

ZHONGGUO YIYAO GONGYE ZAZHI

ISSN 1001-8255

CN 31-1243/R

ZYGZEA

中国医药工业杂志

Chinese Journal of Pharmaceuticals

- 中国中文核心期刊
- 中国生物医学核心期刊
- 中国期刊方阵入选期刊
- 中国科技核心期刊
- 中国科学引文数据库来源期刊
- 中国药学会系列期刊

本期导读：

治疗新型冠状病毒肺炎的国内临床试验化学药物简介

张庆伟，郭政，黄雷，张子学，张怡，李建其

混悬型滴眼剂的研究进展

易婷，赵雁，陶涛



微信号：cjph-cjph



主 办

上海医药工业研究院

中国药学会

中国化学制药工业协会

ISSN 1001-8255



9 771001 825206

2020年6月

第51卷

Vol.51 No.6

中国医药工业杂志

二〇二〇年

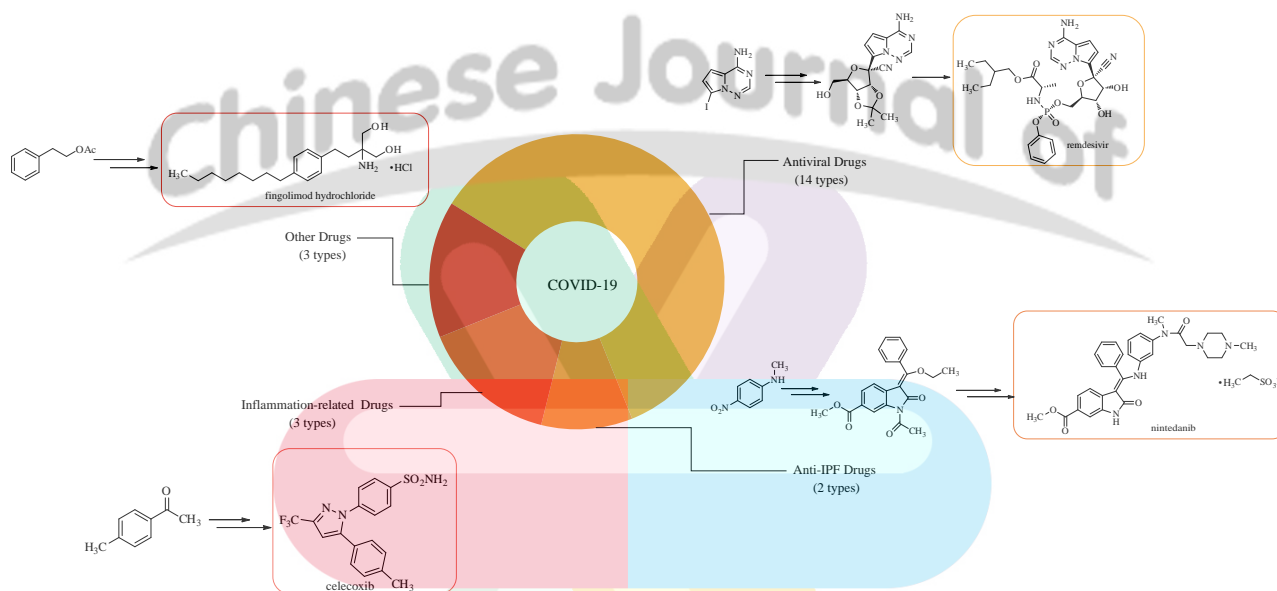
第五十一卷

第六期

第659-800页

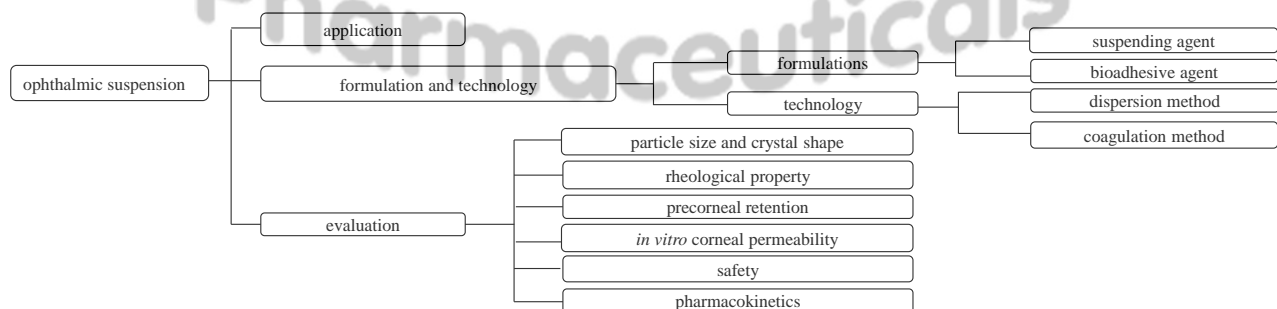
· 专论与综述 (Perspectives & Review) ·

- 659** 治疗新型冠状病毒肺炎的国内临床试验化学药物简介.....张庆伟, 郭 政, 黄 雷, 张子学, 张 怡, 李建其*
 Review of Chemical Drugs Applied for Clinical Trials for the Treatment of COVID-19 in China
ZHANG Q W, GUO Z, HUANG L, ZHANG Z X, ZHANG Y, LI J Q*
 DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2020.06.001

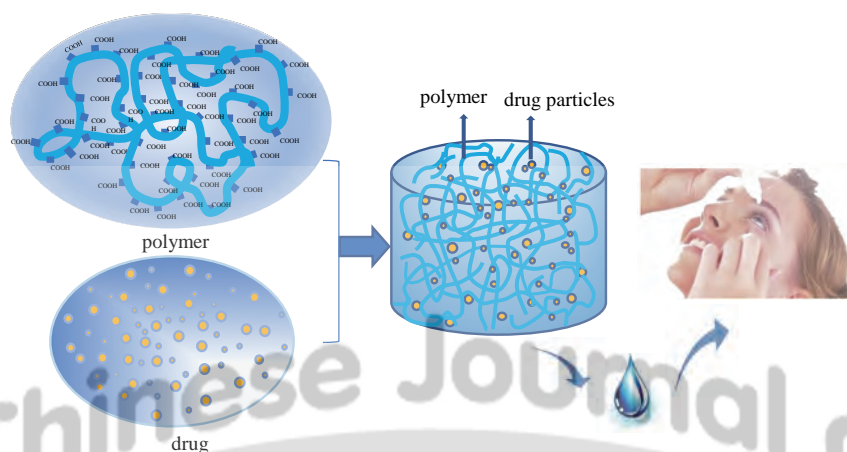


Introduction of 22 Chemical Drugs Applied for Clinical Trials for the Treatment of COVID-19 in China

- 679** 混悬型滴眼剂的研究进展.....易 婷, 赵 雁*, 陶 涛
 Research Progress of Ophthalmic Suspension.....YI T, ZHAO Y*, TAO T
 DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2020.06.002

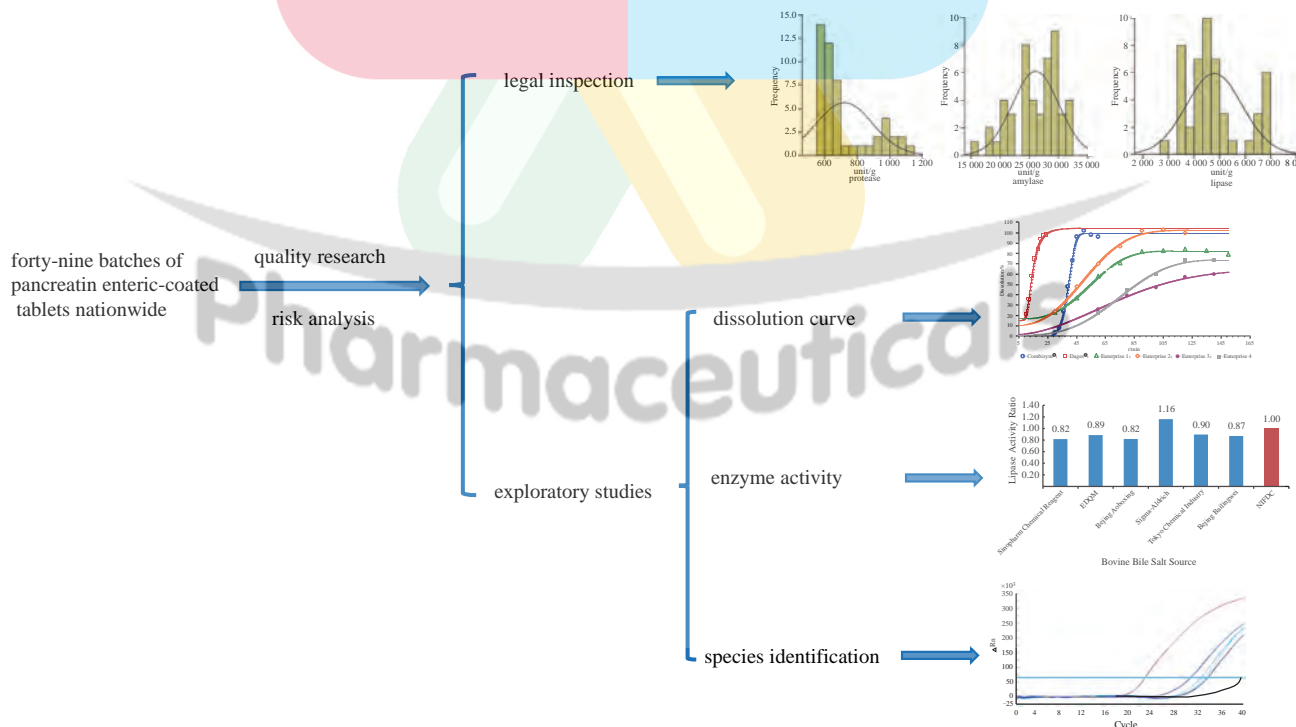


- 687 丙烯酸交联聚合物用于眼部给药系统的研究进展.....王淑娟, 张建华, 庄鹏飞, 葛育红, 陈再新*
 Research Progress of Acrylate Crosspolymer for Ophthalmic Drug Delivery.....
WANG S J, ZHANG J H, ZHUANG P F, GE Y H, CHEN Z X*
 DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2020.06.003

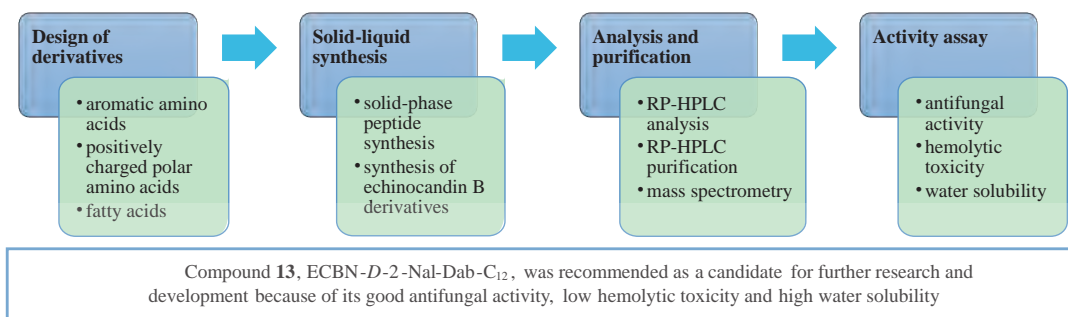


· 研究论文 (Paper) ·

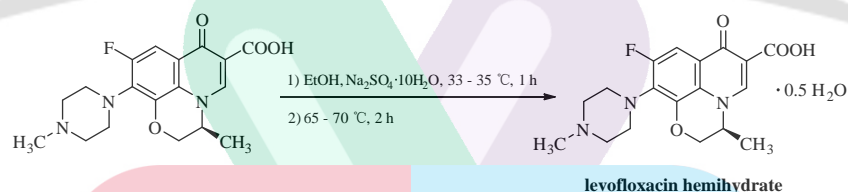
- 696 国产胰酶肠溶片的质量研究与风险分析.....郑璐侠, 张颖, 邵泓, 陈钢, 陈桂良*
 Quality Research and Risk Analysis of Domestic Pancreatin Enteric-coated Tablets.....
ZHENG L X, ZHANG Y, SHAO H, CHEN G, CHEN G L*
 DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2020.06.004



- 704** 棘白菌素 B 新型衍生物的设计合成及体外抗真菌活性……朱 冰, 东圆珍, 张喜全, 马 洁*
Design, Synthesis and *in vitro* Antifungal Activities of Novel Echinocandin B Derivatives……………
……………ZHU B, DONG Y Z, ZHANG X Q, MA J*
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2020.06.005

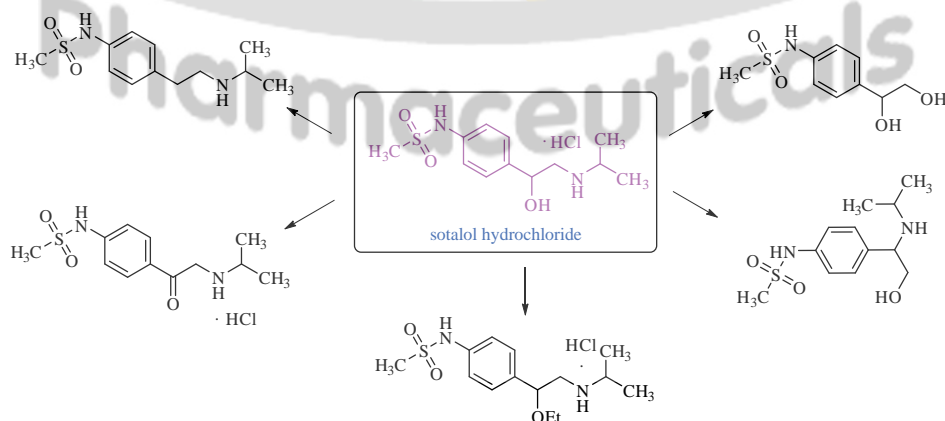


- 713** 左氧氟沙星半水合物的制备工艺……舒理建, 沈晓峰, 杨平爱, 杜 超, 王哲清
Preparation Process of Levofloxacin Hemihydrate……………
……………SHU L J, SHEN X F, YANG P A, DU C, WANG Z Q
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2020.06.006



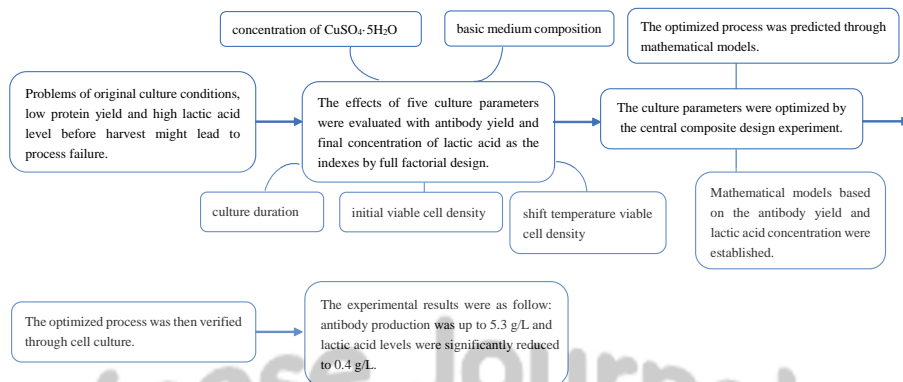
An improved synthetic process of levofloxacin hemihydrate was reported. This process solved the problems of large residual amounts of high-boiling solvents in target product and large amounts of low-boiling solvents used in levofloxacin hemihydrate preparation.

- 716** 盐酸索他洛尔有关物质的合成……叶 欣, 孙忠华, 陈益林, 胡小丽, 朱怡君*
Synthesis of the Related Substances of Sotalol Hydrochloride……………
……………YE X, SUN Z H, CHEN Y L, HU X L, ZHU Y J*
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2020.06.007

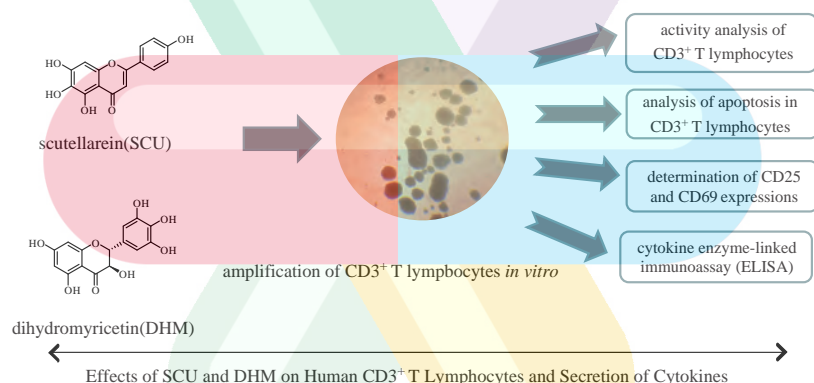


In order to control the quality of the bulk drug and preparation of sotalol hydrochloride, five related substances including one novel impurity of sotalol hydrochloride were prepared and their structures were confirmed.

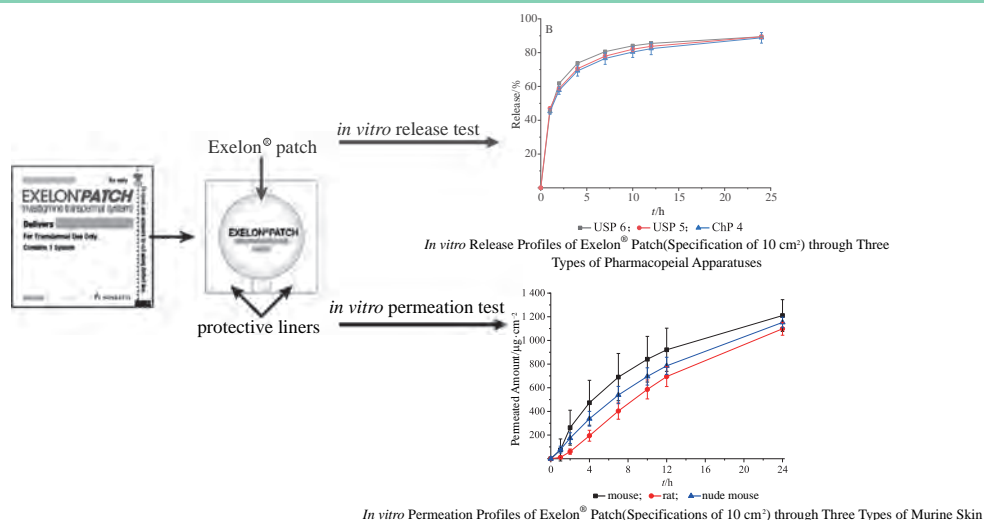
- 721 基于试验设计与响应面分析法的重组贝伐珠单抗细胞培养工艺优化.....丁 钰, 杨倩倩, 沈智勇, 赵 瑾, 邱树毅*
Cell Culture Process Optimization of Recombinant Bevacizumab Based on Experimental Design and Response Surface Analysis.....DING Y, YANG Q Q, SHEN Z Y, ZHAO J, QIU S Y*
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2020.06.008



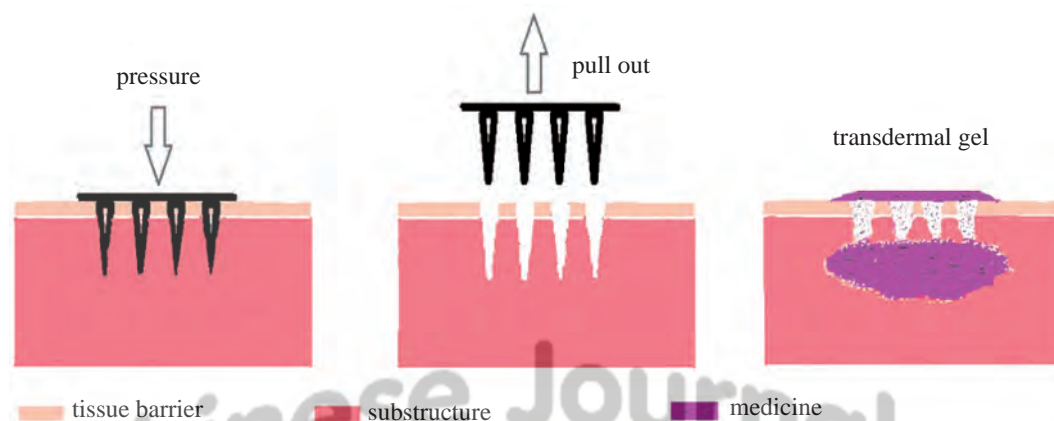
- 729 灯盏乙素昔元和二氢杨梅素对人 CD3⁺ T 淋巴细胞的影响.....严伟杰, 杨兆祥, 魏晓慧, 徐宇虹*
Effects of Scutellarein and Dihydromyricetin on Human CD3⁺ T Lymphocytes.....YAN W J, YANG Z X, WEI X H, XU Y H*
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2020.06.009



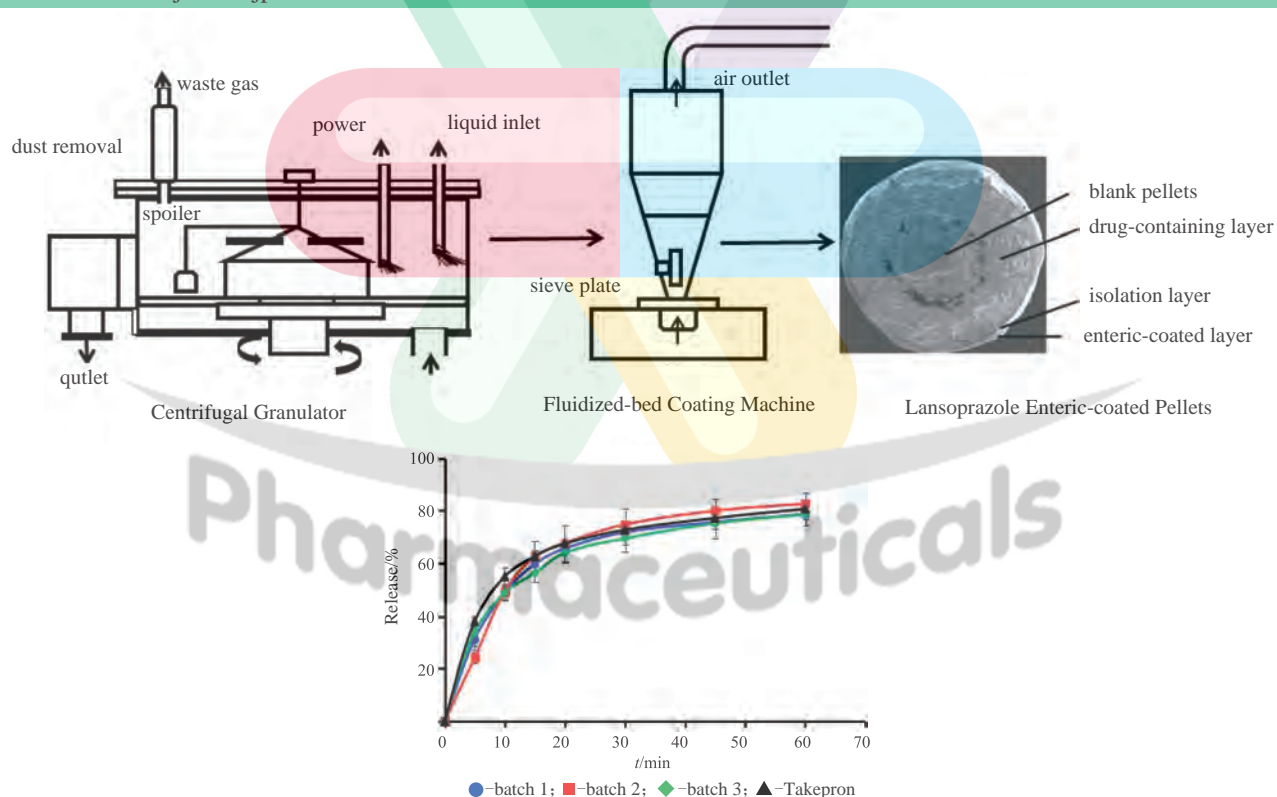
- 735 检测方法对利斯的明透皮贴剂体外释放的影响及体外渗透与体内相关性的评价.....陈亚楠, 汪 晴*
Effect of Determination Method on *in vitro* Release Profiles of Rivastigmine Transdermal Patches and Correlation between Penetration *in vitro* and Absorption *in vivo*.....CHEN Y N, WANG Q*
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2020.06.010



- 741** 微针技术联合微乳型凝胶对黄芪多糖经皮渗透率影响的考察.....巫传玲, 邓晶晶*
Investigation on Transdermal Permeability of *Astragalus* Polysaccharide Microemulsion-based Gel Combined with Microneedle Technique.....WU C L, DENG J J*
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2020.06.011

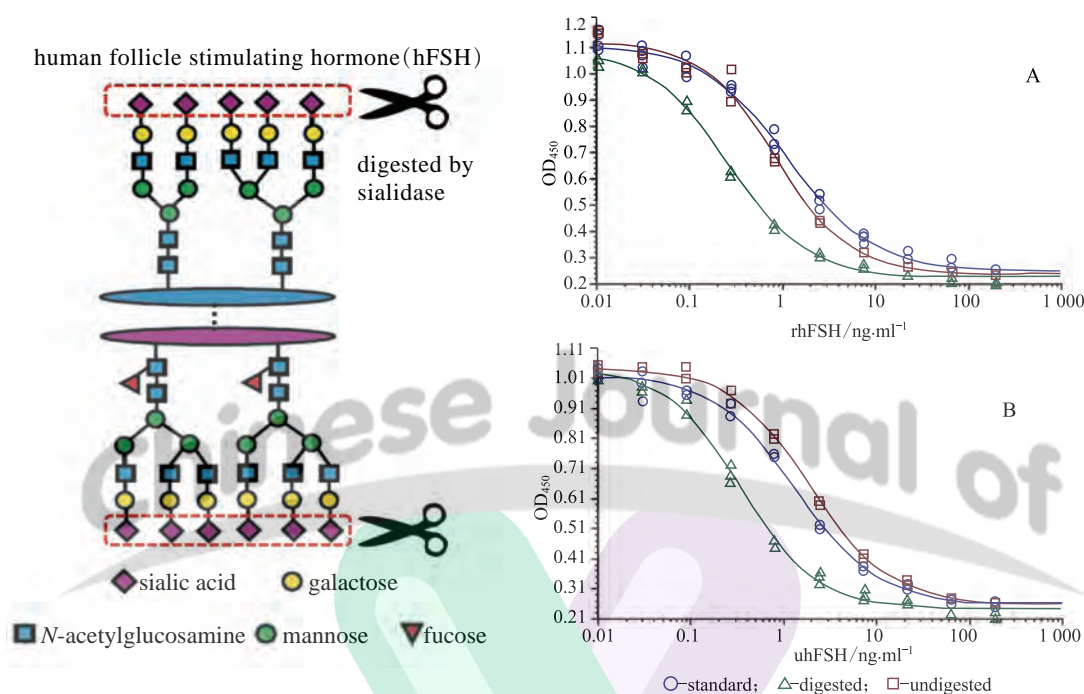


- 746** 兰索拉唑肠溶微丸的研制和体外评价.....曹爱晨, 于双雨, 刘璐, 刘艳华*
Preparation and *in vitro* Evaluation of Lansoprazole Enteric-coated Pellets.....CAO A C, YU S Y, LIU L, LIU Y H*
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2020.06.012

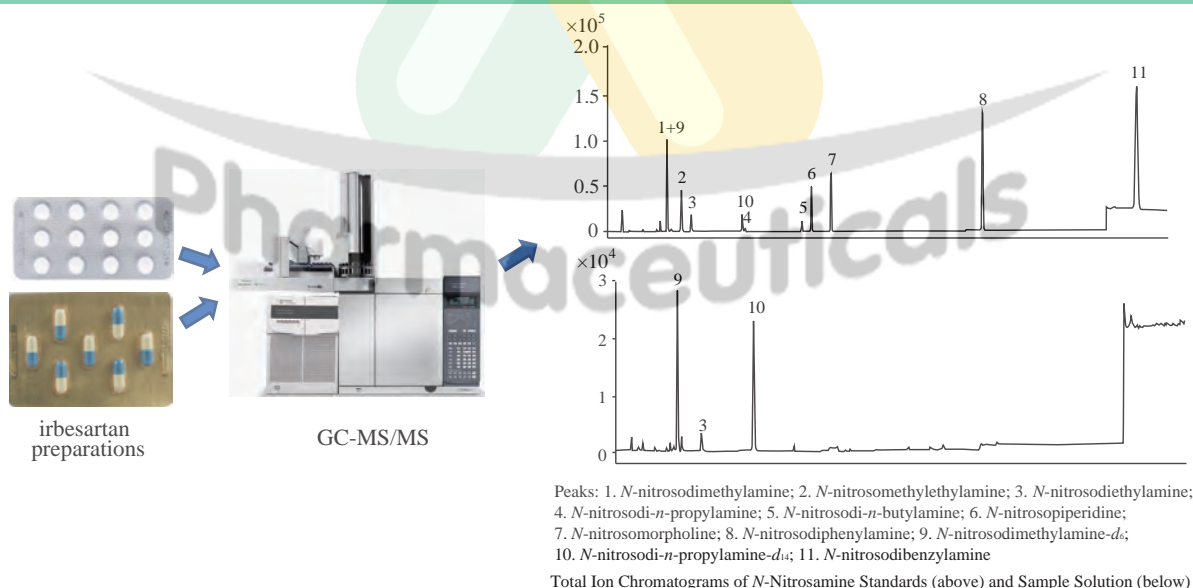


Release Curves of Three Batches of the Optimal Pellets in pH 6.8 PBS

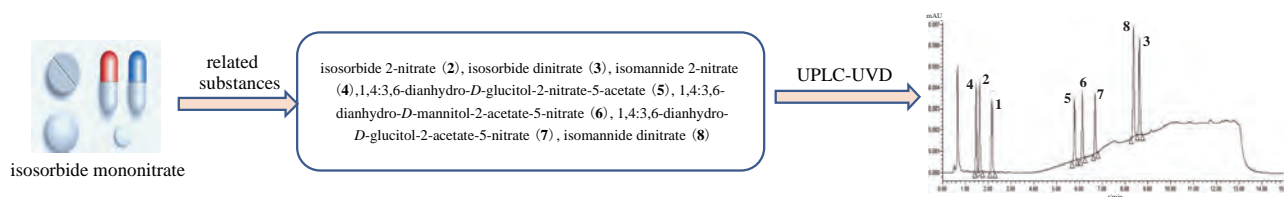
- 753** 唾液酸对人卵泡刺激素生物活性评价的影响……汪泓, 王灿, 王自强, 陈钢, 邵泓*
Effect of Sialic Acid on Human Follicle Stimulating Hormone Bioactivity Assessment……………
……………WANG H, WANG C, WANG Z Q, CHEN G, SHAO H*
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2020.06.013



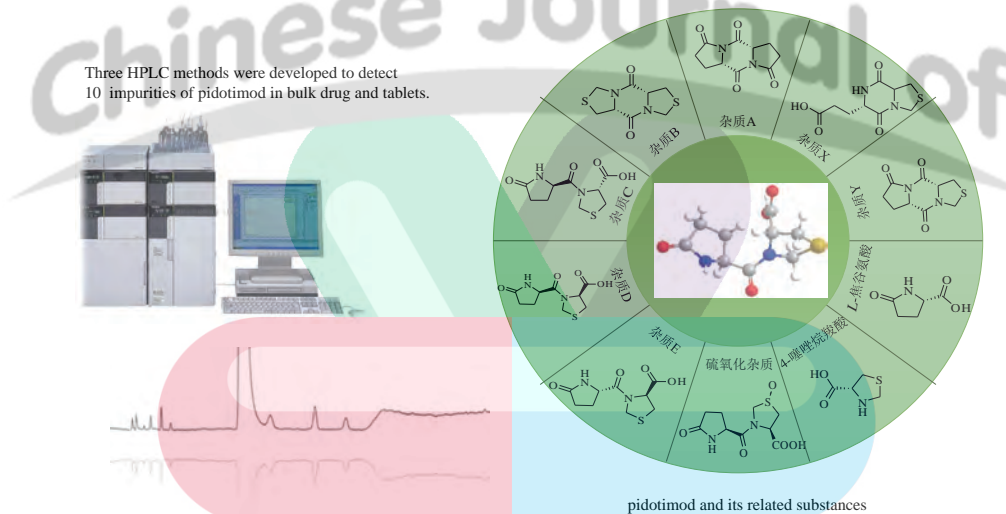
- 759** 厄贝沙坦制剂中 *N*-亚硝胺类基因毒性杂质的 GC-MS/MS 测定……葛雨琦, 叶晓霞, 乐健, 杨永健, 王彦*
Simultaneous Determination of Genotoxic *N*-Nitrosamine Impurities in Irbesartan Preparations by GC-MS/MS……………
……………GE Y Q, YE X X, LE J, YANG Y J, WANG Y*
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2020.06.014



- 765** UPLC 法测定单硝酸异山梨酯中的有关物质……刘彩云, 刘朝辉, 张敏敏, 刘思光, 张贵民*
Determination of the Related Substances in Isosorbide Mononitrate by UPLC……
……LIU C Y, LIU C H, ZHANG M M, LIU S G, ZHANG G M*
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2020.06.015



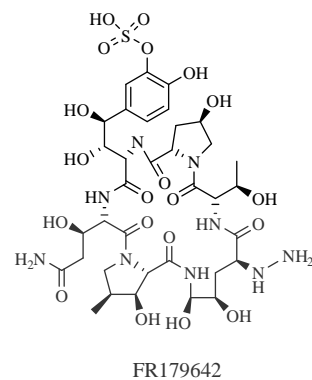
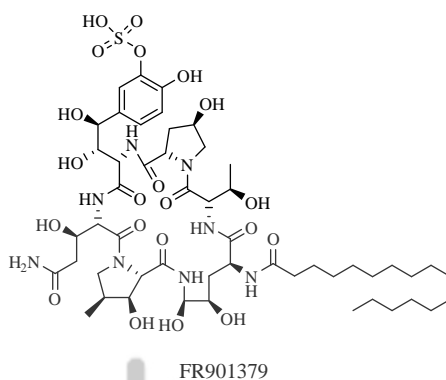
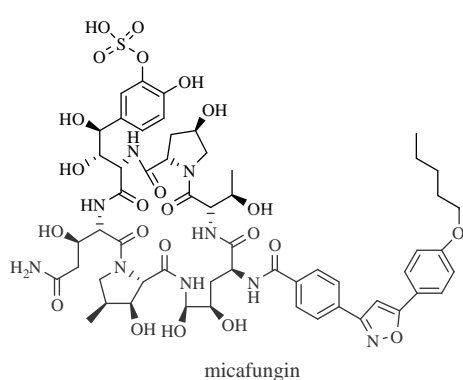
- 771** HPLC 法测定匹多莫德原料及片剂的有关物质…陈 东, 吴仲夏, 扶昭发, 刘晖晖, 吴传斌*
Determination of Related Substances in Pidotimod and Its Tablets by HPLC……
……CHEN D, WU Z X, FU Z F, LIU H H, WU C B*
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2020.06.016



- 778** 银杏二萜内酯葡胺注射液与一次性输液器的相容性考察……胡军华, 钱频非, 于桂芳, 王 雪, 王振中*
Compatibility between Diterpene Ginkgolides Meglumine Injection and Infusion Sets for Single Use
……HU J H, QIAN P F, YU G F, WANG X, WANG Z Z*
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2020.06.017

Diterpene Ginkgolides Meglumine Injection				
compatibility				
	PVC	TPU	TPE	ULDPE
adsorption test	pH	pH	pH	pH
	UV absorption	UV absorption	UV absorption	UV absorption
	content	content	content	content
extraction test	metal elements	2,4-TDI 1,5-naphthalene diisocyanate	metal elements	metal elements
	epoxyethane	2,6-TDI	epoxyethane	DBP
	vinyl chloride	HMDI	styrene	epoxyethane
migration test	DEHP	1076	vinyl chloride	octylene
	DBP	1010	1076	butylethylene
	DMP	cyclohexyl isocyanate phenyl isocyanate	1010	propylene
		4,4'-MDI		

- 784** 米卡芬净中间体 FR901379 的分离纯化.....李 敏, 谢新宇, 王晶珂, 郑学丽, 张雪霞*
 Separation and Purification of Micafungin Intermediate FR901379.....
LI M, XIE X Y, WANG J K, ZHENG X L, ZHANG X X*
 DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2020.06.018



· 药学管理与信息 (Pharmaceutical Management & Information) ·

- 789** 小容量注射剂共线生产的质量风险控制研究.....田文淼, 梁 毅*
 Quality Risk Control Study on Co-line Production of Small Volume Injections.....
TIAN W M, LIANG Y*
 DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2020.06.019

- 795** 基于风险评估的技术转移及其管理.....李 力, 丁满生, 路慧丽, 朱建伟*
 A Risk-based Approach in Technology Transfer and Management.....
LI L, DING M S, LU H L, ZHU J W*
 DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2020.06.020

· 其他 ·

广告索引 (695)

Pharmaceuticals

中国医药工业杂志

ZHONGGUO YIYAO GONGYE ZAZHI

(月刊, 1970年11月创刊)

2020年第51卷 第6期 6月10日出版

版权所有



Monthly (Founded in 1970)

Vol.51 No.6 June 10, 2020

©All Rights Reserved

主 管	上海医药工业研究院	Director	Shanghai Institute of Pharmaceutical Industry
主 办	上海医药工业研究院 中国药学会 中国化学制药工业协会	Sponsor	Shanghai Institute of Pharmaceutical Industry Chinese Pharmaceutical Association China Pharmaceutical Industry Association
协 办	浙江海正集团有限公司 上海数图健康医药科技有限公司 山东罗欣药业集团股份有限公司 楚天科技股份有限公司 鲁南制药集团股份有限公司 广东东阳光药业有限公司	Assist Sponsor	Zhejiang Hisun Group Co., Ltd. China Pharmadl (Shanghai) Co., Ltd. Shandong Luoxin Pharmaceutical Group Stock Co., Ltd. Truking Technology Limited Lunan Pharmaceutical Group Co., Ltd. Sunshine Lake Pharma Co., Ltd., HEC Pharma Group
总 编 辑	周伟澄	Managing Editor	ZHOU Weicheng
副 总 编 辑	黄志红, 刘玲玲	Associate Managing Editor	HUANG Zhihong, LIU Lingling
责 任 编 辑	王 盈, 许文倩	Executive Editor	WANG Ying, XU Wenqian
编 辑 出 版	《中国医药工业杂志》编辑部	Edited by	Editorial Board of Chinese Journal of Pharmaceuticals
编 辑 部 地 址	上海市北京西路1320号 (200040)	Address for Foreign Subscriber	1320 Beijing Road (W), Shanghai 200040, China
电 话	021-62793151	Tel	0 086-21-62793151
传 真	021-62473200	Fax	0 086-21-62473200
电 子 邮 件	cjph@pharmadl.com	E-mail	cjph@pharmadl.com
网 址	www.cjph.com.cn www.pharmadl.com	Web Site	http://www.cjph.com.cn http://www.pharmadl.com
广告发行联系			
电 话	021-62126987, 62473200	Tel	021-62126987, 62473200
传 真	021-62473200	Fax	021-62473200
电 子 邮 件	ouyy@pharmadl.com	E-mail	ouyy@pharmadl.com
印 刷	上海欧阳印刷厂有限公司	Printed by	Shanghai Ouyang Printing Co., Ltd.
发 行 范 围	公开发行		
国 内 发 行	上海市邮政公司报刊发行局	Domestic Distributed by	Shanghai Post Company Newspaper Issuance Bureau
国 外 发 行	中国国际图书贸易集团有限公司 (北京399信箱, 100044)	Abroad Distributed by	China International Book Trading Corporation (P.O.Box 399, Beijing 100044, China)
国 内 订 阅	全国各地邮政局		

* 通信联系人; 如为第一作者则不加“*”号。征稿简则刊登于当年第1期 *To whom correspondence should be addressed

[期刊基本参数] CN 31-1243/R *1970*m*A4*142*zh*P*20.00* *20*2020-06

版权归《中国医药工业杂志》编辑部所有, 除非特别声明, 本刊刊出的所有文章不代表本刊编委会的观点。

ISSN 1001-8255

CN 31-1243/R

国内邮发代号 4-205

国外邮发代号 M6070

CODEN: ZYGZEA

国内定价: 每册 20.00 元



微信号: cjph-cjph



微博: weibo.com/cjph

《中国医药工业杂志》第十六届编辑委员会

EDITORIAL BOARD OF 《CHINESE JOURNAL OF PHARMACEUTICALS》

(以姓名拼音为序)

名誉主编 (HONORARY EDITOR-IN-CHIEF)

桑国卫* (SANG Guowei)

主任编委 (EDITOR-IN-CHIEF)

陈芬儿* (CHEN Fener)

顾问 (CONSULTANT)

白 骅 (BAI Hua)

孔德云 (KONG Deyun)

吴晓明 (WU Xiaoming)

陈凯先* (CHEN Kaixian)

李绍顺 (LI Shaoshun)

杨胜利* (YANG Shengli)

丁 健* (DING Jian)

沈竞康 (SHEN Jingkang)

朱宝泉 (ZHU Baoquan)

侯惠民* (HOU Huimin)

王广基* (WANG Guangji)

副主任编委 (ASSOCIATE EDITOR-IN-CHIEF) (△常务副主任编委)

陈代杰△ (CHEN Daijie)

林剑秋 (LIN Jianqiu)

王军志* (WANG Junzhi)

张 霁 (ZHANG Ji)

周伟澄△ (ZHOU Weicheng)

陈桂良 (CHEN Guiliang)

潘广成 (PAN Guangcheng)

魏树源 (WEI Shuyuan)

张万斌 (ZHANG Wanbin)

朱建伟 (ZHU Jianwei)

胡文浩 (HU Wenhao)

唐 岳 (TANG Yue)

杨 超 (YANG Chao)

张绪穆 (ZHANG Xumu)

李明华 (LI Minghua)

王 浩△ (WANG Hao)

张贵民 (ZHANG Guimin)

周 斌 (ZHOU Bin)

编委 (MEMBER OF THE EDITORIAL BOARD)

蔡正艳 (CAI Zhengyan)

程卯生 (CHENG Maosheng)

范代娣 (FAN Daidi)

甘 勇 (GAN Yong)

何 军 (HE Jun)

胡又佳 (HU Youjia)

李范珠 (LI Fanzhu)

刘玲玲 (LIU Lingling)

龙亚秋 (LONG Yaqiu)

罗国强 (LUO Guoqiang)

潘红娟 (PAN Hongjuan)

沈 琦 (SHEN Qi)

孙小强 (SUN Xiaoqiang)

涂家生 (TU Jiasheng)

王 健 (WANG Jian)

王玉成 (WANG Yucheng)

吴 勇 (WU Yong)

杨苏蓓 (YANG Subei)

张福利 (ZHANG Fuli)

张卫东 (ZHANG Weidong)

赵文杰 (ZHAO Wenjie)

钟为慧 (ZHONG Weihui)

朱建英 (ZHU Jianying)

常 艳 (CHANG Yan)

邓卫平 (DENG Weiping)

方 浩 (FANG Hao)

干荣富 (GAN Rongfu)

何 菱 (HE Ling)

黄则度 (HUANG Zedu)

李建其 (LI Jianqi)

刘新泳 (LIU Xinyong)

卢 懿 (LU Yi)

罗一斌 (LUO Yibin)

潘卫三 (PAN Weisan)

宋秋玲 (SONG Qiuling)

孙 逊 (SUN Xun)

涂 涛 (TU Tao)

王 旻 (WANG Min)

吴传斌 (WU Chuanbin)

吴勇琪 (WU Yongqi)

杨玉社 (YANG Yushe)

张启明 (ZHANG Qiming)

张英俊 (ZHANG Yingjun)

郑高伟 (ZHENG Gaowei)

周虎臣 (ZHOU Huchen)

朱雪焱 (ZHU Xueyan)

陈少欣 (CHEN Shaoxin)

丁锦希 (DING Jinxi)

冯 军 (FENG Jun)

古双喜 (GU Shuangxi)

何严萍 (HE Yanping)

黄志红 (HUANG Zhihong)

李三鸣 (LI Sanming)

刘 忠 (LIU Zhong)

陆伟根 (LU Weigen)

吕 扬 (LÜ Yang)

朴虎日 (PIAO Huri)

苏为科 (SU Weike)

汤 磊 (TANG Lei)

屠永锐 (TU Yongrui)

王全瑞 (WANG Quanrui)

吴 彤 (WU Tong)

杨立荣 (YANG Lirong)

殷 明 (YIN Ming)

张庆伟 (ZHANG Qingwei)

张志荣 (ZHANG Zhirong)

郑起平 (ZHENG Qiping)

周建平 (ZHOU Jianping)

庄春林 (ZHUANG Chunlin)

陈笑艳 (CHEN Xiaoyan)

董 琳 (DONG Lin)

傅 磊 (FU Lei)

郭 文 (GUO Wen)

胡海峰 (HU Haifeng)

金 拓 (JIN Tuo)

刘东飞 (LIU Dongfei)

柳 红 (LIU Hong)

陆伟跃 (LU Weiyue)

马 璟 (MA Jing)

邵 蓉 (SHAO Rong)

孙会敏 (SUN Huimin)

陶 涛 (TAO Tao)

王建新 (WANG Jianxin)

王 彦 (WANG Yan)

吴 伟 (WU Wei)

杨 明 (YANG Ming)

尤启冬 (YOU Qidong)

张庆文 (ZHANG Qingwen)

赵临襄 (ZHAO Linxiang)

钟大放 (ZHONG Dafang)

周一萌 (ZHOU Yimeng)

*院士

《中国医药工业杂志》编辑部成员 (EDITORIAL STAFF)

总编辑 (Managing Editor): 周伟澄 (ZHOU Weicheng)

副总编辑 (Associate Managing Editor): 黄志红 (HUANG Zhihong), 刘玲玲 (LIU Lingling)

责任编辑 (Editor): 刘玲玲 (LIU Lingling) (兼), 王 盈 (WANG Ying), 许文倩 (XU Wenqian), 刘艺楠 (LIU Yinan)

美术编辑 (Art Editor): 沈建成 (SHEN Jiancheng), 陆燕玲 (LU Yanling), 钱苗苗 (QIAN Miaomiao)

编辑助理 (Editorial Assistant): 韦旭华 (WEI Xuhua)

广告、发行负责 (Advertisement Manager): 李朝凤 (LI Chaofeng), 刘敬岩 (LIU Jingyan), 金 雷 (JIN Lei), 欧阳怡 (OUYANG Yi)

综述

混悬型滴眼剂的研究进展

易 婷, 赵 雁*, 陶 涛

(中国医药工业研究总院药物制剂国家工程研究中心, 上海 201203)

摘要: 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。目前国产混悬型滴眼剂品种较少, 其开发存在较大挑战。本文从混悬型滴眼剂的国外品种概况、处方和工艺特点及其制剂学评价方法等方面介绍其研究进展。

关键词: 混悬型滴眼剂; 处方; 工艺; 制剂学评价

中图分类号: R944.9 文献标志码: A 文章编号: 1001-8255 (2020) 06-0679-08

DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2020.06.002

Research Progress of Ophthalmic Suspension

YI Ting, ZHAO Yan*, TAO Tao

(National Pharmaceutical Engineering and Research Center, China State Institute of Pharmaceutical Industry, Shanghai 201203)

ABSTRACT: Ophthalmic suspension is a sterile liquid preparation formed by dispersing insoluble solid drugs in a dispersion medium. Compared with the ophthalmic solution, the ophthalmic suspension can improve the efficacy by prolonging the retention time of the active ingredient in the anterior corneal sacs. There are a few domestic products, because the development of ophthalmic suspension has great challenges. This paper focuses on the research progress of ophthalmic suspension, and provides an overview of its formulation, production progress and evaluation methods.

Key Words: ophthalmic suspension; formulation; technology; pharmaceutical evaluation

对于眼科疾病, 局部给药具有起效迅速、无痛、不良反应小的优点。局部给药宜首选易于使用且患者顺应性好的剂型, 如具有生理相容 pH 值和渗透压的滴眼剂; 若主药为难溶性药物, 则多考虑以混悬液的形式给药。《中华人民共和国药典》2015 年版 (ChP 2015) 对混悬型滴眼剂的定义是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。相较于普通溶液型滴眼剂, 混悬型滴眼剂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。

美国药典 (USP40-NF35) 收录了 20 个混悬型滴眼剂品种。自 1953 年首个批准的 Chloromycetin Hydrocortisone (主成分为氯霉素和醋酸氢化可的松) 以来, 美国 FDA 共批准了 58 个混悬型滴眼剂, 目前在市的共 28 个。日本医药品医疗器械综合机构 (Pharmaceuticals and Medical Devices Agency, PMDA) 自 2004 年以来批准了 4 个混悬型滴眼剂。然而, ChP 2015 中仅收录了 3 个混悬型滴眼剂品种: 妥布霉素地塞米松滴眼液、酞丁安滴眼液和醋酸氢化可的松滴眼液; 这些混悬型滴眼剂质量标准中的

收稿日期: 2019-12-05

作者简介: 易 婷 (1995—), 女, 硕士研究生, 专业方向: 难溶性药物注射剂研发。

E-mail: yiting13262@foxmail.com

通信联系人: 赵 雁 (1980—), 女, 研究员, 从事靶向给药系统研究。

Tel: 021-20572098

E-mail: clarezhaoyan@hotmail.com

检查项主要包括含量、有关物质、渗透压摩尔浓度、无菌和 pH 值等, 其他特殊检查项少有订入标准。表 1 列举了各国药典通则中混悬型滴眼剂的特殊检查项, 可见各国监管机构均较重视混悬型剂型中颗粒粒径的控制及其稳定性问题, 以保障用药安全性。USP40-NF35 中还特别提到应对具有缓释功能的品种进行释放度研究。总体来说, 国外混悬型滴眼剂的制备工艺已较成熟, 而国产混悬型滴眼剂品种较少, 开发存在较大的挑战。本文从混悬型滴眼剂的国外品种概况、处方和工艺特点及其制剂学评价方法等方面介绍其研究进展。

1 国外混悬型滴眼剂概况

美国 FDA 批准上市且在市场流通的混悬型滴眼剂按适应证可分为三大类: 细菌真菌感染、青光眼及术后疼痛与炎症。纵观所有市售产品申请信息, 多为新药申请 (NDA), 包括新分子实体 4

个, 即依碳酸氯替泼诺、布林佐胺、奈帕芬胺、贝西沙星; 新制剂 7 个, 即 Betoptic S (盐酸倍他洛尔)、Tobradex ST (地塞米松/妥布霉素)、FML Forte (氟米龙)、FML (氟米龙)、Maxidex (地塞米松)、Pred Mild (醋酸泼尼松龙)、Natacyn (纳他霉素); 以及复方制剂 5 个, 即 Zylet (依碳酸氯替泼诺/妥布霉素)、Simbrinza (酒石酸溴莫尼定/布林佐胺)、Tobradex (地塞米松/妥布霉素)、Pred-G (庆大霉素/醋酸泼尼松龙)、Blephamide (醋酸泼尼松龙/磺胺醋酸钠)。

表 2 列举了 2009 年以来美国 FDA 和日本 PMDA 批准上市且仍在销售的产品。其中, Besivance 是首个针对眼部研发的氟喹诺酮类药物; Simbrinza 是美国批准上市治疗青光眼的、唯一的无 β 受体阻滞药的复方眼用制剂; Ilevro 是首个批准上市的眼用非甾体抗炎药前体药物制剂; Inveltys

表 1 各国药典对混悬型滴眼剂的特殊检查项

Tab.1 Specific Test Items for Ophthalmic Suspension in Pharmacopoeias of Various Countries

药典类别	检查项目	检查方法	评价标准
ChP 2015	粒度	显微镜法	每个涂片中大于 $50\ \mu\text{m}$ 的粒子不得过 2 个, 且不得检出大于 $90\ \mu\text{m}$ 粒子
0105 (眼用制剂)	沉降体积比	振摇法	不低于 0.90
USP40-NF35	粒度	光散射法	通常小于 $10\ \mu\text{m}$
<771>、<1771>	再分散性		沉降物不易结块, 振摇后易再分散
	释放度		针对有缓释功能的剂型进行检测, 应符合缓释制剂的要求
国际药典 (WHO 药典)	粒度	显微镜法	含固体颗粒 $10\ \mu\text{g}$ 的样品中, 大于 $25\ \mu\text{m}$ 的粒子不得过 20 个, 大于 $50\ \mu\text{m}$ 的不得过 2 个, 不得检出大于 $90\ \mu\text{m}$ 的粒子
第五版眼用制剂	物理稳定性	目视法	不得结块, 轻摇分散
日本药典 (JP2016)	粒度		最大粒径不大于 $75\ \mu\text{m}$
6.1 (眼用制剂通则)			

表 2 2009 年以来 FDA 或 PMDA 批准的混悬型滴眼剂

Tab.2 Ophthalmic Suspensions Approved by FDA or PMDA Since 2009

适应证	批准年份	活性成分	申请类型	商品名	药物分类
细菌性结膜炎	2009	贝西沙星	NDA	Besivance	喹诺酮类抗菌药
葡萄膜炎、眼睛损伤等引起的眼部炎症	2009	地塞米松/妥布霉素	NDA	Tobradex ST	糖皮质激素/氨基糖苷类抗菌药
白内障手术相关性疼痛和炎症	2010	奈帕芬胺	NDA	Nevanac 眼用混悬剂, 0.1%	非甾体类抗炎药
干眼症	2011	瑞巴派特	NDA	Mucosta UD 眼用混悬剂, 2%	黏蛋白分泌激动剂
白内障手术引起的疼痛和炎症	2012	奈帕芬胺	NDA	Ilevro	非甾体类抗炎药
原发性开角型青光眼患者的眼内压升高	2013	布林佐胺/酒石酸溴莫尼定	NDA	Simbrinza	碳酸酐酶抑制剂/肾上腺素受体激动剂
青光眼-眼高压	2013	布林佐胺/马来酸噻吗洛尔	NDA	Azorga 复方眼用混悬剂	碳酸酐酶抑制剂/ β 阻滞药
眼部手术后炎症和疼痛	2018	依碳酸氯替泼诺	NDA	Inveltys	糖皮质激素
眼睑、球结膜、角膜、眼球前部激素敏感的炎症	2019	依碳酸氯替泼诺	简略新药申请 (ANDA)	Loteprednol etabonate	糖皮质激素

是获批该适应证的首个每日2次给药的眼部皮质类固醇药物。

其他适应证如2008年在日本上市的Talyms (水合他克莫司眼用混悬剂, 0.1%), 适用于抗过敏治疗效果不明显的春季角结膜炎患者。Mucosta UD (瑞巴派特眼用混悬剂, 2%) 于2011年在日本上市, 被证实可用于治疗黏蛋白相关的干眼症^[1]。初期老年性白内障药物治疗中常推荐吡诺克辛滴眼液, 日本参天制药的卡林优(0.005%吡诺克辛)为橙黄色混悬液, 该产品的国产仿制药有武汉天天明药业的白内停(0.005%吡诺克辛), 于2016年批准上市。在ClinicalTrials.gov网站以“Ophthalmic Suspension”为关键词, 查询到近28种混悬型滴眼剂的临床试验信息, 适应证除了眼前段疾病如术后炎症疼痛、干眼症, 还包括眼后段疾病如假性玻璃体脱落、年龄相关性黄斑变性、增生性糖尿病视网膜病变等, 可见混悬型滴眼剂的研究也开始着眼于眼后段的药物递送。

从新药开发的角度看, 近10年来混悬型滴眼剂产品数量较少, 可能与眼科市场小众以及混悬型滴眼剂的制剂难度较高有关; 申请类型多为新制剂及复方制剂, 并且提高生物利用度和患者顺应性方面的改进依然是主要特点。

2 处方组成

混悬型滴眼剂的处方一般包括主药、润湿剂、防腐剂、助悬剂、渗透压调节剂、pH调节剂等,

常加入生物黏附剂以增加药物生物利用度。从国外部分已上市混悬型滴眼剂的处方(表3)可见, 润湿剂常用Tween-80、四丁酚醛、泊洛沙姆407; 防腐剂多为苯扎氯铵, 浓度为0.004%~0.02%。但需注意防腐剂与其他辅料可能存在配伍禁忌, 如高浓度(0.1%)苯扎氯铵与卡波姆配伍会使凝胶黏度减小甚至产生沉淀, 而对羟基苯甲酸乙酯、硫柳汞等不能与聚乙烯吡咯烷酮(PVP)配伍, 会影响其抑菌效力^[2]。

2.1 助悬剂

混悬型滴眼剂常用的助悬剂包括卡波姆、羟丙甲纤维素(HPMC)、聚乙烯醇(PVA)、PVP等。其中, PVA的常用浓度为1.4%; 卡波姆(934P/974P)为0.5%~1%, 有研究表明不同型号的卡波姆会导致药物在眼部药动学行为的差异^[3]; 黄原胶为0.2%~2%。此外, 对辅料的深入研究也促进了新制剂的开发, 如2010年批准的Tobradex ST(在处方中加入了黄原胶), 相较于1988年批准的Tobradex, 其制剂质量、泪液动力学性质、组织渗透性均明显提高^[4]。在pH 5~6时, 黄原胶可与妥布霉素相互作用使制剂黏度降低, 易于制剂制备和给药; 而与眼部接触后, 离子作用减小、黏度增加, 从而延长了药物在角膜前的滞留时间, 提高了生物利用度。还有Ilevro中采用瓜尔胶与硼酸盐系统交联^[5], 可在微酸性至中性条件下制备澄清溶液, 在pH值和离子强度改变时形成透明凝胶; 给药时

表3 部分国外上市的混悬型滴眼剂品种及其处方组成

Tab.3 Formulation Compositions of Some Commercially Available Ophthalmic Suspensions at Abroad

商品名	公司	处方组成
Inveltys	Kala	1%依碳酸氯替泼诺、二水枸橼酸钠、泊洛沙姆407、氯化钠、依地酸二钠(EDTA-2Na)、枸橼酸、0.01%苯扎氯铵
Simbrinza	Novartis	1%布林佐胺、0.2%酒石酸溴莫尼定、0.003%苯扎氯铵、丙二醇、卡波姆974P、硼酸、甘露醇、四丁酚醛、氯化钠、纯水, 用盐酸或氢氧化钠溶液调至pH 6.5
Ilevro	Novartis	0.3%奈帕芬胺、硼酸、丙二醇、卡波姆974P、氯化钠、瓜尔胶、羧甲基纤维素钠、EDTA-2Na、0.005%苯扎氯铵, 用盐酸或氢氧化钠溶液调至pH 6.8
Zylet	Bausch & Lomb	0.5%依碳酸氯替泼诺、0.3%妥布霉素、EDTA-2Na、甘油、聚维酮、纯水、四丁酚醛、0.01%苯扎氯铵, 用硫酸或氢氧化钠溶液调至pH 5.7~5.9
Nevanac	Novartis	0.1%奈帕芬胺、硼酸、丙二醇、卡波姆974P、氯化钠、四丁酚醛、EDTA-2Na、0.005%苯扎氯铵, 用盐酸或氢氧化钠溶液调至pH 7.4
Besivance	Bausch & Lomb	0.6%贝西沙星、聚卡波菲、甘露醇、泊洛沙姆407、氯化钠、EDTA-2Na、氢氧化钠、注射水、0.01%苯扎氯铵
Tobradex ST	Novartis	0.05%地塞米松、0.3%妥布霉素、0.01%苯扎氯铵、黄原胶、四丁酚醛、EDTA-2Na、氯化钠、丙烯醇、硫酸钠, 用盐酸或氢氧化钠溶液调至pH 5.7

入眼刺激小, pH 值的微小变化即可导致凝胶形成并黏附在眼部。

2.2 生物黏附剂

混悬型滴眼剂处方中添加合适的生物黏附性聚合物可增加制剂黏性而延长药物眼内停留时间, 从而提高生物利用度。常用作助悬剂的卡波姆也具有生物黏附性, 且可耐热压灭菌并保持释药速度不变, 各型号中以卡波姆 934 生物黏附性最强^[6]。宋立娜等以卡波姆 934 为生物黏附性材料制备了珍珠明目眼用温敏凝胶, 并以鸡蛋壳膜模拟眼角膜, 采用洗脱法测定其黏膜滞留时间^[7], 结果显示与市售珍珠明目滴眼液相比, 自制制剂的滞留时间增加 6 倍。Bron 等证明 0.2% 卡波姆与 1.4% PVA 的安全性相似, 且卡波姆可减少给药次数^[8]。同为丙烯酸聚合物的聚卡波菲也是一种优良生物黏附剂, 在眼科给药系统中具有刺激性小、在角膜表面停留时间长等特点, 可提高药物的生物利用度^[9]。2009 年上市的贝西沙星滴眼液 (Besivance) 中加入聚卡波菲使制剂成为 pH 敏感的凝胶体系, Roy 等比较了贝西沙星混悬型和溶液型 (用 HP- β -CD 增溶) 滴眼剂滴入兔眼后不同时间点泪液和结膜中的药物浓度^[10], 结果显示在泪液中, 加入聚卡波菲的混悬型滴眼剂药物浓度维持时间较长, 溶液型和不加聚卡波菲的混悬型没有明显差异; 在结膜中, 维持时间依次是加聚卡波菲的混悬型 > 溶液型 > 不加聚卡波菲的混悬型, 推测由于混悬型滴眼剂的异物感使眼部较快排除药物, 而加入聚卡波菲可通过形成凝胶使药物滞留, 从而使药物持续释放到泪液和结膜中。眼用阿奇霉素溶液 (AzaSite, 1%) 中也使用聚卡波菲为类似凝胶的生物黏附基质, Akpek 等考察了单剂量给药后家兔眼中阿奇霉素的分布, 相较于不含聚卡波菲的样品, 给予含聚卡波菲样品的家兔眼部各组织中的药物水平显著升高, 在泪液、结膜和角膜中阿奇霉素浓度提高了 19.4、9.3 和 4.3 倍, 同时 c_{\max} 和 $AUC_{0-144\text{ h}}$ 显著提高 ($P < 0.05$), 提示聚卡波菲提高了阿奇霉素的生物利用度^[11]。眼部常用的生物黏附剂还有壳聚糖、透明质酸、PVA 等^[9]。壳聚糖在类似泪液环境的中性或碱性环境下生物黏附性较强, 且被证明有抗菌作用, 在眼科产品中具

有独特优势^[12-13]。Irimia 等将壳聚糖溶液与卡波姆溶液混合, 可在泪液环境中形成高强度凝胶^[14], 继而开发成原位凝胶, 增加了药物在眼内的保留时间, 并可在 24 h 内释放马来酸噻吗洛尔。与传统滴眼液每天给药 2 次不同, 它可每天给药 1 次, 提高了患者的依从性。

3 制备工艺

混悬型滴眼剂常用的制备方法与其他给药途径的混悬剂类似, 包括分散法和凝聚法, 但因无菌产品的要求, 还会涉及灭菌工艺的选择。

3.1 分散法

已上市的混悬型滴眼剂产品多采用分散法制备, 常见的有球磨法和高压均质法。

球磨法是将药物放入含有陶瓷珠或钢珠的容器中进行粉碎, 具有可工业放大的优势。球磨机中钢珠越小, 效率越高、研磨更充分。Besivance 系通过球磨法控制药物颗粒的平均粒径在 30 μm 以下, 球磨后的药物颗粒更易在聚合物载体中混悬, 有利于提高稳定性和生物利用度, 且微米级的药物颗粒可抑制不适合眼用的药物晶型的形成, 更易维持药物溶液的饱和度^[10]。Ueno 等采用湿磨法将吡诺克辛的粒径从 70 ~ 3 000 nm 降低到了 60 ~ 900 nm, 降低了其对眼部的异物感和刺激性^[15]。

高压均质法相较于球磨法具有节约时间、减小被研磨介质腐蚀和微生物污染风险的优点^[16]。影响均质效果的工艺参数有均质压力和均质次数等, 常以产品的粒径大小和粒度分布为指标筛选合适的工艺参数^[17-18]。Ilevro 为 FDA 批准的首个纳米级混悬型滴眼剂, 制备时为使粒径在规定范围内, 须将无菌奈帕芬胺加至无菌的羧甲基纤维素 (CMC) 溶液中, 置转速为 5 000 ~ 10 000 r/min 的均质机中均质 10 min, 再以 0.2 mm 锆珠为研磨介质、在转速 3 000 r/min 条件下用高能研磨机研磨 30 min^[19]。

值得注意的是, 改变多晶型药物的粒径可能引起晶型的改变, 从而影响制剂性质^[20-21], 因此须对药物的形态和晶型进行监控。

3.2 凝聚法

凝聚法是将分子或离子状态的药物凝聚成不溶性的药物微粒从而制成混悬剂, 是一种自下而上的

策略。与球磨法相比,凝聚法得到的颗粒更均一,形状近似,不易结块^[22]。

研究表明,在药物由游离的分子状态沉淀为固体颗粒的过程中,过饱和度的选择非常关键,而过饱和度受药物浓度、温度、搅拌速度等综合影响^[22]。Gavini 等利用环丙沙星可与聚合物发生离子作用凝聚成不溶性沉淀物且只有存在反离子时才会发生解离的特性制备了混悬型眼用制剂,达到控释的效果^[23]。试验中采用控制变量法考察了药物和聚合物浓度、温度、搅拌速度对沉淀颗粒大小的影响,以平均粒径和跨距(Span)值为指标评估药物的粒径大小和分布。结果表明药物浓度较低的处方跨距值更大,即粒子分布更宽;高温(40℃)下制备的处方中粒子的平均粒径更大且分布也更宽。Ahuja 等将 pH 值变化法和反溶剂结晶法相结合制备了载伊曲康唑的壳聚糖纳米眼用混悬液^[24]。在壳聚糖的存在下析出的药物颗粒比单纯伊曲康唑析出时粒径更小,且表面活性剂(如泊洛沙姆 188)的存在可使粒径更小、分布更窄。市售的 2% 瑞巴派特滴眼液外观为乳白色混悬液,使用时会导致患者短暂的视觉模糊,Matsuda 等采用中和结晶的方法并通过独特的分散技术、透析等步骤制备出超细瑞巴派特滴眼液^[25]。成品外观高度透明,25℃放置 3 年后药物的粒径和透明度没有明显改变,亦没有出现明显的沉降,制剂(平均粒径 106 nm)可采用过滤除菌,方便易行,具有易于工业放大的优点。

3.3 灭菌工艺

由于滴眼剂自身特性及与药液接触的内包材的制约,一般采用非终端灭菌^[26]。查询国外已上市混悬型眼用制剂的专利,结果主要采用无菌生产工艺^[8-10,27]。一般可采用湿热、干热、过滤或辐射法使药物和辅料分别或混合灭菌,然后在无菌条件下分装。不同制剂的热稳定性不一,应参考灭菌前后制剂的物理化学性质变化进行选择。

3.3.1 湿热灭菌

由于湿热灭菌的灭菌保证水平高、设备成熟、可工业化生产,企业更倾向于采用湿热灭菌工艺,但其工艺的确定受产品热稳定性的限制。Galante 等选用不同温度(121、110 和 100℃)和不同时间

(5、10、15 和 30 min) 对壳聚糖水凝胶纳米颗粒(chitosan hydrogel nanoparticles, CS-HNP) 混悬液进行高压蒸汽灭菌^[28]。所有条件下制剂外观都从悬浊变成透明,灭菌后样品中粒子计数小于 90 000 个,远小于未灭菌对照组(>300 000 个)。张翔在贝西沙星混悬型滴眼剂的中试生产中对药液采用湿热灭菌处理(121℃, 20 min),无菌条件下灌装^[29]。对比原研产品采用的灭菌方式(123℃干热灭菌 30 min),无菌条件下灌装的操作更简单,设备易得,无菌保证水平高。质量研究中,该仿制产品的外观性状、黏度、pH 值、含量、有关物质等均与原研制剂基本一致。

3.3.2 分步灭菌

分步灭菌是将主药和非活性成分分别灭菌处理后混合,最后在无菌条件下分装。多数混悬型滴眼剂采用此法,如 Ilevro 采用对辅料溶液进行高压灭菌(121℃, 35 min),无菌主药在无菌条件下加入经高压灭菌(121℃, 35 min)的 CMC 溶液中高压均质,最后在无菌条件下将含主药的 CMC 混悬物加入辅料溶液中搅拌均匀制得。马晶仿制爱尔康产品 Tobradex(妥布霉素地塞米松滴眼液)时对自制产品的灭菌工艺进行了研究^[30]。以微晶颗粒细度、晶型、沉降体积比等为指标评价了湿热灭菌和分步灭菌的优劣。结果显示,分步灭菌有利于地塞米松晶型保持稳定,还可防止妥布霉素因受热而分解。相比于药液直接湿热灭菌,分步操作对车间洁净度、生产设备、接触物料的容器等要求更高,无菌性受到更多因素影响,是制约混悬型滴眼剂发展的难点。

4 制剂学评价

ChP 2015 中要求混悬型滴眼剂的沉降物不应结块或聚集,经振摇应易再分散,特定的检查项包括粒度、沉降体积比、无菌、装量,在研究过程中也可利用其他项目进行初步的制剂评价。

4.1 粒径和晶型

ChP 2015 通则 0982 中收载了 3 种测定粒径和粒度分布的方法,分别为显微镜法、筛分法和光散射法,其中眼用制剂通则中采用显微镜计数法对混悬型滴眼剂进行粒径限定。对于纳米级别的混悬剂,常采用动态光散射法测定;JP 2016 中采用光学显

显微镜和筛分法测定粒径, 其中筛分法也用于粒度分布的测定。

药物晶型会影响溶解度进而影响吸收, 提示对于一些眼内注射混悬液 (USP<1771> 规定须研究溶出或释放行为), 应对药物晶型进行研究。《药品晶型研究及晶型质量控制指导原则》中提到的晶型研究方法有绝对晶型鉴别法——单晶 X 射线衍射法, 以及相对鉴别法, 包括粉末 X 射线衍射法、红外光谱法、拉曼光谱法、差示扫描量热法、热重法、偏光显微镜、光学显微镜, 其中红外光谱法在 ChP 2015 中应用广泛。

4.2 流变学性质

混悬型滴眼剂的流变学性质测定可用于研究制剂黏度对沉降体积的影响。在使用时 (高剪切) 黏度应适中, 较高或较低都会影响制剂的刺激性和生物利用度; 而贮存时 (低剪切) 黏度应较高, 可使粒子长时间混悬, 因此良好的眼用混悬剂常为假塑性流体。实际研究中多采用流变仪或黏度计测定黏度, 通过绘制以剪切速率和黏度为坐标轴的流变图, 测定屈服应力、触变性等参数以分析眼用制剂的流变学性质^[31]。Yuan 等以羧甲基纤维素钠为助悬剂, 制备了 0.05% 他克莫司混悬型滴眼剂, 并采用旋转黏度计进行流变学研究^[32], 结果显示随着剪切速率的增加其黏度减小, 符合假塑性流体特征, 初步表明符合眼用要求。特别是对于一些含有弱凝胶性质辅料的制剂, 可通过模量测定评价其是否具有流动凝胶的性质^[33]。

4.3 角膜前滞留

常用的研究角膜前滞留的方法有荧光标记法、泪液采集法等, 而田双艳用人永生角膜上皮细胞 (immortalized human corneal epithelial cells, iHCEC) 模拟角膜上皮细胞层、注入微恒流泵模拟泪液生成、微吸出泵模拟泪液排泄过程, 模拟了眼用制剂给药后的在体过程, 每 10 min 收集样品进行药物浓度的测定^[34]。魏刚等利用束缚泡技术研究聚合物从离体角膜解吸附的过程, 以接触角大于 0 的保持时间来表示聚合物的滞留性^[35]。

4.4 离体角膜透过性

通常采用离体兔角膜固定于扩散池进行体外扩

散试验, 于接收池收集样品测定后计算表观渗透系数 (P_{app}) 和稳态渗透速率 (J_{ss})^[36-37]; 也有采用牛角膜混浊和渗透性试验 (bovine corneal opacity and permeability, BCOP) 比较不同眼用制剂的角膜渗透性^[38], 利用离体牛角膜代替兔角膜具有保护动物福利且经济实用等优势。

4.5 安全性

眼用制剂初步的安全性评价通常在家兔眼部进行自体自身对照试验^[39], 用 Draize 眼部刺激试验评分标准对长期或单次给药后兔眼角膜、结膜、虹膜进行评价打分以考察制剂刺激性, 长期试验后还可对角膜等进行组织学检查^[36], 通过观察细胞和基质的状态判断刺激性。

4.6 药动学研究

兔眼的生理解剖性质与人眼相似, 常用来研究眼科药物的药动学性质。对于由角膜-房水通道吸收的药物, 可通过房水取样评价其眼部治疗效果, 常用方法有穿刺取样技术^[40]、微透析技术^[3]。由于动物资源紧张和伦理学的制约, 有研究期望通过药动学建模来替代传统的动物试验。Deng 等利用 Stella 建模软件建立了基于兔眼试验数据的药动学模型^[41], 模拟了混悬液处方和理化性质对氟米龙药动学行为的影响。模型包括泪液中固体和已溶解的药物、角膜上皮细胞中的药物和房水中的药物等几个模块, 涉及到的相关生理学性质参数包括泪液流速、体积、pH 值等, 药物的参数如溶解速率常数、固有溶解度等。模型简图见图 1。

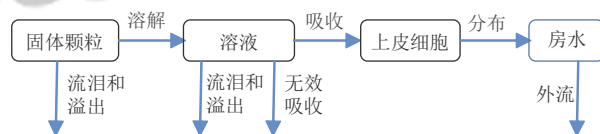


图 1 模型简略图

Fig.1 A Simplified Diagram of the Model

4.7 其他

混悬型滴眼剂的其他评价指标还有 pH 值、渗透压摩尔浓度、含量、体外释放等, 并且根据不同的制剂特点, 需采用相应的方法进行评价, 如 Sun 等以混悬型滴眼剂加入人工泪液后转为凝胶所需时

间为评价指标,筛选了结冷胶的浓度^[42]。

上述评价指标多用于眼用制剂研究过程中的处方筛选,其中流变学的研究对混悬型滴眼剂的成功制备具有重要意义。ChP 2015 中收录了流变仪测定黏度的方法,这将为混悬型滴眼剂质量标准的制定提供帮助。

5 展望

作为传统剂型,混悬剂具有将难溶性药物制成患者顺应性好的眼科制剂的优势,但由于眼部给药的特殊性,其制剂过程中面临的问题也更多,因此研究过程中可尝试不同的制剂手段,如将药物制成固体分散体后分散于辅料溶液中使药物粒径更小更均匀^[43-44];以离子交换树脂或蒙脱石载药制成滴眼液使药物缓慢释放^[33,36,45-46],以期减少给药次数,上市产品有贝特舒(Betoptic S);将药物直接粉碎至纳米级别制成纳米混悬液增加眼部滞留时间,也可提高生物利用度^[47],如Ilevro(奈帕芬胺眼用混悬剂)。可见未来眼科药物制剂可继续向缓控释、纳米递送的方向发展,如将水溶性药物制成混悬剂达到长效目的、利用纳米载体的性质开发眼后段疾病的滴眼剂等。

参考文献:

- [1] KASHIMA T, ITAKURA H, AKIYAMA H, *et al.* Rebamipide ophthalmic suspension for the treatment of dry eye syndrome: A critical appraisal [J]. *Clin Ophthalmol*, 2014, **8**: 1003-1010.
- [2] 孙莉,徐彦,吴谧.混悬型滴眼液中助悬剂的应用[J].河北化工,2009, **32**(8): 24-26.
- [3] 刘雯,甘勇,甘莉,等.醋甲唑胺眼用混悬剂的家兔房水药动学[J].中国药科大学学报,2010, **41**(4): 337-341.
- [4] SCOPER S V, KABAT A G, OWEN G R, *et al.* Ocular distribution, bactericidal activity and settling characteristics of Tobradex ST ophthalmic suspension compared with Tobradex ophthalmic suspension [J]. *Adv Ther*, 2008, **25**(2): 77-88.
- [5] ASGHARIAN B. Ophthalmic compositions containing galactomannan polymers and borate: US, 6403609 [P]. 2002-06-11.
- [6] 张志荣,何勤.药剂学研究进展[J].中国药学杂志,2001, **36**(1): 10-13.
- [7] 宋立娜,李鹤然,王宏宇,等.珍珠水解液眼用温敏原位凝胶的制备及性质研究[J].药学学报,2016, **51**(10): 1622-1628.
- [8] BRON A J, MANGAT H, QUINLAN M, *et al.* Polyacrylic acid gel in patients with dry eyes: A randomised comparison with polyvinyl alcohol [J]. *Eur J Ophthalmol*, 1998, **8**(2): 81-89.
- [9] ZHU Z L, ZHAI Y L, ZHANG N, *et al.* The development of polycarbophil as a bioadhesive material in pharmacy [J]. *Asian J Pharm Sci*, 2013, **8**(4): 218-227.
- [10] ROY S, CHANDRASEKARAN S K, IMAMORI K, *et al.* Quinolone carboxylic acid compositions and related methods of treatment: US, 6699492 [P]. 2004-03-02.
- [11] AKPEK E K, VITTITOW J, VERHOEVEN R S, *et al.* Ocular surface distribution and pharmacokinetics of a novel ophthalmic 1% azithromycin formulation [J]. *J Ocul Pharmacol Ther*, 2009, **25**(5): 433-439.
- [12] TEKADE R K, TEKADE M. Ocular bioadhesives and their applications in ophthalmic drug delivery. In: PATHAK Y, SUTARIYA V, HIRANI A, eds. Nano-biomaterials for ophthalmic drug delivery [M]. Cham: Springer, 2016: 211-230.
- [13] NAGPAL K, SINGH S K, MISHRA D N. Chitosan nanoparticles: A promising system in novel drug delivery [J]. *Chem Pharm Bull (Tokyo)*, 2010, **58**(11): 1423-1430.
- [14] IRIMIA T, DINU-PÎRVU C E, GHICA M V, *et al.* Chitosan-based *in situ* gels for ocular delivery of therapeutics: A state-of-the-art review [J]. *Mar Drugs*, 2018, **16**(10): 373.
- [15] UENO A, YAMAOKA S, ITO Y, *et al.* Improvement of dissolution rate and stability in a pirenexine ophthalmic suspension by the bead mill methods [J]. *J Pharm Soc Japan*, 2017, **137**(5): 635-641.
- [16] NAKACH M, AUTHELIN J R, PERRIN M A, *et al.* Comparison of high pressure homogenization and stirred bead milling for the production of nano-crystalline suspensions [J]. *Int J Pharm*, 2018, **547**(1/2): 61-71.
- [17] 李菁,吴卫军,辛洪亮,等.硝酸毛果芸香碱眼用液晶纳米粒的研究[J].成都医学院学报,2013, **8**(3): 257-261.
- [18] 王清清,陈明龙,胡霞,等.马来酸噻吗洛尔立方液晶纳米粒眼用制剂的制备和表征[J].药学学报,2018, **53**(11): 1894-1900.
- [19] CHOWHAN M A, GHOSH M, ASGHARIAN B, *et al.* Carboxyvinyl polymer-containing nanoparticle suspensions:

- US, 20110135743 A1 [P]. 2014-06-09.
- [20] ALI H S, KHAN S, YORK P, *et al.* A stable hydrocortisone nanosuspension for improved dissolution: Preparation, characterization and *in vitro* evaluation [J]. *Pak J Pharm Sci*, 2017, **30**(5): 1635-1643.
- [21] 王福军, 刘柳, 周立飞. 甲泼尼龙的晶型研究[J]. *现代药物与临床*, 2017, **32**(5): 757-761.
- [22] CHEN R, WANG X, LIU W, *et al.* A comparative study on dissolution enhancement of acetaminophen by cooling, anti-solvent, and solvent evaporation crystallization [J]. *AAPS PharmSciTech*, 2017, **18**(1): 224-230.
- [23] GAVINI E, BONFERONI M C, RASSU G, *et al.* Engineered microparticles based on drug-polymer coprecipitates for ocular-controlled delivery of ciprofloxacin: Influence of technological parameters [J]. *Drug Dev Ind Pharm*, 2016, **42**(4): 554-562.
- [24] AHUJA M, VERMA P, BHATIA M. Preparation and evaluation of chitosan-itraconazole co-precipitated-nanosuspension for ocular delivery [J]. *J Exp Nanosci*, 2015, **10**(3): 209-221.
- [25] MATSUDA T, HIRAOKA S, URASHIMA U, *et al.* Preparation of an ultrafine rebamipide ophthalmic suspension with high transparency [J]. *Biol Pharm Bull*, 2017, **40**(5): 665-674.
- [26] 张培胜, 刘江云, 郝丽莉. 滴眼剂无菌生产工艺过程控制中的几点思考[J]. *中国药房*, 2014, **25**(25): 2311-2313.
- [27] AMSELEM S, FRIEDMAN D. Suspension of loteprednol etabonate for ear, eye, or nose treatment: US, 5747061 [P]. 1998-05-05.
- [28] GALANTE R, REDIGUIERI C F, KIKUCHI I S, *et al.* About the sterilization of chitosan hydrogel nanoparticles [J]. *PLoS One*, 2016, **11**(12): e0168862.
- [29] 张翔. 贝西沙星混悬型滴眼剂的研制[D]. 南京: 南京大学硕士学位论文, 2013.
- [30] 马晶. 含有依碳氯替泼诺的眼用无菌混悬液及其制备方法: 中国, 101416940A [P]. 2009-04-29.
- [31] 吴晓鸾, 马建芳, 聂亮, 等. 夫西地酸滴眼液流变学性质及动力黏度测定方法的研究[J]. *中国药事*, 2016, **30**(4): 401-405.
- [32] YUAN J, ZHAI J J, CHEN J Q, *et al.* Preparation of 0.05% FK506 suspension eyedrops and its pharmacokinetics after topical ocular administration [J]. *J Ocul Pharmacol Ther*, 2009, **25**(4): 345-350.
- [33] 邵智慧, 郭家旺, 王健. 盐酸倍他洛尔眼用混悬剂. I. 制备及体外评价[J]. *中国医药工业杂志*, 2014, **45**(5): 434-438.
- [34] 田双艳. 基于提高角膜前滞留的离子交换眼用纳米混悬剂的研究[D]. 广州: 广东药科大学硕士学位论文, 2018.
- [35] 魏刚, 丁平田, 崔咏艳, 等. 溶液粘度影响聚合物角膜滞留时间的体外评价[J]. *药学报*, 2002, **37**(6): 469-472.
- [36] 胡晨, 侯冬枝, 潘育方, 等. 盐酸倍他洛尔-蒙脱石离子交换微球混悬剂的制备及质量评价[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2015, **21**(19): 14-18.
- [37] BARY A R, TUCKER I G, DAVIES N M. Considerations in the use of hydroxypropyl-beta-cyclodextrin in the formulation of aqueous ophthalmic solutions of hydrocortisone [J]. *Eur J Pharm Biopharm*, 2000, **50**(2): 237-244.
- [38] 谢珍, 侯梦妮, 孙叶丹, 等. BCOP法评价滴眼液的角膜渗透性[J]. *中国现代应用药学*, 2017, **34**(3): 390-392.
- [39] 李玉先, 赵瑞亭. 伊曲康唑混悬滴眼液的研制及质量评价[J]. *中国药房*, 2013, **24**(9): 811-813.
- [40] WANG L, TANG Z, SHI M, *et al.* Pharmacokinetic study of sirolimus ophthalmic formulations by consecutive sampling and liquid chromatography-tandem mass spectrometry [J]. *J Pharm Biomed Anal*, 2019, **164**: 337-344.
- [41] DENG F, RANTA V P, KIDRON H, *et al.* General pharmacokinetic model for topically administered ocular drug dosage forms [J]. *Pharm Res*, 2016, **33**(11): 2680-2690.
- [42] SUN J F, ZHOU Z S. A novel ocular delivery of brinzolamide based on gellan gum: *In vitro* and *in vivo* evaluation [J]. *Drug Des Devel Ther*, 2018, **12**: 383-389.
- [43] 王唤雨. CA混悬滴眼液的研制[D]. 石家庄: 河北医科大学硕士学位论文, 2009.
- [44] 肖大伟, 莫陵, 徐航, 等. 复方妥布霉素混悬滴眼液的研制[J]. *中国医院药学杂志*, 2003, **23**(11): 673-675.
- [45] QIN F H, ZHENG L, ZHU Y T, *et al.* Preparation and evaluation of a timolol maleate drug-resin ophthalmic suspension as a sustained-release formulation *in vitro* and *in vivo* [J]. *Drug Dev Ind Pharm*, 2016, **42**(4): 535-545.
- [46] 田双艳, 侯冬枝, 桂茹艺, 等. 载药蒙脱石壳聚糖纳米粒的制备及其生物学性能评价[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2017, **23**(5): 12-16.
- [47] LAKHANI P, PATIL A, MAJUMDAR S. Recent advances in topical nano drug-delivery systems for the anterior ocular segment [J]. *Ther Deliv*, 2018, **9**(2): 137-153.