

Substancje pomocnicze w lekach do oczu

Anna Kluk, Małgorzata Sznitowska

Katedra i Zakład Farmacji Stosowanej Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego

Adres do korespondencji: Małgorzata Sznitowska, Katedra i Zakład Farmacji Stosowanej Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego, al. Gen. J. Hallera 107, 80-416 Gdańsk, tel. 058 349 31 85, fax 058 349 31 90, e-mail: msznito@gumed.edu.pl

Wstęp

Leki do oczu są preparatami przeznaczonymi do podawania na powierzchnię gałki ocznej lub do worka spojówkowego w celu wywołania działania leczniczego zawartych w nich substancji czynnych, bądź w celu diagnostycznym lub profilaktycznym. Podanie miejscowe, bezpośrednio do oka, pozwala na osiągnięcie odpowiedniego stężenia terapeutycznego substancji leczniczych, jednak ze względu na specyfikę narządu wzroku i wrażliwość oka na działanie czynników zewnętrznych, lekom tym stawia się wysokie wymagania co do ich składu i właściwości. Aby wymagania te zostały spełnione, w skład leków do oczu, oprócz substancji leczniczych, wchodzi także substancje pomocnicze. W niniejszym artykule dokonano przeglądu substancji pomocniczych w preparatach okulistycznych zarejestrowanych w Niemczech i USA. Uzyskane w ten sposób zestawienie i klasyfikacja tych związków może stanowić pomoc w identyfikacji roli poszczególnych substancji pomocniczych.

Substancje pomocnicze stosowane w technologii leków do oczu można podzielić na kilka grup, w zależności od ich właściwości i funkcji jaką pełnią w preparacie. Wśród nich wyróżnia się: substancje izotonizujące, zwiększające rozpuszczalność substancji leczniczych, zwiększające lepkość, bufory, środki konserwujące oraz stabilizatory i przeciwutleniacze. Część z nich stosuje się także w innych postaciach leku, jednak niektóre są charakterystyczne jedynie dla leków do oczu. To właśnie specyfika miejsca ich aplikacji oraz wysokie wymagania stawiane preparatom okulistycznym sprawiają, że leki do oczu wymagają szczególnej troski w doborze substancji pomocniczych. Te z nich, które najczęściej wchodzi w skład kropli i żeli do oczu oraz przykłady substancji leczniczych, którym one towarzyszą, przedstawione zostały w **tabeli 1**. Zawarte w niej dane są

Pharmaceutical excipients in ophthalmic drugs · Ophthalmic drugs are special group of medications, which are restrictively controlled in terms of their ingredients and properties. Pharmaceutical excipients are important components assuring high quality and safety of these preparations. The article constitutes a review of pharmaceutical excipients, based on analysis of composition of ophthalmic preparations present in USA and Germany (sources: Rote Liste 2009 and Physician's Desk Reference 2008). This classification may be helpful in identification of pharmaceutical excipients and their role in ophthalmic preparations.

Keywords: ophthalmic drugs, pharmaceutical excipients, eye drops.

© Farm Pol, 2010, 66(8): 567-572

wynikiem analizy składów jakościowych preparatów okulistycznych i zostały opracowane na podstawie dwóch źródeł: Rote Liste 2009 – spisu leków zarejestrowanych na rynku niemieckim oraz Physician's Desk Reference 2008 – spisu leków zarejestrowanych w USA.

Środki konserwujące

Podanie leku bezpośrednio na gałkę oczną stwarza ryzyko zakażeń bakteryjnych i w konsekwencji poważnych uszkodzeń oka, dlatego wszystkim preparatom okulistycznym stawia się bezwzględny wymóg jałowości. Jest on spełniony dzięki sporządzaniu leków w warunkach aseptycznych i wyjąłowaniu, jednak wielokrotne pobieranie leku z opakowania może spowodować jego wtórne skażenie mikroorganizmami. Aby temu zapobiec, do leków do oczu wprowadza się środki konserwujące, które dzięki właściwościom bakteriobójczym i grzybobójczym, zapewniają jałowość leku także w trakcie jego stosowania. Preparaty produkowane przemysłowo zawierają zwykle pojedyncze środki konserwujące. Skuteczność ich

Tabela 1. Substancje pomocnicze w preparatach okulistycznych z różnymi substancjami pomocniczymi (na podstawie Rote Liste 2009 i Physician's Desk Reference 2008)

Substancje pomocnicze	Substancje lecznicze	
Izotonizujące	Chlorek sodu	najczęściej stosowana substancja izotonizująca, obecna w wielu preparatach do oczu
	Mannitol	krople do oczu: betaksololu HCl*, brynzolamid*, cyprofloksacyny HCl, dorzolamidu HCl, fluoresceina Na, kw. fusydowy*, lodoksamid, oksybuprokainy HCl, rimeksolon*, timololu maleinian, trawoprost
	Sorbitol	krople do oczu: azelastyny HCl, deksametazonu fosforan Na, inozyny fosforan Na, kromoglikan Na, oksybuprokainy HCl, prednizolonu octan*, pilokarpiny HCl, tetryzoliny HCl, tramazoliny HCl, trawoprost, żele do oczu: gancyklowir, prednizolonu octan, retinolu palmitynian, timololu maleinian, roztwory do oczu: kromoglikan Na
	Glicerol	krople do oczu: deksametazonu fosforan Na, gentamycyny siarczan, lomeflokscyny HCl, metipranololu HCl, pemirolast K, pilokarpiny HCl
	Glukoza	krople do oczu: deksametazonu sulfobenzoesan Na, kromoglikan Na
Bufory	Fosforanowy pH 6–8	najczęściej stosowany bufor w lekach do oczu
	Boranowy pH 6,8–9,1	krople do oczu: antazoliny fosforan, cyklopentolatu HCl, deksametazonu fosforan Na, diklofenak Na, fenylefryny HCl, fluorometolon*, gentamycyny siarczan, indometacyna, kanamycyny siarczan, karbachol, ksylometazoliny HCl, kw. salicylowy, moksyflokscyny HCl, nafazoliny azotan, nafazoliny HCl, neomycyny siarczan, oksybuprokainy HCl, pilokarpiny HCl, prednizolonu octan, retinolu palmitynian, tetryzoliny HCl, timololu maleinian, tobramycyna, trawoprost
	Cytrynianowy pH 2,5–6,5	krople do oczu: bimatoprost, brimonidyny winian, deksametazon, dorzolamidu HCl, flurbiprofen Na, lodoksamid, pilokarpiny HCl, pindolol, prednizolonu octan, retinolu palmitynian, timololu maleinian, tramazoliny HCl
	Octanowy pH 3,5–5,5	krople do oczu: apraklonidyna, cyprofloksacyny HCl, nafazoliny HCl, norflokscyna, pilokarpiny HCl, prednizolonu octan*, żele do oczu: timololu maleinian
	Trometamol	krople do oczu: diklofenak Na, emedastyny difumaran, timololu maleinian, trawoprost
	Lizyna (regulator pH)	żele do oczu: timololu maleinian
Polimery zwiększające lepkość	Hypromeloza	najczęściej stosowany polimer zwiększający lepkość kropli do oczu i stabilizujący krople w postaci zawiesin
	Alkohol poliwinylowy	krople do oczu: brimonidyny winian, fluorometolon(*), flurbiprofen Na, gentamycyny siarczan, lewobunololu HCl, nafazoliny HCl, pilokarpiny azotan, pilokarpiny HCl, sulfacetamid Na + prednizolonu octan*, żele do oczu: timololu maleinian
	Powidon	krople do oczu: cyklopentolatu HCl, deksametazonu fosforan Na, fluoresceina Na, gentamycyny siarczan, metipranololu HCl, olopatadyny HCl, pilokarpiny HCl, retinolu palmitynian, timololu maleinian
	Karbomer	krople do oczu: betaksololu HCl*, brynzolamid*, deksametazonu fosforan Na, kw. fusydowy, prednizolonu octan*, rimeksolon*, żele do oczu: deksantanol, gancyklowir, prednizolonu octan, retinolu palmitynian, timololu maleinian
	Hydroksyetyloceluloza (HEC)	krople do oczu: dorzolamidu HCl, fluoresceina Na, oksybuprokainy HCl, timololu maleinian, tobramycyna + deksametazon*
	Tyloksapol	krople do oczu: brynzolamid*, lodoksamid, tobramycyna, tobramycyna + deksametazon*
	Gelrite® (polisacharyd kw. glukuronowego, ramnozy i glukozy)	krople do oczu: timololu maleinian
Współ-rozpuszczalniki	Glikol propylenowy	krople do oczu: gramicydyna, lewokabastyny HCl*, trawoprost
	Glicerol	krople do oczu: ketotifenu fumaran, retinolu palmitynian, tafluprost
	Etanol	krople do oczu: gramicydyna, retinolu palmitynian
	Makrogol 400	krople do oczu: chloramfenikol, gramicydyna, indometacyna, prednizolonu octan
Solubilizatory	Polisorbat 20	krople do oczu: deksametazon*, gramicydyna
	Polisorbat 80	krople do oczu: deksametazon, fluorometolon(*), lewokabastyny HCl*, prednizolonu octan, rimeksolon*, sulfacetamid Na + prednizolonu octan*, tafluprost
	Cremophor	krople do oczu: deksametazonu sodu fosforan, diklofenak Na, neomycyny siarczan, retinolu palmitynian, trawoprost
	Monostearynian polioksyetylenoglicerolu	krople do oczu: timololu maleinian, trawoprost
	Cyklodekstryny	krople do oczu: indometacyna
Środki konserwujące	Chlorek benzalkoniowy	najczęściej stosowany środek konserwujący w lekach do oczu
	Cetrimid (bromek trimetylotetradecylamoniowy)	krople do oczu: deksametazonu sodu fosforan, deksantanol, gentamycyny siarczan, kanamycyny siarczan, pilokarpiny HCl, żele do oczu: deksantanol, prednizolonu octan, retinolu palmitynian
	Chlorek benzododecyniowy	krople do oczu: deksametazonu sodu fosforan, timololu maleinian
	Chlorek lauralkoniowy	krople do oczu: pemirolast K
	Octan chlorheksydyny	krople do oczu: hypromeloza, oksybuprokainy HCl, retinolu palmitynian
	Glukonian chlorheksydyny	krople do oczu: antazoliny fosforan, inozyny fosforan Na, kw. salicylowy, tetryzoliny HCl, trokserutyna, roztwór do oczu: kw. salicylowy
	Nipagina M	krople do oczu: indometacyna

Substancje pomocnicze	Substancje lecznicze	
Środki konserwujące cd.	Benzoesan sodu	krople do oczu: hypromeloza, retinolu palmitynian
	Kw. sorbowy	krople do oczu: diklofenak Na
	Oktoksynol 40	krople do oczu: ketorolak
	Boran fenylortęciowy	krople do oczu: fluoresceina Na, oksybutokainy HCl
	Azotan fenylortęciowy	krople do oczu: tropikamid
	Tiomersal	krople do oczu: deksametazonu sulfobenzoesan Na
Przeciwutleniacze	Wersenian disodowy	najczęściej stosowana substancja stabilizująca obecna w wielu preparatach do oczu, związek chelatujący metale wielowartościowe
	α -tokoferol	krople do oczu: retinolu palmitynian, fluorometolon*, gentamycyny siarczan, retinolu palmitynian, żele do oczu: retinolu palmitynian
	Butylohydroksytoluen (BHT)	krople do oczu: retinolu palmitynian, żele do oczu: retinolu palmitynian
	Butylohydroksyanizol (BHA)	krople do oczu: retinolu palmitynian, żele do oczu: retinolu palmitynian
	Kw. palmitynoaskorbinowy	krople do oczu olejowe: pilokarpina
	Pirosiarczyn Na	krople do oczu: deksametazonu fosforan Na, gentamycyny siarczan, lewobunololu HCl, proksymetakinę HCl
Tiosiarczan Na	krople do oczu: sulfacetamid Na + prednizolonu octan*	

* krople do oczu – zawiesina

(*) krople do oczu – zawiesina lub roztwór

działania zostaje potwierdzona w teście konserwacji. Wymaganiu konserwacji nie podlegają preparaty w opakowaniach jednodawkowych (tzw. minimisy) oraz wielodawkowych o specjalnej konstrukcji (opakowania typu Hyabak i Comod). Wielu producentów leków do oczu, oprócz preparatów konserwowanych proponuje także ich odpowiedniki, bez dodatku środków konserwujących, np. Berberil N i Berberil EDO czy Dispatim i Dispatim sine.

Wszystkie handlowe preparaty okulistyczne zawierają tylko jeden środek konserwujący. Spośród nich najczęściej stosowanym i jednocześnie specyficznym dla leków ocznych jest chlorek benzalkoniowy. Występuje praktycznie we wszystkich kroplach oraz w żelach do oczu. Część z tych preparatów zawiera dodatkowo wersenian disodowy, który dzięki właściwościom kompleksującym zwiększa skuteczność chlorku benzalkoniowego. Popularność tego środka konserwującego w lekach ocznych jest duża, mimo iż jako 4-rzędowa sól amoniowa posiada on pewne właściwości drażniące oraz wykazuje adsorpcję do opakowań z tworzyw sztucznych. Wymienionych właściwości nie wykazują np. parabeny (Nipaginy), jednak ich zastosowanie w handlowych lekach do oczu jest znikome (preparat Indolicir). Poza chlorkiem benzalkoniowym w kroplach do oczu występują także inne 4-rzędowe sole amoniowe: przede wszystkim Cetrimid (bromek trimetylotetradecylamoniowy), a także chlorek benzododecynowy i chlorek lauralkoniowy, które pojawiają się w pojedynczych preparatach. W kroplach do oczu pojawiają się także środki konserwujące nietypowe dla tej postaci leku jak benzoesan sodu i kwas sorbowy. Są one obecne w preparatach zawierających witaminę A i diklofenak sodu. Specyficznym środkiem konserwującym jest Octoxinol 40 – niejonowy związek powierzchniowo-czynny.

Stanowi on składnik preparatów z ketorolakiem (Acular i Acular LS). Octan i glukonian chlorheksydyny w lekach handlowych występują rzadko, podobnie jak grupa rtęciowych środków konserwujących (azotan i boran fenylortęciowy, Tiomersal), które są teoretycznie wycofywane z użycia.

Substancje izotonizujące

Względny wymaganie stężenia lekiem do oczu jest izoosmotyczność, dzięki której zmniejsza się ryzyko podrażnienia gałki ocznej na skutek dużej różnicy ciśnień osmotycznych między aplikowanym preparatem a płynem komórkowym. Stosowane w kroplach ocznych terapeutyczne stężenie leków jest zwykle niskie, stąd roztwory substancji leczniczych są hipotoniczne (<280 mOsm/l). Dlatego konieczny jest dodatek substancji izotonizujących – związków obojętnych, które podwyższają ciśnienie osmotyczne do wartości ok. 300 mOsm/l. Najpopularniejszym środkiem izotonizującym w lekach ocznych jest chlorek sodu, stosowany do regulacji ciśnienia osmotycznego zarówno preparatów leczniczych, jak i preparatów nawilżających oko. W tej grupie substancji pomocniczych wyróżniają się także mannitol i sorbitol, bardzo często obecne w kroplach, płynach i żelach do oczu. Natomiast glukoza, z powodu właściwości redukujących i możliwych interakcji, jako substancja regulująca ciśnienie osmotyczne jest stosowana rzadko i występuje tylko w nielicznych preparatach.

W niniejszym artykule dokonano przeglądu substancji pomocniczych w preparatach okulistycznych zarejestrowanych w Niemczech i USA. Uzyskane w ten sposób zestawienie i klasyfikacja tych związków może stanowić pomoc w identyfikacji roli poszczególnych substancji pomocniczych.

Bufory

Leki do oczu powinny także charakteryzować się odpowiednią wartością pH. Pojemność buforowa płynu łzowego pozwala na wprowadzenie do oka roztworów o pH 3,5–8,5, chociaż najlepiej tolerowany zakres pH płynów do oczu jest węższy (5–8,5). Uzyskany dzięki buforom odpowiedni odczyn roztworu pozwala na wprowadzenie leku do oka bez efektu podrażnienia, a jednocześnie zapewnia trwa-

łość substancji leczniczej w roztworze i jej największą skuteczność. Pożądaną izohydrię uzyskuje się najczęściej dzięki zastosowaniu buforu fosforanowego, utrzymującego odczyn preparatu w zakresie 6–8. Drugim pod względem częstości występowania jest bufor boranowy, zapewniający pH roztworu w granicach 7,8–10,6. Najczęściej wchodzi on w skład preparatów zawierających antybiotyki i substancje lecznicze trwałe w środowisku zasadowym. Nie bez znaczenia jest również działanie przeciwdrobnoustrojowe tego buforu. Rzadziej natomiast w lekach do oczu stosuje się bufory kwaśne: cytrynianowy (pH 2,5–6,5) i octanowy (pH 3,5–5,5). Rola wymienionych substancji buforujących nie ogranicza się tylko do regulacji pH. Dzięki temu, że składają się one z nieorganicznych kwasów i zasad oraz ich soli, będących elektrolitami, podwyższają także ciśnienie osmotyczne preparatów. Spośród buforów ciekawym składnikiem kropli ocznych jest również trometamol (Tris, THAM,

trihydroksymetyloaminometan). Jest to nieelektrolitowy bufor alkaliczny (pH 7,2–9) występujący w nielicznych lekach okulistycznych, który zapewnia trwałość takim substancjom leczniczym, jak: diklofenak, emedastyna, timolol i trawoprost. Pomimo ważnej roli tej grupy substancji pomocniczych, buforowanie leków okulistycznych nie jest regułą. Bardzo duża grupa preparatów handlowych nie wymaga dodatku buforów, a regulacja pH następuje poprzez dodatek wodorotlenku sodu lub kwasu solnego.

Przeciwutleniacze

Trwałość substancji leczniczych zawartych w lekach do oczu zależy nie tylko od odpowiedniej wartości pH roztworu, ale również od skuteczności ochrony przed rozkładem na drodze utleniania. W tym celu do preparatów okulistycznych dodaje się substancje pełniące funkcję przeciwutleniaczy. Są to najczęściej związki charakteryzujące się niższym potencjałem

oksydoredukcyjnym od zawartej w preparacie substancji leczniczej. Dzięki temu łatwiej ulegają reakcji utleniania i tym samym chronią przed rozkładem wrażliwe składniki leku. W handlowych lekach ocznych w tej roli występują najczęściej α - tokoferol, butylohydroksytoluen (BHT) i bytylohydroksyanizol (BHA) oraz związki siarki (pirosiarczyn sodu, tiosiarczan sodu). Skuteczność przeciwutleniaczy można zwiększyć za pomocą związków chelatujących, których rola polega na wiązaniu śladowych ilości jonów metali ciężkich, będących katalizatorami reakcji utleniania. Wśród nich najczęstszym jest wersenian disodowy (Na_2EDTA). Jak już wcześniej wspomniano, dzięki kompleksowaniu jonów Ca^{2+} , Na_2EDTA hamuje również rozwój mikroorganizmów w preparacie, zwiększając skuteczność zastosowanych środków konserwujących.

Substancje zwiększające rozpuszczalność

Istotnym problemem w technologii leków do oczu może okazać się również zbyt niska rozpuszczalność substancji leczniczych, niewystarczająca by osiągnąć w preparacie terapeutyczne stężenie leku. Rozwiązaniem tego problemu może być sporządzenie takiego preparatu w postaci zawiesiny, bądź zwiększenie rozpuszczalności tych związków poprzez dodatek kolejnych substancji pomocniczych. W skład kropli do oczu mogą więc wchodzić współrozpuszczalniki (glicerol, etanol, glikol propylenowy, makrogole) oraz solubilizatory micelarne (polisorbaty, Cremophor). Z tej grupy substancji pomocniczych największe zastosowanie w lekach do oczu znalazły makrogole 400 oraz polisorbaty 20 i 80. Ponadto polisorbate 80 często pełni rolę substancji zwilżającej w kroplach do oczu w postaci zawiesin. Zastanawiający jest fakt użycia w niektórych kroplach do oczu (Solan-M, Vitafluid, Polyspectran) etanolu, ponieważ ze względu na drażnienie oka (wykazuje wysokie ciśnienie osmotyczne) nie należy do substancji pomocniczych wskazanych w lekach do oczu. Nietypowym dla leków okulistycznych solubilizatorem są cyklodekstryny – cykliczne oligosacharydy, które zwiększają rozpuszczalność substancji leczniczych poprzez tworzenie z nimi kompleksów inkluzyjnych. Znalazły one zastosowanie w solubilizacji indometacyny (Indo EDO).

Substancje zwiększające lepkość

Aktualnie często praktykowanym zabiegiem technologicznym jest zwiększanie lepkości kropli do oczu za pomocą polimerów. Stosując wyższe stężenia związków polimerowych można otrzymać także żele do oczu. Duża lepkość kropli do oczu lub żeli powoduje wydłużenie czasu kontaktu substancji leczniczej z okiem, a tym samym uzyskanie efektu przedłużonego działania leczniczego. Dzieje się

Preparaty produkowane przemysłowo zawierają zwykle pojedyncze środki konserwujące. Skuteczność ich działania zostaje potwierdzona w teście konserwacji. Wymaganiu konserwacji nie podlegają preparaty w opakowaniach jednodawkowych (tzw. minimsy) oraz wielodawkowych o specjalnej konstrukcji (opakowania typu Hyabak i Comod). Wielu producentów leków do oczu, oprócz preparatów konserwowanych proponuje także ich odpowiedniki, bez dodatku środków konserwujących, np. Berberil N i Berberil EDO czy Dispatim i Dispatim sine.

tak dzięki bioadhezyjnym właściwościom polimerów, które mają zdolność wiązania się z mucyną i nabłonkiem oka. Dodatkowo wykazują one działanie powlekające i nawilżające, przez co zmniejszają ryzyko powstawania podrażnień. Dzięki tym właściwościom żele i krople o zwiększonej lepkości są często zalecane w schorzeniach upośledzonego wydzielania łez, jako preparaty nawilżające oko lub tzw. sztuczne łzy. Polimery są także często składnikami preparatów w postaci zawiesin, gdzie pełnią dodatkową rolę stabilizatorów zapobiegających sedymentacji substancji leczniczych. Wśród polimerów stosowanych w lekach do oczu najpowszechniejsze są pochodne celulozy (głównie hypromeloza), a także karbomer i alkohol poliwinylowy. Warto natomiast zauważyć, że w żadnym z preparatów nie zastosowano w tym celu karbomelu sodowego, ze względu na jej charakter jonowy i ryzyko interakcji.

Karbomer jest syntetycznym polimerem kwasu akrylowego, sieciowanym za pomocą grup allilowych estrów sacharozy lub pentaerytrytolu. Tworzy on w wodzie kwaśne roztwory koloidalne o małej lepkości, które żelują dopiero po zobojętnieniu grup karboksylowych za pomocą wodorotlenku sodu, potasu, amin organicznych lub aminokwasów (arginina, lizyna, histydyna). Zastosowanie w lekach do oczu znalazł również tyloksapol – niejonowy polimer amfifilowy, wykazujący pewne właściwości powierzchniowo-czynne. Występuje on w kroplach ocznych w postaci roztworów, zawierających lodoksamid (preparaty Alomide, Alomide SE) i tobramycynę (preparat Tobramaxin), a także w zawiesinach, np. z brynzolamidem (preparat Azopt) lub tobramycyną i deksametazonem (preparat Tobradex), gdzie pełni rolę substancji stabilizującej, zapobiegającej sedymentacji i agregacji substancji leczniczych. Tyloksapol wchodzi także w skład preparatów przeznaczonych do pielęgnacji soczewek kontaktowych.

Preparaty złożone

Złożoność składu leków okulistycznych oraz wielokierunkowe działanie zawartych w nich substancji pomocniczych łatwo zobrazować na poszczególnych przykładach. Ciekawymi lekami do oczu są preparaty w postaci roztworu zawierające trawoprost (Travatan, Travatan Z, Duo-Trav), powszechnie stosowane w leczeniu jaskry. Duo-Trav jest preparatem złożonym, zawierającym dodatkowo maleinian timololu. Rolę substancji izotonizujących w tych lekach pełni mannitol lub sorbitol. Ponadto na ciśnienie osmotyczne wpływa także dodatek kwasu bornego. Trawoprost jest związkiem trudno rozpuszczalnym w wodzie, więc postać roztworu wymaga zastosowania substancji zwiększającej jego rozpuszczalność. Tę funkcję pełnią surfaktanty niejonowe: w preparacie Travatan – Cremophor (w kroplach Travatan

Z obok Cremophoru występuje też glikol propylenowy), a w kroplach Duo-Trav – monostearynianu polioksyetylenoglicerolu. We wszystkich trzech preparatach odpowiednie pH zapewnia bufor – trometamol, a jałowość – dodatek chlorku benzalkoniowego i wersenianu sodu. Krople Travatan Z nie zawierają środków konserwujących.

Na skład preparatów do oczu wpływa nie tylko charakter zawartej w nich substancji leczniczej, ale również postać leku. Pod tym względem ciekawymi preparatami są krople do oczu, zawierające jako substancję leczniczą deksametazon. W zależności od rodzaju jego soli, preparaty te mają postać roztworu (fosforan sodowy deksametazonu, izonikotynian deksametazonu, sulfobenzoesan sodowy deksametazonu) lub zawiesiny (deksametazon) i z tego powodu różnią się pod względem zastosowanych substancji pomocniczych.

Krople do oczu z deksametazonem w postaci roztworu są izotonizowane za pomocą chlorku sodu, rzadziej sorbitolu (preparat Dexagel) lub glukozy (preparat Dexapos). Ze względu na formę soli, odpowiedni odczyn tych preparatów zapewnia głównie bufor fosforanowy. Niektóre z nich zawierają także polimery zwiększające lepkość roztworu, takie jak powidon (preparat Dexa-sine), hypromeloza (preparat Spersadex, Dispalex comp.) czy karbomer (preparat Dexagel), a także Cremophor zwiększający rozpuszczalność substancji leczniczej (preparat Dispalex comp., Spersadex). Część z nich jest konserwowana, głównie za pomocą chlorku benzalkoniowego. W większości kropli z deksametazonem w postaci fosforanu występuje wersenian sodu, pełniący funkcję stabilizatora.

Przykładem kropli z deksametazonem w postaci zawiesiny jest Isopto-Max, zawierający dodatkowo jako substancje lecznicze siarczan neomycyny i siarczan polimyksyny B. Ciśnienie osmotyczne tego preparatu jest regulowane poprzez dodatek chlorku sodu. Postać fizyczną zawiesiny stabilizują: hypromeloza i polisorbate 20, a chlorek benzalkoniowy stanowi środek konserwujący.

Do substancji nierozpuszczalnych w wodzie należy także octan prednizolonu, najczęściej występujący w postaci zawiesiny. W celu uzyskania roztworu wykorzystano makrogol,

Pożądaną izohydrię uzyskuje się najczęściej dzięki zastosowaniu buforu fosforanowego, utrzymującego odczyn preparatu w zakresie 6–8. Drugim pod względem częstości występowania jest bufor boranowy, zapewniający pH roztworu w granicach 7,8–10,6. Najczęściej wchodzi on w skład preparatów zawierających antybiotyki i substancje lecznicze trwałe w środowisku zasadowym. W tym celu do preparatów okulistycznych dodaje się substancje pełniące funkcję przeciwutleniaczy. Są to najczęściej związki charakteryzujące się niższym potencjałem oksydoredukcyjnym od zawartej w preparacie substancji leczniczej. Dzięki temu łatwiej ulegają reakcji utleniania i tym samym chronią przed rozkładem wrażliwe składniki leku. W handlowych lekach ocznych w tej roli występują najczęściej α -tokoferol, butylohydroksytoluen (BHT) i butylohydroksyanizol (BHA) oraz związki siarki (pirosiarczyn sodu, tiosiarczan sodu).

Duża lepkość kropli do oczu lub żeli powoduje wydłużenie czasu kontaktu substancji leczniczej z okiem, a tym samym uzyskanie efektu przedłużonego działania leczniczego. Dzieje się tak dzięki bioadhezyjnym właściwościom polimerów, które mają zdolność wiązania się z mucyną i nabłonkiem oka. Dodatkowo wykazują one działanie powlekające i nawilżające, przez co zmniejszają ryzyko powstawania podrażnień.

jako współrozpuszczalnik (preparat Ultracortenol), lub polisorbat 80, jako solubilizator micelarny (preparat Inf-lanefran Forte).

Spośród leków do oczu na uwagę zasługuje także preparat Restasis, zawierający cyklosporynę A, który jako jedyny wśród kropli do oczu ma postać emulsji. Jej fazę olejową stanowi olej rycynowy, zemulgowany w wodzie za pomocą polisorbatu 80. W skład fazy wodnej wchodzi dodatkowo glicerol (środek izotonizujący) i karbomer, zwiększający lepkość i stabilizujący powstałą emulsję. Zastosowanie formy emulsji rozwiązało problem niskiej rozpuszczalności cyklosporyny A w wodzie i pozwoliło na podanie tej substancji leczniczej rozpuszczonej w płynnej postaci leku. Cyklosporyna A bardzo dobrze rozpuszcza się w oleju rycynowym, a postać emulsji miała wyeliminować wady roztworu olejowego. Okazuje się, że również po aplikacji emulsji pacjent odczuwa pewien dyskomfort

i zaburzenia widzenia, gdyż forma emulsji powoduje powstanie nieprzejrzystego filmu na gałce ocznej.

Przedstawiony w niniejszym artykule przegląd substancji pomocniczych dowodzi, że są one niezbędnymi składnikami preparatów do oczu, decydującymi o odpowiedniej jakości tych leków i ich właściwościach aplikacyjnych. Ze względu na wysokie wymagania stawiane lekom do oczu, wybór substancji pomocniczych jest jednak ograniczony. Każda z zastosowanych substancji pomocniczych musi więc pełnić w preparacie ściśle określoną rolę i ich nieuzasadnione użycie jest wykluczone.

Otrzymano: 2010.04.14 · Zaakceptowano: 2010.04.25

Piśmiennictwo

1. Chesanow N., Fleming H. (red.): Physician's Desk Reference 2008, Wyd. 59. Montvale: Thomson PDR, 2005.
2. Ophthalmika, W: Rote Liste 2009: Arzneimittelverzeichnis für Deutschland, Aulendorf: Editio Cantor Verlag, 2009.
3. Rowe R. i in. (red.): Handbook of pharmaceutical excipients, Wyd.3. Londyn: Pharmaceutical Press, 2003.
4. Woyczkowski B.: Leki do oczu. W: Janicki S., Fiebig A., Sznitowska M.: Farmacja Stosowana, Wyd.4. Warszawa: PZWL, 2008, 403–424.
5. Jachowicz R. (red.): Leki stosowane w terapii okulistycznej, Warszawa: OIN Polfa, 2001.