

Концентрация комбинированного препарата с противомикробным и противовоспалительным действием во влаге передней камеры глаза кроликов при местном введении

И. Н. Околов¹С. А. Никулин¹, Т. К. Чураков¹, Т. Е. Морозова², Н. В. Криворотова², Г. В. Каракашев², Е. И. Савельева²¹ СПб филиал ФГБУ «МНТН «Микрохирургия глаза» им. акад. С. Н. Федорова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

ул. Ярослава Гашека, 21, Санкт-Петербург, 192283, Россия

² ФГУП «Научно-исследовательский институт гигиены, профпатологии и экологии человека» ФМБА, г. Санкт-Петербург, Россия

РЕЗЮМЕ

Офтальмология. — 2014. — Т. 11, № 1. — С. 73–78

Цель исследования состояла в оценке проникновения антибактериального препарата цiproфлoксацин и кортикостероидного препарата дексаметазон в составе комбинированной лекарственной формы Комбинил-Дуо во влагу передней камеры глаза в эксперименте, а также в выявлении минимально подавляющей концентрации (МПК) цiproфлoксацина во ВПКГ для наиболее частых возбудителей инфекций глаза.

Материал и методы. В эксперименте на семи взрослых особях кроликов породы Шиншилла (четыренадцать глаз) протестированы глазные капли Комбинил — Дуо, содержащие в качестве основного вещества цiproфлoксацин (3 мг/мл) и дексаметазон (1 мг/мл). Определение концентрации основных веществ исследуемых препаратов во влаге передней камеры глаза проводили методом высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ) в сочетании с масс-спектрометрическим детектированием (МС) на жидкостном хроматографе Shimadzu LC-20AB с масс-селективным детектором Shimadzu LCMS-2010EV (ESI).

Результаты и заключение. Максимальная концентрация цiproфлoксацина во влаге передней камеры глаза кроликов составила 0,25 мкг/мл, а минимальная — 0,06 мкг/мл, средняя концентрация — $0,13 \pm 0,06$ мкг/мл. Противовоспалительный компонент, представленный дексаметазоном в исследуемой глазной форме, определен в интервале от 0,14 до 0,63 мкг/мл. Средняя концентрация дексаметазона равнялась $0,24 \pm 0,12$ мкг/мл. Полученные данные свидетельствуют, что средняя концентрация цiproфлoксацина во ВПКГ превышает среднюю МПК90 для штаммов грамположительных бактерий, которые являются потенциальными возбудителями послеоперационных инфекционных осложнений: метициллинчувствительные золотистые стафилококки (МПК90–0,06 мкг/мл) и фторхинолончувствительные коагулазонегативные стафилококки (МПК90–0,05 мкг/мл). Выявленные концентрации достаточны для минимизации риска развития послеоперационных инфекционных осложнений. В экспериментальном исследовании показано, что при закапывании в конъюнктивальный мешок кроликов комплексного препарата Комбинил-Дуо во влаге передней камеры глаза создается концентрация антибактериального средства (цiproфлoксацина), достаточная для подавления основных возбудителей, вызывающих послеоперационные осложнения с обеспечением противовоспалительного действия (за счет дексаметазона). Полученные данные могут быть использованы в клинической практике для коррекции схем по лечению и профилактике воспалительных заболеваний глаз.

Ключевые слова: Комбинил-Дуо, передняя камера глаза, эксперимент

Прозрачность финансовой деятельности: Никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах

Concentration of the combined drag with antimicrobial and anti-inflammatory action in rabbits eye anterior chamber at local introduction

I. N. Okolov, C. A. Nikulin, T. H. Churakov, T. E. Morozova, N. V. Krivorotova, G. V. Karakashev, E. I. Savel'eva

¹ СПб Federal State Budgetary Institution MNTH glaza Mikrokhirurgiya branch of Akkad. S. N. Fedorova» Ministry of Health of Russia, St. Petersburg, Russia, Yaroslav Gasheh St., 21, St. Petersburg, 192283, Russia; ² ФГУП «Research institute of hygiene, professional pathology and ecology of the person» FMBA, St. Petersburg, Russia

SUMMARY

Aim was to research objective consisted in an assessment of penetration of an antibacterial preparation of ciprofloxacin and a corticosteroid preparation of dexamethasone as a part of Kombinil-Duo's combined medicinal form in moisture of the forward camera of an eye in experiment, and also in detection of the minimum overwhelming concentration (MOC) of ciprofloxacin in VPKG for the most frequent causative agents of eye infections.

Material and methods. In experiment on seven adult individuals of rabbits of breed the Chinchilla (fourteen eyes) eye drops Kombinil — Duo, containing in quality of the main substance ciprofloxacin (3 mg/ml) and dexamethasone (1 mg/ml) are tested. Determination of concentration of the main substances of studied preparations in moisture of the eye camera carried out a method of a highly effective liquid chromatography (VEZhH) in combination with mass and spectrometer detecting (MS) on the liquid Shimadzu LC-20AB chromatograph with the mass and selective detector Shimadzu LCMS-2010EV (ESI).

Results and conclusion. The maximum concentration of ciprofloxacin in moisture of the forward camera of rabbits eye made 0,25 mkg/ml, and minimum — 0,06 mkg/ml, average concentration — $0,13 \pm 0,06$ mkg/ml. The anti-inflammatory component presented by dexamethasone in a studied eye form, is defined in the range from 0,14 to 0,63 mkg/ml. Average concentration of dexamethasone equaled $0,24 \pm 0,12$ mkg/ml. The obtained data testify that average concentration of ciprofloxacin in VPKG exceeds average MPK90 for strains the grampolozhitelnykh of bacteria which are potential activators of postoperative infectious complications: metitsillinchuvstvitelny golden стафилококки (MPK90–0,06 mkg/ml) and ftorkhinolonchuvstvitelny koagulazonegativny стафилококки (mkg/ml MPK90–0,05). The revealed concentration are sufficient for minimization of risk of development of postoperative infectious complications. In a pilot study it is shown that at an instillation in a conjunctival bag of rabbits of a complex preparation of Kombinil-Duo in moisture of the forward camera of an eye concentration of antibacterial means (ciprofloxacin) sufficient for suppression of the main activators causing postoperative complications with ensuring anti-inflammatory action (at the expense of dexamethasone) is created. The obtained data can be used in clinical practice for correction of schemes on treatment and prevention of inflammatory diseases of eyes.

Keywords:

Financial disclosure: Authors has no financial or property interests related to this article.

ВВЕДЕНИЕ

В фармакологическом сопровождении современно-го хирургического лечения катаракты в послеоперационном периоде используют различные группы лекарственных средств, в основном, монопрепараты, в том числе, противовоспалительные и антибактериальные. Топические глюкокортикоиды широко применяют в офтальмологии, что формирует основу противовоспалительной терапии [1,2]. Помимо обычного асептического воспаления, которое является ответной реакцией на хирургическое вмешательство, офтальмохирургов беспокоит риск развития послеоперационных инфекционных осложнений. Для их предотвращения широко применяют антибактериальные препараты (АБП), принадлежащие к группе аминогликозидов и фторхинолонов, обладающих широким спектром антибактериальной активности в отношении грамположительных и грамотрицательных бактерий и хороши-

ми фармакокинетическими показателями [3,4,5]. В целях оптимизации фармакодинамических и фармакокинетических параметров и минимизации побочных эффектов разработаны комбинированные препараты, содержащие в своем составе глюкокортикоиды, в том числе, дексаметазон в комбинации с АБП. В настоящее время на мировом фармацевтическом рынке доступны разнообразные комбинированные препараты, содержащие дексаметазон в сочетании с различными АБП, такими как аминогликозиды (фрамицитин, неомицин, гентамицин, тобрамицин), фторхинолоны (ципрофлоксацин, норфлоксацин, офлоксацин, гатифлоксацин, моксифлоксацин), а также хлорамфеникол, полимиксин и грамицидин. Опыт их применения в офтальмохирургии отражен как в отечественной, так и в зарубежной научной литературе [6,7,8,2]. Основная роль комбинированных препаратов в офтальмохирургии — профилактика воспалительного процесса и ин-

фекционных осложнений. Одновременное применение двух препаратов в одной лекарственной форме увеличивает точность дозирования и снижает эффект «вымывания». Целесообразность применения комбинированных форм глазных капель связана также с удобством для пациента и соблюдением комплаентности в использовании, что особенно важно при назначении их пациентам пожилого возраста. Учитывая многообразие клинических форм воспалительной реакции, офтальмологу бывает довольно трудно определить, кому и в какое время провести лечение комбинированным препаратом, а самое главное, когда отменить назначение. На самом деле, существует достаточно мало нозологических форм в офтальмологии, которые требуют использования комбинированных препаратов, содержащих кортикостероид и АБП. Несмотря на доказанную эффективность применения комбинированных препаратов в офтальмологии, следует учитывать возможность возникновения различного рода побочных эффектов, особенно при их длительном использовании. Имеются сообщения, в которых указано, что комбинация антибиотик/стероид может быть нежелательной, так, в частности, тобрамицин, входящий в состав комбинированного препарата, оказывает токсическое действие на эпителий роговицы, в отличие от фторхинолонов, которые являются менее токсичными [9]. Фторхинолон 2 поколения — ципрофлоксацин, входящий в состав глазных капель Комбинил-Дуо — обладает широким спектром антибактериального действия, причем, как в отношении грамположительных, так и грамотрицательных бактерий. Следует отметить высокую активность ципрофлоксацина и в отношении клинических штаммов *P. aeruginosa*. В Российской Федерации на сегодняшний день зарегистрирована только одна комбинация фторхинолона и дексаметазона — препарат Комбинил Дуо (ципрофлоксацин 0,3% и дексаметазон 0,1%).

Цель исследования состояла в оценке проникновения АБП ципрофлоксацина и кортикостероидного препарата дексаметазона в составе комбинированной лекарственной формы Комбинил-Дуо во влагу передней камеры глаза в эксперименте, а также в выявлении минимально подавляющей концентрации (МПК) ципрофлоксацина во ВПКГ для наиболее частых возбудителей инфекций глаза.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В рамках эксперимента протестированы глазные капли Комбинил — Дуо, содержащие в качестве основного вещества АБП ципрофлоксацин (3 мг/мл) и дексаметазон (1 мг/мл). В эксперимент включены семь взрослых особей кроликов породы Шиншилла (четыренадцать глаз) со средней массой тела $2,0 \pm 0,5$ кг. Животным закапывали глазные капли Комбинил — Дуо по две капли в оба глаза каждые три часа в течение од-

Таблица 1. Определение действующих веществ в глазных каплях Комбинил-Дуо.

Глазные капли	Содержание действующего вещества в % от заявленного в инструкции
Комбинил-Дуо	Ципрофлоксацин — 100%
	Дексаметазон — 100%

Таблица 2. Концентрации дексаметазона и антибактериального компонента глазных капель Комбинил-Дуо во влаге передней камеры глаз кроликов

Номер образца	Концентрация ципрофлоксацина мкг/мл	Концентрация дексаметазона мкг/мл
1	0,06	0,19
2	0,08	0,14
3	0,23	0,29
4	0,13	0,18
5	0,09	0,27
6	0,09	0,16
7	0,25	0,63
8	0,08	0,14
9	0,23	0,29
10	0,13	0,18
11	0,09	0,27
12	0,11	0,16
13	0,13	0,23
14	0,15	0,34
M±m	0,13±0,06	0,24±0,12

ного дня. Отбор проб ВПКГ осуществляли с помощью инсулинового шприца через тридцать минут после последнего закапывания в объеме от 10 до 50 мкл, после чего пробы замораживали и хранили при -20°C . Определение концентрации основных веществ исследуемых препаратов во ВПКГ кроликов проводили методом высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ) в сочетании с масс-спектрометрическим детектированием (МС) на жидкостном хроматографе Shimadzu LC-20AB с масс-селективным детектором Shimadzu LCMS-2010EV (ESI). Характеристики колонки для жидкостной хроматографии Agilent Extend: C18, длина 15 см, внутренний диаметр 2,1 мм, зернение 5 мкм. Количественную оценку проводили по методу абсолютной градуировки. Статистическую обработку данных осуществляли стандартными методами с помощью программы Statistica 8.0 (StatSoft).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Исследовано содержание активных компонентов в лекарственной форме Комбинил-Дуо. Показано,

что заявленные в инструкции концентрации цiproфлoксaцинa и дексaметaзoнa пoлнoстью сooтвeтствуют нoминaлу (Тaблицa 1). В эксперименте использовали глазные капли Комбинил-Дуо из одной партии производства.

Показатели концентрации цiproфлoксaцинa и дексaметaзoнa вo ВПКГ кроликов после применения глазных капель Комбинил-Дуо представлены в таблице 2. Анализ результатов четырнадцати образцов ВПКГ кроликов, которым проводили инстилляцию глазных капель Комбинил-Дуо, показал, что максимальная концентрация цiproфлoксaцинa составила 0,25 мкг/мл, а минимальная — 0,06 мкг/мл. Средняя концентрация цiproфлoксaцинa вo ВПКГ составляла $0,13 \pm 0,06$ мкг/мл. Противовоспалительный компонент, представленный дексaметaзoном в исследуемой глазной форме, определен в интервале от 0,14 до 0,63 мкг/мл. Средняя концентрация дексaметaзoнa равнялась $0,24 \pm 0,12$ мкг/мл.

ОБСУЖДЕНИЕ

Изучение фармакокинетики и фармакодинамики глазных капель представляет несомненный научно-практический интерес, в том числе, для оценки их эффективности и безопасности. По данным предыдущего исследования [10], используя метод ВЭЖХ-МС, удалось определить терапевтические концентрации хинолонов III и IV поколения во ВПКГ у пациентов с катарактой перед ФЭК. Учитывая большой интерес офтальмологов к проблеме воспалительных заболеваний глаз, в том числе, и инфекционной природы, в данной работе мы попытались оценить и сравнить проникновение во ВПКГ кроликов основных компонентов, входящих в состав глазных капель Комбинил-Дуо, содержащих в своем составе фторхинолон — цiproфлoксaцин и глюкокортикоид — дексaметaзoн. Данные о внутриглазном проникновении комбинированных препаратов, содержащих стероиды и АБП во ВПКГ человека, практически отсутствуют. Большая часть исследований фармакокинетических показателей лекарственных форм, применяемых в офтальмологии, проводили на кроликах с преимущественным использованием внутривенного либо субъконъюнктивального пути введения [11]. Оценивая результаты изучения фармакокинетики препаратов на животных, необходимо учитывать различия в анатомии и физиологии их зрительного анализатора, т.к. они могут отличаться, от данных, полученных в клинической практике. Глазные капли способны проникать в ВПКГ, в том числе, и через роговицу. Эпителиальный слой роговицы легко пропускает гидрофильные соединения, в то время как строма является препятствием для гидрофобных соединений. Проницаемость для глазных капель может зависеть от молекулярной массы препарата. Присутствие в глазных каплях различных вспомога-

тельных веществ, которые существенно отличаются по химическому составу, также может влиять на концентрацию основных действующих веществ, попадающих во ВПКГ.

Цiproфлoксaцин, входящий в состав глазных капель Комбинил-Дуо, обладает широким спектром антибактериального действия и бактерицидной активностью в отношении грамположительных и грамотрицательных бактерий. По данным зарубежных исследований концентрация цiproфлoксaцинa вo ВПКГ у кроликов при внутривенном и субконъюнктивальном введении составляет 0,0595 мг/мл и 0,094 мг/мл, соответственно [11], а в стекловидном теле на модели экспериментального эндофтальмита у кролика — от 0,08 до 0,32 мг/мл [8]. Наши результаты по изучению фармакокинетических показателей глазных капель Комбинил-Дуо показали, что содержание цiproфлoксaцинa вo ВПКГ кролика составило $0,13 \pm 0,06$ мкг/мл [13]. Полученные данные свидетельствуют, что средняя концентрация цiproфлoксaцинa вo ВПКГ превышает среднюю МПК90 для штаммов грамположительных бактерий, которые являются потенциальными возбудителями послеоперационных инфекционных осложнений (метициллинчувствительные золотистые стафилококки (МПК90-0,06 мкг/мл) и фторхинолончувствительные коагулазонегативные стафилококки (МПК90-0,05 мкг/мл)). Сопоставление полученных в эксперименте результатов относительно концентрации цiproфлoксaцинa вo ВПКГ кроликов с литературными данными, касающимися значений МПК (мкг/мл) для штаммов микроорганизмов (основных возбудителей эндофтальмитов), показало, что выявленные концентрации достаточны для минимизации риска развития послеоперационных инфекционных осложнений. Содержание дексaметaзoнa, который обеспечивает местную противовоспалительную активность препарата, составило $0,24 \pm 0,12$ мкг/мл. Данные зарубежных исследований свидетельствуют, что противовоспалительные препараты, входящие в состав как монопрепаратов, так и комбинированных глазных капель, имеют различную степень проникновения через роговицу во ВПКГ [14,15,16].

ВЫВОДЫ

В экспериментальном исследовании показано, что при закапывании в конъюнктивальный мешок кроликов комплексного препарата Комбинил-Дуо во влаге передней камеры глаза создается концентрация антибактериального средства (цiproфлoксaцинa), достаточная для подавления основных возбудителей, вызывающих послеоперационные осложнения и для обеспечения противовоспалительного действия (за счет дексaметaзoнa). Полученные данные могут быть использованы в клинической практике для коррекции схем по лечению и профилактике воспалительных заболеваний глаз.

КОМБИНИЛ®-ДУО

ципрофлоксацин 0,3% + дексаметазон 0,1%

СИНЕРГИЯ ДВУХ КОМПОНЕНТОВ



ОЦЕНИТЕ ВСЕ ПРЕИМУЩЕСТВА КОМБИНИЛ®

- Достоверно быстрое купирование воспаления и инфекции
- Уникальная комбинация фторхинолона, кортикостероида и циклодекстрина в одном флаконе
- Оптимальное сочетание эффективности, безопасности и доступности

ЛИТЕРАТУРА

1. Barber BL, Strahlman ER, Laibovitz R, Guess HA, Reines SA. Validation of a questionnaire for comparing the tolerability of ophthalmic medications. *Ophthalmology* 1997; 104: 334-342.
2. Short C, Keates RH, Donovan EF, et al. Ocular penetration studies. I. Topical administration of dexamethasone. *Arch Ophthalmol* 1966; 75: 689-92.
3. Вохмяков А.В., Околов И.Н., Гурченко П.А. Выбор оптимального антибиотика для профилактики инфекционных осложнений в офтальмохирургии. *Клиническая офтальмология* 2007; 8 (1): 37-40.
4. Околов И.Н., Гурченко П.А. Антибактериальные препараты в профилактике осложнений факэмульсификации катаракты. *Офтальмохирургия* 2009; 1: 30-32.
5. Околов И.Н., Поляк М.С. Моксифлоксацин как средство профилактики и лечения инфекции глаз. *Новое в офтальмологии* 2011; 3: 64-71.
6. Серпик В.Г., Ягудина Р.И. Фармакоэкономическая оценка применения комбинированных лекарственных препаратов для профилактики послеоперационных инфекционных воспалительных осложнений в офтальмологической практике в условиях Российской Федерации. *Фармакоэкономика* 2012; 5 (1): 20-23.
7. Abel J., Abel A. Perioperative antibiotic, steroid, and nonsteroidal anti-inflammatory agents in cataract intraocular lens surgery. *Curr Opin Ophthalmol* 1997; 8: 29-32.
8. Russo S., Papa V., Di Bella A. et al., Dexamethasone – netilmicin: a new Ophthalmic steroid – antibiotic combination. Efficacy and safety after cataract surgery. *Eye* 2007; 21: 58-64.
9. Rowen S. Preoperative and postoperative medications used for cataract surgery. *Curr Opin Ophthalmol*. 1999; 10: 29-35.
10. Околов И.Н., Тахтаев Ю.В., Мязжитова А.И. Определение концентрации глазных капель левофлоксацина и моксифлоксацина в содержимом влаги передней камеры глаза методом ВЭЖХ-МС. *Катарактальная и рефракционная хирургия* 2012; 12 (4): 44-51.
11. Green K, Downs SJ. Prednisolone phosphate penetration into and through the cornea. *Invest Ophthalmol* 1974; 13: 316-19.
12. Behrens-Baumann W, Martell J. Ciprofloxacin concentration in the rabbit aqueous humor and vitreous following intravenous and subconjunctival administration. *Infection*. 1988; 16: (1): 54-57.
13. Matsumoto S., Stern M. Effect of anti-infective ophthalmic solutions on corneal cells in vitro. *Adv Ther*. 2000 May-Jun; 17 (3): 148-51.
14. Lass JH, Mack RJ, Imperia PS, et al. An in vitro analysis of aminoglycoside corneal epithelial toxicity. *Curr Eye Res* 1989; Mar 8 (3): 299-304.
15. Watson D, Noble MJ, Dutton GN, et al. Penetration of topically applied dexamethasone alcohol into human aqueous humor. *Arch Ophthalmol* 1988; 106: 686-687.
16. Yağci R, Ofly Y, Dinçel A, et al. Penetration of second-, third-, and fourth-generation topical fluoroquinolone into aqueous and vitreous humour in a rabbit endophthalmitis model. *Eye (Lond)*. 2007; 21 (7): 990-994.

REFERENCES

1. Barber BL, Strahlman ER, Laibovitz R, Guess HA, Reines SA. Validation of a questionnaire for comparing the tolerability of ophthalmic medications. *Ophthalmology* 1997; 104: 334-342.
2. Short C, Keates RH, Donovan EF, et al. Ocular penetration studies. I. Topical administration of dexamethasone. *Arch Ophthalmol* 1966; 75: 689-92.
3. Vohmjakov A.V., Okolov I.N., Gurchenok P.A. [Choice optimum antibiotic for prevention infectious complications in an ophthalmosurgery]. *Vybor optimal'nogo antibiotika dlja profilaktiki infekcionnyh oslozhnenij v oftalmohirurgiiu. Klinicheskaja oftalmologija* [Clinical ophthalmology] 2007; 8 (1): 37-40. [in Russ].
4. Okolov I.N., Gurchenok P. A [Antibacterial preparations in prevention of complications cataract facoemulsification]. *Antibakterial'nye preparaty v profilaktike oslozhnenij fakojemul'sifikacii katarakty. Oftalmohirurgija* [Ophthalmosurgery] 2009; 1: 30-32. [in Russ].
5. Okolov I. N., Poljak M.S. [Moxifloxacin for prophylactic and treatments of eyes infection]. *Moksifloksacin kak sredstvo profilaktiki i lechenija infekcii glaz. Novoe v oftalmologii*. [New in ophthalmology] 2011; 3: 64-71. [in Russ].
6. Serpik V.G., Jagudina R.I. [Farmaco-economic assessment of the combined medicines use for prevention postoperative infectious inflammatory complications in ophthalmologic practice in Russia]. *Farmakojeconomicheskaja ocenka primeneniya kombinirovannyh lekarstvennyh preparatov dlja profilaktiki posleoperacionnyh infekcionnyh vospalitel'nyh oslozhnenij v oftalmologicheskoy praktike v uslovijah Rossijskoj Federacii. Farmakoekonomika* [Farmaco-economy] 2012; 5 (1): 20-23. [in Russ].
7. Abel J., Abel A. Perioperative antibiotic, steroid, and nonsteroidal anti-inflammatory agents in cataract intraocular lens surgery. *Curr Opin Ophthalmol* 1997; 8: 29-32.
8. Russo S., Papa V., Di Bella A. et al., Dexamethasone – netilmicin: a new Ophthalmic steroid – antibiotic combination. Efficacy and safety after cataract surgery. *Eye* 2007; 21: 58-64.
9. Rowen S. Preoperative and postoperative medications used for cataract surgery. *Curr Opin Ophthalmol*. 1999; 10: 29-35.
10. Okolov I.N., Tahtaev Ju.V., Mjazitova A.I. [Determination of eye drops concentration levo and monofloxacin in contents eye camera VEZH-MS method]. [Katarakt and refraction surgery]. *Opreделение koncentracii glaznyh kapel' levo-floksacina i moksifloksacina v sodержimom vlazi perednej kamery glaza metodom VJZhH-MS. Kataraktal'naja i refrakcionnaja hirurgija* 2012; 12 (4): 44-51. [in Russ].
11. Green K, Downs SJ. Prednisolone phosphate penetration into and through the cornea. *Invest Ophthalmol* 1974; 13: 316-19.
12. Behrens-Baumann W, Martell J. Ciprofloxacin concentration in the rabbit aqueous humor and vitreous following intravenous and subconjunctival administration. *Infection*. 1988; 16: (1): 54-57.
13. Matsumoto S., Stern M. Effect of anti-infective ophthalmic solutions on corneal cells in vitro. *Adv Ther*. 2000 May-Jun; 17 (3): 148-51.
14. Lass JH, Mack RJ, Imperia PS, et al. An in vitro analysis of aminoglycoside corneal epithelial toxicity. *Curr Eye Res* 1989; Mar 8 (3): 299-304.
15. Watson D, Noble MJ, Dutton GN, et al. Penetration of topically applied dexamethasone alcohol into human aqueous humor. *Arch Ophthalmol* 1988; 106: 686-687.
16. Yağci R, Ofly Y, Dinçel A, et al. Penetration of second-, third-, and fourth-generation topical fluoroquinolone into aqueous and vitreous humour in a rabbit endophthalmitis model. *Eye (Lond)*. 2007; 21 (7): 990-994.