

# Hyaluronsäure-Augentropfen

## Was Sie über deren rheologische Eigenschaften wissen sollten

Bei der Behandlung Trockener Augen unterschiedlicher Genese stehen Augenarzt und Patient mittlerweile vor der Qual der Wahl zwischen einer unüberschaubaren Vielzahl an Hyaluronsäure (HA, Hyaluronan, Natrium Hyaluronat) haltigen Tränenersatz- und Kontaktlinsenbenetzungslösungen. Für die Entscheidung helfen leider weder Angaben über die Konzentration der Hyaluronsäure noch die werblichen Aussagen der Hersteller weiter. Wir haben uns daher dazu entschlossen, das Fließverhalten der uns bekannten HA Tränenersatzlösungen zu prüfen und die Ergebnisse an dieser Stelle zu veröffentlichen.

Da es für die rheologische Prüfung von Tränenersatzlösungen weder eine Norm noch ein Arzneibuchverfahren gibt, lag es nahe, sich an der internationalen Norm DIN EN ISO 15798:2013 zu orientieren, die

Kriterien und Prüfverfahren für viskoelastische Substanzen (OVD) zur Verwendung in der Katarakt-Chirurgie festlegt. Diese Norm schreibt vor, dass der Hersteller zusätzlich zur Konzentration die Molmasse der verwendeten rheologisch aktiven Komponente (HA) angibt und die Viskosität in Abhängigkeit der Scherrate im Bereich  $0,001$  bis  $1000 \text{ s}^{-1}$  misst und deren Beziehung anhand eines Diagramms darstellt, in dem Viskosität und Scherrate logarithmisch gegeneinander aufgetragen sind. Was bedeuten diese Begriffe?

Rheologische Prüfung bedeutet Prüfung des Fließverhaltens unter unterschiedlichen Bedingungen. Befindet sich zwischen zwei Flächen eine Flüssigkeit und wird eine dieser Flächen relativ zur anderen bewegt, ist dafür eine Kraft proportional zur Viskosität der Flüssigkeit erforderlich. Als Scherrate wird dabei die Geschwindigkeit der bewegten Fläche in der Einheit  $\text{mm/s}$  dividiert durch den Abstand der Flächen in der Einheit  $\text{mm}$  bezeichnet. Die resultierende Einheit für die Scherrate ist daher  $\text{s}^{-1}$ . Die Viskosität wird üblicherweise in der Einheit

$\text{mPa}\cdot\text{s}$  angegeben. Eine Flüssigkeit, bei der die Viskosität für alle Scherraten gleich ist, wird als Newtonsche Flüssigkeit bezeichnet (z.B. Wasser, das bei  $20 \text{ }^\circ\text{C}$  die Viskosität  $1 \text{ mPa}\cdot\text{s}$  hat). Bei viskoelastischen Flüssigkeiten, wie Hyaluronsäure-Lösungen, nimmt die Viskosität mit zunehmender Scherrate ab. Bei geringen Scherraten erreicht die Kurve ein Plateau, dessen Niveau sich der sogenannten Nullscherviskosität (Viskosität in Abwesenheit von Scherkräften) annähert. Die Scherrate von  $1000 \text{ s}^{-1}$  entspricht etwa den Bedingungen, unter denen in der Kataraktchirurgie die viskoelastische Substanz durch eine Kanüle in das Auge injiziert wird.

Auf Tränenersatzlösungen übertragen entspricht die Nullscherviskosität ( $\eta_0$ ) den Bedingungen bei geöffnetem Lid, die Viskosität bei  $1000 \text{ s}^{-1}$  ( $\eta_{1000}$ ) der Scherrate, wenn die Lidkante beim Lidschlag über das Hornhautepithel gleitet. Die Viskosität der Tränenflüssigkeit beträgt bei geöffnetem Auge etwa  $65 \text{ mPa}\cdot\text{s}$  und sinkt beim Lidschlag auf etwa  $10 \text{ mPa}\cdot\text{s}$  (Tiffany 1994). Eine ideale Tränenersatzlösung sollte nach Möglichkeit ein ähnliches Fließverhalten aufweisen. Ge-

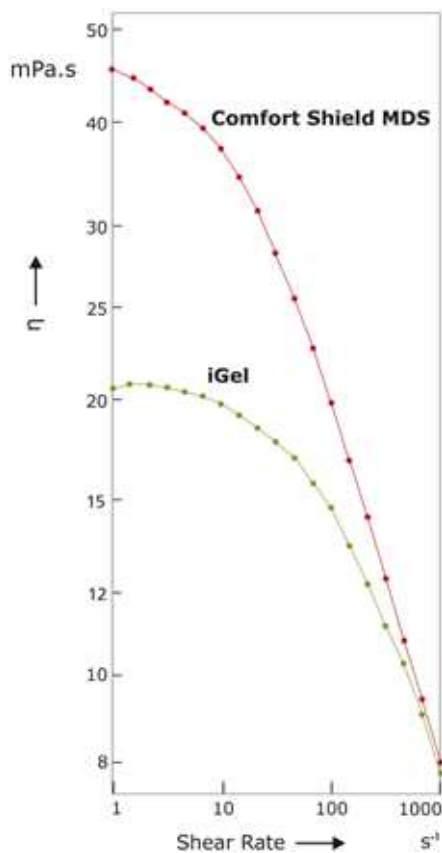


Abbildung 1: Logarithmische Darstellung der Viskosität in Abhängigkeit der Scherrate für Comfort Shield® MDS und iGel HA Augentropfen.

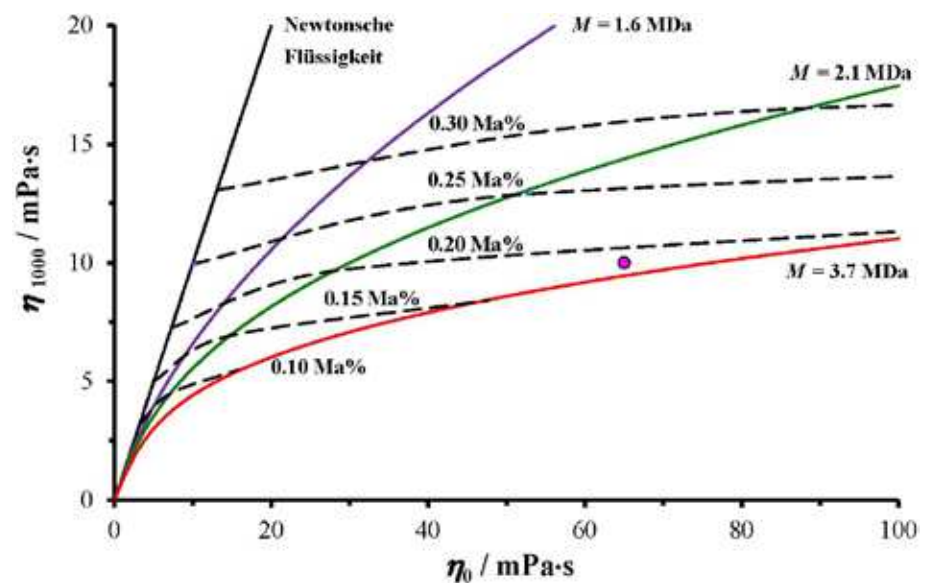


Abbildung 2: Abhängigkeit der Nullscherviskosität  $\eta_0$  und der Viskosität  $\eta_{1000}$  bei  $1000 \text{ s}^{-1}$  Scherrate von der Molmasse und Konzentration von HA-Lösungen. Farbige durchgezogene Linien kennzeichnen HA-Lösungen gleicher Molmasse, schwarze gestrichelte Linien Lösungen gleicher HA-Konzentration. Der Durchschnittswert der Nullscherviskosität  $\eta_0$  und der Viskosität  $\eta_{1000}$  für Tränenflüssigkeit ist als roter Punkt dargestellt.

ringere Nullscherviskosität bedeutet kürzere Verweildauer auf dem Auge und mithin geringere Wirksamkeit. Höhere Viskosität während des Lidschlags bedeutet erhöhte Scherkräfte auf das Epithel, was zu unerwünschten Nebenwirkungen führen kann. Durch Messung der Nullscherviskosität und der Viskosität bei 1000 s<sup>-1</sup> Scherrate lässt sich eine verlässliche Vorhersage über das Fließverhalten einer Tränenersatzlösung auf dem Auge treffen.

Abbildung 1 (links) zeigt die Abhängigkeit der Viskosität zweier HA Tränenersatzlösungen von der Scherrate in logarithmischer Darstellung. Da die HA-Konzentration in Tränenersatzlösungen sehr viel geringer ist als in viskoelastischen Substanzen für die Kataraktchirurgie, ist es technisch mit den für viskoelastische Substanzen üblichen Methoden kaum möglich, die Viskosität von Tränenersatzlösungen bis in den Bereich geringer Scherraten von 0,001 s<sup>-1</sup> verlässlich zu messen. Bei der messtechnisch gut zugänglichen Scherrate von 1 s<sup>-1</sup> ist aber das Plateau der Viskosität noch nicht erreicht und aus diesem Grund die Nullscherviskosität  $\eta_0$  nicht abschätzbar. Wir haben daher ein Prüfverfahren angewandt, das die Bestimmung der Nullscherviskosität von Tränenersatzlösungen mittels Kriechviskositätsmessung erlaubt (Masterarbeit René Reiss).

Mit dem entwickelten Prüfverfahren wurden zunächst die Viskositäten  $\eta_0$  und  $\eta_{1000}$  von Hyaluronsäure-Lösungen unterschiedlicher Molmassen und Konzentrationen gemessen (Abb. 2, links). Die durchgezogenen farbigen Kurven entsprechen HA gleicher Molmasse, die gestrichelten schwarzen HA gleicher Konzentration. Erwartungsgemäß resultiert eine niedrigere Molmasse in geringerer und eine höhere Konzentration in höherer Viskosität. Zu beachten ist hierbei, dass sich das Fließverhalten der natürlichen Träne nur durch Kombination von hoher Molmasse (ca. 3 MDa) mit vergleichsweise geringer Konzentration (ca. 0,15% HA) simulieren lässt.

Abbildung 3 zeigt die Prüfergebnisse unterschiedlicher Tränenersatzlösungen (Dreiecke). Die gestrichelte horizontale Linie stellt die obere Grenze der Viskosität dar, bei

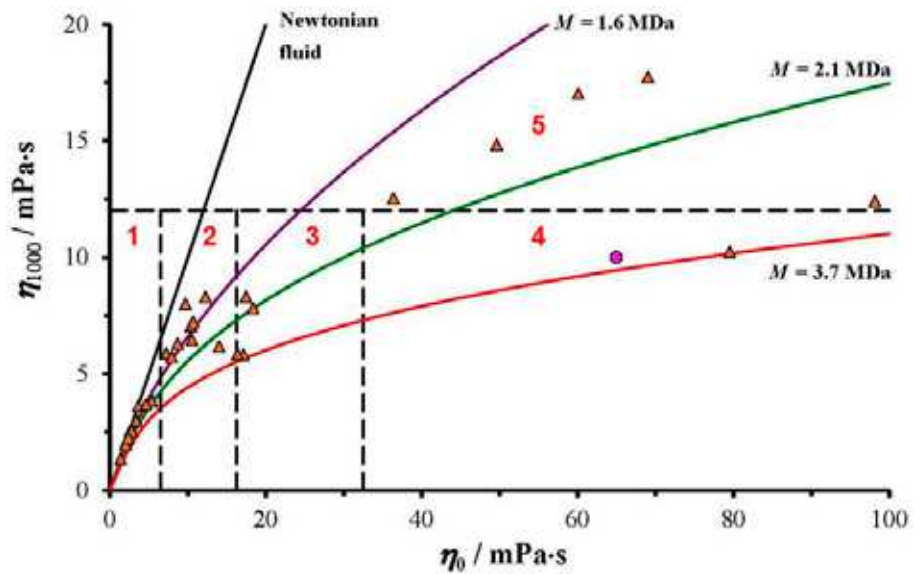


Abbildung 3: Nullscherviskosität  $\eta_0$  und Viskosität  $\eta_{1000}$  bei 1000 s<sup>-1</sup> Scherrate unterschiedlicher HA Augentropfen (orange Dreiecke). Der Durchschnittswert für Tränenflüssigkeit ist als roter Punkt dargestellt. Die unterschiedlichen Kategorien von HA Tränenersatzlösungen sind durch gestrichelte Linien getrennt.

Produktname	Hersteller
eyevice UNIVERSAL Benetzungslösung	OPTOSOL
GenTeal HA Lösung	Alcon
Hyabak Augentropfen	Thea Pharma
Hyalein	Santen
Hylo-Vision HD Augentropfen	OmniVision
lacrifresh moisture unidose	Avizor
lens & lid	Laboratorium Dr. G. Bichsel
LipoNit Augentropfen	Optima Medical
Thealoz Duo Augentropfen	Thea Pharma
TRIUM Augentropfen	Santen
Vismed light Augentropfen	TRB Chemedica

Tabelle 1: HA-Augentropfen der Kategorie 1 mit sehr geringer Nullscherviskosität ( $\eta_0 < 6$  mPa·s)

Produktname	Hersteller
Artelac Splash Augentropfen	Mann / Bausch&Lomb
Artelac Splash EDO Augentropfen	Mann / Bausch&Lomb
Piilosept BioDrop	Farmigea
Biolan Augentropfen	Santen
Hya-Ophthal system	Winzer
Hylo-Vision HD plus Augentropfen	OmniVision
Ocusan Augentropfen	AGEPHA

Tabelle 2: HA-Augentropfen der Kategorie 2 mit geringer Nullscherviskosität (6 mPa·s <  $\eta_0 < 16$  mPa·s)

Produktname	Hersteller
Bepanthen Augentropfen	Bayer Vital
HYLO-CARE Augentropfen	Ursapharm
HYLO-COMOD Augentropfen	Ursapharm
HYLO-PROTECT Augentropfen	Ursapharm
iGel Augentropfen	AGEPHA
Vismed multi Augentropfen	TRB Chemedica

Tabelle 3: HA-Augentropfen der Kategorie 3 mit mittlerer Nullscherviskosität (16 mPa·s <  $\eta_0 < 32$  mPa·s)

der die Scherkäfte beim Lidschlag um nicht mehr als 20% über dem der natürlichen Träne liegen. Die vertikalen gestrichelten Linien kennzeichnen 10%, 25% und 50% der Nullscherviskosität des natürlichen Tränenfilms.

Danach lässt sich jede HA-Tränenersatzlösungen einem der folgenden fünf Bereiche oder besser Kategorien zuordnen:

- Kategorie 1: HA-Augentropfen mit sehr geringer Wirksamkeit ( $\eta_0 < 6 \text{ mPa}\cdot\text{s}$ ) und nahezu Newtonschen Fließigenschaften (Tab. 1, S. 27); von Viskoelastizität sollte hier nicht gesprochen werden

- Kategorie 2: HA-Augentropfen mit geringer Wirksamkeit ( $6 \text{ mPa}\cdot\text{s} < \eta_0 < 16 \text{ mPa}\cdot\text{s}$ ) und wenig ausgeprägter Viskoelastizität (Tab. 2, S. 27); auch hier wäre Vorsicht bei der Aussage ‚langanhaltende Wirkung‘ angezeigt

- Kategorie 3: HA-Augentropfen mit guter Wirksamkeit ( $16 \text{ mPa}\cdot\text{s} < \eta_0 < 32 \text{ mPa}\cdot\text{s}$ ) und ausgeprägter Viskoelastizität (Tab. 3, S. 27)

- Kategorie 4: HA-Augentropfen, die das Fließverhalten der Tränen simulieren ( $\eta_0 > 32 \text{ mPa}\cdot\text{s}$  und  $\eta_{1000} < 12 \text{ mPa}\cdot\text{s}$ ) (Tab. 4)

- Kategorie 5: HA-Augengele, mit hoher Nullscherviskosität ( $\eta_0 > 32 \text{ mPa}\cdot\text{s}$ ), die aber beim Lidschlag erhöhte Scherkräfte auf das

Produktname	Hersteller
Comfort Shield MDS	i.com medical
Comfort Shield SD	i.com medical

Tabelle 4: HA-Augentropfen der Kategorie 4 mit hoher Nullscherviskosität und niedriger Viskosität beim Lidschlag ( $\eta_0 > 32 \text{ mPa}\cdot\text{s}$  und  $\eta_{1000} < 12 \text{ mPa}\cdot\text{s}$ )

Produktname	Hersteller
Biolan Gel	Santen
HYLO-GEL Augentropfen	Ursapharm
Hylo-Vision Gel multi Augentropfen	OmniVision
Perfect Aqua Plus oK Augenerfrischung	MPG&E
Vismed gel multi Augentropfen	TRB Chemedica

Tabelle 5: HA-Augengele der Kategorie 5 mit hoher Nullscherviskosität ( $\eta_0 > 32 \text{ mPa}\cdot\text{s}$ ), die aber beim Lidschlag erhöhte Scherkräfte auf das Hornhautepithel ausüben ( $\eta_{1000} > 12 \text{ mPa}\cdot\text{s}$ )

Hornhautepithel ausüben ( $\eta_{1000} > 12 \text{ mPa}\cdot\text{s}$ ) (Tab. 5)

Tabelle 3 enthält nur Augentropfen, deren rheologisch aktive Komponente ausschließlich HA ist. Augentropfen mit Kombinationen rheologisch wirksamer Komponenten wurden nicht berücksichtigt. So enthält zum Beispiel Blink Intensive Tears Plus neben 0,38% HA auch 0,25% Polyethylenglykol 400. Die für Blink Intensive Tears Plus gemessenen Viskositätswerte sind  $\eta_0 = 54,3 \text{ mPa}\cdot\text{s}$  und  $\eta_{1000} = 19,7 \text{ mPa}\cdot\text{s}$ . Das Fließverhalten dieses Produktes entspricht daher den Augengelen in Kategorie 5.

Zusammenfassende Beurteilung: Die HA-Tränenersatzlösungen der Kategorien 1 und 2 (Tab. 1 und 2) eignen sich vor allem zur

Behandlung leichter Formen des Trockenen Auges, auch in Verbindung mit Kontaktlinsentragen. Die Produkte der Kategorie 3 (Tab. 3) sind universell einsetzbar. Bei den Augengelen der Kategorie 5 (Tab. 5) ist insbesondere unter Bedingungen empfindlicher Hornhaut z.B. nach refraktiver Hornhautchirurgie, beim Kontaktlinsentragen, sowie bei chronischen Entzündungszuständen bei mäßigem bis starkem Trockenem Auge Vorsicht geboten. Einzig das Produkt der Kategorie 4 (Tab. 4; Comfort Shield®) ist universell einsetzbar, sogar bei Patienten mit wiederkehrender Erosio (private Mitteilung Tomalla). Comfort Shield® simuliert das Fließverhalten der menschlichen Träne und stabilisiert darüber hinaus aufgrund seiner sehr hohen HA-Molmasse das Epithel von Hornhaut und Conjunctiva (Müller-Lierheim in Aktuelle Kontaktologie 2015). Comfort Shield® trägt deshalb zur Wiederherstellung des Gleichgewichts bei chronisch gereizten Augen bei. Die Tropffrequenz sinkt mit zunehmender Anwendung. Comfort Shield® ist daher auch äußerst wirtschaftlich.

Autoren:

Wolfgang G.K. Müller-Lierheim, i.com medical GmbH, Kaflerstr. 15, 81241 München

E-Mail: ML@coronis.net

René Reiss und Karl-Heinz Jacob, Technische Hochschule Georg Simon Ohm, Fakultät Angewandte Chemie, Prinzregentenufer 47, 90489 Nürnberg

