

Министерство образования и науки Российской Федерации
ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«САРАТОВСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ Н.Г.ЧЕРНЫШЕВСКОГО»

Кафедра оптики и биофотоники

**Исследование диффузии лекарственного препарата Траватан® в роговице
глаза**

АВТОРЕФЕРАТ БАКАЛАВРСКОЙ РАБОТЫ

Студента(ки) 4 курса 434 группы
направления (специальности) 03.03.02 ФИЗИКА
(Медицинская фотоника) физического факультета

Нечаевой Наталии Дмитриевны

Научный руководитель

к.ф.-м.н., доцент _____

А.Н. Башкатов

Заведующий кафедрой

д.ф.-м.н., профессор _____

В.В. Тучин

Саратов 2016 год

Содержание

Введение	3
1. Структура и оптические свойства роговицы	4
2. Модели диффузии лекарственных препаратов	8
2.1 Транспорт лекарственных препаратов через роговицу глаза	11
3. Материалы и методы	12
3.1. Оптическая когерентная томография	14
3.1.1 Принцип работы ОКТ	14
3.1.2 Особенности оптической когерентной томографии биообъектов	18
3.1.3 Определение оптических параметров биологических тканей с помощью ОКТ	21
3.2. Методика подготовки образцов	25
3.3. Методика проведения эксперимента	26
3.4. Методика обработки полученных данных	31
4. Результаты и обсуждения	36
Заключение	40
Список используемой литературы	41

Введение

В мире по последним данным ВОЗ (всемирная организация здравоохранения) более 100 млн. больных глаукомой, при этом ежегодно вновь заболевает глаукомой 1 из 1000 человек в возрасте старше 40 лет. Сохранность зрительных функций у больных первичной открытоугольной глаукомой (ПОУГ) в большей степени зависит от величины внутриглазного давления (ВГД), определены целевые значения ВГД для каждой стадии этого заболевания. Изучение проницаемости оболочек глаза для антиглаукомных гипотензивных препаратов является актуальной проблемой, так как возможность сохранить зрение больных ПОУГ напрямую зависит от адекватности медикаментозного лечения [1-3]. Одним из препаратов первого выбора для лечения глаукомы является Траватан[®], он содержит действующее вещество – травопрост 0,004% - синтетический аналог простагландина F2 α , улучшающий отток внутриглазной жидкости по увеосклеральному пути и, тем самым, снижающий внутриглазное давление. Траватан - один из наиболее безопасных и эффективных препаратов для лечения глаукомы, однако и он не лишен побочных эффектов [4]. Одним из основных принципов медикаментозной терапии является достижение терапевтического эффекта лекарственного средства при использовании его минимального количества [3]. В связи с этим, большое значение приобретает надежное определение дозы лекарственного препарата при его доставке к внутренним тканям глаза, для чего необходимы данные о проницаемости роговицы. Одним из наиболее распространенных методов оценки состояния роговицы является оптическая когерентная томография, дающая возможность измерения и анализа коэффициентов проницаемости тканей глаза для различных лекарственных средств [5].

Целью данной выпускной квалификационной работы является определение влияния консервантов на проницаемость роговицы для антиглаукомного препарата Траватан.

Данная работа содержит 4 (четыре) главы. В первой главе рассказывается о роговице, ее строении. Вторая глава посвящена модели диффузии лекарственных препаратов и транспорту лекарственных препаратов через роговицу глаза. В третьей главе описываются материалы и методы проведения экспериментов. Что такое оптическая когерентная томография, принцип ее работы, особенности ОКТ биообъектов и определение их оптических параметров. Описана методика подготовки образцов, проведения эксперимента, обработки полученных данных. В четвертой главе представлены полученные результаты.

Материалы и методы

В качестве лекарственных препаратов использовались «Траватан» (1мл препарата содержит травопрост 0.04 мкг. Вспомогательное вещество: поликватерниум-1 раствор (эквивалентный Поликватерниуму-1) и «Траватан» (1 мл препарата содержит травопрост 0.04 мкг. Вспомогательное вещество: бензалкония хлорид.

Методика подготовки образцов

Выбор материала для исследований, а именно кроличьи глаза, был обусловлен тем, что отмечена схожесть кинетических процессов у человека и кролика. В частности одинаковыми являются диаметр роговицы, объемы влаги в передней камере глаза, скорость обмена влаги передней камеры [26].

В качестве образцов для исследования использовались изолированные глаза кроликов, которые хранились в холодильной камере в физиологическом растворе (0,9% раствор NaCl).

Методика проведения эксперимента

В работе используется спектральный оптический когерентный томограф Thorlabs OCP930SR [24].

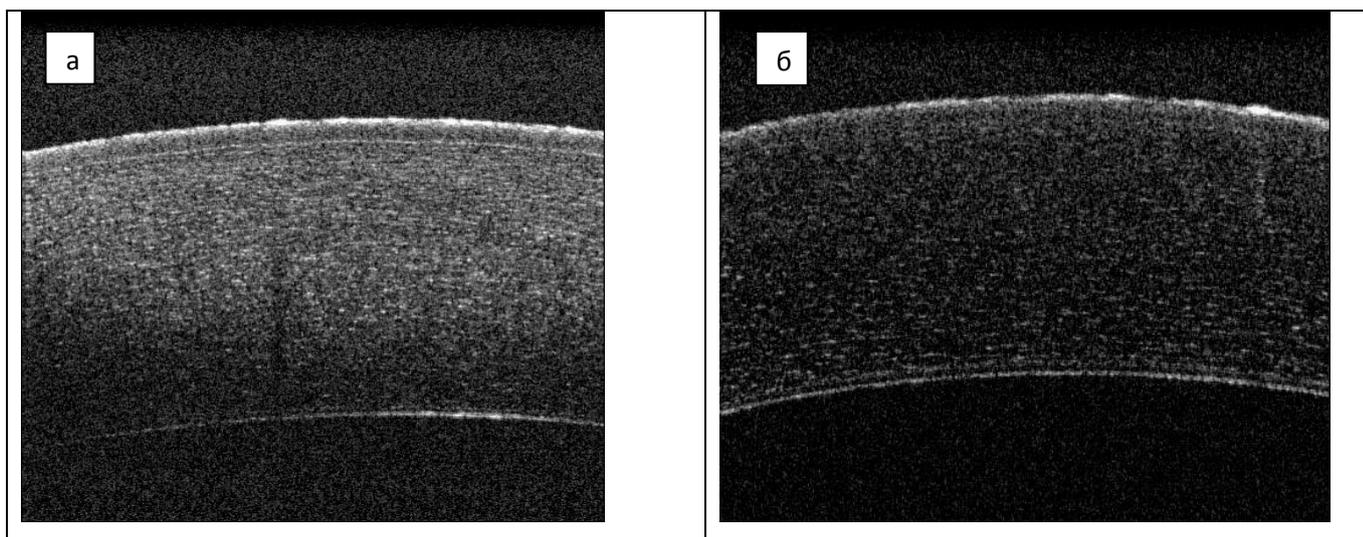


Рисунок 1. ОКТ-изображение роговицы а) до нанесения препарата Траватан[®] с консервантом бензалкония хлорид, б) после нанесения препарата Траватан[®] с консервантом бензалкония хлорид

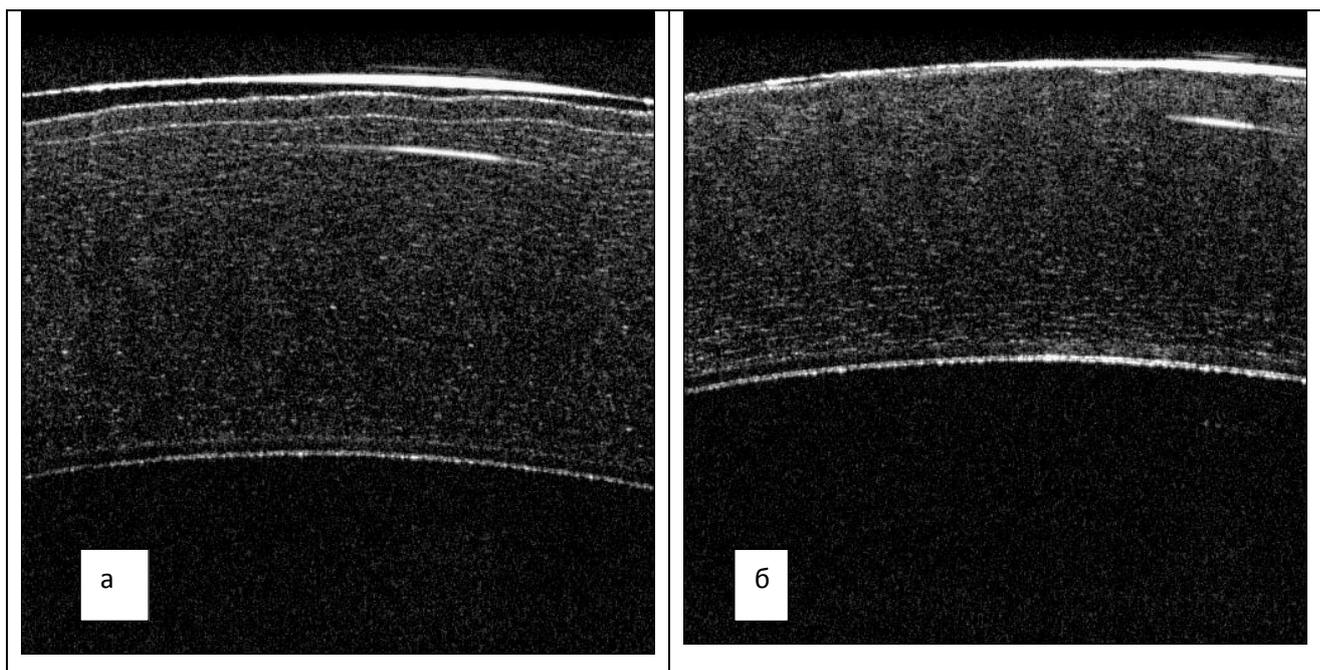


Рисунок 2. ОКТ-изображение роговицы а) до нанесения препарата Траватан[®] с консервантом поликватерниум-1, б) после нанесения препарата Траватан[®] с консервантом поликватерниум-1

Для исследования проницаемости роговицы для траватана с разными консервантами глаз кролика помещался в подобранную под размер глаз кювету. Препарат наносился непосредственно на роговицу каждые 5 минут. ОКТ-изображения регистрировались каждую минуту в течении 30 минут.

Методика обработки полученных данных

Регистрация данных и их обработка осуществлялась с помощью встроенного программного обеспечения, который содержит полный набор функций для управления процессом измерения, сбором, хранением и обработкой данных измерения, а также для показа на экране ОКТ изображений.

Для вычисления коэффициента проницаемости аппроксимируем полученные данные экспоненциальной функцией:

$$\mu_t(t) = \mu_t(t = \infty) + A \exp\left(-\frac{t}{\tau}\right). \quad (29)$$

Результаты и обсуждение

Обработка ОКТ-сигналов, полученных в процессе эксперимента, позволила рассчитать коэффициент проницаемости для Траватана, содержащего бензалконий-хлорид и Траватана, содержащего поликватерниум-1. Коэффициент проницаемости (τ_1) Траватан (консервант – бензалконий-хлорид) равен $(1.7 \pm 1.05) \times 10^{-5}$ см/с, коэффициент проницаемости (τ_1) Траватан (консервант – поликватерниум-1) равен $(1.53 \pm 1.05) \times 10^{-5}$ см/с. Это свидетельствует о том, что скорость проникновения через роговицу Траватана, содержащего поликватерниум-1, незначительно выше, чем Траватана, содержащего бензалконий хлорид.

Проницаемость роговицы уменьшается с увеличением молекулярного веса препарата [43]. Траватан[®] имеет молекулярный вес 500.55 Да. С молекулярным весом в 500.55 Да коэффициент проницаемости Траватана составит или 4×10^{-5} см/с. Экспериментальным путем нами были получены результаты: для Траватан (консервант – бензалконий-хлорид) коэффициент проницаемости равен $(1.7 \pm 1.05) \times 10^{-5}$ см/с, а для Траватан (консервант – поликватерниум-1) равен $(1.53 \pm 1.05) \times 10^{-5}$ см/с.

На рисунках 3 и 4 представлены графики полученных экспериментальных данных.

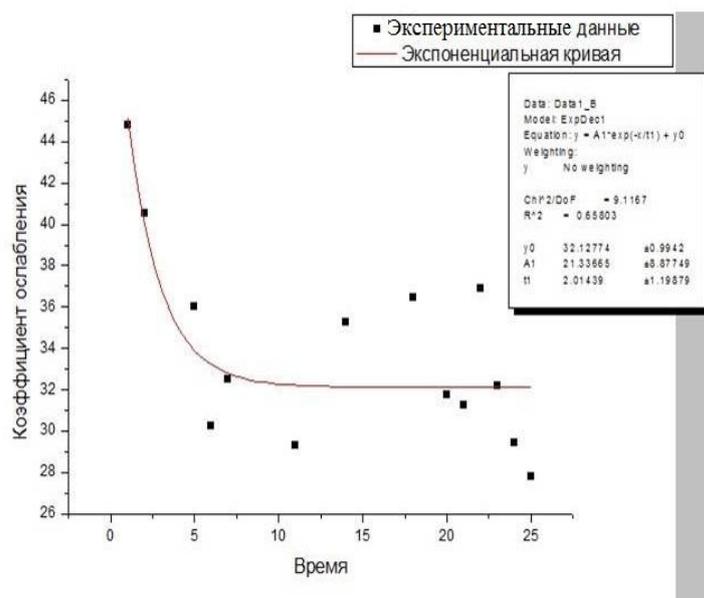


Рисунок 3. Траватан с бензалконий-хлоридом ($\tau_1 = 2,0 \pm 1,18$)

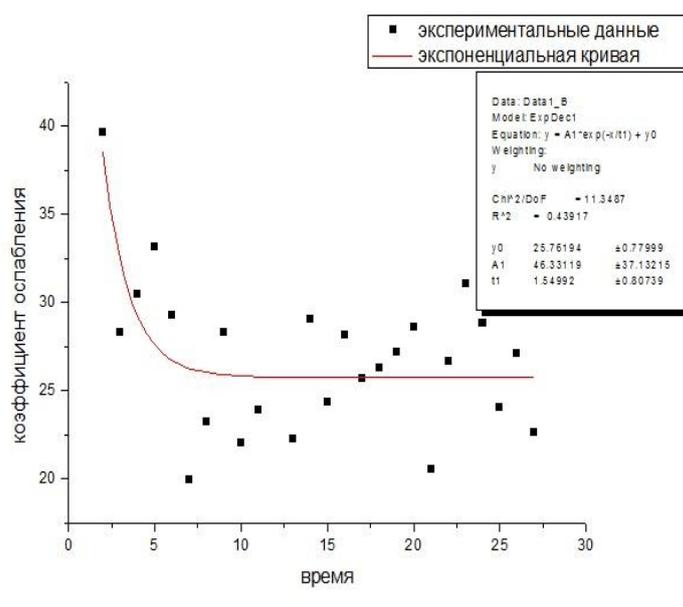


Рисунок 4. Траватан с поликватерниум-1 ($\tau_1 = 1,54 \pm 0,8$)

Таблица 1. Полученные результаты в ходе проведенных экспериментов.

Лекарственный препарат	Время проведения эксперимента, мин.	Коэффициент проницаемости, 10^{-5} см/с
Траватан с бензалконий-хлоридом	30	1.96 ± 1.06
Траватан с поликватерниум-1	30	1.51 ± 0.68
Траватан с бензалконий-хлоридом	30	2.0 ± 1.18

Траватан с поликватерниум-1	30	1,54±0,8
Траватан с бензалконий-хлоридом	30	1.73±0.97
Траватан с поликватерниум-1	30	1.56±2.5
Траватан с бензалконий-хлоридом	30	1.2±0.72

В таблице 1 приведены результаты экспериментов. На основании их можно сделать вывод, что Траватан с консервантом поликватерниум-1 проникает через роговицу быстрее, чем Траватан с консервантом бензалкония хлорид.

Заключение

С помощью исследования роговицы на оптическом когерентном томографе, нами были измерены коэффициенты проницаемости тканей глаза для лекарственного препарата Траватан® с различными консервантами. Коэффициент проницаемости Траватан-бензалкониум-хлорид равен $(1.72 \pm 0.98) \times 10^{-5}$ см/с, коэффициент проницаемости Траватан-поликватерниум-1 равен $(1.53 \pm 1.3) \times 10^{-5}$ см/с.

Более быстрое проникновение через роговую оболочку глаза Траватана, содержащего в качестве консерванта поликватерниум-1 позволяет рекомендовать это лекарственное средство как приоритетное для пациентов, страдающих глаукомой, так как терапевтический эффект наступит быстрее.

Список используемой литературы

1. Егоров Е., Астахов Ю., Щуко А. Национальное руководство по глаукоме для практикующих врачей / Под ред. Егорова Е.. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. 280с.
2. Офтальмология. Национальное руководство Аветисова С.Э., Егорова Е. А., Мошетовой Л.К. и др. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. 940с.
3. Рациональная фармакотерапия в офтальмологии: Рук. для практикующих врачей Егоров Е.А., Алексеев В.Н., Астахов Ю.С. и др. / Под общ. ред. Егоров Е.А. 2-е изд., испр. и доп. М.: Литтерра, 2011. 1059с.

4. Фокин В.П., Балалин С.В. Анализ эффективности применения траватана в лечении первичной открытоугольной глаукомы // Глаукома. № 2. 2006. С. 37–41.
5. Ларин К.В., Гхосн М.Г. Измерение с помощью ОКТ скорости диффузии воды и лекарственных препаратов в изолированной и целой роговице глаз // Квантовая электроника. 36. №12. 2006. С. 1083–1088.
6. Семчишен А.В. Лазерно-индуцированное управление оптическими и механическими свойствами роговицы глаза // Диссертация. Шатура. 2015.
7. Вит В.В. Строение зрительной системы человека / Под ред. Вит В.В. Астропринт. 2003. 664с.
8. Farrell A.R., Freund D.E., McCally R.L. Research on corneal structure // Johns Hopkins A PL Technical Digest, Volume 11(1,2). 1990. P. 191-199.
9. Википедия [Электронный ресурс] : свободная энциклопедия / текст доступен по лицензии Creative Commons Attribution-ShareAlike ; Wikimedia Foundation, Inc, некоммерческой организации. Электрон. дан. (1316764 статей, 4851024 страниц, 182478 загруженных файлов). Wikipedia®, 2001-2016. URL: <https://ru.wikipedia.org/wiki/> (дата обращения: 08.06.2016). Кератоцит роговицы. Последнее изменение страницы: 12:37, 26 марта 2014. Яз. рус.
10. Математическая модель диффузии лекарственных препаратов и имерсионных жидкостей в тканях глаза человека Стольниц М.М., Башкатов А.Н., Генина Э.А., Тучин В.В. // Известия Саратовского университета. Т. 8. Сер. Физика. Вып. 1. 2008. С. 15-20.
11. Башкатов А.Н. Управление оптическими свойствами биотканей при воздействии на них осмотически активными иммерсионными жидкостями // Диссертация. Саратов. 2002.
12. Клинико-экспериментальное обоснование применение препарата «Кортексин» в лечении частичной атрофии зрительного нерва Каменских

- Т.Г., Башкатов А.Н., Тучин В.В., Генина Э.А. // Клиническая офтальмология. Том 7. №4. 2006. С. 147-150.
13. Кикоина И.К. Таблицы физических величин. / Под ред. акад. Кикоина И.К.. М.: Атомиздат, 1976. 1008с.
 14. Котык А., Яначек К. Мембранный транспорт/ М.: Мир, 1980. 341с.
 15. Тихонов А.Н., Самарский А.А. Уравнения математической физики / М.:Наука, 1977. 736с.
 16. Лыков А.В. Явления переноса в капиллярно-пористых телах/ М.: Госуд.изд-во технико-теоретической литературы, 1954. 296с.
 17. Аляутдин Р.Н., Иежица И.Н., Агарвал Р. Транспорт лекарственных средств через роговицу глаза: Перспективы применения Липосомных лекарственных форм // Вестник офтальмологии. 4. 2014. С. 117-126.
 18. Соболева И.А. Первичная открытоугольная глаукома и принципы ее лечения // Доклад. Новости медицины и фармации. Офтальмология (417) 2012.
 19. Петрова Ю.В. Траватан без консервантов и влияние его на роговицу// Бюллетень медицинских Интернет-конференций. Vol. 5. Issue 5. 2016. С. 374-374
 20. Зимняков Д.А., Тучин В.В. Оптическая томография тканей// Квант. Электр. Т. 32. № 10. 2002. С. 849-867.
 21. Тучин В.В Оптическая биомедицинская диагностика: в 2 т. / под ред.: В.В. Тучина. М.: ФИЗМАТЛИТ. 2007.
 22. Тучин В.В. Лазеры и волоконная оптика в биомедицинских исследованиях/ М. : ФИЗМАТЛИТ, 2010. 488с.
 23. Тучин, В.В. Оптика биологических тканей. Методы рассеяния света в медицинской диагностике/ М. : ФИЗМАТЛИТ, 2012. 812с.
 24. Генина Э.А., Башкатов А.Н. Оптическая когерентная томография биотканей // Методическое пособие. Саратов. 2013.

25. Трунина Н.А. Исследование проницаемости биологических тканей для иммерсионных агентов и наночастиц методами оптической когерентной томографии и нелинейной микроскопии// Диссертация. Саратов. 2015.
26. Гладких Д.Б. Влияние температурного фактора на суправитальную зрачковую реакцию при судебно медицинской диагностике давности наступления смерти//Медицинская Экспертиза и Право. ЮрИнфоЗдрав. ISSN 2077-0510. Июнь. 2013. С. 33-36.
27. Trunina N.A., Lychagov V.V., Tuchin V.V. OCT monitoring of diffusion of clearing agents within tooth dentin// Proc. SPIE. V. 7443. P. 74432D. 2009.
28. Трунина Н.А., Лычагов В.В., Тучин В.В. Исследование диффузии воды через дентин зуба человека методом оптической когерентной томографии //Оптика и спектроскопия. Т. 109. № 2. 2010. С. 190–196.
29. Trunina N.A., Lychagov V.V., Tuchin V.V. OCT monitoring of diffusion of water and glycerol through tooth dentine in different geometry of wetting // Proc. SPIE. V. 7563. P. 75630U. 151. 2010.
30. Ghosn M.G., Tuchin V.V., Larin K.V. Nondestructive quantification of analyte diffusion in cornea and sclera using optical coherence tomography // Invest. Ophthalmol .Vis. Sci. V. 48. No. 6. 2007. P. 2726–2733.
31. Ларин К.В., Тучин В.В. Функциональная визуализация и оценка скорости диффузии глюкозы в эпителиальных тканях с помощью оптической когерентной томографии // Квант. электрон. Т. 38, № 6. 2008. С. 551–556.
32. Ghosn M.G., Carbajal E.F., Befrui N.A., Tuchin V.V., Larin K.V. Differential permeability rate and percent clearing of glucose in different regions in rabbit sclera// J. Biomed. Opt. V. 13. No. 2. P. 021110. 2008.
33. Ghosn M.G., Sudheendran N., Wendt M., Glasser A., Tuchin V.V., Larin K.V. Monitoring of glucose permeability in monkey skin in vivo using Optical Coherence Tomography// J. Biophoton. V. 3. No. 1–2. 2010. P. 25–33.
34. Thrane L., Yura H. T., and Andersen P. E. Analysis of optical coherence tomography systems based on the extended Huygens-Fresnel principle// J. Opt. Soc. Am. A. V. 17. 2000. P. 484–490.

35. Yura H.T., Thrane L., Andersen P.E. Closed form solution for the Wigner phase-space distribution function for diffuse reflection and small angle scattering in a random medium// *J. Opt. Soc. Am. A*. V. 17. 2000. P. 2464–2474.
36. Cheng C.C., Raymer M.G. Propagation of transverse optical coherence in random multiple-scattering media // *Phys. Rev. A*. V. 62. 2000. P. 1–12.
37. Levitz D., Thrane L., Frosz M., Andersen P., Andersen C., Andersson-Engels S., Valanciunaite J., Swartling J., Hansen P. Determination of optical scattering properties of highly-scattering media in optical coherence tomography images // *Opt. Express*. V. 12. 2004. P. 249–259.
38. Tuchin V.V. *Tissue Optics: Light Scattering// Methods and Instruments for Medical Diagnosis*, 3rd edition. Bellingham WA: SPIE Press, 2015. P.936.
39. Tuchin V.V., Xu X., Wang R.K. Dynamic optical coherence tomography in studies of optical clearing, sedimentation, and aggregation of immersed blood // *Appl. Opt.* V. 41. 2002. P. 258–271.
40. Tuchin V.V. *Optical clearing of tissues and blood*// Bellingham, WA: SPIE Press, 2006.
41. Genina E.A., Bashkatov A.N., Sinichkin Yu.P., Yanina I.Yu., Tuchin V.V. Optical clearing of biological tissues: prospects of application in medical diagnostics and phototherapy// *J. Biomed. Photon. Eng.* V. 1. No. 1, 2015. P. 22–58.
42. Larin K.V., Ghosn M.G., Bashkatov A.N., Genina E.A., Trunina N.A., Tuchin V.V. Optical clearing for OCT image enhancement and in-depth monitoring of molecular diffusion// *IEEE J. Select. Topics in Quantum Electron.* V. 18. No.3, 2011. P. 1244–1259.
43. Hamalainen K.M., Kananen K., Auriola S., Kontturi K., and Urtti A. Characterization of Paracellular and Aqueous Penetration Routes in Cornea, Conjunctiva, and Sclera// *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, March, Vol. 38, No. 3. 1997. P. 627-633.