

常用滴眼剂处方工艺改进探讨

刘 玉 闫 婷

中国大冢制药有限公司 天津 300382

摘 要：滴眼剂是眼部局部用药核心剂型，质量关乎疗效与安全。但当前常用滴眼剂在处方设计、生产工艺及包装使用等环节存在稳定性不足、生物利用度低、有安全隐患等问题，制约了制剂质量提升。本文先阐述其组成、分类与传统处方工艺流程及影响，再剖析现存问题，接着探讨生产工艺改进路径，最后提出包装材料与给药装置优化策略，为优化升级提供技术参考。

关键词：常用滴眼剂；处方工艺；改进策略

引言：眼部有特殊生理结构与屏障，对用药质量要求严苛。滴眼剂因能直接作用于病变部位、起效快、使用便捷，成为治疗多种眼科疾病的首选，全球眼科用药市场占比超 60%，我国年产量达数十亿支。但传统处方工艺局限性渐显，存在制剂有效期短、生物利用度低、安全性问题等。好在医药工业技术发展提供了支撑，系统探讨其改进路径，对提升质量和满足临床需求意义重大。

1 常用滴眼剂处方工艺概述

1.1 滴眼剂的组成与分类

常用滴眼剂由主药、辅料及溶剂三部分组成。主药为发挥治疗作用的活性成分，如抗生素类的左氧氟沙星、降眼压类的布林佐胺、人工泪液类的玻璃酸钠等。辅料是保障制剂质量与稳定性的关键，包括pH调节剂（如磷酸盐缓冲液、枸橼酸盐缓冲液）、渗透压调节剂（如氯化钠、甘露醇）、抑菌剂（如苯扎氯铵、苯氧乙醇）、增稠剂（如羟丙甲纤维素、聚乙烯醇）、稳定剂（如EDTA-2Na、亚硫酸氢钠）等。溶剂以注射用水为主，需符合《中国药典》无菌、无热原等质量标准。按分散系统分类，滴眼剂可分为溶液型、混悬型、乳剂型三类。溶液型滴眼剂药物以分子或离子状态分散，透明度高、吸收迅速，如左氧氟沙星滴眼液；混悬型滴眼剂适用于难溶性药物，药物以微粒状态分散，需严格控制粒径（一般 $\leq 5\mu\text{m}$ ），如醋酸可的松滴眼液；乳剂型滴眼剂多为水包油型乳剂，适用于脂溶性药物或需延长作用时间的制剂，如环孢素滴眼液。按使用周期可分为单剂量滴眼剂与多剂量滴眼剂，单剂量包装不含抑菌剂，使用更安全；多剂量包装含抑菌剂，可多次使用，成本较低^[1]。

1.2 传统处方工艺流程

传统滴眼剂生产遵循“配制—过滤—灌装—灭菌—质检”的基本流程。配制阶段，将主药与辅料按处方比例依次加入注射用水中，搅拌溶解或分散，调

节pH值与渗透压至规定范围（pH6.0-8.0，渗透压280-320mOsm/kg）。过滤阶段，采用粗滤（砂滤棒）与精滤（ $0.45\mu\text{m}$ 、 $0.22\mu\text{m}$ 微孔滤膜）相结合的方式，去除药液中的杂质与微生物。灌装阶段，将滤液灌装至玻璃瓶或塑料瓶中，加盖密封，单剂量包装多采用易折安瓿，多剂量包装采用带橡胶塞的螺旋盖瓶。

灭菌阶段根据主药性质选择合适方法：对热稳定的制剂采用湿热灭菌（ 121°C 、15min）；对热敏性制剂采用无菌灌装工艺，即在百级洁净环境下完成灌装与密封，避免热灭菌对主药的破坏。质检阶段依据《中国药典》标准，对制剂的无菌性、澄明度、pH值、渗透压、含量均匀度等指标进行检测，合格后方可出厂。整个生产过程需在万级洁净区进行，灌装环节需达到百级洁净要求。

1.3 处方工艺对滴眼剂质量的影响

处方工艺乃决定滴眼剂质量的核心要素。处方设计方面，辅料选择与配比影响制剂稳定性，如EDTA-2Na能螯合金属离子，抑制主药氧化降解；增稠剂种类与用量改变药液黏度，黏度增加可延长药物在眼部滞留时间，但过高则影响使用便捷性。pH值与渗透压调控不当，会使主药析出或引发眼部刺激，如磺胺类药物在酸性条件下易析出结晶，渗透压偏离泪液范围会致眼部刺痛、流泪。生产工艺上，过滤精度不足致制剂澄明度差，引发异物感甚至感染；灭菌不彻底造成微生物污染，严重引发角膜炎等；灌装环境洁净度不达标引入污染物，影响安全性。工艺参数如搅拌速度、灭菌温时等，也会影响药物溶解分散状态与稳定性，如搅拌慢会使主药溶解不充分。

2 常用滴眼剂处方工艺存在的问题分析

2.1 稳定性问题

稳定性不足是常用滴眼剂面临的首要问题，主要表

现为化学稳定性与物理稳定性不佳。化学稳定性方面,部分主药易发生氧化、水解等降解反应,如 β -内酰胺类抗生素(如妥布霉素)在水溶液中易水解开环,导致含量下降;维生素B12滴眼液遇光易氧化变色,效价降低。这与处方中稳定剂选择不当、pH值控制不合理密切相关,如未添加抗氧化剂或缓冲体系缓冲能力不足,无法抵御外界环境对主药的影响。物理稳定性问题在混悬型与乳剂型滴眼剂中尤为突出,混悬型滴眼剂中药物微粒易发生聚集、沉降,如醋酸可的松滴眼液放置过程中出现沉降物结块,振摇后无法均匀分散,导致剂量不准确;乳剂型滴眼剂易出现乳滴合并、分层现象,如氟米龙滴眼液储存一段时间后出现油相上浮,影响制剂均一性。

2.2 生物利用度问题

眼部生理屏障的存在导致常用滴眼剂生物利用度普遍偏低,一般仅为1%-5%。角膜上皮细胞间紧密连接形成的屏障,使药物难以穿透角膜进入眼内组织;泪液的冲刷作用(泪液更新速率约16%/min)会加速药物流失,缩短药物在眼部的滞留时间;泪液中的酶类还可能降解部分药物,进一步降低生物利用度。传统处方工艺对生物利用度的提升作用有限,一方面,普通溶液型滴眼剂药物在眼部滞留时间短,多数药物未被吸收即被清除;另一方面,混悬型滴眼剂中药物微粒难以穿透角膜上皮,且易被泪液排出^[2]。增稠剂的使用虽能延长滞留时间,但对药物透皮吸收的促进作用较弱,无法从根本上解决生物利用度低的问题。

2.3 安全性问题

滴眼剂的安全性问题直接关系到眼部健康,主要集中在抑菌剂刺激、微生物污染与辅料相容性三个方面。抑菌剂刺激是最常见的安全性问题,传统多剂量滴眼剂中普遍使用的苯扎氯铵,虽抑菌效果良好,但长期使用会破坏角膜上皮细胞,导致眼部干涩、异物感,甚至加重青光眼患者的视神经损伤。部分患者对硫柳汞等抑菌剂过敏,使用后出现结膜充血、瘙痒等过敏反应;微生物污染风险不容忽视,生产过程中若无菌控制不严,如过滤不彻底、灌装环境洁净度不达标,会导致制剂被细菌、真菌污染;多剂量滴眼剂反复使用时,滴头易接触眼部分泌物而引入微生物,增加感染风险。

2.4 其他问题

除上述问题外,常用滴眼剂处方工艺还存在生产效率低、成本高、使用便捷性不足等问题。生产效率方面,传统无菌灌装工艺对环境要求严苛,生产周期长,单批次生产时间通常超过8小时,难以满足大规模生产需求;热敏性药物的灭菌过程需严格控制温度与时间,

进一步降低了生产效率。成本控制方面,新型辅料如玻璃酸钠、环糊精等价格较高,增加了处方成本;无菌生产设备如隔离器、无菌灌装机等初期投入大,维护成本高,中小药企难以承担。使用便捷性方面,传统滴头设计不合理,滴液体积差异较大(偏离0.05mL/滴的标准),导致给药剂量不准确;部分滴眼剂黏度较高,滴注时易出现挂壁现象,影响使用体验。

3 常用滴眼剂生产工艺改进的实践路径

3.1 无菌制备工艺的创新

无菌制备工艺的创新是提升滴眼剂安全性的核心。针对热敏性药物,推广“过滤灭菌+无菌隔离灌装”技术,采用0.22 μ m聚醚砜滤膜进行终端过滤,去除药液中的微生物;灌装环节使用无菌隔离器系统,将操作人员与灌装环境完全隔离,避免人为污染,该工艺可使无菌合格率从传统工艺的98%提升至99.9%以上。例如,某企业生产的普拉洛芬滴眼液采用该工艺,解决了主药热稳定性差的问题,有效期延长至24个月;辐射灭菌技术在滴眼剂生产中的应用逐渐成熟, γ 射线辐射灭菌(剂量25kGy)可有效杀灭药液中的细菌、真菌及芽孢,且对多数药物稳定性影响较小,适用于单剂量包装的水溶液型滴眼剂。与湿热灭菌相比,辐射灭菌无需高温处理,能保留热敏性成分的活性,同时简化生产流程,缩短生产周期。另外,低温等离子体灭菌技术可用于包装材料的灭菌,避免传统灭菌方法对包装的损坏^[3]。

3.2 制剂均一性提升的工艺优化

针对混悬型滴眼剂的均一性问题,采用“微粉化+高压均质”联合工艺。通过气流粉碎技术将药物微粒细化至1-3 μ m,提高药物的分散性;再经高压均质机(压力80-100MPa)处理,使微粒粒径分布更均匀,减少聚集现象。同时,优化助悬剂配方,如采用羟丙甲纤维素与黄原胶复配,利用两者的协同作用提高混悬液的稳定性,使沉降体积比维持在0.9以上,振摇后可迅速恢复均匀状态。某企业生产的醋酸泼尼松龙滴眼液采用该工艺,含量均匀度RSD从传统工艺的8%降至3%以下;乳剂型滴眼剂均一性的提升依赖乳化工艺的优化,采用“高速剪切乳化+超声乳化”两步法,先通过高速剪切乳化机(转速10000r/min)将油相分散为初步乳滴,再经超声乳化处理(功率300W,时间10min),使乳滴粒径细化至50-100nm,且粒径分布狭窄。同时,选择合适的乳化剂组合,如吐温80与司盘80复配,降低油水界面张力,增强乳剂稳定性,避免分层与破乳。优化后的乳剂型滴眼剂在4℃、25℃条件下储存6个月,乳滴粒径无明显变化。

3.3 生产效率与成本的平衡

连续化生产工艺的引入可大幅提升生产效率。构建“连续配制—在线过滤—连续灌装”一体化生产线，通过管道式混合器实现药液的连续配制，避免批次间的差异；采用在线过滤系统实时去除杂质，无需批次间的清洗与验证；连续灌装设备可实现每分钟300-500支的灌装速度，生产效率较传统批次生产提升3-5倍。某大型药企的左氧氟沙星滴眼液生产线采用该工艺后，单批次生产时间从10小时缩短至2小时，年产能提高至5000万支。利用天然多糖如壳聚糖、海藻酸钠替代合成增稠剂，不仅成本降低40%以上，还具有良好的生物相容性与眼部耐受性；采用柠檬酸-柠檬酸钠缓冲体系替代价格较高的磷酸盐缓冲液，可减少辅料成本，同时保证pH值的稳定。通过优化工艺参数，如提高过滤效率、缩短灭菌时间，降低能源消耗，进一步控制生产总成本。

4 常用滴眼剂包装与使用环节的改进策略

4.1 包装材料与结构的创新

包装材料的创新聚焦于阻隔性与安全性的提升。推广使用环烯烃共聚物（COC）、聚酯（PET）等新型塑料材料替代传统玻璃与普通塑料，COC材料具有优异的氧气阻隔性与透明度，可有效延缓主药的氧化降解，使滴眼剂有效期延长6-12个月；同时，COC材料轻便、耐摔，降低了运输过程中的破损风险。例如，某品牌人工泪液采用COC包装后，在25℃、60%RH条件下储存18个月，主药含量仍保持在95%以上。单剂量包装的推广可避免抑菌剂的使用，提升用药安全性。采用一次性无菌塑料安瓿包装，每支含0.4-0.5mL药液，使用时折断瓶颈即可滴用，无需添加抑菌剂，适合对抑菌剂敏感的患者及眼部手术前后的用药^[4]。此外，开发“易撕口”单剂量包装，解决传统安瓿易产生玻璃碎屑的问题，进一步提升使用安全性。

4.2 给药装置的优化

给药装置的优化以提高剂量准确性与使用便捷性为目标。改进滴头设计，采用“锥形滴嘴+流量控制阀门”结构，使每滴药液体积精准控制在 $0.05\pm 0.005\text{mL}$ ，剂量误差从传统滴头的 $\pm 20\%$ 降至 $\pm 5\%$ 以内。同时，在滴头上设置防回流装置，避免药液回流导致的污染，降低多剂量滴眼剂的感染风险。智能给药装置的研发是未来发展方向，开发带有剂量计数功能的滴眼剂瓶，通过电子计数器记录剩余剂量，当剩余剂量不足时发出提醒，避免患者因忘记用药导致的治疗中断；结合蓝牙技术与手机APP，实现用药时间的定时提醒与用药数据的记录，方便医生调整治疗方案。针对老年患者等特殊人群，设计大口径螺旋盖、防滑瓶身的滴眼剂包装，提升使用便捷性。

结束语

综上所述，常用滴眼剂在处方工艺上虽面临稳定性、生物利用度、安全性等诸多挑战，但通过无菌制备工艺创新、制剂均一性优化、生产效率与成本平衡等改进路径，以及包装材料与结构创新、给药装置优化等策略，可有效提升滴眼剂质量。未来，随着医药工业技术的持续进步，滴眼剂处方工艺将不断完善，为临床提供更安全、有效、便捷的眼部用药，助力眼科疾病治疗水平的提升。

参考文献

- [1]王家强,魏婷婷,杨文智.混悬型滴眼剂仿制药药学研究的相关考虑[J].药学研究,2024,43(9):876-879.
- [2]霍东风,肖宇,张肖宁.低密度聚乙烯滴眼剂瓶与药物的相容性研究[J].黑龙江医药,2021,34(2):289-292.
- [3]王家强,李珊珊,谢琰,等.溶液型滴眼剂仿制药研发和评价的一般考虑[J].中国医药工业杂志,2025,56(1):125-129.
- [4]江燕,任锐,冯霞兰,等.荧光剂-示踪液体法检查滴眼剂包装密封完整性[J].包装工程,2023,44(11):293-298.