. 2018; 11 (4): 103-7. doi: 10.21516/2072-0076-2018-11-4-103-107

Эффективность медикаментозной терапии глаукомы во многом определяется аккуратностью соблюдения пациентом режима инстилляций гипотензивных препаратов, которые необходимо закапывать от одного до трех, а иногда и более раз в день. На помощь приходят новые технологии доставки лекарств, позволяющие увеличить интервал между введениями до полугода и более. Эти технологии, появившиеся в последнее время, находятся на разных этапах развития: одни уже проходят заключительные стадии клинических испытаний и близки к внедрению в практику, другие пока изучаются экспериментально *in vitro* и *in vivo*. Что же касается лекарств, которые непосредственно планируется доставлять, то это аналоги простагландинов (латанопрост, травопрост, биматопрост), бета-блокаторы (тимолол и бетаксолол), альфа-адреностимулятор бримонидин, ингибиторы карбоангидразы (дорзоламид), а также новые препараты, еще не получившие широкого признания. К наиболее перспективным способам доставки относятся: контактные линзы, obturаторы слезных канальцев, внутрикамерные импланты, субконъюнктивальные и супрацилиарные инъекции, окулярные

кольца и местное (капли, гели) применение препаратов с помощью новых носителей.

Контактные линзы. Идея применять контактные линзы (КЛ) для доставки лекарственных препаратов появилась еще в 60-х годах прошлого столетия, однако до практического применения дело дошло только в конце 90-х, когда появились новые материалы для изготовления мягких КЛ. Мягкие КЛ могут быть пропитаны гипотензивным веществом, которое через слезную пленку адсорбируется роговицей. Так, J. Ciolino и соавт. [1] использовали КЛ с латанопростом у обезьян: сравнивали гипотензивную эффективность использования КЛ с низким содержанием латанопроста, КЛ с высоким содержанием латанопроста и инстилляций латанопроста один раз в сутки. На 5-й день лечения пиковое снижение внутриглазного давления (ВГД) составило 6,6 мм рт. ст. (инстилляций), 6,7 мм рт. ст. (КЛ с низкой концентрацией латанопроста), 11,1 мм рт. ст. (КЛ с высокой концентрацией латанопроста). Было установлено также, что при использовании КЛ ВГД было более стабильным в течение суток, чем при инстилляционном режиме.

С. Peng и соавт. [2] применили силиконовые КЛ у собак с глаукомой. КЛ были пропитаны тимололом и витамином Е, который должен был продлить время высвобождения препарата. КЛ надевалась ежедневно на один глаз, другой глаз служил контролем. Снижение ВГД при использовании КЛ ($5,02 \pm 0,83$ мм рт. ст.) было сопоставимо с тем, что наблюдалось при закапывании капель ($4,64 \pm 0,41$ мм рт. ст.).

Обтураторы слезных канальцев. В настоящее время на американский фармацевтический рынок готовятся к выходу два вида обтураторов слезного канальца. Один — ОТХ-ТР (Ocular Therapeutix Inc., США) — содержит травопрост, другой — Latanoprost-PPDS (Mati Therapeutix Inc., США) — содержит, как ясно из названия, латанопрост.

ОТХ-ТР состоит из микрочастиц полактида, содержащих травопрост без консерванта, которые заключены в рассасывающийся стержень из полиэтиленгликоля. Стержень помещается в нижний или верхний слезный каналец, набухает, а затем рассасывается в течение 90 дней. В стержень также добавляют флуоресцеин, который позволяет установить наличие обтуратора при помощи осмотра в синем свете. На сайте компании Ocular Therapeutix Inc. имеется информация о проведении 3-й фазы клинических исследований [3].

S. Pegera и соавт. [4] сообщают о результатах использования ОТХ-ТР у 17 пациентов (26 глаз) с первичной открытоугольной глаукомой (ПОУГ) и глазной гипертензией. На 10-й день исследования среднее снижение ВГД от исходного уровня составило 24 %: 6,2 (23 %), 5,4 (21 %), 7,5 (28 %) мм рт. ст. соответственно в 8, 10, 16 ч. На 30-й день обтуратор в среднем рассосался на 42 %, среднее снижение ВГД составило 15,6 % от исходного уровня.

Обтуратор Latanoprost-PPDS сделан из силикона, внутри него размещено полимерное ядро с латанопростом. Обтуратор, как и ОТХ-ТР, помещается в нижний или верхний слезный каналец. На сайте Mati Therapeutics Inc. сообщается, что при использовании обтуратора среднее снижение ВГД составляет 20 % через 12 нед от начала лечения [5]. Данная работа проведена в рамках 2-й фазы клинических исследований на 160 больных ПОУГ.

Внутрикамерные импланты. В последние годы определенных успехов добились 3 компании, разрабатывающие внутрикамерные импланты с простагландинами: Allergan (Ирландия) использует биматопрост, а Envisia Therapeutics (США) и Glaukos Corp. (США) — травопрост.

Имплант Vimatorprost SR вводится в переднюю камеру с помощью специального аппликатора и может оставаться там 6 и более месяцев. R. Lewis и соавт. [6] приводят данные о 75 пациентах с ПОУГ, которым в один глаз вводился Vimatorprost SR с разной дозой лекарства (6, 10, 15 или 20 мкг), а в другой — один раз в день инстиллировался биматопрост 0,03 %. Через 16 нед среднее снижение ВГД составило

7,2, 7,4, 8,1, 9,5 мм рт. ст. (при использовании соответствующих доз) и 8,4 мм рт. ст. при закапывании капель. На 16-й неделе и через 6 мес после процедуры в 91 и 71 % случаев соответственно не потребовалось никакой дополнительной терапии. Побочные эффекты имплантации в виде гиперемии конъюнктивы наблюдались только в первые 2 дня.

Научные статьи о применении имплантов с травопростом на момент написания обзора отсутствуют, однако на сайтах компаний-производителей содержится информация о проведении 2-й фазы клинических испытаний.

Субконъюнктивальные и супрацилиарные инъекции. О гипотензивном эффекте субконъюнктивальных инъекций дорзоламида сообщается в экспериментальной работе J. Fu и соавт. [7]. Кроликам (без моделирования глаукомы) проводилась инъекция микрочастиц, которые представляют собой инкапсулированные молекулы дорзоламида и сополимер молочной и гликолевой кислот. Среднее снижение ВГД по сравнению с контрольным глазом составило $4,06 \pm 1,53$ мм рт. ст. Гипотензивный эффект сохранялся в течение 35 дней.

Чтобы оценить скорость рассасывания субконъюнктивального депо латанопроста у кроликов, F. Корр и соавт. [8] применяли метод магнитно-резонансной томографии (МРТ). Деграцию определяли количественно с использованием объемного анализа. Установлено уменьшение объема депо на 82 % в течение 3–21 нед после его имплантации. Таким образом, авторы доказали возможность использования МРТ для неинвазивного контроля за процедурой рассасывания биodeградируемых субконъюнктивальных депо препаратов.

E. Lavik и соавт. [9] изучали рассасывание микросфер с тимололом, которые были введены субконъюнктивально кроликам (без моделирования глаукомы). Измерялась концентрация тимолола в слезе, водянистой влаге, стекловидном теле и сыворотке крови. После введения микросфер ни в одном случае не отмечено признаков воспаления. Отсутствие местного воспаления подтверждено также гистологическим исследованием. В водянистой влаге и слезе тимолол определялся вплоть до 90 сут с момента начала исследования и отсутствовал в сыворотке крови в течение всего эксперимента. Значительное снижение ВГД наблюдалось с 21-го по 56-й день после инъекции.

T. Wong и соавт. [10] произвели 6 пациентам с ПОУГ и глазной гипертензией однократную субконъюнктивальную инъекцию латанопроста с липосомами. Через час ВГД снизилось с $27,6 \pm 3,3$ до $14,5 \pm 3,3$ мм рт. ст. Клинически и статистически значимое снижение ВГД (≥ 20 %) наблюдалось также через 3 мес после инъекции.

Y. Kim и соавт. [11] исследовали эффективность и безопасность супрацилиарных инъекций для создания депо препарата. Микроиглой кроликам вводили

Sulprostone (аналог простагландина) и бримонидин. Такой метод введения позволяет в 100 раз уменьшить дозу лекарства и, следовательно, сократить количество побочных реакции. Никаких осложнений при использовании супрацилиарного пути введения лекарственных средств не отмечено. Снижение ВГД было сопоставимо с инстилляционным способом применения препаратов.

Американскими учеными исследовался гипотензивный эффект бримонида при супрацилиарном введении препарата кроликам микроиглой [12]. Однократная инъекция микросфер с высокой дозой бримонида (0,9 мг) и полимолочной кислоты приводила к устойчивому снижению ВГД вплоть до месяца после процедуры.

Окулярные кольца. Первым устройством для доставки антиглаукоматозных препаратов, разрешенным к клиническому применению в США, был Ocusert (1974 г.) производства компании Alza Corporation's (США) [13]. Оно представляло собой кольцо, размещаемое в нижнем своде, и содержало пилокарпин в оболочке из полиэтилен винилацетата. Рассасывание препарата происходило в течение 7 дней. Из-за дискомфорта только 56 % пациентов смогли пользоваться устройством более 3 мес, в результате Ocusert был снят с производства.

Компания ForSight VISION5 (подразделение фирмы Allergan, США) завершила 2-й этап клинических испытаний кольца с биматопростом [14]. Кольцо диаметром от 24 до 29 мм и толщиной 1 мм, содержащее 13 мг биматопроста, встроенного в силиконовую матрицу, размещается в конъюнктивальном своде на 180 дней. В исследование было включено 130 больных с ПОУГ и глазной гипертензией, у всех пациентов ВГД было компенсировано на одном препарате. Пациенты были разделены на 2 группы: одним больным вставляли кольцо с биматопростом, и 2 раза в день они закапывали препараты искусственной слезы ($n = 64$); другим вставляли кольцо с плацебо, и они закапывали 2 раза в день 0,5 % раствор тимолола ($n = 66$). Среднее снижение ВГД в группе с биматопростом составило от 3,2 до 6,4 мм рт. ст., что было сопоставимо с группой с тимололом (от 4,2 до 6,4 мм рт. ст.). Дислокации колец наблюдались у 15 пациентов (всего 28 дислокаций, причем у одного больного их было 7). Пациенты сами обращали внимание на выпадение кольца, обращались к врачу, и кольца заменялись. К 6 мес кольца оставались у 88,5 % пациентов (у нескольких они были удалены в различные сроки наблюдения из-за дискомфорта и побочных осложнений).

Местные способы доставки. Продолжается поиск и разработка носителей, способных удлинить время нахождения лекарства в конъюнктивальной полости до нескольких недель и даже месяцев. Эти вещества сложно разделить на группы, часть из них является гидрогелями, в других носителем выступают наночастицы или липосомы и т. д.

Одним из новых средств доставки являются так называемые стимул-чувствительные гидрогели, которые представляют собой гидрофильную трехмерную полимерную структуру, способную впитывать большое количество воды или биологических жидкостей при стимуляции такими агентами, как рН или температура. А. Dubey и Р. Prabhu [15] использовали стимул-чувствительный гидрогель в эксперименте для доставки тимолола и бримонида. В гидрогель помещались как изолированные 0,5 % растворы тимолола и бримонида, так и их 0,25–0,5 % комбинации. Исследования, проведенные с помощью инфракрасной спектроскопии, показали, что взаимодействие между лекарственным средством и полимером отсутствует. Препарат высвобождался до 90 % за 8 ч. Установлено, что гидрогелевые мембраны не вызывают раздражения глаз кроликов. Максимальное снижение ВГД (до 13 мм рт. ст.) достигнуто при использовании в гидрогеле комбинации тимолола 0,25 % и бримонида 0,5 %. Гипотензивный эффект этой комбинации сохранялся до 12 ч.

М. Fedorchak и соавт. [16] использовали новую систему доставки, состоящую из термочувствительного гидрогелевого носителя и полимерных микросфер с лекарственным покрытием. Сравнивали в эксперименте на кроликах гипотензивный эффект однократного местного применения системы с бримонидином с закапыванием бримонида 2 раза в сутки. В течение всего срока наблюдения (28 дней) не было существенной разницы между группами в снижении ВГД, при этом отмечали значительно меньшую системную абсорбцию препарата.

Ряд работ посвящен применению хитозана — катионного полисахаридного биополимера с мукоадгезивными свойствами, т. е. способностью к прилипанию к слизистым оболочкам, в частности к конъюнктиве. В экспериментальных работах хитозан использовали для доставки таких гипотензивных препаратов, как дорзоламид, тимолол, бримонидин, латанопрост [17–21]. Так, в исследовании О. Fulgencio Gde и соавт. [18] в один глаз кролика помещали хитозановую пленку с тимололом, а в другой 2 раза в день инстиллировали 0,5 % раствор тимолола. В течение 2 нед не отмечалось разницы в снижении ВГД между опытными и контрольными глазами.

У. Cheng и соавт. [20] исследовали гидрогель на основе хитозана для доставки латанопроста. При однократном применении у кроликов отмечали существенное снижение ВГД в течение 7 дней, и только к 21-му дню ВГД вернулось к исходным цифрам.

Многим исследователям представляется перспективным для доставки гипотензивных препаратов использовать комбинации полимеров и коллоидных систем: липосом [22–26], ниосом [27, 28], кубосом [29], микроэмульсий [30], наноэмульсий [31–33] и наночастиц [34–40]. За счет медленного

высвобождения лекарственных препаратов удается значительно пролонгировать время нахождения активного вещества в глазу. Так, используя липосомы с латанопростом, J. Natarajan и соавт. [24] получили более выраженное снижение ВГД у кроликов в течение 90 дней, чем при ежедневных инстилляциях препарата. К сожалению, все работы, посвященные новым носителям, являются экспериментальными и пока еще далеки от клинического применения.

Насколько сами пациенты готовы принимать новые технологии лечения? В Сингапуре после разъяснительной беседы о преимуществах и недостатках различных способов введения препаратов был проведен опрос 250 пациентов с ПОУГ: какой из трех путей они бы выбрали — субконъюнктивальный, внутрикамерный или с помощью обтуратора слезного канальца [41]. Допускался выбор одного, двух или всех трех способов. Ответы распределились следующим образом: субконъюнктивальный выбрали 154 человека (61,6 %), внутрикамерный — 143 (57,2 %), с помощью обтуратора слезного канальца — 158 (63,2 %) [42].

Такой же опрос, проведенный в США среди 150 пациентов, показал, что если новые способы введения позволят избежать антиглаукоматозной операции, то 59 % больных согласны носить контактные линзы, 51 % готовы к постановке колец и 57 % — обтураторов, 52 % согласны на субконъюнктивальные инъекции. Если предлагаемые процедуры уменьшат или исключат инстилляцию гипотензивных капель, то новые методы лечения готовы принять от 23 до 45 % пациентов.

Готовы ли сами врачи применять новые методы терапии? Опрос, проведенный среди 155 офтальмологов США, показал, что большинство врачей согласны рекомендовать альтернативные способы терапии, если интервалы между введениями будут 6 мес и более, а также появятся долгосрочные данные о безопасности и эффективности новых методов лечения [43]. Лишь небольшая часть врачей согласна рекомендовать инновационные технологии с замедленным высвобождением лекарственного средства при необходимости повторения процедуры каждые 3 мес.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Трудно предположить, какие именно средства доставки получат широкое распространение в практике лечения глаукомы в ближайшие годы. Однозначно можно сказать, что резкое сокращение частоты введения препаратов и уменьшение их побочного действия за счет снижения дозы положительно скажутся на приверженности пациентов к лечению. Нельзя не отметить некоторые отрицательные моменты инновационных способов терапии. Новые носители содержат, как правило, один гипотензивный агент, между тем большинство пациентов нуждаются в назначении двух и более препаратов.

Кроме того, инвазивные способы введения лекарственных средств подразумевают необходимость освоения врачом дополнительных навыков при их применении.

Конфликт интересов: отсутствует.

Прозрачность финансовой деятельности: никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.

Литература/References

1. Ciolino J.B., Ross A.E., Tulsan R., et al. Latanoprost-eluting contact lenses in glaucomatous monkeys. *Ophthalmology*. 2016; 123 (10): 2085–92. doi: 10.1016/j.ophtha.2016.06.038
2. Peng C.C., Ben-Shlomo A., Mackay E.O., et al. Drug delivery by contact lens in spontaneously glaucomatous dogs. *Curr. Eye Res.* 2012; 37 (3): 204–11. doi: 10.3109/02713683
3. Ocular Therapeutix is currently enrolling patients in a phase 3 trial with OTX-TP. Available at: <https://www.ocutx.com/research/otx-tp/>
4. Perera S.A., Ting D.S., Nongpiur M.E., et al. Feasibility study of sustained-release travoprost punctum plug for intraocular pressure reduction in an Asian population. *Clin. Ophthalmol.* 2016; 10: 757–64. doi:10.2147/OPTH.S102181
5. Mati Therapeutics Inc. Announces Initiation of Phase II Study. Available at: <http://www.matitherapeutics.com/about/press/compare-latanoprost-to-timolol>
6. Lewis R.A., Christie W.C., Day D.G., et al. Bimatoprost sustained-release implants for glaucoma therapy: 6-month results from a phase I/II clinical trial. *Am. J. Ophthalmol.* 2017; 175 (3): 137–47. doi: 10.1016/j.ajo.2016.11.020
7. Fu J., Sun F., Liu W., et al. Subconjunctival delivery of dorzolamide-loaded poly(ether-anhydride) microparticles produces sustained lowering of intraocular pressure in rabbits. *Mol. Pharm.* 2016; 13 (9): 2987–95. doi: 10.1021/acs.molpharmaceut.6b00343
8. Kopp F., Eickner T., Polei S., et al. Ultrahigh field MR imaging of a subconjunctival anti-glaucoma drug delivery system in a rabbit model. *Sci. Rep.* 2017; 7 (1): 15780. Available at: <https://www.nature.com/articles/s41598-017-15954-w>
9. Lavik E., Kuehn M.H., Shoffstall A.J., et al. Sustained delivery of timolol maleate for over 90 days by subconjunctival injection. *J. Ocul. Pharmacol. Ther.* 2016; 32 (10): 642–9. doi: 10.1089/jop.2016.0042
10. Wong T.T., Novack G.D., Natarajan J.V., et al. Nanomedicine for glaucoma: sustained release latanoprost offers a new therapeutic option with substantial benefits over eyedrops. *Drug Deliv. Transl. Res.* 2014; 4 (4): 303–9. doi: 10.1007/s13346-014-0196-9
11. Kim Y.C., Edehauser H.F., Prausnitz M.R. Targeted delivery of anti-glaucoma drugs to the supraciliary space using microneedles. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2014; 55 (11): 7387–97. doi: 10.1167/iovs.14-14651
12. Chiang B., Kim Y.C., Doty A.C., et al. Sustained reduction of intraocular pressure by supraciliary delivery of brimonidine-loaded poly(lactic acid) microspheres for the treatment of glaucoma. *J. Control Release* 2016; 228: 48–57. doi: 10.1016/j.jconrel.2016.02.041
13. Stewart R.H., Novak S. Introduction of the OCUSERT ocular system to an ophthalmic practice. *Ann. Ophthalmol.* 1978; 10 (3): 325–30.
14. Brandt J.D., Sall K., DuBiner H., et al. Six-month intraocular pressure reduction with a topical bimatoprost ocular insert. Results of a Phase II randomized controlled study. *Ophthalmology*. 2016; 123 (8): 1685–94. doi: 10.1016/j.ophtha.2016.04.026
15. Dubey A., Prabhu P. Formulation and evaluation of stimuli-sensitive hydrogels of timolol maleate and brimonidine tartrate for the treatment of glaucoma. *Int. J. Pharm. Invest.* 2014; 4 (3): 112–8. doi: 10.4103/2230-973X.138340
16. Fedorchak M.V., Conner I.P., Schuman J.S., et al. Long-term glaucoma drug delivery using a topically retained gel/microsphere eye drop. *Sci. Rep.* 2017; 7 (1): 8639. doi: 10.1038/s41598-017-09379-8
17. Wadhwa S., Paliwal R., Paliwal S.R., Vyas S.P. Hyaluronic acid modified chitosan nanoparticles for effective management of glaucoma: development, characterization, and evaluation. *J. Drug Target.* 2010; 18 (4): 292–302. doi: 10.3109/10611860903450023
18. Fulgencio Gde. O., Viana F.A., Ribeiro R.R., et al. New mucoadhesive chitosan film for ophthalmic drug delivery of timolol maleate: in vivo evaluation. *J. Ocul. Pharmacol. Ther.* 2012; 28 (4): 350–8. doi: 10.1089/jop.2011.0174
19. Ibrahim M.M., Abd-Elgawad A.H., Soliman O.A., Jablonski M.M. Natural bioadhesive biodegradable nanoparticle-based topical ophthalmic formulations for management of glaucoma. *Transl. Vis. Sci. Technol.* 2015; 4 (3): 12. doi: 10.1167/tvst.4.3.12
20. Cheng Y.H., Tsai T.H., Jhan Y.Y., et al. Thermosensitive chitosan-based hydrogel as a topical ocular drug delivery system of latanoprost for glaucoma

- treatment. *Carbohydr. Polym.* 2016; 144: 390–9. <https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2016.02.080>
21. Gupta S., Vyas S.P. Carbopol/chitosan based pH triggered in situ gelling system for ocular delivery of timolol maleate. *Sci. Pharm.* 2010; 78: 959–76. doi: 10.3797/scipharm.1001-06
 22. Li H., Liu Y., Zhang Y., et al. Liposomes as a novel ocular delivery system for brinzolamide: in vitro and in vivo studies. *AAPS Pharm. Sci. Tech.* 2016; 17 (3): 710–7. doi:10.1208/s12249-015-0382-1
 23. Huang Y., Tao Q., Hou D. A novel ion-exchange carrier based upon liposome-encapsulated montmorillonite for ophthalmic delivery of betaxolol hydrochloride. *Int. J. Nanomedicine.* 2017; 12: 1731–45. doi: 10.2147/IJN.S122747
 24. Natarajan J.V., Ang M., Darwitan A., et al. Nanomedicine for glaucoma: liposomes provide sustained release of latanoprost in the eye. *Int. J. Nanomedicine.* 2012; 7: 123–31. doi: 10.2147/IJN.S25468
 25. Mokhtar Ibrahim M., Tawfiq S.A., Mahdy M.M. Liposomal diltiazem HCl as ocular drug delivery system for glaucoma. *Drug Dev. Ind. Pharm.* 2014; 40 (6): 765–73. doi: 10.3109/03639045.2013.783589
 26. Kouchak M., Malekhamadi M., Bavarsad N., et al. Dorzolamide nanoliposome as a long action ophthalmic delivery system in open angle glaucoma and ocular hypertension patients. *Drug Dev. Ind. Pharm.* 2018; 44 (8): 1239–42. doi: 10.1080/03639045.2017.1386196
 27. Hasan A.A. Design and in vitro characterization of small unilamellar niosomes as ophthalmic carrier of dorzolamide hydrochloride. *Pharm. Dev. Technol.* 2014; 19 (6): 748–75. doi: 10.3109/10837450.2013.829095
 28. Hashemi Dehaghi M., Haeri A., Keshvari H. Dorzolamide loaded niosomal vesicles: comparison of passive and remote loading methods. *Iran J. Pharm. Res.* 2017; 16 (2): 413–22. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28979296>
 29. Huang J., Peng T., Li Y., et al. Ocular cubosome drug delivery system for timolol maleate: preparation, characterization, cytotoxicity, ex vivo, and in vivo evaluation. *AAPS Pharm. Sci. Tech.* 2017; 18 (8): 2919–26. doi: 10.1208/s12249-017-0763-8
 30. Li C.C., Abrahamson M., Kapoor Y., Chauhan A. Timolol transport from microemulsions trapped in HEMA gels. *J. Colloid Interface Sci.* 2007; 315 (1): 297–306. doi:10.1016/j.jcis.2007.06.054
 31. Morsi N., Ibrahim M., Refai H., El Sorogy H. Nanoemulsion-based electrolyte triggered in situ gel for ocular delivery of acetazolamide. *Eur. J. Pharm. Sci.* 2017; 104: 302–14. doi: 10.1016/j.ejps.2017.04.013
 32. Lallemand F., Daull P., Benita S., et al. Successfully improving ocular drug delivery using the cationic nanoemulsion, novasorb. *J. Drug Deliv.* 2012; 2012: 604204. doi: 10.1155/2012/604204
 33. Ammar H.O., Salama H.A., Ghorab M., Mahmoud A.A. Nanoemulsion as a potential ophthalmic delivery system for dorzolamide hydrochloride. *AAPS Pharm. Sci. Tech.* 2009; 10 (3): 808–19. doi: 10.1208/s12249-009-9268-4
 34. Shokry M., Hathout R.M., Mansour S. Exploring gelatin nanoparticles as novel nanocarriers for timolol maleate: Augmented in-vivo efficacy and safe histological profile. *Int. J. Pharm.* 2018; 545 (1–2): 229–39. doi: 10.1016/j.ijpharm.2018.04.059
 35. El-Salamouni N.S., Farid R.M., El-Kamel A.H., El-Gamal S.S. Nanostructured lipid carriers for intraocular brimonidine localisation: development, in vitro and in vivo evaluation. *J. Microencapsul.* 2018; 35 (1): 102–13. doi: 10.1080/02652048.2018.1425753
 36. Ilka R., Mohseni M., Kianirad M., et al. Nanogel-based natural polymers as smart carriers for the controlled delivery of timolol maleate through the cornea for glaucoma. *Int. J. Biol. Macromol.* 2018; 109: 955–62. doi: 10.1016/j.ijbiomac.2017.11.090
 37. Ikuta Y., Aoyagi S., Tanaka Y. Creation of nano eye-drops and effective drug delivery to the interior of the eye. *Sci. Rep.* 2017; 7: 44229. doi: 10.1038/srep44229
 38. Park C.G., Kim Y.K., Kim S.N., et al. Enhanced ocular efficacy of topically-delivered dorzolamide with nanostructured mucoadhesive microparticles. *Int. J. Pharm.* 2017; 522 (1–2): 66–73. doi: 10.1016/j.ijpharm.2017.02.035
 39. Afify EAMR., Elsayed I., Gad M.K., et al. Enhancement of pharmacokinetic and pharmacological behavior of ocular dorzolamide after factorial optimization of self-assembled nanostructures. *PLoS One.* 2018; 13 (2): e0191415. doi: 10.1371/journal.pone.0191415
 40. Lambert W.S., Carlson B.J., van der Ende A.E., et al. Nanosponge-mediated drug delivery lowers intraocular pressure. *Transl. Vis. Sci. Technol.* 2015; 4 (1): 1. doi:10.1167/tvst.4.1.1
 41. Chan H.H., Wong T.T., Lamoureux E., et al. A survey on the preference of sustained glaucoma drug delivery systems by Singaporean Chinese patients: a comparison between subconjunctival, intracameral, and punctal plug routes. *J. Glaucoma.* 2015; 24 (7): 485–92. doi: 10.1097/IJG.0000000000000197
 42. Varadaraj V., Kahook M.Y., Ramulu P.Y., Pitha I.F. Patient acceptance of sustained glaucoma treatment strategies. *J. Glaucoma.* 2018; 27 (4): 328–35. doi: 10.1097/IJG.0000000000000913
 43. Ozdemir S., Wong T.T., Allingham R.R., Finkelstein E.A. Predicted patient demand for a new delivery system for glaucoma medicine. *Medicine (Baltimore).* 2017; 96 (15): e6626. doi: 10.1097/MD.0000000000006626

Поступила: 14.06.2018

New technologies of hypotensive drug delivery in glaucoma treatment

O.A. Kiseleva — Dr. Med. Sci., head of the glaucoma department

A.M. Bessmertny — Dr. Med. Sci., senior researcher, glaucoma department

L.V. Yakubova — Cand. Med. Sci., senior researcher, glaucoma department

Moscow Helmholtz Research Institute of Eye Diseases, 14/19, Sadovaya-Chernogryazskaya St., Moscow, 105062, Russia

bessmeram@gmail.com

The paper reports on promising methods of drug delivery in glaucoma treatment: contact lenses, punctum plugs, intra-ocular implants, subconjunctival and supraciliary injections, ocular rings, hydrogels, nanocarriers.

Keywords: primary glaucoma, hypotensive therapy, drug delivery.

For citation: Kiseleva O.A., Bessmertny A.M., Yakubova L.V. New technologies of hypotensive drug delivery in glaucoma treatment. *Russian ophthalmological journal.* 2018; 11 (4): 103–7 (In Russian). doi: 10.21516/2072-0076-2018-11-4-103-107

Conflict of interests: there is no conflict of interests.

Financial disclosure: No author has a financial or property interest in any material or method mentioned.

Для контактов: Бессмертный Александр Маркович
E-mail: bessmeram@gmail.com