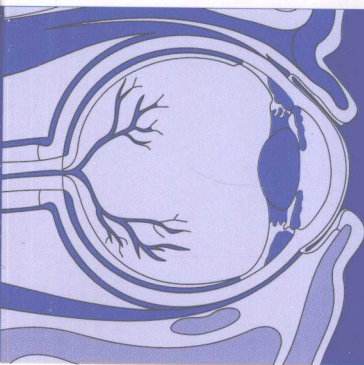




眼科药物与制剂学

Ophthalmic drugs and preparation techniques

主编 凌沛学
主审 张天民 陈祖基

 中国轻工业出版社



眼科药物与

Ophthalmic Pharmacology

Chang, C. H. (ed.)
North-Holland

1988 1989 1990

中国医药出版社

国家科学技术学术著作出版基金资助出版

眼科药物与制剂学

主编 凌沛学
主审 张天民 陈祖基

 中国轻工业出版社

图书在版编目 (CIP) 数据

眼科药物与制剂学/凌沛学主编. —北京: 中国轻工业出版社, 2010. 1

ISBN 978-7-5019-7382-8

I. ①眼… II. ①凌… III. ①眼病-药物②眼病-药物-制剂-学 IV. ①R988. 1②TQ460. 6

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2009) 第 203300 号

责任编辑: 江 娟 责任终审: 张乃柬 封面设计: 锋尚设计
版式设计: 王超男 策划编辑: 李亦兵 责任监印: 马金路

出版发行: 中国轻工业出版社 (北京东长安街 6 号, 邮编: 100740)

印 刷: 三河市世纪兴源印刷有限公司

经 销: 各地新华书店

版 次: 2010 年 1 月第 1 版第 1 次印刷

开 本: 720×1000 1/16 印张: 20.75

字 数: 418 千字

书 号: ISBN 978-7-5019-7382-8 定价: 34.00 元

邮购电话: 010-65241695 传真: 65128352

发行电话: 010-85119835 85119793 传真: 85113293

网 址: <http://www.chlip.com.cn>

Email: club@chlip.com.cn

如发现图书残缺请直接与我社邮购联系调换

51298K1X101ZBW

本书编委会

主 编 凌沛学 (山东省药学科学院, 山东省生物药物研究院)

副主编 贺艳丽 (山东省生物药物研究院)

毕 勇 (山东博士伦福瑞达制药有限公司)

主 审 张天民 (山东大学药学院)

陈祖基 (河南省眼科研究所)

编著人员 (按姓氏笔画排序)

毕 勇 (山东博士伦福瑞达制药有限公司)

张 青 (山东博士伦福瑞达制药有限公司)

张天民 (山东大学药学院)

李永春 (山东博士伦福瑞达制药有限公司)

苏现义 (山东博士伦福瑞达制药有限公司)

侯丽君 (山东商业职业技术学院)

胡红杰 (山东博士伦福瑞达制药有限公司)

荣晓花 (山东福瑞达医药集团公司)

贺艳丽 (山东省生物药物研究院)

凌沛学 (山东省药学科学院, 山东省生物药物研究院)

翟光喜 (山东大学药学院)

潘继飞 (山东博士伦福瑞达制药有限公司)

秘 书 张 青 (山东博士伦福瑞达制药有限公司)

主编简介



凌沛学研究员

凌沛学研究员，博士，生于1963年11月。现任山东省药学院院长，山东福瑞达医药集团公司总裁，兼任山东大学教授、博士生导师，北京化工大学、西安交通大学教授，国家糖工程技术研究中心副理事长，中国药学会生化与生物技术药物专业委员会副主任委员，中国生物化学与分子生物学会工业生化分会副理事长，《食品与药品》主编，《中国生化药物杂志》和《生物医学工程研究》副主编，《中国药学杂志》、《中国药学年鉴》、《药物生物技术》、《中华临床医药杂志》、《药学实践杂志》编委等职务。

凌沛学教授致力于眼科药物的研究和相关产品的开发20余年。他先后承担了国家和山东省等科研项目10余项。在国内率先研制成功眼科用药玻璃酸钠注射液；在国际上率先将玻璃酸钠作为给药系统用于滴眼液，独创了玻璃酸眼部给药传递系统；国内首创缩瞳剂卡米可林注射液。开发了近60种眼科新药、眼科医疗器械和眼科保健食品。在眼科药物的研发方面达到国内领先和国际先进水平，创造了显著的社会效益和经济效益。其科研成果获国家科技进步二等奖2项、国家科技进步三等奖1项、省部级科技奖励30余项，获国家发明专利49项。为我国眼科药物的研究、开发和应用做出了突出贡献。

凌沛学教授传承了其恩师、我国著名的生化药学家张天民教授的学术思想，善于将理论和实践成果进行推广，主编出版学术著作7部、教材8部，发表论文150余篇。其中1997年出版的《生化药物研究》被誉为极具研究特色和学术性里程碑式的著作，2000年出版的《透明质酸》是国内第一部关于玻璃酸的专著，2001年出版的《眼科药物的临床应用与研究》被誉为具有实用性和前瞻性的著作，2003年出版的《玻璃酸钠及其在外科中的应用》被誉为高水平的学术性和实用性兼具的好书，2004年出版的《生物药物研究进展》被誉为较好的生物药物参考书，2008年出版的《新编药物制剂技术》被誉为理论密切联系实际的现代药剂学科专著。

凌沛学教授1992年起享受国务院特殊津贴，1995年获吴阶平-保罗·杨森医药研究奖，1997年获中国有突出贡献中青年专家、山东省专业技术拔尖人才称号，1998年当选山东省十大杰出青年，2000年被评为山东省优秀专业技术人员，2001年获中国优秀科技工作者称号，2003年被评为山东省劳动模范，2004年获中国青年科技奖，2005年获济南市科学技术最高奖，2006年获全国杰出专业技术人才、中国十大创新英才称号，被聘为山东省政府首批“泰山学者”特聘专家，2007年获山东省科学技术最高奖、何梁何利科学与技术创新奖。

前 言

眼科药物在治疗眼科疾病的过程中具有重要的作用。随着现代科学技术的发展,新材料、新技术用于眼科药物领域,而目前我国有关眼科药物的书籍尚不多见。编著者结合个人实践经验,力求联系实际,吸取国内外新成就,旨在编写一本系统介绍眼科药物与制剂的制备、质量控制和临床应用的书籍。

本书分为概述、眼科常用药物、眼用制剂的常用辅料、眼用制剂的生产技术、眼用制剂的制备与临床应用、眼科药物的研究和开发六章。重点突出眼科药物与制剂的有关概念、药理作用、制备过程和临床应用。系统介绍了眼科药物对眼睛的作用,制备眼用制剂的生产技术和常用辅料,国内外常用的眼用制剂。论述了常用辅物理化性质、特点、适用范围和使用方法,生产过程中各主要工序的方法和设备,列举了百余个处方实例。从实例出发,分析眼用制剂的特点、基本处方组成、工艺流程、质量控制及主要生产设备,以提高本书的实用性。全书理论与实践密切结合,贴近于生产实际,具有较强的针对性。

本书编委会成员多为在眼科药物研究、生产和临床应用方面富有经验、熟悉先进理论和技术的专家与学者,书中许多内容是他们多年实践和工作经验的总结,增加了本书的先进性和实用性。

眼科药物的研究和制剂技术还在不断发展,编著者自身的实践和经验有一定的局限性。本书数易其稿,经作者精心修改和校对,仍难免有不足之处,敬请读者不吝指正,提出宝贵意见。

本书的出版得到山东省药学科学院和山东福瑞达医药集团公司的的大力支持,在此特表示感谢。



二〇〇九年十月

目 录

第一章 概述	1
第一节 眼睛的结构和用药特点	1
第二节 药物的眼内过程及眼内药动学	5
第三节 眼用制剂概述	10
第二章 眼科常用药物	16
第一节 抗感染药	16
第二节 抗炎及抗过敏药	49
第三节 抗青光眼药	71
第四节 治疗白内障药	86
第五节 治疗干眼症和抗视疲劳药	89
第六节 其他药物	97
第三章 眼用制剂的常用辅料	109
第一节 pH 调节剂	109
第二节 渗透压调节剂	113
第三节 抗氧化剂	118
第四节 增溶剂与助溶剂	120
第五节 增黏剂与助悬剂	121
第六节 防腐剂	123
第七节 眼膏基质	128
第八节 眼用凝胶基质	129
第四章 眼用制剂的生产技术	131
第一节 眼用制剂的基本要求	131
第二节 常用眼用制剂的生产技术	135

第三节 车间工艺设计·····	173
第四节 现代制药企业中的生产自动化与信息化·····	185
第五章 眼用制剂的制备与临床应用·····	194
第一节 抗感染药物制剂·····	194
第二节 抗炎及抗过敏药物制剂·····	222
第三节 抗青光眼药物制剂·····	254
第四节 治疗白内障药物制剂·····	274
第五节 治疗干眼症和抗视疲劳药物制剂·····	277
第六节 其他药物制剂·····	285
第六章 眼科药物的研究和开发·····	304
第一节 新药研究·····	304
第二节 各国药典关于眼用制剂的规定·····	308
附录 本书编著人员发表的与眼科药物和制剂有关的部分著作、论文 目录 (2000 年至今) ·····	317
参考文献·····	320

第一章 概述

第一节 眼睛的结构和用药特点

一、眼睛的结构

眼是视觉器官，包括眼球和眼的附属器两部分，眼睛的结构图见图 1-1。

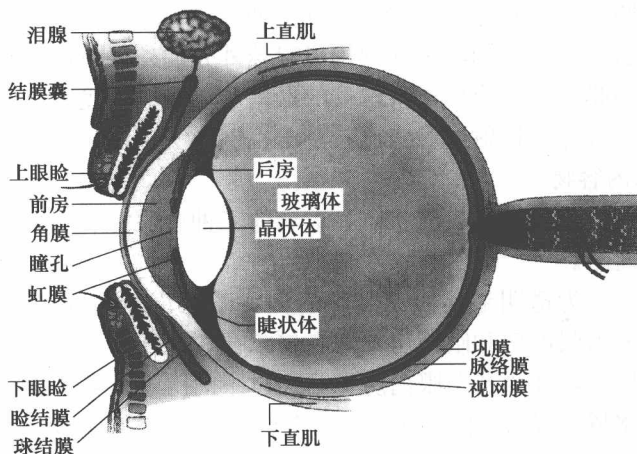


图 1-1 眼睛的结构图

(一) 眼球

眼球在眼眶内，外形近似球形，眼球由眼球壁和眼球内容物组成。

1. 眼球壁

眼球壁是由三种同心层（膜）组成的，外层为纤维膜，中层为葡萄膜，内层为视网膜。纤维膜即外膜，由角膜和巩膜组成，两者相连处为角膜缘。葡萄膜又称血管膜或色素膜，富含血管和色素，由前向后可分为虹膜、睫状体和脉

络膜。虹膜中央有圆孔，称为瞳孔。视网膜为一透明薄膜，前缘呈锯齿状，后极部有一浅漏斗状凹，称中央凹，是视力最敏锐的地方。

(1) 角膜 角膜位于眼球前中央部分，占眼球表面的 $1/6$ ，厚 $0.5\sim 1\text{mm}$ ，略呈横椭圆形。角膜是透明的，共分为五层，由前向后依次为：上皮细胞层、前弹力层、实质层、后弹力层、内皮细胞层。上皮细胞层与前弹力层结合疏松，易因损伤而脱落，但其再生能力强，损伤后较快修复而不留瘢痕。如果累及上皮细胞的基底膜，则损伤愈合时间大大延长。前弹力层抵抗力较弱，易被损伤，损伤后不能再生。实质层占角膜厚度的 90% ，损伤后不能再生，以瘢痕组织代替。后弹力层抵抗力较强，在角膜溃疡穿孔前常可见后弹力层膨出，损伤后可再生。内皮细胞层几乎不进行有丝分裂，损伤后不能再生，只有靠邻近细胞扩张和移行来填补缺损区。角膜内皮细胞损伤较多，就会失去代偿功能，角膜将会发生水肿和大泡性病变。角膜上没有血管，却富含感觉神经，感觉十分敏锐，因而受到刺激时，就会迅速地产生关闭眼睑、流泪等反射，对眼球起到保护作用。角膜上皮层是阻止细菌侵入的有效屏障。眼用药物必须有一定的通透性才能透入角膜。角膜由于损伤或病变使其外表面形状和透明度发生改变，都会影响视力。

(2) 巩膜 巩膜位于纤维膜后 $5/6$ ，质地坚韧，呈乳白色，内邻葡萄膜，含有很少的血管。角膜和巩膜共同构成眼球外壳的外层，起保护作用。

(3) 视网膜 视网膜位于眼球壁的最内层，能接受光的刺激。光线经角膜进入眼球，经过介质折射形成焦点，落于视网膜上成像。

2. 眼球内容物

眼球内容物包括房水、晶状体和玻璃体三种透明物质，是光线进入眼内到达视网膜的通路。

(1) 房水 为透明液体，充满眼房内。眼房位于角膜和晶状体之间的腔隙，被虹膜分为眼前房和眼后房，两者借瞳孔相连。房水由睫状体上皮细胞产生后进入眼后房，经瞳孔至眼前房，再经过眼前房渗入巩膜静脉窦，最后汇入眼静脉。房水除了有屈光作用外，还有营养角膜和晶状体及调节眼内压的作用。

(2) 晶状体 呈扁圆形双凸面体，无色透明，具有弹性和聚光作用。晶状体若产生混浊，则引起视力障碍，成为白内障。

(3) 玻璃体 为透明的胶质体，充满于晶状体和视网膜之间，既有折光作用，又对眼球有充填支持作用。

(二) 眼附属器

眼附属器包括眼睑、结膜、泪器、眼外肌和眼眶等，具有保护、支持和运动眼球的作用。

1. 眼睑

眼睑位于眼眶前部,覆盖于眼球表面,分上睑和下睑,上睑以眉为界,下睑与颜面皮肤相连。上下睑间的裂隙称睑裂,两睑相连接处分别称为内眦及外眦。内眦处有肉状隆起称为泪阜。上下睑缘的内侧各有一有孔的乳头状突起,称泪点,为泪小管的开口。眼睑的生理功能主要是保护眼球,通过经常瞬目,可使泪液润湿眼球表面,使角膜保持光泽,并可清洁结膜囊内灰尘及细菌。

2. 结膜

结膜是一层薄的半透明黏膜,覆盖在白眼球的外表面并与眼睑内表面相连,接触比较松弛,故可进行结膜下注射给药。结膜含有许多丰富的血管和淋巴管,透过结膜的药物分子,有部分进入血液中,有可能引起全身性作用。

3. 泪器

泪器由泪腺、泪小管、泪囊、鼻泪管组成。泪腺分泌的泪液具有湿润角膜的作用。泪液形成泪膜,泪膜又可分为三层,分别为外层的油性层、中间的水性层和黏液层。过多的泪液经过泪小管、泪囊、鼻泪管流入鼻腔。

4. 眼外肌

眼外肌协调眼球的正常转动。

二、眼科用药特点及影响因素

眼作为人体的特殊感觉器官,是机体的重要组成部分,眼部病变与全身其他组织系统的病变相互影响或密切联系,所以,眼科用药与全身用药有许多共同之处,但由于眼部的特殊解剖及生理特点,眼科用药又有鲜明的特点。

(一) 全身用药

眼球的血供来源于眼动脉分出的视网膜-中央血管系统和睫状血管系统。视网膜-中央动脉属终末动脉,营养视网膜内5层;睫状血管系统主要包括睫状后短动脉、睫状后长动脉和睫状前动脉,主要营养视网膜外层、脉络膜、虹膜、睫状体,并参与角膜血管网及球结膜血管网的构成。作为全身血液系统的一部分,全身用药或局部注射后,药物在眼部各组织的吸收、分布、清除的规律与全身其他组织器官相近,但由于血-眼屏障的存在,使得药物进入眼内必须经过血-眼屏障。

全身应用药物后,影响药物进入眼内的因素主要有生物利用度、血浆蛋白结合率和血-眼屏障。

1. 生物利用度

全身用药的生物利用度主要表示某种药物的有效成分被吸收进入全身血液循环的性能,包括药物吸收的速率和最终被吸收的药量。若药物被吸收的速率快,被吸收药量大,药物在血中浓度越高,则进入眼内药量越大,反之,眼内

药量则低。

2. 血浆蛋白结合率

进入血液循环中的药物将不同程度地与血浆蛋白结合，形成复合体，由于分子变大，不能透过毛细血管壁进入眼内，只有游离型的药物方能通过血-眼屏障进入眼内，故药物的血浆蛋白结合率越高，其眼内通透性越差。

3. 血-眼屏障

血-眼屏障按其解剖部位分为血-房水屏障和血-视网膜屏障。前者解剖部位主要在睫状体的睫状上皮细胞和虹膜内的毛细血管；后者部位主要在视网膜色素上皮（视网膜外屏障）及视网膜毛细血管（视网膜内屏障），故又称血-视网膜屏障。药物穿透这些屏障的能力与一般生物膜类似，取决于其脂溶性，透入眼内的速率随其脂溶性的增加而升高。当血-眼屏障破坏时（如眼内炎、内眼手术、前房穿刺等），药物的眼内通透性将大大增加。

（二）局部给药

眼暴露于体表，眼球表面有眼睑及结膜覆盖，适宜局部用药并有利于药物浓度的保持。滴眼剂局部应用后，滴入结膜囊内的药物立刻被泪液稀释，只有一部分转运入眼，大部分随泪液从泪小管排出（排出速率比药物吸收入眼的速率快约 100 倍），进入眼内者主要经由角膜进入，也有一部分经眼睑及结膜血管吸收入血。由此可知，滴眼剂的生物利用度很低，为 1%~7%。影响药物进入眼内的主要因素为角膜的结构和性质、药物的结构和性质及药物配方的性质。

1. 角膜的结构和性质

角膜的上皮层对药物的屏障具有重要作用，上皮层含有丰富的脂质，易转运非极性、脂溶性物质，脂不溶性、极性物质难以通透，其渗透系数与油/水分配系数成线性关系。除去角膜上皮层，一般能增加药物通透的速率和数量，特别是对水溶性、极性物质尤为如此。

2. 药物的结构和性质

相对分子质量 (M_r ，简称分子量) 小的水溶性物质和离子，主要通过角膜上皮细胞间隙进入眼内，能够通过的最大微粒直径范围是 1~2.5 nm。大于此直径的药物其角膜通透性则受其化学结构、物理性质、浓度以及溶媒特性（如渗透压、pH 值、辅料）等因素的影响，主要是药物的溶解性能起作用。非极性、脂溶性物质易于通过角膜，而对于大分子水溶性物质，完整的角膜几乎是一种不渗透的屏障。脂溶性物质易透过角膜上皮，但在抵达角膜表面之前，必须首先通过一层泪膜，而完全脂溶性的物质难以通过这层泪膜。因此，对于角膜来说，具有理想通透性的药物应具有双相溶解度，即既能溶于水又能溶于油。

3. 药物配方的性质

如果说一种药物具有固有的角膜通透力,则溶液的 pH 值、浓度和黏度等均可影响药物透过角膜的量和作用时间。因此,选择适当的滴眼剂配方以增强通透性是很重要的。凡能解离的有机酸或有机碱类化合物,其角膜通透性取决于它们的未解离型浓度,虽然泪液具有一定的缓冲能力,但滴眼剂的 pH 值对未解离型浓度更具有影响作用。一些以简单扩散运动通过生物膜的药物,在一定范围内增加药物浓度可增强其通透性,但随浓度的增高通透性的绝对值虽有轻度增加,但百分率却下降。在滴眼剂中加入适当的黏性辅料可增加药液的黏度,延长药物在眼部的停留时间,增大药物对角膜的通透性。

第二节 药物的眼内过程及眼内药动学

一、药物的眼内过程

药物的眼内过程主要系眼对药物的吸收、分布、转化和排出的过程。眼用药物的吸收包括:局部用药的眼内吸收(分为角膜吸收或角膜通透性和非角膜吸收,见图 1-2)、局部用药的全身吸收和全身用药的眼内吸收(眼内通透性)。

(一) 眼用药物的吸收

1. 眼部用药的眼内吸收

(1) 药物在结膜囊内的浓度 滴眼剂滴入结膜囊内

的药物,首先必须与泪液混合才能达到眼球表面,然后向眼内转运。因此,泪液的分泌与排出,泪液的容量及分布对结膜囊内药物的吸收起着决定性作用。

通常结膜囊内的泪液量为 $7\sim 10\mu\text{l}$ 。正常状态下,泪液的分泌量为 $1\mu\text{l}/\text{min}$ 。滴入结膜囊内的药液立刻被泪液稀释。据测定,结膜囊的最大液体容量为 $20\sim 30\mu\text{l}$,由此可见,结膜囊内可容纳约 $20\mu\text{l}$ 药液。在结膜囊内已与泪液混合的药液,有一部分转运入眼,大部分随泪液从泪小管排出,还有一部分经眼睑及结膜血管吸收入血。

(2) 滴眼剂的角膜通透性 角膜的上皮层对药物的屏障具有重要作用,上皮层含有丰富的脂质,易转运非极性、脂溶性物质,脂不溶性、极性物质难以

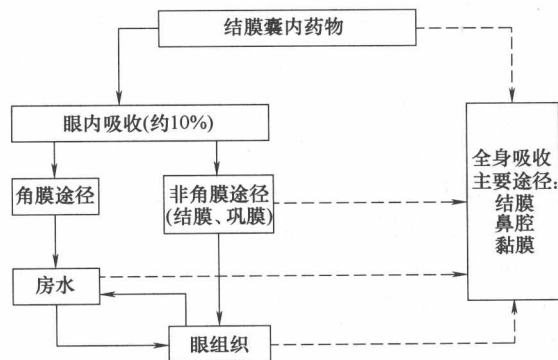


图 1-2 眼局部用药吸收示意图

通透。

(3) 非角膜(结膜-巩膜)途径透入眼内 结膜囊内的药物, 还可通过结膜-巩膜吸收入眼内, 它首先抵达虹膜-睫状体而获得较高的浓度, 对于某些大分子、水溶性药物等尤为突出。进入眼内的途径可能有两种: 通过巩膜扩散, 进入虹膜-睫状体、角膜; 进入结膜、巩膜的药物, 扩散入血管特别是前睫状动脉, 在虹膜-睫状体达到较高药物浓度。例如, 0.25% 噻吗洛尔滴眼液 25 μ l 滴眼后的眼内浓度, 见表 1-1。

表 1-1 0.25% 噻吗洛尔 25 μ l 滴眼后的眼内浓度

眼组织	浓度/(μ g/g)		(非角膜/角膜途径) $\times$ 100
	角膜途径	非角膜途径	
房水	7.87	0.03	0.4
角膜	84.5	2.61	3
虹膜-睫状体	8.13	1.03	13
玻璃体	0.08	0.03	37
巩膜	9.51	10.7	112
球结膜	115	118	103

药物的非角膜途径吸收入眼, 对研究眼局部用药的眼内通透性和开发新药剂型具有重要意义。以前通常将房水浓度作为眼内药物浓度高低的指标, 现在看来对某些药物不一定恰当, 抗青光眼药物的靶组织是虹膜-睫状体, 开发促进非角膜途径吸收入眼的眼用新剂型显得尤其重要。

2. 眼局部用药的全身吸收

滴眼剂滴眼后, 只有约 10% 药物进入眼内, 其余大部分经过结膜和鼻腔黏膜毛细血管吸收入血液循环。Shell 报告约 80% 滴眼剂经鼻腔黏膜吸收入血液循环, 不经过首过代谢, 因而认为滴眼剂的剂量可视为静脉注射剂量。表 1-2 所示为几种药物滴眼后血中的药物浓度, 显示了这些药物滴眼后的全身吸收程度。

表 1-2 几种药物滴眼后血中的药物浓度

药物	滴眼剂量/ μ g	检测方法	1h 血液中的药物浓度/(ng/ml)
噻吗洛尔	150	RRA*	1.4
左布诺洛尔	250	HPLC*	0.2~0.3
阿托品	400	RRA	0.4
环喷托酯	600	RRA	3.3
东莨菪碱	100	HPLC	0.2
去甲肾上腺素	1250	HPLC	1.7

* 注: RRA 为放射性受体测定法, HPLC 为高效液相色谱法。

滴眼剂点眼后因全身吸收而导致全身不良反应的问题已经引起广泛重视。减少全身吸收、降低不良反应的主要途径有以下几点。

(1) 滴眼后闭合眼睑并压迫泪点 5min, 减少进入鼻腔的药物, 从而减少全身吸收。例如, 阻塞泪点可使噻吗洛尔全身吸收量减少约 60%。

(2) 局部用收缩血管药能减少结膜和鼻黏膜血流量, 从而减慢药物吸收。

(3) 增加药液的黏度可延长药物在眼表的存留时间, 并使药液达到鼻黏膜的速度减慢, 从而提高眼部吸收量和减少全身吸收。

(4) 前体药物 (prodrug) 可提高某些药物的眼内吸收, 从而减少药物的用量, 减轻全身副作用。

(5) 开发“软药” (soft drug), 使药物在体内迅速代谢灭活。

另外, 促进眼局部用药的全身吸收, 可达到治疗全身疾病的目的。一些多肽类药物, 如胰岛素滴眼后, 能通过结膜和鼻黏膜吸收, 并通过加入促渗透剂等促进全身吸收, 起到治疗全身疾病的作用。

3. 结膜下注射药物的眼内通透性

结膜下注射的药物可以大量透入眼内, 其吸收途径说法不一。

一般认为结膜下注射的药物经过注射针眼回流或渗漏入泪液, 经角膜进入前房, 但多数药物进入眼内的主要途径是经巩膜扩散进入眼内。

4. 全身用药后药物的通透性

全身用药 (包括口服及注射用药) 后, 药物首先进入血液循环系统, 随血液循环将药物带至眼部各组织。如结膜及其深层血管携带药物至眼球外侧; 虹膜和睫状体是富含毛细血管的组织, 可使药物进入房水; 角膜缘毛细血管及房水, 促使药物进入角膜; 脉络膜和视网膜的丰富毛细血管可使药物达到视网膜和玻璃体等。但全身用药后药物的眼内通透性还受生物利用度、血清蛋白结合率和血-眼屏障等因素的影响。

(二) 药物在眼内的分布

药物从给药部位进入眼内后, 经扩散到达眼内各组织, 这一过程称为分布, 药物在眼内的分布不仅与疗效密切相关, 而且也与药物的不良反应等有关。多种因素影响药物的眼内过程。

1. 给药途径

不同给药途径使药物在眼内的分布有很大差异。滴眼剂点眼后药物主要分布在眼前节组织如结膜、角膜、房水, 其次是虹膜、睫状体。结膜下注射给药除了在上述组织获得较高的药物浓度外, 晶状体和玻璃体内亦存在一定量药物。球后注射后药物主要分布在视神经和眼后节组织如视网膜、脉络膜等。全身给药则以毛细血管丰富的组织药物浓度较高 (如结膜、虹膜、睫状体、视网膜、脉络膜等)。

2. 组织血流量

全身给药后进入血液系统的药物,随血液循环首先到达血液丰富的组织。视网膜对药物极为敏感,血流量又十分丰富,药物易在此处浓集而导致对视网膜的损害。玻璃体和晶状体系无血管组织;角膜虽无血管支配,但尚能借助角膜缘毛细血管扩散吸收少量药物。

3. 屏障的作用

药物在眼内的分布极不均匀,除上述因素外尚与屏障的作用有关。滴入结膜囊内的药物通过角膜进入前房水后可扩散分布至虹膜、睫状体,但由于晶状体囊膜和玻璃体膜的屏障作用,使药物难以进入玻璃体和晶状体。全身给药后或球后注射可在视网膜、脉络膜获得较高药物浓度,但由于同样的因素亦难以透入玻璃体和晶状体。因此,若要在玻璃体内获得较高药物浓度,就必须将药物直接注入玻璃体。此时,浓集于玻璃体内的药物可向后直接扩散至视网膜,也能经玻璃体膜透入后房水,再随房水循环至前房。

4. 色素细胞结合

眼内某些组织如虹膜、视网膜含有丰富的黑色素细胞。某些药物进入眼内后易与黑色素结合而浓集于这些组织中。药物-黑色素复合物暂时失去活性,但有效的游离型药物又可从结合状态中不断游离出来。例如,氯丙嗪等药物全身用药进入眼内后,由于和视网膜黑色素结合,加上血流量特别丰富而浓集于该组织,从而导致视网膜病变。

(三) 药物在眼组织内的代谢

药物在眼内的代谢也称为生物转化,其与体内代谢一样可分为两个步骤:第一步包括氧化、还原或水解过程;第二步为结合过程。第一步的产物大部分是灭活的代谢产物,也有一些药物经过转化变为有活性或有毒性的代谢产物。第二步是将第一步的产物再经过与体内的某些代谢产物(如葡萄糖醛酸)结合,结合的产物一般极性增高,水溶性加大,药理活性丧失。各种药物在眼内的代谢过程各不相同,有的只经过第一步或第二步;有的先经过第一步再经过第二步;有的则有多种代谢过程;有的不经过代谢而以原形排出体外。

药物在眼内的代谢具有重要意义。绝大多数药物经过代谢后失去药理活性,并提高极性和水溶性,有利于最后排出眼外和体外。如毛果芸香碱滴眼后在眼前部灭活,水解后的代谢产物为毛果芸香酸;某些抗病毒药物主要在角膜上皮被代谢灭活。

利用药物在眼内代谢的特点,开发了一些“软”药,在充分发挥药效后迅速代谢失效,降低了不良反应,例如,“软”药氯替泼诺具有高度的抗炎活性,又无常规糖皮质激素升高眼内压的副作用。还开发了一些前体药物,这些药物本身无药理活性,只有到体内代谢后才能变成有活性的物质。例如,地匹福林