

# Leki okulistyczne w aptece

## – nowe technologie

dr n. farm. KATARZYNA WINNICKA  
 Uniwersytet Medyczny w Białymstoku  
 Zakład Farmacji Stosowanej



### Streszczenie:

Najpopularniejszą postacią leku okulistycznego są krople do oczu. W celu poprawy biodostępności substancji czynnych z kropli do oczu wprowadzono postaci leku sporządzane z dodatkiem rozpuszczalnych w wodzie polimerów. Interesującym typem układów żelujących są hydrożele sporządzane z tzw. inteligentnych polimerów, które mają zdolność do zmiany konsystencji pod wpływem podwyższenia temperatury, zmiany odczynu, aktywności jonowej, czy też pod wpływem enzymów. Aby ograniczyć działania niepożądane związane z przewlekłym stosowaniem środków konserwujących, wprowadzono nowoczesne typy opakowań o specjalnej konstrukcji, mającej zabezpieczyć preparat przed skażeniem w trakcie użytkowania leku przez pacjenta.

### Słowa kluczowe:

Postacie leku do oczu, krople do oczu, polimery, hydrożele do oczu, opakowania do kropli ocznych

### Summary:

Eye drops are the most popular ophthalmic dosage forms. To improve ocular drug bioavailability, there are new ophthalmic dosage forms produced with soluble in water polymers. Interesting types of gelling systems are "intelligent" hydrogels made of *in situ* forming gels polymers. Gelation may be induced by temperature, pH, ion activation or by specific enzymes. To reduce side effects in long-term treatment evoked by preservatives, novel types of eye drops containers are introduced. The special construction of these containers protect the contents from contamination during using period.

### Key words:

Ocular formulations, eye drops, polymers, ophthalmic hydrogels, eye drops containers

Podanie miejscowe jest najprostszą drogą aplikacji leków okulistycznych. Spośród tradycyjnych postaci leku najczęściej stosowane są krople do oczu. Substancja czynna podana w kroplach do oczu narażona jest jednak na szybką eliminację z przestrzeni przedrogówkowej poprzez odpływ nadmiaru płynu przez kanał nosowo-łzowy, jak również na skutek rozcieńczenia i eliminacji roztworu przez ły. Uważa się, że po podaniu kropli do oczu wchłonięciu ulega zazwyczaj mniej niż 5 proc. dawki [1,2].

W celu poprawy biodostępności substancji czynnych z kropli do oczu stosuje się roztwory wodne o zwiększonej lepkości zapewniające dłuższy kontakt substancji z rogówką oka. Efekt przedłużonego działania substancji leczniczej, poza roztworami wodnymi o zwiększonej lepkości, wykazują także roztwory olejowe, zawiesiny, czy maści. Czas kontaktu z gałką oczną wydłuża się do 30 minut, a w przypadku maści nawet do 2-3 godzin [3,4].

W ostatnim czasie na rynku farmaceutycznym pojawiło się wiele preparatów do oczu o zwiększonej lepkości wykorzystujących polimery rozpuszczalne w wodzie, jak np. alkohol poliwinylowy (PVA), poliakrylamidy, poloksamery, hypromelozę (HPMC), karbomer, hydroksyetylocelulozę (HEC), czy różnego typu polisacharydy. W zależności od zastosowanego stężenia polimeru, można uzyskać albo postać płynną – krople o zwiększonej lepkości, albo półstałą – hydrożel.

### Krople o zwiększonej lepkości

Krople o zwiększonej lepkości pozwalają na wydłużenie czasu kontaktu substancji leczniczej z gałką oczną nawet do 1 godziny, dzięki czemu większa ilość substancji leczniczej ulega wchłonięciu. Możliwe jest zatem obniżenie stężenia substancji leczniczej lub rzadsze stosowanie kropli. Lepkość wody wynosi 1 mPa·sek., a lepkość płynu łzowego, który zawiera m.in. substancje białkowe i lipidowe, jest większa i może wahać się, w zależności od stanu chorobowego, płci i wieku pacjenta, od ok. 1 do 3 mPa·sek. W kroplach do oczu nie wolno przekroczyć 20 mPa·sek, gdyż może dojść do zczopowania kanalików łzowych. Optymalna lepkość kropli do oczu to 12-15 mPa·sek.

Przykładem preparatu kropli do oczu o zwiększonej lepkości jest 10 proc. Sulfacetamidum HEC® – zawierający 0,25 proc. hydroksyetylocelulozę. W ostatnim czasie pojawiła się w aptekach nowa grupa preparatów sporządzonych na bazie środków zwiększających lepkość, przeznaczonych

do stosowania w zespole suchego oka – tzw. płynne krople żelowe. Przykłady preparatów do oczu sporządzonych z wykorzystaniem polimerów przedstawia Tabela 1.

### Hydrożele do oczu

Hydrożele to, według Farmakopei Polskiej VI, woda i ciecz hydrofilowe żelowane za pomocą odpowiednich substancji wytwarzających strukturę sieciową. Sporządzane są z polimerów o wyższej masie cząsteczkowej i w wyższym stężeniu niż w roztworach wodnych o zwiększonej lepkości. Hydrożele, w przeciwieństwie do klasycznych maści do oczu, po aplikacji łatwo mieszają się z płynem łzowym i wywołują mniejsze zakłócenia zdolności widzenia pacjenta. Dzięki zwiększonej lepkości i właściwościom bioadhezyjnym charakteryzują się większą zdolnością utrzymywania się w worku spojówkowym, a w konsekwencji – wyższą biodostępnością zawartych w nich substancji czynnych [4,5].

Polimery bioadhezyjne (mukoadhezyjne) jest to grupa polimerów zdolna do tworzenia niekowalencyjnych wiązań z cząsteczkami mucyny. Mucyna, glikoproteina o wysokiej masie cząsteczkowej, stanowi główny składnik warstwy śluzowej ły. Polimery o właściwościach bioadhezyjnych zazwyczaj zawierają liczne hydrofilowe grupy funkcyjne [6,7]. Szczególnie ważnym polimerem o właściwościach bioadhezyjnych jest kwas hialuronowy. Jako składnik budulcowy występuje on w ciele szklistym i w komorze wodnej oka. Wykazuje właściwości przeciwzapalne i ochronne, pobudza proliferację komórek nabłonka – może być zatem stosowany do leczenia ran. Posiada także właściwości antyoksydacyjne oraz niweluje szkodliwy wpływ chloru benzalkoniowego stosowanego powszechnie w preparatach okulistycznych jako środek konserwujący [6].

Ze względu na sposób aplikacji można wyróżnić dwa rodzaje preparatów żelowych – o konsystencji półstałej już w opakowaniu oraz dopiero tworzące hydrożel *in situ*, czyli przechodzące z for-

my zolu w żel pod wpływem czynników fizjologicznych – po zakropleniu do oka formy płynnej (Ryc. 1).

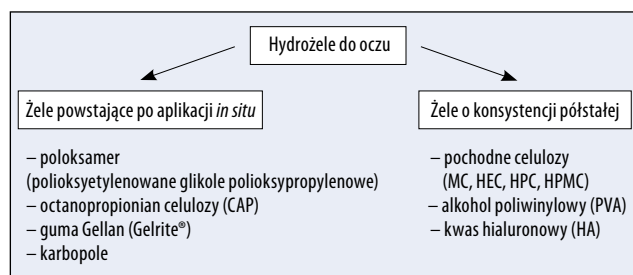
Układy żelujące *in situ* sporządzane są z polimerów tzw. **inteligentnych**, które mają zdolność do zmiany konsystencji pod wpływem podwyższenia temperatury, zmiany odczynu, aktywności jonowej, czy też pod wpływem enzymów. Układy te cechuje łatwość dozowania – pacjent aplikuje kroplę roztworu, który dopiero na powierzchni gałki ocznej zmienia konsystencję i tworzy lepki żel.

**Polimery wrażliwe na temperaturę** to pochodne N-izopropylakrylamidu, kopolimery kwasu akrylowego, oraz polimerowe tenzydy – np. kopolimery polietylenoglikolu i polipropylenoglikolu (poloksamery), np. Pluronic F 127. W temperaturze pokojowej (20-25°C) roztwory tych polimerów mają postać płynną. Pod wpływem podwyższonej temperatury, po zetknięciu z gałką oczną (35-37°C) żelują. Podczas przechowywania tej grupy preparatów należy zwrócić zatem szczególną uwagę na odpowiednie warunki przechowywania, aby nie doszło do

zżelowania roztworu w opakowaniu.

**Polimery wrażliwe na zmiany pH** to octanopropionian celulozy (CAP) oraz karbomery. Octanopropionian celulozy w pH 4,5 przyjmuje formę roztworu, który żeluje w fizjologicznym pH 7,4.

Do **polimerów wrażliwych na elektrolity** należy polisacharyd guma Gellan (Gelrite®). Jest to polisacharyd rozpuszczalny w wodzie, wytwarzany w wyniku fermentacji tlenowej przez bakterie *Sphingomonas elodea*. Guma Gellan wykazuje zdolność do tworzenia przejrzystych żeli w obecności I- i II-wartościowych kationów. Do zżelowania układu wystarczające jest stężenie jonów Na<sup>+</sup> obecne w filmie łzowym, tj. ok. 2,6 g/L. Gellan naturalny posiada w cząsteczce liczne podstawniki acylowe, co sprawia, że tworzy żełe miękkie i elastyczne. Poprzez odpowiednie modyfikacje cząsteczki – czę-



Ryc. 1. Podział hydrożeli z uwzględnieniem konsystencji i zastosowanego polimeru

Tabela 1. Przykłady preparatów do oczu sporządzonych z wykorzystaniem polimerów

Nazwa	Rodzaj polimeru
<b>Preparaty stosowane w leczeniu zespołu suchego oka</b>	
<i>Hydrożele</i>	
Gel-Larmes®	karbomer
Lacrigel®	karbomer
Lacrinorm®	karbomer
Vidisic®	karbomer
Civigel®	karbomer
GenTeal®	karbomer, hypromeloza (HPMC)
Oftipan®	karbomer
<i>Kropłe o zwiększonej lepkości</i>	
Artelac®, Artelac CL UNO®	hypromeloza (HPMC)
Lacrimonal®	alkohol poliwinylowy (PVA)
Liposic Fluid MP®	karbomer
Visine Wrażliwe Zmęczone Oczy®	polisacharydy
Isopto-Tears®	hypromeloza (HPMC)
Tears Naturale®, Tears Naturale Free®	hypromeloza (HPMC), dekstran
Dacrolux®	hypromeloza (HPMC), dekstran
Methocel®	hypromeloza (HPMC)
Oculotect fluid®, Oculotect fluid sine®	poliwinylpirolidon (PVP)
Vidisept®	poliwinylpirolidon (PVP), hypromeloza (HPMC)
Hyabak®	hialuronian sodu
PVP-COMOD® (WET-COMOD®)	poliwinylpirolidon (PVP)
<b>Preparaty zawierające, poza polimerami, substancje czynne farmakologicznie</b>	
<i>Hydrożele</i>	
Pilogel HS® – pilokarpina	karbomer
Corneregel® – deksapantenol	karbomer
Solcoseryl® – bezbiałkowy dializat krwi cieląt	karboksymetyloceluloza sodowa
<i>Kropłe o zwiększonej lepkości</i>	
10 proc. Sulfacetamidum HEC® – sulfacetamid sodu	hydroksyetyloceluloza (HEC)

ściowe usunięcie grup acylowych na drodze hydrolizy zasadowej – można otrzymać pochodne tworzące żełe o żądanej twardości i kruchości. Przykładem preparatu wykonanego z zastosowaniem gumy Gellan jest, zarejestrowany w Polsce, Timoptic XE® (Merck & Co MSD).

Guma ksantanova jest natomiast polisacharydem wytwarzanym w procesie fermentacji przez bakterie *Xanthomonas campestris*. Wodne roztwory gumy ksantanowej mają zdolność do żelowania w obecności **lizozymu** (enzymu wchodzącego w skład łez). Preparat Timolol GFS® (Timolol maleate GEL FORMING SOLUTION) (Alcon) jest to inteligentny żel z gumy ksantanowej. Do-

tychczas brak rejestracji tego preparatu w Polsce.

Ciekawym przykładem zastosowania **polimerów i wymiany jonowej** w jednej postaci leku jest preparat Betoptic S® (Alcon). Substancja lecznicza (betaksolol) osadzona jest na wymienniczu jonowym, a jej uwolnienie następuje przez wymianę jonową z jonami sodu, zawartymi w płynie łzowym [5].

Preparaty hydrożelowe znalazły obecnie szerokie zastosowanie w leczeniu zespołu suchego oka jako substytuty łez (Tabela 1). Najczęściej wykorzystywane polimery to pochodne metylcelulozy (MC), kwasu hialuronowego (HA), alkoholu poliwinylowego (PVA), poliwinylpirolidonu (PVP), kwasu poliakrylowego (karbomeru), czy dekstranu. Tworzą one równomierny, stabilny film łzowy zabezpieczający przed wysuszeniem i podrażnieniem. Stosowane są przy podrażnieniu, pieczeniu oczu, czy odczuwaniu dyskomfortu i suchości.

## Nowoczesne opakowania

Chore lub zranione oko jest szczególnie podatne na zakażenia. Jałowość leku do oczu zapewnia sposób jego sporządzenia, zwłaszcza zastosowana metoda wyjaławiania, oraz odpowiednie opakowanie. W składzie wszystkich postaci leku, do sporządzenia których użyto wody jako rozpuszczalnika, powinny znaleźć się środki konserwujące. Mogą być one użyte pojedynczo lub jako mieszaniny dwu- lub trójskładnikowe. Szczególnie niebezpieczną bakterią, która bardzo szybko namnaża się w wodzie oczyszczonej, jest pałeczka ropy błękitnej (*Pseudomonas aeruginosa*). Wytwarza ona kolagenazę – enzym, który może doprowadzić nawet do perforacji rogówki.

Środki konserwujące stosowane są ponadto w celu zabezpieczenia leku przed wtórną infekcją w trakcie użytkowania przez pacjenta – zapewniają one utrzymanie jałowości, mimo nieaseptycznego pobierania leku z opakowania. Należy jednak podkreślić, że długotrwałe stosowanie kropli do oczu zawierają-

cych środki konserwujące (w przypadku chronicznych chorób oczu, np. jaskry, zaćmy, czy zespołu suchego oka) może prowadzić do różnego typu podrażnień rogówki. Środki konserwujące mogą także działać destabilizująco na film łzowy jako układ wodno-lipidowo-polisacharydowy. Przykładowo – chlorek benzalkoniowy powszechnie stosowany jako środek konserwujący w preparatach okulistycznych – zmniejsza napięcie powierzchniowe i emulguje lipidy filmu łzowego, co może spowodować przyspieszenie parowania warstwy wodnej. Może też uszkadzać komórki kubkowe produkujące warstwę śluzową filmu łzowego i w konsekwencji wywoływać lub nasilać objawy zespołu suchego oka [8]. Dlatego, przy przewlekłym stosowaniu, najbezpieczniejsze są preparaty w opakowaniach jednorazowych, niezawierających środków konserwujących.

**Wady i zalety wybranych postaci leków do oczu**

Postać leku	Zalety	Wady
KROPLE	– Łatwość stosowania – Mała inwazyjność – Dobrze akceptowane przez pacjentów	– Duża częstotliwość aplikacji – Niska biodostępność – Krótki czas działania – Nieskuteczne w leczeniu chorób tylnego odcinka oka
MAŚCI	– Zmniejszenie częstotliwości aplikacji	– Zaburzenia widzenia – Nieskuteczne w leczeniu chorób tylnego odcinka oka
HYDROŻELE	– Zmniejszenie częstotliwości aplikacji – Większy komfort pacjenta	– Nieznaczne zaburzenia widzenia – Niecałkowity efekt spowolnionego uwalniania – Nieskuteczne w leczeniu chorób tylnego odcinka oka

Szczególną grupą pacjentów z objawami suchości oka są osoby noszące soczewki kontaktowe. Aby nie doszło do interakcji z tworzywem soczewki, w trakcie noszenia soczewek kontaktowych mogą być stosowane wyłącznie preparaty „sztucznych łez” pozbawione środków konserwujących. Osoby te mogą stosować preparaty ze środkami konserwującymi, ale przed ich użyciem konieczne jest usunięcie soczewek i ponowne ich założenie dopiero po ok. 30 minutach od aplikacji.

W celu ograniczenia działań niepożądanych związanych ze stosowaniem środków konserwujących wprowadzono nowoczesne typy opakowań o specjalnej konstrukcji, mającej na celu zabezpieczyć preparat przed skażeniem w trakcie użytkowania leku przez pacjenta. Zastosowanie tych rozwiązań pozwala wyeliminować ze składu kropli środki konserwujące.

**Minimsy**

Minimsy są to niewielkie, jednorazowe, najczęściej polietylenowe opakowania zawierające zwykle 4-12 kropli roztworu danej substancji leczniczej do jednorazowego użytku. Krople te nie muszą być konserwowane. Należy jednak zaznaczyć, że z uwagi na niedoskonały polietylen, przez którego pory może dojść do zainfekowania kropli z powietrza, w niektórych minimsach zastosowano środki konserwujące.

**System COMOD® (Ursapharm)**

Opakowanie typu COMOD® składa się z dwóch pojemników – we wnętrzu pojemnika o sztywnych ścianach wykonanego z polipropylenu znajduje się elastyczny pojemnik z polietylenu. Pojemniki te połączone z pompką i dozownikiem umieszczone są w osłonie zewnętrznej. System ten działa na zasadzie pompy bez zaciągania powietrza z zewnątrz, co zmniejsza ryzyko zainfekowania leku. Dodatkowo zabezpieczenie przed zainfekowaniem i rozwojem drobnoustrojów w preparacie uzyskano przez zastosowanie srebrnych lub posrebrzanych elementów, które mają bezpośredni kontakt z roztworem. Obecność srebra, nawet

w śladowych ilościach, ma bowiem właściwości bakteriobójcze. W systemie tym zastosowana jest posrebrzana sprężyna wchodząca w skład pompki oraz zanurzona w roztworze posrebrzana kulka, pełniąca rolę wentylu. Producent deklaruje, że opakowanie to zapewnia sterylność roztworu kropli ocznych przez 12 tygodni od otwarcia opakowania bezpośredniego [8, 9].

Przykłady preparatów w opakowaniach typu COMOD®:

- Hylo – COMOD® (0,1 proc. hialuronian sodu)
- PVP- COMOD® (WET) (2 proc. poliwinylpirolidon)
- Timo – COMOD® (0,25 proc.; 0,5 proc. timolol)
- Allergo – COMOD® (2 proc. kromoglikan sodu)

**System ABAK®**

System ten stanowi butelka wykonana z tworzywa sztucznego z wbudowanym w szybcie butelki sączkiem wyjąłajającym o średnicy porów ok. 0,2 μ. W trakcie aplikacji do oka, poprzez delikatne naciśnię-

cie opakowania, roztwór kropli przesącza-ny jest przez filtr wyjąłajający. Producent deklaruje, że opakowanie to zapewnia sterylność roztworu kropli ocznych przez 8 tygodni od pierwszego użycia [8, 10].

Przykłady preparatów w opakowaniach typu ABAK®:

- HydrABAK® (0,9 proc. chlorek sodu)
- HyABAK® (0,15 proc. hialuronian sodu)
- FilmABAK® (2 proc. poliwinylpirolidon)

dr. n farm. **KATARZYNA WINNICKA**  
e-mail: [kwin@umwb.edu.pl](mailto:kwin@umwb.edu.pl)

**Piśmiennictwo:**

1. *Urtti A.*: Challenges and obstacles of ocular pharmacokinetics and drug delivery. *Adv. Drug Deliv. Rev.*, 58, 1131-1135, 2006. 2. *del Amo E. M., Urtti A.*: Current and future ophthalmic drug delivery systems. A shift to the posterior segment. *Drug Disc. Today*. 3/4, 135-143, 2008. 3. *Kaur I. P., Kanwar M.*: Ocular preparations: the formulation approach. *Drug Dev. Ind. Pharm.* 28(5), 473-493, 2002. 4. *Jachowicz R.*: Leki stosowane w terapii okulistycznej, OIN „Polfa”, Warszawa, 2001. 5. *Le Bourlais Ch., Acar L., Zia H. i wsp.*: Ophthalmic drug delivery systems – recent advances. *Prog. Retin. Eye Res.* 1, 33-58, 1998. 6. *Ludwig A.*: The use of mucoadhesive polymers in ocular drug delivery. *Adv. Drug Deliv. Rev.* 57, 1595-1639, 2005. 7. *Robinson J.R., Mlynek G. M.*: Bioadhesive and phase-change polymers for ocular drug delivery. *Adv. Drug Deliv. Rev.* 16, 45-50, 1995. 8. *Jachowicz R.*: Farmacja praktyczna, PZWL, Warszawa, 2007. 9. [www.ursa-pharm.com](http://www.ursa-pharm.com) 10. [www.hyabak-store.co.uk](http://www.hyabak-store.co.uk)

**Pytania testowe**

(Uzupełnij poniższe zdania)

1. Przykładem polimeru tworzącego żel pod wpływem elektrolitów jest:

- a. kwas poliakrylowy (Carbopol)
- b. hydroksyetyloceluloza (HEC)
- c. guma Gellan
- d. alkohol poliwinylowy (PVA)

2. Przykładem zarejestrowanego w Polsce preparatu wykonanego z użyciem „inteligentnego” polimeru jest:

- a. Timo-COMOD®
- b. Sulfacetamidum HEC®
- c. Timolol GFS®
- d. Timoptic XE®

3. System ABAK® zawiera wbudowany sączek o średnicy porów:

- a. 0,2 μm
- b. 22 μm
- c. 0,45 μm
- d. 2,2 μm

4. Postacią leku, która wykazuje najdłuższy kontakt z rogówką oka są:

- a. krople do oczu w postaci emulsji
- b. krople do oczu w postaci zawiesiny
- c. maści
- d. krople o zwiększonej lepkości

5. Optymalna lepkość kropli do oczu o zwiększonej lepkości to:

- a. 1-3 mPasek
- b. 1 mPasek
- c. 20 mPasek
- d. 12-15 mPasek

(Odpowiedzi szukaj w numerze)