Сравнительная оценка трансэпителиального транспорта и биодоступности фенилэфрина гидрохлорида и тропикамида в составе комбинированных глазных капель на роговицеподобной модели *in vitro*

Е.В. Блинова, д.м.н., проф.[1, 2], О.В. Сергеева, к.м.н.[1], Б.Н. Хацукова, к.м.н.[3], В.С. Берсенева[2], С.В. Цветков[2], А.И. Осипьянц[4], Е.А. Литвин, к.б.н.[4], А.А. Махова, д.м.н., проф.[2], Е.В. Ших, д.м.н., проф.[2]

[1] *Национальный исследовательский ядерный университет «МИФИ»*

[2] *Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова*

[3] *Майкопский государственный технологический университет*

[4] *Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева*

Адрес для переписки: Екатерина Валериевна Блинова, bev-sechenov@mail.ru

Для цитирования: Блинова Е.В., Сергеева О.В., Хацукова Б.Н. и др. Сравнительная оценка трансэпителиального транспорта и биодоступности фенилэфрина гидрохлорида и тропикамида в составе комбинированных глазных капель на роговицеподобной модели *in vitro*. Эффективная фармакотерапия. 2026; 22 (35): 74–79.

DOI 10.33978/2307-3586-2026-22-35-74-79

Цель *– оценить особенности трансэпителиального транспорта фенилэфрина гидрохлорида и тропикамида в составе комбинированных глазных лекарственных форм (ГЛФ) и их биодоступность с использованием Transwell-системы без роговицеподобного барьера и полной роговицеподобной клеточно-матриксной модели.*
Материал и методы. *Изучали ГЛФ Мидримакс («Сентисс Фарма Пвт. Лтд.», Индия) и препараты сравнения. Транспорт действующих веществ оценивали в Transwell-системах без роговицеподобного барьера и с клеточно-матриксным барьером, сформированным на основе коллагена 1-го типа, фибробластов роговицы человека и эпителиальных клеток линии HCE-T. Концентрации фенилэфрина гидрохлорида и тропикамида определяли методом высокоэффективной жидкостной хроматографии с тандемной масс-спектрометрией. Отбор образцов проводили через 1, 10, 30, 60, 120 и 180 минут. Определяли максимальную концентрацию действующего вещества (C_{max}), время достижения максимальной концентрации (T_{max}), площадь под фармакокинетической кривой «концентрация – время» от момента начала исследования до последней точки измерения (AUC_{0-t}), расчетную биодоступность (F), а также параметры модели Хилла.*
Результаты. *Наличие роговицеподобного клеточно-матриксного барьера сопровождалось снижением концентраций обоих действующих веществ в акцепторном компартменте по сравнению с системой без барьера. В роговицеподобной модели концентрация фенилэфрина гидрохлорида, входящего в состав препарата Мидримакс, через 180 минут составила 0,160 ± 0,019 мг/мл, для препаратов сравнения 0,137 ± 0,010 и 0,149 ± 0,016 мг/мл. Для тропикамида соответствующие значения составили 0,052 ± 0,006, 0,038 ± 0,003 и 0,042 ± 0,004 мг/мл. Расчетная биодоступность фенилэфрина гидрохлорида достигла 17,18% для препарата Мидримакс, 18,44% для препарата 1 и 14,01% для препарата 2. Для тропикамида соответствующие значения равны 18,97, 16,86 и 14,75%.*
Заключение. *Наличие роговицеподобного клеточно-матриксного барьера снижает накопление фенилэфрина гидрохлорида и тропикамида в акцепторном компартменте по сравнению с системой без барьера. Согласно результатам модельного исследования кинетики, среди комбинированных ГЛФ, содержащих фенилэфрина гидрохлорид и тропикамид, оптимальной по скорости прохождения через барьер, имитирующий роговицу, достижению максимальной концентрации и суммарной биодоступности обоих компонентов является ГЛФ «Мидримакс». Это обстоятельство с позиций трансляционного потенциала в клиническую практику позволяет предположить, что данный препарат быстрее вызывает развитие мидриатического эффекта, приводит к более быстрому и глубокому расширению зрачка, а за счет большей биодоступности тропикамида способен увеличивать продолжительность мидриатического эффекта и может использоваться для комбинированного лечения спазма аккомодации.*

Ключевые слова: *Мидримакс, фенилэфрина гидрохлорид, тропикамид, трансэпителиальный транспорт, роговицеподобная клеточно-матриксная модель, Transwell-система, биодоступность, ВЭЖХ-МС/МС*

Введение

Глаз – сложная анатомическая структура, и это существенно ограничивает возможности доставки лекарственных средств. Площадь поверхности, доступной для абсорбции, невелика, а физиологические барьеры препятствуют достижению терапевтических концентраций препаратов при местном применении [1–5]. В клинической практике местное применение является основным способом доставки лекарственных средств в передний сегмент глаза благодаря неинвазивности, простоте и удобству для пациента [2, 6]. Однако данный путь введения характеризуется низкой биодоступностью.

Мигание, слезообразование и носослезный дренаж способствуют быстрому удалению лекарственного препарата с поверхности глаза. Вследствие ограниченной проницаемости глазных барьеров и действия физиологических механизмов биодоступность препаратов при местном применении в переднем сегменте глаза, как правило, не превышает 5% [3–6].

В офтальмологической практике местные мидриатические препараты применяются, в частности, при диагностических исследованиях. Комбинация фенилэфрина гидрохлорида и тропикамида используется в составе комбинированных глазных лекарственных форм (ГЛФ). Особенности лекарственной формы могут влиять на транспорт действующих веществ через роговичный барьер и характеристики их локальной доступности [7].

При местном применении лекарственных средств выделяют роговичный и нероговичный пути проникновения. Роговичный путь – основной для многих офтальмологических препаратов. При этом эпителий роговицы служит одним из ключевых барьеров, ограничивающих транспорт лекарственных веществ [3, 4, 8, 9].

Оценка фармакокинетических характеристик офтальмологических препаратов при местном применении *in vivo* у человека сопряжена со значительными трудностями. В связи с этим для доклинической оценки транспорта лекарственных веществ применяются модели *ex vivo* и *in vitro*. Клеточные модели *in vitro* позволяют исследовать транспорт лекарственных веществ в контролируемых условиях, однако требуют оценки их воспроизводимости и релевантности [10, 11].

Модель corneal-PAMPA, разработанная для исследования проницаемости роговицы, обеспечивает воспроизводимые значения проницаемости и демонстрирует высокую корреляцию с данными *ex vivo* (R^2 = 0,88) [12]. Этот подход может служить основой для создания *in silico*-моделей, позволяющих прогнозировать проницаемость лекарственных веществ через роговицу [12]. В то же время клеточно-матриксные модели дают возможность дополнительно учитывать влияние эпителиального и стромального компонентов роговичного барьера [10, 11].

Цель исследования – оценить особенности трансэпителиального транспорта фенилэфрина гидрохлорида и тропикамида в составе комбинированных ГЛФ с использованием Transwell-системы без роговицеподобного барьера и полной роговицеподобной клеточно-матриксной модели.

Материал и методы

Объектами исследования стали ГЛФ Мидримакс (производитель – «Сентисс Фарма Пвт. Лтд.», Индия) и препараты сравнения – препарат 1 и препарат 2, содержащие фенилэфрина гидрохлорид (50 мг) и тропикамид (8,0 мг). В качестве вспомогательных компонентов использовали гипромеллозу и полидрония хлорид.

Для оценки транспорта действующих веществ применяли две модельные системы. Первая система основана на пористой мембране Transwell (Corning, США) и предназначена для определения проникающей способности веществ путем диффузии. Вторая система включает роговицеподобный барьер – клеточно-матриксную модель, сформированную на основе коллагена 1-го типа и фибробластов роговицы человека (стромальный компонент), с последующим нанесением на апикальную поверхность эпителиальных клеток линии HCE-T.

Количественное определение фенилэфрина гидрохлорида и тропикамида в образцах культуральной среды выполняли методом высокоэффективной жидкостной хроматографии с тандемным масс-спектрометрическим детектированием (ВЭЖХ-МС/МС). Анализ проводили на хромато-масс-спектрометрической системе Shimadzu LCMS-8030 (Япония), оснащенной насосом LC-20AD, автосемплером SIL-20A, термостатом CTO-20A и тройным квадрупольным детектором LCMS-8030.

Хроматографическое разделение осуществляли на колонке Shimpack GIST C18 (HSS) 4,6 × 150 мм (Япония) с размером частиц 5 мкм. Для защиты колонки от загрязнений применяли предколоночные фильтры SecurityGuard™ C18 4,0 × 3,0 мм (США). Температуру колонки поддерживали на уровне 40 °C.

Подвижную фазу составляли раствор А – 95% 20 мМ ацетата аммония в воде и 5% ацетонитрила (для ВЭЖХ-МС) и раствор В – 100% метанола МС-качества. Соотношение фаз А и В составляло 93:7, скорость потока – 0,9 мл/мин.

Концентрации действующих веществ в акцепторной среде определяли в следующие временные точки: 1, 10, 30, 60, 120 и 180 минут. В качестве интегрального показателя транспорта вещества через модельный барьер рассчитывали площадь под кривой «концентрация – время» (AUC).

Расчеты осуществляли с использованием программного обеспечения WinNonlin v. 6.1 и MS Excel; графическое представление результатов выполняли в MS Excel.

Для оценки модельной кинетики определяли C_{max} – максимальную концентрацию действующего вещества, T_{max} – время достижения C_{max} и $AUC_{0\text{-}t}$ – площадь под фармакокинетической кривой от начала эксперимента до последней точки отбора. Биодоступность F рассчитывали как отношение AUC

роговицеподобной модели к AUC модели без роговицеподобной мембраны, выраженное в процентах: F = AUC роговицеподобной модели/AUC без роговицеподобной модели × 100%.

Результаты

В системе без роговицеподобного барьера концентрация обоих действующих веществ нарастала на протяжении всего периода наблюдения. Через 180 минут концентрация фенилэфрина гидрохлорида составила 0,837 ± 0,100 мг/мл для препарата Мидримакс, 0,536 ± 0,040 мг/мл для препарата 1 и 0,616 ± 0,065 мг/мл для препарата 2. Для тропикамида соответствующие значения составили 0,296 ± 0,035, 0,211 ± 0,016 и 0,237 ± 0,025 мг/мл.

При использовании роговицеподобного клеточно-матриксного барьера концентрации исследуемых веществ в акцепторном компартменте оказались ниже по сравнению с системой без барьера. Это подтверждает ограничивающее влияние клеточно-матриксного компонента на транспорт веществ. Для фенилэфрина гидрохлорида концентрация в системе с барьером последовательно увеличивалась в течение периода наблюдения и через 180 минут достигла 0,160 ± 0,019 мг/мл для препарата Мидримакс, 0,137 ± 0,010 мг/мл для препарата 1 и 0,149 ± 0,016 мг/мл для препарата 2.

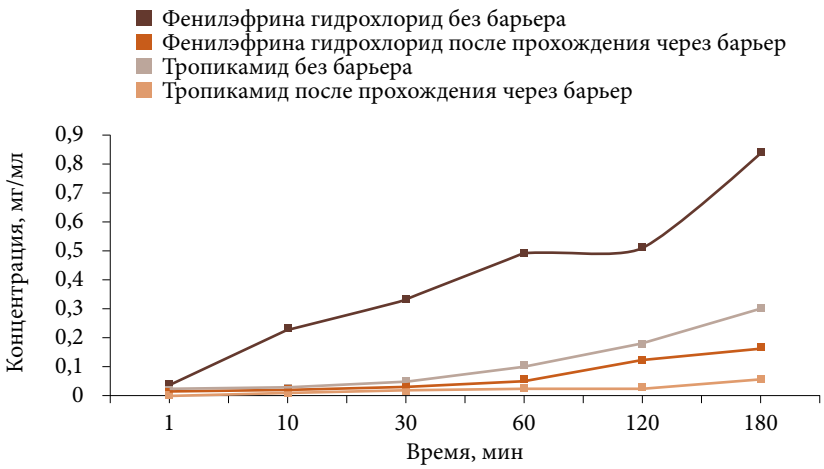

Рис. 1. Средняя динамика концентраций фенилэфрина гидрохлорида и тропикамида в акцепторном компартменте Transwell-системы без роговицеподобного барьера и после прохождения через роговицеподобный клеточно-матриксный барьер

Для тропикамида в роговицеподобной модели концентрации также со временем увеличивались. Уже через 10 минут наиболее высокая концентрация была зарегистрирована для препарата Мидримакс – 0,009 ± 0,001 мг/мл. Через 180 минут концентрация тропикамида достигла 0,052 ± 0,006 мг/мл для препарата Мидримакс, 0,038 ± 0,003 мг/мл для препарата 1 и 0,042 ± 0,004 мг/мл для препарата 2.

На рисунке 1 представлены усредненные профили изменения концентрации фенилэфрина гидрохлорида и тропикамида в акцепторном компартменте – в системе без барьера и после прохождения через роговицеподобный клеточно-матриксный барьер. Для обоих действующих веществ наличие барьера ассоциировалось со снижением концентраций в акцепторной среде на протяжении наблюдения. При этом различия между двумя экспериментальными условиями становились более выраженными в поздних временных точках.

Для количественной оценки транспорта действующих веществ рассчитывали следующие параметры:

- площадь под кривой «концентрация – время» (AUC_{0-t});
- максимальную концентрацию (C_{max});
- время достижения максимальной концентрации (T_{max});
- расчетную биодоступность (F).

Биодоступность определяли как отношение AUC в роговицеподобной модели к AUC в системе без роговицеподобного барьера, выраженное в процентах.

Для фенилэфрина гидрохлорида во всех исследуемых лекарственных формах максимальная концентрация достигалась к 180 минутам. Значения AUC_{0-t} в роговицеподобной модели составили 15,371 мг/мл × мин для препарата Мидримакс, 9,074 мг/мл × мин для препарата 1 и 9,113 мг/мл × мин для препарата 2. Значения C_{max} составили 0,160, 0,137 и 0,149 мг/мл, а расчетная биодоступность – 17,18, 18,44 и 14,01% соответственно.

Для тропикамида также зафиксировано достижение максимальной концентрации к 180 минутам. Наибольшее значение AUC_{0-t} зарегистрировано для Мидримакса – 4,821 мг/мл × мин. Для препарата 1 и препарата 2 показатели составили 2,959 и 2,934 мг/мл × мин соответственно. Значения C_{max} достигли 0,052, 0,038 и 0,042 мг/мл, а расчетная биодоступность – 18,97, 16,86 и 14,75% соответственно (таблица, рис. 2).

Параметры модельной кинетики фенилэфрина гидрохлорида и тропикамида в роговицеподобной модели

Показатель	Фенилэфрин			Тропикамид		
	Мидримакс	препарат 1	препарат 2	Мидримакс	препарат 1	препарат 2
AUC_{0-t}, мг/мл × мин	15,371	9,074	9,113	4,821	2,959	2,934
C_{max}, мг/мл	0,160	0,137	0,149	0,052	0,038	0,042
T_{max}, мин	180	180	180	180	180	180
F, %	17,18	18,44	14,01	18,97	16,86	14,75

Для дополнительной характеристики динамики транспорта использовали модель распределения Хилла. Для фенилэфрина гидрохлорида значение коэффициента сигмовидности кривой (B) составило 1,07 для Мидримакса, 1,98 для препарата 1 и 2,75 для препарата 2. Значения среднего времени пребывания (MDT) составили 566,0, 557,9 и 402,3 мин соответственно. T_{lag} для всех исследуемых образцов равнялся 0.

Для тропикамида значение B составило 0,72 для Мидримакса, 1,20 для препарата 1 и 1,59 для препарата 2, а MDT – 1199,4, 1199,9 и 736,2 мин соответственно. Согласно результатам модельной кинетики, среди комбинированных ГЛФ, содержащих фенилэфрина гидрохлорид и тропикамид, наиболее оптимальным препаратом по совокупности показателей – скорости прохождения через роговицеподобный барьер, времени достижения максимальной концентрации и суммарной биодоступности обоих компонентов – является ГЛФ Мидримакс.

Обсуждение

Полученные результаты продемонстрировали существенное влияние клеточно-матриксного роговицеподобного барьера на транспорт фенилэфрина гидрохлорида и тропикамида. В системе без барьера наблюдалось последовательное накопление обоих действующих веществ в акцепторном компартменте. При включении в модель коллагена 1-го типа, фибробластов роговицы человека и клеток линии HCE-T концентрации веществ снижались. Это указывает на то, что транспорт определяется не только диффузией через мембрану Transwell, но и взаимодействием с компонентами роговицеподобного барьера.

Данные согласуются с представлениями о роговице как о сложном биологическом барьере, ограничивающем проникновение лекарственных веществ при местном применении. Известно, что эпителий роговицы – один из основных факторов, определяющих проницаемость офтальмологических препаратов. Клеточные модели позволяют учитывать влияние отдельных компонентов роговичного барьера и могут быть использованы для сравнительной оценки ГЛФ.

При оценке концентрации фенилэфрина гидрохлорида в ГЛФ Мидримакс и препаратах сравнения (препарат 1 и препарат 2) установлено, что во всех исследуемых временных точках проникающая способность действующего вещества в составе Мидримакса превосходит показатели препаратов сравнения. Выявлена следующая закономерность по проникающей способности фенилэфрина гидрохлорида: Мидримакс > препарат 1 > препарат 2. Индивидуальная динамика концентраций фенилэфрина гидрохлорида после прохождения через Transwell-систему без роговицеподобного барьера представлена на рис. 3, а динамика после прохождения через роговицеподобный клеточный барьер – на рис. 4.

Анализ проникновения тропикамида в тех же препаратах показал, что во всех точках измерения его проникающая способность через роговицеподобную

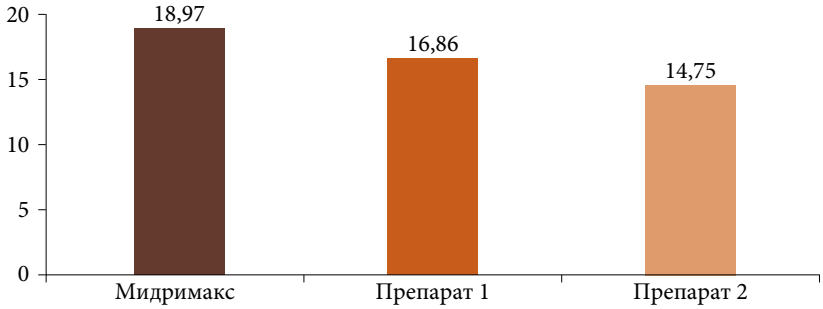

Рис. 2. Сравнительная оценка биодоступности (F,%) тропикамида в роговицеподобной модели

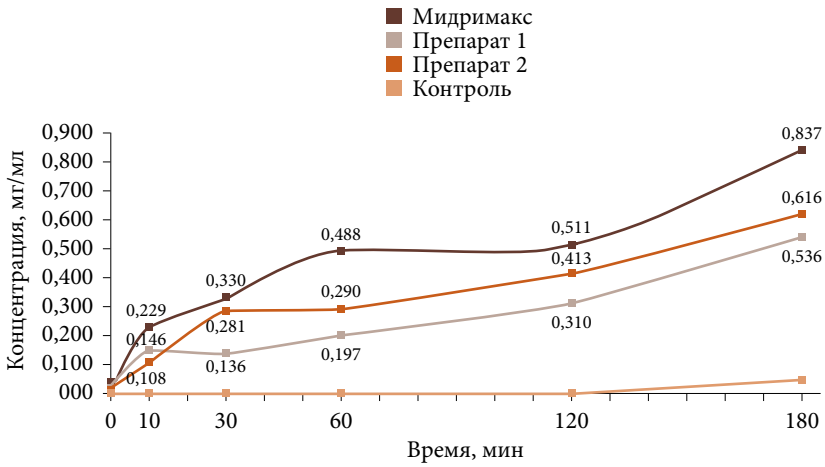

Рис. 3. Индивидуальная динамика концентраций фенилэфрина гидрохлорида после прохождения через Transwell-систему, не содержащую роговицеподобный барьер

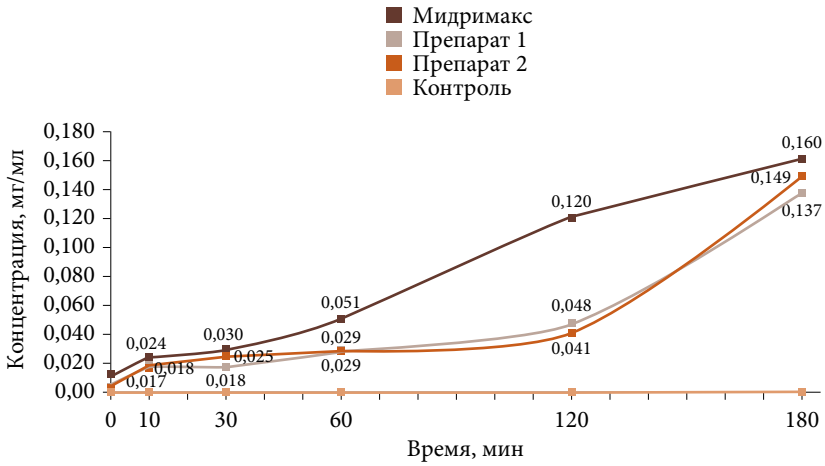

Рис. 4. Индивидуальная динамика концентраций фенилэфрина гидрохлорида после прохождения через роговицеподобный клеточный барьер

модель была ниже по сравнению с фенилэфрина гидрохлоридом. При этом динамика транспорта тропикамида соответствовала той же закономерности: Мидримакс > препарат 1 > препарат 2. Индивидуальная динамика концентраций тропикамида после прохождения через Transwell-систему

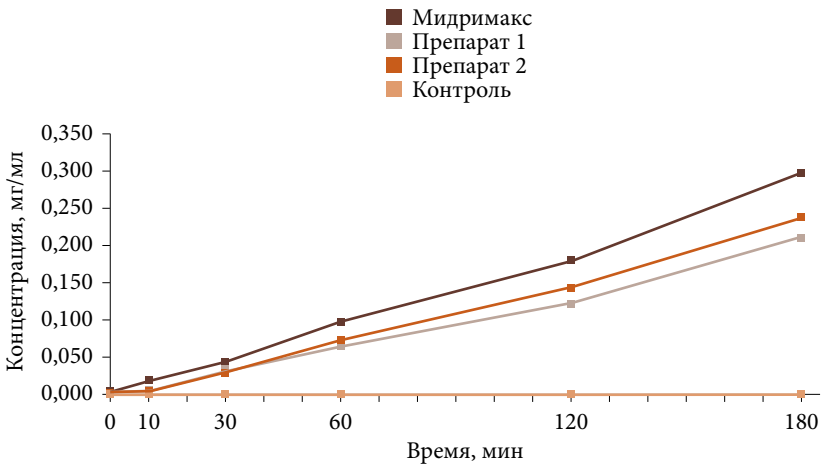

Рис. 5. Индивидуальная динамика концентраций тропикамида после прохождения через Transwell-систему, не содержащую роговицеподобный барьер

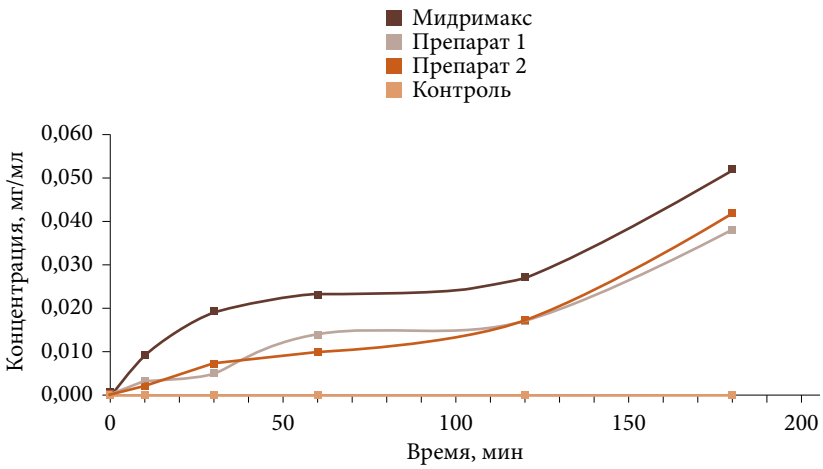

Рис. 6. Индивидуальная динамика концентраций тропикамида после прохождения через роговицеподобный клеточный барьер

без роговицеподобного барьера приведена на рис. 5, а после прохождения через роговицеподобный барьер – на рис. 6.

Во всех исследуемых точках Мидримакс в отличие от препаратов сравнения продемонстрировал наиболее высокую проникающую способность как для фенилэфрина гидрохлорида, так и для тропикамида. Это позволяет предположить, что Мидримакс обеспечивает более быстрое развитие мидриатического эффекта и более выраженное расширение зрачка. Тот факт, что при идентичных концентрациях действующих веществ (фенилэфрина гидрохлорида 50 мг, тропикамида 8,0 мг) в ГЛФ Мидримакс, препарате 1 и препарате 2 наблюдается различная проникающая способность, указывает на значимое влияние вспомогательных компонентов. В частности, присутствие бензалкония хлорида в составе препарата может изменять характеристики липидного бислоя и тем самым повышать проницаемость через роговицу, способствуя доставке действующих веществ во внутренние структуры глаза. Кроме того, бензалкония хлорид оказывает антибактериальное и противовоспалительное действие. При этом важно соблюдать баланс между его эффективной антимикробной активностью во флаконе и минимальным токсическим воздействием на эпителий глазной поверхности.

Заключение

Наличие роговицеподобного клеточно-матриксного барьера снижает накопление фенилэфрина гидрохлорида и тропикамида в акцепторном компартменте по сравнению с системой без барьера.

Для ГЛФ Мидримакс в большинстве временных точек зарегистрированы более высокие концентрации исследуемых действующих веществ. В отношении тропикамида Мидримакс также продемонстрировал максимальные значения AUC_{0-t}, C_{max} и расчетной биодоступности среди изученных лекарственных форм.

Согласно результатам модельной кинетики, среди комбинированных ГЛФ, содержащих фенилэфрина гидрохлорид и тропикамид, Мидримакс является наиболее оптимальным препаратом – с учетом скорости прохождения через роговицеподобный барьер, времени достижения максимальной концентрации и суммарной биодоступности обоих компонентов.

С точки зрения трансляционного потенциала в клиническую практику это позволяет предположить, что Мидримакс обеспечивает более быстрое развитие мидриатического эффекта и более выраженное расширение зрачка. Кроме того, за счет повышенной биодоступности тропикамида препарат может способствовать увеличению продолжительности мидриатического эффекта, а также потенциально применяться в комбинированной терапии спазма аккомодации.

Литература

1. Vincze A., Dargó G., Rácz A., Balogh G.T. A corneal-PAMPA-based in silico model for predicting corneal permeability. J. Pharm. Biomed. Anal. 2021; 203: 114218.
2. Baranowski P., Karolewicz B., Gajda M., Pluta J. Ophthalmic drug dosage forms: characterisation and research methods. Sci. World J. 2014; 2014: 861904.
3. Urtti A. Challenges and obstacles of ocular pharmacokinetics and drug delivery. Adv. Drug Deliv. Rev. 2006; 58 (11): 1131–1135.
4. Barar J., Javadzadeh A.R., Omidi Y. Ocular novel drug delivery: impacts of membranes and barriers. Expert Opin. Drug Deliv. 2008; 5 (5): 567–581.
5. Cabrera F.J., Wang D.C., Reddy K., et al. Challenges and opportunities for drug delivery to the posterior of the eye. Drug Discov. Today. 2019; 24 (8): 1679–1684.

6. Molokhia S.A., Thomas S.C., Garff K.J., et al. Anterior eye segment drug delivery systems: current treatments and future challenges. J. Ocul. Pharmacol. Ther. 2013; 29 (2): 92.
7. Блинова Е.В., Полуосьмак Г.К., Литвин Е.А. и др. Влияние гипромеллозы на динамику мидриатического эффекта фенилэфрина в эксперименте. Российский офтальмологический журнал. 2023; 16 (1): 119–126.
8. Järvinen K., Järvinen T., Urtti A. Ocular absorption following topical delivery. Adv. Drug Deliv. Rev. 1995; 16 (1), 3–19.
9. Moisseiev E., Loewenstein A. Drug delivery to the posterior segment of the eye. Dev. Ophthalmol. 2017; 58: 87–101.
10. Barar J., Asadi M., Mortazavi-Tabatabaei S.A., Omidi Y. Ocular drug delivery; impact of in vitro cell culture models. J. Ophthalmic Vis. Res. 2009; 4 (4): 238–252.
11. Agarwal P., Rupenthal I.D. In vitro and ex vivo corneal penetration and absorption models. Drug Deliv. Transl. Res. 2016; 6 (6): 634–647.
12. Eljarrat-Binstock E., Pe'er J., Domb A.J. New techniques for drug delivery to the posterior eye segment. Pharm. Res. 2010; 27 (4): 530–543.

Comparative Assessment of Transepithelial Transport and Bioavailability of Phenylephrine Hydrochloride and Tropicamide in Combined Eye Drops Using a Cornea-Like *in vitro* Model

E.V. Blinova, PhD, Prof.[1, 2], O.V. Sergeeva, PhD[1], B.N. Khatsukova, PhD[3], V.S. Berseneva[2], S.V. Tsvetkov[2], A.I. Osipyants[4], E.A. Litvin, PhD[4], A.A. Makhova, PhD, Prof.[2], E.V. Shikh, PhD, Prof.[2]

[1] *National Research Nuclear University MEPhI*
[2] *I.M. Sechenov First Moscow State Medical University*
[3] *Maykop State Technological University*
[4] *Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology*

Contact person: Ekaterina V. Blinova, bev-sechenov@mail.ru

Purpose *– to evaluate the features of trans epithelial transport of phenylephrine hydrochloride and tropicamide and their bioavailability from combined ophthalmic medicinal forms (OMF) using a Transwell system without a cornea-like barrier and a complete cornea-like cell-matrix model.*
Material and methods. *The OMF Mydrimax (Sentiss Pharma Pvt. Ltd., India) and comparator drugs were studied. Transport of the active substances was assessed in Transwell systems without a cornea-like barrier and with a cell-matrix barrier formed on the basis of collagen I, human corneal fibroblasts, and HCE-T cells. Concentrations of phenylephrine hydrochloride and tropicamide were determined by high-performance liquid chromatography with tandem mass spectrometry. Samples were collected at 1, 10, 30, 60, 120, and 180 minutes. The maximum concentration of the active substance (C_{max}), time to reach maximum concentration (T_{max}), area under the pharmacokinetic concentration-time curve from the start of the study to the last measurement point (AUC_{0-t}), calculated bioavailability (F), and Hill model parameters were determined.*
Results. *The presence of a cornea-like cell-matrix barrier was accompanied by a decrease in the concentrations of both active substances in the acceptor compartment compared with the system without a barrier. In the cornea-like model, the concentration of phenylephrine hydrochloride contained in Mydrimax at 180 minutes was 0.160 ± 0.019 mg/mL; for the comparator drugs it was 0.137 ± 0.010 and 0.149 ± 0.016 mg/mL. For tropicamide, the corresponding values were 0.052 ± 0.006, 0.038 ± 0.003, and 0.042 ± 0.004 mg/mL. The calculated bioavailability of phenylephrine hydrochloride reached 17.18% for Mydrimax, 18.44% for drug 1, and 14.01% for drug 2. For tropicamide, the corresponding values were 18.97%, 16.86%, and 14.75%.*
Conclusion. *The presence of a cornea-like cell-matrix barrier reduces the accumulation of phenylephrine hydrochloride and tropicamide in the acceptor compartment compared with the system without a barrier. According to the results of the model kinetic study, among the combined OMFs containing phenylephrine hydrochloride and tropicamide, the OMF Mydrimax is optimal in terms of the rate of passage through the barrier imitating the cornea, achievement of maximum concentration, and total bioavailability of both components. From the standpoint of translational potential for clinical practice, this circumstance suggests that this drug induces the development of a mydriatic effect more rapidly, leads to faster and deeper pupil dilation, and, due to the higher bioavailability of tropicamide, is able to increase the duration of the mydriatic effect and may be used for combined treatment of accommodation spasm.*

Keywords: *Mydrimax, phenylephrine hydrochloride, tropicamide, trans epithelial transport, cornea-like cell-matrix model, Transwell system, bioavailability, HPLC-MS/MS*