

## ·药剂学进展·

### 氟喹诺酮类抗菌药物眼科制剂研究进展

解放军总医院药材处(北京 100000) 陈爱香 王 睿 徐 红

长期以来眼科抗菌药物制剂一般都为传统用药。例如：氯霉素眼液，卡那霉素眼液，庆大霉素眼液、新霉素眼液等。这些抗菌药物用于全身副作用较大，特别对肾功能、第八对脑神经及造血功能的不良反应严重。因此全身用药受到一定的限制，而采取局部应用较多，特别是眼科制剂较普遍。这些抗菌素眼液稳定性较好，便于贮存及应用。但随着临床上耐药菌株不断出现，眼科抗菌治疗也带来一定的困难，特别对耐药金黄色葡萄球菌及绿脓杆菌更为突出，因此在眼科领域开发新的抗菌药物很有必要。

#### 一、喹诺酮类药物的特点及应用

喹诺酮类药物具有抗菌谱广、抗菌作用强、使用安全等优点。在近十余年来进展迅速，由第一代萘啶酸开始发展成为一系列新药，我国在七十年代中期首先研制成功的是第二代产品吡哌酸。本品具有较强的抗菌活性，口服吸收良好，在体内不易被代谢，尿中活性药物的浓度与排泄率都比较好，毒性低，副作用小，我国已将吡哌酸列为国家基本药物之一而大量生产。八十年代陆续出现抗菌谱更广，抗菌作用更强的新一代喹诺酮药——氟喹诺酮类。目前已上市的品种有：诺氟沙星(Nofloxacin NFLX)、培氟沙星(Pefloxacin PELX)环丙沙星(Ciprofloxacin CPLX)、依诺沙星(Enoxacin ENX)、氧氟沙星(Ofloxacin OFLX)、罗氟沙星(Lomefloxacin LFLX)、妥磺沙星(Tosufloxacin FFLX)。在我国已大量投入生产的有诺氟沙星。近年又有环丙沙星、依诺沙星、氧氟沙

星相继投入市场。主要为口服剂型、仅诺氟沙星有注射剂型。

氟喹诺酮类化学合成抗菌药已广泛用于临床。这类药物的作用机制是抑制细菌DNA旋转酶起到杀菌作用。由于第三代氟喹诺酮类具有新的药代动力学特点及抗菌活性强故用于各种系统的感染，如尿道感染、性病、中耳炎、肠道感染、皮肤感染等。

#### 二、氟喹诺酮类药物的眼科制剂

氟喹诺酮类药物口服吸收后在脏器中分布不等。如：诺氟沙星在肝脏为9.29mcg/g，前列腺为1.61mcg/g，皮肤为：1.08mcg/g，而在眼球中只有0.20mcg/g。环丙沙星在脏器中分布最好，在肺、肝、脾、骨、皮肤均可达到1.03~6.74mcg/g，而在眼球中只有：0.5mcg/g。这是氟喹诺酮类在眼球中浓度最高的一种，因此，从氟喹诺酮类开发眼科制剂的必要性。这类药物在水溶液中稳定性好，高温也不易分解，过敏现象少而不严重，这些优点很适合眼科制剂，但这类药物难溶于水，给制剂工作带来一定的困难。经过探索目前国内外已先后研制出氟喹诺酮类眼科制剂。

美国Merck公司的诺氟沙星滴眼液的专利处方。日本万有制药株式会社，诺氟沙星滴眼液。日本参天制药株式会社的氧氟沙星滴眼液及眼膏。我国南京药物研究所和南京江浦制药厂共同研制的诺氟沙星滴眼液。武汉制药厂研制的依诺沙星眼液也已用于临床。

氟喹诺酮类眼用制剂引起眼科界和药

学界专家的关注,并进行了药剂、药效、药理、毒理及临床的广泛研究。如氧氟沙星眼液在室温下进行长达 40 个月的保存试验,结果在外观上、pH 值、渗透压比及残存率等方面均无发现变化。大石正夫将诺氟沙星滴眼液作家兔眼组织渗透试验,每次 2 滴,5min 一次,共 5 次。试验结果:对角膜、眼睑、眼球结膜、外眼肌等组织可进行高浓度渗透。眼组织内浓度(峰值)为:角膜 7.84mcg/g,眼睑 6.55mcg/g,眼球结膜 5.76mcg/g,外眼肌 4.48mcg/g。氧氟沙星滴眼液也作家兔组织渗透试验(方法同上)。结果:分别为角膜 5.18mcg/g,巩膜 3.15mcg/g。外眼肌 7.18mcg/g。从以上结果可知,明显超出口服吸收眼球内分布的浓度,大大超过了高度敏感菌的 MIC。

家兔眼内毒性试验:美国专家 Ronalds、Eydelloch 等用家兔右眼滴诺氟沙星眼液及其溶媒、左眼滴生理盐水,1日 3 次共 3 周。通过扫描和透射型电子显微镜的观察,结果未发现诺氟沙星眼液点眼引起形态上的变化。结膜上皮细胞中的环状细胞的比率,投药眼和对照眼之间,没有任何实质性的差异。日本将氧氟沙星滴眼液用于家兔眼内,每日 4 次共 4 周、未发现对眼组织有刺激性或损害性的作用,并用传送式及扫描式电子显微镜检查各兔眼组织的细微构造,也未发现变化。

诺氟沙星眼液在江苏省人民医院、南京军区总医院及南京铁道医学院附院眼科进行

了临床验证。从临床分离出绿脓杆菌,金黄色葡萄球菌,表皮葡萄球菌菌株共 729 株,其中 365 株以诺氟沙星作药敏试验,343 株敏感,敏感率为 93.96%。364 株以庆大霉素作药敏试验,243 株敏感,敏感率为 64.29%。

疗效观察:诺氟沙星眼液与庆大霉素眼液对照,结果:急性结膜炎痊愈,诺氟沙星眼液有效率为 94.4%,庆大霉素眼液为 26.3%。角膜溃疡:诺氟沙星眼液有效率为 100%,庆大霉素眼液为 57.1%。

日本生产的氧氟沙星眼液在北京地区的北京医院、协和医院、同仁医院的眼科治疗外眼疾病的临床观察。疾病种类为急性、亚急性、慢性结膜炎、睑缘炎、麦粒肿、睑板腺炎、角膜溃疡、泪囊炎等。一般选择未用过任何抗生素急性患者或使用过其他抗生素无效的亚急性或慢性外眼病患者,氧氟沙星眼液每日 3 次并每晚涂氧氟沙星眼膏 1 次,用药前和用药后第 4、7、14 天复查并作细菌学检查,观察结果有效率为 91.67%。通过以上两种氟喹诺酮类眼液在国内的临床观察,从抗菌活性及临床效果大大优于传统的抗生素眼液。

#### 参 考 文 献

- [1] 张致平.中国抗生素杂志. 1992,17(2):87~98
- [2] 李德荣等.中国抗生素杂志. 1992,17(2):126~129
- [3] 郑晓琼等.中国抗生素杂志. 1992,17(2):130~134
- [4] 张永信.中国抗生素杂志. 1992,17(3):188~191

## 5-氟尿嘧啶聚乳酸微球的制备和性质

白求恩国际和平医院药械科(石家庄 050082) 姜芬梅\* 肖大卫 郑爱萍

沈颜红\* 高云峰\*\*

微球是近年发展的新剂型,系将药物分散或包埋在高分子聚合物中而形成的球状实

体。生物可降解的聚合物——人血清白蛋白和聚乳酸被广泛用作一系列药物如甾体药

\* 河北医学院药系 88 级实习生

\*\* 呼盟军分区医院实习生