



滴眼剂

的开发和生产

DIYANJI DE KAIFA HE SHENGCHAN

高原 高鸿慈 编著
宁黎丽 主审



化学工业出版社
生物·医药出版分社



滴眼剂

的开发和生产

DIYANJI DE KAIFA HE SHENGCHAN

高原 高鸿慈 编著

宁黎丽 主审



化学工业出版社

生物·医药出版分社

·北京·

本书是介绍滴眼剂研究和生产的专著。主要介绍了滴眼剂生产的 GMP 要求、生产工艺、新产品的研发、质量监控、生产验证、眼内药动学与眼用制剂的研究进展等方面内容。书中详细介绍了 80 多种滴眼剂的处方、制法、质量控制等内容,对于相关研究人员实际工作具有很强的指导性。同时附录中收录了常用药物冰点下降、氯化钠当量及等渗表等内容。

本书可供药物制剂研发人员、医院制剂室、医药院校师生及科研部门参考使用。

图书在版编目 (CIP) 数据

滴眼剂的开发和生产/高原、高鸿慈编著. —北京:化学工业出版社, 2008.10

ISBN 978-7-122-03649-0

I. 滴… II. ①高…②高… III. 眼病-药剂-生产工艺
IV. TQ460.6

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2008) 第 138999 号

责任编辑: 陈燕杰

装帧设计: 周 遥

责任校对: 郑 捷

出版发行: 化学工业出版社 生物·医药出版分社 (北京市东城区青年湖南街 13 号 邮政编码 100011)

印 刷: 北京市振南印刷有限责任公司

装 订: 三河市宇新装订厂

787mm×1092mm 1/16 印张 23½ 字数 624 千字 2009 年 4 月北京第 1 版第 1 次印刷

购书咨询: 010-64518888 (传真: 010-64519686) 售后服务: 010-64518899

网 址: <http://www.cip.com.cn>

凡购买本书,如有缺损质量问题,本社销售中心负责调换。

定 价: 75.00 元

版权所有 违者必究

前言

眼睛是人类感知世界的窗口，它是一个极其敏感而又娇嫩的器官，所以，对于预防、诊断、治疗眼科疾病的眼用制剂，在安全性、有效性、稳定性方面都应更高的要求，可以说对“三性”的要求不亚于注射剂的要求。

我国是一个眼科疾病高发病率的國家，两周发病率为 1.7% 左右，每半个月，全国求医的眼疾患者就有近 200 万人次。目前，眼科用药主要是滴眼剂，它具有价格低廉、病人易于接受、容易配制等优点，所以滴眼剂应用十分广泛，大约占整个眼用制剂的 70%。

《中华人民共和国药典》2005 年版（二部）（以下简称《中国药典》）附录眼用制剂通则中，将眼用制剂定为无菌制剂并分为三大类（药典一部、三部各分为两类），即液体制剂（滴眼剂、洗眼剂、眼内注射剂）、眼用半固体制剂（眼膏剂、眼用乳膏剂、眼用凝胶剂）、眼用固体制剂（眼膜剂、眼丸剂、眼内插入剂）。其中，液体制剂中的滴眼剂，在预防和治疗眼科疾病时使用频率最高。因此，本书主要介绍滴眼剂（溶液型和混悬型）的生产工艺、质量控制、研制开发等方面内容，供药厂、医院制剂及科研部门参考使用。

本书中收载的药厂、医院制剂的滴眼剂处方，主要是为了进行学术交流。因为新辅料、新工艺、新技术不断问世，处方可能在不断地变更，即便是《中国药典》规定的滴眼剂，各药厂的配方、制造工艺等也不可能完全一样。因此，在每一个处方下面列出了一些文献，供读者参考。另外，受处方、工艺保密和专利所限，处方的收载可能不很全面，有些处方是来源于文献，真正采用时，还需要反复进行科学试验，对其进行补充和改进。

收载的滴眼剂处方主要是化学类药物和少量中药的滴眼剂的处方，对生物制品滴眼剂没有收载。有些处方可能会被认为太古老了，如肾上腺素、四环素、土霉素等眼用制剂，尽管 2005 年版《中国药典》和《中国医院制剂规范》没有收载这些品种，但是因为它们疗效确切，国外药典如第 30 版《美国药典》（2007 年）仍有收载，所以本书也予以收载，供读者参考。

国家环保总局和国家质监总局 2007 年 10 月 23 日公开征求各界对《制药工业水污染物排放标准》的意见，此为国家首次发布强制性的制药工业污水排放标准。本书附录中介绍了“制药工业水排放标准”。

本书尽可能采用 1993 年 12 月由原国家技术监督局发布的国家标准，这是一套强制性国家标准，也是《中华人民共和国法定计量单位》的具体应用形式，下表中列出主要的几个量和单位，与 2005 年版《中国药典》用法不同。

法定计量单位	非法定计量单位	国家标准编号
质量浓度/(g/L)	%(g/ml)	GB 3102.8—93
体积分数/%	%(ml/ml)	GB 3102.8—93
质量分数/%	%(g/g)	GB 3102.8—93
渗透质量摩尔浓度/(mol/kg)	渗透压摩尔浓度/(osmol/kg)	SI
光密度 D	吸光度、吸收度 A	GB 3102.6—93
比吸收系数 E	吸收系数 E	
光谱透射比	透光率	
体积流量/(ml/min)	流速/(ml/min)	GB 3102.7—93
pH	pH 值	GB 3102.8—93
渗透质量摩尔浓度比	毫渗透压摩尔浓度比	SI

由于编者水平有限，时间仓促，不妥之处，敬请读者不吝指正。

编 者
2008 年 12 月

目 录

第一章 绪论	1
第一节 概述	1
第二节 眼用制剂的分类	2
一、眼用液体制剂	3
二、眼用半固体制剂	3
三、眼用固体制剂	3
第三节 滴眼剂的质量要求	4
一、pH	4
二、渗透压	4
三、无菌	4
四、黏度	4
五、不溶性异物	5
六、稳定性	5
第二章 滴眼剂生产的 GMP 要求	6
第一节 厂房	6
一、厂房的分区	7
二、厂房的布局	7
三、车间内部通道布局	7
四、净化概念与洁净室（区）布局	8
第二节 设备	13
一、传动设备	13
二、管道	13
三、给水排水装置	14
四、眼用制剂生产车间（室）的常用设备	14
第三节 人员	14
一、培训内容	15
二、培训考核	15
三、培训管理	16
第四节 生产管理	16
一、配制工序	16
二、洗瓶工序	16
三、灌装	16
四、灭菌工序	17
五、可见异物检查工序	17

六、包装工序	17
第五节 质量管理	17
一、质量标准	17
二、质量检验	18
三、质量控制	18
第三章 滴眼剂生产工艺	20
第一节 工艺流程和生产工序	20
一、工艺流程	20
二、生产工序	20
第二节 制药工艺用水	21
一、原水的预处理	21
二、制药工艺用水的制备	23
三、制药用水的输送与贮存	37
四、制药工艺用水的质量要求	39
五、制药工艺用水的管理	41
第三节 生产用油	42
一、大豆油质量标准	42
二、大豆油的精制	42
第四节 附加剂	43
一、渗透压调节剂	43
二、pH 调节剂	49
三、抑菌剂	52
四、抗氧剂	58
五、金属离子螯合剂	59
六、增黏剂	59
七、增溶剂	62
八、絮凝剂与反絮凝剂	64
九、清凉剂	64
第五节 包装材料及质量要求与控制	65
一、物理化学试验	66
二、生物学试验	66
第六节 容器的洗涤	67
一、滴眼瓶的洗涤	67
二、滴眼瓶附件的洗涤	67
三、安瓿的洗涤	68
第七节 滴眼剂的配制	68
一、原辅料的质量要求	68
二、投料量的计算	69
三、称量	69
四、配制	70
五、半成品检验	71
第八节 滴眼剂的过滤	71

一、影响滤过的因素	71
二、滤器的种类与选择	72
三、滤过装置	77
第九节 滴眼剂的灌装与封口	78
一、减压灌装	78
二、手工灌装	79
三、全自动灌装联合机组	79
四、封口	79
第十节 滴眼剂的灭菌	80
一、煮沸灭菌	80
二、流通蒸汽灭菌	80
三、热压灭菌	80
四、紫外线灭菌	81
五、辐射灭菌	82
六、微波灭菌	82
七、气体灭菌	82
八、干热灭菌	83
九、外用杀菌剂	84
十、无菌操作法	84
第十一节 可见异物检查与包装	85
一、可见异物的检查	85
二、包装	86
 第四章 滴眼剂生产实例与注解	87
第一节 抗感染类药物	87
一、抗生素类	87
氯霉素滴眼液 (89)、盐酸金霉素滴眼液 (92)、乳糖酸红霉素滴眼液 (94)、硫酸庆大霉素滴眼液 (95)、硫酸卡那霉素滴眼液 (96)、盐酸林可霉素滴眼液 (97)、硫酸新霉素滴眼液 (98)、复方硫酸新霉素滴眼液 (100)、盐酸土霉素滴眼液 (102)、硫酸多黏菌素 B 滴眼液 (103)、利福平滴眼液 (105)、硫酸链霉素滴眼液 (107)、盐酸四环素滴眼液 (108)、妥布霉素滴眼液 (110)、复方妥布霉素滴眼液 (112)、溶菌酶滴眼液 (114)	
二、喹诺酮类	116
盐酸环丙沙星滴眼液 (116)、依诺沙星滴眼液 (118)、氟罗沙星滴眼液 (120)、加替沙星滴眼液 (121)、诺氟沙星滴眼液 (122)、氧氟沙星滴眼液 (124)	
三、磺胺类及抗真菌药	127
磺胺醋酸钠滴眼液 (127)、酮康唑滴眼液 (129)、氟康唑滴眼液 (130)	
四、抗病毒药	132
阿昔洛韦滴眼液 (132)、盐酸阿糖胞苷滴眼液 (134)、酞丁安滴眼液 (135)、盐酸羟苄唑滴眼液 (136)、碘苷滴眼液 (疱疹净滴眼液) (137)、盐酸吗啉胍滴眼液 (138)、利巴韦林滴眼液 (139)	
第二节 青光眼用药	141
肾上腺素滴眼液 (141)、盐酸倍他洛尔滴眼液 (143)、盐酸卡替洛尔滴眼液 (144)、盐酸可乐定滴眼液 (146)、盐酸地匹福林滴眼液 (147)、水杨酸毒扁豆碱滴眼液 (依色林滴眼液) (148)、硝酸毛果芸香碱滴眼液 (150)、盐酸普萘洛尔滴眼液 (152)、马来酸噻吗洛尔滴眼液 (153)、维生素 C 滴眼液 (154)	
第三节 其他类	155

氢溴酸山莨菪碱滴眼液 (155)、硫酸阿托品滴眼液 (157)、氢溴酸后马托品滴眼液 (159)、盐酸去氧肾上腺素滴眼液 (新福林滴眼液) (161)、托吡卡胺滴眼液 (162)、盐酸可卡因滴眼液 (163)、盐酸丁卡因滴眼液 (164)、盐酸奥布卡因滴眼液 (166)、醋酸可的松滴眼液 (167)、地塞米松磷酸钠滴眼液 (169)、醋酸氢化可的松滴眼液 (171)、双氯芬酸钠滴眼液 (173)、吲哚美辛滴眼液 (175)、布洛芬滴眼液 (176)、复方门冬维甘滴眼液 (177)、氧氟化汞滴眼液 (179)、羟苯乙酯氯化钠溶液 (180)、硼酸洗眼液 (180)、荧光素钠滴眼液 (181)、牛磺酸滴眼液 (183)、硫酸锌滴眼液 (184)、复方硫酸锌滴眼液 (185)、盐酸乙基吗啡滴眼液 (盐酸狄奥宁滴眼液) (186)、硝酸银滴眼液 (187)、弱蛋白银滴眼液 (188)、依地酸二钠滴眼液 (189)、碘化钾滴眼液 (190)、复方碘化钾滴眼液 (191)、盐酸萘甲唑林滴眼液 (192)、富马酸酮替芬滴眼液 (193)、萘敏维滴眼液 (195)、色甘酸钠滴眼液 (196)、人工泪滴眼液 (197)、复方氯化钠滴眼液 (199)、塞替派滴眼液 (200)、苻达赖氨酸滴眼液 (201)、法可林滴眼液 (202)、近视明滴眼液 (203)、鱼腥草滴眼液 (204)、千里光滴眼液 (206)、藤菊蓝滴眼液 (207)、熊胆粉滴眼液 (208)、复方熊胆滴眼液 (210)、莪术油滴眼液 (211)、珍视明滴眼液 (213)

第五章 滴眼剂新产品的研发	215
第一节 QbD 的理念	215
第二节 研发新滴眼剂的设计原则	216
一、安全性与顺应性	216
二、有效性	216
三、可控性	216
四、稳定性	216
五、其他	216
第三节 处方设计前的研究工作	216
一、文献检索方法	217
二、药物的理化性质测定	219
第四节 滴眼剂处方优化设计	222
一、析因设计	222
二、正交设计法	223
三、均匀设计法	223
四、星点设计法	223
五、单纯形优化法	223
第五节 滴眼剂处方和工艺筛选	224
一、药物的配伍与相容性	224
二、缓冲溶液的选择	224
三、合适的渗透压	224
四、黏度的调节	224
五、pH 的拟定	225
六、选择抗氧化剂	225
七、抑菌剂的选择	225
第六节 从实验室研究到中试生产	225
一、实验室研究阶段	225
二、小量试制阶段	225
三、中试生产阶段	226
第七节 工艺参数验证	226
第八节 稳定性试验	227

一、影响因素试验	227
二、加速试验	228
三、长期试验	229
四、眼用原料药及滴眼剂稳定性重点考察项目	229
五、有效期的统计分析	229
六、稳定性其他试验方法	230
七、滴眼剂开发过程中药物系统稳定性研究	234
第九节 滴眼剂的刺激性试验	234
一、试验给药方案应与临床用药方案一致	234
二、应合理设置观察时间	235
三、应设置对照组	235
四、保证受试药品浓度同申报浓度一致	235
五、适当的观察方法和观察指标	235
附：化学药物刺激性、过敏性和溶血性研究技术指导原则	235
一、眼刺激性试验	235
二、眼刺激性试验方法	236
第十节 滴眼用新药的临床研究	237
一、新药的概念	237
二、临床研究的目的	237
三、眼用新药临床研究前的准备	237
四、新药的临床试验分期	238
第十一节 滴眼剂申报注册	239
第十二节 人工泪液研发的实例	239
一、人工泪液的调研	239
二、治疗干眼病制剂的常用成分	244
三、处方与工艺设计	245
四、稳定性与安全性试验	246
五、拟定质量标准	246
六、小量试制	246
七、中试生产	247
八、申报注册	247
九、投产报批	247
十、投产结果	247
第六章 眼内药动学与眼用制剂的研究进展	248
第一节 滴眼剂的 ADME 过程与生物利用度	248
一、眼内药物的吸收	249
二、药物的分布	252
三、药物的消除	253
四、前体药物与软药	253
第二节 影响生物利用度的因素	254
一、pH 与生物利用度	254
二、渗透浓度与生物利用度	254

三、黏度、生物黏附特性与生物利用度	254
四、界面张力与生物利用度	255
五、促透剂与生物利用度	255
六、混悬型药物的粒子径与生物利用度	255
七、其他因素影响生物利用度	255
第三节 眼内药物浓度测定法	256
一、泪容及泪液中药物浓度的测定	256
二、玻璃体中药物浓度的测定	257
三、角膜内药物含量测定	257
四、血药浓度测定	257
五、房水中药物测定	257
六、房水、虹膜-睫状体中药物测定	257
七、房水、玻璃体、视网膜、脉络膜中药物测定	258
八、瞳孔大小的测定	258
第四节 滴眼剂的药动学	258
一、结膜囊内的药动学	259
二、眼内药动学	260
三、药效反应与眼内药动学	262
第五节 眼用制剂的研究进展	264
一、眼用凝胶	265
二、乳液	267
三、胶体分散系	268
四、微粒制剂	272
五、缓释滴眼剂	274
六、眼用植入剂	275
七、展望	277
第七章 滴眼剂的质量监控	279
第一节 等渗标度的测定	279
一、渗透压力	279
二、渗透压力与渗透浓度	279
三、质量摩尔浓度的测定	280
四、等渗标度的判定	281
第二节 黏度测定法	281
一、黏度的定义与类型	281
二、黏度的单位	282
三、黏度的测定	283
第三节 pH 测定法	287
一、定义	287
二、测定原理	288
三、测定方法	289
第四节 可见异物检查法	290
一、灯检法	291

二、光散射法	292
第五节 粒度检查法	293
一、仪器与用具	293
二、操作方法	293
第六节 沉降容积比检查法	294
一、仪器与用具	294
二、操作方法	294
三、结果与判定	294
四、注意事项	294
第七节 重量差异检查法	295
一、仪器与用具	295
二、操作方法	295
三、记录与计算	295
四、结果与判定	295
五、注意事项	295
第八节 装量检查法	295
一、仪器与用具	296
二、操作方法	296
三、记录与计算	296
四、结果与判定	296
第九节 无菌检查及微生物限度检查法	296
一、无菌及微生物限度检查室的环境	296
二、无菌检查用的培养基	297
三、制剂无菌检查及微生物限度检查方法学验证	297
四、无菌检查及微生物限度检查的操作	298
第八章 滴眼剂的生产验证	299
第一节 概述	299
第二节 计量仪器的校准与检验方法的验证	300
一、仪器、仪表的校准与检定	300
二、化学检验方法的验证	303
三、微生物检验的验证	306
第三节 厂房与设施验证	310
一、厂房的验证	310
二、洁净设施的验证	310
三、制药用水系统的验证	313
四、设备验证	314
第四节 生产工艺验证	316
一、灭菌工艺验证	317
二、无菌培养基灌装模拟试验	325
三、配液混合均匀性的确认	327
四、滴眼瓶密闭性和稳定性考察	327
五、使用标签和不干胶标签的验证	327

六、清洁验证.....	328
第五节 再验证.....	330
一、变更时的再验证.....	330
二、定期再验证.....	330
三、异常情况再验证.....	331
第六节 回顾性再验证.....	331
第七节 产品验证与验证文件.....	331
一、产品验证.....	331
二、验证文件.....	331
第八节 滴眼剂验证应注意的一些问题.....	331
附录	332
附录一、常用药物冰点下降、氯化钠当量及等渗表.....	332
附录二、羟苯酯类抑菌剂溶解度表.....	351
附录三、常用抗生素质量与效价关系.....	351
附录四、美国药典、英国药典收载的滴眼剂.....	351
附录五、眼用制剂仪表的计量校准装置.....	354
附录六、移液管及容量瓶的不确定度.....	355
附录七、滴眼剂常用辅料生产厂家及批准文号.....	356
附录八、制药工业水污染物排放标准.....	361
参考文献	362

第一章 绪 论

第一节 概 述

滴眼剂系指由药物与适宜辅料制成的无菌水性或油性澄明溶液、混悬液或乳状液，供滴入的眼用液体制剂，也可将药物以粉末、颗粒、块状或片状形式包装，另备溶剂，在临用前配成澄明溶液或混悬液。

滴眼剂同其他制剂一样，是在临床实践中，不断总结、完善、发展起来的。滴眼剂系局部用药，对眼部具有杀菌、消炎、扩瞳、缩瞳、麻醉等作用。

在《中国药典》、《中国医院制剂规范》及《药剂学》教材中一般表述为“滴眼剂”。随着眼用制剂的快速发展，滴眼剂已不能涵盖眼部用药的实际剂型和使用状况。《中国药典》2005年版首次将“滴眼剂”改为“眼用制剂”，并且《中国药典》2005年版（一部）、（二部）和（三部）均以“眼用制剂”命名，“滴眼剂”只是眼用液体制剂中的一种。本书在眼用液体制剂具体品种命名时，按药典要求称“×××滴眼液”，其他部分仍沿用药剂学中“滴眼剂”这一术语。

滴眼给药是治疗学上一个重要途径，病人易于接受、容易配方和生产，所以应用十分广泛。据统计，我国国内眼科用药的品种已接近80种。

我国眼科疾病发病率比较高，眼科药物使用率已经达到28%。随着人口的增长和老龄化的发展，我国眼科疾病发病率呈上升态势。据统计，我国眼科用药年销售金额，2003年为39亿元，2005年为46亿元，2006年估计已超过50亿元。

眼部给药的药动学研究表明，滴眼剂生物利用度很低，只有1%~10%，如何提高滴眼剂的生物利用度，这是一个具有挑战性的任务。近年来，随着科学技术的进步，滴眼剂的生产技术和新品种也有了长足的发展，已经有了眼用的缓、控释制剂上市，2.5g/L倍他洛尔混悬型滴眼液是倍他洛尔与离子交换树脂结合物，滴眼后泪膜中带正电荷的 Na^+ 使倍他洛尔分子逐渐游离出来而被组织吸收，使药物在眼部作用时间延长，达到缓释、控释的效果，2.5g/L的混悬液即可达到与5.0g/L的溶液相同的疗效。

与国外相比，我国滴眼剂品种比较少，眼用制剂的辅料及生产工艺也比较落后。1985年出版的《美国药典》（USP）第21版及《美国国家处方集》（NF）16版共收载眼用药物制剂94种，是世界各国收载眼用药物制剂最多的一部药典。其中溶液型滴眼剂40种，眼用溶液剂（临用前将药物溶解成溶液状态的滴眼剂）5种，混悬型滴眼剂14种（包括1种临用前加入溶剂而成），合计59种；《中国药典》2005年版第一、二、三部共收载33种滴眼剂，与1985年版《英国药典》相比较，滴眼剂种类相差较大。再看2007年第30版《美国药典》收载的滴眼剂品种，已由21版的59种增加至30版的73种。

中医药是我国的国粹，中药制剂是中医药的重要组成部分。近年来，随着现代药剂学及有关药理学的发展，中药制剂生产实施GMP，新研究手段及现代技术应用于中药制剂的研究和生产，使中药制剂突破了常规制剂的传统观念，使得制剂品种不断发展、工艺技术不断优化、成品质量不断提高。

中药眼用制剂系指以中药为原料制成的用于治疗眼科疾病的各类无菌制剂。中药眼用制剂历史悠久,在各类制剂中独具特色。中药滴眼剂对眼睛刺激较小,使用方便,药效可靠。中药固体眼用制剂,如眼用散剂,多为矿物药,不溶于水,在结膜囊存留时间较长,分布均匀,接触面积大,药物浓度高,疗效显著,具有独到的优点。用于制备中药眼用制剂的中药材来源丰富,已有记载的眼用中药约有 300 余种,主要用于液体眼用制剂,如滴眼剂、洗眼剂;半固体眼用制剂,如眼膏;固体眼用制剂,如眼用膜剂、眼用散剂。

《中国药典》2005 年版(一部)已经收载了一个中药滴眼剂即四味珍珠层冰硼滴眼液(即珍珠明目滴眼液),此滴眼剂组方合理,质量可控,疗效确切。其他如熊胆眼药水、熊胆黄芩滴眼液、麝珠明目滴眼液等中药类眼保健药水近年来发展也较快。另有不少中药滴眼液正在开发研制,有的正在试用于临床,有的已申报了专利。据悉,《中国药典》2010 年版(一部)拟增收“夏天无滴眼液”和“复方熊胆滴眼液”两个品种。还有中药眼用凝胶研制的报道。上述这些,都是根据我国特有的中医理论组方、运用现代药剂学技术研发制成的天然药物滴眼剂,这是我国滴眼剂制造业的优势所在,其他任何国家都无法比拟。

《中国药典》2005 年版(三部)收载了两个生物制品滴眼剂,即重组牛碱性成纤维细胞生长因子滴眼液和重组人干扰素 $\alpha 1b$ 滴眼液,现在又研制出一个一类基因工程新药——重组人表皮生长因子滴眼液,该药活性成分为酵母体系表达的重组人表皮生长因子(rhEGF),经高度纯化后配制成的滴眼剂,可有效促进角膜上皮细胞的再生,已批准投产上市。崔莉等用 pH 7.4 硼酸缓冲溶液溶解重组水蛭素,以 5g/L 依地酸二钠和 5g/L 壳聚糖作为促吸收剂,制备水蛭素滴眼液,考察结果表明,该制剂性质稳定,无刺激性,对硒性及半乳糖性大鼠白内障有显著的防治作用。这说明我国眼用制剂制造行业,也正在加快步伐,赶超科学发达的国家。

对于眼用制剂特别是滴眼剂的生产厂家、医院制剂室和科研院所,如何提高滴眼剂产品的质量,设计开发研制新产品、新工艺、新辅料,制造出安全性好、稳定性好、疗效高的滴眼剂,是一个光荣而又艰巨的任务。

第二节 眼用制剂的分类

《中国药典》2005 年版(一部)将“眼用制剂”定义为由药材提取物、药材制成的直接用于眼部发挥治疗作用的制剂。并将眼用制剂分为两类,即眼用液体制剂(滴眼剂)、眼用半固体制剂(眼膏剂)。

《中国药典》2005 年版(二部)将眼用制剂分为三大类,即眼用液体制剂(滴眼剂、洗眼剂、眼内注射溶液)、眼用半固体制剂(眼膏剂、眼用乳膏剂、眼用凝胶剂)、眼用固体制剂(眼膜剂、眼丸剂、眼内插入剂)等。并进一步对滴眼剂、洗眼剂、眼内注射溶液、眼膏剂、眼用乳膏剂、眼用凝胶剂、眼膜剂、眼丸剂、眼内插入剂等逐一明确为无菌制剂。其中“滴眼剂”定义为:系指药物与适宜辅料制成的无菌水性或油性澄明溶液、混悬液或乳状液,供滴入的眼用液体制剂,也可将药物以粉末、颗粒或片状形式包装,另备溶剂,在临用前配成澄明溶液或混悬液。

《中国药典》2005 年版(三部)将“眼用制剂”定义为直接用于眼部发挥治疗作用的生物制品。将其分为两大类:液体制剂(滴眼剂、洗眼剂、眼内注射溶液)、眼用半固体制剂(眼膏剂、眼用乳膏剂、眼用凝胶剂)。

眼用制剂的品种数量很多。2005 年版《中国药典》一部收载了 1 种中药滴眼剂;二部

收载了 39 种化学药物眼用制剂, 其中滴眼液 30 种; 三部收载了 2 种生物制品滴眼液。参照 2005 年版《中国药典》一部、二部、三部附录中眼用制剂通则, 根据分散体系的不同, 将眼用制剂分为以下几类。

一、眼用液体制剂

(1) 滴眼剂 临床上使用的滴眼剂约占整个眼用制剂的 70%, 其中又以溶液型滴眼剂应用最多, 按照分散体系, 滴眼剂又可分为以下几种。

① 溶液型滴眼剂。溶液型滴眼剂是分散相能溶于水或油的无菌的澄明溶液。

② 混悬型或乳浊型滴眼剂。混悬型滴眼剂的分散相是难溶性固体药物微粒, 分散在水或非水介质中而制成的滴眼剂; 乳浊型滴眼剂是将药物溶于或混悬于内相或外相制成的乳剂或微乳的滴眼剂。

③ 药物以粉末、颗粒、块状或片状形式包装, 临用时加入溶剂溶解或混悬的滴眼剂。

(2) 洗眼液 系指药物制成的无菌澄明水溶液, 供冲洗眼部异物或分泌液、中和外来化学物质的眼用液体制剂。

(3) 眼内注射溶液 系指药物与适宜辅料制成的无菌澄明溶液, 供眼周围组织(包括球结膜下、筋膜下及球后)或眼内注射(包括前房注射、前房冲洗、玻璃体内注射、玻璃体内灌注等)的无菌眼用液体制剂。

二、眼用半固体制剂

(1) 眼膏 药物与适宜基质均匀混合, 制成无菌溶液型或混悬型膏状的眼用半固体制剂。

(2) 眼用乳膏剂 药物与适宜基质均匀混合, 制成无菌乳膏状的眼用半固体制剂。

(3) 眼用凝胶剂 药物与适宜辅料制成无菌凝胶状的眼用半固体制剂。凝胶剂黏度大, 易与泪液混合。

三、眼用固体制剂

(1) 眼丸剂 药物与适宜辅料制成的无菌球形、类球形或环形的眼用固体制剂。

(2) 眼膜剂 药物与高分子聚合物制成的无菌药膜, 可置于结膜囊内缓慢释放药物的眼用固体制剂。

(3) 眼内插入剂 药物与适宜的辅料制成无菌的适当大小和形状, 供插入结膜囊内缓慢释放药物的无菌眼用固体制剂。

与《中国药典》2000 年版相比, 2005 年版药典对眼用制剂的分类和质量标准都更加科学和严格, 见表 1-1。

表 1-1 《中国药典》2000 年版与 2005 年版眼用制剂分类和质量标准对比

项 目	2000 年版	2005 年版(二部)
分类	滴眼剂、眼膏剂	眼用液体: 滴眼剂、洗眼剂、眼内注射溶液 眼用半固体: 眼膏剂、眼用乳膏剂、眼用凝胶剂 眼用固体: 眼丸剂、眼膜剂、眼内插入剂
沉降体积比	无	混悬型滴眼剂要求
重(装)量差异	无	单剂量各种眼用制剂要求

对于新型眼用制剂, 如眼用脂质体、眼用纳米粒、环糊精包合物滴眼剂不断有文献报道, 但上市的品种不是很多。

第三节 滴眼剂的质量要求

眼睛作为人体十分重要的感觉器官，它的结构精细，组织娇嫩，即使轻微损伤，对生活、学习、工作能力也会造成较大影响。因此眼用制剂虽是外用制剂，却不同于一般的外用制剂，要求性质稳定、无菌、无异物，使用时无痛、无刺激性。目前对其质量要求已逐渐向注射剂的质量要求方向发展。

一、pH

滴眼剂的 pH 是滴眼剂酸碱性的标度，它与滴眼剂稳定性和疗效密切相关，如若调节不当，可以对眼睛产生刺激性，引起泪液分泌增加，使药物流失，甚至可能损伤角膜。眼睛可以耐受的 pH 范围为 5~9。一般滴眼剂 pH 6~8 时，没有不适的感觉，若 pH 小于 5 或大于 11.4，则有明显的刺激性。《中国药典》2005 年版一、二、三部所收载的滴眼剂，对每一种滴眼剂 pH 范围都做了规定，其他国家药典也是如此，但各国的标准不相同，例如对于氯霉素滴眼液的 pH，《中国药典》2005 年版规定为 6.0~7.0；《美国药典》第 30 版规定为 7.1~7.5；《英国药典》2005 年版规定为 7.0~7.5。

二、渗透压

《中国药典》2005 年版（二部）中硫酸卡那霉素滴眼液，要求渗透压为 260~320mmol/kg [按照国际单位制（SI）规定，应称“渗透质量摩尔浓度”，因为渗透压的单位是 Pa，药典采用的“mOsmol/kg”单位已被 SI 废除]。对复方门冬维甘滴眼液要求渗透质量摩尔浓度比（药典称渗透压比）为 0.9~1.0；对苄达赖氨酸滴眼液要求渗透质量摩尔浓度比为 0.90~1.10；对其他滴眼剂均未做规定。一般滴眼剂都要求加入等渗调节剂使其与泪液等渗，以减少刺激。眼球能适应的渗透浓度范围约相当于 6~15g/L 的氯化钠溶液，超过 20g/L 就有明显的不适。

三、无菌

《中国药典》2005 年版（二部）附录通则中，将眼用制剂分为三大类，即眼用液体制剂、眼用半固体制剂、眼用固体制剂。在对各类眼用制剂定义时明确指出：各类眼用制剂均应为无菌制剂。毫无疑问，这一规定明确了眼用制剂要按照无菌工艺生产，且终产品应为无菌产品，从严对眼用制剂的无菌要求是合理的、必要的，同时也是可行的。用于眼外伤或手术后的滴眼剂，要求对产品进行无菌检验，要绝对无菌，通常采用单剂量包装并不得加入抑菌剂。一般滴眼剂（即用于无眼外伤的滴眼剂）要求按薄膜过滤法或直接接种法进行微生物限度检查，不得有菌生长。具体操作方法和判定标准，按中药、化学药、生物制品不同类别，参见《中国药典》2005 年版一、二、三部附录眼用制剂通则及无菌检查法和微生物限度检查法。

为了减少微生物污染，滴眼剂每支装量不宜超过 10ml。《国际药典》（2003 年版）规定，多剂量滴眼剂自瓶嘴打开之日算起，最多在 4 周内必须用完。

四、黏度

《中国药典》2005 年版（二部）收载的复方氯化钠滴眼液，规定 20℃ 时运动黏度为 4.5~8.5mm²/s（用平氏黏度计测定，毛细管内径：0.8mm）。对其他收载品种的滴眼剂，