

مروری بر فارماکوکینتیک داروهای چشمی



دکتر فانک فهیمی، دکتر الهام حدیدی

گروه فارماکوتراپی دانشکده داروسازی - دانشگاه علوم پزشکی تهران

دکتر محمد ریاضی اصفهانی

گروه چشم پزشکی بیمارستان فارابی - تهران



مقدمه

چشم یکی از چند ارگانی است که از نظر فارماکوکینتیک از بدن جدا می‌باشد. چراکه از یک طرف جذب داروهای موضعی قبل از ورود به گردش سیستمیک، ابتدا به داخل چشم صورت می‌گیرد و از طرف دیگر حذف دارو به‌طور مستقیم به داخل بدن انجام می‌شود. به عبارت دیگر بدن به عنوان مخزنی عمل می‌کند که دارو با ورود به آن رقیق شده و غلظت آن به کمتر از غلظت‌های درمانی سقوط می‌کند. گرچه استفاده از مدل‌های فارماکوکینتیک

در تعیین دوز داروهایی که به شکل سیستمیک تجویز می‌شوند مفید است، این امر در مورد داروهای چشمی صدق نمی‌کند زیرا اولاً بدون ایجاد درد و آسیب، نمونه‌برداری از بافت‌ها و مایعات امکان‌پذیر نیست، ثانیاً پارامترهای فارماکوکینتیک مثل درصد جذب، ثابت سرعت جذب، حجم توزیع (Vd) و کلیرانس چشمی به سادگی در چشم انسان قابل تعیین نمی‌باشد و بالاخره، آناتومی و فیزیولوژی چشم بسیاری از مدل‌های حیوانی شباهت زیادی به انسان ندارند (۱).

به طور کلی تنها ۷-۱ درصد داروی مصرفی در چشم جذب می‌گردد، در حالی که جذب داروهای سیستمیک اغلب بالای ۷۵ درصد است. در تجویز موضعی، دارو پس از آزاد شدن از فرمولاسیون، ابتدا با گذر از لایه‌های مختلف آناتومیک چشم جذب شده، سپس در بافت‌ها توزیع می‌یابد و در نهایت حذف می‌شود. هدف این مقاله بررسی فرآیندهای جذب و عوامل مؤثر در آن و حذف داروهای چشمی است که در ادامه به توضیح آن پرداخته می‌شود.

جذب

جذب داروهای چشمی به زلالیه به طور عمده از طریق انتشار غیرفعال (Passive Diffusion) صورت می‌گیرد، ولی در بعضی قسمت‌ها نظیر اجسام مژگانی و اپی‌تلیوم پیگمانته شبیکه، مکانیسم‌های انتقال فعال نیز نقش دارند.

اگرچه مانند آنچه در مورد داروهای سیستمیک صدق می‌کند، نفوذپذیری این سدهای نفوذی به بسیاری از داروها در حضور التهاب افزایش می‌یابد، با این حال می‌توان جهت رساندن دارو به محل اثر آن از روش‌های دیگری سود جست که عبارتند از:

۱- by-pass کردن سدهای نفوذی با تزریق داخل زلالیه

۲- حذف و برداشتن اپی‌تلیوم قرنیه

۳- به کار بردن ترکیباتی مانند دترژنت‌ها یا بی‌حس‌کننده‌های موضعی که یک پارچگی (integrity) آنها را از بین ببرد. از این دسته می‌توان به ترکیباتی مثل بنزالکونیوم کلراید، بتابلاکرها و کارباکول اشاره کرد.

مسیرهای جذب دارو در چشم

جذب داروهای چشمی می‌تواند از چند مسیر صورت گیرد که عبارتند از:

- ۱- مسیر Trans-Corneal (عبور از قرنیه)
 - ۲- مسیر Trans-Conjunctival (عبور از بافت ملتحمه)
 - ۳- مسیر Trans-Scleral (عبور از صلبیه) (شکل ۱)
- مسیر Trans-Corneal همواره اصلی‌ترین راه ورود دارو به چشم است. سایر مسیرها جانبی بوده، بیشتر در جذب داروهای هیدروفیل مطرح می‌گردند.

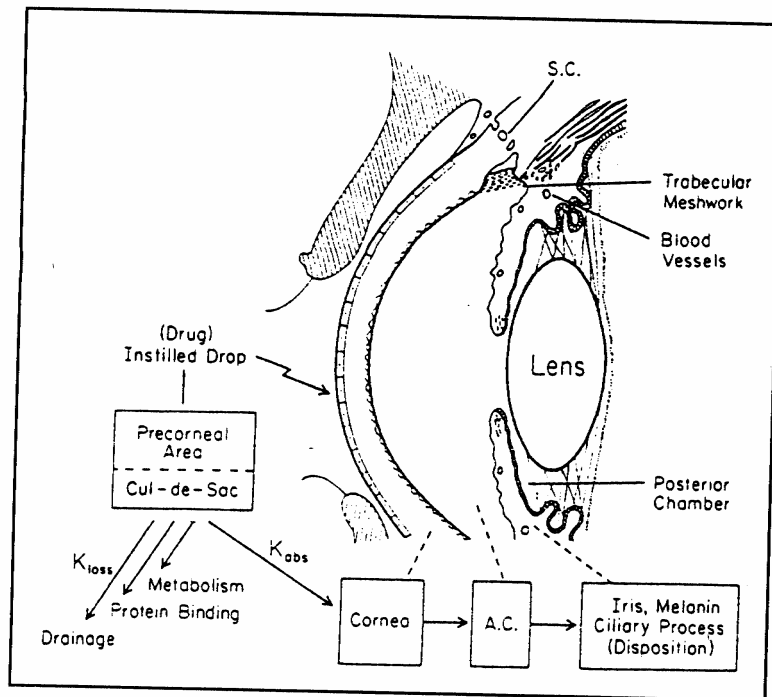
مسیر قرنیه

قرنیه از ۵ لایه تشکیل شده است ولی تنها ۲ لایه آن به عنوان سد نفوذی در برابر جذب داروها به زلالیه عمل می‌کنند که عبارتند از:

- ۱- اپی‌تلیوم
- ۲- استروما
- ۳- آندوتلیوم

قرنیه به شکل یک ساندویچ چند لایه‌ای چربی - آب - چربی عمل می‌کند. آنالیز شیمیایی نشان داده است که محتوای چربی اپی‌تلیوم و آندوتلیوم ۱۰۰ برابر استروما می‌باشد و استروما بیشتر در برابر داروهای چربی دوست (لیپوفیل) ایجاد مقاومت می‌کند. به عبارت دیگر حلالیت در چربی منجر به جذب دارو از اپی‌تلیوم و حلالیت در آب باعث افزایش انتشار دارو از خلال استروما می‌گردد.

بنابراین جهت عبور از سه لایه قرنیه باید بین حلالیت در آب و حلالیت در چربی دارو تعادلی برقرار باشد. این میل نسبی توزیع دارو بین فازهای روغنی و مائی به صورت لگاریتم



شکل ۱ - نمای کمپارتمان‌های چشم برای جذب (K_{abs}) و حذف (K_{loss}) یک دارو

صورت می‌گیرد.

استروما بر خلاف اپی‌تلیوم ۷۸ درصد آب دارد و دارای منافذ بیشتری برای عبور داروهای هیدروفیل است. بنابراین بیشتر در برابر عبور داروهای لیپوفیل مقاومت ایجاد می‌کند. با این حال مطالعات نشان داده است که چون وزن مولکولی داروهای چشمی در محدوده باریکی قرار دارد، لذا نفوذ به استروما تقریباً برای همه مشابه می‌باشد. اندوتلیوم نیز تنها از یک لایه سلول تشکیل شده و مقاومت چندانی در برابر نفوذ داروها نخواهد داشت.

نمودار [۱] نشان دهنده رابطه بین لگاریتم ثابت توزیع دارو و لگاریتم نفوذپذیری لایه‌های مختلف قرنیه است. همان‌طور که در این نمودار

(P.C) Partition Coefficient تعریف می‌شود و مقدار اپتیمم آن برای نفوذ به قرنیه برابر ۳-۲/۵ است. (Partition Coefficient نسبت توزیع دارو در اکتانول به آب می‌باشد) (۲).

اپی‌تلیوم قرنیه بسیار پیچ در پیچ بوده و کمتر از استروما سوراخ دار است. این ویژگی‌ها یعنی داشتن منافذ کم و پیچ و خم زیاد به علاوه ماهیت چربی دوست آن باعث می‌شود که به عنوان مهم‌ترین سد جذب بخصوص در برابر داروهای آب دوست (هیدروفیل) عمل کند.

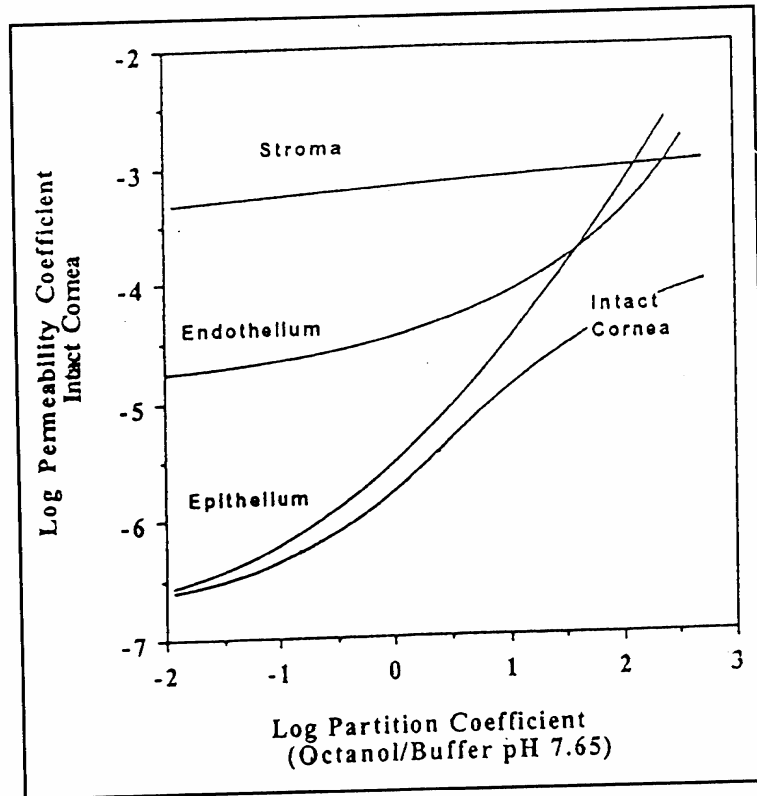
به‌طور کلی در اپی‌تلیوم قرنیه عبور داروهای لیپوفیل از مسیر داخل سلولی و جذب داروهای هیدروفیل و یون‌های با وزن مولکولی کمتر از ۲۵۰ دالتون از مسیرهای بین سلولی

مشاهده می‌شود، نفوذ داروها به استروما ارتباطی با P.C ندارد، حال آنکه بین نفوذپذیری اندوتلیوم و اپیتلیوم با P.C (با توجه به ماهیت لیپوفیل آنها) رابطه خطی برقرار است. در منحنی Intact cornea نیز این رابطه خطی برای داروهای P.C متوسط صدق می‌کند (۱ و ۲).

مطابق با نمودار منحنی در intact cornea در P.C بسیار بالا یا بسیار پایین به کفه می‌رسد که آن نشان دهنده مقاومت قرنیه در برابر عبور داروهایی با چربی دوستی و آب دوستی بسیار

بالا است. به طوری که مقاومت اپیتلیوم و اندوتلیوم در برابر داروهای آب دوست مسؤل ایجاد کفه پایینی منحنی و مقاومت استروما در برابر عبور چربی دوست‌ها، کفه بالایی منحنی را به وجود می‌آورد (۱).

با این حال همان‌طور که قبلاً نیز اشاره شد، بهترین نتیجه جذبی در فاصله ۲/۵ تا ۳ یعنی در کفه بالایی به دست می‌آید و مقادیر بالاتر باعث به دام افتادن دارو در اپیتلیوم و کاهش قابلیت عبور دارو از قرنیه می‌شود (۲).



نمودار ۱ - رابطه بین لگاریتم ثابت نفوذپذیری قرنیه و لگاریتم ثابت توزیع اکتانول به بافر برای هر یک از لایه‌های قرنیه

بر اساس تعریف لگاریتم P.C داروهای تویرامایسین، فنیل آفرین، سولفاستامید، جنتامایسین، پردنیزولون سدیم فسفات، دگزامتازون سدیم فسفات، کارباکول، فلورسئین، کرومولین و یدوکسویوریدین در محدوده داروهای با آب دوستی بسیار بالا قرار می‌گیرند. از طرفی استرهای استات دگزامتازون و پردنیزولون نیز بسیار چربی دوست هستند، در حالی که بیشتر داروهای چشمی رفتار توزیعی بین این دو را نشان می‌دهند (۱).

مسیر ملتحمه / صلیبیه

اگر چه قرنیه اصلی‌ترین راه ورود دارو به چشم است، مطالعات اخیر نشان داده است که نفوذ از طریق ملتحمه و صلیبیه نیز می‌تواند نقش قابل توجهی در رسیدن دارو به اتاقک قدامی داشته باشد (۱).

لایه خارجی صلیبیه سوراخ دار بوده و نسبت به اپی‌تلیوم قرنیه مقاومت کمتری در برابر داروهای هیدروفیل دارد و می‌تواند مولکول‌های بزرگی مثل دکستران با وزن ملکولی ۴۰۰۰ دالتون را عبور دهد. همچنین صلیبیه عروق خونی دارد که به بافت یووه (لایه میانی چشم) و شبکیه می‌رود که توجه‌کننده دستیابی دارو به قسمت‌های داخلی چشم است (۲).

علاوه بر این همان‌طور که در شکل ۱ نشان داده شده است، دارویی که از مسیر ملتحمه جذب می‌شود، از طریق مجاورتی به صلیبیه و سپس به زلالیه انتشار می‌یابد. در صورتی که با عبور از مسیر قرنیه، دارو با زلالیه رقیق شده و باید بر خلاف جریان زلالیه انتشار پیدا کند. لذا اگر اجسام مژگانی یا عنیبیه محل اثر باشد، منطقی

است که فرض شود راه ملتحمه - صلیبیه غلظت‌های بالاتری نسبت به مسیر قرنیه ایجاد می‌کند. لازم به ذکر است هم‌اکنون سیستم‌های دارویی که منحصرأ از مسیر صلیبیه عبور کنند. در دسترس نیست (۱).

مدارکی در دست است که نشان می‌دهد راه جذب ملتحمه برای داروهای هیدروفیل مناسب‌تر است، به‌عنوان مثال اینولین پلی‌مری خطی از D-گلوکز و D-فروکتوز با وزن مولکولی ۵۰۰۰ دالتون است که از راه غیر قرنیه نیز جذب می‌شود و این مسیرهای جانبی مسؤول ۴۰ درصد از جذب این ترکیب به بافت‌های چشمی است. البته استفاده از این مسیرها جهت دارو رسانی به بافت‌های عمقی چشم مستلزم مطالعات بیشتری می‌باشد (۲).

فاکتورهای مؤثر در جذب چشمی داروها

الف - فاکتورهای فیزیولوژیکی و بیوشیمیایی

pH نرمال اشک ۷/۲-۷/۴ است و قطره‌های چشمی با pH بین ۶-۹ بخوبی تحمل می‌شوند. ولی در pH کمتر از ۴ و بیشتر از ۱۰ تحریک قابل توجهی ایجاد می‌کنند.

علاوه بر این میزان داروی یونیزه در pHهای مختلف متفاوت بوده و لذا جذب دارو تحت تأثیر pH تغییر می‌کند. مطابق رابطه زیر میزان یونیزاسیون دارو و در نتیجه جذب آن، بستگی به pH اشک و ثابت تجزای دارو دارد.

$$pH = 14 - pK_b + \log \frac{B}{S}$$

$$pH = pK_a + \log \frac{S}{A}$$

pK_a : ثابت تجزای داروهای اسیدی

pK_b : ثابت تجزای داروهای بازی

B: فرم غیر یونیزه داروی بازی

A: فرم غیر یونیزه داروی اسیدی

S: فرم یونیزه داروی اسیدی/بازی

به عنوان مثال آتروپین باز ضعیفی با $pK_b = 4/25$ است که در pH فیزیولوژیک، غلظت فرم یونیزه آن (S) برابر فرم غیر یونیزه آن (B) است. در نتیجه در عبور از اپی تلیوم با مقاومت روبرو می‌شود. به همین ترتیب آمین‌های چهار ظرفیتی با بار مثبت (کارباکول) و یا فلورسئین با بار منفی به سختی از اپی تلیوم عبور می‌کنند (۲).

پیلوکارپین نیز باز ضعیفی است که در pH فیزیولوژیک بیشتر به فرم غیر یونیزه وجود دارد، ولی بافر کردن قطره‌های چشمی این دارو که به منظور حفظ pH محلول در محدوده اسیدی و پایدار کردن فرآورده صورت می‌گیرد، باعث کاهش جذب چشمی دارو می‌شود (۳).

فاکتور با اهمیت دیگر اسمولاریتی است. اسمولاریته طبیعی برابر $\frac{mosm}{lit} 300$ است و چشم اسمولاریته ۴۵۰ - ۱۵۰ (یعنی ۱/۵ - ۰/۵ برابر اسمولاریته طبیعی) را به خوبی تحمل می‌کند.

اندوتلیوم قرنیه بیشتر به محلول‌های هیپوتون حساس بوده و ورود این محلول‌ها به اتاقک قدامی باعث آسیب اندوتلیوم می‌شود، در حالی که شبکیه به محلول‌های هیپرتون حساس‌تر است.

نمونه‌ای از محلول‌های هیپرتون، کلرور سدیم ۵-۲ درصد است که جهت دهیدراته کردن در ورم قرنیه به کار می‌رود (۳). به طور کلی به

نظر می‌رسد که چشم محلول‌های هیپوتون را بهتر از هیپرتون تحمل می‌کند (۲).

ب- فاکتورهای عملکردی و آناتومیکی

شکل، وضعیت و حرکات پلک، حجم و شکل ساک ملتحمه، وضعیت اپی تلیوم قرنیه و مجاری اشکی بر میزان جذب قطره‌های چشمی تاثیر می‌گذارند.

به طور کلی از آنجا که سطح ملتحمه ۱۰ برابر سطح قرنیه است، در هر صورت میزان قابل توجهی از داروی مصرفی جذب ملتحمه می‌شود (۳).

حجم اشک ۷-۶ μl است که در صورت پلک زدن تا ۳ μl دیگر قابلیت افزایش دارد (با هر پلک زدن طبیعی ۲ μl از مایع چشم جذب می‌شود) و در صورتی که پلک نزده و سر بالا نگه داشته شود، حجم ساک ملتحمه تا ۳۰ μl قابل افزایش است (۲). اغلب قطره‌های دارویی حجمی بین ۷۰-۴۰ μl دارند و در بهترین حالت در صورتی که تمام اشک کاملاً با دارو جایگزین شود، تنها ۲۰ درصد دارو در چشم باقی می‌ماند و ۸۰ درصد آن، یا ظرف ۲۵ ثانیه به داخل مجرای اشکی (Nasolacrimal) کشیده می‌شود و یا با پلک زدن روی گونه جاری می‌گردد. با در نظر گرفتن این که در هر دقیقه ۱۶ درصد اشک جایگزین می‌شود (turnover می‌یابد)، توانایی حفظ قطره دارویی در چشم عملاً کمتر خواهد شد. در نتیجه در حالت ایده آل با گذشت ۵ دقیقه از ریختن قطره، تنها ۴۰ درصد از دارویی که در چشم باقی مانده بود (یعنی ۴۰ درصد از ۲۰ درصد قطره ریخته شده) در محل باقی خواهد ماند (۴ و ۲).

این مقدار بدون در نظر گرفتن ترشح رفلکسی اشک است که با ریختن دارو در چشم

ایجاد می‌شود.

لازم به ذکر است که سرعت جایگزینی اشک، با افزایش سن و نیز در کراتوکنژکتیویت سیکا کاهش می‌یابد. در حالی که با استفاده از لنزهای تماسی اندکی بیشتر می‌شود (۲).

مطالعه با پیلوکارپین نشان داده است که تجویز قطره‌های ۳۰ میکرولیتر و ۸ میکرولیتر این دارو، اثر بخشی مشابهی در جمع شدن مردمک داشته است. علاوه بر این جذب سیستمیک بسیاری از داروها، با مصرف حجم‌های کوچکتر کاهش می‌یابد.

فشار بر مجرای اشکی و انسداد آن برای مدت ۳-۵ دقیقه باعث کاهش جذب سیستمیک و افزایش جذب چشمی دارو می‌شود و به این ترتیب نیاز به افزایش دوز و یا دفعات مصرف بسیاری از داروها از جمله داروهای ضد گلوکوم کاهش می‌یابد. علاوه بر این مشکل عوارض سیستمیک داروها نیز کمتر خواهد شد (۵ و ۲).

باید در نظر داشت که داروهایی که به دلیل خروج از مجرای اشکی به گردش سیستمیک راه می‌یابند، بدون عبور از کبد به طور مستقیم به قلب و ریه می‌رسند. در نتیجه از اثر متابولیسم عبور اول در امان می‌مانند. به همین دلیل این راه تجویز برای داروهایی مانند انسولین و هورمون رشد که به دلیل متابولیسم بالا فرم خوراکی ندارند، تحت بررسی است (۲).

ج- اتصال پروتئینی

اتصال دارو به نقاطی که محل فعال اثر محسوب نمی‌شوند، شانس توزیع دارو را به جایگاه اثر آن کاهش می‌دهد. اشک حامل پروتئین‌هایی مانند لیزوزیم، آلبومین و ایمونوگلوبولین است که به دارو باند شده و

به صورت مخازنی عمل می‌کنند که دارو را به آهستگی آزاد کرده و باعث کاهش جذب و ایجاد غلظت‌های درمانی پایین می‌شود (۵ و ۳). به همین دلیل سولفونامیدها با وجود آنکه بسیار محلول در چربی هستند، به علت اتصال پروتئین بالا نفوذ کمی به چشم دارند.

در شرایطی مثل التهاب ملتحمه اگر چه نفوذپذیری سدهای نفوذی چشم به دلیل التهاب افزایش می‌یابد، ولی افزایش پروتئین‌های اشک ممکن است در کارایی دارو تأثیر بگذارد (۴).

به همین ترتیب ملانین بافت‌های پیگمانته نیز به برخی داروها خصوصاً داروهای محلول در چربی متصل شده و ایجاد یک مخزن غیر فعال می‌کند (۱). به عنوان مثال میدریاتیک‌ها (کشاد کننده‌های مردمک) در عنبیه تیره نسبت به عنبیه روشن شروع اثر تاخیری دارند و یا اثر آنها به دنبال تکرار دوز دیده می‌شود، ولی برای مدت بیشتری باقی می‌ماند (۲).

در مجموع اتصال پروتئینی و پیگمانتاسیون از عوامل موثر در جذب دارو محسوب می‌شوند.

د- حامل دارو

هر چه حامل ویسکوزتر باشد، مدت زمان تماس دارو با چشم طولانی‌تر و در نتیجه میزان داروی جذب شده بیشتر خواهد بود. برای این منظور از هیدروکسی پروپیل متیل سلولوز (HPMC)، پلی وینیل الکل (PVA)، پلی وینیل پیرولیدون، کاربوپول و خصوصاً هیالورونیک اسید ۸-۲ درصد استفاده می‌شود.

جذب دارو در فرمولاسیونهای پماد یا سوسپانسیون به میزان زیادی به حلالیت دارو و نیز اندازه ذره‌ای بستگی دارد. هر چه اندازه ذره کمتر باشد، فراهم زیستی دارو بیشتر خواهد

نمی‌کند. (R) Pilocarpine ocuser^(R) مثالی از یک سیستم تحویل دارو با کینتیک درجه صفر است، به طوری که پیلوکارپین را در طول زمان مشخصی با سرعت ثابت آزاد می‌کند. در این سیستم‌ها بالا بودن غلظت اولیه دارو، تاثیری در سرعت جذب آن نخواهد داشت (۲).

حذف دارو

پس از جذب دارو به اتاقک قدامی، قسمت عمده آن از راه زلالیه حذف می‌شود. نوسازی (Turn over) زلالیه ۴۶/۲ دقیقه یا ۰/۷۷ ساعت به طول می‌انجامد و طبیعتاً داروهایی که از این طریق حذف می‌شوند نیز نیمه عمر حذفی برابر با ۰/۷۷ ساعت خواهند داشت.

داروهایی که نیمه عمری بیش از ۰/۷۷ ساعت دارند، احتمالاً اتصال پروتئینی بالایی دارند. همچنین اگر دارو به طور مداوم در تماس با عدسی باشد (مثلاً تجویز دوزهای بالا به طور مزمین و یا به دفعات زیاد)، مقادیر بالایی از دارو در عدسی تجمع می‌یابد و اگر این روند به آهستگی انجام گیرد و توزیع مجدد دارو نیز آهسته باشد، نیمه عمر حذف دارو از زلالیه بیش از اندازه واقعی آن تخمین زده می‌شود (۱).

علاوه بر نوسازی زلالیه سایر مسیرهای حذف دارویی شامل متابولیسم و برداشت دارو توسط عروق خونی در یووه و عنیبه می‌باشد که در اینجا مختصری به متابولیسم دارو اشاره می‌شود.

متابولیسم

به جز استرازان‌های قرنی که نقش مهمی در تبدیل Dipivefrin (Dipivalylepinephrine) به

بود. برای کاهش تحریک باید اندازه ذره در سوسپانسیون کمتر از $10\ \mu\text{m}$ و در حالت ایده آل حدود $2\ \mu\text{m}$ باشد (۳).

طراحی آپراکلونیدین به گونه‌ای است که در pH فیزیولوژیک به شدت یونیزه است و حلالیت در آب بالایی دارد. لذا به میزان بسیار جزئی وارد CNS شده و نسبت به کلونیدین خواب آلودگی و هیپوتانسیون کمتری ایجاد می‌کند و به همین دلیل نفوذ آن به قرنیه نیز کم خواهد بود.

این مشکل، با افزودن ترکیبی به حامل که باعث افزایش قدرت نفوذ دارو می‌شود، تا حدی رفع می‌گردد. به این ترتیب بدون آن که قابلیت نفوذ دارو از سد خونی-مغزی افزایش یافته باشد، تنها جذب انتخابی چشمی خواهد داشت (۲).

ه-وزن مولکولی

ترکیباتی که وزن مولکولی پایینی دارند (کمتر از ۵۰۰ دالتون) به سادگی انتشار می‌یابند در حالی که مولکول‌های سنگین مثل باسیتراسین و پلی میکسین B و E به سختی نفوذ می‌کنند (۲).
و- غلظت

آزادسازی دارو از فرمولاسیون‌هایی مثل سوسپانسیون، ژل‌ها، پمادها و محلول‌ها از کینتیک درجه اول تبعیت می‌کند و وابسته به غلظت است. بنابراین به کار بردن غلظت‌های بالای ترکیبات فعال در سطح چشم، سرعت جذب را افزایش می‌دهد و در صورتی که مدت زمان تماس ثابت بماند، دوز تام جذب شده نیز افزایش می‌یابد. در حالی که در سیستم‌های انتقال فعال، آزادسازی دارو از حامل با درجه صفر صورت می‌گیرد. یعنی با کاهش غلظت در طول زمان، سرعت آزادسازی ثابت مانده و کاهش پیدا

ایپی نفرین دارند، بر روی مسیرهای متابولیسمی چشم مطالعه چندانی انجام نشده است. داروهای چشمی می‌توانند توسط آنزیم‌های اشک، adnexa و بافت‌های چشمی متابولیزه شوند. در چشم طیف وسیعی از آنزیم‌های فعال گزارش شده است که عبارتند از استرازها، اکسیدو ردوکتازها، آنزیم‌های لیزوزومی، پپتیدازها، گلوکوکورونید و سولفات ترانسفرازها، آنزیم‌های کزنوگه کننده با گلوکوتائون، MAO، COMT، کورتیکوسترئوئید β -هیدروکسیلاز. با این حال به جز استرازهای قرنیه بر روی سایر مسیرهای متابولیسمی چشم مطالعه چندانی انجام نشده است.

دیده شده که استرازها در بعضی از انواع خرگوش می‌توانند مدت اثر آتروپین چشمی را به میزان زیادی (۱۲/۴ تا ۹۶ ساعت) کاهش دهند.

در عین حال مهارکننده‌های کولین استراز می‌توانند با ایجاد تداخل در هیدرولیز پیش داروهای استری، اثر دارو را بهبود بخشند (۲).

هم اکنون از عمل استرازهای قرنیه جهت تبدیل پیش داروهای چربی دوستی مانند Dipivefrin به داروی اصلی استفاده می‌شود.

Dipivefrin Hcl پیش دارویی از ایپی نفرین است که به علت حلالیت در چربی بالا ۱۷ برابر ایپی نفرین جذب شده و سپس توسط استرازهای

قرنیه تبدیل به ایپی نفرین می‌شود.

علت آنکه تاکنون از میان پیش داروهای تنها Dipivefrin به بازار دارویی راه یافته، این است که پیش داروهای چربی دوست نسبتاً غیر محلول بوده و به ناچار باید به شکل سوسپانسیون تهیه شوند و از آنجا که استریل و هموزن کردن سوسپانسیون‌های آنها مشکل است، ممکن است پایداری و دوام مطلوبی نداشته باشند.

لازم به ذکر است به دلیل آن که عملاً مقدار کمی از دارو به شبکیه می‌رسد، آنزیم‌های شبکیه در متابولیسم داروهای موضعی اهمیت چندانی ندارند، مگر آن‌که دارو به صورت سیستمیک یا Periocular تجویز شود (۱).

منابع:

1. Zimmerman TJ. Textbook of Ocular Pharmacol. Philadelphia, Lippincott-Raven. 1997; 119-137.
2. Mauger TF. Craig EL. Ocular Pharmacol. St. Louis, Mosby, 1994; 22-52.
3. Fencher PV. Teichmann KD. Ocular Therapeutics. Philadelphia, Lippincott-Raven. 1997; 1-13.
4. Tasman W. Jaeger EA. Duane's Clinical Ophthalmol. Philadelphia, Lippincott-Raven. 1998, chap 23.
5. Frangie JP. Clinical pharmacokinetics of various topical ophthalmic delivery systems. Clin Pharmacokinet. 1995, 29(2): 130-138.

