



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 101987101 A

(43) 申请公布日 2011.03.23

(21) 申请号 200910070063.3

(22) 申请日 2009.08.05

(71) 申请人 天津金耀集团有限公司

地址 300171 天津市河东区八纬路 109 号金  
耀大厦 0806 室

(72) 发明人 孙亮 陈松 赵琳

(51) Int. Cl.

A61K 31/56(2006.01)

A61P 27/02(2006.01)

A61K 31/573(2006.01)

A61K 31/57(2006.01)

权利要求书 2 页 说明书 14 页

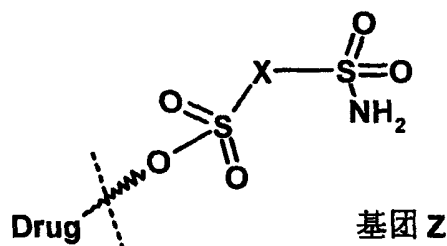
(54) 发明名称

糖皮质激素芳香基氨磺酰基磺酸酯为活性成分的眼用抗炎组合物

(57) 摘要

糖皮质激素芳香基氨磺酰基磺酸酯为活性成分的眼用抗炎组合物,由作为活性成分的式(II)化合物氨磺酰基磺酸酯、一种或几种药学上直接作用于眼部的药用辅料共同组成,其中 X 是 C1-12- 链烷二基、其中  $p = 1-5$  的  $C_pF_{2p}$  基团、任选被卤原子、羟基或腈基取代的单环或双环 C3-8- 环烷二基、任选被卤原子、羟基或腈基或烷基取代的单环至三环 C6-15- 亚芳基、具有 1-6 个碳原子且替代碳原子含有一个或多个相同或不同的杂原子的杂链烷二基、C1-4- 链烷二基芳基、C1-4- 链烷二基 -C3-8- 环烷基或者 C3-8- 环烷二基 -C1-4- 烷基以及 Drug 是可通过 OH 基团形成磺酸酯的任选被取代的甾体化合物。

1. 一种用于制备治疗哺乳动物眼部疾病的药物的组合物,由作为活性成分的式 (II) 化合物氨磺酰基磺酸酯、一种或几种药学上直接作用于眼部的药用辅料共同组成,



式 (II) 化合物

其中

X 是 C1-12- 链烷二基、其中  $p = 1-5$  的  $CpF_{2p}$  基团、任选被卤原子、羟基或腈基取代的单环或双环 C3-8- 环烷二基、任选被卤原子、羟基或腈基或烷基取代的单环至三环 C6-15- 亚芳基、具有 1-6 个碳原子且替代碳原子含有一个或多个相同或不同的杂原子的杂链烷二基、C1-4- 链烷二基芳基、C1-4- 链烷二基 -C3-8- 环烷基或者 C3-8- 环烷二基 -C1-4- 烷基以及 Drug 是可通过 OH 基团形成磺酸酯的任选被取代的甾体化合物。

2. 如权利要求 1 中所述的药物组合物,其特征是式 (II) 化合物的 X 是未被取代或者被氯取代的亚苯基、亚吡啶基或亚噻吩基。

3. 如权利要求 1 或 2 所述的药物组合物,其特征是式 (II) 化合物的 Drug 为糖皮质激素。

4. 如权利要求 3 中所述的药物组合物,其特征是式 (II) 化合物的 Drug 为可的松、氟米龙、地塞米松、泼尼松龙、泼尼松、氢化可的松、瑞美松龙 (Rimexolone)、氯替泼诺、布地奈德、环索奈德、阿氯米松、阿尔孕酮、倍氯米松、倍他米松、氯泼尼松、氯倍他索、氯倍他松、氯可托龙、氯泼尼醇、地夫可特、地奈德、去羟米松、二氟拉松、二氟可龙、二氟泼尼酯、氟氯奈德、氟米松、氟尼缩松、氟轻松、氟可龙、氟培龙、氟泼尼定、氟泼尼松龙、氟氢缩松、哈西奈德、卤倍他索、卤米松、卤泼尼松、氢可他酯、甲羟松、甲泼尼松、甲泼尼龙、莫米松、帕拉米松、泼尼卡酯、泼尼立定、曲安西龙、曲安奈德、安西奈德、氟替卡松、马泼尼酮、替可的松、曲安西龙中的一种化合物或其酯。

5. 如权利要求 4 所述的药物组合物,其特征是式 (II) 化合物的 Drug 为糖皮质激素的一种时,以 17 或 21 位羟基与基团 Z 相连。

6. 如权利要求 5 中任一所述的药物组合物,其特征是式 (II) 化合物为

- 1) 氢化可的松 -17- 丁酸酯 -21-3' - 氨磺酰基苯基磺酸酯
- 2) 泼尼松龙 -21-3' - 氨磺酰基苯基磺酸酯
- 3) 氟米龙 -17-3' - 氨磺酰基苯基磺酸酯
- 4) 莫米松 -17-3' - 氨磺酰基苯基磺酸酯
- 5) 地塞米松 -21-3' - 氨磺酰基苯基磺酸酯

7. 如权利要求 1 至 11 任一所述的药物组合物,其中特征在于该组合物是一种溶液型或混悬型滴眼液。

8. 如权利要求 1 至 13 任一所述的药物组合物,其特征是所述的式 (II) 化合物为药物组合物的 0.001% ~ 5%。

- 
9. 如权利要求 16 所述的药物组合物,其特征是药物辅料含有环糊精。
  10. 权利要求 1 所述的药物组合物在制备治疗眼部炎症药物中的应用。

## 糖皮质激素芳香基氨磺酰基磺酸酯为活性成分的眼用抗炎 组合物

### 技术领域：

[0001] 本发明涉及一种糖皮质激素芳香基氨磺酰基磺酸酯为活性成分的眼用药物组合物的组分及制备方法,尤其是该组合物是含有环糊精的溶液型制剂。

### 背景技术：

[0002] 碳酸酐酶 (Carbonic Anhydrase, CA) 是一种含锌金属酶,它能可逆性地催化  $\text{CO}_2$  的水合反应,产生参与人体多种生理功能的  $\text{HCO}_3^-$  及  $\text{H}^+$ 。人体中也含有多种碳酸酐酶的同工酶,它们广泛分布于多种组织器官中,其中催化  $\text{CO}_2$  水合效率最高、研究也最为透彻的是碳酸酐酶 II (CA II)。虽然碳酸酐酶 II 催化的只是一个简单的生理反应,但是其催化的底物  $\text{CO}_2$  及产物  $\text{HCO}_3^-$ 、 $\text{H}^+$  却与人体多种生理及病理活动关系密切,如呼吸过程中代谢组织与肺之间  $\text{CO}_2$ 、 $\text{HCO}_3^-$  的转运, pH 与  $\text{CO}_2$  浓度之间的平衡,组织器官中电解质的分泌,青光眼、骨质疏松症、癫痫、肿瘤等疾病的形成。据此,科研人员开发了多种药物,例如治疗青光眼的药物乙酰唑胺、抗癫痫药物托吡酯及 Vicker 等合成得到并已进入 I 期临床试验的抗癌药 667-COUMATE。

[0003] 碳酸酐酶在睫状上皮细胞中催化  $\text{CO}_2$  和  $\text{H}_2\text{O}$  最终生成  $\text{HCO}_3^-$ ,透过腔膜分泌于房水,由于溶液要保持电中性,  $\text{Na}^+$  向房水分泌增加,同时带动  $\text{Cl}^-$  向房水迁移,从而在房水形成高渗透压,这就促进  $\text{H}_2\text{O}$  向房水方向运动,保持房水的离子平衡及其流量,而青光眼病人由于房水回流不畅而引起眼内压升高。碳酸酐酶抑制剂 (Carbonic Anhydrase Inhibitors, CAIs) 可抑制 CA 的活性,使  $\text{HCO}_3^-$  的生成减少,从而减少  $\text{HCO}_3^-$ 、 $\text{Na}^+$ 、 $\text{Cl}^-$  和  $\text{H}_2\text{O}$  进入房水,使房水生成减少,起到降低眼内压作用,临床上用于治疗青光眼 (Coulson C J. Molecular Mechanism of Drug Action [M]. New York: Talyor & Francis, 1988, 111.)。该类药物的全身制剂已用于临床 40 余年,例如 1954 年作为第一个临床用于抗青光眼的口服 CAIs 药物乙酰唑胺 (acetazolamide),但由于该药物其脂溶性低,口服吸收后眼内分布少,因而其使用剂量大 (每天 1000rag),致使其血药浓度很高,由于其作用专一性不强而抑制非眼部 CA,产生明显的副作用。类似的口服药还有醋甲唑胺 (methazolamide)、双氯非那胺 (diclofenamide) 等。用口服 CAIs 降低眼内压,虽然非常有效,但由于其对非眼组织 CA 的抑制,会产生严重的副作用,用药初期可出现多尿 (对肾近曲小管 CA 的抑制),许多病人会产生恶心、胃肠不适和疲劳等症状 (在某种程度上与经常发生代谢性酸中毒有关),部分病人产生肾结石,极少数发生致命的再生障碍性贫血。这些副作用的严重程度及发生频率,使得口服 CAIs 在大多数情况下仅作为最后的治疗选择。开发局部滴用的 CAIs 制剂,以消除全身副作用一直是人们追求的目标。

[0004] 鉴于第一代口服 CAIs 会导致全身副作用,早在 20 世纪 50 年代就有人开始研究局部用 CAIs,以避免全身副作用,但成功的例子很少。20 世纪 80 年代再度掀起研究高潮,并最终于 20 世纪 90 年代发现了第二代局部用 CAIs 多尔唑胺 (dorzolamide) 和布林唑胺 (brinzolamide) 等。作为有效的抗青光眼局部用 CAIs 至少具备 3 个特点:①强 CA 选择性

抑制活性；②高水溶性，以便制成大约 2% 的滴眼液及在房水形成高浓度；③较高脂溶性，以达到高的角膜透过率。后 2 个特点共同作用才能使药物在眼睫状体达到治疗浓度。20 世纪 80 年代再度掀起研究高潮，并于 20 世纪 90 年代发现了第二代局部用 CAIs 多尔唑胺 (dorzolamide) 和布林唑胺 (brinzolamide) 等。多尔唑胺和布林唑胺具有强效局部抗青光眼作用，但临床用药为其盐酸盐，pH 为 5.5，对眼睛有刺激，且其作用时间短，一次给药后降眼压作用只能维持 2-3 小时，这就要求 1 天给药多次。因此也就为研究抗青光眼 CAIs 提出了目标，即研究长效无眼部刺激的局部用抗青光眼 CAIs。

[0005] 除了对现有抗青光眼 CAIs 的结构改造，研究人员还对现有药物相互结合形成新的前药，改善现有药物的缺点，该类方法是已知的，如雌二醇氮芥的发明。

[0006] WO01/91797 披露了通过基团  $-SO_2NR_1R_2$  而与红细胞结合并累积于此的甾体化合物。这些化合物在红细胞与血浆之间的浓度比为 10-1000 : 1，优选为 30-1000 : 1，由此我们可称为红细胞中的长效制剂。因为这些化合物与红细胞具有强的结合作用，所以可以避免在肝脏通过期间的代谢作用。不利的是，尽管表明使用该制剂可降低代谢作用，但是并没有提供治疗相关水平的活性化合物。其原因被认为是与红细胞的结合过强、酶诱发的断裂以及低的溶解度。WO2007062874 (中国专利申请 200680044908.6) 披露了式 (I) 化合物作为前药在体外实验中具有明显抑制碳酸酐酶的作用，并可以在红细胞中浓集，其能够口服并且与现有技术对比在低剂量下也能保证治疗相关水平，该专利申请仅通过体外实验验证 (I) 化合物对碳酸酐酶 I、II 具有抑制作用，并没有进行相关的动物实验，同时在该专利中提及发明目的是式 (I) 化合物用于口服用药，但是并未提及式 (I) 化合物在局部用药时的作用，尤其是式 (I) 化合物为前药，一般认为前药是母体药物的衍生物，体外无活性而在体内经过化学或酶降解释放出母体药物发挥药效。由于口服是最常用的给药途径，前药的设计主要用于克服口服用药中的障碍 (《药学学报》，2008, 43 (4), 343)。同时该专利申请中 drug 涉及多个化合物母核，如甾体化合物、抗疟剂、核苷、异黄酮类，同时在权利要求书、说明书中提到的具体化合物的 drug 仅含有甾体化合物中的雄激素或雌激素，并不包含皮质激素，实际上皮质激素与雄激素、雌激素的结构差异较大，合成方法也存在不同，药理活性也有明显的区别，所以一般技术人员无法推定 drug 为皮质激素时的合成、药理特点。

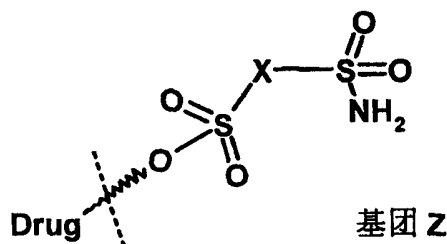
[0007] 糖皮质激素广泛被用于治疗眼部炎症，但由于其存在升高眼压，诱发青光眼的副作用，因此其使用受到一定限制，因此降低眼用糖皮质激素升高眼压的副作用成为现有技术中主要面临的问题。

#### 发明内容：

[0008] 通过试验，我们惊奇的发现，式 (II) 化合物在眼部使用时产生了具有较好的疗效。更令人惊奇的是以式 (II) 化合物为活性成分的眼用组合物在眼部局部给药时，在产生糖皮质激素的抗炎效果的同时，其升高眼压的副作用大大降低。

[0009] 一种用于制备治疗哺乳动物眼部疾病的药物的组合物，由作为活性成分的式 (II) 化合物氨磺酰基磺酸酯、一种或几种药学上直接作用于眼部的药用辅料共同组成，

[0010]



[0011] 式 (II) 化合物

[0012] 其中

[0013] X 是  $C_{1-12}$ -链烷二基、其中  $p = 1-5$  的  $C_pF_{2p}$  基团、任选被卤原子、羟基或腈基取代的单环或双环  $C_{3-8}$ -环烷二基、任选被卤原子、羟基或腈基或烷基取代的单环至三环  $C_{6-15}$ -亚芳基、具有 1-6 个碳原子且替代碳原子含有一个或多个相同或不同的杂原子的杂链烷二基、 $C_{1-4}$ -链烷二基芳基、 $C_{1-4}$ -链烷二基- $C_{3-8}$ -环烷基或者  $C_{3-8}$ -环烷二基- $C_{1-4}$ -烷基以及 Drug 是可通过 OH 基团形成磺酸酯的任选被取代的甾体化合物。

[0014] 其中该组合物中式 (II) 化合物的 Drug 糖皮质激素, 例如氢化可的松、泼尼松龙。

[0015] 其中式 (II) 化合物中的 X 为  $C_{1-12}$ -链烷二基、其中  $p = 1-5$  的  $C_pF_{2p}$  基团、 $C_{3-8}$ -环烷二基、亚芳基、杂链烷二基、 $C_{1-4}$ -链烷二基芳基、 $C_{1-4}$ -链烷二基- $C_{3-8}$ -环烷基或者  $C_{3-8}$ -环烷二基- $C_{1-4}$ -烷基。

[0016] 其中该组合物中优选式 (II) 化合物的 X 为亚芳基。

[0017] 其中该组合物中优选式 (II) 化合物的 X 是未被取代或者被氯取代的亚苯基-、亚吡啶基-或亚噻吩基。

[0018] 其中该组合物中式 (II) 化合物的 Drug 为糖皮质激素的一种。

[0019] 其中该组合物中式 (II) 化合物的 Drug 为可的松、氟米龙、地塞米松、泼尼松龙、泼尼松、氢化可的松、瑞美松龙 (Rimexolone)、氯替泼诺、布地奈德、环索奈德、阿氯米松、阿尔孕酮、倍氯米松、倍他米松、氯泼尼松、氯倍他索、氯倍他松、氯可托龙、氯泼尼醇、地夫可特、地奈德、去羟米松、二氟拉松、二氟可龙、二氟泼尼酯、氟氯奈德、氟米松、氟尼缩松、氟轻松、氟可龙、氟培龙、氟泼尼定、氟泼尼松龙、氟氢缩松、哈西奈德、卤倍他索、米松、卤泼尼松酯、氢可他酯、甲羟松、甲泼尼松、甲泼尼松龙、莫米松、帕拉米松、泼尼卡酯、泼尼立定、曲安西龙、曲安奈德、安西奈德、氟替卡松、马泼尼酮、替可的松、曲安西龙中的一种化合物或其酯。

[0020] 其中该组合物中式 (II) 化合物的 Drug 为可的松、氟米龙、地塞米松、泼尼松龙、泼尼松、氢化可的松、瑞美松龙 (Rimexolone)、氯替泼诺、氟替卡松、莫米松、倍他米松、甲泼尼龙或其可药用的酯化物中的一种。

[0021] 其中该组合物中式 (II) 化合物的 Drug 为可的松、地塞米松、氟米龙、泼尼松龙、醋酸泼尼松、氢化可的松、瑞美松龙。

[0022] 其中该组合物中式 (II) 化合物的 Drug 为糖皮质激素的一种时, 以 17 或 21 位羟基与基团 Z 相连, 优选以 21 位羟基与基团 Z 相连。

[0023] 其中该组合物中式 (II) 化合物特别优选为

[0024] 1) 氢化可的松-17-丁酸酯-21-3'-氨磺酰基苯基磺酸酯

[0025] 2) 泼尼松龙-21-3'-氨磺酰基苯基磺酸酯

[0026] 3) 氟米龙-17-3'-氨磺酰基苯基磺酸酯

[0027] 4) 莫米松-17-3'-氨磺酰基苯基磺酸酯

[0028] 5) 地塞米松-21-3'-氨磺酰基苯基磺酸酯

[0029] 其中该药物组合物,其中特征在于该组合物是一种溶液型滴眼液。

[0030] 其中该药物组合物,其中特征在于该组合物是一种混悬型滴眼液。

[0031] 其中该药物组合物中式 (II) 化合物为药物组合物的 0.001%~5%,优选为 0.01%~3%,更优选为 0.1%~2%。

[0032] 该药物组合物中药物辅料含有环糊精。

[0033] 该药物组合物中药物辅料含有  $\alpha$  环糊精及其衍生物,  $\beta$  环糊精及其衍生物,  $\gamma$  环糊精及其衍生物中的一种或几种,药物辅料中的环糊精优选为  $\beta$ -环糊精,更优选为 2-羟丙基- $\beta$ -环糊精,二羟基- $\beta$ -环糊精,羟乙基- $\beta$ -环糊精,3-羟丙基- $\beta$ -环糊精,最优选为 2-羟丙基- $\beta$ -环糊精,羟乙基- $\beta$ -环糊精。

[0034] 该药物组合物可以是溶液。

[0035] 该药物组合物中所述的活性成分还可以含有抗生素或喹诺酮类抗菌药。

[0036] 活性成分还可以含有抗生素或喹诺酮类抗菌药,抗生素或喹诺酮类抗菌药为帕珠沙星、妥布霉素、氯霉素、新霉素、林可霉素、环丙沙星、氧氟沙星、加替沙星及其可药用的盐、酯化物或旋光异构体中的一种。

[0037] 该药物组合物中的活性成分还可以含有抗生素或喹诺酮类抗菌药,含量为药物组合物的 0.1-2%。

[0038] 该药物组合物中的式 (II) 化合物与环糊精形成包合物。

[0039] 该药物组合物药用辅料包括缓冲剂、等渗剂、抑菌剂、稳定剂、抗氧化剂、表面活性剂、酸碱度调节剂、络合剂、吸收促进剂、增稠剂、湿润剂中的一种或几种。

[0040] 该药物组合物中环糊精与式 (II) 化合物的摩尔比为 1:1 至 5:1。

[0041] 该药物组合物在制备眼部炎症药物中的应用。

[0042] 上述药物组合物,其特征是所述的活性成分还可以含有抗生素或喹诺酮类抗菌药;抗生素或喹诺酮类抗菌药为帕珠沙星、妥布霉素、氯霉素、新霉素、林可霉素、环丙沙星、氧氟沙星、加替沙星及其可药用的盐、酯化物或旋光异构体中的一种;优选抗生素或喹诺酮类抗菌药含量为 0.1-2%。也包括抗生素或喹诺酮类抗菌药的衍生物和盐,盐是指医学上可接受的无毒盐,如盐酸盐、硫酸盐、乳酸盐、富马酸盐、柠檬酸盐等。本发明所提到的抗生素或喹诺酮类抗菌药的浓度一般为与糖皮质激素组成复方眼药抗菌的有效浓度,这个浓度对本领域的技术人员来说是显而易见的。

[0043] 上述药物组合物,其特征是所述的药物组合物是滴眼剂、洗眼剂、眼膏剂、眼用乳膏剂、眼用凝胶剂、眼膜剂、眼丸剂;滴眼剂的药用辅料包括缓冲剂、等渗剂、抑菌剂、稳定剂、抗氧化剂、表面活性剂、酸碱度调节剂、络合剂、吸收促进剂、增稠剂、湿润剂中的一种或几种;眼膏剂的药用辅料包括基质、稳定剂、抑菌剂中的一种或几种;眼膏剂的基质为液体石蜡、羊毛脂、白凡士林、黄凡士林中的一种或几种;眼用凝胶剂的基质为高分子材料;眼用凝胶剂的基质卡波姆、羟乙基纤维素、羟丙基纤维素、甲基纤维素、羟丙甲基纤维素、羧基甲基纤维素、羧基乙烯基聚合物、聚维酮、聚乙烯醇、玻璃酸及其盐中的一种或几种。

[0044] 上述组合物的酸碱度一般在眼科可接收的 pH4-9 之间,渗透压一般在眼可接收的,不引起不适症状地范围内。

[0045] 所述的可药用的辅料包括但不限于 pH 调节剂、助溶剂、渗透压调节剂、粘度调

节剂、抗氧化剂、抑菌防腐剂、缓冲剂、助悬剂、局部麻醉剂、表面活性剂、增溶剂、润湿剂、乳化剂、稳定剂、填充剂、保护剂、溶剂、抑菌剂。

[0046] 上述药物组合物可以是式 (II) 化合物适宜地与无毒的药物有机载体或者无毒的药物无机载体混合。典型的药学可接受的载体是例如,水、水和水可混溶的溶剂(例如低级链烷醇或芳族烷醇)的混合物、植物油、聚亚烷基二醇、石油基凝胶、乙基纤维素、油酸乙酯、羧甲基纤维素、聚乙烯吡咯烷酮、十四烷酸异丙酯、膏剂基质、凝胶剂基质及其他通常使用的可接受的载体。

[0047] 所述药用组合物可以配制成液体制剂、灭菌制剂与无菌制剂、半固体制剂,上述制剂类型可以按照“药剂学”(第五版,人民卫生出版社,崔福德主编)中的相关定义理解。

[0048] 在制剂还可以加入可药用的非活性成分包括但不限于苯扎氯铵、苄索氯铵、山梨酸、山梨酸钾、对羟基苯甲酸甲酯(尼泊金甲酯)、对羟基苯甲酸乙酯(尼泊金乙酯)、对羟基苯甲酸丙酯(尼泊金丙酯)、氯代丁醇等抑菌防腐剂;甘油、丙二醇、氯化钠、氯化钾、山梨糖醇、甘露醇等渗透压调节剂;羧甲基纤维素钠、羟丙基甲基纤维素、羟丙基纤维素、聚乙烯醇、羧乙烯聚合物、聚乙烯基吡咯烷酮等粘度调节剂;磷酸及其盐、硼酸及其盐、枸橼酸及其盐、醋酸及其盐、酒石酸及其盐、氢氧化钠、氢氧化钾、碳酸钠、碳酸钾、碳酸氢钠、碳酸氢钾、氨基丁三醇等 pH 调节剂。表面活性剂可用非离子、阳离子、阴离子和两性表面活性剂等。如吐温类、司盘类、卖泽类、泊洛沙姆等,例如吐温-80,聚氧乙烯氢化蓖麻油-60,聚乙二醇-硬脂酸酯,聚乙二醇 4000,卵磷脂,蔗糖酯,聚氧乙烯烷基醚,聚氧硬脂酸盐,聚氧乙烯-聚氧丙烯二醇及其类似物等表面活性剂。

[0049] 抗氧化剂如维生素 E、硫代硫酸钠、亚硫酸氢钠等。

[0050] 所述的眼膏剂辅料还可以包括但不限于抑菌剂、稳定剂等所有可以用于眼膏剂的辅料。

[0051] 当所述的药用组合物制成注射剂时,所述的溶剂可以包括但不限于注射用水,注射用油、丙二醇、聚乙二醇、二甲基乙酰胺、乙醇、甘油、苯甲醇。

[0052] 具体方法可以按照糖皮质激素眼部制剂的制剂方法制备或按照相关书籍,例如药剂学(第五版,人民卫生出版社,崔福德主编)中的相关制剂的方法配制。

[0053] 当式 (II) 化合物中 Drug 为糖皮质激素时,也可以用该合成方法,

[0054] 方法 1

[0055] 与二磺酰氯反应

[0056] 在保护气体下将通式  $\text{Cl}-\text{SO}_2-\text{X}-\text{SO}_2\text{Cl}$  的二磺酰氯溶解在碱如吡啶中,可以加入催化剂。在该溶液中添加相应量的药物。该反应混合物搅拌至反应完全。接着将反应混合物搅拌加入至浓氨水溶液中(或者是在上述反应混合物中缓慢通入氨气,反应毕,稀释于水中,过滤)。沉淀物过滤,用水洗涤,然后干燥。残留物用有机溶剂如乙酸乙酯进行萃取,有机相进行洗涤,然后用干燥剂如硫酸镁干燥。过滤后,蒸发浓缩,并在硅胶上进行色谱纯制,得到相应的氨磺酰基磺酸酯化合物。

[0057] 方法 2

[0058] 与氨磺酰基磺酰卤反应

[0059] 在保护气体下将如上所述的药物溶解在碱如吡啶以及惰性溶剂如氯仿中。在冷却下,向该溶液中添加相应量的通式  $\text{NH}_2\text{SO}_2-\text{X}-\text{SO}_2\text{Hal}$  (Hal 代表卤素)的氨磺酰基磺酰卤。该



反应混合物搅拌至反应完全。接着添加水,并任选地用酸如 10% HCl 进行酸化。用有机溶剂如乙酸乙酯进行萃取,有机相进行洗涤,然后用干燥剂如硫酸镁干燥。过滤后,蒸发浓缩,并在硅胶上进行色谱纯制,得到相应的氨磺酰基磺酸酯化合物。

[0060] 这些相应的氨磺酰基磺酰卤或者二磺酰氯可市售得到或者可根据本领域技术人员已知的方法制备。

### 具体实施方式

[0061] 合成实施例 1:莫米松-17-3'-氨磺酰基苯基磺酸酯

[0062] 方法 1

[0063] 在氮气下将 1.7mmol 的 1,3-苯二磺酰氯溶解在 20ml 的吡啶中,加入 4-二甲氨基吡啶 0.1mmol。

[0064] 在 0℃添加 1mmol 的莫米松,搅拌 3 小时后,将反应混合物搅拌添加至 25ml 的浓氨水溶液中。10 分钟后抽滤,用水洗涤并干燥。残留物在硅胶上进行色谱纯制,得到莫米松-17-3'-氨磺酰基苯基磺酸酯 0.3mmol。

[0065] 方法 2

[0066] 在氮气下将 1mmol 的莫米松溶解在 20ml 的吡啶中。在 0℃添加 1.7mmol 的 3-氨基磺酰基苯基磺酰氯,搅拌 3 小时后,将反应混合物搅拌添加至 120ml 的水中并用 10% HCl 酸化。10 分钟后抽滤,用水洗涤并干燥。残留物在硅胶上进行色谱纯制,得到莫米松-17-3'-氨磺酰基苯基磺酸酯 0.32mmol。

[0067] 合成实施例 2:泼尼松龙-21-3'-氨磺酰基苯基磺酸酯

[0068] 方法 1

[0069] 在氮气下将 1.7mmol 的 1,3-苯二磺酰氯溶解在 20ml 的吡啶中。在 -5℃添加 1mmol 的泼尼松龙,搅拌 3 小时后,将反应混合物搅拌添加至 25ml 的浓氨水溶液中。10 分钟后抽滤,水洗并干燥。残留物在硅胶上进行色谱纯制,得到泼尼松龙-21-3'-氨磺酰基苯基磺酸酯 0.49mmol。

[0070] 方法 2

[0071] 在氮气下将 1mmol 的泼尼松龙溶解在 20ml 的吡啶中。在 -3 度添加 1.7mmol 的 3-氨基磺酰基苯基磺酰氯,搅拌 3 小时后,将反应混合物搅拌添加至 120ml 的水中并用 10% HCl 酸化。10 分钟后,抽滤,用水洗涤并干燥。残留物在硅胶上进行色谱纯制,得到泼尼松龙-21-3'-氨磺酰基苯基磺酸酯 0.53mmol。

[0072] 氢化可的松-17-丁酸酯-21-3'-氨磺酰基苯基磺酸酯、氟米龙-17-3'-氨磺酰基苯基磺酸酯、地塞米松-21-3'-氨磺酰基苯基磺酸酯也可以按照类似方法制备。

[0073] 制剂实施例 1-1

[0074] 氟米龙-17-3'-氨磺酰基苯基磺酸酯(粒径 5-20 μm) 1.0g

[0075] 辅料:

[0076] 羧甲基纤维素钠 2.0g

[0077] 吐温-80 0.8g

[0078] 磷酸二氢钠 适量

[0079] 磷酸氢二钠 适量

[0080]	氯化钠	适量
[0081]	尼泊金乙酯	0.1g
[0082]	尼泊金丙酯	0.1g
[0083]	注射用水	1000ml

[0084] 取处方量的尼泊金乙酯、尼泊金丙酯溶于处方量 50% 的注射用水中,加热至 80 ~ 90℃,加入处方量的吐温 -80、使溶解,用 3 号垂熔漏斗过滤,作为 <1> 液待用,羧甲基纤维素钠溶于处方量 30% 的注射用水中,用垫有 200 目尼龙布的布氏漏斗过滤,加热至 80 ~ 90℃,加入处方量的氟米龙 -17-3'-氨磺酰基苯基磺酸酯搅匀,保温 30min,冷至 40 ~ 50℃ 作为 <2> 液,将 <1> 液与 <2> 液和并,利用磷酸二氢钠、磷酸氢二钠、氯化钠与余量的注射用水,调制 pH 为 6.4,等渗的滴眼液。

[0085] 制剂实施例 1-2

[0086] 氟米龙 -17-3'-氨磺酰基苯基磺酸酯 (粒径 5-20 μm) 1g

[0087] 辅料:

[0088]	2-羟丙基 β 环糊精	3g
[0089]	氯化钠	适量
[0090]	磷酸氢二钠	适量
[0091]	磷酸二氢钠	适量
[0092]	注射用水	适量

[0093] 称取处方量 2-羟丙基 β 环糊精在 40±2℃ 下溶于 20ml 丙酮中,加入氟米龙 -17-3'-氨磺酰基苯基磺酸酯,搅拌溶清,再搅拌 30 分钟,加入 10mL 的注射用水,搅拌 5 分钟,减压浓缩,浓缩过程分三次加入 4ml 注射用水,除尽丙酮,得到环糊精包合水溶液,为 A 液备用。

[0094] 再将 A 液和注射用水混合,用磷酸氢二钠、磷酸二氢钠的缓冲溶液调节 PH 为 6.4 后,用氯化钠调节至等渗,用注射用水调总体积为 1000ml,再用 0.6 μm 滤膜过滤灭菌,无菌分装即得。

[0095] 制剂实施例 2-1

[0096] 莫米松 -17-3'-氨磺酰基苯基磺酸酯 (粒径 5-20 μm) 2g

[0097] 辅料:

[0098]	羧甲基纤维素钠	2.0g
[0099]	吐温 -80	0.8g
[0100]	磷酸二氢钠	适量
[0101]	磷酸氢二钠	适量
[0102]	氯化钠	适量
[0103]	尼泊金乙酯	0.1g
[0104]	尼泊金丙酯	0.1g
[0105]	注射用水	1000ml

[0106] 取处方量的尼泊金乙酯、尼泊金丙酯溶于处方量 50% 的注射用水中,加热至 80 ~ 90℃,加入处方量的吐温 -80、使溶解,用 3 号垂熔漏斗过滤,作为 <1> 液待用,羧甲基纤维素钠溶于处方量 30% 的注射用水中,用垫有 200 目尼龙布的布氏漏斗过滤,加热至 80 ~

90℃,加入处方量的莫米松-17-3'-氨磺酰基苯基磺酸酯搅匀,保温 30min,冷至 40~50℃作为<2>液,将<1>液与<2>液和并,利用磷酸二氢钠、磷酸氢二钠、氯化钠与余量的注射用水,调制 pH 为 6.4,等渗的滴眼液。

[0107] 制剂实施例 2-2

[0108] 莫米松-17-3'-氨磺酰基苯基磺酸酯 2g

[0109] 辅料:

[0110] 2-羟丙基 β 环糊精 8g

[0111] 氯化钠 适量

[0112] 磷酸氢二钠 适量

[0113] 磷酸二氢钠 适量

[0114] 注射用水 适量

[0115] 称取处方量 2-羟丙基 β 环糊精在 40±2℃下溶于 150ml 丙酮中,加入莫米松-17-3'-氨磺酰基苯基磺酸酯,搅拌溶清,再搅拌 30 分钟,加入 60mL 的注射用水,搅拌 5 分钟,减压浓缩,浓缩过程分三次加入 15ml 注射用水,除尽丙酮,得到环糊精包合水溶液,为 A 液备用。

[0116] 再将 A 液和注射用水混合,用磷酸氢二钠、磷酸二氢钠的缓冲溶液调节 PH 为 6.4 后,用氯化钠调至等渗,注射用水调总体积为 1000ml,再用 0.6 μm 滤膜过滤灭菌,无菌分装即得。

[0117] 制剂实施例 3-1

[0118] 泼尼松龙-21-3'-氨磺酰基苯基磺酸酯(粒径 5-20 μm) 5.0g

[0119] 辅料:

[0120] 羧甲基纤维素钠 3.0g

[0121] 吐温-80 1.5g

[0122] 磷酸二氢钠 适量

[0123] 磷酸氢二钠 适量

[0124] 氯化钠 适量

[0125] 尼泊金乙酯 0.1g

[0126] 尼泊金丙酯 0.1g

[0127] 注射用水 1000ml

[0128] 取处方量的尼泊金乙酯、尼泊金丙酯溶于处方量 50%的注射用水中,加热至 80~90℃,加入处方量的吐温-80、使溶解,用 3 号垂熔漏斗过滤,作为<1>液待用,羧甲基纤维素钠溶于处方量 30%的注射用水中,用垫有 200 目尼龙布的布氏漏斗过滤,加热至 80~90℃,加入处方量的泼尼松龙-21-3'-氨磺酰基苯基磺酸酯搅匀,保温 30min,冷至 40~50℃作为<2>液,将<1>液与<2>液和并,利用磷酸二氢钠、磷酸氢二钠、氯化钠与余量的注射用水,调制 pH 为 6.4,等渗的滴眼液。

[0129] 制剂实施例 3-2

[0130] 泼尼松龙-21-3'-氨磺酰基苯基磺酸酯 5g

[0131] 辅料:

[0132] 2-羟丙基 β 环糊精 20g

- [0133] 氯化钠 适量  
[0134] 磷酸氢二钠 适量  
[0135] 磷酸二氢钠 适量  
[0136] 注射用水 适量

[0137] 称取处方量 2-羟丙基  $\beta$  环糊精在  $40 \pm 2^\circ\text{C}$  下溶于 250ml 丙酮中, 加入泼尼松龙 -21-3'-氨磺酰基苯基磺酸酯, 搅拌溶清, 再搅拌 30 分钟, 加入 150mL 的注射用水, 搅拌 5 分钟, 减压浓缩, 浓缩过程分三次加入 30ml 注射用水, 除尽丙酮, 得到环糊精包合水溶液, 为 A 液备用。

[0138] 再将 A 液和注射用水混合, 用磷酸氢二钠、磷酸二氢钠的缓冲溶液调节 PH 为 6.4 后, 用氯化钠调节至等渗, 用注射用水调总体积为 1000ml, 再用  $0.6 \mu\text{m}$  滤膜过滤, 灭菌, 无菌分装即得。

[0139] 实施例 4-1

[0140] 泼尼松龙 -21-3'-氨磺酰基苯基磺酸酯 (粒径  $5-20 \mu\text{m}$ ) 10g

[0141] 辅料:

- [0142] 羧甲基纤维素钠 3.0g  
[0143] 吐温 -80 1.5g  
[0144] 磷酸二氢钠 适量  
[0145] 磷酸氢二钠 适量  
[0146] 氯化钠 适量  
[0147] 尼泊金乙酯 0.1g  
[0148] 尼泊金丙酯 0.1g  
[0149] 注射用水 1000ml

[0150] 取处方量的尼泊金乙酯、尼泊金丙酯溶于处方量 50% 的注射用水中, 加热至  $80 \sim 90^\circ\text{C}$ , 加入处方量的吐温 -80、使溶解, 用 3 号垂熔漏斗过滤, 作为 <1> 液待用, 羧甲基纤维素钠溶于处方量 30% 的注射用水中, 用垫有 200 目尼龙布的布氏漏斗过滤, 加热至  $80 \sim 90^\circ\text{C}$ , 加入处方量的泼尼松龙 -21-3'-氨磺酰基苯基磺酸酯搅匀, 保温 30min, 冷至  $40 \sim 50^\circ\text{C}$  作为 <2> 液, 将 <1> 液与 <2> 液和并, 利用磷酸二氢钠、磷酸氢二钠、氯化钠与余量的注射用水, 调制 pH 为 6.4, 等渗的滴眼液。

[0151] 实施例 4-2

- [0152] 泼尼松龙 -21-3'-氨磺酰基苯基磺酸酯 10g  
[0153] 2-羟丙基  $\beta$  环糊精 50g  
[0154] 氯化钠 适量  
[0155] 磷酸氢二钠 适量  
[0156] 磷酸二氢钠 适量  
[0157] 注射用水 适量

[0158] 称取处方量 2-羟丙基  $\beta$  环糊精在  $40 \pm 2^\circ\text{C}$  下溶于 200ml 丙酮中, 加入泼尼松龙 -21-3'-氨磺酰基苯基磺酸酯, 搅拌溶清, 再搅拌 30 分钟, 加入 80mL 的注射用水, 搅拌 5 分钟, 减压浓缩, 浓缩过程分三次加入 20ml 注射用水, 除尽丙酮, 得到环糊精包合水溶液, 为 A 液备用。再将 A 液和注射用水混合, 用磷酸氢二钠、磷酸二氢钠的缓冲溶液调节 PH 为

6.0 后,用氯化钠调节至等渗,用注射用水调总体积为 1000ml,再用 0.6  $\mu\text{m}$  滤膜过滤,灭菌,无菌分装即得。

[0159] 实施例 5-1

[0160] 泼尼松龙 -21-3' - 氨磺酰基苯基磺酸酯 ( 粒径 5-20  $\mu\text{m}$  ) 25g

[0161] 辅料 :

[0162] 羧甲基纤维素钠 3.0g

[0163] 吐温 -80 1.5g

[0164] 磷酸二氢钠 适量

[0165] 磷酸氢二钠 适量

[0166] 氯化钠 适量

[0167] 尼泊金乙酯 0.1g

[0168] 尼泊金丙酯 0.1g

[0169] 注射用水 1000ml

[0170] 取处方量的尼泊金乙酯、尼泊金丙酯溶于处方量 50% 的注射用水中,加热至 80 ~ 90℃,加入处方量的吐温 -80、使溶解,用 3 号垂熔漏斗过滤,作为 <1> 液待用,羧甲基纤维素钠溶于处方量 30% 的注射用水中,用垫有 200 目尼龙布的布氏漏斗过滤,加热至 80 ~ 90℃,加入处方量的泼尼松龙 -21-3' - 氨磺酰基苯基磺酸酯搅匀,保温 30min,冷至 40 ~ 50℃ 作为 <2> 液,将 <1> 液与 <2> 液和并,利用磷酸二氢钠、磷酸氢二钠、氯化钠与余量的注射用水,调制 pH 为 6.4,等渗的滴眼液。

[0171] 实施例 5-2

[0172] 泼尼松龙 -21-3' - 氨磺酰基苯基磺酸酯 25g

[0173] 2- 羟丙基  $\beta$  环糊精 100g

[0174] 氯化钠 适量

[0175] 磷酸氢二钠 适量

[0176] 磷酸二氢钠 适量

[0177] 注射用水 适量

[0178] 称取处方量 2- 羟丙基 -  $\beta$  - 环糊精在 40  $\pm$  2℃ 下溶于 200ml 丙酮中,加入泼尼松龙 -21-3' - 氨磺酰基苯基磺酸酯,搅拌溶清,再搅拌 30 分钟,加入 80ml 的注射用水,搅拌 5 分钟,减压浓缩,浓缩过程分三次加入 20ml 注射用水,除尽丙酮,得到环糊精包合水溶液,为 A 液备用。再将 A 液和注射用水混合,用磷酸氢二钠、磷酸二氢钠的缓冲溶液调节 PH 为 6.0 后,用氯化钠调节至等渗,用注射用水调总体积为 1000ml,再用 0.6  $\mu\text{m}$  滤膜过滤,灭菌,无菌分装即得。

[0179] 实施例 6-1

[0180] 氢化可的松 -17- 丁酸酯 -21-3' - 氨磺酰基苯基磺酸酯 ( 粒径 5-20  $\mu\text{m}$  ) 10g

[0181] 辅料 :

[0182] 羧甲基纤维素钠 3.0g

[0183] 吐温 -80 1.5g

[0184] 磷酸二氢钠 适量

[0185]	磷酸氢二钠	适量
[0186]	氯化钠	适量
[0187]	尼泊金乙酯	0.1g
[0188]	尼泊金丙酯	0.1g
[0189]	注射用水	1000ml

[0190] 取处方量的尼泊金乙酯、尼泊金丙酯溶于处方量 50% 的注射用水中, 加热至 80 ~ 90℃, 加入处方量的吐温 -80、使溶解, 用 3 号垂熔漏斗过滤, 作为 <1> 液待用, 羧甲基纤维素钠溶于处方量 30% 的注射用水中, 用垫有 200 目尼龙布的布氏漏斗过滤, 加热至 80 ~ 90℃, 加入处方量的氢化可的松 -17- 丁酸酯 -21-3' - 氨磺酰基苯基磺酸酯搅匀, 保温 30min, 冷至 40 ~ 50℃ 作为 <2> 液, 将 <1> 液与 <2> 液和并, 利用磷酸二氢钠、磷酸氢二钠、氯化钠与余量的注射用水, 调制 pH 为 6.4, 等渗的滴眼液。

[0191] 实施例 6-2

[0192]	氢化可的松 -17- 丁酸酯 -21-3' - 氨磺酰基苯基磺酸酯	10g
[0193]	2- 羟丙基 $\beta$ 环糊精	45g
[0194]	氯化钠	适量
[0195]	磷酸氢二钠	适量
[0196]	磷酸二氢钠	适量
[0197]	注射用水	适量

[0198] 称取处方量 2- 羟丙基  $\beta$  环糊精在 40±2℃ 下溶于 200ml 丙酮中, 加入氢化可的松 -17- 丁酸酯 -21-3' - 氨磺酰基苯基磺酸酯, 搅拌溶清, 再搅拌 30 分钟, 加入 80mL 的注射用水, 搅拌 5 分钟, 减压浓缩, 浓缩过程分三次加入 20ml 注射用水, 除尽丙酮, 得到环糊精包合水溶液, 为 A 液备用。

[0199] 再将 A 液和注射用水混合, 用磷酸氢二钠、磷酸二氢钠的缓冲溶液调节 PH 为 6.0 后, 用氯化钠调节至等渗, 用注射用水调总体积为 1000ml, 再用 0.6  $\mu$ m 滤膜过滤, 灭菌, 无菌分装即得。

[0200] 实施例 7-1

[0201]	地塞米松 -21-3' - 氨磺酰基苯基磺酸酯 ( 粒径 5-20 $\mu$ m )	10g
[0202]	辅料 :	
[0203]	羧甲基纤维素钠	3.0g
[0204]	吐温 -80	1.5g
[0205]	磷酸二氢钠	适量
[0206]	磷酸氢二钠	适量
[0207]	氯化钠	适量
[0208]	尼泊金乙酯	0.1g
[0209]	尼泊金丙酯	0.1g
[0210]	注射用水	1000ml

[0211] 取处方量的尼泊金乙酯、尼泊金丙酯溶于处方量 50% 的注射用水中, 加热至 80 ~ 90℃, 加入处方量的吐温 -80、使溶解, 用 3 号垂熔漏斗过滤, 作为 <1> 液待用, 羧甲基纤维素钠溶于处方量 30% 的注射用水中, 用垫有 200 目尼龙布的布氏漏斗过滤, 加热至 80 ~

90℃,加入处方量的地塞米松-21-3'-氨磺酰基苯基磺酸酯搅匀,保温 30min,冷至 40~50℃作为<2>液,将<1>液与<2>液和并,利用磷酸二氢钠、磷酸氢二钠、氯化钠与余量的注射用水,调制 pH 为 6.4,等渗的滴眼液。

[0212] 实施例 7-2

[0213] 地塞米松-21-3'-氨磺酰基苯基磺酸酯 10g

[0214] 2-羟丙基 β 环糊精 75g

[0215] 氯化钠 适量

[0216] 磷酸氢二钠 适量

[0217] 磷酸二氢钠 适量

[0218] 注射用水 适量

[0219] 称取处方量 2-羟丙基 β 环糊精在 40±2℃下溶于 60ml 丙酮中,加入地塞米松-21-3'-氨磺酰基苯基磺酸酯,搅拌溶清,再搅拌 30 分钟,加入 20mL 的注射用水,搅拌 5 分钟,减压浓缩,浓缩过程分三次加入 8ml 注射用水,除尽丙酮,得到环糊精包合水溶液,为 A 液备用。再将 A 液和注射用水混合,用磷酸氢二钠、磷酸二氢钠的缓冲溶液调节 PH 为 6.0 后,用氯化钠调节至等渗,用注射用水调总体积为 1000ml,再用 0.6 μm 滤膜过滤,灭菌,无菌分装即得。

[0220] 试验实施例 1 眼部抗炎实验

[0221] 眼部炎症治疗实验

[0222] 实验药物:

[0223] 滴眼液 A:采用制剂实施例 1-1 制得的滴眼液 (1mg/ml)

[0224] 滴眼液 B:采用制剂实施例 4-1 制得的滴眼液 (有效成分含量微调为 2.48 μmol/ml)

[0225] 滴眼液 C:采用制剂实施例 7-1 制得的滴眼液 (10mg/ml)

[0226] 滴眼液 D:采用醋酸泼尼松龙滴眼液 5ml:50mg (2.48 μmol/ml),商品名:百力特 (眼力健 (杭州) 制药有限公司生产)

[0227] 斑蝥酊:10g (斑蝥药材)/L

[0228] 1. 采用兔眼刺激性结膜炎模型的对比实验

[0229] 1.1 造模和给药

[0230] 新西兰大白兔,体重 (2.5±0.2)kg,雌雄兼用,每只兔眼用微量进样器分别滴入斑蝥酊 50 μL,每天 1 次,连续 3 次,末次刺激后 30min,随机分成 A-D 组,每组 10 只,A 组使用滴眼液 A, B 组使用滴眼液 B, C 组使用滴眼液 C, D 组使用滴眼液 D 采用每 4h 滴一次,每只白兔只在左眼滴药,每次 2 滴 (每滴以 30 μL 计),右眼每次左眼给药时同时滴入 0.9% 生理盐水作为对照,持续 7 日,每隔 24h 给兔眼打分。

[0231] 1.2 结膜炎病变评分标准:

[0232] 血管正常 0 分;血管充血呈鲜红色,轻微水肿,少量分泌物,1 分;血管充血呈紫红色,血管不易辨析,明显水肿,部分眼睑外翻,分泌物使眼睑和睫毛潮湿或粘着,2 分;弥漫性充血呈紫色,水肿至眼睑近闭合,分泌物使整个眼睑潮湿或粘着,3 分。

[0233] 1.3 统计学分析,所有数据均以  $\bar{X} \pm s$  表示,采用两样本均数比较的 t 检验。具体数据见表 3

[0234]

表 3: 刺激性结膜炎治疗后不同时间评分

组别	给药前 分级	1d	2d	3d	4d	5d	6d	7d
A 组左眼	2.7±0.48	1.4±0.52	1.1±0.32	0.8±0.63	0.7±0.48	0.5±0.71	0.2±0.52	0.1±0.31
A 组右眼	2.8±0.42	2.7±0.48	2.7±0.48	2.6±0.52	2.8±0.42	2.7±0.48	2.6±0.52	2.6±0.52
B 组左眼	2.8±0.42	1.5±0.52	1.4±0.42	1.1±0.32	0.9±0.57	0.7±0.48	0.5±0.52	0.3±0.48
B 组右眼	2.7±0.48	2.6±0.52	2.7±0.48	2.7±0.48	2.6±0.52	2.6±0.52	2.7±0.48	2.6±0.52
C 组左眼	2.7±0.48	1.6±0.52	1.4±0.42	1.0±0.47	0.8±0.42	0.7±0.48	0.3±0.48	0.2±0.42
C 组右眼	2.8±0.42	2.8±0.42	2.7±0.48	2.8±0.42	2.7±0.53	2.7±0.53	2.8±0.42	2.6±0.52
D 组左眼	2.8±0.42	1.5±0.52	1.3±0.48	1.0±0.47	0.9±0.57	0.7±0.48	0.7±0.48	0.3±0.48
D 组右眼	2.8±0.42	2.8±0.42	2.9±0.32	2.8±0.42	2.8±0.42	2.6±0.52	2.7±0.48	2.7±0.48

[0235] 与仅滴入生理盐水的与右眼每日治疗效果评分相比,各实验组的左眼的相应天的治疗效果评分两两比较具显著性 ( $P < 0.05$ ),说明本发明提供的药物组合物在治疗眼部炎症时有明显疗效,而 A-D 组的左眼每日治疗效果评分两两比较不具有显著性,且与市售的醋酸泼尼松龙滴眼液相比,不具有显著性,说明氨基磺基苯基磺酸酯的引入,对糖皮质激素本身的眼部抗炎效果并无不良影响。

[0236] 2. 采用正常兔眼眼压变化对比实验 (E 组和 F 组)

[0237] E 组左眼:采用制剂实施例 4-1 制得的(有效成分含量微调为  $2.48 \mu\text{mol/ml}$ ),滴眼液 B

[0238] F 组左眼:采用醋酸泼尼松龙滴眼液 5ml:50mg ( $2.48 \mu\text{mol/ml}$ ),商品名:百力特(眼力健(杭州)制药有限公司生产)

[0239] 2.1 给药

[0240] 新西兰大白兔,体重 ( $2.5 \pm 0.2$ ) kg,雌雄兼用,测得基础眼压为 ( $15.96 \pm 0.71$ ) mmHg 后,随机分为 E 组和 F 组,每组 10 只,E 组白兔左眼滴入滴眼液 B,每 4h 滴一次,每次 2 滴,右眼在每次左眼给药时同时滴入 0.9% 生理盐水作为对照, F 组白兔左眼滴入所述醋酸泼尼松龙滴眼液,右眼在每次左眼给药同时滴入 0.9% 生理盐水作为对照,持续 7d。在第 7 日最后一次给药后 2h 测眼压,结果见表 4

[0241]

表 4: 给药前后眼压对比情况表

	E 组左眼	E 组右眼	F 组左眼	F 右眼
给药前眼压/mmHg	16.02±0.56	15.94±0.52	16.12±0.60	16.23±0.69
7d 后/mmHg	16.11±0.61	15.92±0.48	20.64±0.89	16.02±0.71

[0242] 通过表 4 数据表明,在采用滴眼液 B 的 E 组白兔左眼给药前与给药 7 日后的眼压相比不具有显著性差异,而单纯采用醋酸泼尼松龙滴眼液的 F 组白兔左眼给药前与给药 7 日后的眼压相比具有显著性差异 ( $P < 0.05$ )。本发明提供的式 (II) 化合物,通过对糖皮



质激素结构的改造,在保持了相同的抗炎效果的同时,成功的降低了其用于眼部炎症治疗时致眼压升高的副作用。