REPORTS OF THE NATIONAL ACADEMY OF SCIENCES OF THE REPUBLIC OF KAZAKHSTAN
ISSN 2224-5227
Volume 1, Number 305 (2016), 108 – 114

UDC 617.7-615.015-028.77

DEVELOPING IN VIVO METHODS TO EVALUATE RIBOFLAVIN AND FLUORESCEIN RETENTION IN OCULAR DELIVERY

E.K. Ozhmukhametova[1], M.N. Mussin[2], T.K. Rakhypbekov[3], D.R. Isakhanov[4], N.E.Aukenov[5],V.V.Khutoryanskiy[6]

Semey State Medical University, Semey, RK
University of Reading, UK

elvira.sybambaeva@rambler.ru, MaratMussin@rambler.ru,
tolebay52@inbox.ru,v.khutoryanskiy@reading.ac.uk, isahanov_darhan@mail.ru, neo_an@mail.ru

Key words: Methylcellulose, polyacrylic acid, polymer chemistry, ocular drug films, riboflavin.

Abstract. This study developed some methodologies for the analysis of pre-corneal retention of riboflavin and sodium fluorescein formulations. Two types of formulations such as polymeric films based on poly(acrylic acid)/methylcellulose blends and in situ gelling eye drops based on triblock copolymers of Pluronic type have been studied. These dosage forms included two model drug compounds such as riboflavin and sodium fluorescein, both with intensive colour and fluorescent properties. The use of the model compounds with intensive optical properties facilitated their non-invasive detection on rabbit cornea in vivo using several methods (visual observations, digital photography as well as tear fluid swabs). It was demonstrated that the chemical composition of polymeric films substantially influences the pre-corneal retention of riboflavin. The most important factors affecting pre-corneal retention of these films were their adhesive properties and dissolution rate in the tear fluid. 20 w/v % Pluronic F127 solutions exhibiting in situ gelling behaviour provided superior pre-corneal retention compared to non-gelling Pluronic F68. Polymeric films exhibited superior retention performance compared to in situ gelling liquid systems.

УДК 617.7-615.015-028.77

РАЗРАБОТКА МЕТОДОВ IN VIVO ОЦЕНКИ УДЕРЖИВАЕМОСТИ РИБОФЛАВИНА И ФЛЮОРЕСЦЕИНА ПРИ ДОСТАВКЕ В ГЛАЗА

Э.К. Ожмухаметова[1], М.Н. Мусин[2], Т.К. Рахыпбеков[3], Д.Р. Исаханов[4], Н.Е. Аукенов[5], В.В. Хуторянский[6]

Государственный Медицинский Университет г. Семей, РК
Университет г. Рединга, Великобритания

elvira.sybambaeva@rambler.ru, MaratMussin@rambler.ru, v.khutoryanskiy@reading.ac.uk,
isahanov_darhan@mail.ru, neo_an@mail.ru

Ключевые слова: метилцеллюлоза, полиакриловая кислота, химия полимеров, глазные лекарственные пленки, рибофлавин.

Аннотация. Это исследование позволило разработать несколько invivoметодики анализа удерживания рибофлавина и флюоресцеина на роговице кроликов. В эксперименте использовались 2 типа глазных лекарственных форм: полимерные пленки на основе смесей полиакриловой кислоты и метилцеллюлозы, а также гелеобразующие растворы на основе водорастворимых три-блок сополимеров типа Pluronic. Эти лекарственные формы содержали модельные лекарственные вещества (рибофлавин и флюоресцеин), обладающие характерной окраской и флюоресцентными свойствами. Использование модельных лекарственных веществ с ярко выраженными оптическими свойствами позволило наблюдать их удерживание на поверхности роговицы кроликов путем неинвазионных методов (визуальное наблюдение, фотографирование и отбор проб слезной жидкости). Было установлено, что химический состав пленок существенно влияет на характер удерживания рибофлавина на роговице. Важнейшими факторами, влияющими на удерживание пленок на поверхности роговицы, являются их адгезивные свойства и скорость растворения в слезной жидкости. Применение гелеобразующих растворов на основеPluronic F127 способствует большей удерживаемости на поверхности роговицы по сравнению с Pluronic F68, который не образует геля.Полимерные пленки оказались более эффективными лекарственными формами по сравнению с гелеобразующими растворами.

Введение

Лечение глазных болезней часто является малоэффективным из-за низкой биодоступности лекарственных препаратов. Наиболее распространенной лекарственной формой для доставки препаратов в глаз являются капли. Однако, как правило, биодоступность введенной дозы в виде обычных капель составляет лишь 3-5 %. Основными причинами такой низкой биодоступности являются очень малая проницаемость роговицы, частое моргание, а также интенсивное слезоотделение и быстрый смыв препарата через носослезный канал. Кроме того, основная часть вводимого препарата быстро всасывается более проницаемыми мембранами конъюнктивы и глазного века, попадает в кровь и не доставляется внутрь глаза [1-5].

Одним из перспективных подходов для улучшения биодоступности глазных лекарственных форм является использование водорастворимых полимеров и полимерных наноматериалов [6-10]. Такие материалы обладают рядом уникальных физико-химических свойств, способствующих лучшему удерживанию лекарственных веществ на поверхности глаза или в области конъюнктивы. Благодаря достаточно высокой молекулярной массе, а также цепному строению макромолекул, полимеры, как правило, медленно растворяются в слезной жидкости, и сам процесс их растворения обычно проходит через стадию набухания. Растворы полимеров обладают повышенной вязкостью, что также замедляет процесс их смывания с поверхности глаза.

В данной работе нами разработаны несколько методик исследования удерживания полимерных лекарственных форм рибофлавина и флюоресцеина в экспериментах in vivo на кроликах. Рибофлавин и флюоресцеин используются в офтальмологической практике в качестве фото-чуствительного сшивателя при лечении кератоконуса [11, 12] и в диагностических целях [13, 14], соответственно. В работе были приготовлены полимерные пленки на основе полиакриловой кислоты и метилцеллюлозы, содержащие рибофлавин, а также капли с флюоресцеином и двумя типами триблок-сополимеров полиэтиленгликоль-полипропилен гликоль-полиэтиленгликоль (марки PluronicF127и PluronicF68).

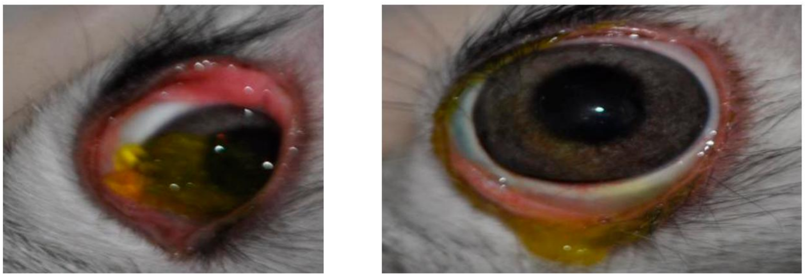
Методы исследования

Полиакриловая кислота (ПАК, Mw 450000), рибофлавин, натриевая соль флюоресцеина, а также гидроксид натрия были приобретены в компании Sigma-Aldrich (Великобритания). Метилцеллюлоза (МЦ, Mw 93000, с 28-30 % содержанием метильных групп) была куплена в компании Fluka (Великобритания). Триблок-сополимеры полиэтиленгликоль-блок-полипропилен гликоль-блок-полиэтиленгликоль (ПЭГ-ППГ-ПЭГ) марки Pluronic F127 и Pluronic F68 были предоставлены компанией BASF (Германия). Пленки, содержащие рибофлавин, готовились путем смешения водных растворов ПАК и МЦ при pH 4.0, растворения в них рибофлавина и последующего высушивания на воздухе по ранее опубликованной методике [15].

Глазные капли были приготовлены путем растворения 20 об. % Pluronic F127 или Pluronic F68 в 1 мг/мл растворах флюоресцеина натрия. Все эксперименты проводились на кроликах породы шиншилла весом 2.5-3.0 кг. В ходе экспериментов лекарственные пленки с рибофлавином помещались непосредственно на глазную роговицу. Растворы, содержащие Pluronic F127/Pluronic F68 и флюоресцеин натрия объемом 70 микролитров, также закапывались на поверхность роговицы. Во всех экспериментах использовался правый глаз кроликов. Благодаря интенсивной желтой окраске рибофлавина и флюоресцеина, их удерживаемость на поверхности глаза контролировалась визуально и при помощи 110отографиирования с использованием фотоаппарата iSlim 2020AF (KYE Systems Corp., Taiwan). В случае с исследованием глазных капель также отбирались пробы слезной жидкости при помощи тампонов (Ola! Silk Sense, Российская Федерация) путем легкого касания предварительно взвешенного тампона нижней части роговицы. Далее взятая проба взвешивалась на аналитических весах, экстрагировалась в 2 мл 90 об % этанола (компания Ромат, Казахстан) в течение 1 часа, центрифугировалась в течение 10 мин при 8000 оборотов/с и анализировалась на спектрофотометре PD-303S (Apel Co Ltd, Japan) при λ=490 нм. Концентрация флюоресцеина в слезной жидкости определялась при помощи калибровочной кривой. Каждый эксперимент повторялся на 4-5 разных кроликах.

Результаты и их обсуждение

Интенсивная желтая окраска рибофлавина и флюоресцеина, позволяет наблюдать процесс удерживания лекарственных форм, содержащих данные препараты, непосредственно на поверхности глаз кроликов визуально и при помощи камеры. Рисунок 1 показывает процесс смывания пленки с рибофлавином.



5 мин 40 мин

Рисунок 1. Фотографии пленки на основе композиции ПАК и МЦ с рибофлавином, на поверхности глаза кролика через 5 и 40 минут с момента нанесения.

При анализе изображений нами установлено, что время удерживания рибовлавина на поверхности глаза зависит от химического состава пленок, в частности, от соотношения ПАК и МЦ в композициях [15]. Пленки, содержащие избыток МЦ способствовали более длительному удерживанию рибофлавина на поверхности глаза благодаря их сравнительно медленному растворению. Так, например, пленка состоящая из 100 % МЦ давала наибольшее время удерживания (около 50 минут); однако данная композиция не была достаточно адгезивна. Недостаток мукоадгезивных свойств, характерных для 100 % МЦ, приводит к сложностям при наложении пленок на поверхности глаз. На начальных этапах нанесения наблюдалось «отлипание», что требовало дополнительных усилий для установления адгезивного контакта с поверхностью роговицы. Пленка с 100 % ПАК, напротив, была слишком адгезивной и прилипала не только к поверхности роговицы, но и к верхнему веку, создавая значительные трудности проведения таких исследований. Пленка на основе 100 % ПАК растворялась и смывалась с роговицы в течение 10 минут. Наиболее оптимальные результаты были получены при исследовании пленок, содержащих смеси ПАК и МЦ (50:50 %, 30:70 % и 70:30 %); время удерживания пленок на роговице в этом случае достигало 30 – 50 минут. Смешение полимеров в пленках позволяет получить материалы с оптимальными свойствами благодаря хорошей пленкообразующей способности и медленному растворению МЦ, и высокой способности ПАК к мукоадгезии.

Концентрированные водные растворы (20 %) триблок-сополимеров ПЭГ-ППГ-ПЭГ, доступные коммерчески как Pluronic F127 и Pluronic F68, обладают уникальной способностью к образованию прозрачных гелей при повышении температуры. В зависимости от типа полимера (Pluronic F127 или Pluronic F68) образование гелей происходит при разных температурах [16-20]. Особенный интерес представляет Pluronic F127, растворы которого образуют прозрачные гели при температуре близкой к физиологическим условиям (Рисунок 2).

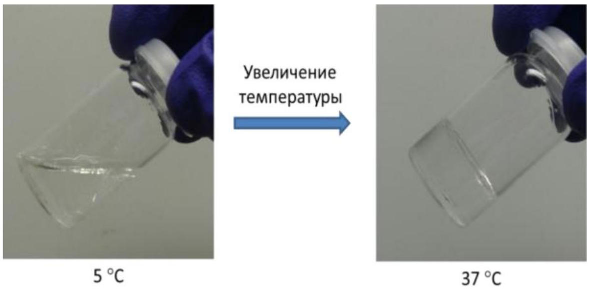


Рисунок 2. Гелеобразование в 20 % растворах Pluronic F127 при повышении температуры.

Фармакологически активный препарат, растворенный в 20 % растворе Pluronic F127 при низкой температуре (например, 5°С – температура в холодильнике), представляет собой жидкость с низкой вязкостью. Этот раствор может быть легко закапан в глаз, при этом резкое повышение температуры до физиологической приводит к моментальному формированию вязкого геля in situ на поверхности роговицы. Образовавшийся гель способствует более длительному удерживанию препарата в пре-роговичном пространстве и дает возможность лекарственному веществу для более длительного всасывания.

Для изучения удерживания лекарственной формы, образующей гель на поверхности глаза, нами были приготовлены 1 мг/мл растворы флюоресцеина натрия в 20 % растворах Pluronic F127 и Pluronic F68 и их удерживание было исследовано на глазах кроликов. Благодаря флюоресцентным свойствам флюоресцеина данное вещество обладает способностью светиться в ультрафиолетовом свете, что позволяет увеличить контрастность получаемых изображений. Рисунок 3 показывает удерживание 1 мг/мл растворов флюоресцеина на глазах кроликов в 20 % растворах Pluronic F127 и Pluronic F68.

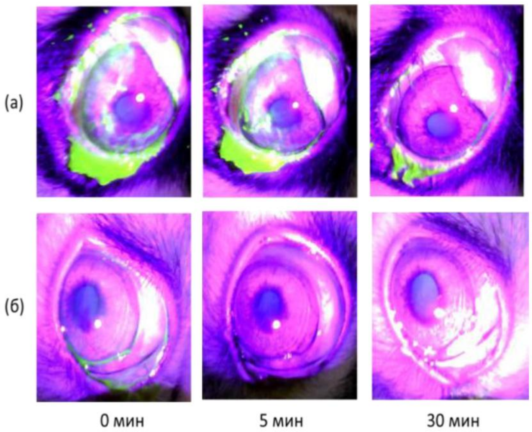


Рисунок 3. Удерживание 1 мг/мл растворов флюоресцеина натрия в 20 % растворах Pluronic F 127 (a) and 20 % Pluronic F68 (б) на поверхности глаз кроликов in vivo.

Полученые результаты указывают на лучшую удерживаемость флюоресцеина в присутствии гелеобразующего полимера (Pluronic F 127) по сравнению с полимером, который не образует гель (Pluronic F68).

Для количественной оценки характера удерживания флюоресцеина в присутствии Pluronic F127 и Pluronic F68 в ходе экспериментов нами были отобраны образцы слезной жидкости путем легкого касания нижней части глаза предварительно взвешенным ватным тампоном. Средняя масса каждой взятой пробы слезной жидкости в ходе эксперимента составила 0.076±0.069 г. Далее флюоресцеин, находящийся в образцах слезной жидкости,экстрагировался в этанол и его содержание анализировалось спектрофотометрически. Рисунок 4 показывает изменение содержания флюоресцеина в слезной жидкости кроликов со временем. Результаты такого анализа однозначно показывают большую способность Pluronic F127 к формированию геля in situ на поверхности глаза кроликов, что способствует лучшему удерживанию флюоресцеина (свыше30 минут). В случае с Pluronic F68 гель не образуется и флюоресцеин удерживается на поверхности глаза лишь незначительное время (до 15 минут).

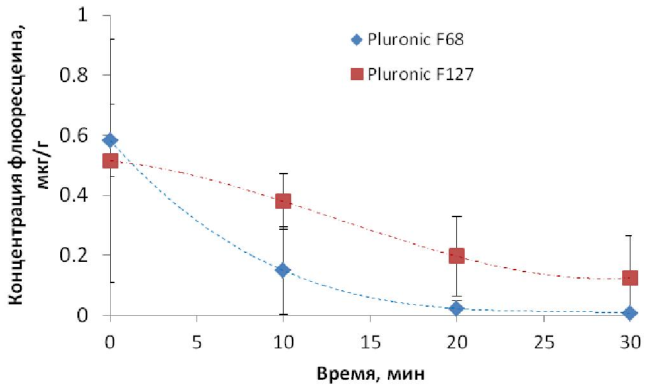


Рисунок 4. Содержание флюоресцеина в слезной жидкости кроликов в зависимости от времени, прошедшего с момента закапывания капель, содержащих 20 % Pluronic F127 или Pluronic F68.

Выводы

В работе разработаны методы исследования удерживания глазных пленок и капель с рибофлавином и флюоресцеином на глазах кроликов в экспериментах in vivo. Показано, что химический состав глазных пленок оказывает существенное влияние на характер удерживания. Глазные капли, изготовленные с применением Pluronic F127, проявляют большую способность к удерживанию на глазах по сравнению с Pluronic F68, который не образует геля in situ.

Источник финансирования исследований

Государственный медицинский университет г. Семей, заведующий кафедрой фармакологии и доказательной медицины ГМУ г. Семей, доктор медицинских наук, профессор Мусин М.Н. , PhD-докторант кафедры фармакологии и доказательной медицины ГМУ г. Семей Ожмухаметова Э.К., профессор Хуторянский В.В. школы Фармации университета г. Рэдинг, Великобритания.

ЛИТЕРАТУРА

[1] Washington N., Washington C., Wilson C.G. Ocular drug delivery. In: Physiological Pharmaceutics: Barriers to Drug Absorption, 2001, 2nd ed. CRC Press, FL, USA, 249–270.

[2] Wilson C.G., Zhu Y.P., Kumala P., Rao L.S., Dhillon B. Ophthalmic drug delivery. In: Drug Delivery and Targeting for Pharmacists and Pharmaceutical Scientists. Hillery A.M., Lloyd A.W., Swarbrick J. (Eds). CRS Press, FL, USA, 2001, 329–353.

[3] Morrison P.W.J., Khutoryanskiy V.V. Advances in ophthalmic drug delivery, Therapeutic Delivery 2014, 5(12), 1297–1315.

[4] Morrison P.W.J., Khutoryanskiy V.V. Anatomy of the eye and the role of ocular mucosa in drug delivery. In: Mucoadhesive Materials and Drug Delivery Systems. Khutoryanskiy V.V. (Ed). John Wiley & Sons, Chichester, UK, 2014, 39-59.

[5] Hosoya K., Lee V.H.L., Kim K.-J. Roles of the conjunctiva in ocular drug delivery: a reviewof conjunctival transport mechanisms and their regulation. Eur. J. Pharm.Biopharm. 2005, 60, 227–240.

[6] Thrimawithana T.R., Rupenthal I.D., Young S.A., Alany R.G.Environment-sensitive polymers for ophthalmic drug delivery. J. Drug Delivery Science and Technology. 2012, 22, 117-124.

[7] Ludwig A. The use of mucoadhesive polymers in ocular drug delivery.

[8] RobinsonJ.R., MlynekG.M. Bioadhesive and phase-change polymers for ocular drug delivery.Advanced Drug Delivery Reviews. 1995, 16, 45-50.

[9] de la Fuente M., Raviña M., Paolicelli P., Sanchez A., Seijo B., Alonso M.J. Chitosan-based nanostructures: A delivery platform for ocular therapeutics. Advanced Drug Delivery Reviews. 2010, 62, 100-117.

[10] Reimondez-Troitiño S., Csaba N., Alonso M.J., de la FuenteM.Nanotherapies for the treatment of ocular diseases. Eur. J. Pharm.Biopharm., 2015, 95, 279-293.

[11] Wollensak G., Spoerl E., Seiler T. Riboflavin/ultraviolet-A-induced collagen crosslinking for the treatment of keratoconus. Am. J. Ophthalmol., 2003, 135, 620–627.

[12] Morrison P.W., Khutoryanskiy V.V. Enhancement in Corneal Permeability of Riboflavin Using Calcium Sequestering Compounds. Int. J. Pharm. 2014, 472, 56-64.

[13] МашковскийМ. Лекарственныесредства.Изд. 13, том 2, 1998.

[14] Eom Y., Lee J.-K., Lee H.K., Kim H.M., SongJ.S. Comparison of conjunctival staining between lissamine green and yellow filtered fluorescein sodium. Canadian Journal of Ophthalmology. 2015, 50, 273-277.

[15] Khutoryanskaya O.V., Morrison P.W.J., Seilkhanov S.K., Mussin M.N., Ozhmukhametova E.K., Rakhypbekov T.K., Khutoryanskiy V.V. Hydrogen-Bonded Complexes and Blends of Poly(acrylic acid) and Methylcellulose: Nanoparticles and Mucoadhesive Films for Ocular Delivery of Riboflavin. Macromol. Biosci. 2014, 14, 225–234.

[16] Akash M.S.H., Rehman K. Recent progress in biomedical applications of Pluronic (PF127): Pharmaceutical perspectives. Journal of Controlled Release. 2015, 209, 120-138.

[17] El-Kamel A.H. In vitro and in vivo evaluation of Pluronic F127-based ocular delivery system for timolol maleate. Int. J. Pharm. 2002, 241, 47-55.

[18] Matthew J.E., Nazario Y.L., Roberts S.C., Bhatia S.R. Effect of mammalian cell culture medium on the gelation properties of Pluronic® F127. Biomaterials. 2002, 23, 4615-4619.

[19] Zhang M., Djabourov M., Bourgaux C., Bouchemal K. Nanostructured fluids from pluronic® mixtures. Int. J. Pharm. 2013, 454, 599-610.

[20] Trong L.C.P., Djabourov M., Ponton A. Mechanisms of micellization and rheology of PEO–PPO–PEO triblock copolymers with various architectures. J. Colloid Interface Science. 2008, 328, 278-287.

REFERENCES

[1] Washington N., Washington C., Wilson C.G. Ocular drug delivery. In: Physiological Pharmaceutics: Barriers to Drug Absorption, 2001, 2^{nd} ed. CRC Press, FL, USA, 249–270.

[2] Wilson C.G., Zhu Y.P., Kumala P., Rao L.S., Dhillon B. Ophthalmic drug delivery. In: Drug Delivery and Targeting for Pharmacists and Pharmaceutical Scientists. Hillery A.M., Lloyd A.W., Swarbrick J. (Eds). CRS Press, FL, USA, 2001, 329–353.

[3] Morrison P.W.J., Khutoryanskiy V.V. Advances in ophthalmic drug delivery, Therapeutic Delivery 2014, 5(12), 1297–1315.

[4] Morrison P.W.J., Khutoryanskiy V.V. Anatomy of the eye and the role of ocular mucosa in drug delivery. In: Mucoadhesive Materials and Drug Delivery Systems. Khutoryanskiy V.V. (Ed). John Wiley & Sons, Chichester, UK, 2014, 39-59.

[5] Hosoya K., Lee V.H.L., Kim K.-J. Roles of the conjunctiva in ocular drug delivery: a reviewof conjunctival transport mechanisms and their regulation. Eur. J. Pharm.Biopharm. 2005, 60, 227–240.

[6] Thrimawithana T.R., Rupenthal I.D., Young S.A., Alany R.G.Environment-sensitive polymers for ophthalmic drug delivery. J. Drug Delivery Science and Technology. 2012, 22, 117-124.

[7] Ludwig A. The use of mucoadhesive polymers in ocular drug delivery.

[8] RobinsonJ.R., MlynekG.M. Bioadhesive and phase-change polymers for ocular drug delivery.Advanced Drug Delivery Reviews. 1995, 16, 45-50.

[9] de la Fuente M., Raviña M., Paolicelli P., Sanchez A., Seijo B., Alonso M.J. Chitosan-based nanostructures: A delivery platform for ocular therapeutics. Advanced Drug Delivery Reviews. 2010, 62, 100-117.

[10] Reimondez-Troitiño S., Csaba N., Alonso M.J., de la FuenteM.Nanotherapies for the treatment of ocular diseases. Eur. J. Pharm.Biopharm., 2015, 95, 279-293.

[11] Wollensak G., Spoerl E., Seiler T. Riboflavin/ultraviolet-A-induced collagen crosslinking for the treatment of keratoconus. Am. J. Ophthalmol., 2003, 135, 620–627.

[12] Morrison P.W., Khutoryanskiy V.V. Enhancement in Corneal Permeability of Riboflavin Using Calcium Sequestering Compounds. Int. J. Pharm. 2014, 472, 56-64.

[13] МашковскийМ. Лекарственныесредства.Изд. 13, том 2, 1998.

[14] Eom Y., Lee J.-K., Lee H.K., Kim H.M., SongJ.S. Comparison of conjunctival staining between lissamine green and yellow filtered fluorescein sodium. Canadian Journal of Ophthalmology. 2015, 50, 273-277.

[15] Khutoryanskaya O.V., Morrison P.W.J., Seilkhanov S.K., Mussin M.N., Ozhmukhametova E.K., Rakhypbekov T.K., Khutoryanskiy V.V. Hydrogen-Bonded Complexes and Blends of Poly(acrylic acid) and Methylcellulose: Nanoparticles and Mucoadhesive Films for Ocular Delivery of Riboflavin. Macromol. Biosci. 2014, 14, 225–234.

[16] Akash M.S.H., Rehman K. Recent progress in biomedical applications of Pluronic (PF127): Pharmaceutical perspectives. Journal of Controlled Release. 2015, 209, 120-138.

[17] El-Kamel A.H. In vitro and in vivo evaluation of Pluronic F127-based ocular delivery system for timolol maleate. Int. J. Pharm. 2002, 241, 47-55.

[18] Matthew J.E., Nazario Y.L., Roberts S.C., Bhatia S.R. Effect of mammalian cell culture medium on the gelation properties of Pluronic® F127. Biomaterials. 2002, 23, 4615-4619.

[19] Zhang M., Djabourov M., Bourgaux C., Bouchemal K. Nanostructured fluids from pluronic® mixtures. Int. J. Pharm. 2013, 454, 599-610.

[20] Trong L.C.P., Djabourov M., Ponton A. Mechanisms of micellization and rheology of PEO–PPO–PEO triblock copolymers with various architectures. J. Colloid Interface Science. 2008, 328, 278-287.

Рибофлавинменфлюоресцеинның көзге жеткзгенде ұсталу бағалауының in vivo тәсілдердің өңдеуі

Э.К. Ожмухаметова[1], М.Н. Мусин[2], Т.К. Рахыпбеков,[3] Д.Р. Исаханов[4], Н.Е. Аукенов[5], В.В. Хуторянский[6]

Семей қаласының Мемлекеттік Медициналық университеті
elvira.sybambaeva@rambler.ru, MaratMussin@rambler.ru, v.khutoryanskiy@reading.ac.uk, isahanov_darhan@mail.ru, neo_an@mail.ru

Түйін сөздер: метилцеллюлоза, полиакрилацид, химиялық полимерлер, көздің дәрілік қабықшалары, рибофлавин.

Аннотация. Жүргізілген зерттеурибофлавин және флюоресцеинның касаң қабықта ұсталу сипатының бір неше талдау тәсілдерін өңдеуге мүмкіндік ашты. Зерттеуде екі түрлі көздің дәрілік түрлері пайдаланды: полиакрил қышқылы және метилцеллюлоза негіздерінен тұратын полимерлі қабықшалар және суда еритін үш-блокты сополимерлер негізінен тұратын Pluronic түрлі гель пайда болу ерітінділер.Осы дәрілік қалыптар,өзіндік түс және флюоресцентті қасиеттің иегері бола отырып, модельденген (рибофлавин и флюоресцеин) дәрілік заттарынан тұрады. Айқын оптикалық қасиетті модельденген дәрілік заттардың қолдануы инвазивті емес (визуалды байқау, сүретке түсіру, көз жасының үлгісн іріктеу) әдістер жолымен үй қояндардың қасаң қабығының бетінде солардың ұсталуын байқауға мүмкіндік берді. Келесі тұжырым анықталды: рибофлавинның касаң қабықта ұсталу сипатына қабықшалардың химиялық құрылымы маңызды әсер көрсетеді. Жабысқақ қасиет және көз жасында еру жылдамдығы, қасаң қабықтың бетінде қабықшалардың ұсталудың, маңызды факторлары болып есептеледі. Pluronic F127 негізінен тұратын гель пайда болу ерітінділердің қолдануы, гель құрмайтын Pluronic F68 салыстырғанда, қасаң қабықта ұсталу қасиетін жоғары білдіреді. Полимерлы қабықшалар гель құрайтын ерітінділерге салыстырмалы қарағанда, жоғары тиімді дәрілік қалыптар болып табылды.

Сведения об авторах

1. Мусин Марат Нукенович- заведующий кафедрой фармакологии и доказательной медицины ГМУ г. Семей, доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент АМН РК.
2. Ожмухаметова Эльвира Келгембаевна - PhD –докторант кафедры фармакологии и доказательной медицины ГМУ г. Семей
3. Исаханов Дархан – студент 5 курса ОМФ ГМУ г. Семей
4. Аукенов Нурлан Ерденович- к.м.н., заведующий отдела учебно-научной лаборатории ГМУ г. Семей
5. Хуторянский Виталий Викторович – профессор школы Фармации университета г. Рэдинг, Великобритания
6. Рахыпбеков Толебай Косиябекович – профессор, доктор медицинских наук,, ректор ГМУ г. Семей, член-корреспондент НАН РК.

Поступила 12.01.2016 г.