

Модель лечебной мягкой контактной линзы, содержащей непрозрачные лекарственные препараты

Аннотация

Описаны особенности конструкции и основные характеристики оригинальной модели лечебной мягкой контактной линзы. Представлены результаты исследования свойств разработанной линзы. Оценены перспективы использования оригинальной мягкой контактной линзы в клинической офтальмологии.

Актуальность

Избирательная доставка лекарств к тканям глаза до настоящего времени остается нерешенной проблемой в офтальмологии [1]-[3]. Применение лечебных мягких контактных линз (МКЛ), насыщенных лекарственными веществами, обеспечивает уменьшение системной абсорбции, повышая эффективность доставки лекарственных веществ к тканям глаза. Биодоступность лекарств при использовании таких линз достигает 50 %, тогда как при инстиляции каплей – только 2...3 % [1], [4]. Существует методика насыщения силикон-гидрогелевых МКЛ замачиванием в растворах разных лекарственных веществ. Однако насыщение МКЛ высокомолекулярными веществами затруднено из-за большого размера молекул, что ухудшает сорбцию и десорбцию лекарственного вещества линзой, а насыщение липофильными веществами полностью исключает сорбционные механизмы насыщения. Для решения этой проблемы были разработаны разные модели МКЛ с единым механизмом выхода препарата из МКЛ, основанным на диффузии по градиенту концентрации (из лечебной МКЛ на глазную поверхность) [2]. S. Waite предложил модель лечебной МКЛ с учетом давления век на поверхность МКЛ при моргании – фактором, влияющим на концентрацию лекарства на глазной поверхности [3]. Линза содержала встроены в ее толщу модуль, сквозные и несквозные отверстия, заполненные оптически прозрачным лекарственным веществом. Основным недостатком данной модели является невозможность насыщения лечебной МКЛ оптически непрозрачными веществами, широко применяемыми в офтальмологии, из-за локализации модуля в оптической зоне [2].

Таким образом, в настоящее время не существует модели лечебной МКЛ для насыщения оптически непрозрачными и липофильными лекарственными веществами, учитывающей влияние давления век.

Цель работы

Разработка лечебной МКЛ, позволяющей использовать для ее насыщения разные лекарственные вещества, в том числе оптически непрозрачные и липофильные.

Материал и методы

Материалом линзы является силикон-гидрогель. Линзы изготавливали в стерильных условиях методом сферотокарного точения лазерным инструментом в оптической группе отдела рефракционных нарушений ФГБНУ «НИИ глазных болезней». Депо получали методом объемной деструкции гравировальным газовым CO₂-лазером на длине волны 10,6 мкм, с мощностью излучения 30 Вт. Для получения одного депо использовали 45 импульсов в одной точке с мощностью излучения 3 Вт. Режим воздействия на вещество контактной линзы был подобран эмпирически. При этом в результате возникновения контролируемой кавитации в толще МКЛ формируется губчатая цилиндрическая структура (единичное депо) с задаваемым внешним диаметром, состоящая из связанных друг с другом плоских микроразрывов в силикон-гидрогеле. Стерильную МКЛ с пустыми депо помещали в емкость с лекарственным веществом и отправляли в колокол вакуумной установ-

ки. Лекарственное вещество загружали в депо МКЛ в течение двух циклов откачки-напуска продолжительностью по 20 с, откачивая давление до глубины 2600 Па. После этого МКЛ с заполненными лекарственным веществом депо отмывали деионизированной водой от остатков лекарства. Насыщенные МКЛ повторно стерилизовали, замачивая в дезинфицирующем растворе для контактных линз («ReNu, Bausch and Lomb»), и помещали в буферный раствор до востребования.

В качестве непрозрачного липофильного препарата в экспериментах использовали эмульсию 0,05 % Циклоспорин А (ЦиА) (препарат Рестасис, «Allergan Inc.»). Использовали модель лечебной МКЛ с 630 депо, расположенными на наружной или внутренней поверхности МКЛ и заполненными 0,05 % ЦиА.

Массу лекарственного препарата, загруженного в линзу, измеряли на электронных весах («Sartorius GmbH», Германия).

Оценку динамики выхода лекарственного препарата из насыщенной линзы проводили методом конверсионной спектрометрии по оригинальной методике. Для оценки абсолютного содержания лекарственного вещества к нему добавляли фотоустойчивый флюорофор GeP640 (в разведении 1:40), разрешенный для исследований *in vivo*.

Лекарственный препарат в буферных растворах определяли методом высокоэффективной жидкостной хроматографии с ультрафиолетовым детектированием (ВЭЖХ-УФ) (high performance liquid chromatography, UV detection, HPLC-UV). Эксперимент выполняли на хроматографе «Agilent 1200» с диодно-матричным детектором. Детектирование осуществляли на длине волны 214 нм. Для разделения использовали хроматографическую колонку «Zorbax SB-C18» (2,1 × 150 мм, диаметр частиц сорбента 3,5 мкм). Элюирование проводили в изократическом режиме, в качестве подвижной фазы использовали буферный раствор («ReNu, Bausch and Lomb»). Общее время анализа составило 3,5 мин, скорость потока – 2 мл/мин, объем вводимой пробы – 20 мкл.

Результаты

Описание оригинальной модели МКЛ

Разработанная модель линзы представляет собой диск с прозрачным оптическим центром. Она имеет несквозные депо на периферии с внутренней или наружной стороны, заполненные лекарственным веществом. Диаметр линзы варьирует от 14,3 до 15,0 мм с учетом перекрытия линзой лимбальной зоны. По краю линза имеет фаску шириной 1,0 мм и радиусом на 1,0 мм больше внутреннего радиуса МКЛ, что способствует минимальному смещению при моргании при экскурсии глазного яблока, увеличению подлинзового пространства. За счет сохранения прозрачности оптического центра возможно насыщение линзы лекарственными веществами любой оптической плотности, что увеличивает арсенал применяемых лечебных средств, обеспечивая одновременно высокие зрительные функции. Депо расположены на наружной или внутренней поверхности МКЛ в зависимости от локализации очага патологического процесса. На наружной поверхности МКЛ депо в количестве 50...750 шт. располагаются в виде сетки за исключением оптического центра. Для минимизации раздражения

губчатой структурой эпителия глазной поверхности депо на внутренней поверхности линзы в количестве 50...300 шт. располагают в кольцевидных углублениях шириной 1,0 мм, проходящих на периферии. Количество кольцевидных углублений со встроенными депо может варьировать от 1 до 3 для достижения необходимой концентрации лекарственного вещества. На *рис. 1а* представлено схематическое изображение лечебной МКЛ с депо на наружной поверхности линзы, на *рис. 1б* – с депо на внутренней поверхности линзы.

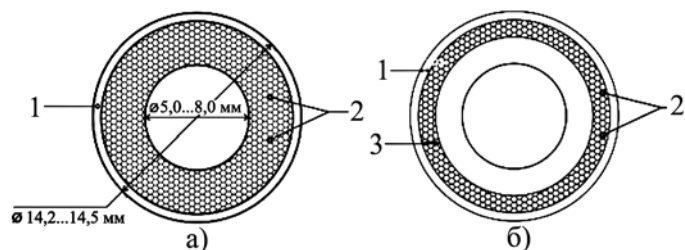


Рис. 1. Лечебная МКЛ с депо: а) на наружной поверхности; б) на внутренней поверхности: 1 – фаска; 2 – депо, заполненное лекарственным веществом; 3 – кольцевидное углубление с депо на внутренней поверхности

Каждое депо диаметром 100 мкм при глубине 30...40 мкм представляет собой губчатую цилиндрическую объемную структуру, состоящую из связанных микроразрывов, частично открывающихся на ее поверхности. Видимые размеры микроразрывов (по данным СЭМ) находятся в диапазоне от 5 до 10 мкм при зиянии от 500 нм до 4 мкм (показаны на *рис. 2*).

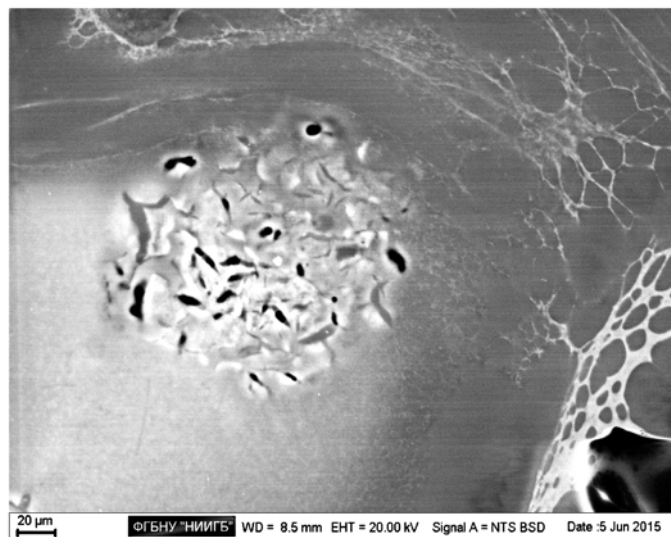


Рис. 2. Губчатое депо. Вид микроразрывов, частично открывающихся на поверхности МКЛ (СЭМ, микрофотография в обратно-рассеянных электронах)

Расположение депо в виде сетки не деформирует форму и поверхность МКЛ, а механизм депонирования в тонкой губчатой структуре исключает самопроизвольное выделение лекарственного вещества из линзы, позволяя загрузить достаточное количество лекарственного препарата в МКЛ.

После надевания насыщенной лекарственным препаратом МКЛ на глаз пациента лекарство выходит из линзы при моргании под действием давления век, которое составляет 3...20 мм рт. ст. Концентрация лекарственного средства на глазной поверхности зависит от количества депо и частоты моргания. Это позволяет эффективно использовать лечебную МКЛ в течение 5...14 дней до полного опорожнения депо. Для пролонгации терапии возможно повторное насыщение той же МКЛ лекарственным веществом.

Определение массы лекарственного вещества в МКЛ

Для определения массы лекарственного препарата в насыщенных МКЛ проводили взвешивание трех МКЛ с депо на

наружной поверхности линзы и трех МКЛ с депо на внутренней поверхности до и после насыщения. С этой целью ненасыщенную МКЛ доставали из буферного раствора, фильтровальной бумагой удаляли остатки раствора с поверхностей линзы и взвешивали МКЛ на электронных весах. Затем линзу насыщали лекарственным препаратом (в данном случае – 0,05 % ЦиА) описанным выше способом и повторяли эксперимент. Масса линзы без лекарственного препарата (M_1) составляет $(0,094 \pm 0,003)$ г, масса насыщенной МКЛ (M_2) – $(0,123 \pm 0,005)$ г. Массу лекарственного препарата (M_3) рассчитывали по формуле $M_3 = M_2 - M_1$. Она составила $(0,029 \pm 0,002)$ г.

Определение динамики элиминации лекарственного препарата из насыщенных МКЛ

В эксперименте были исследованы три МКЛ с депо на наружной поверхности линзы и три МКЛ с депо на внутренней поверхности линзы. Насыщенные смесью лекарственного вещества и флуорофора МКЛ надевали пациенту. Измерения проводили перед лечением, на 1-е, 3-е, 5-е, 7-е, 14-е сутки ношения МКЛ.

В связи с неравномерным распределением лекарственного вещества по объему МКЛ (только в депо) спектрометрию проводили по разработанной оригинальной методике (*рис. 3*). Насыщенную раствором флуорофор + лекарственное вещество линзу помещали в кювету, заполненную оптически пассивным раствором для хранения и очистки МКЛ («ReNu, Bausch and Lomb»). Для создания широкого пучка возбуждающего излучения использовали светодиод с матированным оптическим элементом, излучающий на длине волны 470 нм. Низкая направленность светодиода позволяла экспонировать всю поверхность кюветы с погруженной в нее МКЛ или с калибровочным раствором. В качестве регистрирующего устройства использовали спектрометр «Biospec-001» с гибким световодом. В связи с невозможностью детектировать спектр флуорофора отдельно от широкой полосы излучения светодиода (> 20 нм на половине высоты пика), посредством спектрометра оценивали падение интенсивности флуоресценции поверхности интегрирующей оптической полусферы с редкоземельным покрытием. Флуоресценция покрытия полусферы не возбуждалась при длине волны, превышающей 490 нм, что позволило регистрировать долю, переизлученную флуорофором, содержащимся в лекарственном веществе и обладающим максимумом интенсивности флуоресценции 520 нм, при возбуждении светодиодом, примененным в системе.

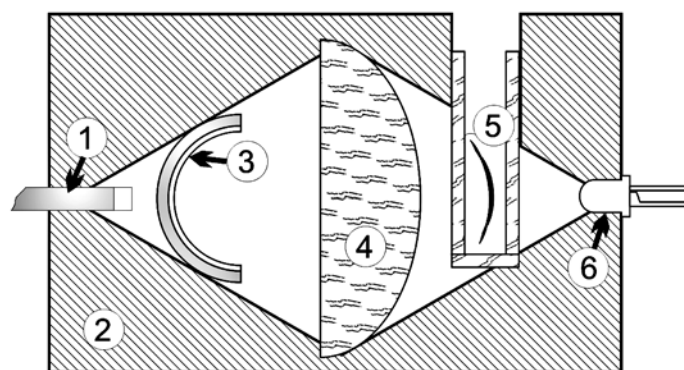


Рис. 3. Принципиальная схема детектора флуоресценции на основе спектральной конверсии с применением интегрирующего оптического элемента (И.А. Новиков, С.В. Рощин, ФГБНУ «НИИ глазных болезней»): 1 – торцевой волновод спектрометра; 2 – корпус; 3 – интегрирующая оптическая полусфера с люминесцирующим редкоземельным покрытием; 4 – конденсорная линза; 5 – линза в кювете, частично заполненной жидкостью; 6 – светодиод

Таким образом, суммарная регистрируемая интенсивность флуоресценции интегрирующей полусферы в диапазоне 490...570 нм имела обратную зависимость от концентрации лекарственного вещества в объеме МКЛ. Предварительно система была градуирована по известным количествам люмино-

фора в полностью насыщенной экспериментальной контактной линзе с концентрациями флуорофора 1/1, 1/2, 1/5, 1/10 № 10 относительно концентрации в клиническом эксперименте, что приближенно имитировало кратный дефицит вещества. Результаты оценки остаточного количества вещества в МКЛ при проведении клинического эксперимента графически представлены на рис. 4.

Проведенный эксперимент показал, что практически полная элиминация препарата из депо МКЛ (как на наружной, так и на внутренней поверхности) наблюдается на 13-е...14-е сутки. По истечении этого времени в линзе остаются следовые концентрации (менее 0,005 г) лекарственного вещества (0,05% ЦиА), не обладающие необходимой терапевтической активностью. Период полувыведения лекарственного вещества из МКЛ составляет 3...4 суток и зависит от частоты моргания пациента.

Определение лекарственного препарата в буферных растворах

Для доказательства отсутствия диффузии лекарства из насыщенных МКЛ при хранении в буферных растворах определяли лекарственный препарат в образцах, полученных после замачивания насыщенной МКЛ в буферном растворе в течение 1 недели. Для построения градуировочной зависимости готовили серию растворов в буфере с содержанием ЦиА 1, 2, 5, 10, 25 и 50 мг/л. Полученная градуировочная зависимость описывается уравнением

$$A = (7,32 \pm 0,02) \cdot C + (3,19 \pm 0,06);$$

$$n = 6; P = 0,95,$$

где A – площадь хроматографического пика; C – концентрация ЦиА в анализируемом растворе, мг/л. Коэффициент корреляции $r = 0,9976$. Предел обнаружения (найденный как концентрация, соответствующая пику с $S/N = 3$) составляет 1 мг/л, нижняя граница определяемых концентраций – 3 мг/л.

В качестве исследуемых образцов использовали: образец № 1 – раствор, в котором замачивали МКЛ, насыщенные 0,05% ЦиА, с депо на внутренней поверхности линзы; образец № 2 – раствор, в котором замачивали МКЛ, насыщенные 0,05% ЦиА, с депо на наружной поверхности линзы; образец № 3 – буферный раствор (контроль). Во всех образцах (№ 1, 2, 3) содержание ЦиА, определенное по предложенной методике, оказалось ниже предела обнаружения (содержание ЦиА менее 1 мг/л). Данный эксперимент доказывает, что лекарственный препарат выходит из насыщенной МКЛ только при давлении век на поверхность линзы, поэтому насыщенные линзы можно стерилизовать и хранить в буферных растворах без потери лекарства.

Заключение

Разработанная оригинальная модель лечебной МКЛ отличается от ближайших аналогов не только возможностью ее насыщения лекарственными средствами (в том числе оптически непрозрачными и липофильными), но и способностью сохранить пациенту высокие зрительные функции за счет прозрачного оптического центра. Равномерное и целенаправленное поступление лекарства на глазную поверхность сокращает сроки лечения, ускоряет процесс реабилитации больного. Предлагаемую модель оригинальной МКЛ можно применять при различных офтальмологических заболеваниях, требующих длительных инстилляций препаратов, таких как: хронические блефариты, синдром сухого глаза, кератоконъюнктивиты, передние увеиты, язвы и дистрофии роговицы, глаукома.

Список литературы:

1. Li C., Chauhan A. Modeling ophthalmic drug delivery by soaked contact lenses // Ind. Eng. Chem. Res. 2006. Vol. 45. PP. 3718-3734.
2. Dixon P., Shafor C., Gause S. et al. Therapeutic contact lenses: A patent review // Expert Opin. Ther. Pat. 2015. Vol. 25 (10). PP. 1117-1129.
3. Galante R., Paradiso P., Moutinho M.G. et al. About the effect of eye blinking on drug release from pHEMA-based hydrogels: An in vitro study // J. Biomater. Sci. Polym. Ed. 2015. Vol. 26 (4). PP. 235-251.
4. Ghate D., Edelhauser H.F. Barriers to glaucoma drug delivery // J. Glaucoma. 2008. Vol. 17. PP. 147-156.

Татьяна Николаевна Сафонова,
канд. мед. наук, ведущий научный сотрудник,
Иван Александрович Новиков,
ст. научный сотрудник,
Ольга Владимировна Гладкова,
аспирант,
Сергей Викторович Роцин,
ведущий инженер,
Василий Иванович Боев,
ст. инженер,
ФГБНУ «Научно-исследовательский институт глазных болезней»,
Степан Дмитриевич Ярцев,
аспирант,
ФГБУН «Институт физической химии и электрохимии им. А.Н. Фрумкина» РАН,
г. Москва,
e-mail: i.novikov@niigb.ru

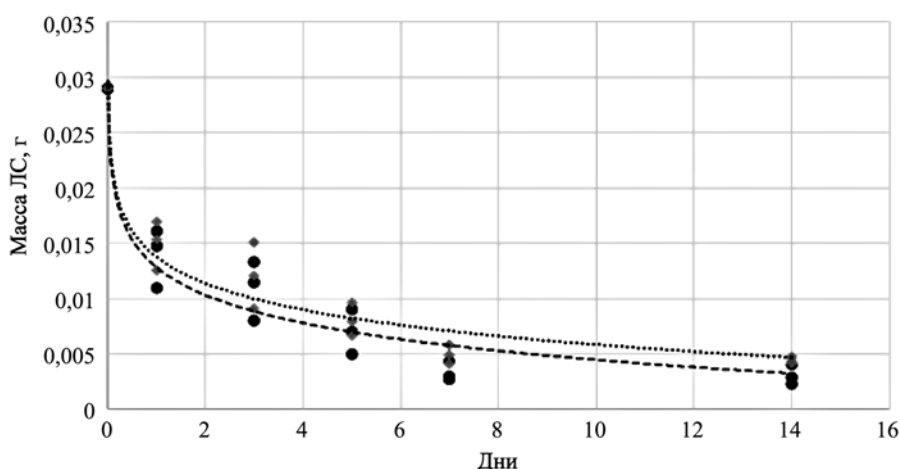


Рис. 4. Изменение концентрации лекарственного препарата в объеме МКЛ по дням: • – депо на наружной поверхности; ◆ – депо на внутренней поверхности; экспоненциальные линии тренда для изменений концентрации ЛС в линзе: ●●●● – депо на внутренней поверхности; - - - - - депо на наружной поверхности