维普资讯 http://www.cqvip.com

重庆医科大学学报 1993年第18卷第3期

⑧
194—198

诺氟沙星滴眼液点眼的眼内组织分布及其药代动力学研究

R 988.1

第二医院眼科 杨淑群
第一医院临床药理研究室 周远大 何海霞 李远宗 朱治本

提 要 对诺氟沙星滴眼液点眼后家兔眼组织中浓度用高效液相色谱法进行测定，推算眼内通透性和药代动力学，结果表明，诺氟沙星滴眼液点眼后迅速进入家兔眼内各组织，其中角膜的浓度最高，其次为虹膜-睫状体、晶体、玻璃体和房水，诺氟沙星滴眼液对角膜上皮的渗透性为 2.91×10^{-5}。各组织中药物消除半衰期分别为：泪液2.99h、角膜0.89h、房水1.82h、虹膜-睫状体1.18h、晶体1.23h、玻璃体0.51h。而各组织中的Cmax分别是：角膜9.18μg/g、房水 0.35μg/ml、虹膜-睫状体5.17μg/g、晶体1.36μg/g、玻璃体0.59μg/ml

关键词 诺氟沙星；滴眼液；药代动力学；高效液相色谱法
中图分类号 R967；R988.1

诺氟沙星 (Norfloxacin，NFX) 为新型广谱抗菌药，对绝大多数革兰氏阳性和阴性菌作用都较强，不但明显优于以往的同类药物，而且可与第三代头孢菌素媲美，特别是对绿脓杆菌等革兰氏阴性杆菌的作用比庆大霉素、妥布霉素等氨基甙类抗生素还强。眼部疾患常见的感染菌如金葡萄、耐药性金葡萄、链球菌及绿脓杆菌、大肠杆菌、肺炎双球菌等对NFX均敏感[1]。用NFX滴眼液治疗结角膜感染性炎症，总有效率为91.3%，对细菌感染性急性结膜炎有效率为100%[2]。认为NFX滴眼液是新一代高效广谱抗菌眼药[3]。目前本品可视为是治疗眼浅表感染的第一线药物，而且也用于耐药性细菌感染的治疗[4]。

目前，NFX滴眼液已经用于临床，但至今国内未见有关本品在眼内各组织中分布和药代动力学实验研究报导。本文用市售NFX滴眼液给家兔点眼，观察其眼内移行和有关药代动力学参数，供临床医师参考。

材料和方法

1. 药物

0.3%NFX滴眼液，南京市五洲制药厂生产，批号920902，

NFX标准品，西南制药二厂提供，批号为890104。

四丁基溴化铵，上海试剂一厂生产，批号87—03—01。

其余试剂均为分析纯。

2. 动物

18只日本大耳白毛健康家兔，雌雄各半，体重2～3kg，每组2兔4眼，由重庆医科大学实验动物中心提供。

3. 仪器

BiO-Rad高效液相色谱仪，色谱柱ODS C_{18} 反相柱，流动相为甲醇—0.008mol/L 磷酸盐缓冲液—0.5mol/L四丁基溴化铵(25:75:4)[5]，流动相pH2.75，流速 1.5ml/min；紫外检测器测定波长

维普资讯 http://www.cqvip.com

为280nm，数据处理仪为3392A积分仪，柱温25℃，纸速0.1cm/min，固定进样环20μl。

DF，77B电光分析天平，精确度为0.1mg。

ZS83-1内切式组织匀浆器，浙西机械厂生产。

高速台式离心机，上海医疗器械六厂生产。

4. 点眼及组织标本采集

用微量进样器分别给各组家兔双眼结膜囊内滴0.3%NFX滴眼液50μl，然后轻轻将双眼睑闭合30s后，放开动物，让其自由活动。滴眼药后分别于0.125、0.25、0.5、0.75、1.00、1.50、2.00、3.00和4.00h用长5mm、宽2mm、重1mg的滤纸片，置于结膜囊下穹窿处吸取泪液，在分析天平上称重，滤纸前后重量之差即为泪液重量。随即空气栓塞处死动物，迅速摘除眼球，用生理盐水充分冲洗。抽取房水、玻璃体，剖开眼球，取出角膜、虹膜-睫状体和晶体，经滤纸吸干后分别称重，置试管中剪碎、匀浆。分别取各组织一定量匀浆加甲醇沉淀蛋白、旋摇，取上清液高速离心后参照文献HPLC方法[5]检测NFX含量。

结　果

1. NFX在眼各组织组含量

NFX在眼各组织得到良好分离，如图1所示。

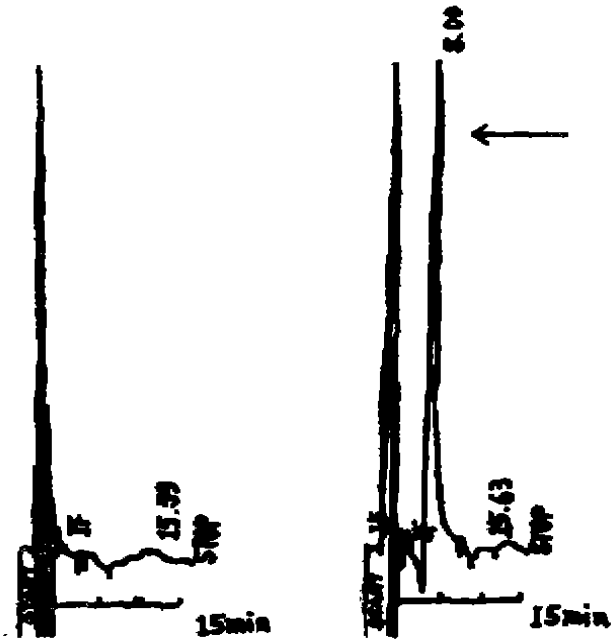


图1　色谱图：所示为诺氟沙星色谱峰

0.3%NFX滴眼液点眼后于不同时间分别测定泪液、角膜、房水、虹膜-睫状体、晶体和玻璃体中NFX含量（μg/g、ml湿组织），所得结果见表1和图2。由表1和图2可见NFX滴眼液点眼后0.50h虹膜—睫状体和晶体中NFX含量达峰值（Cmax），但虹膜-睫状体含量9.25μg/g）＞晶体含量（2.52μg/g）；而0.75h角膜、房水和玻璃体才达到高峰浓度，其中角膜含量（9.31μg/g）＞玻璃体含量（0.75μg/ml）＞房水含量（0.5[illegible]μg/ml）。直到点眼后4h虹膜-睫状体组织中仍保持2.0[illegible]μg/gNFX。

表1　NFX滴眼液点眼后眼各组织中的浓度变化

（$n=4$ $\bar{x}\pm SD$ μg/g、ml）

时间（h）	泪液	角膜	房水	虹膜睫状体	晶状体	玻璃体
0.125	155.28±5.12	1.50±1.29	0.26±0.02	6.56±2.51	0.92±0.14	0.33±0.04
0.25	97.90±9.85	6.16±0.91	0.30±0.05	7.54±2.20	1.34±0.23	0.39±0.07
0.5	64.38±11.12	8.50±3.39	0.42±0.04	9.25±2.18	2.52±0.70	0.43±0.05
0.75	35.86±13.96	9.31±2.51	0.51±0.36	8.10±0.45	1.45±0.48	0.75±0.40
1.00	15.73±4.56	8.50±4.02	0.35±0.11	5.96±0.66	1.38±0.32	0.51±0.17
1.50	13.17±3.87	6.70±2.51	0.33±0.13	3.94±0.42	1.38±0.20	0.36±0.03
2.00	6.68±1.45	4.05±1.30	0.31±0.06	3.83±1.79	1.13±0.44	0.21±0.05
3.00	5.26±1.24	1.53±0.06	0.26±0.03	2.66±3.30	0.56±0.20	0.03±0.003
4.00	/	0.72±0.18	0.11±0.10	2.04±1.81	0.40±0.17	0.02±0.001

维普资讯 http://www.cqvip.com

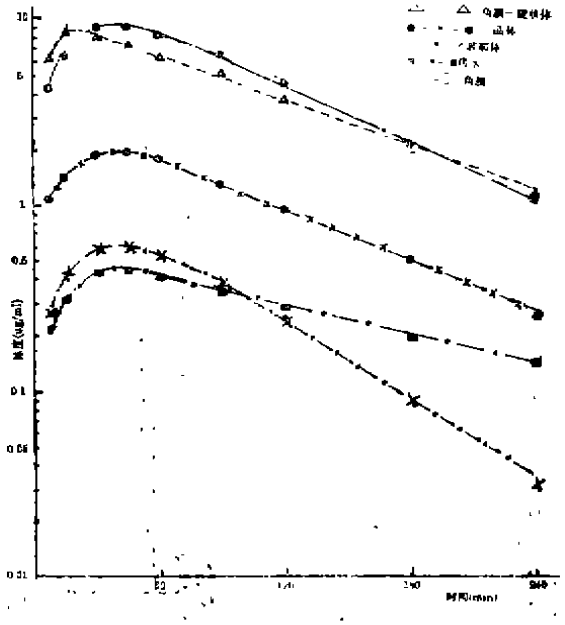


图2 NFX滴眼液点眼后织织中药物浓度与时间关系

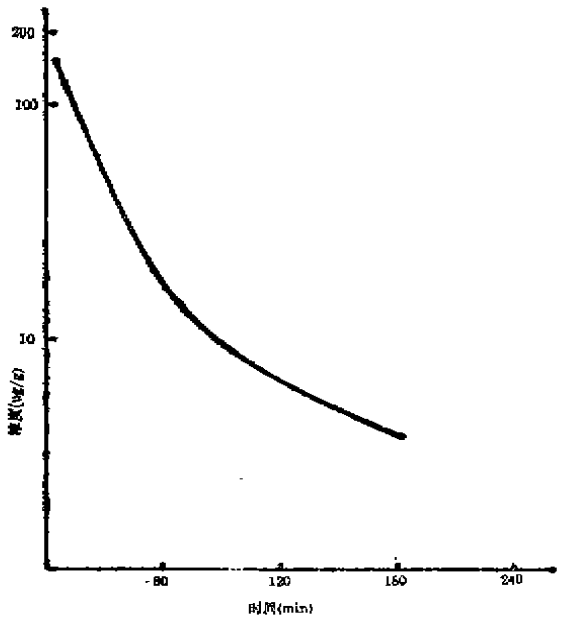


图3 NFX滴眼液点眼后结膜囊内药物浓度与时间关系

表 2 NFX在结膜囊内药动学参数

$T\frac{1}{2}\alpha$	（药物分布半衰期）	0.25h
$T\frac{1}{2}\beta$	（药物消除半衰期）	2.99h
K_{12}	（NFX由泪液→角膜转运速率常数	$0.88h^{-1}$
K_{21}	（NFX由角膜→泪液转运速率常数	$0.36h^{-1}$
AUC	（NFX在泪液中总量）	115.24.(μg/ml)·h

注：表中K_{12}、K_{21}为房室间转运速率常数，本文表示组织间转运速率常数。

2. NFX在结膜囊内的浓度变化及药代动力学参数

当NFX滴眼液点入结膜囊后，立即和泪液混和，并被稀释。其中一部分向角膜转运，另一部分随泪液排出。因此，结膜囊内FNX浓度迅速下降。点眼后0.125h测知泪液中NFX浓度为155.28μg/ml，0.5h后迅速降至64.38μg/ml，1h后已降至15.73μg/ml，此后缓慢下降。按药物浓度的对数值与时间关系——药时曲线如图3，在微机上用非线性最小二乘法按二室模型拟合，经实用药物动力学程序(Sp87)计算，其药动学参数如表2所示。

3. NFX在角膜、房水、虹膜-睫状体、晶体和玻璃体中的浓度变化及药代动力学参数

NFX滴眼液点眼后在角膜、房水、虹膜—睫状体、晶体和玻璃体中的浓度表化如表1和图2所示。NFX滴眼液点眼后眼各组织中药物浓度逐渐升高，至0.5h虹膜-睫状体和晶体首先达高峰浓度，分别为9.25μg/g和2.52μg/g，此后浓度逐渐下降，至4h分别降至2.04μg/g和0.40μg/g；而角膜、房水和玻璃体中NFX浓度则上升缓慢，至0.75h才达高峰浓度，分别为9.31μg/g。0.5μg/ml和0.75μg/ml，此后这些组织中NFX浓度逐渐下降，至4h分别降至0.72μg/g、0.13μg/ml和0.02μg/ml。上述各组织中NFX浓度经实用药物动力学程序(Sp87)进行最佳拟合，符合一室药动学模型，其药动学参数如表3所示。

4. NFX对角膜上皮的渗透性(Kep)

参照文献[6,7]，NFX对角膜上皮的渗透

维普资讯 http://www.cqvip.com

表 3　NFX在角膜、房水、虹膜—睫状体、晶体和玻璃体中的药动学参数

参数 / 组织	$T_{\frac{1}{2}}Ka$ h（吸收半衰期）	$T_{\frac{1}{2}}Ke$ h（消除半衰期）	T(peak)h（达峰时间）	C(cmax)μg/ml·g（峰浓度）	AUC(μg/ml·g)·h（组织中NFX总量）
角　膜	0.30	0.69	0.69	9.18	18.21
房　水	0.51	1.82	1.02	0.35	1.37
虹膜—睫状体	0.11	1.18	0.86	5.17	14.56
晶　体	0.12	1.23	0.88	1.36	3.96
玻璃体	0.39	0.51	0.64	0.59	1.04

性(Kep)计算如下，$Kep=\frac{A\cdot Vc\cdot\alpha_1}{Q\cdot C}$，假定角膜容积Vc为0.08ml，Q为角膜表面面积2cm²，α_1为泪液转移率7%，泪液中NFX的初始浓度$C=C_0\cdot\frac{V_1}{V_L+V_1}$，其中$C_0$为滴眼液浓度3000μg/ml，$V_L$为结膜囊内存留泪液10μl，$V_1$为滴入眼内的药液容积50μl，C则为2500μg/ml，经外推得知角膜中NFX初始浓度A为25.98μg/g，Kep则为2.91×10^{-5}。

讨　论

治疗感染性眼病应选用能在感染部位达到有效治疗浓度，并存留一定时间尚能发挥抗菌效能的抗菌药物。由于血-眼屏障和角膜上皮的存在使抗菌药物在眼的应用具有一定的特殊性。了解抗菌药物眼内通透性和恰当的给药途径对保证抗菌药物在感染局部达到有效治疗浓度具有重要意义。在实验研究结果表明，NFX滴眼液点眼后3h结膜囊泪液中尚保持较高浓度(5.23μg/ml)，仍对绝大多数敏感细菌有效（MIC_{80} 0.2～2 μg/ml）[2]。临床研究报告NFX眼药水治疗细菌感染性结膜炎有效率达100%。

NFX滴眼液点眼后0.125h泪液中浓度为155.28μg/ml，此后迅速下降，至1h为15.73μg/ml，约为0.125h的1/10，其原因是药物被泪液稀释，同时一部分向角膜转运，另一部分随泪液排出。如图2所示，点药后1h内药物呈快速消除相，1h后呈慢速消除相。药物的分布半衰期$\left(T_{\frac{1}{2}}\alpha\right)$为0.25h，即每15min滴入结膜囊的药物浓度下降1/2，故药物浓度下降快。而药物消除半衰期$\left(T_{\frac{1}{2}}\beta\right)$为2.90h，即每179min结膜囊内药物才被消除一半。故下降较慢。

NFX除在结膜囊内保持较高浓度外，在角膜组织中仍保持一定的浓度，于点药后0.75h达高峰浓度(9.31μg/g)，大于房水、虹膜—睫状体、晶体和玻璃体等组织中浓度。直至给药后3h角膜组织中仍保持NFX量为1.55μg/g。临床将本品用以治疗结角膜感染性炎症，有效率为90%以上[1,2]。但由于本品对角膜组织的穿透性较弱（Kep为2.91×10^{-5}），故角膜达峰时间较其它组织慢，可能与药物脂溶性低有关。

此外，NFX在角膜、房水、虹膜-睫状体、晶体和玻璃体的转运过程中，各组织的吸收速率常数（Ka）不同。虹膜-睫状体＞晶体＞角膜＞玻璃体＞房水，而药物转运到这些组织的达峰时间为玻璃体＞角膜＞虹膜-睫状体＞晶体＞房水。药物在房水中浓度较低，可能是由于药物进入房水后立即被虹膜-睫状体中亲脂性成份所吸收，使得药物在该组织聚集；另外房水不断更新和排出也是药物浓度较低的原因之一。

本实验结果表明，NFX滴眼液点眼后泪液AUC最大，为115.2μg/ml·h，其次角膜（18.21μg/g h）、虹膜-睫状体

维普资讯 http://www.cqvip.com

(14.56μg/g·h) 和房水 (1.17μg/ml·h) 较高。因此，NFX滴眼液对眼浅表部绝大多数敏菌的感染均能达到有效抗菌浓度，值得临床医生参考。

参 考 文 献

[1] Goldstein EJG,et al.Arch ophthalmol 1987; (105):991

[2] 王印其，等。实用眼科杂志 1990; 8(5):279

[3] 唐德江。实用药学 1992; 6(3):53

[4] Grosse J, Pathol Biol Paris 1990; 38 (7):735

[5] 许仕铎，等。药物分析杂志 1990;10(5):265

[6] 陈祖基。眼科研究 1989; 7(4):246

[7] 陈祖基，等。眼科研究 1992; 10(4):217

[8] 申尊茂，等。眼科新编 人民卫生出版社 1991; 72

(收稿日期1993-03-23)

DISTRIBUTION AND PHARMACOKINETICS OF TOPICALLY APPLIED NORFLOXACIN EYEDROP IN THE RABBIT EYE

Yang Shuqun, et al

Dept. of Ophthalmology The Second Hospital

The intraocular penetration and pharmacokinetic analysis of norfloxacin were observed. The concentration of norfloxacin was measured successfully by high performance liquid chromatography (HPLC) after topically applying 0.3% norfloxacin eyedrops to rabbit eyes. The results showed that norfloxacin could rapidly penetrate into rabbit ocular tissues. The concentration order was cornea, iris-ciliary body, lens, vitreous body, aqueous humour. Among all tissues concentration of norfloxacin in cornea was the highest. The permeability of norfloxacin in cornea epithelial barrier(Kep)was 2.91 10^{-5}. The half-life (T1/2)of the tissue concentration in lacrimal fluid, cornea, aqueous humour, iris- iliary body, lens and vitreous body was 2.99h, 0.69h, 1.82h, 1.18h, 1.23h and 0.51h, respectively. The peak concentration(Cmax) of norfloxacin in the tissues was 9.18μg/g in cornea, 0.35μg/ml in aqueous humour, 5.17μg/g in iris-ciliary body, 1.36μg/g in lens and 0.59μg/ml in vitreous. The experiment indicates that norfloxacin can maintain higher concentration in lacrimal fluid and cornea. Therefore, it is the first choice of drugs for treatment of superficial ocular infection

KEY WORDS High-performance Liquid Chromatography (HPLC), Eyedrops, Norfloxacin, Pharmacokinetics