



Přehled očních lékových forem

Lukáš Láznicka¹, Zdeňka Šklubalová²

¹Nemocniční lékárna, Fakultní nemocnice Královské Vinohrady, Praha

²Univerzita Karlova, Farmaceutická fakulta v Hradci Králové, Katedra farmaceutické technologie

Při léčbě a prevenci očních onemocnění jsou většině pacientů podávány konvenční lékové formy, zejména oční kapky a masti. Jejich nevýhodou je nízká biodostupnost léčiva a nutnost časté aplikace. Novým trendem ve vývoji očních přípravků je použití moderních pomocných látek a lékových forem, které zajistí vyšší biologickou dostupnost léčiva. Pouze několik moderních přípravků se však dostalo do běžné klinické praxe, další jsou předmětem klinických hodnocení.

Klíčová slova: oční přípravky, biodostupnost, lékové formy.

Overview of ophthalmic dosage forms

For the treatment and prevention of ocular diseases, most patients are treated with conventional drug delivery formulations such as eye drops or ointments. Their disadvantage is the low bioavailability of the drug and frequent application. The new trends in the development of ophthalmic preparations include the use of modern excipients and dosage forms to achieve higher bioavailability of the drug. However, only a few modern devices have come into common clinical practice while others are being investigated in clinical trials.

Key words: ophthalmic preparations, bioavailability, dosage forms.

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA: PharmDr. Lukáš Láznicka, lukas.laznicka@fnkv.cz
Nemocniční lékárna – oddělení přípravy léčiv, FNKV
Šrobárova 50, 100 34 Praha 10

Převzato z: Klin Farmakol Farm 2019; 33(1): 25–27
Článek přijat redakcí: 6. 2. 2019
Článek přijat k publikaci: 14. 4. 2019



Úspěšná terapie očních onemocnění závisí nejen na účinnosti samotné léčivé látky, ale i na její schopnosti procházet fyziologickými bariérami oka a udržet se zde po dobu dostatečnou k terapeutickému účinku. Tuto skutečnost výrazně ovlivňuje aplikační forma léčiva a frekvence jeho dávkování. V terapii očních chorob se uplatňuje lokální (topická), systémová i injekční aplikace.

Konvenční léčivé přípravky určené k topické aplikaci v oblasti předních partií oka zahrnují oční kapky, oční vody a polotuhé přípravky (masti a gely). Určitou „předlékovou“ formu představují prášky pro oční kapky a vody, které po rozpuštění nebo dispergaci složek ve vhodném vehikulu (obvykle voda na injekci) poskytují vlastní přípravek. Poslední skupinu reprezentují oční inserty, které představují oční terapeutické systémy s prodlouženým nebo modifikovaným uvolňováním. Ke klasickým očním přípravkům jsou v tomto článku přiřazeny také oční injekce a implantáty; obě tyto skupiny jsou lékopisně začleněny mezi parenterální přípravky (1).

Oční kapky

Oční kapky jsou sterilní vodné, případně olejové roztoky, emulze nebo suspenze. Baleny jsou do vzduchotěsných zabezpečených obalů, které jsou upraveny pro jednorázovou nebo opakovanou aplikaci. Kromě léčivé látky obsahují řadu pomocných látek k úpravě osmotických vlastností, viskozity, hodnoty pH, chránících před účinkem kyslíku (antioxidanty) a mikrobiální kontaminací (protimikrobní látky). U disperzních soustav je navíc nutné přidat látky stabilizující disperzní stav (viskozitní přísady, tenzidy).

Pokud jsou léčivé látky omezeně rozpustné ve vodě, používají se ve formě suspenze. Po aplikaci se suspendované částice kumulují v slzném vaku, odkud se postupným rozpouštěním uvolňují. Dochází tak nejen

k prodloužení účinku, ale také ke snížení nežádoucích účinků, protože léčivo se dostává do slzné tekutiny a tkáně postupně a v nižší dávce. Celková doba účinku se ale obtížně predikuje a kontroluje. Protože rohovka je silně inervovaná tkáň, musí být velikost částic v suspenzích pečlivě sledována. Je známo, že částice o velikosti 30–40 μm způsobí mechanické podráždění oka a jsou rychle odplaveny reflexně vyvolaným slzením, což snižuje biodostupnost léčiva. Velikost částic navíc také ovlivňuje fyzikální stabilitu přípravku. Lékopisem stanoveným postupem se mikroskopicky hodnotí přítomnost částic větších než 25 μm , jejichž počet je limitován. Pokud jsou však částice velmi malé, jsou odplaveny stejně rychle jako roztoky. Jako optimální se jeví velikost částic 10 μm (1, 2, 3). Příkladem úspěšně formulované komerčně dostupné suspenze s vysokou stabilitou, sníženými vedlejšími účinky a prodlouženým účinkem léčiva je Betoptic® S s obsahem betaxolol hydrochloridu, který je navázán na iontovýměnnou pryskyřici. Léčivo se po aplikaci postupně uvolňuje výměnou za sodné ionty slzní tekutiny. Viskozita je zvýšena přidavkem carbomeru, který svými mukoadhezivními vlastnostmi prodlužuje kontakt léčiva s povrchem oka a fyzikálně stabilizuje suspenzi (4).

Zástupcem emulzních očních kapek je přípravek Ikervis®, olejové emulzní kapky s obsahem ciclosporinu k terapii závažné keratitidy u pacientů se syndromem suchého oka, kde terapie umělými slzami nebyla úspěšná (5). Obecně lze však říci, že emulzní přípravky jsou využívány zřídka. Výjimkou jsou emulzní přípravky, které se objevily v poslední době a ve kterých jsou kapénky vnitřní fáze velmi malé (nanometry). Tyto nanoemulze obsahují kladně nabitě tenzidy a díky tomu vzniká iontová interakce se záporným nábojem mucinové vrstvy. Příkladem jsou kapky Cationorm® nebo Retaine MGD™ k terapii syndromu suchého oka (6).



I přes nevýhody nízké biodostupnosti léčiv (absorbováno je průměrně méně než 5 % léčiva) a nutnosti časté aplikace (pulzní profil účinku léčiva), patří oční kapky (především vodné roztoky) mezi nejoblíbenější topické oční přípravky. Jejich formulace je relativně jednoduchá, stejně jako výroba a většina pacientů nemá problémy s jejich aplikací. I tak je ale pacienty nutné o správné aplikaci při výdeji náležitě poučit. Zvýšení biodostupnosti může podpořit i pacient, pokud po aplikaci kapky zavře oko a provede na několik málo minut nasolakrimální okluzi (stažení slzných kanálků prsty). Výrazně se tak sníží odplavení přípravku z oka reflexním mrkáním a slzní drenáží. Nasolakrimální okluze se ale nedoporučuje pacientům trpícím syndromem suchého oka (2).

Polotuhé oční přípravky

Masti i gely prodlužují mnohonásobně kontaktní čas léčiva s rohovkou a zvyšují tak významně biologickou dostupnost. Technologicky se jedná o jednofázové přípravky, pokud je léčivo v základu rozpuštěné, nebo vícefázové přípravky, pokud je léčivo suspendováno nebo emulgováno. Mastovými základy bývají kombinace bílé vazelíny, tekutého a tvrdého parafínu, tuku z ovčí vlny, cetylalkoholu, cholesterolu nebo dalších emulgátorů. Vzhledem k citlivosti rohovky musí být základ pro aplikaci, tj. při 32 °C, měkký a dobře roztíratelný po povrchu oční bulvy (2).

Nevýhodou očních mastí je změna ostrosti vidění po aplikaci, variabilita aplikované dávky, která souvisí s obtížemi při aplikaci dávky, a riziko blokády slzných kanálků. Odstranění některých výše zmíněných nedostatků poskytuje aplikace gelových přípravků, jejichž základy tvoří hydrofilní polymery; výhodné jsou zejména polymery s mukoadhezivními vlastnostmi. Mukoadhezivní polymery vykazují adhezi na mucinovou

vrstvu oka díky různým fyzikálním a chemickým mechanismům, jako je například tvorba iontové vazby, tvorba vodíkových můstků nebo van der Waalsových vazeb, prolínání řetězců polymeru a mucinu atd., a tím zajistí prodloužení kontaktu s rohovkou a spojivkou. Vodné roztoky mukoadhezivních látek se pomalu rozpouštějí a jsou odplavovány slzami. Léčivé látky zůstávají v oku, dokud se mucinová vrstva neobnoví nebo přípravek není odstraněn mrkáním. Tím se zlepšuje biodostupnost a snižují se vedlejší účinky. Nejčastěji používanými polymery jsou deriváty celulózy (hypromelóza, methylcelulóza), polyvinylalkohol, karbomery a kyselina hyaluronová, která má navíc kromě lubrikačních vlastností i hojivý efekt (7, 8, 9). I gelové systémy vykazují určité nevýhody, z nichž jmenujme např. zvýšení odporu při pohybu očních víček, tvorbu krust a depozit, slzení a ovlivnění zrakového vnímání. Podobně jako u mastí bývá i dávkování variabilní. Jsou však obvykle měkčí, a navíc rohovku hydratují.

Novější přístup k úpravě viskozity očních přípravků je in situ gelace, kdy ke zvýšení viskozity dojde až po aplikaci na rohovku. V přípravku, který má povahu vodného roztoku s normální, případně jen velmi mírně zvýšenou viskozitou, se použijí takové polymerní látky, které vykazují fázovou změnu sol-gel. Během krátké doby po aplikaci přecházejí z kapalného stavu (sol) na vysoce viskózní gel, který vytváří na povrchu rohovky depo léčiva. K tomuto přechodu dochází vlivem teploty (methylcelulóza, poloxamer, xyloglukan), změnou pH (karbomery, polykarbofil) nebo reakcí s fyziologickými mono- a divalentními ionty (gelanová klovatina, alginát sodný). Výhodou je snazší zpracování, aplikace a dávkování přípravku (10). Komerční příklady zahrnují přípravek k terapii glaukomu Rysmon TG® nebo Timoptic-XE®, oba obsahují timolol, Visine unavené



oči® pro zvlhčení oka, TobraDex ST® s tombramycinem a dexamethasonem, či Carteol LP® s karteololem (2).

Oční inserty

Oční inserty jsou pevné sterilní jednodávkové přípravky určené k aplikaci do spojivkového vaku. Svým tvarem a velikostí musí být přizpůsobeny oku; vkládají se do dolního nebo horního spojivkového vaku. Základní struktura je tvořena matricí nejčastěji hydrofilního polymeru, nebo zásobníkem s léčivou látkou, který je potažen membránou řídící uvolňování léčiva. Rozpustná matrice je tvořena např. deriváty celulózy nebo odbouratelnými polymery, např. kolagenem. Příkladem nerozpustných matricových systémů jsou terapeutické měkké kontaktní čočky. Oční inserty využívající zásobníku s léčivem jsou např. osmotické systémy, které se po vyčerpání zásobníku musí z oka vyjmout. Dalším typem biodegradovatelných očních insertů jsou tzv. minitablety, formulované především z hydrofilních polymerů (deriváty celulózy), dále z chitosanu, karbomery nebo škrobu. Vyrábí se přímým lisováním podobně jako klasické tablety, jsou ovšem miniaturních rozměrů, v průměru 1–2 mm. Po aplikaci do spojivkového vaku rychle nabobtnají, vytvoří strukturu gelu, z které se léčivo postupně uvolňuje.

Jako oční insert je možné využít i měkké kontaktní čočky, které se sytí léčivem. Jejich širšímu použití brání zejména cena, problémy s uchováváním (vymývání léčiva při čištění) a riziko toxicity použitých protimikrobních látek. Rychlost uvolňování léčiva není možné kontrolovat, obvykle se uvolní rychle počáteční dávka a poté rychlost klesá, jak se zásoba léčiva postupně vyčerpává.

Výhody očních insertů jsou zejména v prodloužení doby působení léčiva, u řady z nich jeho uvolňování konstantní rychlostí, zvýšení biologické

dostupnosti, snížení systémové absorpce i počet aplikací. Mezi nevýhody patří zejména pocit cizího tělesa v oku, obtíže s aplikací a odstraněním, rizika ztráty z oka a vysoká cena (11, 12).

Oční injekce a implantáty

K léčení předního segmentu oka postačí i přes nízkou biologickou dostupnost topicky podávané lékové formy. Tento způsob aplikace však nedovoluje dosáhnout potřebných terapeutických hladin ve sklivci a zadním očním segmentu. Při topické aplikaci brání dostatečné absorpci omezená prostupnost hydrofobního epitelu rohovky a dynamická bariéra slz. Při systémové aplikaci omezuje průchod léčiva hematookulární bariéra. Nejčastější aplikační cestu tak představují nitrooční injekce, případně implantáty (2).

Nitrooční injekce můžeme rozdělit podle místa aplikace na periokulární a intraokulární. Periokulární dále dělíme na subkonjunktivální (pod spojivkovou), subtenonská (pod tenonskou kapsulu), retrobulbární (za oko) a peribulbární (vedle oka). Intraokulární aplikace reprezentuje zejména intravitreální (do sklivce) a suprachoroidální (do prostoru mezi cévnatkou a sklérrou). Výjimkou možné systémové léčby je tzv. fotodynamická terapie, kdy cestou cílení (targetingu) do oční tkáně aktivujeme injekčně podanou léčivou látku světlem určité vlnové délky (13).

Z pohledu aplikace a terapeutického účinku jsou tyto přípravky určeny k aplikaci do oka, ale vzhledem k injekční aplikaci nespádají pod lékopisnou kategorii Ocularia, ale musí splňovat požadavky lékopisného článku pro Parenterální přípravky (1).

Oční implantáty, podobně jako inserty, dělíme na odbouratelné nebo neodbouratelné, které musí být po vyčerpání léčiva z oka vyjmuty. Obsahují léčivé látky určené k dlouhodobé terapii diabetického makulárního edému



nebo chronické neinfekční uveitidy (fluocinolon acetonid, triamcinolon acetonid, dexamethason) a k terapii cytomegalovirové retinitidy s obsahem gancikloviru. Příkladem odbouratelného intravitreálního implantátu je přípravek Ozurdex®, který je registrován v ČR. Obsahuje 700 mikrogramů dexamethasonu v matrici z polyglaktinu složeného ze stejného poměru kyseliny polymléčné (PLA) a polyglykolové (PGA). Matrice přípravku Ozurdex® se hydrolyzou pomalu rozkládá na kyselinu mléčnou a kyselinu glykolovou a poté dále degraduje na oxid uhličitý a vodu. Aplikuje se speciálním injektorem pacientům s makulárním edémem a zánětem zadního segmentu oka (neinfekční uveitida). V první fázi uvolňování se během dvou měsíců nastaví terapeutická hladina, která je během druhé fáze zhruba po 6 měsících udržovaná konstantní rychlostí uvolňování léčiva kinetikou 0. řádu (14).

Klasické oční injekce k terapii zadních očních segmentů vyžadují relativně častou aplikaci, která s sebou nese riziko vzniku zánětu a dalších komplikací, zejména odchlípení sítnice, zvýšení nitroočního tlaku, katarakty aj. Navíc je injekční aplikace spojena se značným stresem pro pacienta. Snahou vědců a firem je tedy vyvinout depotní preparáty nebo navrhnout přípravky založené na využití lékových mikroforem (např. lipozomy). V současné době jsou nejčastěji používané injekce monoklonálních protilátek s delším biologickým poločasem v terapii zejména neovaskulární formy věkem podmíněné makulární degenerace a diabetického makulárního edému, tzv. anti-VEGF terapie. Jedná se o přípravky Lucentis® (ranibizumab) a Eylea® (aflibercept) aplikované formou intravitreální injekce jednou za 4–8 týdnů (2, 15).

Zajímavým injekčním přípravkem je Mydrane®, který obsahuje kombinaci tří léčiv: tropikamidu, který zajišťuje dilataci zorničky, fenylefrinu, který jeho efekt svým vazokonstrikčním účinkem podporuje, a lidokainu, který působí anesteticky. Přípravek je stabilizován přísadou fosfátového pufru a aplikuje

se do přední oční komory před operací katarakty (16). Dalším injekčním přípravkem je Aprokam® s obsahem antibiotika cefuroximu, který se aplikuje intraokulární injekcí do přední komory oka jako profylaxe pooperační endoftalmitidy po operaci šedého zákalu (17).

Při fotodynamické terapii je do cílových tkání pomocí vhodných nosičů (např. lipozomy, micely) dopravena fotosenzitivující látka, která po aktivaci světlem určité vlnové délky produkuje kyslíkové radikály. Ty následně selektivně poškodí proliferující buňky neovaskularizace bez poškození okolní tkáně. V ČR je registrovaný lipozomální přípravek Visudyne™, který je určen k léčbě věkem podmíněné makulární degenerace. Obsahuje účinnou látku verteporfin ze skupiny porfyrinů, které jsou strukturálně odvozené od molekuly chlorofylu. Jedná se o lyofilizovaný přípravek, který se po rekonstituci ve 30 ml roztoku podává 10minutovou intravenózní infuzí. Následuje světelná aktivace krátkým osvitom oční tkáně studeným červeným světlem o vlnové délce 689 nm za 15 minut od začátku aplikace infuze. Pacienti kromě očních nežádoucích účinků (rozmazané, neostře vidění, fotopsie, snížení zrakové ostrosti) se minimálně na 48 hodin nesmí vystavovat přímému slunečnímu záření a intenzivnímu osvětlení v místnostech pro zvýšenou fotosenzitivitu (18, 19, 20).

Závěr

Přes všechny výhody moderních terapeutických systémů jsou klasické oční přípravky, přestože nemají ideální biodostupnost a profil uvolňování, výrobci preferovány. Přes 90 % všech očních přípravků tvoří vodné roztoky, suspenze a masti. Jejich výhodou je dobře prostudovaná cesta aplikace, jednoduchá výroba, snadná aplikace a nízká cena. Budoucí vývoj v oblasti očních přípravků však velmi pravděpodobně povede ke zvyšování biodostupnosti léčiv a jejich kontrolovanému uvolňování (2, 21).



LITERATURA

1. Ministerstvo zdravotnictví ČR. Český lékopis 2017. Praha: Grada Publishing; 2017
2. Šklubalová Z, Vraníková B. Oční přípravky: (ocularia, ophthalmica). Praha: Maxdorf, 2018. Jessenius.
3. Baranowski P, Karolewicz B, Gajda M, Pluta J. Ophthalmic drug dosage forms: characterisation and research methods. ScientificWorldJournal. 2014; 2014: 861904.
4. Yarangümeli A, Kural G. Are there any benefits of Betoptic S (betaxolol HCl ophthalmic suspension) over other beta-blockers in the treatment of glaucoma? Expert Opin Pharmacother. 2004; 5(5): 1071–1081.
5. Mikro-verze AISLP–2019. Dostupné ke dni 3. 1. 2019. Souhrn SPC Ikervis.
6. Lallemand F, Daull P, Benita S, Buggage R, Garrigue JS. Successfully improving ocular drug delivery using the cationic nanoemulsion, Novasorb. Journal of Drug Delivery. 2012.
7. Ludvig A. The use of mucoadhesive polymers in ocular drug delivery. Adv. Drug Del. Rev. 2005; 57(11): 1595–1639.
8. Gajdziok J, Vetchý D. Mukoadhezivní polymery v lékových formách. Chem Listy. 2012; 106: 632–638.
9. Rah, MJ. A review of hyaluronan and its ophthalmic applications. Optometry – Journal of the American Optometric Association. 2011, 82(1): 38–43.
10. Šklubalová Z. In situ gelující polymery pro oční kapky. Čes Slov Farm. 2005; 54(1): 4–10.
11. Christian JF, Marlies G, van den Biggelaar JH, Nuijts RM. Topical drug delivery devices: A review. 2018; 168: 149–160.
12. Nisha S, Deepak K. An insight to ophthalmic drug delivery system. International Journal of Pharmaceutical Studies Research. 2012; 3(2): 9–13.
13. Rajasekaran A, Kumaran KSGA, Preetha JP, Karthika K. A comparative review on conventional and advanced ocular drug delivery formulations. International Journal of PharmTech Research. 2010; 2(1): 668–674.
14. Ozurdex. Dostupné ke dni 3. 1. 2019 z: www.ozurdex.com
15. Masteiková R. Aplikační systémy pro léčení onemocnění vnitřního oka. Prakt Lékáren. 2005; 1(2): 100–102.
16. Mikro-verze AISLP–2019. Dostupné ke dni 5. 1. 2019. Souhrn SPC Mydrane inj sol.
17. Mikro-verze AISLP–2019. Dostupné ke dni 5. 1. 2019. Souhrn SPC Aprokam 50 mg inj plv sol.
18. Suchopár J, Valentová Š, ed. Compendium – léčiva používaná v podmínkách ČR. 5. vyd. Praha: Panax, 2018.
19. Zimčík P, Miletín M. fotodynamická terapie jako nová perspektivní metoda léčby nádorových onemocnění II. Přehled fotosenzitizérů. Čes Slov Farm. 2004; 53(6): 271–279.
20. Mikro-verze AISLP–2019. Dostupné ke dni 5. 1. 2019. Souhrn SPC Visudyne.
21. Tangri P, Khurana S. Basics of ocular drug delivery systems. International Journal of Research in Pharmaceutical and Biomedical Sciences, 2011; 2(4): 1541–1552.