



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 101317847 B

(45) 授权公告日 2010.10.13

(21) 申请号 200710100237.7

(22) 申请日 2007.06.06

(73) 专利权人 深圳市瑞谷医药技术有限公司  
地址 518057 广东省深圳市南山区高新中一  
道 8 号万和医药公司大楼研发前楼三  
楼 301-302 室

(72) 发明人 张静 肖高铿 赵亮

(74) 专利代理机构 中科专利商标代理有限责任  
公司 11021

代理人 王旭

(56) 对比文件

CN 1964719 A, 2007.05.16, 摘要.

CN 1897917 A, 2007.01.17, 实施例 1, 说明书第 3 页第 5 段 - 说明书第 4 页第 5 段.

CN 1320035 A, 2001.10.31, 实施例 2, 说明书第 2 页第 3-6 段.

CN 1376054 A, 2002.10.23, 摘要.

审查员 康旭亮

(51) Int. Cl.

A61K 31/56(2006.01)

A61K 9/10(2006.01)

A61K 47/36(2006.01)

A61P 11/02(2006.01)

A61P 27/02(2006.01)

A61P 27/16(2006.01)

A61P 31/04(2006.01)

A61K 31/5383(2006.01)

权利要求书 1 页 说明书 15 页

(54) 发明名称

一种眼用或耳鼻用药物组合物及其用途

(57) 摘要

本发明提供了一种眼用或耳鼻用药物组合物, 包含左氧氟沙星或其药用盐和氯替泼诺依碳酯, 其中氯替泼诺依碳酯与左氧氟沙星的重量比为 1 : 0.2—5。本发明的眼用或耳鼻用药物组合物用于治疗结膜炎、角膜炎、眼睑炎、泪囊炎、睑腺炎、角膜溃疡及眼部感染伴随着眼甚至周围组织的发炎, 或预防眼科手术后或眼外伤后使细菌感染的风险增加并使受感染部位的组织发炎, 或治疗或减轻眼科手术后或眼外伤后的细菌感染合并受感染部位的组织发炎, 或治疗中耳炎、外耳道炎及感染性鼻炎。

1. 一种眼用药物组合物,包含左氧氟沙星和氯替泼诺依碳酯,其中氯替泼诺依碳酯与左氧氟沙星的重量比为 1 : 0.2-5。

2. 一种眼用药物组合物,包含左氧氟沙星或其药用盐和氯替泼诺依碳酯,其中氯替泼诺依碳酯与左氧氟沙星或其药用盐的重量比为 1 : 0.5-1.75。

3. 根据权利要求 2 所述的眼用药物组合物,其中氯替泼诺依碳酯与左氧氟沙星或其药用盐的重量比为 1 : 1。

4. 根据权利要求 1-3 中任一项所述的眼用药物组合物,其剂型为选自下述的剂型:滴眼液,眼用凝胶,眼膏。

5. 根据权利要求 1-3 中任一项所述的眼用药物组合物,其剂型为混悬型滴眼液。

6. 根据权利要求 1-3 中任一项所述的眼用药物组合物,其进一步包含一种或多种选自下组的药用辅料:等渗调节剂,防腐剂,pH 调节剂,助悬剂,和润湿剂。

7. 根据权利要求 2-3 中任一项所述的眼用药物组合物,其为混悬型滴眼液,其中每 100ml 溶液中含有 0.1-1.0g 氯替泼诺依碳酯和 0.1-1.0g 左氧氟沙星或其药用盐。

8. 根据权利要求 2-3 中任一项所述的眼用药物组合物,其为混悬型滴眼液,其中每 100ml 溶液中含有 0.5g 氯替泼诺依碳酯和 0.5g 左氧氟沙星或其药用盐。

9. 根据权利要求 2-3 中任一项所述的眼用药物组合物,其为眼用凝胶或眼膏,其中每 100g 药剂中含有 0.5g 氯替泼诺依碳酯和 0.5g 左氧氟沙星或其药用盐。

10. 根据权利要求 8 所述的眼用药物组合物,其为混悬型滴眼液,其中每 100ml 溶液中含有 0.5g 氯替泼诺依碳酯,0.5g 左氧氟沙星,0.1-1.5g 硼酸,0.05-1.7g 硼砂,0.01-0.9g 氯化钠,0.01-0.5g 泊洛沙姆,0.01-0.6g 三氯叔丁醇,0.01-1g 透明质酸钠,余量为注射用水。

11. 根据权利要求 8 所述的眼用药物组合物,其为混悬型滴眼液,其中每 100ml 溶液中含有 0.5g 氯替泼诺依碳酯,0.5g 左氧氟沙星,1.2g 硼酸,0.06g 硼砂,0.22g 氯化钠,0.05g 泊洛沙姆,0.3g 三氯叔丁醇,0.035g 透明质酸钠,余量为注射用水。

12. 权利要求 1-11 任意一项所述的眼用药物组合物在制备药物中的用途,所述药物用于预防或治疗或减轻眼科手术后或眼外伤后的细菌感染合并受感染部位的组织发炎。

## 一种眼用或耳鼻用药物组合物及其用途

### 技术领域

[0001] 本发明涉及眼用或耳鼻用药物组合物,更具体的讲,涉及包含左氧氟沙星或其药用盐和氯替泼诺依碳酯的药物组合物。本发明还涉及该组合物的制备和用途。

### 背景技术

[0002] 眼部感染经常伴随着眼甚至周围组织的发炎,眼科手术或眼外伤经常会使细菌感染的风险增加并使受感染部位的组织发炎。因此,具有抗感染用途的一种或多种抗生素与具有抗炎作用的一种或多种甾体或非载体抗炎药制成的单一制剂形式的复方制剂是很需要的。

[0003] 美国上市药品氯替泼诺依碳酯妥布霉素滴眼液 Zylet,其活性成分为氯替泼诺依碳酯 5mg(0.5%) 和妥布霉素 3mg(0.3%)。

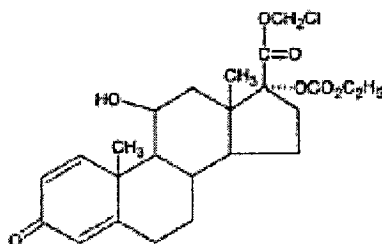
[0004] 喹诺酮类比之妥布霉素有着更广的抗菌谱,所以喹诺酮类药物与抗炎药物的组合是更加优选的。

[0005] 虽然中国发明专利申请(公开号:CN1320035)公开了喹诺酮类抗生素莫氟沙星与甾体抗炎药制成药物组合物治疗眼病,其中提到甾体抗炎药包括氯替泼诺,但是没有公开具体的方案。

[0006] 左氧氟沙星(英文名为 levofloxacin),其化学名称为:(S)-9-氟-2,3-二氢-3-甲基-10-(4-甲基-1-哌嗪基)-7-氧代-7H-吡啶并[1,2,3-de]-[1,4]苯并噁-6-羧酸,属喹诺酮类抗菌药,为氧氟沙星左旋体,具有广谱抗革兰氏阳性菌和革兰氏阴性菌活性。左氧氟沙星已有商品上市,市面上已有左氧氟沙星滴眼液销售,如日本参天(Santen)公司在美国上市了1.5%的左氧氟沙星滴眼液(商品名为:Iquix),用于治疗细菌性角膜溃疡;国内也有左氧氟沙星含量为0.5%及0.3%的滴眼液上市,用于细菌性结膜炎、角膜炎、角膜溃疡、泪囊炎、术后感染等外眼感染。

[0007] 氯替泼诺依碳酯(英文名为 Loteprednol etabonate),结构式如下:

[0008]



[0009] 其化学名称为:17 $\alpha$ -(乙氧甲酰基)氧基-11 $\beta$ -羟基-3-氧代雄甾-1,4-二烯-17 $\beta$ -羧酸氯甲基酯,为甾体糖皮质激素类药物,具有良好的抗炎作用。氯替泼诺已有商品上市,市场上已有氯替泼诺眼用混悬液出售,如美国FDA于1998年3月批准上市的Alrex和Lotemax。氯替泼诺依碳酯为一软药,作用于体内会很快代谢为无活性产物,较一般皮质类激素具有可靠的安全性。

[0010] 左氧氟沙星为目前已明确药效的喹诺酮类广谱抗生素,临床使用对眼部无明显刺

激性,氯替泼诺依碳酯适用于甾体反应炎症的治疗,因此两者的联合使用将是临床上很需要的。

[0011] 虽然,中国发明专利申请(公开号:CN1320035)公开了喹诺酮类抗生素莫氟沙星与甾类抗炎药制成药物组合物治疗眼病,其中提到甾类抗炎药包括氯替泼诺。但尚未具体公开含有氯替泼诺依碳酯的组合物,也不能指导莫氟沙星与氯替泼诺依碳酯的配方比例。

[0012] 《江苏药学与临床研究》1999年第7卷第3期第35-36页,张利平等在《复方氧氟沙星滴眼液的研制和疗效观察》文中公开了氧氟沙星和地塞米松的组合物。但是,地塞米松与氯替泼诺依碳酯在化学性质与物理性质上并无可比性,不能由此推知左氧氟沙星与氯替泼诺依碳酯配伍的效果。

[0013] 本发明人意外地发现左氧氟沙星与氯替泼诺依碳酯配伍的眼用或耳鼻用药物组合物不仅产生协同作用,有效治疗各种炎症,而且左氧氟沙星与氯替泼诺依碳酯配伍可轻微降低眼压,很好地消除了甾类抗炎药增加眼压的副作用。

## 发明内容

[0014] 本发明的目的之一是提供含有左氧氟沙星与氯替泼诺依碳酯的眼用或耳鼻用药物组合物,用于有效治疗眼部感染伴随着眼甚至周围组织的发炎,预防眼科手术后或眼外伤后使细菌感染的风险增加并使受感染部位的组织发炎,还可以用于治疗或减轻眼科手术后或眼外伤后的细菌感染合并受感染部位的组织发炎或治疗中耳炎、外耳道炎及感染性鼻炎。

[0015] 本发明提供了一种眼用或耳鼻用药物组合物,包含左氧氟沙星或其药用盐和氯替泼诺依碳酯,其中氯替泼诺依碳酯与左氧氟沙星的重量比为1:0.2—5。

[0016] 按照本发明,氯替泼诺依碳酯与左氧氟沙星或其药用盐的重量比优选为1:0.5—1.75,更优选为1:1。

[0017] 本发明的眼用或耳鼻用药物组合物可以为选自下组的剂型:滴眼液,混悬型滴眼液,眼用凝胶,眼膏,滴耳液及滴鼻液,优选混悬型滴眼液。本发明的眼用或耳鼻用药物组合物进一步包含一种或多种选自下组的药用辅料:等渗调节剂,防腐剂,pH调节剂,助悬剂,和润湿剂。

[0018] 在本发明的一个优选实施方案中,为混悬型滴眼液、眼用凝胶、眼膏、滴耳液、滴鼻液的剂型,其中每100ml药剂中含有0.1—1.0g氯替泼诺依碳酯和0.1—1.0g左氧氟沙星或其药用盐,优选含有0.5g氯替泼诺依碳酯和0.5g左氧氟沙星或其药用盐。

[0019] 在本发明的一个优选实施方案中,为混悬型滴眼液的剂型,其中每100ml滴眼液中含有0.5g氯替泼诺依碳酯,0.5g左氧氟沙星,0.1—1.5g硼酸,0.05—1.7g硼砂,0.01—0.9g氯化钠,0.01—0.5g泊洛沙姆,0.01—0.6g三氯叔丁醇,0.01—1g透明质酸钠,余量为注射用水。

[0020] 在本发明的更一个优选实施方案中,为混悬型滴眼液的剂型,其中每100ml滴眼液中含有0.5g氯替泼诺依碳酯,0.5g左氧氟沙星,1.2g硼酸,0.06g硼砂,0.22g氯化钠,0.05g泊洛沙姆,0.3g三氯叔丁醇,0.035g透明质酸钠,余量为注射用水。

[0021] 本发明还涉及上述的眼用或耳鼻用药物组合物在制备药物中的用途,所述药物用于治疗结膜炎、角膜炎、眼睑炎、泪囊炎、睑腺炎、角膜溃疡及眼部感染伴随着眼甚至周围组

织的发炎,或预防眼科手术后或眼外伤后使细菌感染的风险增加并使受感染部位的组织发炎,或治疗或减轻眼科手术后或眼外伤后的细菌感染合并受感染部位的组织发炎,或治疗中耳炎、外耳道炎及感染性鼻炎。

[0022] 在本发明中,左氧氟沙星的药用盐优选为左氧氟沙星的盐酸盐、乳酸盐、甲磺酸盐。

[0023] 可以用本发明治疗或预防的眼或耳鼻病症的例子包括结膜炎、角膜炎、眼睑炎、泪囊炎、睑腺炎和角膜溃疡。本发明的药物组合物还可以预防性地用于可带来上述眼病症的眼科手术或眼外伤的情况,或中耳炎、外耳道炎及感染性鼻炎。

[0024] 为了将药物用于眼部,本发明的药物组合物经过特定配制,优选无菌并且具有适于眼部使用的物理性能,比如等渗浓度和 pH 值。

[0025] 所述的左氧氟沙星为药厂购买获得,氯替泼诺依碳酯为深圳瑞谷医药技术有限公司自行合成。

[0026] 本发明对 9 种不同浓度混合的左氧氟沙星氯替泼诺依碳酯滴眼液的抗感染及消除炎症作用进行药效学处方筛选试验,实验采取模拟临床治疗青光眼、白内障的小梁切除术、囊外摘除及人工晶体植入术,在眼部结膜和巩膜处模拟临床手术的切口,并对切口注入绿脓杆菌,制造术后感染模型。对模型家兔眼睑部按临床剂量滴入不同浓度药液,连续给药 7 日,4 次/日,2 滴/次。结果证明氯替泼诺依碳酯与左氧氟沙星重量比为 1 : 0.2—5,优选 1 : 0.5—1.75 时,左氧氟沙星与氯替泼诺依碳酯组合物有抗感染及消除炎症作用。最优选重量比为 1 : 1 的组合物混悬液,每 100ml 滴眼液中含有 0.5g 氯替泼诺依碳酯,0.5g 左氧氟沙星,其在减轻切口红肿、水肿、眼角分泌物和眼晶状体浑浊程度四项指标综合评价中药效作用最明显,在眼结膜细菌培养结果中细菌数最少。

[0027] 具体地,本发明药物组合物可以制成为混悬型滴眼液,或其他适合于的眼部给药形式的制剂(如眼用凝胶,眼膏等)。

[0028] 当制成混悬型滴眼液时,需要考察普通滴眼液必须控制的 pH 值、渗透压、性状等,还需注意样品的再分散性以及沉降体积比。

[0029] 混悬型滴眼液常用的附加剂主要有等渗调节剂,防腐剂,pH 调节剂等,混悬剂滴眼液还需加入助悬剂和润湿剂。

[0030] 等渗调节剂可为葡萄糖 10—100(g/1000ml) 或氯化钠 (0.1—9g/1000ml);pH 调节剂可为磷酸二氢钠 (0.4—10g/1000ml) 和磷酸氢二钠 (0.9—10g/1000ml),也可为硼酸 (1—15g/1000ml) 和硼砂 (0.5—17g/1000ml);润湿剂可为吐温-80(0.1—20g/1000ml) 或泊洛沙姆 (0.1—5g/1000ml);防腐剂可为尼泊金乙酯 (0.1—3.0g/1000ml)、三氯叔丁醇 (0.1—6g/1000ml)、苯扎溴铵 (0.1—1g/1000ml)、苯扎氯铵 (0.1—1g/1000ml) 或乙二胺四乙酸二钠 (0.05—0.2g/1000ml);增稠剂可为甘油 (2—200g/1000ml)、卡波姆 (0.1—20g/1000ml)、甲基纤维素 (1—30g/1000ml)、聚维酮 (1—50g/1000ml)、羟丙甲纤维素 (1—50g/1000ml)、羧甲基纤维素钠 (1—50g/1000ml) 或透明质醇钠 (0.1—10g/1000ml)。

[0031] 本发明的一个实施例从性状、pH 值、沉降体积比和再分散性四个指标进行考量,确定了该药物组合物的最佳的重量体积比 (g/ml) 为:

[0032] 氯替泼诺 0.5%,左氧氟沙星 0.5%,硼酸 1.2%,硼砂 0.06%,氯化钠 0.22%,泊洛沙姆 0.05%,三氯叔丁醇 0.3%,透明质醇钠 0.035%,余量为注射用水。

[0033] 该处方为浅黄绿色混悬液, pH 值 6.1, 沉降体积比 0.95, 经目测再分散性较好。

[0034] 本发明的药物组合物优选制成含重量体积百分比 (g/ml) 的左氧氟沙星 (0.5%) 和氯替泼诺 (0.5%) 的混悬型滴眼液, 可依需要制成不同的规格, 如 5ml 容器中有滴眼液 2.5ml, 8ml 或者 10ml 容器中有滴眼液 5ml, 10ml 容器中有滴眼液 10ml 等。

[0035] 本发明所述的药物组合物其制成混悬型滴眼液的制备工艺如下:

[0036] (1) 将包瓶灭菌备用;

[0037] (2) 氯替泼诺依碳酯微晶化粉碎过 200 目筛, 辐射灭菌备用;

[0038] (3) 将除氯替泼诺依碳酯、左氧氟沙星外各辅料溶于 80% 量注射用水中, 待形成澄清溶液后将左氧氟沙星溶解于其中, 形成浅黄绿色溶液;

[0039] (4) 将上述溶液微孔滤膜过滤, 灭菌后备用;

[0040] (5) 将已灭菌的氯替泼诺依碳酯于百级洁净区分散于备用液中, 超声或高速剪切分散均匀;

[0041] (7) 合格溶液于无菌条件下搅拌分装, 即得;

[0042] (8) 成品检验。

## 具体实施方式

[0043] 下面通过实施例的方式进一步说明本发明, 并不因此将本发明限制在所述的实施例范围之内。

[0044] 实施例 1 左氧氟沙星氯替泼诺依碳酯系列浓度滴眼液家兔药效学处方筛选试验。

[0045] 1、实验目的: 通过在家兔模拟切口手术后的眼睑内滴入左氧氟沙星氯替泼诺依碳酯滴眼液不同比例的药液, 观察不同浓度比例药液防止术后感染, 抗菌消炎作用, 比较设计剂量与其他剂量的药效差别。

[0046] 2、实验材料

[0047] 1) 实验样品

[0048] 左氧氟沙星氯替泼诺依碳酯滴眼液 (LZ01—09), 批号: 060701。

[0049] LZ01: 规格: 5ml : 20mg 氯替泼诺依碳酯 + 15mg 左氧氟沙星;

[0050] LZ02: 规格: 5ml : 20mg 氯替泼诺依碳酯 + 25mg 左氧氟沙星;

[0051] LZ03: 规格: 5ml : 20mg 氯替泼诺依碳酯 + 35mg 左氧氟沙星;

[0052] LZ04: 规格: 5ml : 25mg 氯替泼诺依碳酯 + 15mg 左氧氟沙星;

[0053] LZ05: 规格: 5ml : 25mg 氯替泼诺依碳酯 + 25mg 左氧氟沙星;

[0054] LZ06: 规格: 5ml : 25mg 氯替泼诺依碳酯 + 35mg 左氧氟沙星;

[0055] LZ07: 规格: 5ml : 30mg 氯替泼诺依碳酯 + 15mg 左氧氟沙星;

[0056] LZ08: 规格: 5ml : 30mg 氯替泼诺依碳酯 + 25mg 左氧氟沙星;

[0057] LZ09: 规格: 5ml : 30mg 氯替泼诺依碳酯 + 35mg 左氧氟沙星。

[0058] 左氧氟沙星氯替泼诺依碳酯滴眼液按照上述的制备工艺制备, 依据《中国药典》的习惯, 将其中左氧氟沙星的盐按照折算成所含有的左氧氟沙星的量计算。

[0059] 氯替泼诺依碳酯滴眼液, 规格: 5ml : 25mg 氯替泼诺依碳酯, 简称 L 单方。

[0060] 左氧氟沙星滴眼液, 规格: 5ml : 25mg 左氧氟沙星, 简称 Z 单方。

[0061] 2) 实验动物

[0062] 家兔,日本大耳白,2.0-3.0kg,沈阳双义实验动物研究,实验动物生产许可证号:8CXK(辽)2003-0012,实验动物使用许可证号:SYXK(辽)2003-0024。

[0063] 3) 试剂试药

[0064] 盐酸普鲁卡因注射液,规格:2ml:40mg,批号:95-1-3,锦州制药二厂

[0065] 盐酸利多卡因注射液,规格:20ml:400mg,批号:011201,上海复星朝晖药业有限公司。

[0066] 氯化钠注射液,规格:250ml:2.25g,批号:200608211,辽宁海神联盛制药有限公司。

[0067] 75%酒精,95%(无水)乙醇稀释配制。

[0068] 4) 菌种及培养基

[0069] 绿脓杆菌(铜绿假单胞菌),由中国医科大学附属第二医院检验科提供,编号SJJY-05122210。菌液配制:将保存的绿脓杆菌接种于M-H肉汤培养基中,37℃培养16-18小时,依10倍顺序法稀释,以5%胃粘膜素稀释至所需浓度。(绿脓杆菌浓度为 $2.5 \times 10^4$ 个/ml)。

[0070] 培养基:M-H琼脂培养基,批号001116;M-H肉汤培养基,批号000515,中国药品生物制品检定所提供。

[0071] 4) 仪器及实验用具

[0072] 手持裂隙灯,德国制造

[0073] 扩眼器,眼科手术刀,眼科镊子。

[0074] 5) 实验条件:普通及动物室,明暗交替时间:12h,温度18-24℃,相对湿度40-70%。

[0075] 3、实验方法

[0076] 取上述健康家兔,试验前24小时内对每只动物的双眼进行检查,经检查后,选择无眼睛刺激症状、角膜缺陷和结膜损伤的家兔65只,随机分成13组(分别为LZ01-09剂量组,L5剂量组,Z5剂量组,模型对照组,阴性对照组),每组5只。将家兔固定,眼内滴入1%盐酸普鲁卡因注射液5滴,并在睫状肌内注射1%盐酸利多卡因注射液0.1ml,待充分麻醉后,轻按眼球,以软化眼球组织,用消毒的扩眼器扩开眼睑,在角膜缘为基底切一字切口,长度约为3-5mm,以微见少量房水为度,另一侧眼睛手术方法相同。手术后用带4#针头的0.25ml注射器,将0.05ml菌液注入手术切口侧结膜层内,家兔两眼接种于 $5 \times 10^4$ 个/ml的绿脓杆菌,手术后24小时滴入各组药物,给药量为:2滴/次,每日4次(约为8时、11时、14时、17时),连续给药7日,阴性对照组给予等体积的赋形剂,每日第1次给药前使用手持裂隙灯观察家兔手术部位及结膜,观察指标:手术部位是否发出红肿,角膜,结膜是否水肿,眼角是否有分泌物,眼晶状体是否浑浊,具体评分标准按图表进行。给药后第8日安乐法处死动物,取出眼结膜,用直径1cm环钻钻取手术部位结膜片,剪碎,放入加有10ml氯化钠注射液的试管中,分别取1ml于2个普通琼脂培养基中。35℃恒温培养48小时,计算菌落数,结果进行t检验。

[0077]

附表：眼部症状反应	分值
<b>A. 红肿（指手术部位及睑结膜、球结膜部位）</b>	
血管正常，颜色正常	0
血管充血呈红色，伤口为红色，有轻微外翻	1
血管充血呈红色，血管不易分辨，伤口外翻或突起	2
弥漫性充血呈紫红色，伤口外翻突起严重	3
<b>B. 水肿</b>	
无水肿	0
轻微水肿（包括瞬膜）	1
明显水肿，伴有部分睑外翻	2
水肿至眼睑近半闭合	3
<b>C. 分泌物</b>	
无分泌物	0
少量分泌物	1
分泌物使眼睑和睫毛潮湿或粘着	2
分泌物使整个眼区潮湿或粘着	3
<b>D. 角膜混浊（以最致密部位为准）：</b>	
无混浊	0
散在或弥漫性混浊，虹膜清晰可见	1
半透明区易分辨，虹膜模糊不清	2
出现灰白色透明区，虹膜细节不清，瞳孔大小勉强看清	3
<b>总分：</b>	<b>12</b>

[0078] 4、结果与结论

[0079] 4.1 日常观察评分结果

[0080] 自手术后 24 小时起，每日给药前使用手持裂隙灯观察，根据附表评分，分别对手术部位是否发炎红肿、角膜、结膜是否水肿，眼角是否有分泌物，眼晶状体是否浑浊进行评分，上述 4 项及总分结果如表所示。评分结果以统计评分变化率为准，评分变化率（W%）的计算公式为：

$$[0081] \quad W\% = (W_n - W_1) / W_1 \times 100\%$$

[0082]  $W_1$  : 第 1 日评分 ;  $W_n$  : 当日评分。

[0083] (1) 手术部位红肿症状：青光眼、白内障手术多采取小梁切除术、囊外摘除及人工晶体植入术，在眼部结膜和巩膜处做纵深切口，手术切口的红肿及眼内充血症状代表着术后感染程度，本指标对眼部手术切口和眼睑部充血红肿加以评分，观察切口愈合程度。

[0084] 表 1 : LZ 滴眼液各浓度及单方药物给药 7 日手术部位红肿症状评分 (n = 10)



[0085]

组	实验家兔的眼红肿评分( $\bar{X}\pm SD$ )						
	1 <sup>st</sup> day	2 <sup>nd</sup> day	3 <sup>rd</sup> day	4 <sup>th</sup> day	5 <sup>th</sup> day	6 <sup>th</sup> day	7 <sup>th</sup> day
LZ01	2.6±0.52	2.7±0.48	2.0±0.67**	1.9±0.88**	2.0±0.67	2.0±1.05	1.9±1.10
LZ02	2.6±0.52	2.8±0.42	2.5±0.53	2.4±0.70	2.5±0.97	1.7±1.06	1.6±1.07**
LZ03	3.0±0.00	2.5±0.53	2.3±0.48	2.1±1.10	2.2±1.03	1.5±0.85**	1.3±0.95**
LZ04	2.9±0.32	2.8±0.42	2.5±0.71	2.1±0.88	2.0±1.25	1.8±1.03	1.4±0.84**
LZ05	2.8±0.42	2.6±0.52	2.3±0.82	2.2±0.48	1.7±1.25	1.7±1.06	1.2±0.79**
LZ06	2.6±0.70	2.8±0.42	2.4±0.70	1.5±1.27	1.5±1.27	1.7±1.25	1.5±1.27
LZ07	2.9±0.32	2.6±0.52	2.3±0.48	1.9±0.88	1.8±1.23	2.0±0.82	1.8±0.79**
LZ08	3.0±0.00	2.8±0.42	2.6±0.52	2.5±0.07	2.5±0.97	2.4±0.97	1.9±0.88
LZ09	2.5±0.71	2.6±0.52	2.4±0.84	2.3±1.06	2.1±0.99	1.9±1.20	1.8±1.32
L	3.0±0.00	2.8±0.42	2.8±0.63	2.6±0.97	2.7±0.67	2.6±0.70	2.6±0.70
Z	2.8±0.42	2.8±0.42	2.5±0.71	2.4±0.84	1.9±1.10	2.2±1.14	2.0±1.05
模型	2.6±0.52 <sup>△△</sup>	2.8±0.42 <sup>△△</sup>	2.8±0.42 <sup>△△</sup>	2.9±0.32 <sup>△△</sup>	2.9±0.32 <sup>△△</sup>	2.8±0.42 <sup>△△</sup>	2.8±0.42 <sup>△△</sup>
对照	0.1±0.32	0.0±0.00	0.0±0.00	0.0±0.00	0.0±0.00	0.0±0.00	0.0±0.00

[0086] \*\*P<0.01vs. 模型组; <sup>△△</sup>P<0.01vs. 对照组

[0087] 由表1可见, LZ各处方给药后第3日起对手术部位红肿症状药效作用明显, 第4-6日处于恢复阶段, 给药后第7日, 除模型组外可见手术部位基本愈合, 无明显红肿、充血症状, 评分与同期模型组比较差别有显著意义(P<0.01)。眼部红肿评分变化率较高的处方为: LZ05(57.1%)、LZ03(56.7%)和LZ04(51.7%), 与模型相比较, 创口红肿症状明显减轻或消失, 愈合完好或接近正常水平。

[0088] 4.2 角膜、结膜水肿症状: 手术后感染, 将造成眼部角膜、红膜的水肿症状, 给药后对水肿症状的观察将表明眼部炎症反应的程度。

[0089] 表2: LZ滴眼液各浓度及单方药物给药7日角膜、红膜水肿症状评分(n=10)

[0090]

组	实验家兔的眼水肿评分 ( $\bar{x}$ ±SD)						
	1 <sup>st</sup> day	2 <sup>nd</sup> day	3 <sup>rd</sup> day	4 <sup>th</sup> day	5 <sup>th</sup> day	6 <sup>th</sup> day	7 <sup>th</sup> day
LZ01	2.9±0.32	2.9±0.32	2.3±0.48**	2.2±0.79	2.1±0.74	2.1±0.57**	1.7±0.82**
LZ02	3.0±0.00	2.9±0.32	2.4±0.70	2.5±0.53	2.6±0.97	2.0±0.94	1.8±1.03
LZ03	3.0±0.00	2.9±0.32	2.9±0.32	2.1±1.10	2.1±1.10	2.0±1.05	1.8±1.03
LZ04	2.9±0.32	3.0±0.00	2.2±0.63**	1.7±0.67**	2.0±1.25	2.1±0.99	1.5±0.85**
LZ05	2.9±0.32	2.7±0.48	2.5±0.53	2.3±0.82	1.8±1.23	1.6±1.07**	1.4±0.84**
LZ06	2.8±0.42	2.8±0.42	2.4±0.70	1.4±1.17**	1.3±1.34**	1.6±1.26	1.4±1.26**
LZ07	3.0±0.00	3.0±0.00	2.2±0.42**	1.8±0.79**	1.7±1.25	2.0±0.94	1.7±0.95**
LZ08	3.0±0.00	3.0±0.00	2.7±0.67	2.5±0.97	2.4±1.07	2.4±0.97	1.9±0.88
LZ09	2.6±0.52	2.9±0.32	2.3±0.67	2.0±1.05	2.1±1.10	2.0±1.15	1.8±1.14
L	2.9±0.32	2.9±0.32	2.6±0.70	2.6±0.97	2.6±0.97	2.7±0.48	2.6±0.70
Z	2.6±0.84	2.8±0.42	2.6±0.52	2.4±0.84	1.9±1.10	2.2±0.92	2.2±0.92
模型	2.7±0.48 <sup>△△</sup>	2.9±0.32 <sup>△△</sup>	2.9±0.32 <sup>△△</sup>	2.8±0.42 <sup>△△</sup>	2.8±0.42 <sup>△△</sup>	2.8±0.42 <sup>△△</sup>	2.8±0.42 <sup>△△</sup>
对照	0.0±0.00	0.0±0.00	0.0±0.00	0.0±0.00	0.1±0.32	0.0±0.00	0.0±0.00

[0091] \*\*P<0.01vs. 模型组；<sup>△△</sup>P<0.01vs. 对照组

[0092] 由表 2 可见, LZ 各处方给药后第 3 日起角膜、结膜部位水肿症状减轻, 给药后第 7 日, 各处方给药组除个别动物外, 水肿症状明显减轻, 氯替泼诺依碳酯可使眼内压升高发生率降低, 因此, 水肿症状严重程度较低, 评分与同期模型组比较差别有显著意义 (P<0.01)。眼部水肿评分变化率较高的处方为: LZ05(51.7%)、LZ06(50.0%) 和 LZ04(48.3%), 与模型组比较, 角膜、结膜水肿症状明显减轻或消失。

[0093] 4.3 眼角分泌物: 眼部感染后的炎症反应, 眼角分泌物的状态观察可辅助间断眼部炎症反应程度。

[0094] 表 3: LZ 滴眼液各浓度及单方药物给药 7 日眼角分泌物症状评分 (n = 10)

[0095]

组	实验家兔的眼水肿评分(±SD)						
	1 <sup>st</sup> day	2 <sup>nd</sup> day	3 <sup>rd</sup> day	4 <sup>th</sup> day	5 <sup>th</sup> day	6 <sup>th</sup> day	7 <sup>th</sup> day
LZ01	2.0±0.94	1.7±0.82**	1.5±0.71**	1.2±1.14**	1.0±0.94**	0.7±1.06**	0.5±0.71**
LZ02	2.5±0.85	2.6±0.70	2.3±0.67	2.2±1.03	1.9±0.99	1.3±0.67	0.8±0.79
LZ03	2.6±0.52	1.8±0.79	2.0±0.47	1.4±1.84**	1.5±0.97	1.0±1.15	0.8±0.92
LZ04	2.2±0.92	1.4±0.70**	1.5±0.71**	0.8±1.03**	1.7±1.16	0.9±0.88**	0.4±0.52**
LZ05	2.2±1.03	1.9±0.88	1.6±0.52**	0.9±0.57**	0.9±0.99**	0.7±0.67**	0.3±0.48**
LZ06	1.8±0.79	2.1±0.88	1.7±0.95	1.2±1.32**	0.8±0.92**	0.9±0.74**	0.4±0.52**
LZ07	2.2±0.92	2.3±0.82	1.9±0.74	1.5±0.97**	1.4±1.07	1.3±1.16	0.8±0.79
LZ08	2.4±0.70	2.2±0.92	2.0±0.94	1.5±1.27	1.4±0.97**	1.3±1.16	0.8±0.79
LZ09	2.0±0.94	2.1±0.99	2.0±0.94	1.7±1.06	1.7±1.25	1.4±0.97	0.7±0.82
L	2.2±0.79	2.7±0.67	2.7±0.67	2.4±1.07	2.1±1.10	2.0±0.94	1.4±0.97
Z	2.2±0.92	2.3±0.82	1.9±0.88	1.6±1.17	1.2±0.79**	1.3±1.06	0.9±1.10
模型	2.8±0.42 <sup>△△</sup>	2.7±0.67 <sup>△△</sup>	2.7±0.67 <sup>△△</sup>	2.6±0.52 <sup>△△</sup>	2.6±0.84 <sup>△△</sup>	2.1±0.88 <sup>△△</sup>	1.4±0.52 <sup>△△</sup>
对照	0.3±0.48	0.2±0.42	0.2±0.42	0.2±0.42	0.2±0.42	0.0±0.00	0.1±0.32

[0096] \*\*P<0.01vs. 模型组; <sup>△△</sup>P<0.01vs. 对照组

[0097] 由表 3 可见, LZ 各处方给药后第 2 日开始眼角分泌物减少, 给药后第 7 日, 各处方给药组眼部分泌物已基本消失, 与阴性对照组比较已无明显差别, 只是个别动物有剩余分泌物未消去, 第 3 日起评分与同期模型组比较差别有显著意义 (P<0.01)。眼角分泌物评分变化率较高的处方为: LZ05 (86.4%)、LZ04 (81.8%) 和 LZ06 (77.8%), 与模型组比较, 眼角分泌物明显减少或消失。

[0098] 4.4 眼晶状体浑浊: 眼部炎症反应会导致晶体充斥炎性介质, 使其表面模糊、暗淡, 另外, 手术切口内注入绿脓杆菌, 使炎性浓液会使晶状体在裂隙灯下表现为较为浑浊。日常观察以晶状体的浑浊程度来判断绿脓杆菌所致炎性反应减弱的程度和趋势。

[0099] 表 4: LZ 滴眼液各浓度及单方药物给药 7 日眼晶状体浑浊症状评分 (n = 10)

[0100]

组	实验家兔的眼晶状体浑浊症状评分( $\bar{X}\pm SD$ )						
	1 <sup>st</sup> day	2 <sup>nd</sup> day	3 <sup>rd</sup> day	4 <sup>th</sup> day	5 <sup>th</sup> day	6 <sup>th</sup> day	7 <sup>th</sup> day
LZ01	2.8±0.42	2.7±0.48	2.6±0.52	2.0±0.82	2.6±0.52	2.5±0.53	2.0±0.94
LZ02	3.0±0.00	2.9±0.32	2.7±0.67	2.6±0.70	2.2±1.32	2.6±0.70	2.3±0.95
LZ03	2.9±0.32	2.8±0.63	2.9±0.32	2.0±1.25	2.1±1.10	1.9±1.45	1.7±1.34
LZ04	2.7±0.67	3.0±0.00	2.7±0.67	2.3±1.06	2.0±1.25	2.1±1.10	1.6±0.84**
LZ05	2.7±0.67	2.8±0.42	2.7±0.48	2.6±0.53	1.9±1.29	2.0±1.25	1.6±1.07**
LZ06	2.6±0.84	2.7±0.67	2.5±0.85	1.5±1.43	1.6±1.50	1.7±1.42	1.6±1.35
LZ07	2.8±0.42	2.9±0.32	2.6±0.52	2.0±0.94	2.0±1.05	2.0±1.05	1.7±0.95**
LZ08	2.9±0.32	3.0±0.00	2.9±0.32	2.6±0.97	2.5±0.97	2.4±1.07	2.2±1.03
LZ09	2.4±0.97	2.8±0.42	2.5±0.71	2.0±1.15	2.1±1.10	1.9±1.29	1.8±1.23
L	2.6±0.70	2.8±0.63	2.8±0.63	2.5±1.08	2.7±0.95	2.7±0.95	2.7±0.95
Z	2.6±0.84	2.7±0.67	2.4±0.84	2.4±0.84	2.3±1.06	2.3±1.06	2.1±1.10
模型	3.0±0.00 <sup>△△</sup>	2.7±0.67 <sup>△△</sup>	2.9±0.32 <sup>△△</sup>	2.9±0.32 <sup>△△</sup>	2.9±0.32 <sup>△△</sup>	2.8±0.42 <sup>△△</sup>	2.8±0.42 <sup>△△</sup>
对照	0.1±0.32	0.1±0.32	0.1±0.32	0.0±0.00	0.0±0.00	0.0±0.00	0.0±0.00

[0101] \*\*P<0.01vs. 模型组; <sup>△△</sup>P<0.01vs. 对照组

[0102] 由表4可见, LZ各处方给药后第5-7日眼晶状体浑浊程度减轻, 第7日LZ04、LZ05、LZ07的评分与同期模型组比较差别有显著意义(P<0.01)。由于眼睛和晶状体的生理结构的原因, 炎性介质不会迅速被吸收和排除, 混浊程度在7日的实验期间只会一定程度上减轻, 不能被完全恢复到阴性对照组动物的水平。眼晶状体浑浊可分变化率较高的处方为: LZ03(41.4%)、LZ04、LZ05(40.7%)、LZ07(39.3%)和LZ06(38.5%), 与模型组比较, 眼晶状体浑浊程度减轻。

[0103] 4.5 眼部症状综合评分: 针对眼手术部位是否发炎红肿, 角膜、结膜是否水肿, 眼角是否有分泌物, 眼晶状体是否浑浊进行评分, 将4项评分加合, 综合评判, 筛选出较好的LZ处方。

[0104] 表5: LZ滴眼液各浓度及单方药物给药7日眼部症状总评分(n=10)

[0105]

组	实验家兔的眼部症状总评分( $\bar{X}\pm SD$ )						
	1 <sup>st</sup> day	2 <sup>nd</sup> day	3 <sup>rd</sup> day	4 <sup>th</sup> day	5 <sup>th</sup> day	6 <sup>th</sup> day	7 <sup>th</sup> day
LZ01	10.3±1.25	10.0±1.49	8.4±0.96**	7.3±3.13**	7.7±2.26**	7.3±2.67**	6.1±3.31**
LZ02	11.1±1.20	11.2±1.55	9.9±2.33	9.7±2.75	9.2±3.49	7.6±2.80	6.5±3.50
LZ03	11.5±0.71	10.0±1.82	10.1±1.29	7.6±4.12	7.9±3.93	6.4±3.92**	5.6±3.89**
LZ04	10.7±1.89	10.2±0.92	8.9±2.13	6.9±3.18**	7.7±4.83	6.9±3.35	4.9±2.73**
LZ05	10.6±1.96	10.0±2.00	9.1±1.79**	8.0±1.90**	6.3±4.37**	6.0±3.74**	4.5±2.80**
LZ06	9.8±2.44	10.4±2.17	9.0±2.54	5.6±4.95**	5.2±4.85**	5.9±4.25**	4.9±4.25**
LZ07	10.9±1.45	10.8±1.48	9.0±1.56**	7.2±3.22**	6.9±4.33	7.3±3.56	6.0±3.16**
LZ08	11.3±0.95	11.0±1.15	10.2±1.93	9.1±3.63	8.8±3.71	8.5±3.60	6.8±3.05
LZ09	9.5±2.92	10.4±1.78	9.2±2.90	8.0±4.11	8.0±4.14	7.2±4.37	6.1±4.28
L	10.7±1.64	11.2±1.87	10.9±2.51	10.1±4.01	10.1±3.45	10.0±2.79	9.3±2.91
Z	10.2±2.82	10.6±2.22	9.4±2.55	8.8±3.29	7.3±3.92	8.0±3.68	7.2±3.82
模型	11.1±0.10 <sup>△△</sup>	11.1±1.91 <sup>△△</sup>	11.3±1.49 <sup>△△</sup>	11.2±1.23 <sup>△△</sup>	11.2±1.75 <sup>△△</sup>	10.5±1.96 <sup>△△</sup>	9.8±1.55 <sup>△△</sup>
对照	0.5±0.53	0.3±0.48	0.3±0.48	0.0±0.00	0.3±0.48	0.0±0.00	0.1±0.32

[0106] \*\*P<0.01vs. 模型组; <sup>△△</sup>P<0.01vs. 对照组

[0107] 由表 5 可见, 红肿、水肿、眼角分泌物、眼晶状体浑浊综合评分, 给药后第 3 日起药物作用明显, 其中 LZ01、LZ04、LZ05、LZ06、LZ07 评分与模型组比较差别有显著意义 (P<0.01)。综合评分变化率较高的处方为: LZ05 (57.5%)、LZ04 (54.2%)、LZ03 (51.3%), 与模型组比较, 综合总评分降低, 药效作用明显。

[0108] 4.6 家兔手术感染模型结膜菌落结果

[0109] 给药后第 8 日安乐法处死动物, 取出眼结膜, 用直径 1cm 环钻钻取手术部位结膜片, 剪碎, 放入加有 10ml 氯化钠注射液的试管中, 分别取 1ml 于 2 个普通营养原脂培养基中。35℃ 恒温培养 48 小时, 计算菌落数, 结果如表 6。

[0110] 表 6: LZ 滴眼液各浓度及单方药物给药 7 日结膜细菌培养结果 ( $\bar{X}\pm SD$ )

[0111]

组	剂量(d/day)	No	细菌数( $\times 10/\text{position}$ )
LZ01	8	10	30.6 $\pm$ 17.0**
LZ02	8	10	12.0 $\pm$ 9.8**
LZ03	8	10	25.8 $\pm$ 15.7**
LZ04	8	10	7.1 $\pm$ 5.0**
LZ05	8	10	6.3 $\pm$ 5.1**
LZ06	8	10	11.8 $\pm$ 9.3**
LZ07	8	10	5.2 $\pm$ 3.6**
LZ08	8	10	7.6 $\pm$ 7.7**
LZ09	8	10	19.5 $\pm$ 14.5**
L	8	10	37.3 $\pm$ 25.3**
Z	8	10	10.7 $\pm$ 9.4**
模型	8	10	109.7 $\pm$ 76.6 $\Delta\Delta$
对照	8	10	0.1 $\pm$ 0.4

[0112] \*\*P<0.01vs. 模型组;  $\Delta\Delta$ P<0.01vs. 对照组

[0113] 小结:通过对眼结膜的细菌培养, LZ 系列处方药物对绿脓杆菌所致的手术感染炎症反应有明显的抑制作用, 其中有 4 个处方的细菌数小于  $10 \times 10$  个 / 晶状体, 明显低于其他各给药组和模型组, 它们是 LZ04 ( $7.1 \times 10$  个 / 晶状体)、LZ05 ( $6.3 \times 10$  个 / 晶状体)、LZ07 ( $5.2 \times 10$  个 / 晶状体)、LZ08 ( $7.6 \times 10$  个 / 晶状体)。

[0114] 5、结论:本试验通过对家兔眼部模拟进行青光眼、白内障的治疗手术, 并在手术创口处注入  $2.5 \times 10^4$  个 / ml 的绿脓杆菌 0.05ml, 连续给予各处方 LZ 滴眼液 7 日, 4 次 / 日, 2 滴 / 次, 各处方 LZ 滴眼液均能在一定程度上减轻感染程度, 缓解炎症反应症状, 促进伤口愈合。综合裂隙灯观察 4 项评分和结膜细菌培养实验结果, 药效比较明显的处方为 LZ05 (规格 5ml : 25mg 氯替泼诺依碳酯 + 25mg 左氧氟沙星), 该处方将氯替泼诺依碳酯与左氧氟沙星 1 : 1 混悬, 设计既考虑到氯替泼诺依碳酯甾体反应性炎症的治疗, 又与广谱抗菌的左氧氟沙星组成复方制剂, 可适用于术后抗感染和消除炎症反应。实验中家兔的炎性症状自给药后第 3 日开始减轻, 第 7 日大部分症状基本消除, 临床使用疗程为 14 天, 对于巩固预防感染, 消炎抗菌, 促进伤口愈合将疗效更好, 效果更明显。

[0115] 实施例 2、制备

[0116] 表 7、处方 (单位 g/200ml)

[0117]

原辅料	处方 I	处方 II	处方 III	处方 IV	处方 V	处方 VI	处方 VII	处方 VIII	单方
氯替泼诺 依碳酯	1	1	1	1	1	1	1	1	1
左氧氟沙星	1	1	1	1	1	1	1	1	—
硼酸	3.56	3.56	—	—	2.4	2.4	2.4	2.4	—
硼砂	—	—	—	—	0.12	0.12	0.12	0.12	—
吐温-80	0.15	0.15	—	—	—	—	—	—	—
羟丙甲纤维 素	1	0.6	—	—	—	—	—	—	—
氯化钠	—	—	1.8	1.8	0.44	0.44	0.44	0.44	—
泊洛沙姆	—	—	0.06	0.06	0.06	0.06	0.06	0.06	—
苯扎溴铵	0.02	0.02	0.02	—	—	—	—	—	—
三氯叔丁醇	—	—	—	0.6	0.6	0.6	0.6	0.6	—
尼泊金乙酯	—	—	—	—	—	—	—	—	—
透明质酸钠	—	—	0.3	0.3	0.3	0.24	0.1	0.07	—
聚维酮 K <sub>30</sub>	—	—	—	—	—	—	—	—	1.2
EDTA·2Na	—	—	—	—	—	—	—	—	0.02
甘油	—	—	—	—	—	—	—	—	4.8
苯扎氯铵	—	—	—	—	—	—	—	—	0.02
氨基己酸	—	—	—	—	—	—	—	—	0.2

[0118] 依据上述处方所述的比例投料

[0119] 2、本发明所述的药物组合物其制成混悬型滴眼液的制备工艺如下：

[0120] (1) 将包瓶灭菌备用；

[0121] (2) 氯替泼诺依碳酯微晶化粉碎过 200 目筛,辐射灭菌备用；

[0122] (3) 将除氯替泼诺依碳酯、左氧氟沙星外各辅料溶于 80%量注射用水中,待形成澄明溶液后将左氧氟沙星溶解于其中,形成浅黄绿色溶液；

[0123] (4) 将上述溶液微孔滤膜过滤,100℃流通蒸汽灭菌 30min 后备用；

[0124] (5) 将已灭菌的氯替泼诺依碳酯于百级洁净区分散于备用液中,超声或高速剪切分散均匀；

[0125] (6) 中间体检验；

[0126] (7) 合格溶液于无菌条件下搅拌分装,即得

[0127] 3、筛选结果:见表 8

[0128] 表 8 处方筛选结果

[0129]

处方	指标	性状	pH	沉降体积比	再分散性
处方 I		浅黄绿色混悬液	5.6	0.98	较差
处方 II		浅黄绿色混悬液	5.6	0.96	较差
处方 III		透明质酸钠与苯扎溴铵 生成絮状沉淀	—	—	—
处方 IV		浅黄绿色混悬液, 有类似樟脑味	4.4	0.99	较好
处方 V		浅黄绿色混悬液	6.1	0.98	较好
处方 VI		浅黄绿色混悬液	6.0	0.96	较好
处方 VII		浅黄绿色混悬液	5.9	0.95	较好
处方 VIII		浅黄绿色混悬液	6.1	0.95	较好
单方		白色混悬液	5.4	0.95	较好

[0130] 正常的左氧氟沙星为浅黄绿色

[0131] 其中体积沉降比依据中国药典 2 部规定的方法检测。再分散性评价采用如下方法：等沉降后，放置在摇床，振摇，重新形成混悬所需要的时间长则再分散性不好。

[0132] 实施例 3、左氧氟沙星氯替泼诺依碳酯复方（用 LZ 表示）对家兔眼内压的影响

[0133] 取健康家兔 20 只，随机分成 4 组（分别 LZ-H 高剂量组，LZ-M 中剂量组，LZ-L 低剂量组，阴性对照组），每组 5 只。双眼分别滴入实施例 1 所述的 LZ05 配比滴眼液，LZ-H、LZ-M、LZ-L 分别为给药 4、2、1 滴，阴性对照组（control）滴入 2 滴溶媒。在给药 0min、30min、60min、120min、180min、240min、300min、360min 时，使用 YZ7A 眼内压计在地卡因麻醉下测眼内压值。上述方法参可参见文献：右旋迪睦乐对眼内压、 $\beta$ -遮断作用及眼房液中药物浓度的动态变化，*Journal of ocular pharmacology*, 1989, 5 :271-279。数据结果如表 9 所示：[0134] 表 9 LZ 滴眼液对家兔眼内压的影响 ( $\bar{X} \pm SD$ )

[0135]

组	眼内压(Kpa)							
	0min	30min	60min	120min	180min	240min	300min	360min
LZ-H	2.78±0.5	2.69±0.5	2.68±0.5	2.51±0.3	2.44±0.2*	2.46±0.2*	2.50±0.2*	2.46±0.2**
LZ-M	2.74±0.4	2.75±0.5	2.77±0.4	2.64±0.4	2.55±0.3	2.55±0.3	2.53±0.3*	2.48±0.2*
LZ-L	2.78±0.4	2.73±0.3	2.75±0.3	2.71±0.3	2.78±0.3	2.78±0.3	2.80±0.3	2.73±0.3
对照	2.78±0.3	2.72±0.4	2.78±0.3	2.78±0.3	2.72±0.4	2.71±0.3	2.80±0.3	2.78±0.2

[0136] \*P&lt;0.05vs. 对照组, \*\*P&lt;0.01vs. 对照组



[0137] 小结, LZ-H、LZ-M 给药后, 会造成正常家兔眼内压的下降, 自给药后 120min 起眼压下降, 180min 达到最低 ( $P < 0.05$ ), 时间可持续至 360min。LZ-L 给药后眼压无明显变化。