

Antibiotici u lokalnoj terapiji oboljenja oka – savremeni aspekti formulacije proizvoda

Jela Milić, Snežana Savić

Institut za farmaceutsku tehnologiju i kozmetologiju,
Farmaceutski fakultet, Beograd

Kratak sadržaj

U lokalnoj terapiji infekcija oka (bakterijski keratitis, bakterijski konjunktivitis i endoftalmitis) najčešće se koriste antibiotici sa baktericidnim delovanjem (kod jakih bakterijskih infekcija): penicilini, cefalosporini, aminoglikozidi i fluorohinoloni. Tetraciklin, eritromicin, hloramfenikol i sulfonamidi pokazuju bakteriostatsko delovanje i primenjuju se kod infekcija slabijeg inteziteta.

Za postizanje zadovoljavajućeg terapijskog delovanja ovih aktivnih supstanci veoma je važan izbor i formulacija finalnog preparata.

Konvencionalni farmaceutski oblici antibiotika (kapi i masti za oči) su najviše zastupljeni na tržištu zbog jednostavnosti primene i prihvatljive cene.

Nedostatak ovih oblika je relativno loša raspoloživost lekovite supstance u oku, koja se nastoji poboljšati unapređenjem njihovih biofarmaceutskih osobina i razvojem novih „nosača” lekovite supstance (eng. *new drug delivery systems*).

Ključne reči: antibiotik, oko, lokalna terapija,
konvencionalni farmaceutski oblici, novi nosači lekova

Uvod

Infekcije oka mogu dosta brzo da oštete funkcionalne strukture ovog organa i dovedu do trajnog gubitka vida ili slepila. Iz tih razloga se obično odmah po uspostavljanju dijagnoze na mestu infekcije primenjuju širokospektralni antibiotici. Konvencionalni farmaceutski oblici, kapi i masti za oči sa antibioticima su najčešće korišćen vid lokalne terapije kod infekcija kornee (rožnjače) i konjunktive (vežnjače). Sa druge strane, kod endoftalmitisa antibiotici se češće primenjuju intravitrealno, odnosno parenteralno, ali i subkonjunktivalno. Parenteralna antibiotska terapija oka se preporučuje kod infekcija dubokih, adneksalnih struktura (1,2).

Generalno, farmaceutski oblici za lokalnu primenu na rožnjaču ili u donju konjunktivalnu kesicu smatraju se najpogodnijim za postizanje terapijskih nivoa lekovitih supstanci u lečenju oboljenja oka (2). Lokalnom primenom lekova u oko žele se izbeći potencijalna sistemska neželjena dejstva i toksičnost, postići brz početak delovanja te umanjiti potrebna doza (koncentracija) lekovite supstance. Međutim, često primena klasičnih oftalmoloških preparata ne rezultuje željenim terapijskim efektima i ograničena je zaštitnim fiziološkim mehanizmima uklanjanja stranih supstanci sa površine oka i barijernom funkcijom površine oka (3). Posledica toga je loša biološka raspoloživost lekovite supstance u očnim tkivima (3-5).

Poslednjih godina intenzivno se radi na poboljšanju biofarmaceutskih karakteristika postojećih farmaceutskih oblika i razvoju novih „nosača” lekovitih supstanci (eng. *new drug delivery systems* - *NDDS*), koji mogu povećati biološku raspoloživost, smanjiti sistemske resorpciju i potrebu za učestalom primenom leka (čime se poboljšava prihvatljivost od strane pacijenata) (4). Novi „nosači” lekovitih supstanci, koji su razvijeni ili se istražuju za primenu u oko, uključuju : oftalmološke inserte i kontaktna sočiva, koji omogućavaju kontrolisano oslobađanje lekovite supstance u oko; *in situ* gelirajuće sisteme koji omogućavaju laku primenu kao kapi i prelaze u gel u oku usled čega se postiže produženi efekat leka u oku; vezikularni sistemi, submikronske emulzije, sistemi sa promoterima penetracije, čestični sistemi (mikro/nano čestice) kojima se unapređuje prolazak leka do ciljnog mesta; mukoadhezivni sistemi koji omogućavaju produženo zadržavanje leka u oku (4,6).

Najčešće korišćeni antibiotici u (lokalnoj) terapiji infekcija oka

Poznato je da terapija lekovima sa antibakterijskim delovanjem može da rezultuje trajnim uništenjem mikroorganizama (baktericidni lekovi) ili

inhibicijom bakterijskog rasta (bakteriostatski lekovi). U terapiji jakih bakterijskih infekcija oka prednost se daje lekovima sa baktericidnim delovanjem da bi se izbegla mogućnost da se patogeni umnože, oslobode toksine i degradacione enzime koji mogu uništiti funkciju i integritet očno tkiva. **Penicilini** (ne primenjuju se široko lokalno zbog rezistencije i problema alergije), **cefalosporini, aminoglikozidi i fluorohinoloni** su **antibiotici sa baktericidnim delovanjem** koji se koriste u terapiji infekcija oka. **Tetraciklini, eritromicin, hloramfenikol i sulfonamidi su bakteriostatici** i često su indikovani kod infekcija oka slabijeg inteziteta, ili u situacijama kada postoji specifičan terapijski odgovor, kao kod tetraciklina u tretmanu okularne rozacee (1).

U **Tabeli I** dat je pregled antibiotika često korišćenih u terapiji različitih infekcija oka (1).

Tabela I Antibiotici često korišćeni u terapiji infekcija oka (1)

Table I Antibiotics commonly used for eye infections (1)

Dijagnoza	Antibiotik	Doziranje
Bakterijski konjunktivitis	Trimetoprim - sulfat i polimiksin B - sulfat (Polytrim) Ciprofloksacin HCl – 0.3% Gentamicin - sulfat ili tobramicin 0.3% Sulfacetamid - natrijum 10%	Svaka 1-2h tokom dana Svaka 1-2h tokom dana Svaka 1-2h tokom dana Svaka 1-2h tokom dana
Bakterijski keratitis	Cefamandol - nafat 5% + Tobramicin 2% ili ciprofloksacin HCl 0.3% ofloksacin 0.3%	Svakih 1 2-1h Svakih 1 2-1h Svakih 1 2-1h
Endoftalmitis intravitrealno	Vankomicin HCl + amikacin - sulfat	1 mg 0.4 mg
subkonjunktivalno	Vankomicin HCl Ceftazidim	25 mg 2x dnevno 100 mg 2x dnevno
lokalno	Vankomicin HCl 5% + amikacin - sulfat 2%	Svakih 1 2-1h
parenteralno	Amikacin - sulfat + ceftazidim	Prema priloženom uputstvu
Orbitalni celulitis deca	Cefuroksim - natrijum	100 mg/kg/dan intravenski u podeljenim dozama
odrasli	Ceftizoksim - natrijum	2 g svakih 8h intravenski

Najčešće zastupljene infekcije oka u dece i odraslih koje odgovaraju na lokalno primenjene antibiotike su: **bakterijski keratitis, bakterijski konjunktivitis i endoftalmitis** (1,7,8).

Bakterijski keratitis

Površinski epitel, mehaničke karakteristike kapaka i bioaktivne komponente suznog filma čine efikasnu barijeru za infekciju oka. U slučaju da je ova barijera iskompromitovana može doći do bakterijske infekcije kornee (bakterijski keratitis), koja može dosta brzo da dovede do ulceracije kornee i pratećih smetnji u vidnoj funkciji (1,7).

Rani tretman bakterijskog keratitisa pogodnim antibioticima u odgovarajućoj dozi, od suštinskog je značaja u očuvanju vida (1,7).

Budući da bakterija koja je dovela do infekcije obično nije odmah poznata, za početak terapije biraju se široko-spektralni antibiotici, koji svojim dejstvom mogu pokriti što veći broj gram-pozitivnih i gram-negativnih patogena. U terapiji bakterijskog keratitisa uobičajena je **kombinacija cefalosporina i aminoglikozida**. U nekim situacijama indikovane su formulacije preparata za primenu u oko sa povećanim koncentracijama leka (formulacije tzv. "veće jačine"), da bi se obezbedila što je moguće viša koncentracija (niža od toksične) antibiotika u samoj kornei. Tipični početni režim doziranja podrazumeva primenu **2% tobramicina i 5% cefamandol - nafata**. Nakon zasićenja lekom, antibiotici se primenjuju kontinuirano na pola sata tokom prvih 24h, uz postepeno smanjenje doze narednih dana, pošto je terapijski efekat zapažen. Po dobijanju nalaza o vrsti bakterije koja je izazvala infekciju i odgovarajućeg antiobiograma, terapija se može modifikovati, tako da se primenjuje jedan indikovani antibiotik (1,7).

Alternativa ovom terapijskom pristupu je primena **novijih fluorohinolona**, kao monoterapija bakterijskog keratitisa. Režim koji podrazumeva primenu samo jednog leka je jednostavniji za pacijenta, tako da teorijski ima bolju komplijansu. Međutim, primena monoterapije fluorohinolonima izazivala je kontroverze, zbog brige da neki mikroorganizmi, kao npr. *Streptococcus pneumoniae*, nisu adekvatno pokriveni. Međutim, u slučaju lokalne primene **ciprofloksacina**, sa koncentracijom leka od 3.1 µg/g tretiranog tkiva, ova bojazan se ne smatra opravdanom. U jednoj multicentričnoj kliničkoj studiji potvrđeno je da je **ciprofloksacin - hidrohlorid** u obliku **0.3% rastvora** primenjen svakog sata efikasan u tretmanu bakterijskog keratitisa. Slični nalazi dobijeni su i za lokalnu primenu rastvora sa **0.3% ofloksacina**, s tim da se sa ovim antibiotikom mogu postići komparativno više koncentracije leka na mestu primene, pri istom režimu doziranja (9,10).

Subkonjunktivalni ili intravenski put primene antibiotika su tradicionalno rezervisani za slučajeve predstojećih perforacija oka ili kada se infekcija širi u skleru. Primena antibiotika subkonjunktivalno je bolna i uzrokuje oštećenje konjunktive. Koncentracija leka je kod ovog vida primene viša nego u slučaju učestane lokalne primene, ali se ne održava duže od nekoliko sati (1).

Bakterijski konjunktivitis

Konjunktivitis je često sinonim za crvene oči i, jednostavno rečeno, predstavlja inflamaciju (zapaljenje) konjunktive. Može biti izazvan alergijskim ili toksičnim stimulusima, bakterijama ili virusima. Karakteristike bakterijskog konjunktivitisa su iritacija oka, inflamirana konjunktiva i purulentan (gnojan) iscedak. Kao uzročnici najčešće su identifikovani: *S. Aureus*, *S. Epidermidis*, te *Streptococcus*, *Haemophilus*, *Acinetobacter* i *Corynebacterium* vrste; *S. Pneumoniae* i neki *Proteus* sojevi. Budući da je bakterijski konjunktivitis dosta čest i da se ne radi o ozbiljnom oboljenju, obično se ne razmatra mogućnost uzimanja uzorka za kultivaciju. Najčešće se otpočinje sa empirijskom lokalnom terapijom antibioticima. Široko-spektralni antibiotici, kao što su **trimetoprim-sulfat i polimiksin B-sulfat**, obezbeđuju efekat kod većine gram-pozitivnih i gram-negativnih bakterija, oko ih dobro podnosi i smatraju se dobrim izborom u terapiji konjunktivitisa. **Ciprofloksacin-hidrohlorid, aminoglikozidi (gentamicin-sulfat) i tobramicin** su se takođe pokazali efikasnim u slučaju ove indikacije. **Sulfacetamid- natrijum** u obliku 10% rastvora se takođe često koristi za tretman bakterijskog konjunktivitisa, ali može da proizvede jako „pečenje”, posebno kod mlađih pacijenata (1,8,11).

Nasuprot odraslima, kod dece se kao glavni uzročnici konjunktivitisa identifikuju *H. influenzae* i *S. pneumoniae*, mnogo češće nego *Staphylococcus* vrste. **Polimiksin B- sulfat** je i u ovom slučaju dobar izbor zbog toga što pokriva i *Streptococcus* i *Haemophilus* vrste (1,8).

U slučaju konjunktivitisa izazvanog bakterijom *N. Gonorrhoeae* indikovani antibiotici se primenjuju parenteralno (1).

Endoftalmitis

Endoftalmitis ili infekcija unutar oka je potencijalno najrazornija okularna infekcija, i zbog pretnje po vid zahteva hitnu, udarnu terapiju antibioticima. Endoftalmitis se najčešće javlja kao posledica penetrirajuće traume, ali takođe i kao posledica hirurških intervencija na oku. Retki su slučajevi da se infekcija širi putem cirkulacije. Bilo koji patogeni mikroorganizam može da uzrokuje endoftalmitis nakon povrede oka. Mikroorganizmi obično udruženi sa endoftalmitisom, posle hirurške terapije, su

oni koji se inače nakupljaju na kopcima: *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, nekoliko *Streptococcus* sojeva i brojni gram-negativni štapići. Same bakterije oslobađaju toksine i enzime koji oštećuju retinu, a prisutno zapaljenje može takođe da kompromituje delikatne intraokularne strukture. Antibiotička terapija za endoftalmitis je najefikasnija u očuvanju funkcije vida ako se sa njom otpočne u prvih nekoliko sati nakon kliničke detekcije i pre nego dođe do oštećenja tkiva. U ovoj terapiji kombinuju se intravitrealni, subkonjunktivalni i intraveniski primenjeni antibiotici, ali se uveliko koriste i oblici za lokalnu primenu, najčešće kapi za oči sa visokim koncentracijama antibiotika (kapi tzv. "veće jačine"). Često se u obliku kapi za oči ili okularnih rastvora u terapiji endoftalmitisa koriste **fluorohinolonski antibiotici** (1,9,10).

Nedavno, u prospektivnoj, randomiziranoj, paralelnoj, duplo-slepoj kliničkoj studiji praćena je perioperativna koncentracija u očnoj vodici **fluorohinolona četvrte generacije, moksifloksacina** primenjenog lokalno u obliku **0.5% rastvora (kapi za oči)**, naspram **0.3% gatifloksacin** rastvora za primenu u oko, i dobijene koncentracije korelisane sa biološkom efikasnošću oba leka u 50 pacijenata sa kataraktom, koji su podvrgnuti rutinskoj hirurškoj intervenciji. Po jedna kap antibiotika primenjivana je svakih 10 min (ukupno četiri doze) počevši 1h pre operacije. Rezultati studije pokazali su da je lokalno primenjen **0.5% rastvor moksifloksacina** proizveo statistički značajno više koncentracije u očnoj vodici u poređenju sa **gatifloksacinom**. Takođe, **0.5% moksifloksacin** bio je sa višom biološkom aktivnošću prema *Staphylococcus epidermidis* (najčešći uzročnik postkataraktnog endoftalmitisa) u odnosu na **0.3% gatifloksacin**. Nisu zabeleženi neželjeni efekti, a zarastanje rana nakon operacije bilo je očekivano brzo.

U studiji eventualnih toksičnih efekata oba pomenuta rastvora, pokazano je da primena **0.3% gatifloksacina**, odnosno **0.5% moksifloksacina** nije rezultovala klinički značajnom epitelnom toksičnošću kod zdravih humanih kornea pri dva režima doziranja: 4 puta dnevno u toku 7 dana ili svakog sata u toku 10h (9,10).

Preparati antibiotika za lokalnu primenu u oko – faktori od značaja za terapijsku efikasnost

Glavni cilj farmakoterapije je postizanje efektivne koncentracije leka na odgovarajućem mestu delovanja u dovoljno dugom periodu za postizanje/izazivanje željenog odgovora (3). Lokalno primenjeni antibiotski preparati treba da su u stanju da obezbede isporuku visoke, odnosno terapijske koncentracije leka na mesto infekcije. Kod konjunktivitisa i keratitisa, antibiotici se primenjuju direktno (kapi ili masti za oči) na inficiranu površinu. Kod endoftalmitisa, lokalni antibiotici moraju da permeiraju korneu, što može da uslovi nepostizanje terapijske koncentracije unutar oka (1).

Faktori koji utiču na intraokularnu penetraciju antibiotika uključuju: naelektrisanje leka (aktivne supstance/„nosača”), stanje u kojem se nalazi kornealni epitel, stepen okularne inflamacije (zapaljenja), formulaciju i koncentraciju leka i primenjen režim doziranja. Hemijske karakteristike leka utiču na njegovu intraokularnu penetraciju preko sposobnosti da difunduje kroz višeslojnu korneu. Spoljašnji epitelni sloj kornee je bogat lipidima, dok unutrašnja stroma primarno sadrži vodu (oko 70%). Bifazna rastvorljivost molekula leka je neophodna da bi difundovali i kroz epitel i kroz stromu kornee. pH i prisustvo pufera u formulaciji preparata za oči mogu značajno da utiču na penetraciju leka kroz korneu. Takođe, značajan uticaj ima veličina molekule leka. Većina antibiotika, u terapiji infekcija oko, su dovoljno male molekule da mogu da difunduju kroz biološke membrane bez većih teškoća. Izuzetak su **bacitracin** i **kolistin** i drugi **polimiksini** koji su velikih molekulskih masa, tako da slabo permeiraju korneu (1).

Zavisno od upotrebljenih farmaceutskih ekscipijenasa, neke formulacije antibiotskih preparata za primenu u oko mogu da dovedu do "mikrodisrupcije" (oštećenja) kornealnog epitela, tako da ova "mikrotoksičnost" poboljšava penetraciju leka s obzirom na činjenicu da epitel kornee predstavlja glavnu barijeru za penetraciju leka. Smatra se da ovakav efekat ostvaruju natrijumbenzoat ili etilendiaminotetrasirćetna kiselina (EDTA), koji se koriste kao konzervansi/helatni agens. Inflamacija oka može takođe da rezultuje oštećenjem barijerne funkcije kornealnog epitela i da poboljša penetraciju leka. Obnavljanje filma suzne tečnosti na površini oka je relativno brzo, tako da formulacije koje produžuju zadržavanje leka u suznom filmu mogu lokalno da povećaju koncentraciju leka. Ovo se uobičajeno postiže dodavanjem sredstava za povećanje viskoziteta vodenim rastvorima/suspenzijama leka ili primenom antibiotika u obliku masti za oči. Teorijski gledano, masti za oči imaju bolju biološku raspoloživost u odnosu na rastvore lekova, zbog produženog kontaktnog vremena na mestu primene. Hidrofilni antibiotici, međutim, mogu

da kristalizuju u masnim hidrofobnim podlogama, usled čega se usporava njihovo oslobađanje i penetracija u korneu, a time smanjuje njihova biološka raspoloživost (1).

Povećanje koncentracije antibiotika uslovljava porast difuzionog gradijenta kroz korneu i poboljšava penetraciju. Koncentrovaniji ("pojačani") preparati proizvode više nivoe leka u kornei i očnoj vodici i efikasniji su u uništavanju mikroorganizama kod eksperimentalnih modela bakterijskog keratitisa od rastvora standardne jačine. Česta je praksa da se "pojačane" antibiotske formulacije koriste u terapiji bakterijskog keratitisa. Međutim, "pojačane" formulacije za lokalnu primenu antibiotika mogu biti limitirane smanjenjem rastvorljivosti leka ili toksičnim efektom pojedinih supstanci.

Noviji fluorohinoloni su izuzetak i ne moraju se formulirati kao "pojačani" farmaceutski oblici za primenu u oko. **Ciprofloksacin** u obliku 0.3% rastvora (3mg/ml) pokazao se efikasnim u dostizanju terapijskog nivoa u kornei, a takođe i **ofloksacin** (0.3% (m/m)) sa kojim su postignute terapijske koncentracije u kornei i očnoj vodici (1,9,10,12).

Specifične tehnike doziranja mogu takođe biti način kako se kod lokalne primene antibiotika postižu terapijske koncentracije leka neophodne za tretman ozbiljnih očnih infekcija. Smatra se da je režim primene jedne kapi svakog minuta u toku 5 min, koji se ponavlja 60 min kasnije, u stanju da proizvede visoke koncentracije antibiotika unutar kornee (dosta iznad 100 µg/g tkiva). Postepena primena antibiotika – npr. jedna kap 0.3% rastvora **gentamicin-sulfata** svakih 30 do 60 min smatra se optimalnom. Kada se koristi više antibiotika, preporučuje se pauza od 5 min nakon primene prvog leka, da ne bi došlo do njegovog ispiranja usled primene drugog preparata (1).

Toksičnost antibiotskih preparata lokalno primenjenih u terapiji infekcija oka može poticati od same lekovite supstance, ali i od konzervansa ili drugih pomoćnih supstanci korišćenih u formulaciji. Antibiotici mogu da uspore ozdravljenje kornealnog epitela i ovo se češće dešava kod "pojačanih" rastvora. Takođe je poznato da benzalkonijum-hlorid (konzervans) može da inhibira epitelnu adheziju i uslovi gubitak površinskih epitelnih ćelija, čime se odlaže ozdravljenje epitela. Ovi za epitel toksični efekti i svojstva površinski aktivne materije (PAM), koje benzalkonijum hlorid poseduje, mogu da dovedu do povećane penetracije lokalno primenjenog antibiotika (1).

Iz pomenutih razloga važno je prilikom izrade magistralnih preparata sa antibioticima, za primenu u oko, shodno kliničkoj slici infektivnog oboljenja i u dogovoru sa oftalmologom, pravilno pristupiti, najpre, izboru pogodnog farmaceutskog oblika leka, a potom i odabiru najpogodnijih ekscipijenasa, koji će omogućiti postizanje potrebne terapijske koncentracije antibiotika u strukturama oka, uz minimalne neželjene efekte.

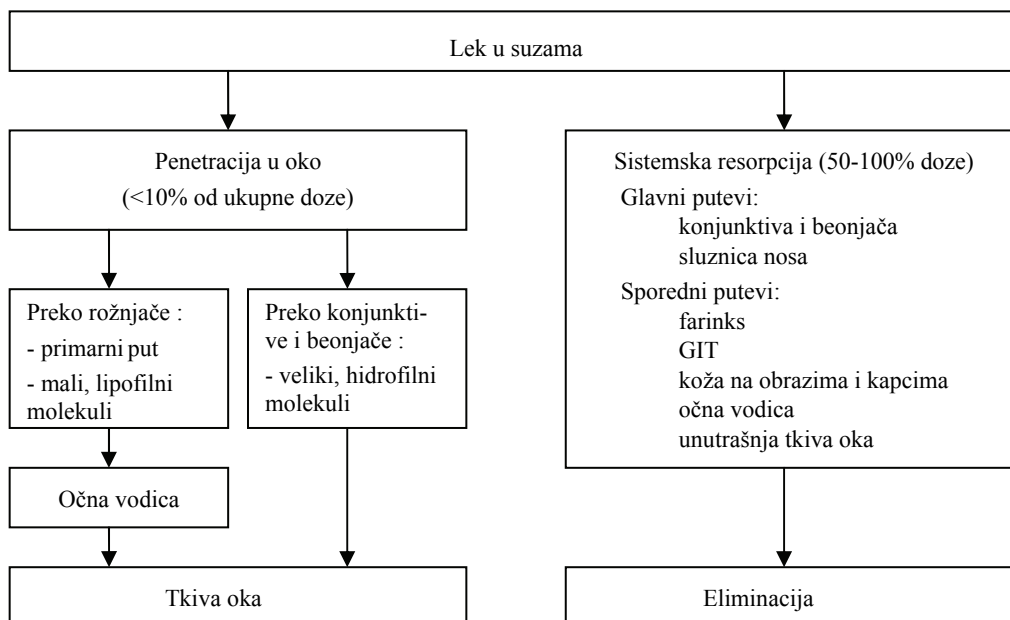
Farmaceutski oblici leka za lokalnu primenu u oku

Lokalno oslobađanje lekovite supstance i njegova penetracija u oko su veoma kompleksne zbog specifičnosti građe oka. Kad se tome doda i velika osetljivost ovog organa, razumljivo je da je za formulaciju kvalitetnih oftalmoloških preparata podjednako važno razmatranje anatomskih i fizioloških osobina oka, komplijanse, kao i fizičko-hemijskih osobina lekovite supstance i farmaceutsko-tehnoloških osobina finalnog oblika leka i njegovog pakovanja.

Farmaceutski oblici (preparati) za oko propisani u Evropskoj farmakopeji (Ph. Eur. 5.0) su :

- kapi za oko
- losioni za oko
- praškovi za kapi za oko i praškovi za losione za oko
- polučvrsti preparati za oko (masti, kremovi, gelovi)
- inserti za oko (13).

Ovi oblici primenjuju se lokalno na rožnjaču ili u donju konjunktivalnu vrećicu radi lečenja bolesti na površini oka (npr. konjunktivitis, sindrom suvog oka) ili za postizanje intraokularne terapije. Sa druge strane, veliki deo leka nakon lokalne primene napušta potencijalno mesto prelaska u dublja tkiva neiskorišćen, neresorbovan i bez terapijskog efekta, zbog anatomsko – fizioloških barijera (rožnjača i konjunktiva, sekrecija suza i refleks treptanja, proteini i enzimi suza).



Slika1. Shematski prikaz sudbine leka posle lokalne primene u oko (14)
Figure 1. Schematic depiction of drug destiny after eye administration (14)

Zbog toga u nekim slučajevima može doći do opterećenja sistemske cirkulacije velikom količinom lekovite supstance (što može dovesti do toksičnog efekta i/ili neželjenog dejstva) pri lokalnoj primeni terapijskih koncentracija (15).

Najveći problem kod primene lekova za terapiju oboljenja oka je postizanje optimalne koncentracije na mestu delovanja (4).

Ipak, u nedostatku boljih i primerenijih rešenja, u oftalmologiji su i danas najviše zastupljeni (oko 90%) konvencionalni oblici lekova za lokalnu primenu (5).

Navedeni farmaceutski oblici imaju brojne dobre osobine, ali i ograničenja kao što su:

- loša podnošljivost
- loša prihvatljivost od strane pacijenta (neprijatni efekti kao iritacija, peckanje, bockanje i zamagljenost vida mogu biti razlog za pacijenta da prekine terapiju)
- niska okularna raspoloživost
- mnoge prepreke za prolazak za hidrofobne (lipofilne) lekove
- nesposobnost prelaska leka u zadnji segment oka u terapiji oboljenja retine (16).

Najviše propisivani farmaceutski oblik u oftalmologiji su kapi za oko (vodeni rastvori). Ove preparate bolesnici najbolje prihvataju zbog pogodnosti, jednostavnosti i neinvazivnosti primene, kao i neznatne interferencije s procesom vida. Drugi praktičan razlog zbog koga su ovi preparati favorizovani je ekonomski (prihvatljiva cena), zbog jednostavnosti u razvoju formulacije i tehnologije proizvodnje u kojoj se primenjuju standardne metode (izotonizacija, filtracija, sterilizacija, aseptična izrada).

Smatra se da je pH preparata ključni parametar u formulaciji kapi za oči, jer su rastvorljivost, stabilnost i penetracija lekovite supstance kroz korneu značajno zavisne od pH (2). Problemi pri primeni kapi za oko, pored ograničene stabilnosti, su ukapavanje velike količine (25-50 μ l, primenom standardne kapaljke) i nemogućnost oka da zadrži primljenu količinu pri čemu se deo gubi već pri samoj primeni, što istovremeno podstiče izlučivanje suza, koje se mešaju sa preparatom i razređuju ga. Takođe se aktivira i drenažni sistem oka potpomognut refleksom treptanja, čime se preparat uklanja sa površine oka.

Kao posledica, kapi ostaju u kontaktu sa okom kratko pa je potrebno primenjivati rastvore veće koncentracije ("veće jačine") za postizanje željenog delovanja. Za održavanje terapijskog nivoa leka u oku potrebna je učestala primena leka što može dovesti do prevelike i nepredvidive koncentracije leka. Naime, intraokularna koncentracija leka osciluje dosežući visoke vrednosti ubrzo posle aplikacije, nakon čega nivo leka opada eksponencijalnom brzinom. Takve oscilacije mogu za posledicu imati toksične efekte, dok zbog brzog pada intraokularne koncentracije leka može izostati terapijsko delovanje. Primenom preparata sa povećanom koncentracijom ("veće jačine") lekovite supstance povećava se i njen gubitak nazolakrimalnim sistemom što može dovesti do sistemske resorpcije i neželjenih efekata (npr. problemi alergija kod primene nekih antibiotika).

Očne kapi koje sadrže antibakterijske supstance često su propisivane u slučaju oboljenja kao što su konjunktivitis i površinske ulceracije korne.

Učestala primena (ukapavanje) ovih preparata u toku dana, u periodu od nekoliko dana, koja se zahteva za uspešan tretman, često dovodi do loše komplijanse.

Novi „nosači” lekova za primenu na/u oko

U poslednje vreme povećana pažnja usmerena je na unapređenje postojećih farmaceutskih oblika i razvoj novih „nosača” lekova (eng. *drug delivery systems*) za poboljšanje biorasploživosti postojećih lekovitih supstanci u oku.

Iz tih razloga savremenim pristupom formulacije finalnih farmaceutskih oblika (proizvoda) lekovitih supstanci za lokalnu terapiju oka pokušava se razviti proizvod koji može:

- da omogući produženo delovanje i smanji rizik od ponovljene primene
- da poboljša raspoloživost lekovite supstance u odgovarajućem tkivu
- da omogući povećanu koncentraciju u ciljnom tkivu, odnosno da ima sposobnost prenošenja i "isporuke" lekovite supstance precizno na ciljno mesto.

Novine u terapiji bolesti oka pojavile su se zahvaljujući napretku u pristupima u razvoju novih "nosača" lekovite supstance i dostignućima nauka o materijalima (6).

Najveći izazov u "okularnim terapeutima" je poboljšanje raspoloživosti leka u oku, koje pri primeni konvencionalnih proizvoda iznosi 1 – 3 %, do najmanje 15-20 % (14).

Poslednjih trideset godina istraživanja u pravcu postizanja ovog cilja se odvijaju sledećim putevima (14):

1. povećanje transkornealnog prolaska lekovite supstance, inkorporiranjem pojačivača/promotera penetracije u formulaciju leka
2. optimizacija vehikuluma/nosača u cilju produžavanja zadržavanja leka u prekornealnom prostoru i ostvarivanja boljeg kontakta između primenjenog leka i epitela konjunktive i kornee, koja se pokušava ostvariti uz: dodatak u vodi rastvornih polimera; upotrebu "nosača" lekova kao što su: nanočestice, mikročestice, liposomi, koji se zadržavaju u suznoj kesici u dužem vremenskom periodu i ostvaruju produženo delovanje; upotrebu polimera sa mukoadhezivnim osobinama koji poboljšavaju okularnu resorpciju „problematičnih” lekova.

Pojačivači/promoteri penetracije koriste se u cilju povećanja permeabilnosti ćelijskih membrana ili opuštanja čvrstih veza i tako poboljšavaju permeabilnost kornealnih epitelnih membrana, što može olakšati prolazak leka kroz korneu. Surfaktanti, helatni agensi i ciklodekstrini su najčešće korišćeni „pojačivači” penetracije u preparatima za oči. Ciklodekstrini (cilindrični oligosaharidi) povećavaju hemijsku stabilnost preparata, raspoloživost lekovite supstance u oku i smanjuju lokalnu iritaciju oka. Ove supstance su korišćene za povećanje biološke raspoloživosti hloramfenikola, diklofenaka, ciklosporina i kortikosteroida u oku (17).

Za produženo zadržavanje leka u prekornealnom prostoru i povećanje kontakta leka i epitela konjunktive i kornee najviše su istraživane mogućnosti povećanja viskoziteta tečnih preparata. Najčešće korišćene supstance za tu svrhu su: hidrosimetilceluloza, polivinilalkohol, hidroksipropilmetilceluloza, pluronik polioli, karbomeri, hijaluronska kiselina, guar guma, gelann guma i dr. Graft kopolimer poloksamer-hijaluronska kiselina korišćen je za izradu viskozog rastvora ciprofloksacina koji formira *in situ* gel posle ukapavanja u oku, kao rezultat promene temperature (12). Pokazano je da ovaj gel usporava eliminaciju lekovite supstance sa suznom tečnošću i produžava vreme kontakta preparata sa površinom oka zbog mukoadhezivnih osobina polimera.

Liposomi (vezikularni sistemi, koji su izgradjeni od lipidnih dvoslojeva i vode) veličine od 80 nm do 10 μ m takođe su istraživani kao nosači za aktivne supstance za primenu u oko u cilju ostvarivanja intimnog kontakta sa kornealnom i konjunktivalnom površinom, čime se povećava verovatnoća resorpcije leka u očna tkiva. Ova mogućnost je posebno značajna za lekovite supstance koje se teško resorbuju. Pozitivno naelektrisani liposomi razmatrani su kao nosači za penicilin G i pokazalo se da dolazi do boljeg kornealnog preuzimanja leka iz ovih nosača u poređenju sa konvencionalnim oblicima (6).

Polimerne mikročestice i nanočestice predstavljaju nosače lekovite supstance, za primenu u oftalmologiji, koji mogu značajno da pojačaju resorpciju leka u očna tkiva. Veličina mikročestica za ovu primenu je ograničena i iznosi 5 do 10 μ m. Mikrosfere od poli (laktid-ko-glikolida) (PLGA) istraživane su kao nosači vankomicina (koristi se u terapiji endoftalmitisa) za lokalnu primenu u cilju poboljšavanja njegovog prekornealnog zadržavanja i penetracije kroz korneu. Rezultati istraživanja su pokazali da se sa ovim mikročesticama postiže viša koncentracija vankomicina u humoralnoj tečnosti za duži vremenski period (18).

Oftalmološki inserti su razvijeni s ciljem bolje kontrole, usporenog i kontinuiranog oslobađanja lekovite supstance i postizanja efektivne koncentracije u ciljnom tkivu, kao i smanjenja broja aplikacija leka (6).

Mnogobrojni inserti su razvijeni i izrađeni primenom različitih tehnika da se dobiju rastvorljivi, erodibilni, neerodibilni i hidrogel inserti. Ispitivanja hidrogel inserta pripremljenog od ternarnog kopolimera polivinilpirolidona, vinilacetata, glicidilmetakrilata i etilakrilata pokazala su da se radi o kontinuiranom oslobađanju eritromicinesolata iz ovakvog sistema (2). Oftalmološki insert sa usporenim oslobađanjem oksitetraciklin hlorida (OCUFIT) razvijen je primenom silikonskih elastomera i guma (2). Inserti imaju ograničenu popularnost, koja se pripisuje psihološkim faktorima, kao što su nevoljnost pacijenata da napuste tradicionalne tečne i polučvrste preparate i dokazanim terapijskim nedostacima, (npr. neočekivanog izbacivanja iz oka, oštećenja membrane i dr.) (6). Oftalmološki film izrađen od hidroksipropilceluloze, hidroksipropilmetilceluloze, polivinilpirolidona i polivinilalkohola u različitim odnosima pokazao se kao uspešan nosač za pefloksacin mesilat (6).

Koncept inovativnih oftalmoloških nosača lekova ima za cilj smanjenje sistemskih neželjenih dejstava i ostvarivanje više fokusiranog efekta koji može biti udružen sa nižom dozom leka (6). Mnogi pristupi za dizajniranje ovih „nosača” predstavljali su kombinacije različitih tehnologija prethodno razvijenih nosača i pokušaj prevazilaženja njihovih pojedinačnih ograničenja. Jedan od takvih nosača koji je dizajniran za lekove sa antibakterijskim delovanjem je rastvorni bioadhezivni oftalmološki insert (BODI) za primenu u donju konjunktivalnu kesicu. Ovaj sistem je razvijen u cilju redukcije primene konvencionalnih kapi za oči i poboljšanja compliance (19, 20).

U **Tabeli II** prikazani su primeri nekih od potencijalnih „nosača” za lekovite supstance sa antimikrobnim delovanjem.

Tabela II Potencijalni „nosači” za lekovite supstance sa antimikrobnim delovanjem

Table II Potential carrier systems for antimicrobial drugs

Br.	Lek	Proizvod	Polimeri / baze	Reference
1.	Eritromicin-estolat	Insert za oko	Kopolimeri polivinilpirolidona, vinilacetata, glicidilmetakrilata, metilmetakrilata i etilakrilata	5
2.	Oksitetraciklin-hidrohlodid	Insert za oko	Silikonski elastomeri i gume medicinskog nivoa čistoće	6
3.	Pefloksacin-mesilat	Film	Hidroksipropilceluloza, hidroksi-propilmetilceluloza, polivinilalkohol i polivinilpirolidon	6
4.	Ciprofloksacin-hidrohlodid	Insert za oko (tipa rezervoara)	Rezervoar natrijum-alginata i leka, film od Eudragita® i polivinilacetata za kontrolu brzine oslobađanja	6
5.	Mitomycin C	Implanti od kolagena	Kolagen	21
6.	Ciprofloksacin-hidrohlodid	<i>In situ</i> gelirajući system	Poloksamer/hijaluronska kiselina	12
7.	Pefloksacin-mesilat	<i>In situ</i> gelirajući system	Gelrite® (polisaharid koji gelira u prisustvu mono/divalentnih katjona)	22
8.	Hloramfenikol, diklofenak, ciklosporin	Sistemi s pojač. penetracije	Ciklodekstrini	17
9.	Vankomicin	Mikrosfere	Poli(laktid-ko-glikolid)	18
10.	Gentamicin	Jontoforeza	Hidroksietilmetakrilat	24

Razvoj novog proizvoda je specifičan za svaku aktivnu supstancu i nameravani farmaceutski oblik/„nosač”, ali pojednostavljeni sistemski pristup uključuje fazu preformulacije i formulacije. U fazi preformulacije treba prikupiti podatke o farmakološkom efektu i fizičko-hemijskim osobinama lekovite supstance.

Vrsta farmaceutskog oblika definiše se na osnovu:

1. Osobina lekovite supstance (rastvorljivost u vodi, lipofilnost, naelektrisanje, stepen jonizacije i dr.)
2. Potrebne koncentracije na mestu delovanja
3. Stanja oka koje se tretira
4. Mogućnosti lekovite supstance da se podvrgne procesu sterilizacije toplotom.

Faza formulacije obuhvata (20,25):

1. Postizanje ciljnih osobina lekovite supstance (npr. rastvorljivosti ako se formulišu rastvori, veličine čestica kad se formulišu suspenzije).
2. Odabir i dodavanje neophodnih pomoćnih supstanci (vrsta pomoćnih materija zavisi od farmaceutsko-tehnološkog oblika preparata).

3. Procena mogućih interakcije između lekovite supstance i pomoćnih supstanci.
4. Izbor metode sterilizacije.
5. Izbor primarnog pakovanja/ambalaže.
6. Testovi stabilnosti .
7. Procena potencijalnog iritativnog dejstva svih komponenti preparata na oko.
8. Testovi kompatibilnosti sa kontaktnim sočivima.
9. Testovi kompatibilnosti sa preparatima sa kojima mogu biti primjenjivani u isto vreme.

Literatura

1. Snyder RW, Glasser DB. Antibiotic therapy for ocular infection. *West J Med* 1994; 161: 350-73.
2. Ali Y, Lehmussaari K. Industrial perspective in ocular drug delivery. *Advance Drug Delivery Reviews* 2006; 58: 1258-1268.
3. Kaur IP, Smith R. Penetration enhancers and ocular bioadhesives: Two new avenues for ophthalmic drug delivery. *Drug Dev Ind Pharm* 2002; 28: 353 – 369.
4. Kaur IP, Garg A, Singla AK, Aggarwal D. Vesicular systems in ocular drug delivery: an overview. *Int J Pharm* 2004; 269: 1-14.
5. Le Boulrais C, Acar L, Zia H, Sado PA, Needham T, Leverage R. Ophthalmic drug delivery systems: Recent advances. *Prog Retin Eye Res* 1998; 17: 33-58.
6. Sultana Y, Jain R, Aqil M, Ali A. Review of ocular drug delivery: Current drug delivery 2006; 3: 207-217.
7. Bourcier T, Thomas F, Borderie V, Chaumeil C, Laroche L. Bacterial keratitis: predisposing factors, clinical and microbiological review of 300 cases. *Br J Ophthalmol* 2003; 87: 834-838.
8. Rietveld RP, ter Riet G, Bindels PJE, Sloos JH, van Weert HCPM. Predicting bacterial cause in infectious conjunctivitis: cohort study on informativeness of combinations of signs and symptoms. *BMJ* 2004; 329: 206-210.
9. Kim DH, Stark WJ. Aqueous penetration and biological activity of moxifloxacin 0.5% ophthalmic solution and gatifloxacin 0.3% solution in cataract surgery patients. *Ophthalmology* 2005; 112: 1992-1996.
10. Price MO, Price FW. Effect of gatifloxacin 0.3% and moxifloxacin 0.5% ophthalmic solutions on human corneal epithelium following 2 dosing regimens. *J Catar Refr Surg* 2005; 31: 2137-2141.

11. Rose PW, Harnden A, Brueggemann AB, Perera R, Sheikh A, Crook D, Mant D. Chloramphenicol treatment for acute infective conjunctivitis in children in primary care: a randomised double-blind placebo-controlled trial. *Lancet* 2005; 366: 37-43.
12. Cho K, Chung TW, Kim BC, Kim MK, Lee JH, Wee WR, Cho CS. Release of ciprofloxacin from poloxamer-graft hyaluronic acid hydrogels in vitro. *Int J Pharm* 2003; 260(1): 83- 91.
13. European Pharmacopoeia, 5th Edition, Concil of Europe, Strasbourg, 2005.
14. Worakul N, Robinson JR. Ocular pharmacokinetics/pharmacodynamics. *Eur J Pharm Biopharm* 1997; 44: 71-83.
15. Rande VV, Hollinger MA. *Drug Delivery Systems*, CRC Press Boca Raton, 2003: 267.
16. Koevary SB. Pharmacokinetics of topical ocular drug delivery: potential uses for the treatment of diseases of the posterior segment and beyond. *Curr Drug Metab.* 2003; 4(3): 213-222.
17. Loftsson T, Stefansson E. Cyclodextrins in eye drop formulations: enhanced topical delivery of corticosteroids to the eye. *Acta Ophthalmol Scand* 2002; 80(2): 144-150.
18. Gavini E, Chetoni P, Cossu M, Alvarez M G, Seattone MF, Giunchedi P. PLGA microspheres for the ocular delivery of a peptide drug, vancomycin using emulsification/spray-drying as the preparation method: in vitro/in vivo studies. *Eur J Pharm Biopharm* 2004; 57(2): 207-212.
19. Baeyens V, Felt-Baeyens O, Rougier S, Pheulpin S, Boilsrame B, Gurny R. Clinical evaluation of bioadhesive ophthalmic drug inserts (BODI®) for the treatment of external ocular infections in dogs. *J Control Rel* 2002; 85(1-3): 163-168.
20. Kothuri MK, Pinnamaneni S, Das NG, Das SK. Microparticles and nanoparticles in ocular drug delivery, in *Ophthalmic Drug Delivery Systems*. Marcel Dekker, Inc, New York, 2003
21. Zimmerman C, Drewe J, Flammer J, Shaarawy T. In vitro release of mitomycin C from collagen implants. *Curr Eye Res* 2004; 28(1): 1-4.
22. Sultana Y, Jha MC, Ali A, Aquil M. A three-way comparative study on the efficacy of twin sol to gel systems and marketed eye drops of pefloxacin mesylate. *J Ocul Pharmacol Therap* 2004; 20(4): 363- 371.
23. Balasubramaniam J, Pandit JK. Ion-activated in situ gelling systems for sustained ophthalmic delivery of ciprofloxacin hydrochloride. *Drug Delivery* 2003; 10: 185-191.
24. Furcht-Pery J, Mechoulam H, Siganos CS, Ever-Hadani P, Shapiro M, Domb A. Iontophoresis - gentamicin delivery into the rabbit cornea, using a hydrogel delivery probe. *Exp Eye Res* 2004; 78(3): 745.
25. Remington, *The Science and Practice of Pharmacy*, 21st Edition Lippincot Williams, Wilkins, Philadelphia, 2005.

Antibiotics in local therapy of eye infections – current aspects of drug products formulation

Jela Milić, Snežana Savić

Institute of Pharmaceutical Technology and Cosmetology
Faculty of Pharmacy, Belgrade

Summary

In local therapy of ocular infections (bacterial conjunctivitis, bacterial keratitis, endophthalmitis) commonly used antibiotics are those with bactericidal effect: penicillins, cephalosporins, aminoglycosides and fluoroquinolones. Tetracycline, erythromycin, chloramphenicol and sulfonamide are bacteriostatic drugs administrating in less severe infections.

A proper selection of final dosage form is of paramount importance for achieving the satisfying therapeutic effect of these drugs.

For the reason of simple application and acceptable price conventional pharmaceutical forms of antibiotics (eye drops and ointments) are the most available at the market. The disadvantage of the conventional dosage forms is relatively poor drug bioavailability in the eye, which is out to enhance either by promoting drugs' biopharmaceutical properties or by development of novel drug delivery systems.

Key words: antibiotic, eye, local therapy, conventional pharmaceutical forms, novel drug delivery systems.
