

## 四国药典眼用制剂质量控制对比

岳志华<sup>1</sup>, 牛剑钊<sup>2</sup>, 李浩<sup>1</sup>, 赵志刚<sup>3\*</sup>

1. 国家药典委员会, 北京 100061; 2. 中国食品药品检定研究院, 北京 100050; 3. 首都医科大学附属北京天坛医院 药理学, 北京 100070

**【摘要】** 由于眼睛的敏感性及独特的生理学特点, 眼用制剂在质量控制及安全性方面的要求比其他外用制剂更为严格。本文通过对中、美、英、日各国药典收载的眼用制剂类型及相应质量控制要点作一梳理及分析, 比较各国药典眼用制剂质量标准控制的异同点, 并对中国药典眼用制剂质控项目提出建议, 期望对国内眼用制剂的研发生产及质量控制提供借鉴和参考。

**【关键词】** 眼用制剂; 质量控制; 药典

**【中图分类号】** R95; R988.1

**【文献标识码】** A

**【文章编号】** 1672-3384(2022)09-0006-05

**Doi:** 10.3969/j.issn.1672-3384.2022.09.002

## Comparative of quality control of ophthalmic preparations in Chinese and there foreign pharmacopoeias

YUE Zhi-hua<sup>1</sup>, NIU Jian-zhao<sup>2</sup>, LI Hao<sup>1</sup>, ZHAO Zhi-gang<sup>3\*</sup>

1. Chinese Pharmacopoeia Commission, Beijing 100061, China; 2. National Institute for Food and Drug Control, Beijing 100050, China; 3. Department of Pharmacy, Beijing Tiantan Hospital, Capital Medical University, Beijing 100070, China

**【Abstract】** Because of the susceptibility and unique physiological characteristics of the eye, the requirements of quality control and safety of ophthalmic preparations are more strict than those of other topical preparations. In this paper, the types of ophthalmic preparations and the corresponding quality control points in the pharmacopoeias of China, the United States, the United Kingdom, and Japan were sorted out and analyzed. This article also compared the similarities and differences of the quality standard control of ophthalmic preparations in pharmacopoeia of different countries, and put forward suggestions for the quality specifications of ophthalmic preparations in Chinese Pharmacopoeia, which was expected to provide reference for reference for the research, development, production, and quality control of domestic ophthalmic preparations.

**【Key words】** ophthalmic preparation; quality control; pharmacopoeia

眼用制剂系指用于眼部发挥治疗作用的无菌制剂<sup>[1]</sup>。由于眼睛的敏感性及独特的解剖学和生理学特点, 相比其他外用制剂, 眼用制剂在质量控制及安全性方面要求更为严格; 国内外各国药典亦对眼用制剂的质控标准提出较高要求。本文通过对最新版国内外药典[主要包括《中华人民共和国药典(2020年版)》(ChP2020)<sup>[1]</sup>《美国药典(2019年版)》(USP42)<sup>[2]</sup>《英国药典(2022年版)》(BP2022)<sup>[3]</sup>《日本药典(2018年版)》(JP18)<sup>[4]</sup>]收载的眼用制剂类型及相应质量控制要点作一梳理及分析, 期望对国内眼用制剂的研发生

产及质量控制提供借鉴和参考。

### 1 各国药典眼用制剂收载品种及分类

各国药典中滴眼液品种主要包括①抗感染药: 如盐酸环丙沙星滴眼液(中、美、英)、左氧氟沙星滴眼液(中、日)、硫酸庆大霉素滴眼液(中、美、英、日)、碘苷滴眼液(中、美、日)、红霉素眼膏(中、美)等; ②抗炎药: 地塞米松滴眼液(中、美、英)、醋酸氢化可的松滴眼液(中、美、英)、硝酸银滴眼液(美、英、日)、硫酸锌滴眼液(美、英、日)等; ③抗青光眼药和缩瞳剂: 硝酸

\*通信作者: 赵志刚, 博士, 主任药师, 研究方向: 临床药学。E-mail: 1022zzg@sina.com

毛果芸香碱滴眼液(中、美、英)、马来酸噻吗洛尔滴眼液(中、美、英)等;④散瞳药及睫状肌麻痹药:如托吡卡胺滴眼液(中、美、英)、硫酸阿托品眼膏(中、美、英)等;⑤减充血药及抗过敏药:色甘酸钠滴眼液(中、美、英)、富马酸酮替芬滴眼液(中)、盐酸奥洛他定滴眼液(美)、依美斯汀滴眼液(美)等;⑥局部麻醉药:盐酸奥布卡因滴眼液(中、美、英)等;⑦诊断用药:荧光素滴眼液(美、英)、荧光素钠眼科检测试纸(美)等;⑧手术辅助用药:玻璃酸钠滴眼液(日)等;⑨缓解眼部干涩症状用药:氯化钠滴眼液(中、美、英)、氯化钠眼膏(美、英)等;⑩其他眼科用药:如治疗术后免疫排斥反应用药:环孢素滴眼液(英)、眼血管病用药:康柏西普眼用注射液(中)等;⑪另外,中国药典还收录了中药眼科清热剂:双黄连滴眼剂、四味珍层冰硼滴眼液、鱼腥草滴眼液、复方熊胆滴眼液、马应龙八宝眼膏;中药眼科祛瘀剂:夏天无滴眼液。

中、美、英、日各国药典收录的眼用制剂类型和品种,见表1;国内外药典各论中收录眼用制剂类型主要包括滴眼剂(溶液型、混悬型、滴眼用粉末)、眼膏剂、眼用注射液、洗眼剂及眼科检测试纸。其中滴眼剂和眼膏剂是各国药典均收录且数量较多的眼用制剂类型。但眼用注射剂仅ChP2020收录,洗眼剂仅

BP2022 收录,眼科检测试纸仅USP42 收录。下面即着重针对以上5种眼用剂型,结合各国药典中的质量控制要点作一阐述及比较分析。

## 2 各国药典常用眼用制剂质量控制对比

### 2.1 溶液型滴眼剂

溶液型滴眼剂系指由原料药物与适宜辅料制成的供滴入眼内的无菌澄明液体制剂,是最常见的眼用制剂类型,也是各国药典收录品种最多的眼用制剂。溶液型滴眼剂质量标准中除需对药物性状、鉴别、有关物质及含量测定项等一般质量项目进行控制外,还需针对溶液型滴眼剂的特有质量属性如pH值、渗透压、可见异物、不溶性微粒、无菌、抑菌剂含量、装量等项目进行控制。

**2.1.1 pH值** pH值对滴眼剂安全性有重要影响。正常眼泪的pH值约为7.4,正常的眼睛可耐受pH值为5.0~9.0,pH过低或过高均会对眼睛产生较大刺激性<sup>[5]</sup>。因此各国药典均把pH值作为滴眼剂的质控项目。例如中、美药典均收录标准的青光眼用马来酸噻吗洛尔滴眼液,pH值的规定范围均为6.5~7.5。

**2.1.2 渗透压** 人泪液的渗透压约为286 mmol/L,与0.9%氯化钠溶液渗透压相当。由于高渗溶液容易

表1 各国药典通则收录的眼用制剂类型

各国药典	药典收录眼用制剂类型及品种
ChP2020	药典通则分为眼用液体制剂(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)和眼用固体制剂(眼膜剂、眼丸剂、眼内插入剂) 各论(包括I部、II部、III部)共收录滴眼剂48种,眼膏剂11种,眼用注射液1种
USP42	药典通则可分为眼用溶液 ophthalmic solutions, 眼用混悬液 ophthalmic suspensions, 眼膏剂 ophthalmic ointments, 眼用凝胶 ophthalmic gels, 眼用乳剂 ophthalmic emulsions, 眼科检测试纸 ophthalmic strips, 眼用注射液 ophthalmic injections, 眼内插入剂 ophthalmic inserts, 眼内植入剂 ophthalmic implants 及眼科药物-器械组合产品 ophthalmic drug-device combination 各论共收录滴眼剂73种(包括溶液型滴眼剂54种、混悬型滴眼剂15种及滴眼用粉末4种),眼膏剂27种,眼科检测试纸1种
BP2022	药典通则分为滴眼剂 eye drops、洗眼剂 eye lotions、滴眼用粉末或洗眼用粉末 powders for eye drops and powders for eye lotions、半固体眼用制剂 semi-solid eye preparations(包括眼用乳膏剂 creams、眼用凝胶剂 gels、眼膏剂 ointments)、眼用插入剂 ophthalmic inserts 各论共收录滴眼剂59种(包括溶液型滴眼剂53种及混悬型滴眼剂6种),眼膏剂8种,洗眼剂2种
JP18	药典通则分为眼用液体制剂 ophthalmic liquids and solutions 及眼膏剂 ophthalmic ointments 各论共收录滴眼剂13种和眼膏剂1种

注:ChP2020表示《中华人民共和国药典(2020年版)》;USP42表示《美国药典(2019年版)》;BP2022表示《英国药典(2022年版)》;JP18表示《日本药典(2018年版)》

吸收眼内水分,使眼部干燥而不适,而低渗溶液则会 使角膜膨胀而产生疼痛<sup>[6-7]</sup>,因此各国药典均规定:滴 眼剂渗透压应尽可能与人的泪液等渗。如ChP2020 收载的双氯芬酸钠滴眼液及左氧氟沙星滴眼液渗透 压摩尔浓度比要求范围均为0.9~1.1。

**2.1.3 可见异物** 可见异物系指在眼用液体制剂 中,在规定条件下目视可以观测到的不溶性物质,其 粒径或长度通常大于50 μm。可能来自微生物污染, 也可能与生产环境的控制和生产过程直接相关<sup>[8]</sup>。 中、美、日药典均规定需对滴眼剂中的可见异物进行 检查控制,一般采用灯检法和光散射法。ChP2020 规定眼用液体制剂在临用前,需在自然光下目视检查 (避免阳光直射),如有可见异物,不得使用。

**2.1.4 不溶性微粒** 不溶性微粒系指药物在生产或 应用中经过各种途径污染的微小颗粒杂质,其粒径在 1~50 μm,是肉眼不可见、易动性的非代谢性有害粒 子。眼科制剂作为一种局部使用药物制剂,由于其使 用部位自身的生理、解剖特性,对微粒的耐受性较差。 滴眼液中的不溶性微粒数量过多,可能会引起眼睛的 不适感<sup>[9]</sup>。溶液型滴眼液美、日药典均需检查不溶性 微粒,如USP42规定每1 mL供试品中,含10 μm及 以上的微粒数不得过50粒,含25 μm及以上的微粒数 不得过5粒,含50 μm及以上的微粒数不得过2粒(标 准严于100 mL以下小容量静脉注射剂不溶性微粒标 准:每个供试品容器中含10及10 μm以上的微粒数 不得过6000粒,含25及25 μm以上的微粒数不得过 600粒);JP18规定1 mL供试品中300 μm及以上的 微粒数不得过1粒。BP2022规定用于外科手术、急 救治疗或受伤眼睛治疗的滴眼液应检查不溶性微粒。 ChP2020则尚未对溶液型滴眼剂中的不溶性微粒检 查做明确要求。

**2.1.5 无菌** 眼用制剂的无菌要求和灭菌工艺是关 系到药品质量、保证患者用药安全的重要质量要求和 工艺步骤之一。目前,国内市场上的眼用制剂大多数 为多剂量包装,患者在多次使用时,如果使用不当会 造成滴眼剂的污染进而影响用药安全,因此在多剂量 包装的眼用制剂中保证无菌至关重要<sup>[10]</sup>。各国药典 规定包括滴眼剂在内的所有类型的眼用制剂均需进 行无菌检查。

**2.1.6 抑菌剂含量** 为了防止眼用制剂在使用和保

存过程中被微生物污染,多数眼用制剂中都添加有抑 菌剂。抑菌剂对于保证眼用制剂的质量及稳定性有 重要作用,但同时可能对眼用制剂的安全性产生影响 (如可能导致眼表损害等);因此抑菌剂的合理使用和 质量控制已经成为保证眼用制剂安全性、有效性的关 键问题之一<sup>[11-13]</sup>。中、美、欧、日四国药典均规定:多 剂量眼用制剂一般应加适当添加抑菌剂或防腐剂,以 防止微生物的生长。ChP2020还规定应尽量选用安 全风险小的抑菌剂,产品标签应标明抑菌剂种类和标 示量。另外,还需保证眼用制剂在有效期内的抑菌效 力不因贮藏条件而降低。因此应在眼用制剂标准中 建立适当的检测方法控制抑菌剂含量限度。如 ChP2020二部收载品种诺氟沙星滴眼液采用HPLC 法对抑菌剂羟苯甲酯或羟苯丙酯进行了检查,且设定 范围为标示量的80.0%~120.0%。需要指出的是, 由于各企业使用的抑菌剂种类可能不同,在药典标准 中不易统一,多数药典收载的滴眼剂并未检查抑菌 剂,但仍需各企业自行制定抑菌剂控制标准并进行 内控。

**2.1.7 装量/装量差异** 另外,USP42规定单剂量包 装滴眼剂应检查含量均匀度或装量差异,以保证每次 用量的准确性;ChP2020规定单剂量滴眼液应检查装 量。眼用液体制剂多剂量包装的眼用制剂应检查最 低装量。

## 2.2 混悬型滴眼剂

混悬型滴眼剂系指难溶性固体药物以微粒状态 分散于分散介质中形成的无菌眼用液体制剂。相较 于溶液型滴眼剂,该剂型具有药物颗粒可在角膜前囊 滞留、增加与角膜的接触时间从而提高药效的优 势<sup>[14]</sup>。混悬型滴眼剂中药物微粒的粒径一般在0.5~ 10 μm,使用前,溶液必须摇匀以促进原料药的均匀 分布。因此,除了溶液型滴眼剂需检查的性状、鉴别、 有关物质、含量测定、pH、渗透压、可见异物、无菌、抑 菌剂含量、装量等项目外,混悬型滴眼液还需符合混 悬剂的质量要求,如需检查粒度、沉降体积比及再分 散性等项目,以保证混悬滴眼液的质量稳定性。注: ChP2020尚未对混悬型滴眼剂的渗透压检查做明确 要求。

**2.2.1 粒度** 混悬剂中的微粒的大小不仅关系到混 悬剂的质量和稳定性,也会影响到混悬剂的药效和生



物利用度。药物粒径越大,沉降就越快,混悬剂的流体力学稳定性越小;因此应控制混悬滴眼剂粒度的大小。ChP2020规定,混悬型滴眼液每10 μg滴眼液中粒径>50 μm的粒子不得过2个,且不得检出粒径>90 μm的粒子;JP18规定混悬型滴眼液中的粒径通常不得大于75 μm;BP2022规定每10 μg滴眼液中粒径>25 μm的粒子不得过20个,粒径>50 μm的粒子不得过2个,且不得检出粒径>90 μm的粒子;USP42规定混悬滴眼剂粒度通常应粒径<10 μm。

**2.2.2 沉降体积比** 沉降体积比一般用来评价混悬滴眼剂的沉降稳定性。沉降体积比指沉降物的体积与沉降前混悬剂体积的比,值越大,表示沉降物的高度越接近混悬剂的原始高度,混悬滴眼剂就越稳定。ChP2020规定混悬型滴眼剂沉降体积比应不低于0.90。美、英、日三国药典中未见此项检查。

**2.2.3 再分散性** 因为混悬滴眼液颗粒可能沉降在容器底部,其必须在使用时容易重新分散,以达到剂量均匀性。因此USP42规定混悬型滴眼剂需考察再分散性,即沉降物重新分散的性质,以保证混悬滴眼剂的物理稳定性。目前,中、英、日三国药典中未见此项检查。

### 2.3 滴眼用粉末

滴眼用粉末是指用于制备滴眼剂的固体无菌粉末,在给药时应溶解或分散在规定的液体中。滴眼用粉末在溶解或分散后,应符合滴眼液相应的质控要求<sup>[2-3]</sup>。各国药典中,仅USP42收录了4种滴眼用粉末。

### 2.4 眼膏剂

眼膏剂系指由原料药物与适宜基质均匀混合,制成溶液型或混悬型膏状的无菌眼用半固体制剂。与滴眼剂相比,具有疗效持久,能减少眼睑对眼球的摩擦等优点。眼膏剂是除滴眼剂外,各国药典中收录较多的眼用制剂。除了需检查药物性状、鉴别、有关物质、含量测定、无菌、抑菌剂含量、装量等项目外,眼膏剂还需检查金属性异物、粒度等项目。

**2.4.1 金属性异物** 一般认为冲压眼膏用金属软管的过程中,形成管口尖端和肩部弯曲的时候,容易产生大小不等的金属屑,所以使用金属软管包装的眼膏剂中可能混有金属性异物,这些异物可随着眼膏而被挤入眼部,可能引起角膜创伤<sup>[15-16]</sup>。中、日两国药典均需检查金属性异物,且限度相同,均规定10个容器

中每个含金属性异物超过8粒者,不得过1个,且其总数不得过50粒。

**2.4.2 粒度** 眼膏中药物粒子粒度如果较大,会影响角膜对药物的通透性,降低生物利用度和疗效,同时会造成眼部异物感<sup>[17]</sup>。英、日、美三国药典均需检查粒度,BP2022规定每10 μg眼膏剂中大于25 μm的粒子不得过20个,大于50 μm的粒子不得过2个,且不得检出大于90 μm的粒子;JP18规定眼药膏中活性物质的最大粒径通常不大于75 μm;USP42规定眼膏剂粒度通常应小于10 μm。目前ChP2020尚未对眼膏剂粒度检查做明确要求。

### 2.5 洗眼剂

洗眼剂系指由原料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。洗眼剂属用量较大的眼用制剂,中、英药典均规定每个容器的洗眼剂装量一般应不超过200 mL。洗眼剂控制项目与溶液型滴眼剂大致相同。如性状、鉴别、有关物质、含量测定、pH、渗透压、可见异物、不溶性微粒(ChP2020洗眼剂通则未对不溶性微粒检查做明确规定)、无菌、抑菌剂含量、装量等。各国药典中仅BP2022各论中收录了洗眼液(即氯化钠洗眼液与碳酸氢钠洗眼液)。

### 2.6 眼内注射溶液

眼内注射溶液系指由原料药物与适宜辅料制成的无菌液体,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。各国药典中仅ChP2020中收录了眼内注射溶液(即三部收录的康柏西普眼用注射液)。中国药典规定眼内注射溶液不得加抑菌剂或抗氧剂或不适当的附加剂,且应采用一次性使用包装。除抑菌剂含量外,ChP2020通则眼内注射溶液质控要求和溶液型滴眼剂类似,未体现其注射剂属性的质控要求。

由于眼内注射溶液既属于眼用制剂,又属于局部给药的注射剂,尽管ChP2020通则未提出明确要求,为保证药品安全性,各论收录的眼内注射溶液应符合眼用制剂和注射剂药典通则的双重要求。如康柏西普眼用注射液药典标准中,除对药物性状、鉴别、有关物质、含量测定、pH、渗透压、可见异物、无菌、装量等项目控制外,还对不溶性微粒、细菌内毒素等项目进

行了控制。其中不溶性微粒规定每1 mL供试品中,含10  $\mu\text{m}$ 及以上的微粒数不得过50粒,含25  $\mu\text{m}$ 及以上的微粒数不得过5粒,含50  $\mu\text{m}$ 及以上的微粒数不得过2粒,与USP42眼用溶液剂要求一致,严于100 mL以下小容量静脉注射剂的标准。另外,康柏西普眼用注射液药典标准中细菌内毒素限度规定应小于0.4 EU/mL,严于一般的静脉大输液限度(0.5 EU/mL)。

## 2.7 眼科检测试纸

眼科检测试纸可以有不同的眼科用途,可用于诊断角膜上皮缺陷或病变,也可用于测量人体产生的泪液量。眼科检测试纸由滤纸制成,还可能含有荧光素钠等化合物;为单独包装,以保证无菌状态<sup>[2]</sup>。目前各国药典中仅USP42收载了荧光素钠眼科检测试纸,应满足性状、鉴别、含量测定、含量均匀度、无菌等质量要求。该产品在我国按照二类医疗器械管理,临床用于眼角膜等眼表结构细胞损伤的检查。

综上,本文对中、美、英、日四国药典中收载的主要眼用制剂如滴眼剂、眼膏剂、洗眼剂、眼内注射液、眼科检测试纸各自的质控要点进行了分析及对比研究,可以看到,由于眼睛特殊的生理结构,眼用制剂有很多不同于普通外用制剂的检查项目,而且各国药典对眼用制剂的质量控制均非常严格。例如,USP42规定眼用溶液中的不溶性微粒限度标准甚至严于小容量静脉注射剂。但同时可以看到,中国药典通则对眼用制剂的质控要求尚有进一步提高的空间。为进一步保障国内眼用制剂质量和安全性,建议中国药典眼用制剂通则中,溶液型滴眼剂、洗眼剂可增加不溶性微粒检查、混悬型滴眼剂可增加渗透压检查;眼膏剂可增加粒度检查,眼内注射液可增加不溶性微粒及细菌内毒素检查等。

本文仅分析了国内外药典中收载的5种常见眼用剂型,相信随着更多已上市眼用制剂(如眼用凝胶剂、眼内插入剂等)品种收入各国药典,研究者对各种类型眼用制剂的质控要求将更加清晰,进而更好地保障眼用制剂的质量和安全性。

## 【参考文献】

- [1] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典(2020年版)[M]. 北京: 中国中医药科技出版社, 2020:19.
- [2] 美国药典委员会. 美国药典(2019年版)[M]. 42版. 美国: The United States Pharmacopeial Convention, 2019-05-01.
- [3] 英国药品委员会. 英国药典(2022年版)[M]. 英国: The Stationery Office, 2022-01.
- [4] 日本药局方编辑委员会. 日本药典(2018年版)[M]. 18版. 日本: 日本厚生省出版社.
- [5] 张幸生, 韦霞主编. 药物制剂技术[M]. 北京: 化学工业出版社, 2014-06.
- [6] 杨翠竹, 巴红娟, 韩峰, 等. 氧氟沙星滴眼液中渗透压调节及测定[J]. 煤炭与化工, 2014, 37(6): 88-89.
- [7] 宁黎丽, 王亚敏, 胡士高. 对人工泪液研发中需关注问题的思考[J]. 中国药学杂志, 2009, 44(7): 82-83.
- [8] 易大为, 刘杨, 仲瑶. 氯霉素滴眼液中可见异物检查的探索性研究[J]. 食品与药品, 2010, 12(9): 339-341.
- [9] 唐筱婉, 梅丹, 都丽萍. 关注眼用注射剂质量标准及临床应用安全性[J]. 中国药事, 2019, 33(6): 630-636.
- [10] 宁黎丽, 邵颖. 对眼用制剂无菌要求和灭菌工艺的思考[J]. 中国新药杂志, 2008, 17(9): 800-802.
- [11] 吴盈盈. 石森林引起眼用制剂局部安全性问题的主要原因及改善措施[J]. 中国医药工业杂志, 2010, 41(12): 943-947.
- [12] 尚悦, 韩鹏, 许华玉. 关于眼用制剂中添加抑菌剂的思考[J]. 中国药品标准, 2014, 15(1): 12-15.
- [13] 张璐, 涂家生. 注射剂和滴眼剂中抑菌剂和抗氧化剂的添加及检测[J]. 药学与临床研究, 2012, 20(2): 137-141.
- [14] 易婷, 赵雁, 陶涛. 混悬型滴眼剂的研究进展[J]. 中国医药工业杂志, 2020, 51(6): 679-686.
- [15] 童炳润, 郎志浩, 熊吟. 眼膏剂中金属性异物的测定[J]. 医药工业, 1982(9): 23-26.
- [16] 郑一生. 眼膏剂中金属性异物来源、危害的探讨[J]. 齐鲁药事, 1988(1): 12-15.
- [17] 刘绪平, 张银花, 陈希, 等. 盐酸金霉素眼膏粒度及显微拉曼光谱分析研究[J]. 药物分析杂志, 2020, 40(10): 1897-1904.

收稿日期: 2022-06-20

本文编辑: 郭美晨