Klin. oczna 94: 42—43 (1992)

KRYSTYNA CZECHOWICZ-JANICKA, IRENA ROMANIUK, ANITA PIEKARNIAK, STANISŁAW GALANT, ELŻBIETA KAMIŃSKA i JANUSZ ROSIAK

Polimerowe wkładki do oka z kontrolowanym uwalnianiem leku

II. Wstępne badania wkładek inkorporowanych pilokarpiną

POLYMER OCULAR INSERTS WITH A CONTROLLED RELEASE OF DRUG. II. INITIAL EXAMINATION OF INSERTS INCORPORATED WITH PILOCARPINE

Presented are the results of observation of the release of pilocarpine by hydrogel inserts (received by radiation method) into the conjunctival sac of rabbits.

HASŁA: polimerowe wkładki do oka, ciągłe wprowadzanie leku do oka, pilokarpina

KEY WORDS: polymer ocular inserts, continous application of the eye drug, pilocarpine

POJAWIENIE się ostatnio różnych form leków pozwalających na przedłużenie ich działania świadczy o tym, jak istotne różnice w wynikach terapii stanowi stałe dostarczanie substancji leczniczej do organizmu, w odróżnieniu do stosowanej zwykle formy „jednorazowego impulsu". Pozwala to bowiem zmniejszyć jednorazową dawkę leku, zapewniając równocześnie wystarczający, stały jego dopływ. Ta forma leczenia okazuje się także przydatna w schorzeniach układu wzrokowego[4]; ze zrozumiałych względów preferowane są schorzenia chroniczne, zwłaszcza jaskra, stąd znane już formy leków przeciwjaskrowych jak Pilo-gel, Piloplex czy Ocusert[1—3, 5]. Leki inkorporowane w nierozpuszczalnej matrycy polimerowej (hydrożel) wykazują zmniejszoną szybkość uwalniania. Szybkość tę można regulować poprzez najrozmaitsze czynniki jak np.: skład i rodzaj kompozycji polimerowej, dawkę zaabsorbowanego leku, warunki napromieniania i inne. Optymalizacja tych czynników we wkładkach hydrożelowych inkorporowanych pilokarpiną była przedmiotem tej części naszych doświadczeń z polimerowanymi wkładkami do oczu.

MATERIAŁ I METODYKA

Do badań na zwierzętach zastosowano wkładki polimerowe, różnego kształtu i wielkości, w parach: z pilokarpiną i bez leku. Badania wykonano w 2 cyklach. W pierwszym cyklu założono 16 królikom rasy białej, różnej płci o wadze od 2,0 do 2,5 kg 32 wkładki hydrożelowe, okrągłe. Temu samemu królikowi do jednego oka zakładano wkładkę inkorporowaną pilokarpiną, do drugiego wkładkę tej samej wielkości i kształtu, ale bez leku. Przed założeniem każdą wkładkę moczono w kilku kroplach roztworu soli fizjologicznej przez 5 minut. Obserwacji dokonywano w 30 min, 4, 8 i 24 h od momentu założenia wkładki. W drugim cyklu zastosowano wkładki polimerowe podłużne o wymiarach 11,7 × 37 mm z prób 5P i 4P oraz wkładki owalne z prób 8P i 4P1. Badania wykonano w dwu seriach, w pierwszej założono 12 królikom rasy białej o wadze 2,0—2,5 kg do obu oczu 24 wkładki polimerowe: 8 wkładek owalnych zawierających pilokarpinę z prób 4P1 oraz 16 wkładek podłużnych zawierających pilokarpinę z prób 4P. W drugiej serii 32 wkładki założono 16 królikom rasy białej ważącym od 2,0 do 2,5 kg: 20 wkładek podłużnych z pilokarpiną prób 5P oraz 12 owalnych z pilokarpiną próby 8P. Przed nałożeniem wkładek moczono je w kilku kroplach płynu *Ringera* przez 7—10 min. Obserwacji dokonywano odpowiednio w 30 min, 4, 8, 24 i 48 h od momentu założenia wkładek do worka spojówkowego.

WYNIKI

W pierwszym cyklu badań stwierdziliśmy, że w 30 min od momentu założenia wkładki wszystkie one pozostawały w oczach królików. Wszystkie 16 wkładek inkorporowanych pilokarpiną spowodowało zwężenie źrenicy. Po 4 h brak było 10 wkładek (6 bez leku, 4 z pilokarpiną), jednak działanie leku trwało dalej, a różnica w szerokości źrenic była widoczna. W oczach z wkładką pilokarpinową źrenice były wyraźnie węższe. Po 8 h odnotowaliśmy już słabe działanie uwalnianej pilokarpiny, ale różnica w szerokości źrenic jeszcze była widoczna. Po 24 h nie stwierdziliśmy obecności wkładek hydrożelowych w workach spojówkowych królików, ani działania pilokarpiny na źrenice. Gałki oczne były spokojne, z niewielką ilością białawej wydzieliny. W drugim cyklu badań, w serii pierwszej stwierdzono, że na 24 założone wkładki po 30 min wszystkie one były obecne w workach spojówkowych, jak również zauważyć można było działanie pilokarpiny na źrenice. Po 4 h wszystkie wkładki były obecne w oku, działanie pilokarpiny wyraźne. Po 8 h nadal wszystkie wkładki w oczach, źrenice dość wąskie. Po 24 h stwierdzono jeszcze 6 wkładek w workach spojówkowych, nie zauważono jednak działania leku. Po 48 h nadal widoczne w worku spojówkowym 2 wkładki, gałki oczne wyraźnie zadrażnione. Wkładki usunięto (były to wkładki podłużne). W serii drugiej drugiego cyklu na 32 wkładki założone — w 30 min — wszystkie znajdowały się w workach spojówkowych, ale z 1 wkładki z prób 5P oraz z 2 wkładek z prób 8P nie nastąpiło uwolnienie leku (źrenice prawidłowej szerokości), w pozostałych oczach działanie leku wyraźne. Po 4 h obserwowano nadal działanie leku na źrenicę (z wyjątkiem tych oczu, gdzie od samego początku lek nie uwolnił się). Po 8 h brak było dalszych 5 wkładek, w pozostałych oczach działanie leku nadal było widoczne, źrenice wyraźnie węższe. Po 24 i 48 h lek przestał działać, źrenice były prawidłowej szerokości — natomiast 4 wkładki pozostały w workach spojówkowych, powodując zadrażnienie tych gałek. Wkładki usunięto (były to wkładki podłużne). W wyniku powyższych obserwacji należy stwierdzić, że próby z różnymi typami, tak pod względem kształtu, jak i składu chemicznego, wkładek hydrożelowych jako nośników leku doprowadziły do uzyskania optymalnego materiału biologicznego. Uzyskano wkładki hydrożelowe, w których czas uwalniania pilokarpiny przedłużył się do ponad 8 h, a kształt wkładek w znacznym stopniu wpłynął na czas ich obecności w worku spojówkowym. Wydaje się, że tak skonstruowana postać leku może być już zastosowana do badań klinicznych u chorych na jaskrę. Powinno się jednak dążyć, dla dobra eksperymentu, do skonstruowania takiej wkładki hydrożelowej, ażeby utrzymywała ona działanie leku przez 24 h.

Z Kliniki Okulistycznej CMKP w Warszawie, kierownik: prof. dr med. *Krystyna Czechowicz-Janicka* i z Międzyresortowego Instytutu Techniki Radiacyjnej Politechniki Łódzkiej, dyrektor: prof. dr *Jerzy Kroh*

Reprint requests to: Prof. dr med. *Krystyna Czechowicz-Janicka*, ul. Zelwerowicza 36; *02-928 Warszawa*, Poland

PIŚMIENNICTWO

1. *Armaly M. K., Rao K. R.:* The effect of pilocarpine Ocuserts on ocular pressure. (Mosby, St. Louis 1973). — 2. *Goldberg J., Ashburn F. S., Kass M. A., Becker B.:* Efficacy and patient acceptance of pilocarpine gel. Amer. J. Ophthal. *88:* 843—849 (1979). — 3. *Podos A. M., Becker B., Asseff C., Harstein J.:* Pilocarpine therapy with soft contact lenses. Amer. J. Ophthal. *73:* 336—341 (1972). — 4. *Refojo M. F.:* Polymers in Medicine and Surgery. (Plenum Press, N. York 1975). — 5. *Ticho U.:* Piloplex, a new long-acting pilocarpine polymer salt: a long-term study. Brit. J. Ophthal. *63:* 45—47 (1979).

Praca wpłynęła: 30.07.1990 (nr 5688).

W następnym zeszycie Kliniki Ocznej

MATERIAŁY VI SYMPOZJUM SEKCJI ZAPOBIEGANIA ŚLEPOCIE I II SYMPOZJUM SEKCJI ERGOOFTALMOLOGICZNEJ PTO, WARSZAWA 1991.04.18—19

T. Niebrój i *M. Gruszczyńska:* Badania doświadczalne nad wpływem tlenku węgla na siatkówkę świnki morskiej w różnym wieku

J. Toczołowski, T. Wolski i *K. Klamut-Sory:* Wpływ środków hamujących powstawanie rodników wodorotlenowych na gojenie się doświadczalnego owrzodzenia rogówki

A. Szymański, M. Koziak, S. Gierek-Kalicka i *H. Wykrota:* Pomiar przezroczystości soczewek u osób narażonych na wystąpienie zaćmy hutniczej

S. Bolek i *R. Wojciechowska:* Stan śródbłonka rogówki po zranieniach przenikających

P. Skopiński, L. Portacha i *A. Zamłyńska:* Badania mikroskopowe wycinków spojówki u pacjentów z pęcherzycą bliznowaciejącą

J. Stafiej i *G. Malukiewicz-Wiśniewska:* Badanie wzrokowych potencjałów wywołanych u pracowników Zakładów Chemicznych w Bydgoszczy

J. Weiss, J. Kałużny i *H. Lesiewska-Junk:* Analiza stanowisk regulacji przekaźnika C-11 w Zakładach Teleelektronicznych „Telkom-Telfa" w Bydgoszczy pod kątem higieny wzroku

K. Antonowicz, E. Lenkiewicz i *S. Zalewski:* Najczęstsze przyczyny utraty i upośledzenia widzenia u dzieci i młodzieży

B. Koraszewska-Matuszewska, E. Samochowiec-Donocik i *M. Papież:* Oparzenia oczu u dzieci i młodzieży

E. Szweda, J. Stafiej i *I. Cieślińska:* Odległa ocena wyników leczenia oparzeń oczu

T. Baranowska-George, J. Litwińska i *M. Danieyko-Osman:* Zapobieganie niedowidzeniu na drodze czynnego wytwarzania plamkowego odruchu fiksacyjnego u niemowląt

A. Prusiewiczowa i *E. Lenkiewicz:* Krioterapia oparzeń rogówki

E. Lenkiewicz, A. Ferencowa i *E. Szewczykowa:* Podspojówkowa autochemoterapia oparzeń oczu w obserwacji własnej

S. M. Pojda, M. Gruszczyńska i *D. Bandych-Biniszkiewiczowa:* Wyniki leczenia pourazowej zewnątrzpochodnej żelazicy oka

E. Iwaszkiewicz, M. Czubak i *I. Podobińska:* Przeszczepianie rogówki od dawcy dobranego pod względem częściowej zgodności czynnika HLA w bielmach wysokiego ryzyka