

Офтальмологические лекарственные формы и терапевтические системы

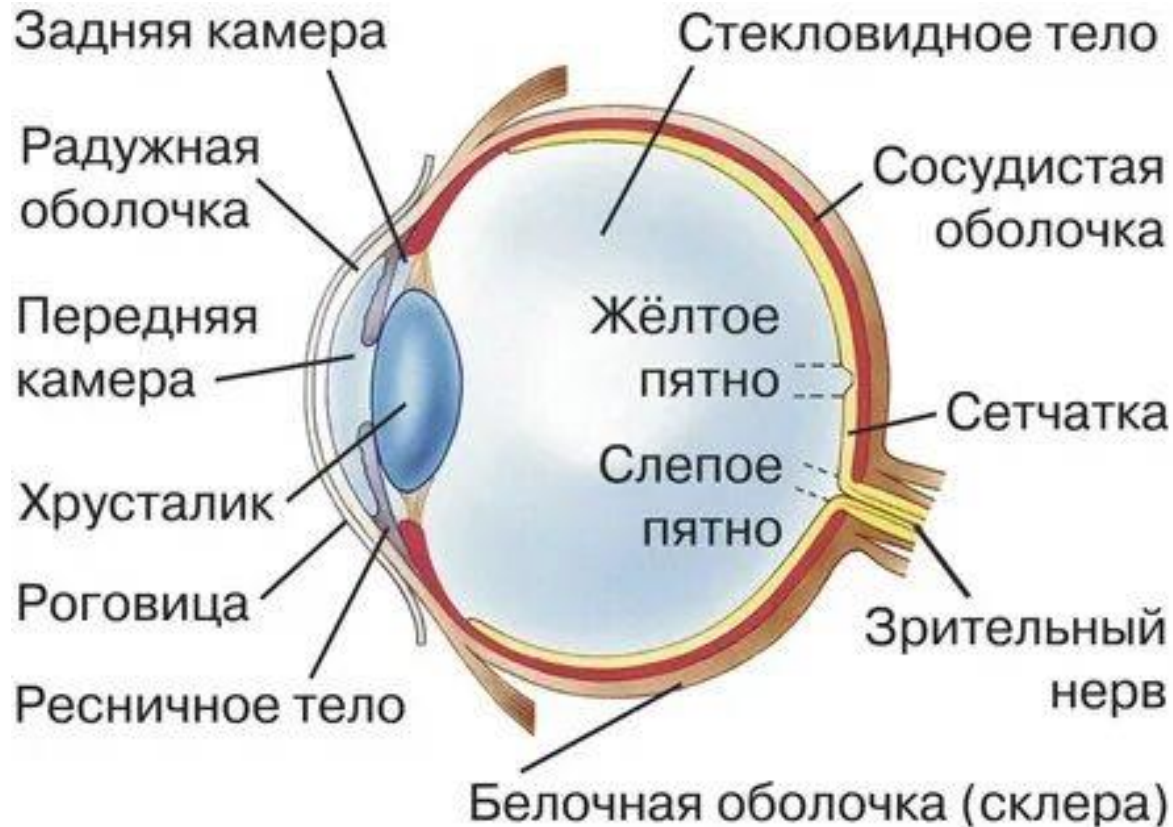
Лекция для студентов 5 курса
Института Фармации



План лекции

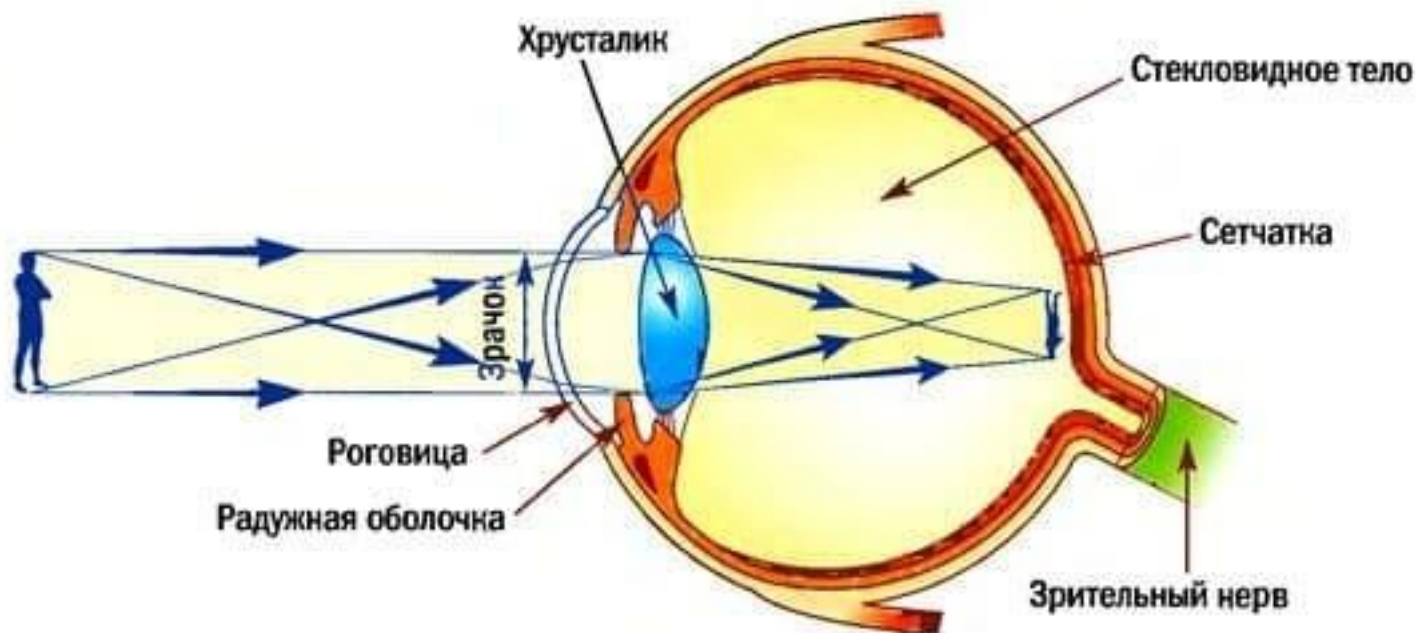
- Строение глаза
- Современные векторы разработки глазных лекарственных форм
- Особенности применения офтальмологических препаратов. Факторы, влияющие на всасывание ЛВ.
- Глазные ЛФ
- Упаковка глазных ЛФ

СТРОЕНИЕ ГЛАЗА



Человеческий глаз является сложным парным органом, который дает возможность получать большую часть информации об окружающем мире. Глаз каждого человека обладает уникальными характеристиками, но имеет особенности строения. Знание строения глаза позволяет понять, как работает зрительный анализатор.

Оптическая система глаза



Человеческий глаз является сложной оптической системой, обеспечивающей возможность зрения. Данная система имеет важные оптические структуры. Восприятие объектов внешнего мира обеспечивается функционированием светопроводящих и воспринимающих структур. Именно от состояния пропускающих, преломляющих, воспринимающих структур зависит четкость зрения.

- Слеза – функциональная жидкость, которая смазывает глазное яблоко и очищает его от раздражающих веществ. Она обеспечивает питание и насыщение кислородом роговицы, конъюнктивы, а также отвечает за остроту зрения. Химический состав слезы достаточно сложный, несмотря на то, что на 98% она состоит из воды.



- Объем слезной жидкости составляет 0.0007 см^3
- В тот момент, когда этот объем превышает 0.03 см^3 – слеза вытекает из глаза.
- Объем 1 капли глазных капель равен 0.05 см^3
- 80% ЛВ выводится немедленно, т.е. теряется, а оставшееся удаляется в последующие 7-10 минут



- Офтальмологические системы доставки ЛС контактируют со слезной жидкостью и тканями глазной поверхности.
- Низкомолекулярные соединения проникают через роговицу и конъюнктиву путем пассивной диффузии (трансцеллюлярно и/или парацеллюлярно). В конъюнктиву могут проникать соединения с молекулярной массой до 5 кДа, тогда как склера допускает прохождение макромолекул с молекулярной массой до 100 кДа



СОВРЕМЕННЫЕ ВЕКТОРЫ РАЗРАБОТКИ ГЛАЗНЫХ ЛФ

- Несмотря на широкий ассортимент офтальмологических ЛФ, перед современными исследователями стоит вопрос преодоления низкой биодоступности офтальмологических лекарственных препаратов (ЛП), которая составляет от 0,5 до 5 %.
- Причиной этого является непродолжительный контакт ЛФ с конъюнктивой глаза при инстилляции, сложная анатомическая структура глаза, малая абсорбирующая поверхность роговицы и пофильность эпителия, метаболизм, ферментация, связывание АФИ с белками, содержащимися в слезной жидкости, а также защитные механизмы: образование слез, мигание и поток вещества через носоглоточный канал

- В настоящее время на территории Российской Федерации зарегистрировано более 350 ЛП для применения в офтальмологии.
- Наибольшей популярностью пользуются жидкие лекарственные формы, они составляют 75,6%, причём 89% препаратов представлены в ЛФ капель,
- На долю твердых лекарственных форм приходится 13,3%,
- 11,1 % приходится на долю мягких ЛФ, из которых 19 % приходится на долю глазных гелей.

ГЛАЗНЫЕ КАПЛИ

- Глазные капли являются старейшей и наиболее распространенной глазной ЛФ. При инстилляции глазных капель ЛС быстро всасывается из конъюнктивальной полости, при этом всасывание зависит от его растворимости, концентрации (растворы с высокой концентрацией всасываются быстрее) и рН. Основными недостатками глазных капель являются непродолжительное воздействие на слизистую оболочку, эвакуация ЛФ со слизистой и большой расход ЛП.

Недостатки

- частые инстилляции глазных капель,
- микробное загрязнение при многократном использовании и как следствие возникновение сопутствующих заболеваний глаз, в первую очередь инфекционных,
- низкая терапевтическая эффективность лекарственного средства при инстилляции глазных капель,
- недостаточная комфортность при применении

Факторы, влияющие на всасывание лекарственных веществ

- При закапывании глазных капель лекарственное вещество быстро всасывается из конъюнктивальной полости, при этом всасывание зависит от его растворимости, концентрации (растворы с высокой концентрацией всасываются быстрее) и pH среды в месте применения.
- При местном применении скорость и степень всасывания ЛС зависят от многих факторов, среди которых можно выделить: время пребывания в конъюнктивальном мешке и слезной жидкости, покрывающей роговицу (чем дольше вещество находится в конъюнктивальном мешке, тем лучше оно всасывается), степень оттока через слезоотводящие пути, связывание с белками слезной жидкости, разрушение ферментами тканей и слезной жидкости, диффузию через конъюнктиву и роговицу.

ЛИПОСОМЫ

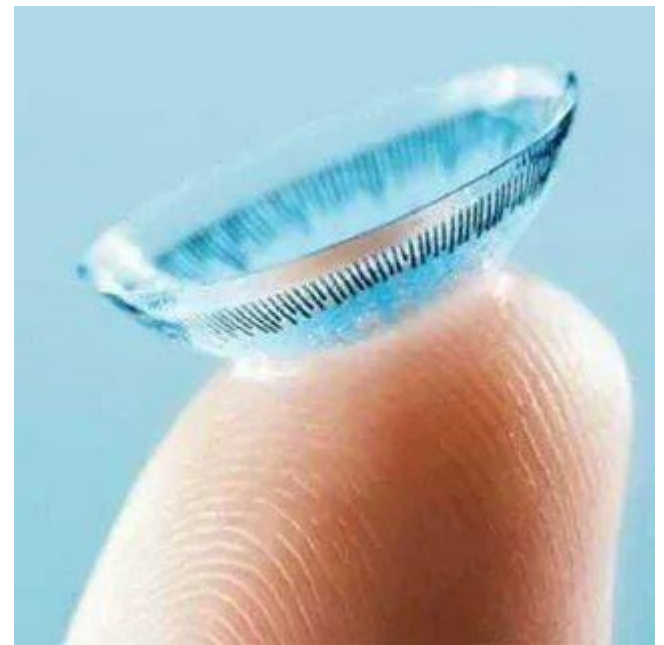
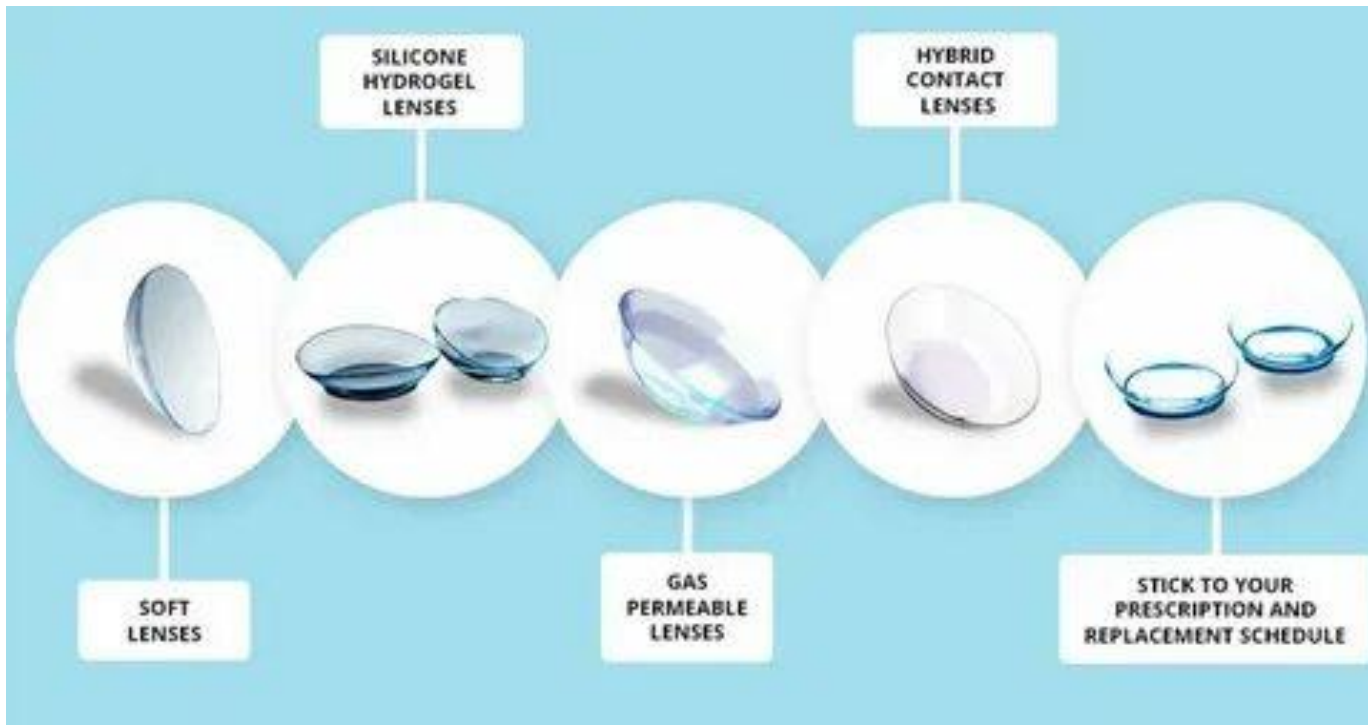
- Для увеличения биодоступности АФИ и защиты его от ферментов эпителия роговицы применяют также *липосомы*. Липосомы – сферические соединения, образующиеся в растворах АФИ и фосфолипидов, обычно состоящие, например, из фосфатидилхолина, стеариламина и различных концентраций холестерина или лецитина и α -L-дипальмитоилфосфатидилхолина.
- К преимуществам липосом относятся: биосовместимость, биоразлагаемость, амфифильные свойства и низкая токсичность.
- Эффективность доставки АФИ из липосом зависит от многих факторов, а именно: эффективности инкапсуляции, размера и заряда липосом, стабильности липосом в конъюнктивальном мешке и сродства к поверхности роговицы.

ГЛАЗНЫЕ МЯГКИЕ ЛФ

- Мягкие глазные ЛФ предназначены для нанесения на конъюнктиву (мази и кремы), а также на веки и роговицу (гели). Мягкие ЛФ используют в офтальмологической практике для обеспечения местного действия – ЛФ востребованы для создания препаратов антибиотиков и гормональных препаратов, противовирусных, противогрибковых средств, препаратов регенерирующего действия и т. д. К недостаткам этих ЛФ можно отнести временное снижение остроты зрения после их нанесения.

ГЛАЗНЫЕ ПЛЕНКИ

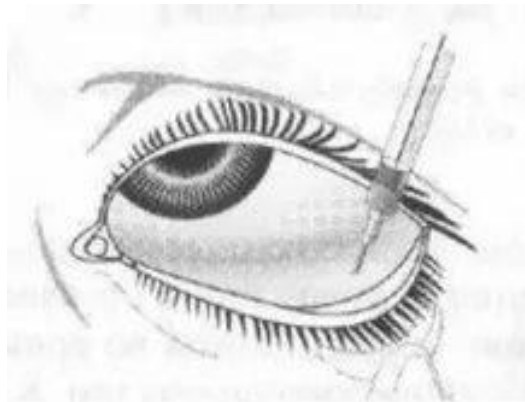
- Глазные пленки (*ocular inserts*) – общепринятый современными фармакопеями термин, объединяющий широкий ассортимент твердых ЛФ, предназначенных к введению в конъюнктивальную полость. В частности, к глазным пленкам относятся глазные линзы, коллагеновые экраны, глазные терапевтические системы.
- Глазные пленки менее восприимчивы к физиологическим защитным механизмам глаза, таким как отток через носоглоточный канал, способны оставаться в конъюнктивальном мешке на более длительный период по сравнению с традиционными жидкими и мягкими глазными ЛФ, более стабильны.



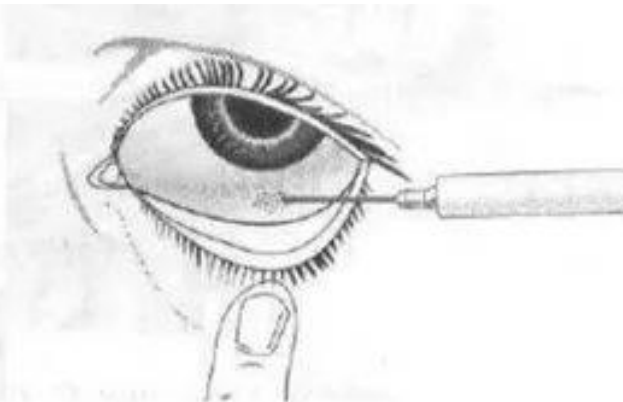
ГЛАЗНЫЕ ИНЪЕКЦИИ

Дополнительный путь введения лекарственных средств в офтальмологии – инъекции: подконъюнктивальные, парабульбарные и ретробульбарные. В особых случаях специалистами применяется введение лекарственных средств непосредственно в полость глазного яблока (в переднюю камеру или интравитреально). Как правило, количество вводимого препарата не превышает 0,5-1,0 мл.

Посредством инъекций вводят антибактериальные, противовоспалительные или вазоактивные медикаментозные средства. Подконъюнктивальные и парабульбарные инъекции показаны для лечения заболеваний и травм переднего отдела глаза (склериты, кератиты, иридоциклиты, периферические увеиты), ретробульбарные – при патологии заднего отрезка (хориоретиниты, невриты, гемофтальм).



Парабульбарная инъекция

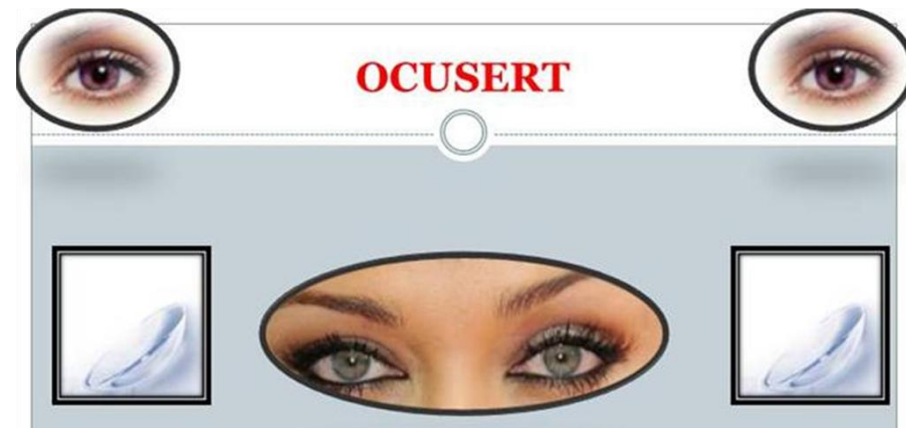


Субконъюнктивальная инъекция

Глазные терапевтические системы

Стратегии создания глазных терапевтических систем, которые были исследованы для решения проблем офтальмологических ЛФ, включают:

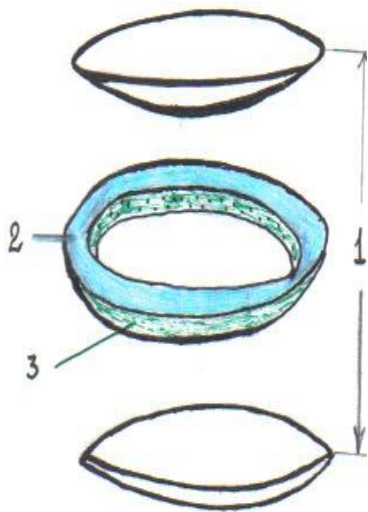
- Имплантаты, пришитые хирургическим путем
- Вставки (например, пробки для слезных точек)
- Инъекционные имплантаты
- Гидрогели
- Нано-/микрочастицы
- Липосомы
- Ионофорез
- Микроиглы
- УЗИ.



ГТС «Ocuser» (США) с пилокарпином, имеет преимущества:

- точность дозирования
- исключение попадания в глаз вспомогательных веществ
- стабильность рН слёзной жидкости
- обеспечение длительного действия во времени
- снижение числа введений до 1 раза в неделю
- снижение расхода вещества

Схема строения ГТС



1. мембрана, высвобождающая лекарство
2. резервуар с лекарственной субстанцией
3. окрашенный ободок

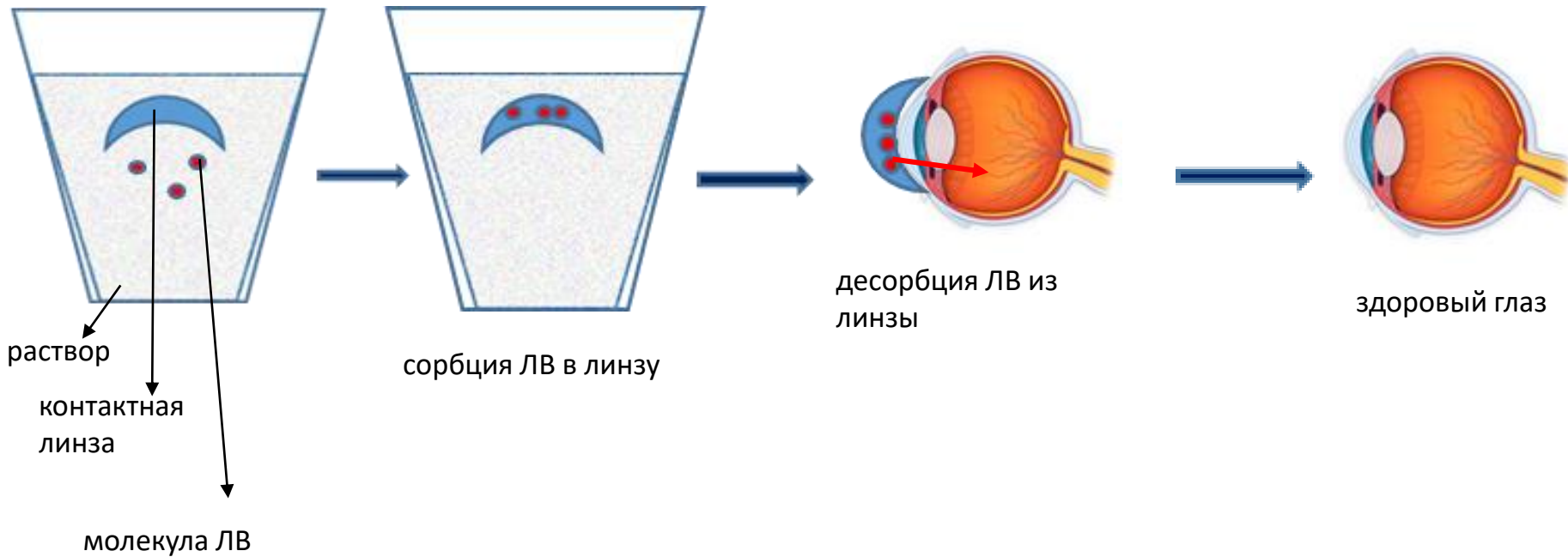
Высвобождение ЛВ в данной системе идёт через мембрану, которая регулирует скорость процесса в зависимости от своей поверхности и толщины.

Глазные терапевтические системы

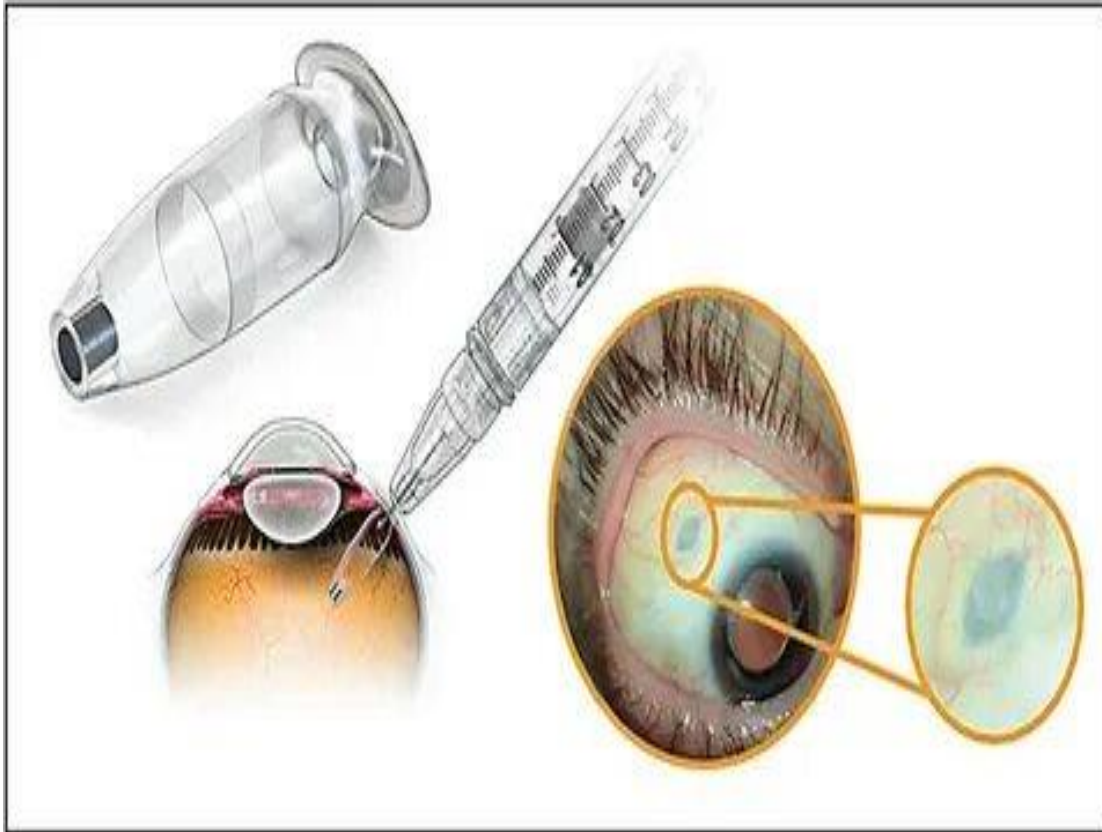
Для их изготовления применяются биорастворимые полимеры:

- Природные полимеры (желатин, пектин и пр.);
- Модифицированный крахмал;
- Производные целлюлозы;
- Производные акриловой кислоты.

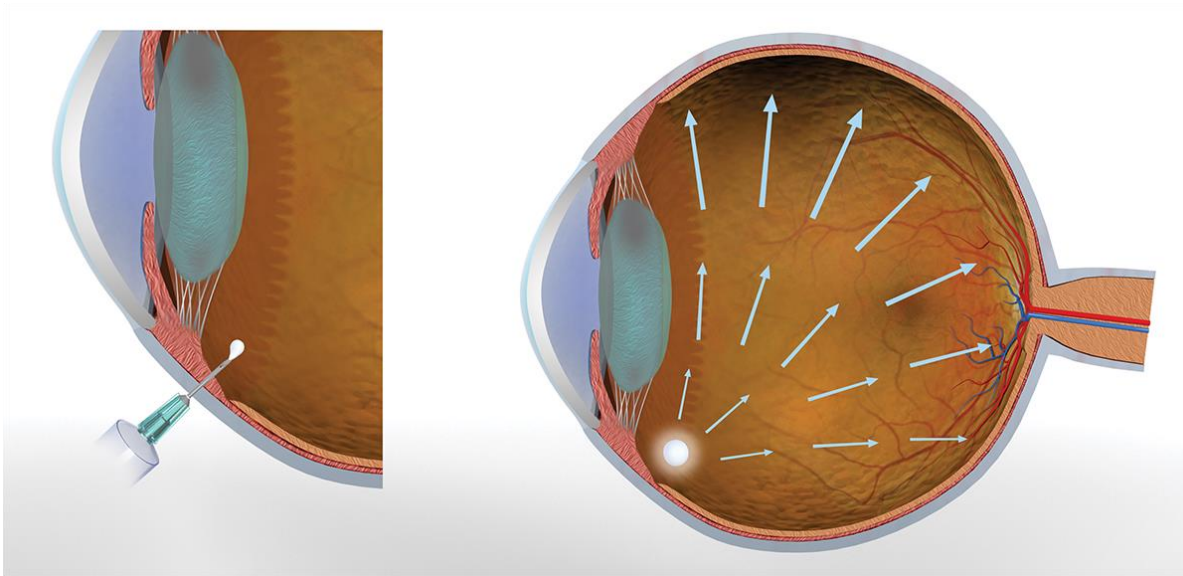




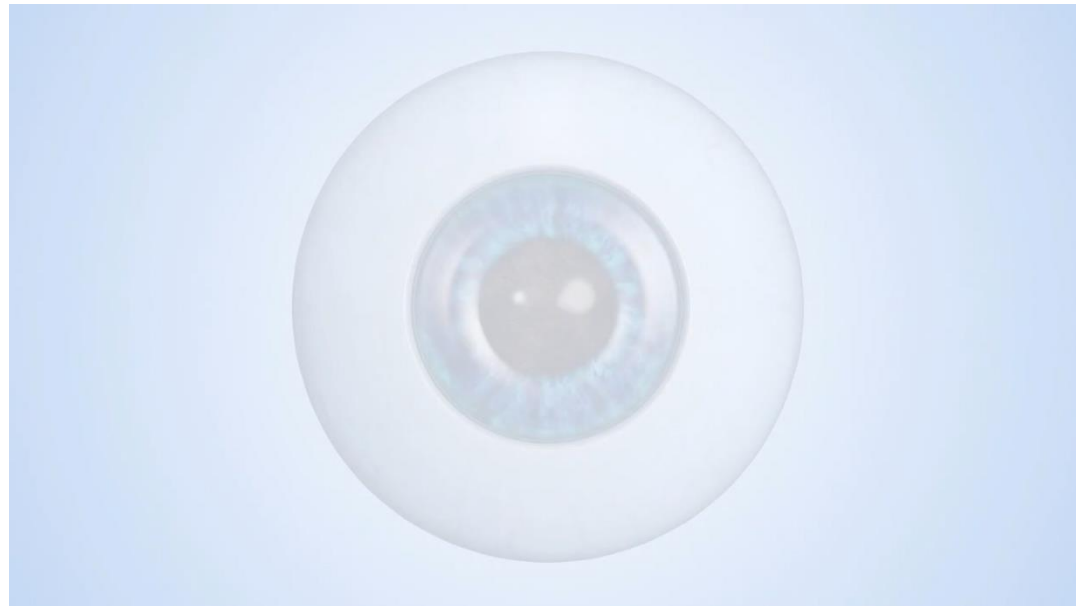
Биологические барьеры и более высокая скорость выведения лекарств в сочетании с традиционными подходами к составлению рецептов привели к плохой биодоступности для глаз как низкомолекулярных, так и высокомолекулярных терапевтических средств. Поэтому для лечения заболеваний глаз необходимы частые интравитреальные инъекции больших молекул (например, ранибизумаба) при лечении заболеваний задней части глаза или частые глазные капли малых молекул (например, латанопроста) при лечении заболеваний передней части глаза.



Создана наполняемая резервуарная система доставки лекарственных веществ с Ранибизумабом, она может поменять правила игры для ретинологов. Завершена вторая фаза исследования системы LADDER и ее результаты уже опубликованы. Наполняемая система - Port Delivery System (Genentech/Roche) возможно позволит уменьшить количество визитов пациента с неоваскулярной (влажной) формой макулодистрофии в клинику до двух раз в год - для контроля и добавления лекарства в резервуар. В настоящее время устройство проходит третью фазу исследования.



Тхакур Р., Джонс Д.,
«Биоразлагаемые
имплантаты для
устойчивой
внутриглазной
доставки малых и
больших молекул».
Журнал *ONdrugDelivery*,
выпуск 82 (январь 2018
г.), стр. 28–31.

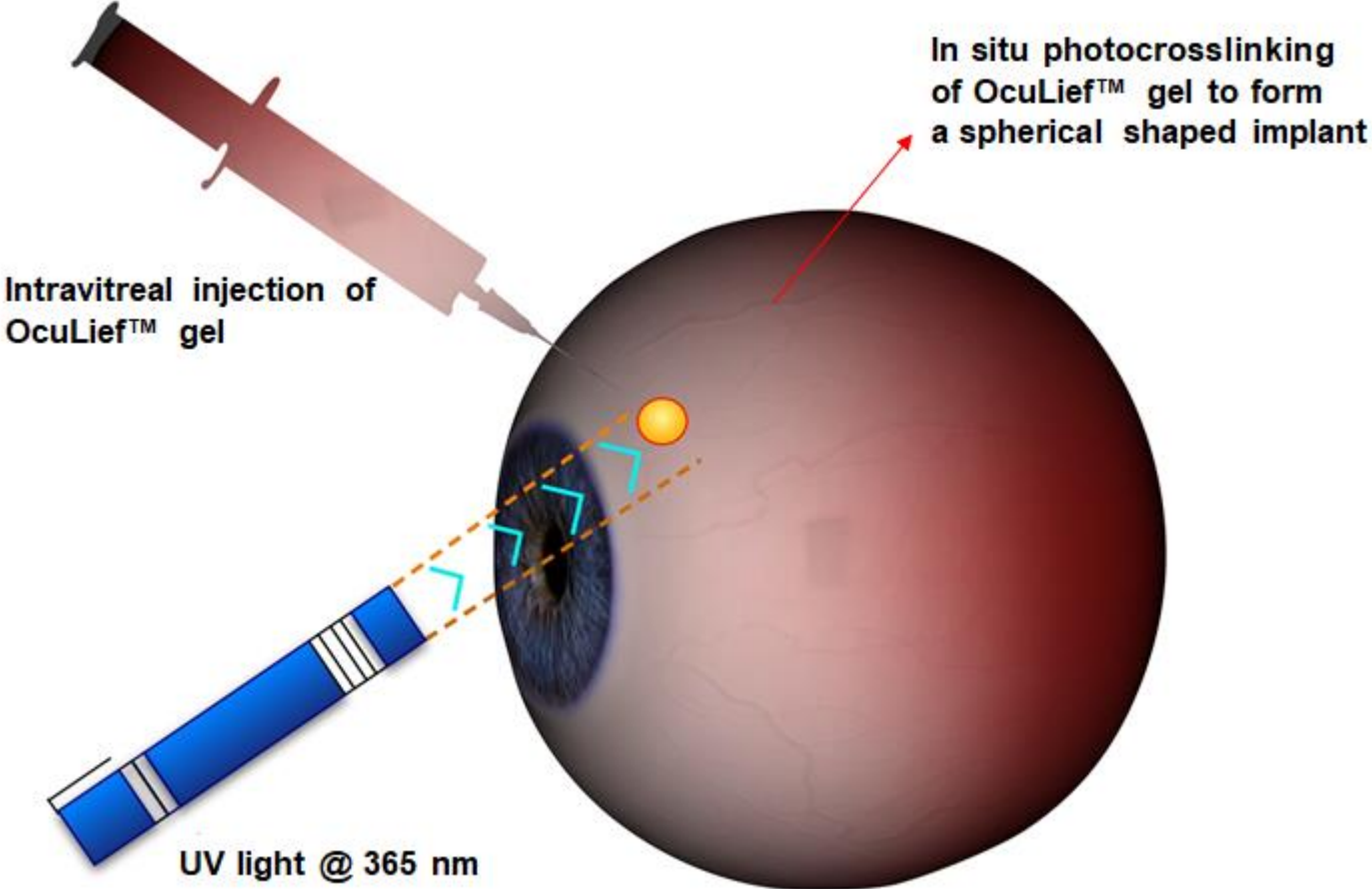


ТЕХНОЛОГИЯ РЕ-ВАНА

- Запатентованные технологии замедленного высвобождения лекарств Re-Vana, OcuLief™ и EyeLief™, обеспечивают доставку как малых, так и крупных молекул с широким спектром физико-химических свойств. Технологии включают в себя светочувствительные полимерные материалы, которые избирательно фотосшиваются для обеспечения индивидуальных профилей высвобождения для широкого спектра терапевтических средств при лечении различных глазных заболеваний. Платформы являются биоразлагаемыми и биосовместимыми по своей природе.

- Первая из двух технологий, OcuLief™, представляет собой светочувствительную инъекционную платформу на основе геля. OcuLief™ вводится интравитреально (с использованием обычных игл для подкожных инъекций) с последующим кратковременным воздействием УФ-излучения, чтобы вызвать фотосшивку in situ, приводящую к образованию фотосшитого имплантата.
- Вторая технология, EyeLief™, представляет собой предварительно сформированный фотосшитый имплантат. EyeLief™ разработан для обеспечения возможности внутриглазного введения для достижения устойчивой доставки выбранных терапевтических средств.

Схематическое изображение формирования имплантата OcuLief™ in situ.



ВИДЫ УПАКОВКИ ГЛАЗНЫХ ЛФ



- Многодозовые стеклянные и полимерные флаконы для глазных капель
- однодозовой упаковки, полученные из полимерных материалов по технологии BFS.
- Блистеры
- тубы



Заключение

- В настоящее время большая часть научных исследований по разработке офтальмологических систем доставки посвящена получению ЛФ, способных поддерживать постоянную концентрацию АФИ в ткани-мишени, обеспечивающих транспорт АФИ к ним. Это достигается использованием современных достижений в области нанотехнологий и химии полимеров. Получают жидкие и мягкие ЛФ с использованием липосом и наночастиц в качестве систем доставки, введением в состав различных пенетраторов. Активно разрабатываются и изучаются полимерные носители, такие как пленки, линзы и имплантаты. Развитие современных технологических подходов открывает новые возможности для терапии широкого круга офтальмологических заболеваний за счет снижения побочных эффектов, часто индуцируемых собственной токсичностью молекул ЛП, снижения частоты вводимой дозы и поддержания фармакологического профиля ЛП. Таким образом, использование современных офтальмологических систем доставки способно существенно ограничить применение инвазивных методов лечения.
- Поиск оптимальных решений для введения жидких глазных ЛФ, обеспечения их качества на протяжении всего срока годности продолжается и по-прежнему является актуальной задачей.

Вопросы для самоподготовки

- Строение глаза
- Факторы, влияющие на процесс биодоступности ЛВ из офтальмологических ЛФ
- Виды глазных лекарственных форм и их характеристика
- Упаковка глазных ЛФ

БЛАГОДАРЮ ЗА ВНИМАНИЕ!

