

中图分类号: R965 文献标志码: A 文章编号: 1006-4931(2024)08-0036-03
doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2024.08.010



无防腐剂复方托吡卡胺滴眼液的兔散瞳效果实验

张志刚, 赵寅, 盛小莉, 吴文娟, 郑炜[△]

(汇禹远和 <海南> 药业有限公司, 海南 澄迈 571900)

摘要:目的 探讨无防腐剂复方托吡卡胺滴眼液对实验兔的散瞳效果。方法 取实验兔30只,按体质量随机分为空白对照组(等体积0.9%氯化钠注射液),参比制剂组[参比制剂(规格为每瓶10 mL),50 μ L],受试制剂组[受试制剂(无防腐剂,规格为每瓶0.4 mL),50 μ L],各10只。各组实验兔双眼均分别给予相应药物或0.9%氯化钠注射液1次。分别于给药前及给药后0.25,0.5,1,2,4,8,12,24 h检测实验兔的双眼瞳孔最大直径,计算给药前后的最大直径差。测量双眼正向(0°、90°)及斜向(45°、135°)的轴线直径,计算瞳孔面积。结果 与空白对照组比较,受试制剂组与参比制剂组实验兔给药后除24 h外其余时间点的瞳孔最大直径差均显著增大,且参比制剂组给药后各时间点、受试制剂组除给药后24 h外其余各时间点实验兔的瞳孔面积均显著增大($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$);受试制剂组实验兔给药后各时间点的瞳孔最大直径差和瞳孔面积与参比制剂组比较均无显著差异($P > 0.05$)。结论 复方托吡卡胺滴眼液受试制剂与参比制剂对实验兔的散瞳效果基本一致。

关键词: 复方托吡卡胺滴眼液;散瞳;实验兔;参比制剂;受试制剂;防腐剂;瞳孔直径;瞳孔面积

Experimental Study on Mydriatic Effect of Tropicamide Phenylephrine Eye Drops Without Preservative on Rabbits

ZHANG Zhigang, ZHAO Yin, SHENG Xiaoli, WU Wenjuan, ZHENG Wei

(Com - Visionary <Hainan> Pharmaceutical Co., Ltd., Chengmai, Hainan, China 571900)

Abstract: Objective To investigate the mydriatic effect of Tropicamide Phenylephrine Eye Drops without preservative on experimental rabbits. **Methods** Thirty experimental rabbits were selected and randomly divided into the blank control group (equal volume of 0.9% Sodium Chloride Injection), the reference preparation group [reference preparation (specification: 10 mL per bottle), 50 μ L], the test preparation group [commercial test preparation (without preservative, specification: 0.4 mL per bottle), 50 μ L], with 10 rabbits in each group. The experimental rabbits in each group were given corresponding drug or 0.9% Sodium Chloride Injection once. Before and after administration of 0.25, 0.5, 1, 2, 4, 8, 12, 24 h, the maximum diameter of the pupils in both eyes of the experimental rabbits was measured, the difference in maximum diameter before and after administration was calculated; the positive (0°, 90°) and oblique (45°, 135°) axial diameters of both eyes were measured, and the pupil area of the experimental rabbits was calculated. **Results** Compared with those in the blank control group, the difference in maximum pupil diameter in the test and the reference preparation groups at all time points except 24 h after administration significantly increased, the pupil area in the reference preparation group at all time points and in the test preparation group at all time points except 24 h after administration significantly increased ($P < 0.05$ or $P < 0.01$). The difference in the maximum pupil diameter and pupil area in the test preparation group at all time points after administration were similar to those in the reference preparation group ($P > 0.05$).

Conclusion The test and reference Tropicamide Phenylephrine Eye Drops have similar mydriatic effects on experimental rabbits.

Key words: Tropicamide Phenylephrine Eye Drops; mydriasis; experimental rabbit; reference preparation; test preparation; preservative; pupil diameter; pupil area

屈光不正正是影响视力发育的重要因素,屈光检查前一般需散瞳验光。复方托吡卡胺滴眼液含托吡卡胺与盐酸去氧肾上腺素,临床主要用于以诊断及治疗为目的的散瞳及调节麻痹,其作用迅速,药效维持时间短^[1];且可联合其他药物治疗假性近视,能有效改善视力和眼调节幅度^[2]。复方托吡卡胺滴眼液(商品名美多丽,即参比制剂)含防腐剂苯扎氯铵,长期使用可引起变态反应性结膜炎、视力减退、接触性皮炎等不良反

应^[3]。本研究中对分析不含防腐剂的复方托吡卡胺滴眼液(受试制剂)与参比制剂对实验兔的散瞳效果,为评价二者药物效应动力学(简称药效学)的一致性提供参考。现报道如下。

1 材料与方法

1.1 仪器、试药与动物

仪器:HL-GTC型兔瞳孔尺(北京合力科创科技发展有限公司);ES-8000H型电子天平(长沙湘平科技

第一作者:张志刚,男,硕士研究生,工程师,研究方向为仿制药开发,(电子信箱)416346711@qq.com。

[△]通信作者:郑炜,男,博士研究生,高级工程师,研究方向为仿制药开发,(电子信箱)zway_28@163.com。

发展有限公司,精度为 0.1 g);KJ5S1 型手持裂隙灯显微镜(苏州康捷医疗股份有限公司)。

试药:受试制剂(天津金耀集团河北永光制药有限公司,规格为每瓶 0.4 mL:托吡卡胺 2 mg:盐酸去氧肾上腺素 2 mg,批号为 Y0542301);参比制剂(Santen Pharmaceutical Co., Ltd. Shiga Plant, 规格为每瓶 10 mL:托吡卡胺 50 mg:盐酸去氧肾上腺素 50 mg,批号为 MP2250);0.9% 氯化钠注射液(湖南康源制药有限公司,批号为 22101901D)。

动物:普通级新西兰兔,雌雄各半,体质量 2.4~3.4 kg,购于湖南太平生物科技有限公司,实验动物生产许可证号 SCXK(湘)2020-0005,实验动物质量合格证号 430730231100024282,饲养于湖南普瑞玛药物研究中心有限公司的普通环境动物实验室 E 区,实验动物使用许可证号 SYXK(湘)2020-0015。本研究经湖南普瑞玛药物研究中心有限公司实验动物管理伦理委员会批准[审批号 IACUC-2023(2)004]。

1.2 分组与给药

取实验兔 30 只,按体质量随机分为空白对照组(予等体积 0.9% 氯化钠注射液),参比制剂组(予参比制剂 50 μ L),受试制剂组(予受试制剂 50 μ L),各 10 只。各组实验兔单眼均予相应药物或 0.9% 氯化钠注射液 1 次。

1.3 观察指标

分别于给药后 0(即给药前),0.25,0.5,1,2,4,8,12,24 h 采用兔瞳孔尺检测实验兔的双眼瞳孔最大直径^[4],计算给药前后的最大直径差;测量双眼正向(0°、90°)的轴线直径 A_1 和 B_1 及斜向(45°、135°)的轴线直径 A_2 和 B_2 ,通过公式 $S = \pi(A_1 \times B_1 + A_2 \times B_2) / 8$ 计算瞳孔面积^[5]。

1.4 统计学处理

采用 SPSS 23.0 统计学软件分析。计量资料行正态性和方差齐性检验。若满足正态性,则采用单因素方差分析,并根据方差齐性情况行 LSD + Dunnet - t 检验或 Tamhane's T2 检验;若不满足正态性,则行 Kruskal - Wallis 检验和 Mann - Whitney U 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

与空白对照组比较,参比制剂组与受试制剂组实验兔给药后除 24 h 外其余时间点的瞳孔最大直径差均显著增大($P < 0.01$),给药后 24 h 基本恢复正常;参比制剂组给药后各时间点、受试制剂组实验兔给药后除 24 h 外的其余时间点瞳孔面积均显著增大($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。与参比制剂组比较,受试制剂组实验兔给药后各时间点的瞳孔最大直径差及瞳孔面积均无显著差异($P > 0.05$)。详见表 1、图 1。

表 1 各组实验兔瞳孔最大直径差及面积比较($\bar{X} \pm s, n = 20$)

Tab. 1 Comparison of difference in maximum pupil diameter and pupil area in each group ($\bar{X} \pm s, n = 20$)

给药后 时间点	瞳孔最大直径差(mm)			瞳孔面积(mm ²)		
	空白对照组	参比制剂组	受试制剂组	空白对照组	参比制剂组	受试制剂组
0 h				22.9 $\pm$ 3.9	22.7 $\pm$ 2.5	22.3 $\pm$ 2.8
0.25 h	0.0 $\pm$ 0.8	2.6 $\pm$ 0.9**	2.4 $\pm$ 0.7**	22.5 $\pm$ 4.3	45.8 $\pm$ 4.8**	43.5 $\pm$ 5.0**
0.5 h	0.1 $\pm$ 0.6	2.8 $\pm$ 0.8**	2.7 $\pm$ 0.7**	22.3 $\pm$ 4.3	47.0 $\pm$ 6.8**	44.6 $\pm$ 5.6**
1 h	0.2 $\pm$ 0.8	3.5 $\pm$ 0.8**	3.3 $\pm$ 1.0**	22.7 $\pm$ 3.5	53.0 $\pm$ 7.6**	48.4 $\pm$ 6.8**
2 h	0.3 $\pm$ 0.7	2.8 $\pm$ 0.9**	3.0 $\pm$ 1.2**	23.1 $\pm$ 4.1	46.1 $\pm$ 8.9**	47.4 $\pm$ 8.9**
4 h	0.2 $\pm$ 0.5	2.6 $\pm$ 0.7**	2.5 $\pm$ 0.8**	22.3 $\pm$ 3.3	43.8 $\pm$ 7.2**	44.0 $\pm$ 6.3**
8 h	0.1 $\pm$ 0.7	2.1 $\pm$ 0.5**	2.0 $\pm$ 0.9**	22.1 $\pm$ 4.8	38.6 $\pm$ 4.4**	38.2 $\pm$ 9.1**
12 h	0.1 $\pm$ 0.8	1.4 $\pm$ 0.7**	1.5 $\pm$ 0.8**	22.2 $\pm$ 3.8	31.4 $\pm$ 7.0**	30.1 $\pm$ 5.1**
24 h	0.1 $\pm$ 0.6	0.3 $\pm$ 0.9	0.4 $\pm$ 0.8	20.9 $\pm$ 4.2	24.3 $\pm$ 4.3*	23.5 $\pm$ 4.4

注:与空白对照组比较,* $P < 0.05$,** $P < 0.01$ 。

Note: Compared with those in the blank control group,* $P < 0.05$,** $P < 0.01$.

3 讨论

近年来,近视发病率逐渐升高,且低龄化趋势明显^[6-10]。矫正屈光不正的方法包括佩戴框架眼镜、角膜塑形镜、软性角膜接触镜等,但效果依赖于屈光检查的精准度^[11-12]。散瞳是眼科手术前及屈光检查前的重要准备工作,会直接影响手术质量;在临床实践中,部分患者的术前散瞳效果欠佳,一定程度上增加了手术风险^[13],故需根据患者的病情,科学选择合适的散瞳药物。与硫酸阿托品滴眼液、盐酸环喷托酯滴眼液等散瞳药物相比,复方托吡卡胺起效迅速、恢复快,但参比制剂含防腐剂,长期使用会引起眼表不良反应^[14-15],故需开发不含防腐剂且与参比制剂等效的散瞳药物。

本研究中,受试制剂不含防腐剂,装量由 10 mL 调为 0.4 mL,可避免多人多次使用,降低眼用制剂反复开启带来的微生物污染风险。结果表明,与空白对照组比较,受试制剂组与参比制剂组实验兔给药后除 24 h 外其余时间点的瞳孔最大直径差均显著增大,且参比制剂组给药后各时间点、受试制剂组除给药后 24 h 外的其余时间点的瞳孔面积均显著增大;散瞳起效时间均为给药后 0.25 h,药效均在给药后 1 h 达峰值,且瞳孔面积在该时间点的差异不显著($P = 0.085$);受试制剂组给药后各时间点的瞳孔最大直径差和瞳孔面积与参比制剂组比较均无显著差异。

综上所述,复方托吡卡胺滴眼液受试制剂与参比制剂均能发挥增大实验兔的瞳孔最大直径差和瞳孔面积的作用,表明二者的散瞳效果基本一致,可为其药效学研究提供数据支持。

参考文献

[1] 赵晓霞. 复方托吡卡胺与硫酸阿托品用于远视眼儿童散瞳

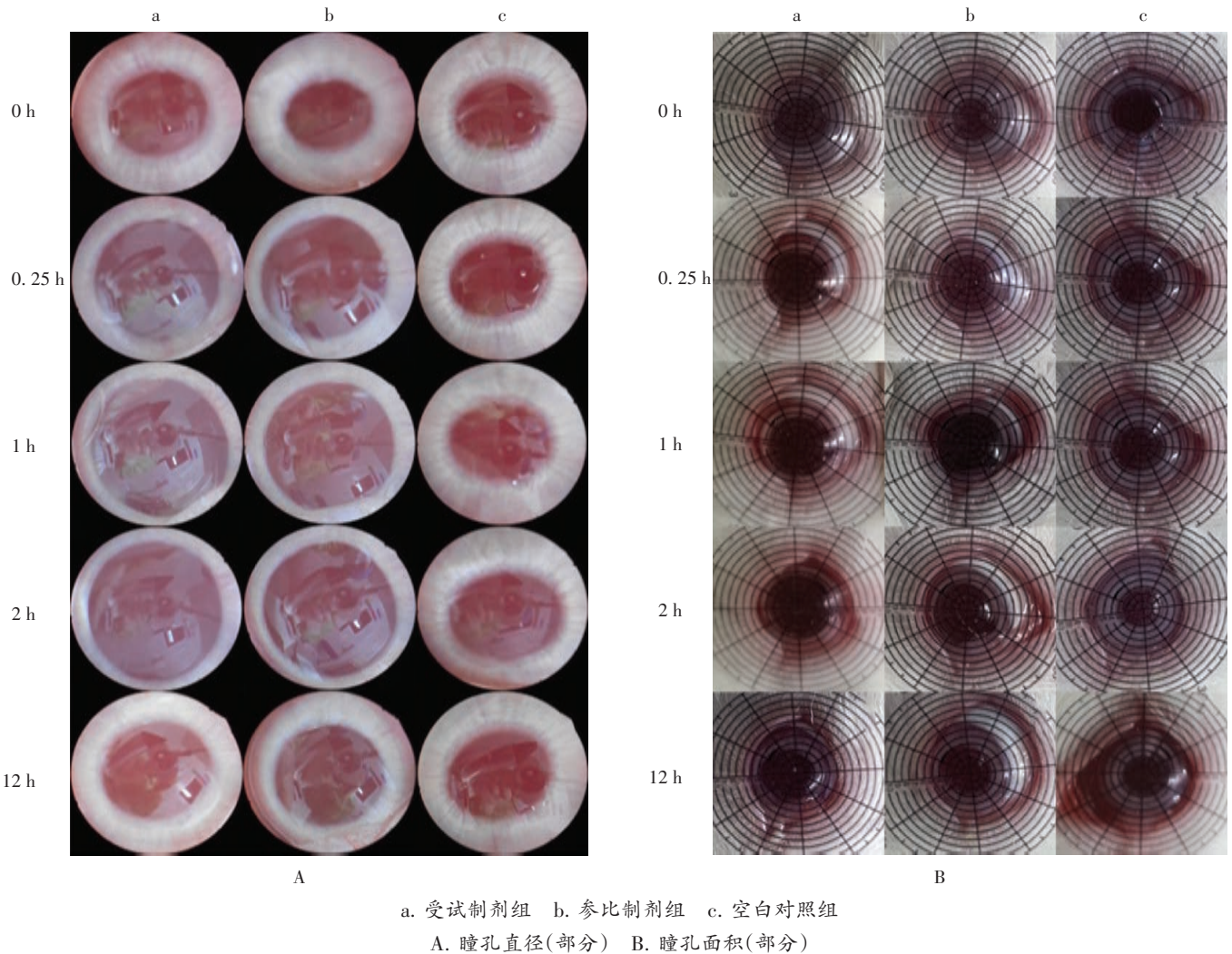


图1 实验兔瞳孔

a. Test preparation group b. Reference preparation group c. Blank control group
A. Pupil diameter (partial) B. Pupil area (partial)

Fig. 1 Pupils of experimental rabbits

验光的效果比较[J]. 中国药业, 2012, 21(Z1): 24.

[2] 尹红. 复方叶黄素充液胶囊联合复方托吡卡胺滴眼液治疗假性近视 44 例[J]. 中国药业, 2015, 24(3): 77-78.

[3] 杨龙华, 宿洁, 陈涛, 等. 高效液相色谱法测定复方混悬滴眼液中苯扎氯铵含量[J]. 中国药业, 2016, 25(2): 70-72.

[4] 陈妍鹏, 顾婕, 袁沅, 等. 术后早期散瞳对 DR 合并白内障患者眼部血流动力学的影响及散瞳后瞳孔直径达标的相关因素分析[J]. 现代生物医学进展, 2022, 22(18): 3544-3548.

[5] 闫爱民, 邱旭, 彭凯, 等. 普拉洛芬联合美多丽在增生性糖尿病视网膜病变玻璃体切割手术中对瞳孔大小的影响[J]. 中国临床新医学, 2021, 14(11): 1120-1123.

[6] LEO SW. Current approaches to myopia control[J]. Curr Opin Ophthalmol, 2017, 28(3): 267-275.

[7] XIE PX, GUO X. Chinese Experiences on Orthokeratology[J]. Eye Contact Lens, 2016, 42(1): 43-47.

[8] WU PC, HUANG HM, YU HJ, et al. Epidemiology of myopia[J]. Asia Pac J Ophthalmol (Phila), 2016, 5(6): 386-392.

[9] 董彦会. 2000—2050 年全球近视和高度近视的患病率及趋势研究[J]. 中华预防医学杂志, 2017, 51(4): 294.

[10] 董彦会, 刘慧彬, 王政和, 等. 中国 2005—2014 年 7~18 岁汉族儿童青少年近视现状和增长速度趋势分析[J]. 中华流行病学杂志: 电子版, 2017, 38(5): 583-587.

[11] 褚仁远, 瞿小妹. 应该大力加强对“医学验光”的研究与实施[J]. 眼视光学杂志, 2008, 10(6): 401-402.

[12] 白大勇. 屈光不正检测方法 & 验光策略规范化的研究进展[J]. 中华眼科医学杂志: 电子版, 2014, 4(4): 229-231.

[13] 董佩芳, 陈伟娟, 孙静, 等. 术前不同体位滴入散瞳药对老年性白内障患者散瞳效果的影响[J]. 中华护理杂志, 2012, 47(7): 611-613.

[14] GUO Y, SATPATHY M, WILSON G, et al. Benzalkonium chloride induces dephosphorylation of Myosin light chain in cultured corneal epithelial cells[J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2007, 48(5): 2001-2008.

[15] DART J. Corneal toxicity: the epithelium and stroma in iatrogenic and factitious disease[J]. Eye, 2003, 17(8): 886-892.

(收稿日期: 2023-05-18; 修回日期: 2023-10-19)