

EDMUND SIERADZKI

Dostępność biologiczna leków do oczu podawanych zewnętrznie

BIOAVAILABILITY OF OCULAR THERAPEUTICS APPLIED EXTERNALLY

There are following forms of the most frequently used ocular therapeutics: eye drops, ointments and inserts. In dependence on the physico-chemical properties of the therapeutical substance and the kind of disease one has to formulate the form of the drug in the manner to obtain its maximal bioavailability. By increasing their viscosity one can keep the watery solutions in the conjunctival sac for around 60 min. The time of the contact of the drug given in the form of suspension is limited mainly by the viscosity of the solution and of the size of the molecules suspended in it. The ointments stay on the surface of the eye up to 2 hours. The ocular inserts secure a steady flow of the therapeutical substance up to 7 days. The compounds penetrate to the anterior chamber aqueous mainly through the cornea. Therefore the physiological factors of the lacrimal fluid, the properties of the cornea are influencing the penetration of the corneo-chamber barrier by the therapeutical substance.

HASEŁA: lek oczny, podanie zewnętrzne, dostępność biologiczna

KEY WORDS: ophthalmic drug, topical application, bio-availability

o 60 minut. Zwiększenie czasu kontaktu roztworu z rogówką może zdecydowanie poprawić dostępność biologiczną leku. Ze względu na powodowanie odczucia bólesności oraz zbyt wolny przepływ przez kanał łzowy, po wklepieniu roztworów o zbyt dużej lepkości, zaleca się utrzymywać ją w granicach 10–30 mPa·S. Zwiększenie lepkości roztworu umożliwiłoby uzyskanie właściwego działania leku o mniejszym stężeniu substancji leczniczej. Istotne jest, aby leki do oczu nie działały drażniaco, w związku z czym wymaga się, aby roztwory wodne miały ciśnienie zbliżone do ciśnienia osmotycznego płynu łzowego (równowaga 0,7–1,4% roztwór NaCl) oraz odczynu (wg FP.IV — pH 5–8,5).

Należy pamiętać, że do worka spojówkowego nie podaje się zasadniczo penicylin ani cefalosporyn ze względu na łatwość wywołania reakcji uczuleniowych, powstawanie szczepów drobnoustrojów leukoepornych oraz bardzo krótką trwałość tych substancji leczniczych w roztworach wodnych. Wyjątkowo można zastosować roztwory penicyliny, cefalosporyny czy streptomycyny w leczeniu zamkniętym¹.

Często rozpuszczalność substancji leczniczej w wodzie jest tak mała, że związek musi być podany w postaci zawiesiny. W celu uzyskania maksymalnej dostępności biologicznej, cząstki substancji rozproszone w postaci zawiesiny powinny spełniać następujące wymagania: po podaniu leku powinny przebywać w worku spojówkowym aż do momentu rozpuszczenia się substancji leczniczej, cząstki powinny rozpuścić się w czasie limitowanym przez szybkość przepływu płynu łzowego, cząstki muszą mieć odpowiednią wielkość, zarówno w celu uniknięcia mechanicznego drażnienia oka, jak i łatwiejszego uwalniania trudno rozpuszczalnych substancji

(wg FP.IV do 30 μm w zawiesinach i do 20 μm w maściach).

Lepkość roztworu i wielkość cząstek w nim zawieszonych, wpływają na czas kontaktu substancji leczniczej z powierzchnią oka i jej stężenie w cieczy wodnistej.

Zastosowanie maści jako postaci leku do oczu ma na celu między innymi uzyskanie przedłużonego działania substancji leczniczej w worku spojówkowym. Po podaniu, maść topi się i pozostaje w postaci kropelek w worku spojówkowym stanowiąc „magazyn” substancji leczniczej, z wolną ją oddając do płynu łzowego. Maści mogą przebywać w worku spojówkowym oka do 2 h. Czas kontaktu z powierzchnią oka zależy od rodzaju zastosowanego podłoża. Podłoża maściowe można podzielić zasadniczo na lipofilowe (bezwodne i uwodnione) i hydrofilowe. Zwiększenie hydrofilowości podłoża zwiększa szybkość uwalniania substancji leczniczych z maści. Z tego punktu widzenia podłoża maściowe można uszeregować od najmniejszej do największej szybkości uwalniania: wazelina, tłuszcze roślinne i zwierzęce, emulsje i podłoża rozpuszczalne w wodzie. Ogólnie można powiedzieć, że na stężenie substancji leczniczej w cieczy wodnistej oka wpływa szybkość uwalniania związku z podłoża, odruch mrugania oraz stężenie substancji leczniczej w płynie łzowym². W praktyce aptecznej często stosowanym podłożem jest wazelina biała, lub z dodatkiem lanoliny i parafiny ciekłej.

Substancja lecznicza uwolniona z podłoża dostaje się do płynu łzowego i dalej podlega tym samym procesom jak w przypadku podania jej w postaci roztworu.

W świetle współczesnych wymagań podłoże powinno być nie tylko obojętnym, chemicznie trwałym nośnikiem leku, ale przede wszystkim powinno uwalniać substancję leczniczą we właściwym czasie i właściwej ilości oraz ewentualnie, w wyniku własnego oddziaływania na rogówkę, ułatwiać jej wnikanie do cieczy wodnistej oka.

Zastosowanie żelu jako postaci leku do oczu ma na celu przedłużenie działania leku w worku spojówkowym. Dotychczas znana jest ta postać leku dla pilokarpiny. Wystarczy jednorazowe założenie jej do worka spojówkowego, aby uzyskać efekt utrzymujący się przez 24 h³.

Wynalezienie polimerów pozwoliło na opracowanie nowych postaci leku do oczu. Zasadniczym elementem takiej postaci jest zbiornik z substancją leczniczą, która uwalnia się z ustaloną szybkością na zasadzie dyfuzji biernej zgodnie z równaniem:

$$M_t = \frac{DKA \Delta C}{x} t$$

gdzie: M_t — ilość uwolnionej substancji w czasie t (mg)

D — współczynnik dyfuzji (cm^2/s),

K — współczynnik podziału,

A — powierzchnia (cm^2),

x — grubość błony (cm),

ΔC — różnica stężeń substancji leczniczej (mg/ml).

Jak wynika z równania, można tak formułować postać (zmieniając jej powierzchnię, grubość błony), aby wpłynąć na ilość uwolnionej substancji M_t ^{3,4}. Ilość ta musi być tak dobrana, aby po uwzględnieniu szybkości przepływu płynu łzowego pozostała część substancji lecz-

niczej zdążyła wniknąć do rogówki i ustaliło się odpowiednie stężenie związku w cieczy wodnistej. Wkładka do oczu typu Ocuser (Pi-20, Pi-40) jest postacią leku stosowaną do worka spojówkowego. Substancja lecznicza jest uwalniana przez 7 dni, co pozwala uniknąć uciążliwego systematycznego zakraplania, czy nakładania maści lub żelu do worka spojówkowego. Ocuser Pi-20 zawiera 5 mg pilokarpiny i uwalnia ją z szybkością 20 μg/h. Ocuser Pi-40 zawiera 11 mg pilokarpiny i uwalnia ją z szybkością 40 μg/h. Efekt leczniczy odpowiada ujęciu 2% roztworu pilokarpiny 4 razy dziennie. Praktyczne zastosowanie mają jeszcze wkładki do oczu, które rozpuszczając się w worku spojówkowym uwalniają w ten sposób substancję leczniczą do płynu łzowego.

Bariera rogówkowo-komorowa

Związki wnikają do przedniej komory gałki ocznej głównie przez rogówkę. Zatem rogówka i czynniki fizjologiczne płynu łzowego są istotne dla dostępności biologicznej leku ocznego.

Substancje rozpuszczalne w lipidach i niedysocjowalne szybko przechodzą z płynu łzowego do nabłonka rogówki. Właściwości buforujące płynu łzowego powodują, że substancje o charakterze słabych zasad (epinefryna, pilokarpina, atropina, homatropina) są niedysocjowane i łatwo przenikają do nabłonka rogówki. Z kolei dla substancji mających właściwości hydrofilowe, szybkość wnikania do nabłonka jest znacznie mniejsza. Związki o charakterze hydrofilowym mogą przenikać rogówkę drogą przez komórki (*transcellular*) lub poprzez przestrzenie międzykomórkowe (*paracellular*). Przenikanie substancji leczniczej przez komórki jest związane ze współczynnikami podziału olej/woda, przenikanie międzykomórkowe z wielkością cząsteczek. Szybkość przenikania maleje wraz ze wzrostem wielkości cząsteczki. Sód i jony o małej masie przenikają przez nabłonek na drodze aktywnego transportu. Jednakże większość substancji leczniczych przenika przez nabłonek na zasadzie dyfuzji biernej. Hydrofilowy charakter istoty właściwej stanowi istotną barierę dla substancji łatwo rozpuszczających się w lipidach (następuje powolne wnikanie do istoty właściwej rogówki). Substancje hydrofilowe łatwo i szybko przenikają przez istotę właściwą rogówki. Przenikanie zdolnych do dysocjacji związków jest ułatwione z uwagi na to, że zjonizowane oraz niezjonizowane formy są zawsze w równowadze w środowisku oka i odpowiednio słabe kwasy i zasady są w formie jonowej, która ułatwia dyfuzję przez warstwę istoty właściwej rogówki. W tym przypadku idealny związek to taki, który jest dobrze rozpuszczalny w lipidach i w wodzie. Substancja lecznicza w celu przeniknięcia warstwy śródłonka powinna być w formie niedysocjowanej.

Rola śródłonka jako bariery, którą substancje muszą pokonać jest mniejsza niż nabłonka. Przechodzenie substancji leczniczej przez rogówkę opisuje w przybliżeniu prawo Fick'a.

W przypadku mechanicznego usunięcia nabłonka znacznie wzrasta przenikanie wielu substancji leczniczych. Badania nad przenikaniem przez rogówkę królika dla substancji leczniczej po usunięciu nabłonka wykazały wzrost szybkości przenikania dla soli sodowej prednizolonu, azotanu pilokarpiny, tobramycyny, chlorowodoru linkomycyny, siarczanu gentamycyny oraz

CIELEM miejscowego stosowania leków do oczu jest uzyskanie działania leczniczego na zewnątrz gałki ocznej lub też po przeniknięciu we wnętrzu gałki ocznej. Takie zróżnicowanie miejsca działania substancji leczniczej ma podstawowe znaczenie dla zrozumienia celowości wprowadzenia terminu dostępności biologicznej leku podawanego do oczu. Według definicji zaproponowanej przez Food and Drug Administration (FDA), ponownie przez Food and Drug Administration (FDA), dostępność biologiczna jest terminem używanym do określenia szybkości i stopnia z jaką substancja lecznicza lub cząsteczka aktywna jest wchłaniana z postaci leku i staje się dostępna w miejscu swojego działania¹.

W przypadku leku stosowanego do oczu możliwy jest pomiar stężenia substancji leczniczej w cieczy wodnistej przedniej komory gałki ocznej lub innych nośnikach substancji leczniczej. Przyczyny, dla których dostępność biologiczna substancji leczniczej z różnych postaci leku do oczu jest różna, można podzielić na biologiczne i technologiczne (analogicznie jak dla innych postaci leków)^{1,4}. Dlatego efekt terapeutyczny obserwowany po zastosowaniu leku do oczu może ulec zmianie pod wpływem czynników zmieniających dostępność biologiczną preparatu.

Podanie zewnętrzne leku do oczu obejmuje następujące postaci: krople do oczu (roztwory), zawiesiny, maści, żele i wkładki do oczu.

W rozważaniach nad dostępnością biologiczną i farmakokinetyką leku podanego zewnętrznie istotną rolę odgrywają następujące nośniki substancji leczniczej w gałce ocznej: płyn łzowy, rogówka i ciecz wodnista komory przedniej.

W przypadku podania roztworu, substancja lecznicza jest natychmiast rozcieńczana w objętości płynu łzowego. Odruch mrugania i przyspieszony odpływ nadmiaru płynu łzowego do worka łzowego obniża objętość warstwy płynu łzowego. Opisane zjawisko zachodzi w ciągu 15–30 s⁴. Wynikająca stąd stała szybkości utraty substancji leczniczej wynosi 0,05–0,5 min⁻¹ i może gwałtownie wzrosnąć aż do 1–2 min⁻¹ przy pobudzeniu produkcji płynu łzowego w przypadku uszkodzenia lub infekcji oka. Normalna objętość płynu łzowego po podaniu leku przywraca się w ciągu 2–5 minut. W tym czasie stężenie substancji leczniczej w warstwie płynu łzowego wynosi około 35–75% stężenia podanego roztworu. Wzrost podanej pojemności leku ponad 20 μl nie poprawi znacząco dostępności biologicznej leku, ponieważ nadmiar roztworu jest szybko usuwany^{2,4,7}. Ponadto podanie drugiej kropli roztworu w ciągu 1 do 2 minut po podaniu pierwszej dawki, nie zwiększy stężenia substancji w cieczy wodnistej w tym samym stopniu co podanie powtórne, ale po 5 minutach. Podanie innego leku do pięciu minut, spowoduje dodatkowe rozcieńczenie obu leków, szczególnie pierwszego.

W celu zwiększenia czasu kontaktu roztworu z powierzchnią rogówki dodaje się wielkocząsteczkowe polimery, jak: metylceluloza, hydroksymetyloceluloza, hydroksypropyloetyloceluloza, polialkohol winylowy lub poliwinylpirolidon. Po zwiększeniu lepkości dodatkami metylcelulozy do około 55 mPa·S (= 55 cP) roztwory wodne utrzymują się na powierzchni rogówki do oko-

Z Zakładu Farmacji Aptecznej Centrum Medycznego Kształcenia Podyplomowego w Bydgoszczy, kierownik: dr n. farm. Edmund Sieradzki

Reprint requests to: Dr n. farm. Edmund Sieradzki, ul. M. Fornalskiej 111 m. 15; 85-137 Bydgoszcz, Poland

substancji leczniczych rozpuszczalnych w lipidach, takich jak octan prednizolonu i deksametazonu¹.

Każda warstwa rogówki stawia określony opór wobec przenikania substancji leczniczych. Wyniki badań nad procentowym udziałem tych oporów wobec przenikania środka leczniczego przez rogówkę zestawiono w tab. I². Jak wynika z tabeli największy opór stawia nabłonek substancjom mającym właściwości hydrofilowe.

Tabela I. Procentowy udział oporu wobec przenikania substancji leczniczej przez rogówkę (wg 5)

Substancja lecznicza	Opór (%)		
	Nabłonek	Istota właściwa	Śród błonek
Lipofilowe:			
penebutolol	1,0	46,0	53,0
bufuralol	18,0	50,0	32,0
propranolol	7,0	45,0	48,0
Slabo lipofilowe:			
oksprenolol	45,0	21,0	34,0
metaprolol	48,0	18,0	34,0
timolol	68,0	9,0	23,0
Hydrofilowe:			
fenylefryna	95,6	0,6	3,8
tobramycyna	95,6	0,8	3,6
acetubolol	91,0	1,0	8,0
sotalol	95,0	1,0	4,0
nadolol	95,0	1,0	4,0
atenolol	97,5	0,5	2,0

Substancja lecznicza w cieczy wodnistej dyfunduje do tęczy i wyrostków rzęskowych, gdzie może wywoływać swoje działanie farmakologiczne. Przenikanie substancji leczniczej do cieczy wodnistej po zewnętrznym podaniu leku następuje w znacznie mniejszym stopniu przez twardówkę i spojówkę. Stosunkowo łatwo przenikają na tej drodze substancje rozpuszczalne w wodzie.

PISMIENICTWO

1. Food and Drug Administration, Federal Register, 42, 1624 (1977). — 2. Lesar T.S., Fiscella R.G.: Antimicrobial drug delivery to the eye. Drug Intell. Clin. Pharm. 19: 642—654 (1985). — 3. Peppas N.A.: Mathematical modeling of diffusion processes in drug delivery polymeric system. (w:) Smolen U.F., Ball L.A.: Controlled drug bioavailability (Wiley and Sons, New York 1984). — 4. Pojda S.M.: Leczenie chorób narządu wzroku. (Śląska Akademia Medyczna, Katowice 1986). — 5. Schoenwald R.D.: The control of drug bioavailability from ophthalmic dosage forms. (w:) Smolen U.F., Ball L.A.: Controlled drug bioavailability. (Wiley and Sons, New York 1985). — 6. Shell J.W.: Pharmacokinetics of topically applied ophthalmic drugs. Surv. Ophthalmol. 26: 207—218 (1982). — 7. Sieg J.W., Robinson J.R.: Vehicle effects on ocular drug bioavailability. I. Evaluation of fluormethalone. J. Pharm. Sci. 66: 1222—1228 (1975). — 8. Stewart R.H., Kimbrough R.L., Smith J.P., Ward R.L.: Long acting pilocarpine gel: a dose response in ocular hypertensive subjects. Glaucoma 4: 182—185 (1984).

Praca wpłynęła: 25.4.1988 (nr 5346).

ANNA KUBATKO-ZIELIŃSKA, ROMAN SZPYTMA i WALERIAN PAWŁOWICZ

Sprawozdanie z XVIII Zjazdu Europejskiego Towarzystwa Strabologicznego (ESA) oraz Sympozjum Sekcji Chirurgii Szczękowo-Twarzowej PTS, Kraków, 20-21 października 1989

W dniach 20—21 października 1989 r. odbył się w Krakowie XVIII zjazd Europejskiego Towarzystwa Strabologicznego (ESA) wspólnie z Sekcją Chirurgii Szczękowo-Twarzowej PTS. W konferencji wzięły udział 282 osoby — członkowie Sekcji Strabologicznej PTO i Europejskiego Towarzystwa Strabologicznego, członkowie Sekcji Chirurgii Szczękowo-Twarzowej PTS, okuliści i lekarze innych specjalności interesujący się strabologią oraz wrodzonymi i nabytymi zaburzeniami układu wzrokowego w obrębie twarzoczaszki. Gości zagranicznych było 64, w tym 59 z krajów zachodnich (z Austrii, Francji, Grecji, Holandii, RFN, Szwajcarii, Szwecji, USA, Wielkiej Brytanii i Włoch) i 5 z krajów socjalistycznych (Bułgarii i NRD). Gości polskich było 130. W obradach wzięło także udział 11 ortopystek z Francji, Holandii, Szwecji, Szwajcarii i Wielkiej Brytanii. Obrady odbywały się w sali konferencyjnej Hotelu Forum przy ul. Konopnickiej 28 i tam też mieszkała większość gości konferencji.

Z uwagi na liczny udział gości zagranicznych oficjalnym językiem konferencji był język angielski.

I DZIEŃ KONFERENCJI

W imieniu Komitetu Organizacyjnego prof. dr med. Krystyna Krzystkova, pełniąc wspólnie z prof. dr med. Stanisławem Bartkowskim funkcję przewodniczącego Komitetu Organizacyjnego, powitała uczestników obrad, członków Europejskiego Towarzystwa Strabologicznego, Sekcji Chirurgii Szczękowo-Twarzowej i zaproszonych gości.

Z ramienia władz miasta głos zabrał prezydent miasta Krakowa Wiesław Woda, który powitał członków konferencji wyrażając uznanie za zorganizowanie zjazdu w Krakowie oraz życzył pomyślnych obrad i spędzenia wielu miłych chwil w prastarym Krakowie.

Następnie głos zabrał prof. dr med. Stanisław Bartkowski witając zebranych z ramienia Komitetu Organizacyjnego i Sekcji Chirurgii Szczękowo-Twarzowej PTS. Zaznaczył, że jest to pierwszy kongres dotyczący problematyki chirurgii oczodołowo-powiekowej zorganizowany w Polsce.

Z kolei głos zabrał prof. dr med. Joseph Lang ze Szwajcarii, przewodniczący Europejskiego Towarzystwa Strabologicznego. Otwierając obrady powitał zebranych przekazując pozdrowienia od swych kolegów, nie biorących udziału w zjeździe i dziękując za zorganizowanie konferencji w Krakowie.

Problematyka zjazdu została podzielona na dwie ogólne grupy tematyczne: choroba zezowa — leczenie i zapobieganie, której poświęcony był pierwszy dzień obrad oraz zaburzenia ruchomości gałek ocznych związane ze schorzeniami oczodołu, omawiane w drugim dniu konferencji.

I posiedzenie naukowe: Wybrane postacie zezu. Zebraniu przewodniczyli: prof. J. Lang i doc. K. Peckold, moderatorem był prof. H. Kaufmann.

1. Wiggins R.E., Von Noorden G.K. (USA): Okresowe opadanie powieki w zezie.
2. Helveston E.M. (USA): Wrodzone porażenie mięśnia skośnego górnego.



Ryc. 1. Otwarcie obrad XVIII Kongresu ESA i Polskiego Towarzystwa Chirurgii Szczękowo-Twarzowej. Za stołem prezydiującym prof. J. Lang, przewodniczący ESA (w środku) oraz przewodniczący Komitetu Organizacyjnego: prof. K. M. Krzystkova i prof. S. B. Bartkowski.

Z Pracowni Patofizjologii Widzenia i Neurookulistyki przy Katedrze Okulistyki AM w Krakowie, kierownik: prof. dr med. Krystyna M. Krzystkova

3. Spielmann A. (Francja): Zdysocjowane odchylenie w zezie dziecięcym (poziome, pionowe i skrętne).

4. Lods F., Ghenassia C., Lalbee F., Guez J.E. (Francja): Objawy ukrytego oczopląsu i wrodzonego porażenia n. III.