

Novi sustavi za primjenu lijeka u oko

Pepić, Ivan

Source / Izvornik: **Farmaceutski glasnik, 2004, 60, 523 - 539**

Journal article, Published version

Rad u časopisu, Objavljena verzija rada (izdavačev PDF)

Permanent link / Trajna poveznica: <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:163:124524>

Rights / Prava: [In copyright](#) / [Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-07-28**



Repository / Repozitorij:

[Repository of Faculty of Pharmacy and Biochemistry University of Zagreb](#)

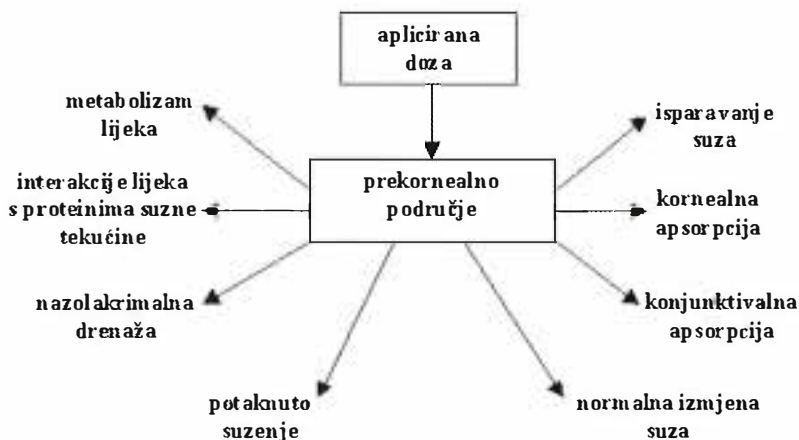


Novi sustavi za primjenu lijeka u oko

IVAN PEPIĆ

Zavod za farmaceutsku tehnologiju Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta
Sveučilišta u Zagrebu

Lokalna aplikacija očnih kapi u donju konjunktivalnu vrećicu najučestalija je metoda primjene lijeka radi liječenja očnih bolesti ili njihovog dijagnosticiranja. Glavni je problem očnih kapi brza i ekstenzivna eliminacija iz prekornealnog područja zbog dinamike suzne tekućine, kratkog vremena dodira s očnom površinom, relativne nepermeabilnosti rožnice, nazolakrimalne drenaže te neproduktivne konjunktivalne i nazalne apsorpcije, koja može rezultirati neželjenim sustavnim nuspojavama (slika 1).



Slika 1. Putevi eliminacije lijeka iz prekornealnog područja (1)

In vivo istraživanja pokazuju da se 90% primijenjene doze lijeka elimini-
ra iz prekornealnog područja u 2 do 4 minute, ovisno o apliciranom volumenu
(npr. 50 μ l se eliminira za oko 2 minute, dok se 10 μ l eliminira za prosječno 4
minute). S obzirom da je vrijeme dodira pripravka s očnom površinom ograni-
čeno na nekoliko minuta, ne iznenađuje niti podatak o apsorpciji od 1% do naj-
više 10% primijenjene doze. Apsorpcija lijeka je masovna po primjeni (*pulse en-
try*), nakon čega slijedi njezino brzo opadanje. Iz toga proizlazi i kratki početni
period u kojem je koncentracija lijeka u oku iznad terapijske koncentracije
(period predoziranosti), a zatim slijedi dugi period u kojemu je koncentracija
lijeka ispod terapijske koncentracije (period poddoziranosti). Problem pobolj-

šavanja biorasploživosti očnih pripravaka nastojao se riješiti ljekovitim mastima za oči i suspenzijama, s obzirom na njihov dulji dodir s površinom oka. Međutim, unatoč tome što se danas primjenjuju u nedostatku boljih rješenja, očne masti i suspenzije imaju određene nedostatke koji umanjuju suradnju bolesnika i željene terapijske rezultate. Veliki je nedostatak ljekovitih masti za oči zamućenje vida, dok je kod suspenzija zapažena varijabilnost doziranja prvenstveno zbog nedovoljnog homogeniziranja pripravka prije aplikacije. Nedostaci ovakvih klasičnih očnih pripravaka potiču daljnja istraživanja i dijele pažnju istraživača u dva osnovna smjera:

- pronalazak ili *krojenje* novih lijekova s poboljšanim svojstvima očne farmakokinetike ili
- poboljšanje postojećih klasičnih oftalmičkih oblika i istraživanje novih terapijskih sustava radi unapređenja biorasploživosti ljekovitih supstancija.

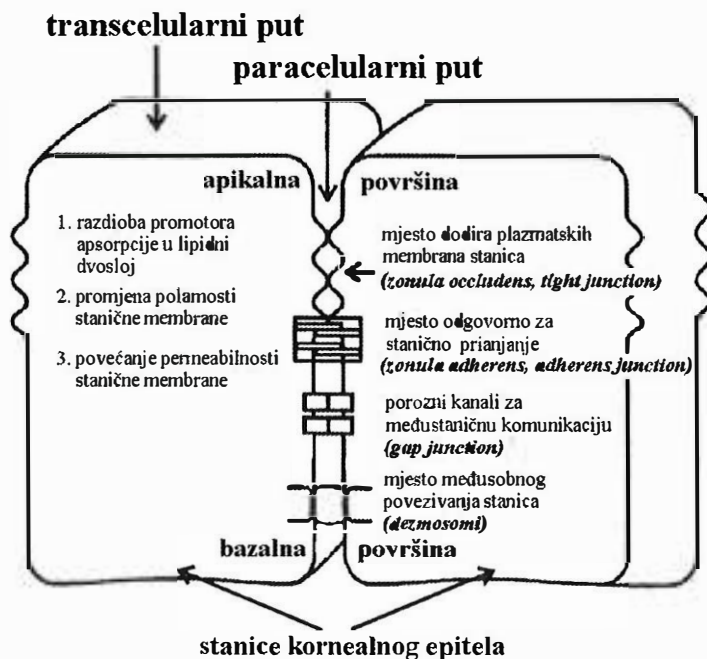
Novi formulacijski pristupi mogu se uvjetno podijeliti u dvije kategorije. Prva obuhvaća korištenje terapijskih sustava koji bi omogućili kontinuirano i/ili kontrolirano oslobađanje ljekovite supstancije iz sustava, dok je druga usmjerena na povećavanje apsorpcije lijeka kroz kornealnu barijeru i smanjenje gubitka lijeka iz prekornealnog područja. Idealan sustav za isporuku lijeka trebao bi imati sljedeća svojstva:

- produljiti vrijeme dodira s površinom oka,
- postupno oslobađati lijek iz sustava,
- poboljšati kornealnu apsorpciju lijeka,
- umanjiti sustavna neželjena nusdjelovanja,
- umanjiti učestalost doziranja i
- učiniti sustav što jednostavnijim i udobnijim za primjenu bez interferiranja s procesom vida, kako bi se osigurala dobra suradnja s bolesnikom (1, 2, 3).

1. Promotori apsorpcije

Glavni je put intraokularne apsorpcije lijekova kroz rožnicu. Mala površina i relativna nepermeabilnost rožničnog epitela učinkovita je prepreka apsorpciji lijekova. Supstancije koje povećavaju permeabilnost epitelne membrane rožnice i transport lijeka u očna tkiva nazivaju se promotorima apsorpcije. Pretpostavljena su dva modela kojima se nastoji objasniti njihov mehanizam djelovanja. Smatra se da površinski aktivni promotori apsorpcije povećavaju permeabilnost staničnih membrana rožničnog epitela, tj *transcelularnu apsorpciju*. Kelatori kalcijevih iona utječu primarno na čvrste međustanične veze (*zonula occludens, tight junctions*) i povećavaju *paracelularnu apsorpciju*, dok druge strukture paracelularnog puta (*zonula adherens, gap junction, desmosomi*) nisu prepreka penetraciji lijekova. Ipak, za većinu promotora apsorpcije dokazano je djelovanje preko oba mehanizma (slika 2) (4).

Brojne su supstancije ispitivane radi povećavanja apsorpcije različitih lijekova za oči.



Slika 2. Shematski prikaz transcelularnog i paracelularnog mehanizma djelovanja promotora apsorpcije (4)

Kelatori kalcijevih iona. Najviše je studija napravljeno s 0,5%-tnom etilendiamintetraoctenom kiselinom (EDTA), koja djeluje na čvrste međustanične veze i povećava difuziju vode kroz rožnicu, zbog čega se smanjuje njezina ukupna lipofilnost. Kao posljedica toga povećava se apsorpcija hidrofilnijih supstancija (npr. timolola, atenolola) u odnosu na lipofilnije (npr. levobunolol) (4).

Površinski aktivne tvari. Za razliku od kelatora kalcijevih iona, površinski aktivne tvari pretežno djeluju na permeabilnost staničnih membrana potencirajući transcelularnu apsorpciju, iako je moguć i utjecaj na paracelularni put. Pri nižim koncentracijama uklapaju se u lipidne dvosloje mijenjajući polarnost, odnosno fizička svojstva staničnih membrana. Pri zasićenju lipidnog dvosloja površinski aktivnim tvarima nastaju miješane micelle koje solubiliziraju staničnu membranu. Iz ovoga proizlazi da povećanje permeabilnosti ovisi o primijenjenoj dozi površinski aktivne tvari. Proučavane su različite skupine površinski aktivnih tvari koje se mogu potencijalno koristiti kao promotori apsorpcije.

- Neionske površinski aktivne tvari (0,05% Brij®35, Brij®78 i Brij®98) značajno povećavaju apsorpciju atenolola, timolola i betaksolola.
- Ambifilne prirodne površinski aktivne tvari, npr. žučne soli (deoksikolati, taurodeoksikolati i glikokolati) povećavaju transport hidrofilnih i makromolekularnih supstancija. Od žučnih kiselina, taurokolna značajno povećava konjunktivalnu apsorpciju β -blokatora i zanemario

utječe na kornealnu apsorpciju. S druge strane, taurodeoksikolna kiselina povećava kornealnu apsorpciju hidrofilnih i makromolekularnih supstancija, dok taurokolna za ovu skupinu pokazuje zanemariv učinak (4).

Konzervansi. Dokazano je da neki konzervansi mogu značajno povećati permeabilnost rožnice.

- Benzalkonijev klorid kationska je površinski aktivna tvar s jačim učinkom u odnosu na druge konzervanse očnih pripravaka (npr. povećava apsorpciju pilokarpina, timolola, karbakola). Benzalkonijev klorid u koncentraciji od 0,004–0,01% ne utječe na aerobni metabolizam epitela rožnice, a primjena 0,01%-tne otopine ne izaziva iritaciju.
- Cetilpiridinijev klorid u koncentraciji 0,02% povećava 10 puta miotički učinak pilokarpin nitrata (4).

Glikozidi s površinskom aktivnošću mogu se također upotrebljavati kao promotori apsorpcije.

- Saponini su ambifilne supstancije iz nekih biljnih vrsta, koje također pokazuju učinak na kornealnu penetraciju (npr. povećavaju penetraciju hidrofilnih β -blokatora u oko i sustavnu apsorpciju inzulina apliciranog u obliku očnih kapi).
- Digitonin je prirodna neionska površinski aktivna tvar s dokazanim učinkom promotora apsorpcije u *in vitro* ispitivanjima.

Masne kiseline djeluju podjednako na transcelularni i paracelularni put apsorpcije (npr. kapronska kiselina povećava apsorpciju hidrofilnih β -blokatora).

Unatoč velikom broju literaturnih podataka o potencijalnoj primjeni promotora apsorpcije, jedinstvene osobine i visoka osjetljivost rožnice i spojnice zahtijevaju poseban oprez s obzirom na mogućnost iritacije, akumulacije i oštećenja ovih tkiva. Postoje istraživanja kojima je dokazana penetracija samih promotora apsorpcije u oko gdje izazivaju neželjene učinke. Tako se benzalkonijev klorid može zadržavati u rožnici danima, no bez apsorpcije u prednju očnu sobicu. EDTA penetrira do šarenice i cilijarnog tijela i posredno može ubrzati eliminaciju lijeka iz očne vodice. Saponini mogu iritirati oko, a žučne kiseline i površinski aktivne tvari dodatno i sluznicu nosa. Premda promotori apsorpcije obećavaju dobru terapijsku učinkovitost, njihova praktična uporaba nalaže detaljnu procjenu ravnoteže između štete i koristi. Bolje je poznavanje različitih mehanizama penetracije lijeka, njegovog metabolizma, učinka bolesti na ponašanje lijeka i/ili promotora apsorpcije svakako neophodno za određivanje prirode ove ravnoteže (3, 4, 5).

2. Polimeri

2.1. Supstancije za povećavanje viskoznosti sustava

Polimeri se često dodaju očnim otopinama i suspenzijama kako bi povećali viskoznost sustava i produljili vrijeme dodira s površinom oka, odnosno poboljšali bioraspoloživost. Povećanje kornealne penetracije lijeka postiže maksimum

pri viskoznosti pripravka od 15–150 mPa s, dok bi daljnje povećanje rezultiralo zamućenjem vida i pružalo otpor gibanju vjeđa pri treptanju te pokazivalo manji učinak na smanjivanje nazolakrimalne drenaže i stabiliziranje suznog filma. Polimerne se otopine mogu ponašati u skladu s Newtonovim ili ne-Newtonovim sustavima. Značajka je Newtonovih sustava da primjena sile ne uzrokuje promjenu dinamičke viskoznosti sustava pri stalnom tlaku i temperaturi. Međutim, takvi sustavi mogu biti slabije podnošljivi u oku zbog otežavanja gibanja očne jabučice i vjeđa pri treptanju. Ne-Newtonovim (pseudoplastičnim) sustavima dinamička se viskoznost mijenja (opada) pri djelovanju sile na sustav, što olakšava kliženje vjeđa po površini oka i gibanje očne jabučice. To je jednako ponašanju prekornealnog suznog filma i normalnim fiziološkim uvjetima (5, 6). Tipovi su rabljenih polimera hidrofilne molekule visoke molekularne mase (5000–10 000 Da) bez mogućnosti prolaza kornealne barijere.

- *Derivati celuloze* (metilceluloza, karboksimetilceluloza, hidroksietilceluloza, hidroksipropilmetilceluloza, hidroksipropilceluloza) upotrebljavaju se više od 40 godina u pripravcima za oči. Ponašaju se u skladu s Newtonovim sustavima, povećavaju stabilnost suznog filma, kompatibilni su s većinom lijekova, jednostavno se steriliziraju i prisutni su u velikom broju komercijalnih formulacija (npr. Adsorbotear[®], Tears Naturale[®], Murocel[®], Neo-Synephrine[®]). Otopina hidroksipropilmetilceluloze (2%) primjenjuje se kao pomoćno sredstvo pri operaciji oka i komercijalno je dostupna (OcuCoat[®]) (1, 7).
- *Polivinilalkohol i polivinilpirolidon* također se upotrebljavaju u pripravcima za oči više od 40 godina. Polimerne otopine ponašaju se u skladu s Newtonovim sustavima, jednostavno se steriliziraju i kompatibilne su s većinom lijekova. Polivinilalkohol je sastojak pripravaka koji se upotrebljavaju kao umjetne suze, jer produljuje vrijeme dodira s okom i stabilizira suzni film (HypoTears[®], Liquifilm Tears[®], Liquifilm Forte[®]) (1, 7).
- *Kitozan* je polikationski biopolimer dobiven alkalnom deacetilacijom hitina. Oblici s kitozonom pokazuju produljeni dodir s površinom oka, ne samo zbog povećanja viskoznosti i/ili stvaranja gela, već i zbog mukoadhezivnih svojstava. Dokazano je značajno prekornealno zadržavanje kitozanske formulacije (0,5–1,5%) s tobramicinom, u odnosu na komercijalnu otopinu bez kitozana (8). Najnovije studije pokazuju učinak kitozana na čvrste međustanične veze i povećavanje paracelularne apsorpcije lijekova na mukoznoj membrani (9). Unatoč dobrim svojstvima, nije prisutan u komercijalnim pripravcima za oči.
- *Hijaluronska kiselina, dekstran, ksantan i gelan guma* mogu se upotrebljavati kao supstancije za povećavanje viskoznosti sustava, a neke su opisane u dijelu o hidrogelovima.

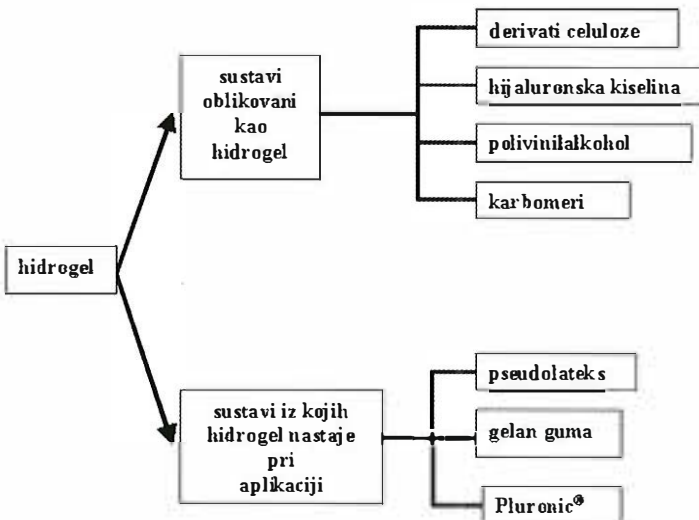
Uporaba supstancija za povećanje viskoznosti sustava korak je prema produljenju dodira pripravka s površinom oka i koncept popularan 80-ih godina prošlog stoljeća, s obzirom na jednostavnost proizvodnje i početne obećavajuće rezultate na animalnom modelu. Nažalost, takvi pripravci samo neznat-

no produljuju dodir pripravka s okom i ne rezultiraju konstantnom bioraspoloživošću lijeka u kliničkim ispitivanjima. Unatoč tome, i dalje se neke od ovih supstancija primjenjuju u oblikovanju očnih pripravaka, ali više zbog ugodnosti za bolesnika i/ili mukoadhezivnih svojstava nekih od polimera, nego radi povećavanja viskoznosti (5, 10).

2.2. Hidrogelovi

Vodene gelove (hidrogelove) čine hidrofilni, visokomolekularni, umreženi polimeri ili kopolimeri koji oblikuju trodimenzionalnu mrežu u vodi. Ovakvi sustavi upotrebljavaju se u oftalmologiji radi povećanja bioraspoloživosti duljim dodiranjem pripravka s apsorptivnom membranom. U najnovije se vrijeme poboljšanje prekornealnog zadržavanja pripravka postiže uporabom mukoadhezivnih polimera (s karboksilnim, hidroksilnim, amidnim i sulfatnim funkcionalnim skupinama) koji stupaju u privlačne (van der Waalsove, elektrostatske, hidrofobne, vodikove) interakcije s mucinom rožnice (1, 4). Oblikovanje se gela jednostavno objašnjava kao najviši stupanj povećavanja viskoznosti sustava. Tako mnoge supstancije za povećavanje viskoznosti oblikuju gel pri većim koncentracijama u vodi (5). S obzirom na pripravke namijenjene očnoj primjeni, ponekad se ne može postaviti jasna granica između otopine povećane viskoznosti i pravog hidrogela. Ovim sustavima pripadaju dvije skupine oblika:

- sustavi koji se oblikuju kao hidrogel te ne podliježu faznim prijelazima pri primjeni (*performed gels*) i
- sustavi koji se oblikuju kao otopine ili suspenzije povećane viskoznosti, a gel nastaje faznim prijelazom tek pri aplikaciji zbog promjene fizičko-kemijskih svojstava na mjestu primjene (*in situ forming gels*) (slika 3).



Slika 3. Klasifikacija oftalmičkih hidrogelova (1)

Polimeri za pripravu očnih hidrogelova trebaju zadovoljiti specifične reološke karakteristike. Općenito je prihvaćena činjenica da primijenjeni oblik treba što manje utjecati na prekornealni suzni film, jer se suzni film ponaša u skladu s ne-Newtonovim (pseudoplastičnim) sustavima. Tako je i pripravak pseudoplastičnih osobina prikladniji za primjenu zbog smanjivanja viskoznosti pri treptanju i stabiliziranju suznog filma u periodu između dva treptaja (1).

2.2.1. Sustavi koji se oblikuju kao hidrogelovi (*preformed gels*)

Takvi su hidrogelovi oblikovani od prirodnih, polusintetskih i sintetskih polimera.

- *Derivati celuloze* su stancije su za koje je teško postaviti granicu između viskoznih otopina i pravih hidrogelova, jer literaturni podaci često ne daju koncentraciju upotrebljenog hidrokoloida u konačnoj formulaciji. Uspoređujući podatke tri različita derivata celuloze (hidroksietilceluloze, hidroksipropilceluloze i hidroksipropilmetilceluloze), najbolje je rezultate pokazala hidroksietilceluloza s obzirom na zadržavanje u prekornealnom području, što je najvjerojatnije posljedica veće tolerancije (1). Koncentracija timolola u oku povećana je 3–10 puta, a sustavna apsorpcija smanjena u prisutnosti karboksimetilceluloze, u odnosu na neviskozne otopine. To se objašnjava duljim dodirnom površinom oka i smanjenjem nazolakrimalne drenaže (4).
- *Hijaluronska kiselina* je linearna, visokomolekularna, prirodni glikozaminoglikan (aminopolisaharid) građen od glukuronske kiseline i *N*-acetilglukozamina. Sastavni je dio sinovijske tekućine i izvanstaničnog matriksa vezivnog tkiva, staklastog tijela oka, a u manjoj se mjeri nalazi u očnoj vodici. Proziran gel pseudoplastičnih i mukoadhezivnih svojstava nastaje pri 1–2%-tnoj koncentraciji hijaluronske kiseline, dok sustavi nižih koncentracija vjerojatno pripadaju otopinama povećane viskoznosti. S obzirom na mukoadhezivna svojstva, značajno se produljuje dodir pripravka s površinom oka i poboljšava bioraspoloživost lijeka (npr. dokazano je povećanje apsorpcije 1% pilokarpin hidroklorida 2–3 puta na animalnom modelu s natrijevim hijaluronatom u koncentraciji od 0,2 do 0,75%; povećanje bioraspoloživosti gentamicina 2,23 puta s 0,25% natrijevog hijaluronata u kliničkom pokusu). U kliničkoj praksi natrijev hijaluronat (1%) (Healon®) upotrebljava se za zaštitu endotela rožnice i održavanje oblika prednje očne sobice pri operaciji oka. Također je dokazano dulje zadržavanje natrijevog hijaluronata (0,2–0,3%) kod bolesnika sa sindromom suhog oka (*keratoconjunctivitis sicca*), u odnosu na zdrave dobrovoljce, a objašnjava se različitim interakcijom s mucinom očne površine. Primjena hijaluronske kiseline u *umjetnim suzama* umanjuje učestalost doziranja, čime se izbjegava neželjeni učinak konzervansa (npr. benzalkonijevog klorida). Istodobno nastupa poboljšanje nekih simptoma (zamućenje vida, bol, fotofobija) u ovih bolesnika (1, 2, 4, 7).
- *Polivinilalkohol* gelira u koncentriranim otopinama, npr. točka geliranja 10%-tne otopine je oko 14 °C (7).

- *Derivati poliakrilne kiseline (karbomeri)* su umreženi, visokomolekularni polimeri poliakrilne kiseline komercijalno dostupni pod zaštićenim nazivom Carbopol®(1, 4). Nekoliko je karbopola (Carbopol® 934, 940, 941) prikladno za primjenu u oftalmologiji. Pokazuju bolja mukoadhezivna svojstva u usporedbi s mukoadhezivnim derivatima celuloze (hidroksipropilcelulozom i hidroksipropilmetilcelulozom), polivinilalkoholom i hijaluronskom kiselinom. Ponašaju se u skladu s ne-Newtonovim pseudoplastičnim sustavima. Priprava ovih gelova osniva se na jednostavnom dispergiranju polimera u vodi i neutralizaciji bazičnim sredstvom (natrijevim hidroksidom, trietanolaminom), a maksimalna se viskoznost postiže pri neutralnom pH. Istraživanja na animalnom modelu pokazuju poboljšanu bioraspoloživost pilokarpina, timolola i betaksolola. Veliki broj komercijalnih očnih pripravaka (*umjetne suze*) sadrži karbopole zbog stabiliziranja suznog filma i zaštite epitela rožnice (Lacrigel®, Lacrinorm®). Jednako se rabe i za povećanje bioraspoloživosti nekih komercijalnih pripravaka (Pilopine®HS, Iduviran®) (1, 2, 4).

2.2.3. Sustavi iz kojih na mjestu primjene nastaje hidrogel (*in situ forming gels*)

Sustavi koji se oblikuju kao gel imaju nedostatke koji ograničavaju njihovu primjenu u isporuci lijekova ili uporabu u pripravcima za nadomjestak suza. Takvi gelovi ne mogu osigurati točno i reproducibilno doziranje ljekovite supstancije, često izazivaju zamućenje vida i prekomjerno izlučivanje suza. Novi formulacijski pristupi teže sjedinjenju prednosti otopine (točnost, reproducibilnost i jednostavnost doziranja) i gela (produženje dodira s površinom oka). Viskozne otopine koje se jednostavno primjenjuju kapanjem u oko, a pri fiziološkim uvjetima prelaze u gel fazu, prihvatljivije su za bolesnika. Polimeri rabljeni u ovakvim sustavima pokazuju reverzibilne fazne prijelaze. U dodiru s površinom oka primjenjivana su tri pristupa za postizanje faznog prijelaza iz tekućeg (otopina) u polučvrsto agregatno stanje (gel).

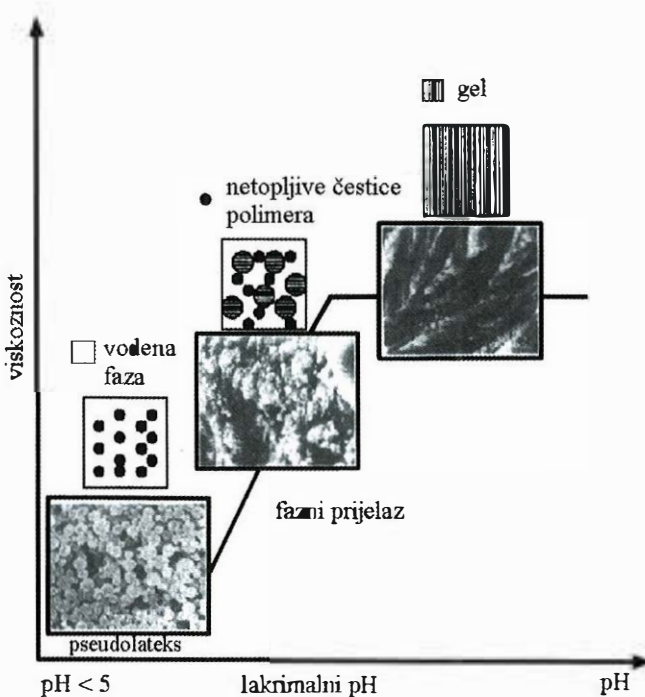
- *Geliranje uzrokovano povećanjem temperature (termoreverzibilni hidrogelovi)*. Takvi su sustavi viskozne otopine na sobnoj temperaturi (25 °C) koje podliježu faznom prijelazu u gel stanje pri dodiru s površinom oka (33–34 °C) zbog povećanja temperature. Brojni polimeri pokazuju ovakvo ponašanje, ali specifični zahtjevi oftalmičke primjene ograničavaju njihovu primjenu. Pluronic® F127 zaštićeni je naziv triblok kopolimera odobrenog za uporabu u oftalmologiji s termoreverzibilnim ponašanjem. Sastavni je dio nekih komercijalnih pripravaka za liječenje sindroma suhog oka (npr. Flow Base® sadržava 18%) zbog zaštite epitela rožnice i mukomimetičkih svojstava. Termoreverzibilno ponašanje, oblikovanje bezbojnog i transparentnog gela mukomimetičkih svojstva čine ga interesantnim za potencijalnu primjenu u oftalmičkim terapijskim sustavima. Nedostatak Pluronic® F127 gelova visoka je koncentracija upotrebljenog polimera (npr. 25% F127) i mogućnost nastanka gela pri pakiranju i skladištenju (1, 2, 11, 12).

Takve probleme nastoji se riješiti uporabom polimerne mješavine (npr. 14% Pluronic® F127 i 0,3% Carbopola® 934P) (13) ili kemijskom modifikacijom Pluronic® (npr. hijaluronskom kiselinom) zbog viskoznih svojstava (14). Miyazaki i suradnici (15) ispitivali su formulaciju sa ksiloglukanom (biorazgradljivi polisaharid), koji pokazuje termoreverzibilno ponašanje, ali u znatno nižoj koncentraciji (1,5%) u odnosu na Pluronic®.

- *Geliranje uzrokovano povećanjem pH vrijednosti.* Sustavi za oftalmičku primjenu pripremljeni su od pseudolateksa (celulozaacetatftalata, CAP). Opisuju se kao koloidna disperzija polimera u vodi (pH 4,2; veličina čestica polimera $< 1 \mu\text{m}$), koja podliježe faznom prijelazu u gel stanje pri aplikaciji u donju konjunktivalnu vrećicu zbog povećanja pH vrijednosti (7,1) (slika 4).

Istraživani sustav s pilokarpinom pokazuje produljeno oslobađanje. Nedostatak je opisanog sustava velika koncentracija rabljenog polimera (30% CAP) te niski pH primijenjene otopine, koji može biti neugodan (iritacija) za bolesnika (1, 2).

- *Geliranje uzrokovano ionima.* Najviše je istraživana supstancija za oftalmičku primjenu gelan guma, komercijalno dostupna pod zaštitnim nazivom Gelrite®. To je anionski polisaharid čiji je fazni prijelaz iz tekućeg u gel stanje uzrokovan jednovalentnim i dvovalentnim katio-



Slika 4. Pretvorba koloidne disperzije u gel (1)

nima (npr. Na^+ , Mg^{2+} , Ca^{2+}). Koncentracija je natrijevih iona u suznom fluidu (2,6 g/l) dovoljna za poticanje geliranja. Reološka svojstva ovog polisaharida (tikotropija, pseudoplastično i termoplastično ponašanje) također idu u prilog oftalmičkoj primjeni (npr. smanjenje se viskoznosti sustava može postići jednostavnim protresanjem i/ili blagim zagrijavanjem preparacije). Dokazano povećanje bioraspoloživosti nekih lijekova (npr. metilprednizolon, 0,6% otopina Gelrite® s timololom) objašnjeno je produljenjem dodira pripravka s površinom oka. Timoptic-XE® komercijalni je pripravak s timololom i gelan gumom, a bio je registriran i na hrvatskom tržištu. Nedostaci, kao što je geliranje pri skladištenju i visoka koncentracija polimera, u ovom su slučaju izbjegnuti (1, 2, 7, 16).

3. Disperzni sustavi

Disperzije primijenjene u farmaciji sustavi su koji veličinom »čestica« unutarnje faze obuhvaćaju široki raspon: od pravih koloidnih disperzija ($> 1 \mu\text{m}$) do grubih disperzija (i do milimetarskih dimenzija) (6). Disperzije za oftalmičku primjenu moraju imati čestice manje od $10 \mu\text{m}$ kako bi se izbjegla iritacija površine oka (17). Osnovni je cilj svih istraživanih terapijskih sustava poboljšati bioraspoloživost lijeka produljenjem dodira s površinom oka, povećanjem stabilnosti lijeka u suznoj tekućini (zaštita lijeka od metaboličke inaktivacije i vezanje na proteine suzne tekućine), olakšavanjem apsorpcije kroz epitel rožnice i ciljanom isporukom u određene strukture oka (2).

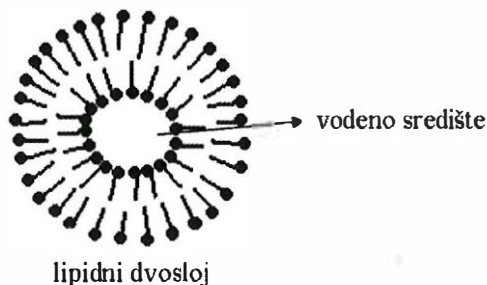
3.1. Submikroemulzije

Submikroemulzije tipa ulje u vodi disperzni su sustavi s veličinom kapljica unutarnje faze od 100 do 1000 nm. Prikladne su za primjenu lipofilnih ljevakovitih supstancija uklapanjem u uljnu fazu, čija se koncentracija može prilagodavati radi postizanja bolje penetracije kroz biološke membrane. *In vivo* ispitivanja potvrđuju učinkovitost submikroemulzija u lokalnoj oftalmičkoj primjeni (produljeno prekornealno zadržavanje pripravka, poboljšana apsorpcija kroz rožnicu, smanjena sustavna nusdjelovanja) s potencijalom postupnog oslobađanja ljekovite supstancije. Zamućenje vida uljnim komponentama umanjeno je vanjskom vodenom fazom sustava. Problemi sterilne industrijske proizvodnje, kontrola veličine kapljica uljne faze, stabilnost pri skladištenju i mogućnost iritacije oka klasičnim emulgatorima nedostaci su ovih sustava. Uporabom novih polimernih emulgatora (sigurni, neiritirajući) submikroemulzija s ciklosporinom pokazuje dobru stabilnost na sobnoj temperaturi, niski stupanj iritacije oka i nalazi se u trećoj fazi kliničkih ispitivanja za liječenje sindroma suhog oka (5, 18, 19).

3.2. Liposomi

Liposomi su vezikule građene od jednog ili više lipidnih dvosloja okružnih vodenim odjeljkom. Lipidni dvosloj grade fosfolipidi i kolesterol pa je lipidni sastav sličan lipidnom sastavu bioloških membrana. Budući da posjedu-

ju lipidni i vodeni odjeljak, pružaju mogućnost uklapanja lijekova različite topljivosti, a mogu služiti i kao nosači makromolekula (proteina, nukleotida). S obzirom na veličinu i broj lipidnih dvosloja, razlikuju se mali unilamelarni liposomi (10–100 nm), veliki unilamelarni liposomi (100–3000 nm) i multilamelarni liposomi.



Slika 5. Shematski prikaz unilamelarnog liposoma (3)

Ovisno o fosfolipidnom sastavu, mogu imati pozitivni (npr. stearylamin), negativni (npr. dicetilfosfat) i neutralni naboj (npr. fosfatidilkolin). Površinski naboj može značajno utjecati na ponašanje liposoma u dodiru s površinom oka. Tako je pokazano da se pozitivno nabijeni liposomi, u usporedbi s neutralnim i negativnim, dulje zadržavaju u prekornealnom području, vjerojatno zbog elektrostatske interakcije s negativno nabijenim mucinom površine oka. Povećanje veličine liposoma umanjuje nazolakrimalnu drenažu i produljuje dodir sustava s apsorpcijskom membranom, što ima ograničenja s obzirom na veličinu čestica i mogućnost izazivanja iritacije. Oblaganje liposoma mukoadhezivnim polimerima (derivatima poliakrilne kiseline, hijaluronskom kiselinom, kitozanom) pridonosi produljenom dodiru s površinom oka, kao i uklapanje liposoma u termoreverzibilne gelove (npr. Pluronic® F127). Učinkovitost liposoma u oftalmičkoj terapiji uključuje sljedeće čimbenike: uspješnost uklapanja lijeka, veličinu i naboj, raspodjelu lijeka u liposomima, stabilnost liposoma nakon primjene, zadržavanje u prekornealnom području, odnosno interakcije liposoma s površinom oka. Prednost je liposoma u oftalmičkoj primjeni lijeka biokompatibilnost, biorazgradivost i netoksičnost, s obzirom na prirodu rabljenih komponenata za njihovu pripravu. Unatoč prednostima, liposomi u oftalmičkoj primjeni lijeka još su u fazi istraživanja, tako da nema komercijalnih pripravaka. Mogućnost ireverzibilne razgradnje sustava pri sterilizaciji neriješeno je praktično pitanje, a isto je tako potrebno bolje upoznati mehanizam specifičnih interakcija s površinom oka (1– 5, 20).

3.3. Niosomi

Niosomi su vezikule građene od ambifilnih neionskih površinski aktivnih tvari koje su organizirane u dvosloje i vrlo su slični liposomima. Imaju mogućnost uklapanja lipofilnih i hidrofилnih lijekova, jednako kao i liposomi. Primjenom sintetskih ambifilnih supstancija nastoji se pripraviti sustav zadržanih prednosti liposoma, a istodobno prihvatljiviji cijenom i stabilniji pri skladište-

nju. Prednosti su niosoma u oftalmičkoj primjeni lijeka: kemijska stabilnost, mogućnost uklapanja lipofilnih i hidrofilnih lijekova, niska toksičnost zbog neionske prirode komponenata, rukovanje sirovinom bez posebnih uvjeta i mjera opreza, poboljšana biorasplošivost i produljeni učinak lijeka, biorazgradljivost, biokompatibilnost i neimunogenost. Sustavi su s niosomima uspješni u primjeni lipofilnih i hidrofilnih lijekova u oko. Poboljšanje biorasplošivosti hidrofilnih lijekova uklopljenih u niosome (npr. timolol maleat, dihidrostreptomycin sulfat) objašnjava se povećanjem permeabilnosti rožnice utjecajem površinski aktivnih tvari koje izgrađuju ove sustave. Neionske površinski aktivne tvari imaju ulogu promotora apsorpcije učinkom na mucinski sloj i slabljenjem čvrstih međustaničnih veza epitela rožnice. Istodobno ne izazivaju iritaciju oka, što je u skladu sa smanjenjem iritacijskog potencijala površinski aktivnih tvari: kationski > anionski > neionski (3).

3.4. Mikro- i nanočestice

Mikro- i nanočestice sustavi su koji se međusobno razlikuju veličinom čestica i načinom uklapanja ljevakovite supstancije. Mikročestice su prosječno veće od 1 mm (i ne veće od 5–10 μm za oftalmičku primjenu), a dijele se na mikrokapsule i mikrosfere. Kada je ljevakovita supstancija smještena u jezgri (čvrstom ili tekućem spremištu) obavijenoj polimernom ovojnicom, govorimo o mikrokapsulama. Ako je ljevakovita supstancija dispergirana homogeno ili heterogeno po cijelom polimernom materijalu (matriksu) koji ispunjava cijeli volumen čestice, radi se o mikrosferama. Katkada je teško razlikovati ta dva tipa sustava. Sustavi još manjih dimenzija (10–1000 nm) su nanočestice, a podjela na nanokapsule i nanosfere vrlo se često ne ističe, jer je prilično složeno odrediti kojem tipu sustava pripada dobiveni produkt (1, 6). Također postoji mogućnost fizičkog adsorbiranja ili kemijskog vezanja ljevakovite supstancije na mikro- i nanosfere. Primjena ovih sustava u oftalmologiji intenzivno je istraživana u zadnja dva desetljeća radi postupnog oslobađanja ljevakovite supstancije i smanjenja učestalosti doziranja. Važno je postići određenu brzinu oslobađanja kako bi se lijek mogao u dovoljnoj količini apsorbirati u strukturu oka. U slučaju brzog oslobađanja lijeka ne postiže se željeni produljeni učinak, dok sporim oslobađanjem postoji mogućnost eliminiranja sustava iz prekornealnog područja prije apsorpcije i farmakološkog učinka. Ljevakovita se supstancija oslobađa iz sustava navedenim mehanizmima ili češće njihovom kombinacijom:

- difuzijom iz sustava,
- desorpcijom s površine sustava ili razgradnjom kemijske veze lijeka i polimera,
- degradacijom sustava (mehaničkom, kemijskom, enzimatskom).

U novije se vrijeme za pripremu ovih sustava upotrebljavaju biorazgradljivi polimeri koji podliježu enzimskoj hidrolizi u suznoj tekućini (različiti polialkilcianoakrilati, polimlječna i poliglikolna kiselina te kopolimeri mliječne i glikolne kiseline, poli ϵ -kaprolakton) (1, 21). Da bi se produljio dodir sustava s površinom oka primjenjuju se mukoadhezivni polimeri (kitozan, poli L-lizin, hijaluronska kiselina) (1, 5, 22–26). Potencijalna primjena nano-

čestica u oftalmologiji zahtijeva rješavanje praktičnih pitanja (stabilnost, kontrola veličine čestica, kontrola brzine oslobađanja, sterilna industrijska proizvodnja). Vezanjem betaksolola na mikročestice ionsko- izmjenjivačke smole izrađen je komercijalni pripravak zaštićenog naziva Betoptic®S, kojim je produljeno oslobađanje, poboljšana bioraspoloživost i smanjena doza ljekovite supstancije (0,25% Betoptica®S bioekvivalentno je s 0,5%-tnom otopinom betaksolola) (5).

4. Oftalmički umeci

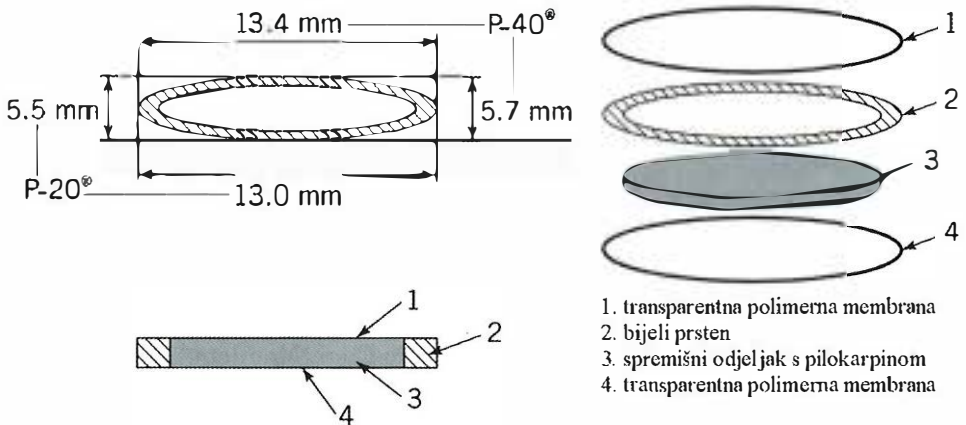
Oftalmički su umeci (*inserts*) definirani kao čvrsti ili polučvrsti pripravci, veličinom i oblikom posebno dizajnirani za aplikaciju u oko. Primjenjuju se u područje donje ili, rjeđe, gornje vjede i na površinu rožnice. Građeni su od polimernog nosača s ljekovitom supstancijom, a većinom služe lokalnoj terapiji. Osim prednosti (točnost doziranja, odsutnost konzervansa, povećanje vremena polueliminacije lijeka), imaju i značajne nedostake ovisne o uporabljenom tipu umetka (neudobnost tijekom primjene zbog čvrste konzistencije i pomicanja umetka u oku, gubitak umetka i zamućenje vida) pa ih bolesnici loše prihvaćaju. Oftalmički su umeci svrstani u nekoliko skupina s obzirom na topljivost i mogućnost biorazgradljivosti (1).

Topljivi umeci najviše su istraživana skupina, jer se ne moraju fizički uklanjati iz oka. Podijeljeni su u dvije podskupine s obzirom na prirodu polimera koji ih izgrađuju.

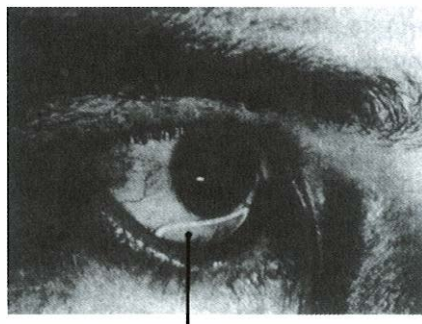
- Prvu skupinu čine umeci od prirodnih polimera – kolagena (*collagen shield*). Lijek se adsorbira na kolagenski umetak jednostavnim namakanjem te aplicira u oko, gdje se ljekovita supstancija oslobađala difuzijom iz sustava i/ili njegovim otapanjem. Prednost je kolagenskih umetaka njihova topljivost. Danas se ne primjenjuju kao nosači lijekova, već kao terapijski kornealni zavoji (Bio-Cor®, Medilens®, ProShield®).
- Drugu skupinu čine umeci od sintetskih (npr. polivinilalkohol) i polusintetskih (npr. derivati celuloze) polimera prikladnih oftalmičkoj primjeni, čija se proizvodnja temelji na konvencionalnim metodama. Oslobađanje je lijeka iz sustava općenito karakterizirano dvjema fazama. Prva odgovara prodiranju suzne tekućine u sustav, što rezultira brzim difuzijom lijeka i oblikovanjem vanjskog sloja gela. Upravo nastanak gela usporava brzinu oslobađanja, što odgovara drugoj fazi. Glavni im je problem brzo prodiranje suzne tekućine u sustav te zamućenje vida otapanjem njegovih komponenata. Lacrisert® je zaštićeni naziv komercijalnog topljivog inserta s hidroksipropilcelulozom, koji se primjenjuje u terapiji sindroma suhog oka. NODS® (*New Ophthalmic Delivery System*) topljivi je insert s polivinilalkoholom, koji povećava bioraspoloživost pilokarpina i kloramfenikola u kliničkim pokusima (1).

Netopljivi umeci mogu se razvrstati u tri podskupine: difuzijski i osmotski sustavi te hidrofilne kontaktne leće. Svaka podskupina pokazuje različiti profil oslobađanja ljekovite supstancije.

- Difuzijski se umeci sastoje od središnjeg spremnika s lijekom obavijenim polupropusnom ili mikroporoznom membranom. Prodiranje suzne tekućine kroz membranu povećava tlak u spremniku, što pokreće difuziju, tj. oslobađanje ljekovite supstancije. Ocusert® je komercijalno dostupan i nedvojbeno najviše opisivani netopljivi umetak u literaturi. Oblikovana su dva tipa s različitom brzinom oslobađanja pilokarpina (Pilo-20®: 20 µg/h i Pilo-40®: 40 µg/h) koje se odvija tijekom 7 dana (slika 6 i 7) (1, 27).
- Osmotski su umeci građeni od središnjeg i perifernog dijela. Središnji dio može imati jedan ili dva odjeljka. Lijek i osmotski agens mogu biti dispergirani u polimernom matriksu i obavijeni netopljivom polupropusnom membranom u slučaju jednog središnjeg odjeljka; ili je lijek dispergirani u polimernom matriksu i odvojen elastičnom nepermeabilnom membranom od osmotskog agensa te je sve obavijeno netopljivom polupropusnom membranom, ako je umetak građen od dva središnja odjeljka (slika 8) (1).



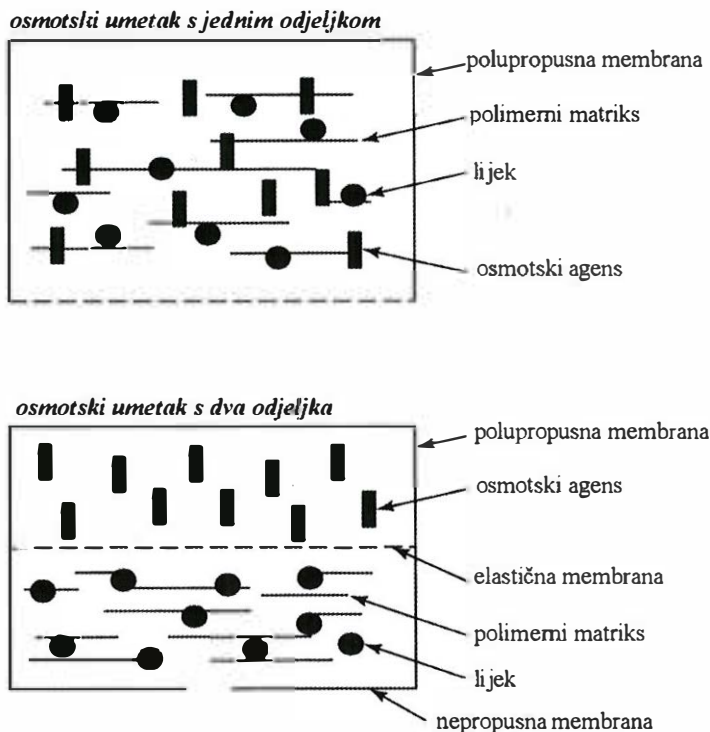
Slika 6. Shematski prikaz Ocusert® sustava (1)



Ocusert®

Slika 7. Ocusert® na mjestu primjene (27)

Oslobađanje lijekovite supstancije ovisi upravo o opisanoj građi sustava. Tako se lijekovita supstancija iz sustava s jednim odjeljkom može oslobađati na dva različita mehanizma: utjecajem osmoze oslobađanje je karakterizirano kinetikom nultog reda; dok se utjecajem difuzije ne dobiva konstantna brzina oslobađanja. U slučaju sustava s dva odjeljka, lijek se oslobađa samo osmot-
skim mehanizmom (1).



Slika 8. Shematski prikaz dva tipa osmotskih umetaka (1)

- Kontaktne se leće prvenstveno upotrebljavaju u korekciji vida, ali se također razmatrala njihova primjena kao nosača lijekovitih supstancija ili potencijalne istodobne namjene. Tako su ispitivani sustavi za produljeno oslobađanje pilokarpina, kloramfenikola, tetraciklina i prednizolona s mekim hidrofilnim lećama. Dobiveni rezultati upućuju na relativno brzo oslobađanje lijeka adsorbiranog na leće prethodnim namakanjem iz otopine. Drugi je pristup usmjeren na uklapanje lijeka pri postupku izrade leća (mješavina monomera i lijeka ulazi u proces polimerizacije). Međutim, i dalje ostaju nerješeni praktični problemi ekonomske prirode, kao i teškoće pri uklapanju točne količine lijekovite supstancije u polimerni matriks (1).

Biorazgradivi umeci građeni su od polimera koji se hidroliziraju u fiziološkoj sredini (npr. umreženi derivati želatine, derivati poliestera). Velika je

prednost ovih umetaka mogućnost prilagođavanja brzine razgradnje sustava *krojenjem* polimernog materijala pri sintezi te dodatkom kationskih i anionskih površinski aktivnih tvari (1).

Mukoadhezivni umeci rezultat su najnovijih istraživanja, a mogu biti oblikovani kao topljivi ili netopljivi. Mukoadhezijom nastoji se spriječiti pomicanje umetka u oku, kojim se izazivaju iritacije i neugodnosti tijekom primjene (28). BODI® je topljivi mukoadhezivni oftalmički umetak s gentamicinom, koji pokazuje obećavajuće rezultate na animalnom modelu. Načinjen je od hidrofilnog (hidroksipropilceluloza), hidrofobnog (etilceluloza) i topljivog mukoadhezivnog (Carbopol® 934P) polimera (29). Nedostatak je topljivih i/ili biorazgradivih umetaka mogućnost zamućenja vida komponentama nastalim otapanjem i/ili razgradnjom sustava. Hornof i suradnici (28) oblikovali su netopljivi mukoadhezivni umetak od cisteinskog derivata poliakrilne kiseline i vrednovali ga kliničkim pokusom na 14 zdravih dobrovoljaca. Umetak je dobro toleriran u oku, a većina ga je ispitanika podnosila više od 8 sati. Iritacija je opažena samo pri aplikaciji sustava u oko. Budući da je umetak mukoadhezivan, njegovo pomicanje nakon aplikacije je onemogućeno pa je izbjegnuta daljnja iritacija tijekom primjene. Netopljivošću sustava izbjegnuto je i zamućenje vida (otapanjem i/ili razgradnjom sustava).

New ophthalmic drug delivery systems

by **I. Pepić**

S u m m a r y

A major problem in ocular therapeutics is the attainment of an optimal drug concentration at the site of actions. Poor bioavailability of drugs from ocular dosage form is mainly due to the precorneal loss factors which include tear dynamics, non-productive absorption, transient residence time in cul-de-sac, and the relative impermeability of the corneal epithelial membrane. Current trends in ocular therapeutics and drug delivery suggest that the existing dosage forms will be replaced by novel drug delivery systems that offer improved biopharmaceutical properties. Various approaches, like viscosity enhancement, use of penetration enhancers, polymers for the preparation of hydrogels, *in situ* gelling systems, mucoadhesive, particulate drug delivery, vesicular drug delivery, and other controlled systems, like ocular inserts, are being explored. Nevertheless, about 70% of prescriptions for the eye medications are for conventional eye drops. This is due factors including expense, difficulty in bulk manufacture, patient compliance, efficacy and stability.

(Faculty of Pharmacy and Biochemistry, University of Zagreb)

Literatura-References

1. O. Felt, V. Baeyens, M. Zignani, P. Buri, R. Gurny, Encyclopedia of controlled drug delivery, Vol. 2, E. Mathiowitz, (Ur), John Wiley Sons, Inc., New York 1999, 605.
2. C.A. Le Burlais, L. Treupel-Acar; C.T. Rhodes, P.A. Sado, R. Leverage, Drug Dev. Ind. Pharm. **21** (1995) 19.
3. I. P. Kaur, A. Garg, A.K. Singla, D. Aggarwal, Int. J. Pharm. **269** (2004) 1.
4. I.P. Kaur, R. Smitha, Drug Dev. Ind. Pharm. **28** (2002) 353.
5. S. Ding, PSTT **1** (1998) 328.
6. I. Jalšenjak, V. Jalšenjak, J. Filipović-Grčić, Farmaceutika, Školska knjiga, Zagreb 1998, 65.
7. C.M. ●fner III, C.M. Klech-Gelotte, Encyclopedia of Pharmaceutical Technology, 2nd ed., Swarbrick, J. i Boylan, J.C., (Ur), Marcel Dekker, Inc., New York 2002, 1327.
8. O. Felt, P. Furrer; J.M. Mayer, B. Plazonnet, P. Buri, R. Gurny, Int. J. Pharm. **188** (1999) 185.
9. G. Di Colo, Y. Zambito, S. Burgalassi, I. Nardini, M.F. Saettone, Int. J. Pharm. **273** (2004) 37.
10. V.V. Ranade, M.A. Hollinger, Drug Delivery Systems, Vol. 2, CRC Press, Boca Raton 2003, 267.
11. K. Edsman, J. Carlfors, R. Petersson, Eur. J. Pharm. Sci. **6** (1998) 105.
12. D., Suketu, D. Desai, i J. Blanchard, J. Pharm. Sci. **87** (1998) 226.
13. H. Lin, K.C. Sung, J. Contr. Rel. **69** (2000), 379.
14. K.Y. Cho, T.W. Chung, B.C. Kim, M.K. Kim, J.H. Lee, W.R. Wee, C.S. Cho, Int. J. Pharm. **260** (2003) 83.
15. S. Miyazaki, S. Suzuki, N. Kawasaki, K. Endo, A. Takahashi, D. Attwood, Int. J. Pharm. **229** (2001) 29.
16. J. Carlfors, K. Edsman, R. Petersson, K. Jörning, Eur. J. Pharm. Sci. **6** (1998) 113.
17. G. Hecht, Remington. The Science and Practice of Pharmacy, Vol. 20, Gennaro, A.R., (Ur), Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia (2000), 821.
18. S. Muchtar, S. Benita, Colloid. Surface. A **91** (1994) 181.
19. M. Sznitowska, S. Janicki, K. Zurowska-Pryczkowska, J. Mackiewicz, J. Microencapsul. **18** (2001) 173.
20. C. Le Burlais, L. Acar, H. Zia, P.A. Sado, T. Needham, R. Leverage, Prog. Retinal Eye Res. **17** (1998) 33.
21. R. Pignatello, C. Bucolo, G. Spedalieri, A. Maltese, G. Puglisi, Biomaterials **23** (2002) 3247.
22. A.M. De Campos, A. Sánchez, M.J. Alonso, Int. J. Pharm. **224** (2001) 159.
23. A.M. De Campos, A. Sánchez, R. Gref, P. Calvo, M. Alonso, Eur. J. Pharm. Sci. **20** (2003) 73.
24. S. Barbault-Foucher, R. Gref, P. Russo, J. Guechot, A. Bochot, J. Contr. Rel. **83** (2002) 365.
25. M.J. Alonso, Biomed. Pharmacother. **58** (2004) 168.
26. P. Calvo, J.L. Vila-Jato, M. Alonso, Int. J. Pharm. **153** (1997) 41.
27. Y.W. Chien, Novel Drug Delivery Systems, Vol. 14, Marcel Dekker, Inc. New York 1982, 15.
28. M. Hornof, W. Weyenberg, A. Ludwig, A. Bernkop-Schnürch, J. Contr. Rel. **89** (2003) 419.
29. V. Baeyens, O. Felt-Baeyens, S. Rougier; S. Pheulpin, B. Boisrame, R. Gurny, J. Contr. Rel. **85** (2002) 163.

Primljeno 22.VII.2004.