

Zakład Farmacji Stosowanej. Instytut Analizy i Technologii Farmaceutycznej. Akademia
Medyczna w Lublinie

Kierownik: prof. dr Henryk Nerlo

Henryk NERLO, Zofia WIELUŃSKA

**Wpływ metylocelulozy i soli sodowej karboksymetylocelulozy na
dostępność biologiczną kropli ocznych z chlorowodorkiem pilokarpiny**

Влияние метилцеллюлозы и натриевой соли карбоксиметилированной
метилцеллюлозы на биологическую доступность глазных капель
с хлористоводородным пилокарпином

The Effect of Methylcellulose and Sodium Carboxymethylcellulose
on the Bioavailability of Eye Drops with Pilocarpine Hydrochloride

Korzystny wpływ na dostępność biologiczną kropli ocznych mają takie czynniki, jak dodatek substancji zwiększających lepkość (1, 2, 3), buforowanie oka (4, 5), hamowanie interakcji lek—proteina (6,7).

Praktyczne zastosowanie znalazło zwiększenie lepkości kropli ocznych — co daje lepsze zwilżenie gałki ocznej i przedłużenie czasu zetknięcia leku z rogówką, a tym samym otrzymuje się dłużej trwający efekt leczniczy (8, 9). W tym celu stosuje się pochodne celulozy, alkohol poliwinylowy lub poliwinylpyrrolidon. Z pochodnych celulozy najczęściej do kropli ocznych dodaje się metylocelulozę (MC), sól sodową karboksymetylocelulozy (Na-CMC) albo hydroksyetylocelulozę (10, 11, 12).

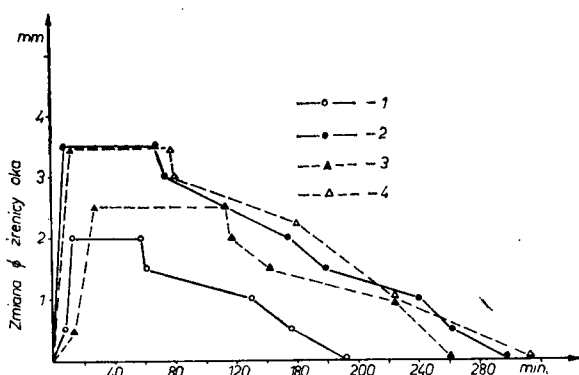
CZĘŚĆ DOŚWIADCZALNA

Do badania przygotowano dwie serie 1% izotonicznych roztworów chlorowodorku pilokarpiny. Pierwsza seria została przygotowana z wodą do iniekcji z dodatkiem 0,5 i 1% MC oraz 1% Na-CMC; druga z buforem fosforanowym o pH 6,6 z dodatkiem 0,5% MC i 1% Na-CMC. Do porównania służył 1% izotoniczny roztwór wodny chlorowodorku pilokarpiny. Roztwory zostały wykonane w warunkach aseptycznych i wyjaławiane w bieżącej parze wodnej przez 30 min.

Badanie dostępności biologicznej przygotowanych roztworów przeprowadzano na oczach królików rasy Albinos o wadze 2—2,5 kg. Badania prowadzono w pomieszczeniu zaciemnionym i izolowanym od bodźców słuchowych. W pomieszczeniu stosowano oświetlenie elektryczne, przestrzegając zachowania ustawienia zwierzęcia w jednakowej odległości od źródła światła. Zwierzęta doświadczalne przenoszono do pomieszczenia i po półgodzinnej adaptacji do warunków otoczenia usypiano je wstrzykując do żyły brzeżnej ucha 5% roztwór soli sodowej fenobarbitalu w ilości 0,5 cm³/kg wagi królika. Uśpionemu królikowi mierzono średnicę źrenicy oka i po ustaleniu się jej wielkości wkraplano 1 kroplę badanego roztworu do oka prawego, lewe pozostawiając jako kontrolne. Następnie mierzono średnicę źrenicy oka w odstępach 1-minutowych. Pomiary prowadzono tak długo, aż źrenica powróciła do swojej pierwotnej wielkości. Pomiary średnicy źrenicy oka wykonywano pupilometrem. Każdy eksperyment powtarzano trzykrotnie, używając każdorazowo nowego królika.

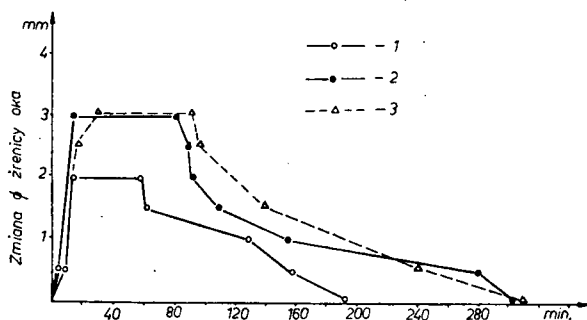
Do wkraplania używano tak dobranych kroplomierzy, które dawały 19—20 kropli z 1 g przygotowanych roztworów.

Wyniki przedstawiono na ryc. 1 i 2, podając na osi odciętych czas mierzony w min., a na osi rzędnych zmiany wielkości średnicy źrenicy oka w mm.



Ryc. 1. Wpływ dodatku MC na dostępność biologiczną 1% roztworu chlorowodoru pilokarpiny; 1 — roztwór kontrolny, 2 — roztwór na wodzie z 0,5% MC, 3 — roztwór na wodzie z 1% MC, 4 — roztwór na buforze z 0,5% MC

The effect of the addition of MC on the bioavailability of 1% pilocarpine hydrochloride solution; 1 — control solution, 2 — water solution with 0.5% MC, 3 — water solution with 1% MC, 4 — buffer solution with 0.5% MC



Ryc. 2. Wpływ dodatku Na-CMC na dostępność biologiczną 1% roztworu chlorowodoru pilokarpiny; 1 — roztwór kontrolny, 2 — roztwór na wodzie z 1% Na-CMC, 3 — roztwór na buforze z 1% Na-CMC

The effect of the addition of Na-CMC on the bioavailability of 1% pilocarpine hydrochloride solution; 1 — control solution, 2 — water solution with 1% Na-CMC, 3 — buffer solution with Na-CMC

OMÓWIENIE WYNIKÓW

Zbadano wpływ dodatku MC i Na-CMC na dostępność biologiczną chlorowodoru pilokarpiny w kroplach ocznych. W tym celu wkraplano do oczu królikom 1% roztwory chlorowodoru pilokarpiny z substancjami zwiększającymi lepkość i porównywano otrzymane wyniki z danymi otrzymanymi po wkropleniu 1% roztworu chlorowodoru pilokarpiny bez tych substancji.

Po wkropleniu do oka badanych roztworów zmiany wielkości źrenicy oka przebiegały w sposób następujący: w ciągu pierwszych 10—15 min. po podaniu kropli następowało największe zwięźnienie źrenicy oka, które utrzymywało się przez pewien czas, odpowiadający maksymalnemu działaniu leku, a następnie źrenica zaczynała się zwolna powiększać.

Stosując dodatek MC lepsze wyniki uzyskano przy stężeniu 0,5% niż przy 1%. Czas działania chlorowodoru pilokarpiny w roztworze zawierającym 0,5% MC przedłużył się z 190 min. do ok. 5 godz. Maksymalne zmniejszenie źrenicy oka wynosiło 3,5 mm i utrzymywało się przez 1 godz. Po wkropleniu roztworu zawierającego 1% MC czas reakcji wynosił 260 min., a maksymalna zmiana źrenicy oka 2,5 mm. Po czasie maksymalnego działania roztworu powiększenie się źrenicy oka odbywało się skokami, natomiast przy stosowaniu roztworu z 0,5% MC źrenica zwiększała się równomiernie. Przy zakraplaniu roztworu zawierającego 1% MC obserwowano powstawanie wysychającej błonki na brzegach powiek, co prawdopodobnie było powodem zmniejszonego efektu na oko królika (ryc. 1).

Dodatek 1% Na-CMC do 1% roztworów chlorowodorku pilokarpiny dawał przedłużenie czasu działania z 90 do 300 min. Maksymalne zmniejszenie źrenicy oka wynosiło 2,5 mm i utrzymywało się przez 1 godz., następnie w ciągu 30 min. źrenica gwałtownie powiększyła się o 1,5 mm, dalsze zwiększanie się źrenicy oka przebiegało stopniowo.

Roztwory zawierające 0,5% MC i 1% Na-CMC, które były sporządzone z buforem fosforanowym o pH 6,6 nie dawały lepszej dostępności biologicznej od analogicznych roztworów sporządzonych z wodą do wstrzykiwań.

Wnioski

1. Stwierdzono korzystny wpływ dodatku MC i Na-CMC na dostępność biologiczną kropli ocznych z chlorowodorkiem pilokarpiny.
2. Najlepsze wyniki otrzymano stosując 1% roztwór chlorowodorku pilokarpiny, zawierający 0,5% MC.
3. Roztwory chlorowodorku pilokarpiny z buforem fosforanowym o pH 6,6 nie dawały większych zmian źrenicy oka niż roztwory wodne.

PIŚMIENNICTWO

1. Frauch P.: Viskose Augentropfen. Schweiz. Apoth. Ztg **106**, 43, 1968.
2. Frauch P.: Viskose Augentropfen II. Schweiz. Apoth. Ztg **106**, 74, 1968.
3. Dudek-Kluczykowska B.: Zagadnienie lepkości kropli ocznych. Farm. Pol. **24**, 765, 1968.
4. Wang E. S., Hammarlund E. R.: Corneal Absorption Reinforcement of Certain Mydriatics. J. Pharm. Sci. **59**, 1559, 1970.
5. Minja Lee, Hammarlund E. R.: Corneal Absorption of Ophthalmic Drugs. J. Pharm. Sci. **63**, 721, 1974.
6. Mikkelsen T. J. i wsp.: Altered Bioavailability of Drugs in the Eye Due to Drug-Protein Interaction. J. Pharm. Sci. **62**, 1648, 1973.
7. Mikkelsen T. J. i wsp.: Competitive Inhibition of Drug-Protein Interaction in Eye Fluids and Tissues. J. Pharm. Sci. **62**, 1942, 1973.
8. Krówczyński L.: Nowe postacie leków. PZWL, Warszawa 1969.
9. Głód Z., Ławicka K.: Zastosowanie alkoholu poliwinylowego w preparatyce niektórych leków ocznych. Farm. Pol. **30**, 853, 1974.
10. Patton T. S., Robinson J. R.: Ocular Evaluation of Polyvinyl Alkohol Vehicle in Rabbits. J. Pharm. Sci. **64**, 1312, 1975.
11. Chrai S. S., Robinson J. R.: Ocular Evaluation of Methylcellulose Vehicle in Albino Rabbits. J. Pharm. Sci. **63**, 1218, 1974.
12. Goldstein S. W.: Cellulose Derivatives as Aids in Extemporaneous Compounding. J. Pharm. Assoc. Pract. Ed. **14**, 111, 1953.

РЕЗЮМЕ

—Авторы исследовали влияние 1% растворов хлористоводородного пилокарпина с добавлением 0,5% МС, 1% МС, 1% Na-СМС и таких же самых растворов, с фосфорановым буфером — pH 6,6 — на зеницу глаза кроликов породы Альбинос.

Подтверждено полезное влияние добавления МС и Na-СМС на биологическую доступность глазных капель. Самые лучшие результаты были получены, применяя 1% раствор хлористоводородного пилокарпина с 0,5% МС. Не наблюдается разницы в действии между растворами с фосфорановым буфером и без фосфоранового буфера.

SUMMARY

The authors examined the influence of 1% solutions of pilocarpine hydrochloride with the addition of 0,5% MC, 1% MC, 1% Na-CMC and the same solutions with a buffer phosphate pH 6.6 on the pupil of the eye of albino rabbits.

An advantageous influence of the addition of MC and Na-CMC on the bio-availability on the eye drops was found. The best results were obtained using a 1% solution of pilocarpine hydrochloride with 0.5% MC. No difference in action was observed between the solutions with and without a buffer phosphate.

