

Formulacja przeciwzapalnych i nawilżających kropli do oczu z zastosowaniem polimeru bioadhezyjnego (metylocelulozy)

Ewa Zawadzka

Zakład Farmacji Aptecznej, Katedra Farmacji Stosowanej, Łódź

Adres do korespondencji: Ewa Zawadzka, Zakład Farmacji Aptecznej, Katedra Farmacji Stosowanej, ul. Muszyńskiego 1, 90-151 Łódź, e-mail: ewa.zawadzka@umed.lodz.pl

Zespół suchego oka (*keratoconjunctivitis sicca*) jest schorzeniem, na które zapada coraz większa grupa osób zarówno młodych, jak i starszych.

Klasyfikacja Holly'ego i Lemp'a uwzględnia 5 podtypów zespołu suchego oka w zależności od charakteru zaburzeń filmu łzowego:

- niedobory warstwy wodnej filmu łzowego,
- deficyt mucyny w filmie łzowym,
- zaburzenia warstwy lipidowej,
- choroby powiek zakłócające stabilność filmu łzowego,
- zmiany powierzchni spojówki i rogówki destabilizujące film łzowy [1, 2].

Płyn łzowy w postaci cienkiej, ciekłej błonki (około 10 μm grubości) pokrywa powierzchnię rogówki, tworząc tzw. film łzowy [3].

Film łzowy składa się z trzech warstw:

- mucynowej – znajdującej się bezpośrednio na nabłonku rogówki – wygładza powierzchnię rogówki i umożliwia łatwiejsze rozprowadzenie warstwy wodnej po powierzchni oka; bez tej warstwy film łzowy nie mógłby przylegać do powierzchni oka,
- wodnej – stanowi 90% grubości filmu łzowego, czyści powierzchnię rogówki, jest dla niej ważnym źródłem tlenu, składników odżywczych, działa przeciwbakteryjnie,
- lipidowej (najbardziej zewnętrznej) – hamuje odparowanie warstwy wodnej, chroni przed infekcjami [1, 4, 5].

Objawy zespołu suchego oka to: uczucie ciała obcego lub piasku pod powiekami, swędzenie, pieczenie, zmęczenie i zaczerwienienie oczu, światłowstręt, zamglone widzenie, ból i łzawienie [2, 3, 6, 7].

Istnieje coraz więcej dowodów na zapalny komponent zespołu suchego oka. Ze względu na fakt, iż czynnik zapalny może być jedną z głównych przyczyn

Formulation of anti-inflammatory and moisturizing eye drops with application of bioadhesive polymer (methylcellulose)

The preparation of vehicles for eye drops and their application forms containing diclofenac sodium (DNa) and bioadhesive polymer – methylcellulose (MH Tylose 300 and Methocel MC 400), and dexpanthenol. The pH, osmolarity (π), viscosity (η) and surface tension (σ) for all investigated compositions of vehicles for eye drops and their application forms with DNa and dexpanthenol were determined. The critical micellar concentration (cmc) for adducts forming from the formulation components of the vehicle for eye drops was determined. Calculation of cmc has enabled for the calculation of micellar hydrophilic – lipophilic balance (HLB_{cmc}) acc. to the method by Lin, Davies and Griffin, and of the thermodynamic potential of micelle formation (ΔG_m^0). The diffusion rate of ionic stream from eye drops with DNa through the dialyser to the external compartment (water) was measured. The measurements were done by conductometric method.

Keywords: diclofenac sodium, methylcellulose, eye drops, dexpanthenol.

© Farm Pol, 2009, 65(10): 685-688

dolegliwości pacjenta, celem leczenia staje się m.in. zmniejszenie lub wyeliminowanie odpowiedzi zapalnej. W związku z tym w leczeniu wykorzystuje się leki przeciwzapalne (NLPZ) np. diklofenak sodu.

Celem leczenia zespołu suchego oka jest eliminacja czynników drażniących i zmniejszenie narażenia na nie, pobudzenie produkcji łez, nawilżenie powierzchni oka, normalizacja osmolarności filmu łzowego oraz hamowanie produkcji mediatorów zapalnych [6].

W celu nawilżenia powierzchni oka i normalizacji osmolarności filmu łzowego używane są krople do oczu zawierające m.in. pochodne celulozy

Istnieje coraz więcej dowodów na zapalny komponent zespołu suchego oka. Ponieważ czynnik zapalny jest jedną z głównych przyczyn dolegliwości pacjenta, dlatego celem leczenia staje się m.in. zmniejszenie lub wyeliminowanie odpowiedzi zapalnej. W związku z tym w leczeniu wykorzystuje się leki przeciwzapalne (NLPZ) np. diklofenak sodu.

(metylocelulozę, hydroksypropylo-metylocelulozę). Wpływają one na lepkość, właściwości trące oraz czas adhezji do powierzchni oka [3, 6, 8].

Podsumowując wszystkie powyższe warunki, które muszą spełniać optymalne składy recepturowe kropli do oczu, stosowane w zespole suchego oka zaproponowano formułację przeciwwzapalnych kropli do oczu z zawartością diklofenaku sodu i dekspantenolu, które w swym składzie posiadają polimer bioadhezyjny (metylocelulozę). Ten ostatni składnik wpływa na lepkość, bioadhezję, normalizację osmolarności filmu łzowego oraz nawilżenie powierzchni oka.

Celem pracy było opracowanie nowych składów przeciwwzapalnych i nawilżających kropli do oczu z zastosowaniem polimeru bioadhezyjnego

(metylocelulozy) o odpowiednich parametrach fizykochemicznych (FP VII i USP XXIX), bez zawartości substancji konserwujących, w postaci minimisów, charakteryzujących się dużą biodegradowalnością i wydłużoną bioadhezją, co jest szczególnie ważne w zespole suchego oka.

Materiały

Odczynniki chemiczne

Sól sodowa diklofenaku (DNa) Sigma-Aldrich; MH Tylose 300, Fluka Chemie AG; Methocel MC 400, Fluka Chemie AG, dekspantenol Fluka Chemie AG, NaCl cz.d.a, P.O.Ch. Gliwice; kopolimery blokowe z grupy Pluroników firmy Serva (Pluronic F-68, Pluronic F-108, Synperonic P-85); Tween 80, Lobe Chemie; bufory: ftalanowy o pH 4,0 i fosforanowy o pH 6,8, P.O.Ch. Gliwice, cz.d.a.

Aparatura

Osmometr Os 3000 Marcel, po wystandaryzowaniu aparatu na wzorcowy 0,9% roztwór NaCl; reometr cyfrowy typu stożek-platek DV-III Brookfield, wersja 3.0, wraz z programem Rheocalc for Windows; stalagmometr typu Tropfen Wasser firmy Medingen Seitz Freitag; przyrząd wielofunkcyjny – Multifunction Meter CX-501 Elmetron z czujnikiem temperatury typ CT2B-121, czujnikiem konduktometrycznym Eurosensor EPS-2ZE, elektrodą zespoloną pH typ ERH-111; membrana dializacyjna – Tomofan.

Metody badawcze

W celu przygotowania vehiculów odtworzono składy kropli do oczu z różnymi substancjami pomocniczymi (bez uwzględnienia substancji leczniczej). Składy recepturowe jednostki objętościowej (100 cm³) vehiculów dla kropli do oczu oparte na 0,9% roztworze NaCl przedstawiono w tabelach 1 i 2. Następnie wykonano analogicznie preparaty w połączeniu z DNa. Formy aplikacyjne z DNa określono w nazewnictwie dopiskiem DNa, np. V_{44DNa}.

Wartości pH badanych składów zmierzono metodą potencjometryczną w temperaturze 20°C, zgodnie z zaleceniami FP VII [9]. Ze względu na obszerność zakresu badań w tabeli 3 zamieszczono wyniki pomiarów pH składów o najkorzystniejszych parametrach fizykochemicznych.

Wartości osmolarności (π) badanych składów zmierzono metodą krioskopową, po wystandaryzowaniu na wzorcowy 0,9% roztwór NaCl zgodnie z zaleceniami FP VII [9]. Wartości osmolarności (π) składów o najkorzystniejszych parametrach fizykochemicznych przedstawiono w tabeli 3.

Pomiary lepkości (η) vehiculów dla kropli do oczu i ich form aplikacyjnych z DNa przeprowadzono zgodnie z opisem zamieszczonym w publikacjach Ferguson, Kembłowskiego oraz Kołodziejkiej i wsp. [10,

Tabela 1. Recepturowy skład jednostki objętościowej (100 cm³) vehiculów dla kropli do oczu bez zawartości dekspantenolu*

Numer vehiculum	Substancja pomocnicza				
	Wielkocząsteczkowa		Solubilizator 0,01%		
	MH Tylose 300 0,25%	Methocel MC 400 0,25%	Tween 80	Pluronic F-68 F-108	Synperonic P-85
V ₁₍₀₎					
V ₂				+	
V ₃					+
V ₄					+
V ₅₍₀₎	+				
V ₆	+			+	
V ₇	+			+	
V ₈	+				+
V ₉₍₀₎		+			
V ₁₀		+		+	
V ₁₁		+		+	
V ₁₂		+			+
V ₁₃₍₀₎			+		
V ₁₄			+	+	
V ₁₅			+	+	
V ₁₆			+		+
V ₁₇₍₀₎	+		+		
V ₁₈	+		+	+	
V ₁₉	+		+	+	
V ₂₀	+		+		+
V ₂₁₍₀₎		+	+		
V ₂₂		+	+	+	
V ₂₃		+	+	+	
V ₂₄		+	+		+

(0) składy bez solubilizatorów z grupy Pluroników,
* stężenie NaCl=0,9%

11, 12]. Wartości lepkości (η) składów o najkorzystniejszych parametrach fizykochemicznych przedstawiono w **tabeli 3**.

Wartości napięcia powierzchniowego (σ) dla vehiculów i przewidywanych form aplikacyjnych z DNA wyznaczono metodą stalagmometryczną. Pomiary przeprowadzono zgodnie z Polską Normą [13]. Wartości napięcia powierzchniowego (σ) składów o najkorzystniejszych parametrach fizykochemicznych zamieszczono w **tabeli 3**.

Wartości krytycznego stężenia micelnego (cmc) wyznaczono analizując wartości przewodnictwa elektrycznego roztworów w funkcji czasu (t), analogicznie jak w publikacji Zawadzkiej [14].

Wyznaczone wartości cmc umożliwiły wyliczenie micelnego poziomu równowagi hydrofilowo-lipofilowej (HLB_{cmc}) wg Lina, Daviesa i Griffina oraz termodynamicznego potencjału tworzenia miceli (ΔG_m^0) z zależności podanych w publikacjach Nachajskiego, Zgody i wsp. [15, 16]. Termodynamiczny potencjał tworzenia miceli (ΔG_m^0) umożliwia określenie trwałości i stabilności solubilizowanej substancji leczniczej.

Wartości krytycznego stężenia micelnego (cmc), micelnego poziomu równowagi hydrofilowo-lipofilowej HLB_{cmc} wg Lina, Daviesa i Griffina oraz termodynamicznego potencjału tworzenia miceli (ΔG_m^0) zebrano w **tabeli 4**.

Oznaczono szybkość dyfuzji strumienia jonów z kropli do oczu zawierających DNA przez membranę dializacyjną do kompartmentu zewnętrznego (woda). Pomiary przeprowadzono metodą konduktometryczną, analogicznie jak w publikacji Kołodziejkiej [17].

Efektywne stężenie terapeutyczne oznaczono analizując profile krzywych dyfuzji. Szybkość powyższego procesu prześledzono, badając zależność między przewodnictwem wodnego roztworu λ [μS], a czasem ekspozycji t [s]. Profile krzywych dyfuzji strumienia jonów z kropli do oczu zawierających diklofenak sodu (o najkorzystniejszych parametrach fizykochemicznych) przez membranę dializacyjną (Tomofan) do kompartmentu zewnętrznego (wody) przedstawiono na **rycynie 1**. Liczbowe wartości współczynnika (a) i (b) równania linii prostej zerowego rzędu i współczynnika determinacji (R^2) zestawiono w **tabeli 5**.

Dyskusja

Wartości pH wszystkich badanych składów recepturowych mieszczą się w zalecanych dla kropli do oczu granicach pH 3,5–8,5 [9, 18]. Większość zbliżona jest do pH płynu łzowego (7,0–7,4).

Dla większości badanych składów kropli do oczu wartości osmolarności (π) mieszczą się w optymalnym zakresie 280–300 mOsm/dm³, odpowiadającym osmolarności płynów tkankowych [13].

Wartości liczbowe lepkości (η) badanych roztworów zbliżone są do lepkości płynu łzowego. Według

Tabela 2. Recepturowy skład jednostki objętościowej (100cm³) vehiculów dla kropli do oczu z zawartością 0,15% dekspantenolu*

Numer vehiculum	Substancja pomocnicza				
	Wielkocząsteczkowa		Solubilizator 0,01%		
	MH Tylose 300 0,25%	Methocel MC 400 0,25%	Tween 80	Pluronic F-68 F-108	Synperonic P-85
V ₂₅₍₀₎					
V ₂₆				+	
V ₂₇					+
V ₂₈					+
V ₂₉₍₀₎	+				
V ₃₀	+			+	
V ₃₁	+				+
V ₃₂	+				+
V ₃₃₍₀₎		+			
V ₃₄		+		+	
V ₃₅		+			+
V ₃₆		+			+
V ₃₇₍₀₎			+		
V ₃₈			+	+	
V ₃₉			+		+
V ₄₀			+		+
V ₄₁₍₀₎	+		+		
V ₄₂	+		+	+	
V ₄₃	+		+		+
V ₄₄	+		+		+
V ₄₅₍₀₎		+	+		
V ₄₆		+	+	+	
V ₄₇		+	+		+
V ₄₈		+	+		+

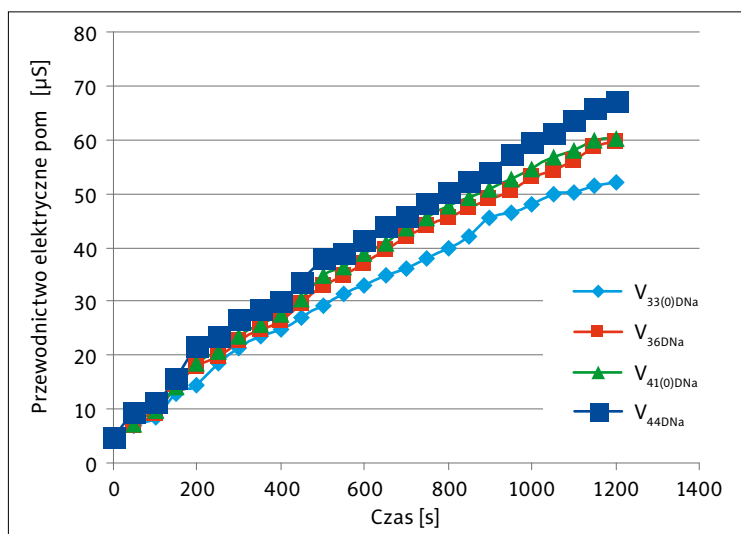
(0) składy bez solubilizatorów z grupy Pluroników,
* stężenie NaCl=0,9%

Tabela 3. Parametry fizykochemiczne wybranych składów kropli do oczu z DNA

Numer vehiculum	pH	Osmolarność π [mOsm/dm ³]	Lepkość η [mPa · s]	Napięcie pow. σ [mN/m]
V _{36DNA}	6,97	290	2,12	48,32
V _{44DNA}	6,89	300	2,36	51,28

Tabela 4. Liczbowe wartości krytycznego stężenia micelnego (cmc), micelnego poziomu równowagi hydrofilowo-lipofilowej (HLB_{cmc}) oraz termodynamicznego potencjału tworzenia miceli (ΔG_m^0) wybranych składów kropli do oczu z DNA

Numer vehiculum	$cmc \cdot 10^{-4}$ [mol/dm ³]	HLB_{cmc}			ΔG_m^0 [kJ/mol]
		wg Lina	wg Daviesa	wg Griffina	
V _{36DNA}	0,16	16,06	3,67	8,06	-27,36
V _{44DNA}	0,21	16,22	17,04	9,86	-26,69



Rycina 1. Szybkość dyfuzji strumienia jonów z kropli do oczu z DNA przez membranę dializacyjną do kompartmentu zewnętrznego (woda)

jednych autorów wartość ta wynosi 1,02–1,9 mPa · s, a według innych 1,3–5,9 mPa · s [3, 14]. Wszystkie vehicula i ich formy aplikacyjne z DNA ze względu na prawidłowe wartości lepkości, nie przekraczających 20 mPa · s mogą być stosowane jako preparaty okulistyczne [19].

Prawie wszystkie liczbowe wartości napięcia powierzchniowego (σ) mieszczą się w optymalnych granicach 46–57 mN/m, które odpowiadają wartościom fizjologicznym.

Wyznaczone liczbowe wartości termodynamicznego potencjału tworzenia miceli (ΔG_m^0) badanych formułacji, do których wprowadzono kopolimery blokowe typu Pluronic, a także Tween 80 mieszczą się w granicach –27,36 do –26,69 kJ/mol. Zakres wartości (ΔG_m^0) świadczy o dużej trwałości powstałego adduktu, a ponadto jest zbliżony do układu naturalnego.

Analizując podstawowe parametry farmakopealne właściwe dla badanej postaci leku (tabela 3 i 4) wytypowano skład recepturowy V_{36DNA} i V_{44DNA} z zawartością DNA, które przy wysokiej stabilności układu micelnego posiadają określone, zawarte w optymalnych granicach wartości pH, osmolarności (π), lepkości (η) i napięcia powierzchniowego (σ). Charakteryzowały się one także największą dostępnością farmaceutyczną substancji leczniczej. Uwalnianie jonów z tych składów następowało najszybciej. Stałe szybkości wynosiły odpowiednio dla V_{36DNA} $2,24 \cdot 10^{-2} \text{ mol} \cdot \text{l}^{-1} \cdot \text{s}^{-1}$ i dla V_{44DNA} $2,48 \cdot 10^{-2} \text{ mol} \cdot \text{l}^{-1} \cdot \text{s}^{-1}$.

Tabela 5. Liczbowe wartości współczynników a i b równania linii prostej zerowego rzędu $y=a+bx$, opisującego dyfuzję strumienia jonów z wybranych składów kropli do oczu z DNA

Numer vehiculum	a	b	R ²
V_{36DNA}	1,4906	0,0224	0,9886
V_{44DNA}	2,3319	0,0248	0,9889

Składy recepturowe wytypowanych form aplikacyjnych:

- V_{36DNA}
DNA 0,1% (1,0 g/l)
NaCl 0,9% (9,0 g/l)
Methocel MC 400 0,25% (2,5 g/l)
Synperonic P-85 0,01% (0,1 g/l)
Dexpanthenol 0,15% (1,5 g/l)
- V_{44DNA}
DNA 0,1% (1,0 g/l)
NaCl 0,9% (9,0 g/l)
MH Tylose 300 0,25% (2,5 g/l)
Synperonic P-85 0,01% (0,1 g/l)
Tween 80 0,01% (0,1 g/l)
Dexpanthenol 0,15% (1,5 g/l).

Wnioski

- Po przebadaniu roztworów z substancją o działaniu regeneracyjnym dekspantenolem, zawierających polimer bioadhezyjny metylocelulozę (MH Tylose 300 i Methocel MC 400) najkorzystniejsze parametry fizykochemiczne wykazały formy aplikacyjne z diklofenakiem sodu, w których jako solubilizatora użyto Synperonic P-85.
- Zastosowany polimer bioadhezyjny, a także Synperonic P-85 w badanych składach wywarły korzystny wpływ na dostępność farmaceutyczną substancji biologicznie czynnej.
- Zawartość dekspantenolu w większości badanych składów formułacyjnych wpływa na polepszenie parametrów fizykochemicznych.

Otrzymano: 2009.06.26 · Zaakceptowano: 2009.08.10

Piśmiennictwo

1. Pojda S.M.: Kontaktol. i Opt. Okul. 2001, 2, 71.
2. Świtka-Więcławska I., Kęćcik D.: Klinika Oczna. 2006, 108, 475.
3. Stefański P.: Farm. Pol. 1991, 47, 383.
4. Lipiec E., Gratek M., Niwald A.: Kontaktol. i Opt. Okul. 2004, 1, 26.
5. Kański J.: Okulistyka Kliniczna, Wrocław 1997.
6. Stephen C., Pflugfelder M.D.: Focal Points. 2006, 24 (5) 2.
7. Ambroziak A.M., Szaflik J., Zaleska-Żmijewska A.: Okulistyka. 2005, 4, 50.
8. Zaleska-Żmijewska A., Szaflik J., Ambroziak A.M.: Okulistyka. 2005, 4, 59.
9. Farmakopea VII, Tom I. PTFarm, Warszawa 2006.
10. Ferguson J., Kembłowski Z.: Reologia stosowana płynów, Wydawnictwo Marcus s.c., Łódź 1995.
11. Kembłowski Z., Kiljański T.: Reologia w przetwórstwie tworzyw sztucznych, Wydawnictwo Naukowo-Techniczne, Warszawa 2001.
12. Kołodziejska J., Berner-Strzelczyk A.: Pol. J. Cosmetol. 2004, 4, 272.
13. Polska Norma PN-90/C-04809 eq ISO 304 i 6889 UKD 661, 185: 532, 612, 4/613.
14. Zawadzka E.: Pol. J. Cosmetol. 2000, 1, 35.
15. Nachajski M.J., Zawadzka E., Zgoda M.M.: Pol. J. Cosmetol. 2003, 2, 140.
16. Zgoda M.M., Karczewski T.: Diagn. Lab. 1993, 29, 163.
17. Kołodziejska J., Zgoda M.M.: TSPK. 1997, 41, 503.
18. The United States Pharmacopeia 29 The National Formulary 24. The States Pharmacopeial Convention, Inc. 2005.
19. Jachowicz R.: Receptura apteczna, PZWL, 2006.