

УДК 544.723.2+546.11.027*3

СОРБЦИЯ АТРОПИНА И ОФЛОКСАЦИНА СИЛИКОН-ГИДРОГЕЛЕВЫМИ КОНТАКТНЫМИ ЛИНЗАМИ

Тясто З.А., Чернышева М.Г., Бадун Г.А.,
Диденко Е.В.* , Батманов Ю.Е.*

*МГУ им. М.В. Ломоносова, Химический факультет,
*ГОУ ВПО РГМУ, кафедра офтальмологии ФУВ
E-mail: badun-ga@yandex.ru*

Контактные линзы (КЛ) способны связывать различные химические соединения, в том числе и лекарственные препараты. Это их свойство можно использовать для пролонгированного введения физиологически активных веществ в ткани глаза пациентов. Проведенные ранее исследования показали эффективность такого подхода [1]. В настоящее время появились КЛ, для изготовления которых применяют современные материалы, расширяющие возможности их применения. В данном исследовании изучены сорбционные свойства силикон-гидрогелевых КЛ Focus Night & Day (CIBA Vision Corp.); Pure Vision (Bausch&Lomb); Acuvue Adv. (Johnson& Johnson) с влагосодержанием 24, 36, 47 %, соответственно. Были определены кинетики сорбции и десорбции атропина и офлоксацина КЛ, зависимость количества сорбируемого вещества от концентрации насыщающего раствора, а также полнота извлечения сорбированных веществ из КЛ. Эксперименты проводили *in vitro* при комнатной температуре с использованием меченных тритием соединений.

Радиоактивную метку в атропин и офлоксацин вводили с помощью метода термической активации трития. Условия введения тритиевой метки выбирали в соответствии с рекомендациями, изложенными в работе [2]. После хроматографической очистки были получены препараты с радиохимической чистотой не менее 95 % и удельной радиоактивностью 13 ГБк/г для атропина и 20 ГБк/г для офлоксацина.

КЛ помещали в раствор меченного тритием препарата, выдерживали в нем от 40 минут до 1 суток, затем переносили в десорбционный раствор (0,1 % раствор хлорида натрия) и периодически проводили отбор проб для измерения их радиоактивности. После 1-3 суток выдержки в десорбционном растворе КЛ помещали в

сцинтилляционную жидкость на основе диоксана для определения количества вещества, остающегося в КЛ.

Проведенное исследование показало, что КЛ достаточно быстро насыщаются лекарственными препаратами, причем время их полного насыщения зависело от влагосодержания. Так при сорбции офлоксацина КЛ Acuvue adv. фактически через 3 часа достигалась предельная величина связывания, которая далее не менялась. Для КЛ PureVision при небольших временах контакта линзы с насыщающим раствором были получены сходные данные. Однако после суточного выдерживания этой КЛ в растворе офлоксацина количество связанного препарата возросло на 30 %. Для КЛ Night&day наблюдалась наиболее длительное время возрастания количества вещества в линзе. Увеличение времени насыщения с 6 часов до 1 суток увеличивало количество офлоксацина в КЛ на 60 %.

Найдены зависимости количества сорбированного вещества от концентрации насыщающего раствора. На рис. 1 приведена зависимость, полученная для атропина через 1 сутки насыщения. Для разных типов КЛ наблюдалась тенденция уменьшения количества атропина в КЛ с уменьшением их влагосодержания. В то же время для офлоксацина наблюдалась противоположная тенденция: количество связываемого с КЛ офлоксацина возрастало с уменьшением влагосодержания КЛ. Такое различие может быть связано с разными механизмами взаимодействия исследованных веществ с материалом КЛ. На линзах различной массы (КЛ с разными диоптриями, D) было показано, что количество связываемого вещества пропорционально массе КЛ. Это свидетельствует о том, что связывание лекарственных препаратов происходит во всем объеме КЛ.

Были определены временные зависимости перехода атропина и офлоксацина в раствор для всех типов КЛ. В большинстве случаев основное количество вещества переходило в раствор за 1-3 часа. Важным результатом данного исследования является обнаружение того факта, что даже через 1 сутки десорбции часть препарата офлоксацина (от 10 до 40 %) оставалась в КЛ, причем увеличению необратимой сорбции способствовало увеличение времени насыщения и концентрации насыщающего раствора. Даже через 3 суток не происходило полного извлечения офлоксацина из КЛ. Для атропина этот эффект практически отсутствовал. Вероятно, это связано с сильным взаимодействием офлоксацина с материалом КЛ. Это вещество не только поступало в КЛ и сорбировалось на стенках внутренних пор, но также и проникало внутрь полимерной матрицы.

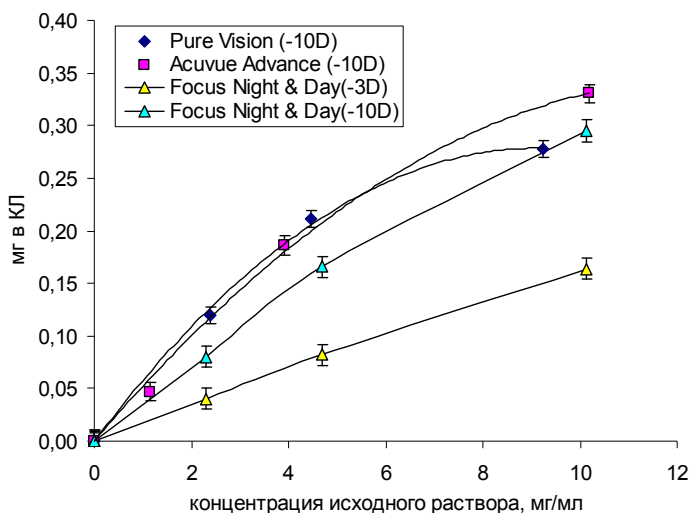


Рис.1. Зависимость количества атропина, сорбированного КЛ, от концентрации насыщающего раствора.

Для описания процессов десорбции лекарственных препаратов КЛ использовали уравнение

$$1 - \frac{W}{W_0} = kt^n \quad (1)$$

где W – количество вещества, перешедшего из линзы за время t , W_0 – начальное количество вещества в КЛ, k – параметр, характеризующий систему полимер-растворитель, n – показатель, характеризующий механизм процесса переноса. Преобразование данных по десорбции препаратов из КЛ в соответствии с уравнением (1) позволило получить линейные зависимости. Типичная зависимость представлена на рис. 2. Исходя из общих представлений о диффузии вещества из тонкого плоского диска в большой объем жидкости, показатель степени $n = 0,5$ в уравнении (1) соответствует диффузионному механизму переноса вещества из КЛ в раствор. Для большинства экспериментов показатель степени n в уравнении (1) оказался меньше 0,5. Это свидетельствует о том, что диффузия вещества из линзы осложнена другими процессами. Безусловно, помимо диффузии в порах материала линзы может происходить диффузионное перемещение вещества из объема полимера (если вещество проникало в него при насыщении) и десорбция вещества с поверхности полимера. Указанные процессы будут приводить к замедлению выхода вещества

из КЛ, что формально будет отражаться в уменьшении показателя степени n в уравнении (1).

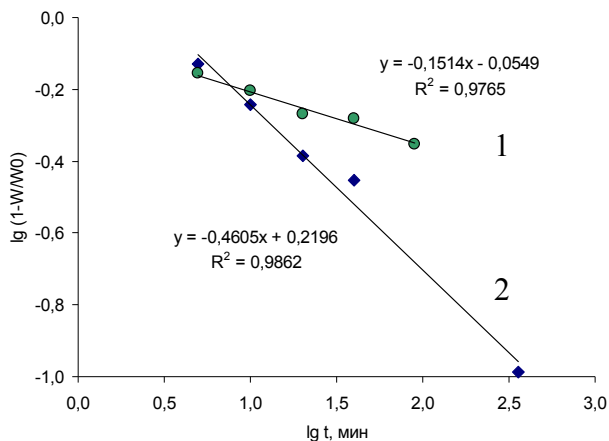


Рис.2. Зависимость доли офлоксацина, остающейся в КЛ 1) PureVision (-10 D) и 2) PureVision (-3 D) от времени нахождения КЛ в растворе (логарифмические координаты).

Из полученных данных были рассчитаны коэффициенты обогащения КЛ лекарственными препаратами при их насыщении, представляющие собой отношение концентраций вещества в КЛ и в насыщающем растворе. Эти коэффициенты оказались равны 2, 4, 6 для атропина и 3, 7, 9 для офлоксацина для КЛ Acuvue adv., PureVision и Night&day, соответственно. Сопоставление полученных результатов по атропину с литературными данными [1], полученными для гидрогелевых линз, показало, что хотя в силикон-гидрогелевых КЛ достигаются меньшие значения по ёмкости, эти линзы медленнее выделяют препарат в раствор, что может способствовать пролонгации лечебного эффекта. Полученные результаты позволяют предположить, что силикон-гидрогелевые КЛ, насыщенные атропином и офлоксацином, могут быть достаточно эффективными для лечебного применения.

Литература

1. Рыбакова Е.Г., Аветисов С.Э., Бадун Г.А., Краснянский А.В. // Офтальмохирургия. 1995. N 1. С. 52-53.
2. Чернышева М.Г., Бадун Г.А., Тясто З.А., Позднякова В.Ю., Федосеев В.М., Ксенофонов А.Л. // Радиохимия. 2007. Т. 49 № 2. С. 166-169.