



Prostaglandyny w oftalmice

Anna Bardel

Człowiek wyposażony został w narządy zmysłu, dzięki którym jest możliwy odbiór i przetwarzanie różnych bodźców ze środowiska zewnętrznego. Jednym z nich jest zmysł wzroku umożliwiający odbiór fal świetlnych i przetwarzanie ich na obraz. W stworzeniu obrazu bierze udział narząd odbiorczy oraz drogi i ośrodki łączące oko z polami wzrokowymi kory mózgu. Oko zbudowane jest ze struktur i płynów załamujących promienie świetlne. Opisując je od najbardziej zewnętrznych należy wymienić: rogówkę, ciecz wodnistą, soczewkę, ciało szkliste. Narząd ten jest wystawiony na ekspozycję i pracę przez większą część dnia dlatego też znanych jest wiele chorób oczu. Wymienić można tu tylko kilka jak np. krótkowzroczność, dalekowzroczność, astygmatyzm, choroby oczodołu, powiek i układu łzowego, spojówek, rogówki, jaskra, zaćma. Mimo widoczności zewnętrznych części tego narządu ciężko jest dostarczyć substancje leczniczą w wybrane miejsce dlatego też technolodzy prześcigają się w nowych formułacjach i sposobie podania preparatu.

Często występującą dolegliwością jest jaskra. Jest to grupa chorób, których wspólną cechą jest postępujący zanik nerwu wzrokowego. W przebiegu jaskry może nastąpić całkowita i nieodwracalna utrata wzroku ponieważ występuje zanik poszczególnych pęczków włókien nerwowych powodujący utratę części postrzeganego obrazu, w ten sposób powstają ubytki w polu widzenia. Postępujące obumieranie włókien nerwowych siatkówki prowadzi w konsekwencji do całkowitej utraty widzenia przez chore oko. Jest to równoznaczne z nieodwracalnym zanikiem nerwu wzrokowego, gdyż zniszczone elementy nerwowe oka nie odtwarzają się. Głównym czynnikiem powodującym zanik warstwy włókien nerwowych siatkówki jest zbyt wysokie ciśnienie wewnątrzgałkowe.

Prawidłowe ciśnienie wewnątrzgałkowe wynosi śred-

nio 16–21 mm Hg, jest to cecha, która może zmieniać się osobniczo. Jednakże parametr ten jest bardzo ważny dla prawidłowego funkcjonowania narządu wzroku. Właściwe napięcie powłok gałki ocznej i uwodnienie ośrodków optycznych w odpowiednim stopniu zapewnia im przejrzystość i regularność krzywizny powierzchni łamiących. Ścianki oczu muszą być gładkie i napięte, napięcie to zapewnia produkowana w oku ciecz wodnista. Jej nieprzerwane wytwarzanie i ciągły odpływ są także konieczne do odżywiania optycznych elementów oka, takich jak soczewka i rogówka, które nie mają własnych naczyń krwionośnych. Ciśnienie w oku ma prawidłową wartość, gdy ciecz wodnista jest produkowana z taką samą prędkością z jaką odpływa. Wzrost ciśnienia wewnątrzgałkowego jest skutkiem braku równowagi pomiędzy wytwarzaniem, a odpływem cieczy wodnistej

z oka do krwiobiegu. Nabłonek ciała rzęskowatego jest odpowiedzialny za produkcję cieczy wodnistej, średnio na minutę powstaje 2 mm³ cieczy wodnistej. Jej wytwarzanie związane jest z czynnym wydzielaniem jak i mechanizmami ultrafiltracyjnymi. Ciecz wodnista przez otwór źreniczny przedostaje się z tylnej komory oka do przedniej. Jej drenaż następuje dwiema drogami, konwencjonalną przez kąć rogówkowo-tęczówkowy (kąć przesączania) oraz drogą niekonwencjonalną, naczyniowo-twardówkową. Odpływ w większości typów jaskry jest zahamowany na poziomie przedniego odcinka oka w kącie utworzonym pomiędzy rogówką a tęczówką. Jaskra jest nieuleczalną chorobą, jej leczenie ukierunkowuje się na powstrzymanie lub zmniejszenie pogarszania widzenia. Jest ono nieuchronne w naturalnym rozwoju choroby. Metody leczenia to: farma-

koterapia w postaci kropli do oczu, laseroterapia, operacje chirurgiczne. Celem leczenia jest obniżenie ciśnienia śródgałkowego do poziomu, przy którym nie następuje dalsze uszkodzenie nerwu wzrokowego. Leczenie niestety nie poprawia widzenia bezpowrotnie utraconego w wyniku choroby. Na rynku dostępnych jest kilka rodzajów leków przeciwjaskrowych:

- antagoniści receptorów beta adrenergicznego (beta-blokery),
- alfa-2 agoniści receptora adrenergicznego,
- inhibitory anhidrazy węglanowej,
- pochodne prostaglandyn.

Grupa prostaglandyn jest liczna i interesująca dlatego też zostanie pokrótce opisana.

TRAWOPROST

Trawoprost stosowany jest do obniżenia podwyższonego ciśnienia wewnątrzgałkowego u pacjentów z nadciśnieniem



ocznym lub jaskrą z otwartym kątem przesączania.

Mechanizm działania tej prostaglandyny jest dość prosty. Trawoprost jest analogiem prostaglandyny F_{2α}, czyli pełnym agonistą o dużej wybiórczości i powinowactwie do receptora prostaglandynowego FP. Obniża on ciśnienie wewnątrzgałkowe poprzez uregulowanie hydrodynamiki oka zwiększając odpływ cieczy wodnistej drogą konwencjonalną przez beleczkowanie kąta przesączania i drogi naczyniówkowo-twardówkowej. Wchłanianie trawoprostu odbywa się przez rogówkę. Ester 1-metyloetylowy kwasu [1R-[1α-(Z),2β(1E,3R*),3α,5α]]-7-[3,5-dihydroksy-2-[3-hydroksy-4-[3-(trifluorometylo)fenoksy]-1-butenylo]cyklopentylo]-5-heptenowego (rys. 1) jest prolekiem, który hydrolizuje do wolnego kwasu. Zarówno trawoprost, jego kwas i metabolity są wydalane w dużej mierze przez nerki. Szlaki metaboliczne są analogiczne jak dla endogennej prostaglandyny F_{2α}, redukowane są wiązania podwójne w położeniu 13-14, utleniana jest grupa 15-hydroksylowa i skracane są główne łańcuchy boczne.

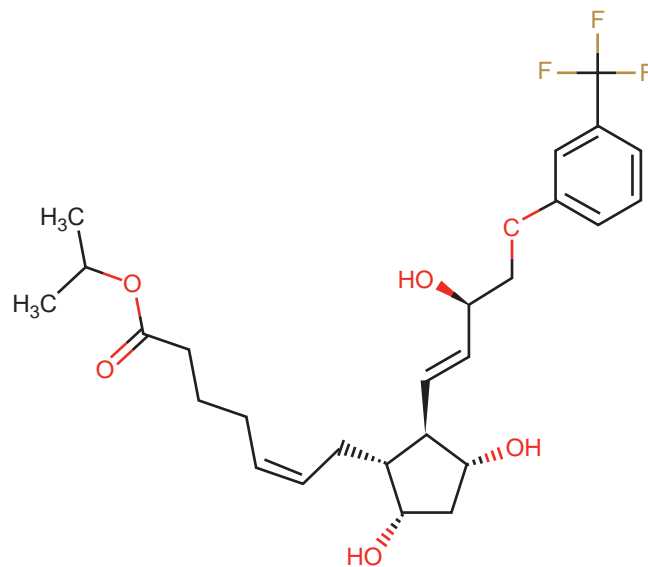
Na rynku farmaceutycznym istnieje wiele leków prostaglandynowych stosowanych w oftalmice i nie tylko. Głównym problemem w preparacie prostaglandyn jest ich nierozpuszczalność w wodzie. Trawoprost jest substancją aktywną dobrze rozpuszczalną w rozpuszczalnikach organicznych jak: acetonitryl, chloroform, metanol, oktanol. Natomiast jest słabo rozpuszczalną w wodzie – rozpuszczalnik stosowanym do sporządzenia roztworu kropli ocznych. Aby wytworzyć homogeny preparat spełniający deklarowane limity używane są substancje pomocnicze jak chociażby solubilizator.

Preparat farmaceutyczny musi spełniać wymogi odnośnie zanieczyszczeń. Wyróżniamy dwie grupy zanieczyszczeń: zidentyfikowane i niezidentyfikowane. W obu przypadkach są ściśle narzucone ilości jakie mogą się znaleźć w preparacie. Dla trawoprostu według farmakopei amerykańskiej deklarowane limity zanieczyszczeń zidentyfikowanych to:

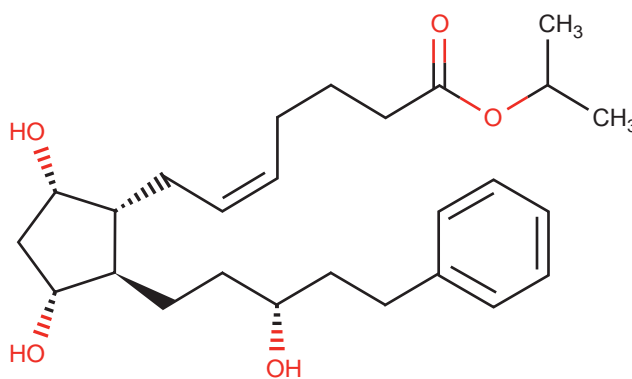
- 15-epi trawoprost – 0,1%;
- 5-trans trawoprost – 3,5%;
- 13,14-epoksy trawoprost – 0,4%;
- 15-keto trawoprost – 0,3%;
- Fluprostenol (kwas) – 0,15%.

Zawartość substancji aktywnej używanej w oftalmice wynosi 40 µg/ml. Wyznaczone są również dolne i górne granice zawartości substancji konserwującej.

BIMATOPROST
Kolejną prostaglandyną występującą w kroplach do oczu na jaskrę jest bimatoprost. Jego nazwa chemiczna to [1R-[1α-(Z),2β(1E,3S*),3α,5α]]-7-[3,5-dihydroksy-2-(3-hydroksy-5-fenylo-1-pentenylo)cyklopentylo]-N-etylo-5-heptenoamid (rys. 2). Występuje również pod nazwą etyloamid 17-fenylo-18,19,20-trinorprostaglandyny F_{2α}; (5Z)-7-[(1R,2R,3R,5S)-3,5-dihydroksy-2-[(1E,3S)-3-hydroksy-5-fenylo-1-pentenylo]cyklopentylo]-N-etylo-5-heptenoamid jak i N-etyloamid kwasu



Rys. 1. Trawoprost



Rys. 2. Bimatoprost

(5Z)-7-((1R,2R,3R,5S)-3,5-dihydroksy-2-((1E,3S)-3-hydroksy-5-fenylo-1-pentenylo)cyklopentylo)-5-heptenowego. Jest krystalicznym proszkiem w kolorze białym lub złamanej bieli. Podobnie jak trawoprost słabo rozpuszcza się w wodzie a dobrze w metanolu czy etanolu. Bimatoprost jest agonistą o dużym powinowactwie do receptora prostaglandynowego FP. Obniża ciśnienie śródgałkowe poprzez zwiększenie odpływu cieczy wodnistej. Limity zanieczyszczeń znane go pochodzenia deklarowane

w farmakopei amerykańskiej wynoszą dla bimatoprostu:

- 15-epi bimatoprost – 0,15%;
- Pentaol bimatoprost 24 – 0,15%;
- 5-6 trans bimatoprost – 0,20%;
- 15-keto bimatoprost – 0,15%;
- Kwas bimatoprostowy – 0,15%.

Na rynku dostępny jest preparat o zawartości substancji czynnej bimatoprost w ilości 0,3 mg/mL. Jest to syntetyczny prostamid zbliżony pod względem budowy do prostaglandyny F_{2α} (PGF_{2α}), który nie działa na żaden ze znanych



receptorów prostaglandynowych. Silnie obniża ciśnienie wewnątrzgałkowe zwiększając odpływ cieczy wodnistej z oka przez siatkę włókien kolagenowych w kącie przesączania a także nasilając odpływ drogą naczyniówkowo-twardówkową. Początek działania stwierdza się po ok. 4 godzinach po zakropleniu a działanie maksymalne osiąga po 8–12 godzinach. Lek działa przez około dobę dlatego zaleca się stosowanie raz na 24 godziny, wieczorową porą. Badania wykazały, że po podaniu do worka spojówkowego dobrze przenika przez rogówkę i twardówkę. Analizując właściwości farmakokinetyczne można zacząć od podkreślenia iż substancja ta dobrze przenika *in vitro* do rogówki i twardówki oka. Ekspozycja ogólnoustrojowa jest bardzo niska, bez akumulacji

w czasie. Przykładowo stosując roztwór 0,03% bimatoprostu przez dwa tygodnie maksymalne stężenie leku we krwi osiąga się w przeciągu 10 minut i spada poniżej progu wykrywania w ciągu 1,5 godziny. Objętość ogólnoustrojowa leku w stanie równowagi wynosi 0,67 l/kg. Bimatoprost wiąże się z białkiem osocza w 88%. Czyli w momencie dostania się substancji aktywnej do krwioobiegu API znajduje się głównie we krwi. Później podlega on oksydacji, N-deetylacji i związaniu z kwasem glukuronowym, tworząc różnego rodzaju metabolity. Eliminowany jest w głównie w nerkach.

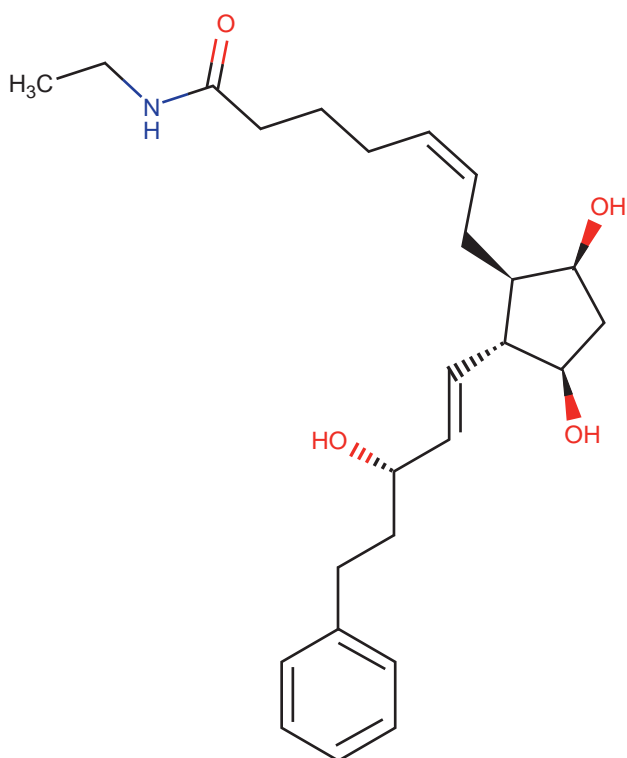
LATANOPROST

Nazwa latanoprostu według nomenklatury IUPAC to propan-2-yl (Z)-7-[(1R,2R,3R,5S)-3,5-dihydroxy-2-[(3R)-3-

hydroxy-5-phenylpentyl]cyclopentyl]hept-5-enoate (rys. 3). Jego rozpuszczalność w wodzie wynosi 8 mg/mL. Podobnie jak travoprost i bimatoprost jest analogiem prostaglandyny F_{2α}, selektywnym prostanoidowym agonistą receptorów FP. Zwiększa odpływ cieczy wodnistej dzięki czemu zmniejsza ciśnienie wewnątrzgałkowe. Swoje działanie zaczyna wykazywać w 3 – 4 godziny po podaniu a maksymalny efekt osiąga się po 8 – 12 godzinach. Wykazano iż swoje działanie zawdzięcza zwiększeniu przepływu naczyniówkowo-twardówkowego. Latanoprost nie wpływa na produkcję cieczy wodnistej. Nie stwierdzono również żadnego wpływu latanoprostu na barierę krwi-ciecz wodnista. Omawiana prostaglandyna jest nieaktywnym prolekiem w postaci estru izopropylowego, który po hydrolizie do kwasu latanoprostowego uzyskuje aktywność biologiczną. Substancja w tej postaci dobrze wchłania się przez rogówkę. Po podaniu miejscowym przenika do przedniego odcinka oka, spojówki i powiek. Do tylnej części oka dostaje się tylko niewielka jej ilość. Kwas latanoprostowy metabolizowany jest w dużej mierze w wątrobie. Metabolity kwasu to głównie 1,2-dinor i 1,2,3,4-tetranor. Roztwór kropli do oczu zawierający 50 µg/mL latanoprostu powinno się podawać raz na dobę wieczorem. Podobnie jak w poprzednich przypadkach częstsze stosowanie może spowodować słabsze efekty terapeutyczne.

Skutki uboczne

Ubočnym działaniem stosowania roztworu kropli ocznych z prostaglandynami jest zwiększenie liczby monosomów, czyli ziarnistości barwnikowych w melanocytach czego konsekwencją jest zmiana koloru oczu. Najczęściej występuje to u osób z mieszanym kolorem tęczówki np. zielono-brązową. W przypadku zmian chorobowych tylko w jednym oku może nastąpić heterochromia. Przebarwienia mogą dotyczyć również okolic wokół gałek ocznych, a konkretnie pociemnienie skóry w okolicach oka. W przypadku travoprostu zaobserwowano czasami pogłębienie bruzdy powiekowej. W przypadku badań nad latanoprestem częstsze wystąpienie opisanej przypadłości zaobserwowano u pacjentów z Japonii. W przypadku tej prostaglandyny zmiany nie były trwałe, często ustępowały podczas długiego leczenia. Analogi prostaglandyn F_{2α} mogą powodować obrzęki plamki. Dlatego należy je ostrożnie stosować u osób np. z bezsoczewkowością. Kolejnym skutkiem ubocznym zauważonym w czasie stosowania travoprostu, bimatoprostu i latanoprostu jest zmiana długości, grubości, liczebności, zabarwienia rzęs lub włosów albo wadliwego ustawienia rzęs. Zmiany te często ustępują po zaprzestaniu stosowania roztworu substancji leczniczej. Zaobserwowano również przeznaskórkowe wchłanianie travoprostu i bimatoprostu. W przypadku bimatoprostu istnieje ryzyko pojawienia się



Rys. 3. Latanoprost



owłosienia skóry, miejsca częstego kontaktu z roztworem prostaglandyny.

Trawoprost i bimatoprost mogą powodować przekrwienie gałek ocznych. Związane jest to ze zwiększeniem dopływu krwi. Zmiana nie ma charakteru zapalnego.

Wymagania stawiane kroplom ocznym

Narząd wzroku jest niezwykle wrażliwy na działanie czynników zewnętrznych. Wprowadzanie do niego, w różnoraki sposób, preparatu oftalmicznego oprócz zamierzonego działania farmakologicznego może wywołać również reakcje niepożądane. Dlatego też preparaty okulistyczne muszą spełnić szereg wymogów: być jałowe, izotoniczne z płynem łzowym, konserwowane, nie zawierać zanieczyszczeń nierozpuszczalnych, zachować odpowiedni odczyn.

Sterylizacja

Wyjaławianie wytworzonych w warunkach aseptycznych (łóża laminarna) kropli ocznych można wykonać dwoma sposobami: sączeniem lub autoklawowaniem. Jako że produkt jest roztworem najlepiej zastosować sączenie wyjaławiające jako metodę sterylizacji. Do takiej sterylizacji można użyć różnych materiałów wyjaławiających. Najczęściej stosowanymi materiałami są: Polietylenosulfonowej (PES) i Polidwufuorku winylidenu (PVDF) o średnicy 0,2 µm. PES jest hydrofilową membraną, może osiągnąć dużą prędkość przepływu, wykazuje niski współczynnik wiązania

oraz słabe powinowactwo do substancji farmaceutycznych. W porównaniu do innych materiałów ma wysoką wytrzymałość cieplną. Potwierdzano przy użyciu ICP (techniki jonizacji – plazma wzbudzona indukcyjnie, ang. Inductively Coupled Plasma) niską zawartość wnoszonych jonów mogących powodować interferencje w trakcie analizy z zastosowaniem chromatografii jonowej. Membrana wykonana z PVDF wykazuje szeroki zakres temperatur pracy (od -50°C do +150°C). Posiada wysoką odporność chemiczną, dobre właściwości izolacyjne oraz znakomitą wytrzymałość mechaniczną. Wykazuje wysoką odporność na promieniowanie UV oraz na inne czynniki atmosferyczne. Charakteryzuje się również bardzo dobrą stabilnością wymiarową, małą palnością, dobrą odpornością na obciążenia dynamiczne również w niskich temperaturach.

Sporządzanie preparatu w warunkach aseptycznych i wyjaławianie go zapewnia mu sterylność po wytworzeniu oraz w trakcie przechowywania. Używanie leku, wielokrotne pobieranie z opakowania może doprowadzić do wtórnego skażenia preparatu mikroorganizmami. Aby temu zapobiec do preparatu dodawany jest środek konserwujący. Najpopularniejszą substancją stosowaną do tego celu w oftalmice jest chlorek benzalkoniowy (BAK), który dzięki swoim właściwościom bakteriobójczym i grzybobójczym zapewnia jałowość leku w trakcie jego stosowania. Stężenia w jakich można go stosować

wynoszą od 0,005mg/mL do 0,1 mg/mL.

Izotoniczność

Preparaty oftalmiczne muszą być izotoniczne z płynem łzowym. Ciśnienie osmotyczne płynu łzowego wynosi 280-300 mOsm/kg H₂O. Wymagane jest by krople oczne były roztworami hipertonicznymi ≥280 mOsm/kg H₂O, gdzie górna granica wynosi nawet 330 mOsm/kg H₂O. W przypadku roztworów hipertonicznych obserwujemy większą przenikalność substancji aktywnej. Do osiągnięcia właściwego ciśnienia osmotycznego w preparatach okulistycznych stosuje się np. mannitol, chlorek sodu.

pH

Preparaty okulistyczne charakteryzuje odpowiednia wartość pH. Wartość ta jest narzucona pojemnością buforową płynu łzowego, pozwala wprowadzić do oka roztwory o pH 3,5 – 8,5, jednakże najlepiej tolerowane przez narząd wzroku jest trochę wyższe pH 5,0 – 8,5. Jest wiele substancji używanych w tym celu. Jednym z przykładów może być zastosowanie kwasu borowego i trometamolu. Kwas borowy działa dodatkowo przeciwdrobnoustrojowo, a trometamol jest nieelektrolitycznym buforem alkalicznym, który może polepszyć trwałość substancji aktywnej np. trawoprostu.

Bibliografia

[1] W. Z. Traczyk, Fizjologia człowieka, PZWL, wydanie VIII – uaktualnione 2005

[2] M. H. Niżankowska, Podstawy okulistyki, VOLUMED, wydanie II 2000

[3] Charakterystyka produktu leczniczego: http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000390/WC500041993.pdf

[4] European Medicines Agency, Science Medicines Health; http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/000390/WC500041985.pdf; EMA/616106/2010. EMEA/H/C/000390

[5] Zhong Y., Shen X., Yu J., Tan H., Cheng Y, The comparison of the effects of latanoprost, travoprost, and bimatoprost on central corneal thickness. *Cornea* 2011, 30(8): 861

[6] Charakterystyka produktu leczniczego – bimatoprost http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/000391/WC500044430.pdf

[7] Karta charakterystyki produktu – bimatoprost http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000391/WC500044435.pdf

[8] <http://leki.urpl.gov.pl/files/XALATAN.pdf>

[9] <http://www.drugbank.ca/drugs/DB00654>

[10] http://www.usp.org/sites/default/files/usp_pdf/EN/USPNF/revisions/m3387.pdf - oznaczenie????

Źródła rysunków

Rys. 1-3. <http://www.drugbank.ca/drugs/DB00654>