

# 家兔静脉注射左氧氟沙星后的眼内组织分布及其药动学研究

邹泽\*,李飞,黄晓宏,谢飞,袁建平(重庆市黔江中心医院,重庆 409000)

中图分类号 R965;R978.1 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2013)01-0040-02

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2013.01.13

**摘要** 目的:研究家兔静脉注射左氧氟沙星后的眼内组织分布及药动学。方法:27只家兔单剂量静脉注射左氧氟沙星(24 mg/kg)后0.125、0.5、1.0、2.0、3.0、4.0、6.0、8.0、12.0 h处死并取眼球各组织制备成匀浆,以高效液相色谱法测定眼内各组织中的药物浓度,3p97软件计算药动学参数。结果:给药后房水、角膜、虹膜-睫状体、玻璃体和晶体组织中药物 $c_{max}$ 分别为(4.93±0.83) μg/ml, (6.12±0.71)、(6.02±0.55)、(1.98±0.28)、(1.38±0.12) μg/g; $t_{max}$ 分别为(0.50±0.00)、(0.83±0.26)、(0.71±0.71)、(0.52±0.28)、(0.67±0.26) h; $t_{1/2\beta}$ 分别为(2.53±0.65)、(3.20±0.32)、(3.34±0.46)、(2.74±0.78)、(2.49±0.45) h; $AUC_{0-12h}$ 分别为(11.46±1.42) μg·h/ml, (28.01±1.59)、(26.01±2.34)、(8.16±0.85)、(5.23±0.89) μg·h/g。除房水为二室模型外,其余均呈一室模型分布。结论:家兔单剂量静脉注射左氧氟沙星后在眼内各组织中分布浓度较高,达峰时间较快,但保留时间相对较短。

**关键词** 左氧氟沙星;静脉注射;家兔;眼内组织分布;药动学;高效液相色谱法

## Study on the Distribution and Pharmacokinetics of Levofloxacin in Ocular Tissue of Rabbits after Intravenous Administration

ZOU Ze, LI Fei, HUANG Xiao-hong, XIE Fei, YUAN Jian-ping (Chongqing Qianjiang Central Hospital, Chongqing 409000, China)

**ABSTRACT** OBJECTIVE: To study the distribution and pharmacokinetics of levofloxacin in ocular tissue of rabbits after intravenous administration. METHODS: 27 rabbits were given intravenous administration of levofloxacin 24 mg/kg and scarified 0.125, 0.5, 1.0, 2.0, 3.0, 4.0, 6.0, 8.0 and 12.0 h after administration. The various samples of ocular tissues were collected to prepare homogenate. The concentrations of levofloxacin were measured by HPLC, and pharmacokinetic parameters were calculated using 3p97 software. RESULTS: Main pharmacokinetic parameters of levofloxacin in aqueous humor, cornea, iris-ciliary body, vitreous body and lens were as follows:  $c_{max}$  were (4.93±0.83) μg/ml, (6.12±0.71), (6.02±0.55), (1.98±0.28) and (1.38±0.12) μg/g;  $t_{max}$  were (0.50±0.00), (0.83±0.26), (0.71±0.71), (0.52±0.28) and (0.67±0.26) h, respectively;  $t_{1/2\beta}$  were (2.53±0.65), (3.20±0.32), (3.34±0.46), (2.74±0.78) and (2.49±0.45) h;  $AUC_{0-12h}$  were (11.46±1.42) μg·h/ml, (28.01±1.59), (26.01±2.34), (8.16±0.85) and (5.23±0.89) μg·h/g, respectively. The pharmacokinetics of levofloxacin in all tissues conformed with one-compartment open model except in aqueous humor. CONCLUSION: Levofloxacin is in a higher level in various ocular tissues of rabbits after intravenous administration of single dose, reaches peak concentration rapidly and maintains for short time in tissues.

**KEY WORDS** Levofloxacin; Intravenous administration; Rabbits; Ocular tissue distribution; Pharmacokinetics; HPLC

左氧氟沙星(Levofloxacin, LOX)是临床应用中不良反应报道相对较少、抗菌活性较高的一种安全、有效、经济的氟喹诺酮类药物,目前在临床应用较广泛。其滴眼液局部应用的眼组织分布及药动学已有文献<sup>[1-2]</sup>报道;笔者在前期也对家兔灌服LOX后的眼内各组织中的分布及药动学进行了研究<sup>[3]</sup>。在本文中,笔者将研究家兔静脉注射LOX后在眼内各组织的分布及其药动学情况,为其临床合理使用提供参考。

### 1 材料

#### 1.1 仪器

1100系列高效液相色谱(HPLC)仪,包括泵系统、可调波长紫外检测器和工作站(美国Agilent公司)。

#### 1.2 药品与试剂

乳酸LOX氯化钠注射液(以下简称LOX注射液,浙江医药股份有限公司新昌制药厂,批号:100550,规格:100 ml:0.2 g);内标环丙沙星(CF,重庆药友制药有限公司,批号:1101010,纯度:99%,使用时用甲醇溶解并制备成336 μg/ml的贮备液及33.6 μg/ml的工作液);甲醇、磷酸二氢钾、四丁基溴化铵为分析纯,二氯甲烷为色谱纯,水为三蒸水。

### 1.3 动物

健康合格新西兰家兔27只,体质量2.5~3.0 kg,♀♂兼用,由重庆医科大学实验动物中心提供,动物合格证号:SCXK(渝)2002-0001。

## 2 方法与结果

### 2.1 色谱条件与色谱行为

色谱柱:Phenomenex C<sub>18</sub>(250 mm×4.6 mm, 10 μm);固定进样环体积:100 μl;流动相:甲醇-0.008 mol/L磷酸盐缓冲液-0.5 mol/L四丁基溴化铵(25:75:4),流速:1.0 ml/min;紫外检测波长:290 nm;柱温:室温;内标:CF。

按“2.2”项下方法制备未给药的空白组织匀浆,并取此匀浆及空白组织匀浆+LOX(1.952 μg/ml)+CF(0.672 μg/ml)及静脉注射后2 h样品匀浆进样分析。结果,在本实验条件下,LOX与CF及眼组织中杂峰分离良好,见图1。

### 2.2 标本制备

选取27只家兔,无眼疾,随机分为9组,每组3兔6眼。参照文献<sup>[4]</sup>,按人体用量换算得各组家兔静脉注射LOX 24 mg/kg,分别于注射后0.125、0.5、1.0、2.0、3.0、4.0、6.0、8.0、12.0 h空气栓塞处死,迅速摘取眼球,用生理盐水反复冲洗。抽取房水、玻璃体,然后剖开眼球,取出角膜、虹膜-睫状体、晶体,经滤

\*副主任药师。研究方向:临床药理学。电话:023-79240186。E-mail:420820911@qq.com

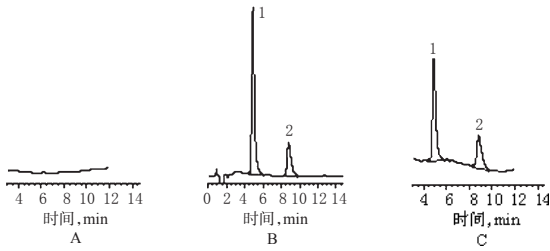


图1 高效液相色谱图

A.空白组织;B.空白组织+LOX+CF;C.样品;1.LOX;2.CF

Fig 1 HPLC chromatograms

A. blank tissue; B. blank tissue+LOX+CF; C. samples; 1. LOX; 2. CF  
纸吸干后称质量,置于试管中剪碎、匀浆。取匀浆1 ml,置于10 ml试管中,依次加CF 20  $\mu$ l、二氯甲烷4 ml,振荡1 min,离心1 min(4 500 r/min)。取二氯甲烷层3.0 ml,置于5 ml离心管中,50  $^{\circ}$ C水浴下氮气吹干,100  $\mu$ l流动相复溶,即制作得进样样品。

### 2.3 含量测定方法学考察<sup>[14]</sup>

本实验中,以LOX峰面积与CF峰面积之比为纵坐标(Y),以LOX浓度为横坐标(X),得眼组织混合匀浆标准曲线方程为 $Y=1.871 0X-0.0438 3(r=0.999 4)$ ,LOX检测线性范围为0.039 04~3.904  $\mu$ g/ml,低、中、高浓度平均回收率为(93.26  $\pm$  1.99)% ( $n=15$ );日内RSD为1.92%~6.72% ( $n=15$ ),日间RSD为4.09%~7.29% ( $n=15$ );冻融稳定性良好(RSD=3.15%, $n=5$ ),最低定量限为0.039 04  $\mu$ g/ml(RSD=19.51%, $n=5$ )。

### 2.4 LOX在眼内各组织中含量测定结果

家兔单剂量静脉注射LOX(24 mg/kg)后不同时间取样测定房水、角膜、虹膜-睫状体、玻璃体和晶体中药物含量,结果见表1。

表1 家兔单剂量静脉注射LOX后眼内各组织中平均药物含量

Tab 1 Mean concentration of levofloxacin in various ocular tissues of rabbits after single dose of LOX by iv.

时间,h	房水, $\mu$ g/ml	$\mu$ g/g			
		角膜	虹膜-睫状体	玻璃体	晶体
0.125	2.86 $\pm$ 0.14	3.77 $\pm$ 0.61	5.06 $\pm$ 1.45	1.33 $\pm$ 0.41	0.48 $\pm$ 0.06
0.5	4.93 $\pm$ 0.83	5.16 $\pm$ 0.56	5.30 $\pm$ 0.59	1.93 $\pm$ 0.52	1.21 $\pm$ 0.22
1.0	2.12 $\pm$ 0.50	6.03 $\pm$ 0.83	4.83 $\pm$ 0.74	1.47 $\pm$ 0.29	1.26 $\pm$ 0.19
2.0	1.62 $\pm$ 0.34	4.22 $\pm$ 0.48	4.37 $\pm$ 0.84	0.93 $\pm$ 0.05	0.85 $\pm$ 0.20
3.0	1.40 $\pm$ 0.24	3.30 $\pm$ 0.48	2.94 $\pm$ 0.22	0.88 $\pm$ 0.08	0.65 $\pm$ 0.14
4.0	0.91 $\pm$ 0.14	2.60 $\pm$ 0.28	2.16 $\pm$ 0.44	0.85 $\pm$ 0.12	0.54 $\pm$ 0.16
6.0	0.66 $\pm$ 0.13	1.74 $\pm$ 0.19	1.80 $\pm$ 0.47	0.68 $\pm$ 0.16	0.41 $\pm$ 0.15
8.0	0.38 $\pm$ 0.08	1.36 $\pm$ 0.24	1.21 $\pm$ 0.21	0.44 $\pm$ 0.07	0.15 $\pm$ 0.07
12.0	0.08 $\pm$ 0.06	0.54 $\pm$ 0.16	0.51 $\pm$ 0.16	0.07 $\pm$ 0.02	0.05 $\pm$ 0.03

表1结果表明,家兔眼内各组织中LOX的含量均在1.0 h达峰,8.0 h内均保持较高含量,其中角膜和虹膜-睫状体含量较高。

### 2.5 LOX在各组织中的药动学参数

将所测得的LOX含量(质量浓度)-时间数据经3p97自动拟合得药动学参数值。药-时曲线见图2,药动学参数值见表2(表中“\*”表示实测值)。

从图2可见,家兔单剂量静脉注射LOX后,药物除在房水中呈二室模型分布外,其余均呈一室模型分布。从表2可见,各组织中LOX的 $t_{1/2\beta}$ 均为3.0 h左右,表明药物在组织中保留时间相对较短,尤其是房水和晶体较为明显。

## 3 讨论

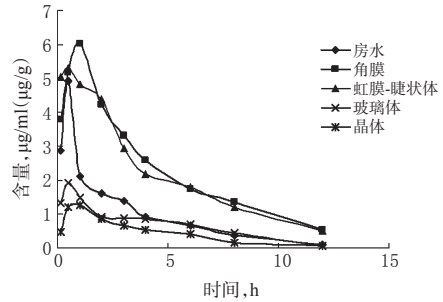


图2 家兔单剂量静脉注射LOX后眼内各组织平均药-时曲线  
Fig 2 Mean concentration-time cures of levofloxacin in various ocular tissues of rabbits after iv. single dose of levofloxacin

文献<sup>[5]</sup>报道,LOX对眼内各组织常见细菌的90%最低抑菌浓度  
表2 家兔单剂量静脉注射LOX后眼内各组织药动学参数结果  
Tab 2 Pharmacokinetic parameters of levofloxacin in various ocular tissues of rabbits after iv. single dose of LOX

药动学参数	房水	角膜	虹膜-睫状体	玻璃体	晶体
$t_{1/2\alpha}$ ,h	0.27 $\pm$ 0.41	0.13 $\pm$ 0.063	0.068 $\pm$ 0.12	0.23 $\pm$ 0.49	0.14 $\pm$ 0.10
$t_{1/2\beta}$ ,h	2.53 $\pm$ 0.65	3.20 $\pm$ 0.32	3.34 $\pm$ 0.46	2.74 $\pm$ 0.78	2.49 $\pm$ 0.45
V/F <sub>(c)</sub> ,L	0.92 $\pm$ 0.64	1.25 $\pm$ 0.084	1.42 $\pm$ 0.21	3.90 $\pm$ 0.76	5.32 $\pm$ 0.56
CL,L/h	0.64 $\pm$ 0.12	0.27 $\pm$ 0.021	0.29 $\pm$ 0.024	1.02 $\pm$ 0.17	1.52 $\pm$ 0.30
AUC <sub>0-12h</sub> , $\mu$ g $\cdot$ h/g ( $\mu$ g $\cdot$ h/ml)	11.46 $\pm$ 1.42	28.01 $\pm$ 1.59	26.01 $\pm$ 2.34	8.16 $\pm$ 0.85	5.23 $\pm$ 0.89
$c_{max}$ *, $\mu$ g/g( $\mu$ g/ml)	4.93 $\pm$ 0.83	6.12 $\pm$ 0.71	6.02 $\pm$ 0.55	1.98 $\pm$ 0.28	1.38 $\pm$ 0.12
$t_{max}$ *,h	0.50 $\pm$ 0.00	0.83 $\pm$ 0.26	0.71 $\pm$ 0.71	0.52 $\pm$ 0.28	0.67 $\pm$ 0.26

浓度(MIC<sub>90</sub>)为金黄色葡萄球菌0.25~0.5  $\mu$ g/ml、表皮葡萄球菌0.25~0.41  $\mu$ g/ml、肺炎球菌0.06~1.0  $\mu$ g/ml、大肠杆菌0.12~0.39  $\mu$ g/ml、绿脓杆菌1.0~4.0  $\mu$ g/ml;而本研究结果表明,LOX静脉注射后在房水、角膜、虹膜-睫状体、玻璃体和晶体的 $c_{max}$ 均明显高于上述菌的MIC<sub>90</sub>。提示LOX对眼内各组织中的常见菌均有较强的抗菌作用,因此静脉注射LOX对眼内感染有较好的防治作用。

此外,本研究结果表明,LOX静脉注射给药后与局部点眼给药后比较<sup>[6]</sup>,前者房水、角膜、虹膜-睫状体、玻璃体和晶体各组织中的 $t_{max}$ 较短,表明达峰时间快;AUC在角膜和虹膜-睫状体中最高,并与灌服给药后结果一致<sup>[3]</sup>,表明本品静脉注射给药后对眼内各组织感染具有较好的防治作用。

综上所述,LOX静脉注射给药后在眼内各组织有较高的药物浓度、达峰时间快,可用于眼内各组织严重感染的治疗。

## 参考文献

- [1] 王文彤,陶遵威,张娜,等.盐酸左氧氟沙星滴眼液在兔眼房水内的药动学[J].中国医药工业杂志,2011,42(2):115.
- [2] 高静,储藏,丁雪鹰,等.盐酸左氧氟沙星眼用即形凝胶在兔眼房水内的药动学[J].中国医疗前沿,2007(22):1 723.
- [3] 邹泽,岳建农,苏学勤.家兔灌服左氧氟沙星后眼内组织分布及其药动学研究[J].中国药房,2012,23(37):3 493.
- [4] 曾洋,肖明朝,周远大,等.盐酸特拉唑嗪对细菌性前列腺炎模型大鼠血浆中左氧氟沙星浓度的影响[J].中国药房,2011,22(5):408.
- [5] Fiscella RG, Nguyen TK, Cwik MJ, et al. Aqueous and vitreous penetration of levofloxacin after oral administration[J]. *Ophthalmology*, 1999, 106(12):2 286.
- [6] 蔡鸿生,罗顺德,刘强,等.乳酸左氧氟沙星滴眼液在兔眼中的药动学[J].中国医院药学杂志,2001,21(7):391.

(收稿日期:2012-02-03 修回日期:2012-10-30)