

Katedra i Zakład Farmacji Stosowanej. Akademia Medyczna w Lublinie  
Kierownik: prof. dr Henryk Nerlo

Henryk NERLO, Zofia WIELUŃSKA

### Płatki oczne z chlorowodorkiem pilokarpiny

Глазные пленки из гидрохлорида пилокарпина

Eye Flakes with Pilocarpine Hydrochloride

Częste stosowanie w okulistyce chlorowodorku pilokarpiny skłoniło wielu autorów do prac nad zwiększeniem działania terapeutycznego dotychczas stosowanych postaci leków oraz do opracowania nowych. Spotęgowanie siły działania uzyskiwano przez zwiększenie lepkości środowiska (1—6, 11, 13, 17), wzrost *pH* (14), buforowanie oka bezpośrednio przed podaniem kropli ocznych 2,6% roztworem boranu sodowego (10, 16) lub hamowanie wiązania lek—proteina (8, 9).

Ostatnio prowadzone są próby zastosowania krążków lub płatków ocznych. Plastikowe krążki, nasycone odpowiednim środkiem leczniczym, wprowadza się pod dolną powiekę oka. Substancja lecznicza uwalnia się w sposób ciągły pozwalając na utrzymywanie się stężenia leku na stałym poziomie (12). Pozytywne wyniki dały płatki oczne z alginianem pilokarpiny, które bardziej przedłużają działanie pilokarpiny na źrenicę oka niż roztwory (7).

W części doświadczalnej podjęto próbę przygotowania płatków ocznych z chlorowodorkiem pilokarpiny oraz badano ich trwałość i dostępność biologiczną.

Przed przygotowaniem płatków ocznych przeprowadzono badania samego podłoża, czy nie wywiera ono drażniącego działania na oko królika. W tym celu: 2% roztwór metylocelulozy, 2% roztwór soli sodowej karboksymetylocelulozy, 2% roztwór alginianu sodowego, 10% roztwór alkoholu poliwinylowego, 10% roztwór poliwinylpirolidonu i roztwór o składzie: glicerol 20, żelatyna 16, woda destylowana do 100,0 nakropiono na odtłuszczone płytki szklane po 3 krople, susząc w suszarce po każdorazowym nakropieniu w temp. 60°C. Kapilary użyte do nakrapiania tak dobrano, aby z każdego grama roztworu otrzymać taką samą ilość kropli. Po całkowitym wysuszeniu otrzymane płatki zdejmowano z płytki szkla-

nej. Płatki z poliwinylpirolidonu oraz żelatynowo-glicerynowe były bardzo twarde i kruszyły się przy zdejmowaniu. Pozostałe płatki można było zdjąć dość łatwo w postaci cienkich, elastycznych błonek. Te zakładano królikowi pod dolną powiekę oka lewego, 3 razy dziennie przez okres 6 tygodni; prawe oko pozostawiono jako kontrolne. Płatki przed założeniem zanurzano na moment w izotonicznym roztworze chlorku sodowego. Przed rozpoczęciem badań i w odstępach 3-dniowych kontrolowano oczy królika, wkraplając po 2 krople 2% roztworu soli sodowej fluoresceiny. W czasie stosowania płatków nie stwierdzono drażniącego działania podłoża na oko królika.

Po przeprowadzeniu badań wstępnych przygotowano roztwory i wykonano z nich 8 serii płatków ocznych w ten sam sposób, jak podano wyżej. Skład roztworów zestawiono w tab. 1.

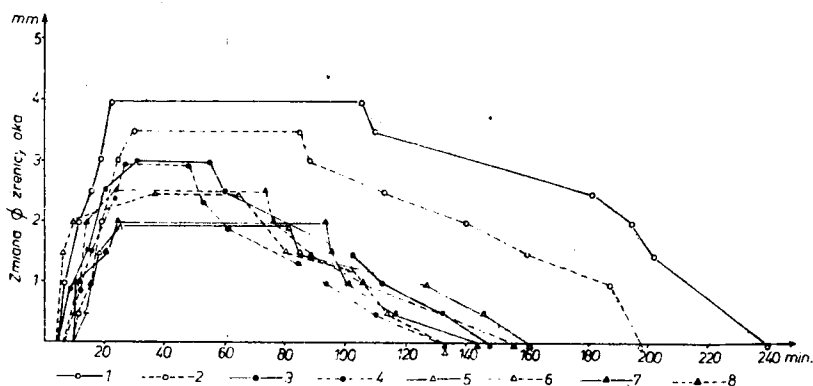
Tab. 1. Receptura płatków ocznych  
Formulae of eye flakes

| Składniki                     | Seria   |         |         |         |         |         |         |         |
|-------------------------------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|
|                               | I       | IA      | II      | IIA     | III     | IIIA    | IV      | IVA     |
| Pilokarpiny chlorowodorek     | 0,3     | 0,3     | 0,3     | 0,3     | 0,3     | 0,3     | 0,3     | 0,3     |
| Sodowy chlorek                |         | 0,2     |         | 0,2     |         | 0,2     |         | 0,2     |
| 2% roztwór MC                 | do 30,0 | do 30,0 |         |         |         |         |         |         |
| 2% roztwór NaCMC              |         |         | do 30,0 | do 30,0 |         |         |         |         |
| 2% roztwór alginianu sodowego |         |         |         |         | do 30,0 | do 30,0 |         |         |
| 2% roztwór PVA                |         |         |         |         |         |         | do 30,0 | do 30,0 |

Otrzymane płatki oczne z chlorowodorkiem pilokarpiny badano na dostępność biologiczną oraz rozpuszczalność, wytrzymałość mechaniczną i zawartość chlorowodorku pilokarpiny w okresie 6-miesięcznego przechowywania w temperaturze pokojowej w zamkniętych naczyniach.

Badanie dostępności biologicznej płatków ocznych przeprowadzono na gałce ocznej królików rasy Albinos, o wadze 2,5—3,5 kg. Badania prowadzono w pomieszczeniu odizolowanym od bodźców słuchowych. Stosowano oświetlenie elektryczne, przestrzegając ustawienia skrzynek ze zwierzętami w jednakowej odległości od źródła światła. Królikom po półgodzinnej adaptacji do warunków otoczenia wstrzykiwano do żyły brzożnej ucha 5% roztwór soli sodowej fenobarbitalu w ilości 0,5 cm<sup>3</sup>/kg. Uśpionemu królikowi mierzono średnicę źrenicy oka i wprowadzono płatek z chlorowodorkiem pilokarpiny pod dolną powiekę oka lewego, pozosta-

wiając prawie jako kontrolne. Następnie w odstępach 1-minutowych kontrolowano średnicę źrenicy oka pupilometrem tak długo, aż średnica powróciła do pierwotnej wielkości. Każdy eksperyment powtarzano 3-krotnie, używając każdorazowo innego królika. Wyniki przedstawiono na ryc. 1.



Ryc. 1. Dostępność biologiczna chlorowodorku pilokarpiny w płatkach ocznych; 1 — płatki z NaCMC, 2 — płatki z NaCMC+NaCl, 3 — płatki z MC, 4 — płatki z MC+NaCl, 5 — płatki z PVA, 6 — płatki z PVA+NaCl, 7 — płatki z alginianem sodowym, 8 — płatki z alginianem sodowym + NaCl

Bioavailability of eye flakes with pilocarpine hydrochloride; 1 — flakes with NaCMC, 2 — flakes with NaCMC+NaCl, 3 — flakes with MC, 4 — flakes with MC+NaCl, 5 — flakes with PVA, 6 — flakes with PVA+NaCl, 7 — flakes with sodium alginate, 8 — flakes with sodium alginate + NaCl

Badanie rozpuszczalności płatków prowadzono w następujący sposób: w cylinderku zawierającym 5 cm<sup>3</sup> wody destylowanej wkładano na powierzchnię wody płatek oczny przy pomocy pensety i mierzono stoperem czas jego rozpuszczenia. Dla każdej serii wykonano 5 pomiarów i obliczono średnią.

Wytrzymałość mechaniczną płatków ocznych określano wykonując pomiar ścieralności we friabilatorze Roshe'a. Odważono 20 płatków z dokładnością do 0,0001 g i umieszczono w bębnie aparatu, który wprowadzono w ruch obrotowy z szybkością 25 obr./min. przez 5 min. Po tym czasie płatki wyjęto z bębna, omieciono z pyłu i ponownie zważono. Z różnicy ciężarów obliczono ubytek masy, który wyrażony w procentach daje ścieralność. Uzyskane wyniki dla rozpuszczalności i wytrzymałości mechanicznej zestawiono w tab. 2.

Oznaczanie zawartości chlorowodorku pilokarpiny przeprowadzono metodą z Farmakopei amerykańskiej XIX. Wyniki zestawiono w tab. 3.

Tab. 2. Rozpuszczalność i wytrzymałość mechaniczna płatków ocznych  
Solubility and mechanical endurance of eye flakes

| Seria |   | Bezpośrednio po wykonaniu      | Po 2 mies. | Po 4 mies. | Po 6 mies. |
|-------|---|--------------------------------|------------|------------|------------|
| I     | R | 12'2"                          | 14'2"      | 13'35"     | 13'20"     |
|       | W | 1,05                           | 0,74       | 0,82       | 0,76       |
| IA    | R | 14'20"                         | 14'1"      | 14'13"     | 14'14"     |
|       | W | 0,76                           | 0,76       | 0,79       | 0,77       |
| II    | R | 10'25"                         | 9'35"      | 9'33"      | 9'36"      |
|       | W | 2,59                           | 1,02       | 1,21       | 1,03       |
| IIA   | R | 9'55"                          | 9'36"      | 9'37"      | 9'39"      |
|       | W | 0,86                           | 0,85       | 0,86       | 0,89       |
| III   | R | 21'43"                         | 20'6"      | 19'58"     | 20'2"      |
|       | W | 0,48                           | 0,43       | 0,45       | 0,46       |
| IIIA  | R | 20'1"                          | 20'45"     | 20'2"      | 20'16"     |
|       | W | 2,10                           | 1,11       | 1,21       | 1,19       |
| IV    | R | nie rozpuściły się po 24 godz. |            |            |            |
|       | W | 0,68                           | 0,62       | 0,67       | 0,63       |
| IVA   | R | nie rozpuściły się po 24 godz. |            |            |            |
|       | W | 0,28                           | 0,43       | 0,40       | 0,39       |

Objaśnienia: R — rozpuszczalność w minutach i sekundach, W — ubytek masy w procentach po friabilizacji.

Explanation: R — solubility in minutes and seconds, W — loss of mass in per cent after friabilisation.

### OMÓWIENIE WYNIKÓW

Wykonano płatki oczne z chlorowodorkiem pilokarpiny na podłożach z metylocelulozy, soli sodowej karboksymetylocelulozy, alkoholu poliwinylowym i alginianie sodowym. Otrzymane płatki miały wygląd okrągłych, lekko przezroczystych i elastycznych błonek.

Wszystkie serie wykazywały dobrą wytrzymałość mechaniczną i trwałość w czasie 6-miesięcznego przechowywania. Zawartość chlorowodorku pilokarpiny w płatkach sporządzonych na soli sodowej karboksymetylocelulozy nie uległa zmianie w okresie przechowywania, a w pozostałych spadek zawartości chlorowodorku pilokarpiny nie przekroczył 10%. Czas rozpuszczania płatków w wodzie wahał się w granicach 10—20 min. Jedynie płatki z alkoholem poliwinylowym nie rozpuszczały się

Tab. 3. Zawartość chlorowodorku pilokarpiny w płatkach ocznych w czasie 6-miesięcznego przechowywania

Contents of pilocarpine hydrochloride in eye flakes during six months storing

| Seria | Bezpośrednio po wykonaniu                     | Po 2 mies.                                    |           |          | Po 4 mies.                                    |           |          | Po 6 mies.                                    |           |          |
|-------|-----------------------------------------------|-----------------------------------------------|-----------|----------|-----------------------------------------------|-----------|----------|-----------------------------------------------|-----------|----------|
|       | Chlorowodorek pilokarpiny w 100 mg płatków mg | Chlorowodorek pilokarpiny w 100 mg płatków mg | Ubytek mg | Ubytek % | Chlorowodorek pilokarpiny w 100 mg płatków mg | Ubytek mg | Ubytek % | Chlorowodorek pilokarpiny w 100 mg płatków mg | Ubytek mg | Ubytek % |
| I     | 32,85                                         | 32,07                                         | 0,78      | 2,37     | 30,93                                         | 1,92      | 5,84     | 30,05                                         | 2,80      | 8,52     |
| IA    | 26,94                                         | 26,02                                         | 0,92      | 3,41     | 25,45                                         | 1,49      | 5,53     | 24,60                                         | 2,34      | 8,68     |
| II    | 33,10                                         | 32,80                                         | 0,30      | 0,90     | 32,85                                         | 0,25      | 0,75     | 32,50                                         | 0,60      | 1,81     |
| IIA   | 27,23                                         | 26,90                                         | 0,33      | 1,21     | 26,74                                         | 0,49      | 1,80     | 26,31                                         | 0,92      | 3,38     |
| III   | 32,65                                         | 31,84                                         | 0,81      | 2,48     | 30,05                                         | 2,60      | 7,96     | 30,80                                         | 1,85      | 5,67     |
| IIIA  | 26,91                                         | 25,83                                         | 1,08      | 4,01     | 26,02                                         | 0,89      | 3,31     | 25,63                                         | 1,28      | 4,76     |
| IV    | 9,09                                          | 8,26                                          | 0,83      | 9,13     | 8,35                                          | 0,74      | 8,14     | 8,24                                          | 0,85      | 9,35     |
| IVA   | 10,01                                         | 9,41                                          | 0,60      | 5,99     | 9,39                                          | 0,62      | 6,19     | 9,38                                          | 0,63      | 6,29     |

całkowicie w ciągu 24 godz., co nie hamowało uwalniania substancji czynnej po wprowadzeniu płatka pod powiekę oka królika.

Największą dostępność biologiczną, badaną na gałkach ocznych królika, obserwowano z płatków wykonanych z soli sodowej karboksymetylocelulozy. Płatki te wykazywały najdłuższy czas działania i największe zwięźenie źrenicy oka królika.

Podczas badań nie stwierdzono istotnych różnic między płatkami z dodatkiem chlorku sodowego a płatkami bez niego. Wyjątek stanowią płatki z solą sodową karboksymetylocelulozy bez chlorku sodowego, ponieważ ich dostępność biologiczna była wyraźnie większa w porównaniu z płatkami z tym samym podłożem z dodatkiem chlorku sodowego.

### Wnioski

1. Płatki oczne z chlorowodorkiem pilokarpiny stanowią wygodną i nie drażniącą oka postać leku.
2. Wszystkie serie płatków posiadały wytrzymałość mechaniczną i jednakową rozpuszczalność w okresie 6-miesięcznego przechowywania.
3. Największą dostępność biologiczną i trwałość wykazywały płatki sporządzone na podłożu z soli sodowej karboksymetylocelulozy.

## PIŚMIENNICTWO

1. Chrai S. S., Robinson J. R.: Ocular Evaluation of Methylcellulose Vehicle in Albino Rabbits. *J. Pharm. Sci.* **63**, 1218, 1974.
2. Dudek-Kluczkowska B.: Zagadnienie lepkości kropli ocznych. *Farm. Pol.* **24**, 765, 1968.
3. Frauch P.: Viscose Augentropfen. *Schweiz. Apoth. Ztg* **106**, 43, 1968.
4. Frauch P.: Viscose Augentropfen II. *Schweiz. Apoth. Ztg* **106**, 74, 1968.
5. Głód Z., Ławnicka K.: Zastosowanie alkoholu poliwinylowego w preparatyce leków ocznych. *Farm. Pol.* **30**, 853, 1974.
6. Goldstein S. W.: Cellulose Derivatives as Aids in Extemporaneous Compounding. *J. Pharm. Assoc. Pract. Ed.* **14**, 111, 1953.
7. Loucas S. P., Haddad H. M.: Solid State Ophthalmic Dosage Systems in Effecting Prolonged Release of Pilocarpine in the Cul-De-Sac. *J. Pharm. Sci.* **61**, 985, 1972.
8. Mikkelsen T. J. i wsp.: Altered Bioavailability of Drugs in the Eye Due to Drug-protein Interaction. *J. Pharm. Sci.* **62**, 1648, 1973.
9. Mikkelsen T. J. i wsp.: Competitive Inhibition of Drug. Protein Interaction in Eyes Fluids and Tissues. *J. Pharm. Sci.* **62**, 1942, 1973.
10. Minja L., Hammarlund E. R.: Corneal Absorption of Ophthalmic Drugs. *J. Pharm. Sci.* **63**, 721, 1974.
11. Nerlo H., Wieluńska Z.: Wpływ metylocelulozy i soli sodowej karboksymetylocelulozy na dostępność biologiczną kropli ocznych z chlorowodorkiem pilokarpiny. *Ann. Univ. M. Curie-Skłodowska, Sectio D* **36**, 67, 1981.
12. Nowa postać leku o przedłużonym działaniu (doniesienie). *Farm. Pol.* **28**, 833, 1972.
13. Pankowska B., Felczak J.: Badanie wpływu odczynu i lepkości na siłę działania kropli ocznych z kokainą i pilokarpiną. *Klinika Oczna* **45**, 795, 1975.
14. Patton T. S., Robinson J. R.: Ocular Evaluation of Polyvinyl Alcohol Vehicle in Albino Rabbits. *J. Pharm. Sci.* **64**, 1312, 1975.
15. Sieg J. W., Robinson J. R.: Vehicle Effects on Ocular Drug Bioavailability. *J. Pharm. Sci.* **66**, 1222, 1977.
16. Wang E. S., Hammarlund E. R.: Corneal Absorption Reinforcement of Certain Mydriatics. *J. Pharm. Sci.* **59**, 1559, 1970.
17. Zakrzewski Z., Stawowiak H., Gwiazdzińska S.: Koloidy hydrofilne w preparatyce kropli ocznych. *Farm. Pol.* **35**, 139, 1979.

Otrzymano 3 VIII 1985.

## РЕЗЮМЕ

Изготовлено глазные пленки из гидрохлорида пилокарпина на основах из метилцеллюлозы, натриевой соли карбоксиметилцеллюлозы, натриевого альгината и поливинилового спирта. Пленки исследовано на содержание гидрохлорида пилокарпина, на растворимость, механическую выносливость и биологическую доступность. Самую большую биологическую доступность и прочность подтверждено для пленок изготовленных на основе из натриевой соли карбоксиметилцеллюлозы.

---

### S U M M A R Y

Eye flakes with pilocarpine hydrochloride were prepared on of base: methylcellulose, sodium carboxymethylcellulose, sodium alginate and polyvinyl alcohol. Contents of pilocarpine hydrochloride, solubility, mechanical endurance and bioavailability of eye flakes were investigated. The highest bioavailability and stability were found out with sodium carboxymethylcellulose.