混悬型滴眼液的灭菌 / 无菌工艺探讨

Exploration of Sterilization/Aseptic Process for Ophthalmic Suspension

张保梅，罗俊永，魏婷婷，田　洁 *

（国家药品监督管理局药品审评中心，北京 100022）

ZHANG Baomei, LUO Junyong, WEI Tingting, TIAN Jie*

(*Center for Drug Evaluation, National Medical Products Administration, Beijing 100022*)

摘要：混悬型滴眼液可延长药物作用时间，提高药物生物利用度，临床价值显而易见。然而，国内目前尚无按新注册分类获批的混悬型滴眼液仿制药，且国内外药品监管机构暂未发布混悬型滴眼液的相关技术指导原则。相较于药液直接湿热灭菌，混悬型滴眼液在无菌工艺背景下的分步灭菌操作对车间洁净度、生产设备、接触物料的容器等要求更高，且受多方面因素影响。为促进我国混悬型滴眼液进一步发展，文章基于文献调研及审评经验，结合案例分析，重点对制约混悬型滴眼液研发的灭菌 / 无菌工艺进行探讨，分析混悬型滴眼液制备过程中可能涉及的湿热灭菌、辐照灭菌、环氧乙烷气体灭菌等工艺操作中的关注点，以期为混悬型滴眼液及相关眼用新剂型仿制药的高质量发展提供一定参考。

关键词：混悬型滴眼液；湿热灭菌；辐照灭菌；环氧乙烷灭菌

中图分类号：R944.1^{+}6；R95　　**文献标志码：**A　　**文章编号：**1001-8255(2025)11-1471-04

引用：张保梅，罗俊永，魏婷婷，等．混悬型滴眼液的灭菌 / 无菌工艺探讨［J］．中国医药工业杂志，2025, **56**(11)：1471-1474．DOI：10.16522/j.cnki.cjph.2025.11.015

2025 年 1 月，国务院办公厅发布《国务院办公厅关于全面深化药品医疗器械监管改革促进医药产业高质量发展的意见》，要将仿制药质量和疗效一致性评价逐步向滴眼剂、贴剂、喷雾剂等剂型拓展，即滴眼剂的一致性评价工作即将开展。

滴眼剂，包括溶液型滴眼剂、混悬型滴眼剂等。后者是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。研究[1—2]表明，约 40％已上市药品中的活性药物成分难溶于水，而近年来新开发的候选化合物中，难溶性化合物的比例上升约至 90％。将难溶性药物开发成眼用制剂，常见的处理方式是制成混悬型滴眼液。传统眼用制剂（如溶液型滴眼液），在眼部的生物利用度较低，难以达到满意的治疗效果。导致这种情况的主要原因是药物难以透过眼部各生理屏障，在眼部滞留时间较短。混悬型滴眼液中的药物颗粒可滞留在角膜前囊，延长与角膜接触的时间，从而提高药效，能一定程度上提高药物的眼部生物利用度[3]。

研发混悬型滴眼液的技术难度较大，因此国内上市的该类品种较少。ChP 2020 年版收载的混悬型滴眼液仅 4 个，即妥布霉素地塞米松滴眼液、醋酸氢化可的松滴眼液、酞丁安滴眼液和那他霉素滴眼液。表 1 给出了部分混悬型滴眼液的参比制剂信息，但表中所列品种在我国尚无按新注册分类获批的仿制产品，侧面说明混悬型滴眼液的仿制存在一定难度。

为促进我国混悬型滴眼液研发，本研究在文献调研和日常审评工作的基础上，参考国内外相关技术指南及法规要求，结合案例分析，重点剖析制约混悬型滴眼液研发的灭菌 / 无菌工艺，以期为混悬型滴眼液的灭菌 / 无菌工艺开发提供参考，同时为即将开展的滴眼剂一致性评价提供帮助。

1　混悬型滴眼液灭菌 / 无菌工艺的案例分析

受限于混悬型滴眼液的自身特性及与药液接触内包材的材料性质，该产品一般采用非终端灭菌工艺制备（通常是在无菌工艺背景下采用分步灭菌工艺制备，最后进行无菌灌装）。混悬型滴眼液的

收稿日期：2025-02-21

作者简介：张保梅，主管药师，从事药品审评工作。

通信作者：田　洁，主任药师，高级审评员，从事药品审评工作。

表 1　部分混悬型滴眼液的参比制剂信息

Tab.1　Reference Formulation Information about Some Ophthalmic Suspensions

药品名称	商品名	规格	持证商	备注
奈帕芬胺滴眼液（nepafenac ophthalmic suspension）	Nevanac	0.1%（3 mL）	Novartis Pharmaceuticals Corp	未进口原研药品（美国橙皮书收载）
布林佐胺噻吗洛尔滴眼液（brinzolamide and timolol maleate eye drops）	Azarga	5 mL：布林佐胺 50 mg 和马来酸噻吗洛尔 25 mg（以噻吗洛尔计）	Novartis Europharm Limited	国内上市的原研药品（原研进口产品）
布林佐胺滴眼液（brinzolamide eye drops）	Azopt	5 mL：50 mg（1%）	Novartis Europharm Limited	国内上市的原研药品（原研进口产品）
氯替泼诺混悬滴眼液（loteprednol etabonate ophthalmic suspension）	露达舒	0.2%（5 mL：10 mg；10 mL：20 mg）；0.5%（5 mL：25 mg）	Bausch & Lomb Incorporated	国内上市的原研药品（原研进口产品）
布林佐胺溴莫尼定滴眼液（brinzolamide and brimonidine eye drops）	派立定	5 mL：布林佐胺 50 mg 和酒石酸溴莫尼定 10 mg	Novartis Europharm Limited	国内上市的原研药品（原研进口产品）
氯替泼诺妥布霉素滴眼液（loteprednol etabonate and tobramycin eye drops）	赛乐	5 mL：氯替泼诺 25 mg 与妥布霉素 15 mg	Bausch & Lomb Incorporated	国内上市的原研药品（原研进口产品）

质量与企业的 GMP 管理及无菌保障水平（sterility assurance level，SAL）息息相关。相比于药液直接湿热灭菌，分步灭菌对车间洁净度、生产设备、接触物料的容器等要求更高，影响因素更多。灭菌 / 无菌工艺也是制约混悬型滴眼液仿制的难点之一。下面选取 2 个案例对混悬型滴眼液的灭菌 / 无菌工艺进行探讨。

1.1　布林佐胺滴眼液

欧盟公开的布林佐胺滴眼液审评报告 [4] 显示，布林佐胺滴眼液的处方包括布林佐胺、苯扎氯铵、卡波姆、四丁酚醛、甘露醇、氯化钠、依地酸二钠、氢氧化钠 / 盐酸，以及注射用水，采用低密度聚乙烯（low density polyethylene，LDPE）瓶作为包装容器（此类包材无法耐受湿热 / 干热灭菌）。

欧盟审评报告 [4] 披露的布林佐胺滴眼液生产工艺如下。

①原料药浆液的制备。先制备四丁酚醛溶液，将其转移到研磨瓶中，加入研磨珠和布林佐胺，进行湿热灭菌，冷却后进行无菌研磨，得到具有适宜粒径的原料药浆液。

②分别制备可溶性辅料溶液和卡波姆浆液，将二者混合后调节 pH 值，随后进行湿热灭菌。

③将原料药浆液在无菌条件下加至上述混合液中，充分搅拌，使分散均匀。

④在 A 级环境中进行无菌灌装，包材的灭菌方式为辐射灭菌或环氧乙烷灭菌。

⑤次级包装。

布林佐胺的水溶性差，故设计成混悬型滴眼液。微米级原料药不能通过 0.22 μm 滤膜，因而无法采用过滤除菌法。在高温下溶解的布林佐胺，冷却过程中又会重结晶成针状晶体（约 200 μm）。由于其粒度较大，对眼部的刺激性较大，因此制备前需先进行无菌研磨，使粒度降低至 10 μm 以下（USP<771> 中已明确规定：为避免刺激性，混悬型滴眼液的原料药粒度应小于 10 μm）。

布林佐胺滴眼液整个生产制备过程中涉及的灭菌 / 无菌操作包括：原料药浆液及可溶性辅料的湿热灭菌、包材的辐照灭菌 / 环氧乙烷灭菌、无菌灌装工艺等。与单独的终端灭菌工艺相比，该制备过程的影响因素较多，例如：辐照灭菌需要大型辐照灭菌设备，需要耐辐照型包材，需要进行无菌灌装的洁净生产车间。这些都非常考验企业的 GMP 管理水平。

1.2　奈帕芬胺滴眼液

欧盟公开的奈帕芬胺滴眼液审评报告 [5] 显示，奈帕芬胺滴眼液的处方包括奈帕芬胺、苯扎氯铵、卡波姆、四丁酚醛、甘露醇、氯化钠、依地酸二钠、氢氧化钠 / 盐酸，以及注射用水，采用 LDPE 瓶作为包装容器。

欧盟审评报告 [5] 披露的生产工艺如下。

①原料药浆液的制备。先制备四丁酚醛溶液，将其转移到研磨瓶中，加入研磨珠，进行蒸汽灭菌；在无菌操作条件下加入经辐照灭菌的原料药，随后无菌研磨得到适宜粒径的原料药浆液。

②分别制备可溶性辅料溶液和卡波姆浆液，将二者混合后调节 pH 值，随后进行湿热灭菌。

③将原料药浆液与研磨珠无菌分离，所得原料药浆液加至上一工序的反应器中。

④无菌灌装至预先灭菌好的包材中，包材的灭菌方式为环氧乙烷灭菌。

⑤次级包装。

奈帕芬胺微溶于水，其原料药粒径为微米级，故不能过滤除菌；同时对热敏感，因而采用辐照灭菌。

奈帕芬胺滴眼液的可溶性辅料溶液采用湿热灭菌，包材采用环氧乙烷气体灭菌，最后进行无菌灌装。与单独的终端灭菌工艺相比，影响因素较多。

2 混悬型滴眼液灭菌 / 无菌方式的选择

受包装材料的限制，混悬型滴眼液无法采用终端湿热灭菌工艺。上述案例已展示了 2 个混悬型滴眼液产品分步灭菌的具体操作。以下阐述了灭菌 / 无菌工艺的选择考量，以期为开发混悬型滴眼液提供一定的参考。具体如下。

①原料药灭菌方式。对于混悬型滴眼液，原料药通常需要单独灭菌，可采用直接干热灭菌或分散在表面活性剂溶液中进行湿热灭菌；若原料药对热敏感，可采用辐照灭菌。为避免眼刺激性，需采用一定的措施使原料药粒度达到合适要求（ChP 2020 年版四部通则 0105 和 USP<711> 中均收载了相应要求）。为使 API 粒度达到相关要求，工艺中可能会涉及原料药的无菌研磨或高压均质工艺 [6—8]。

②辅料灭菌方式。一般情况下，可溶性辅料可先配制成溶液，然后进行湿热灭菌或除菌过滤。

③包材灭菌方式。滴眼剂药包材的材质通常为 LDPE 或聚酯等，受热易变形，故只能选择辐照灭菌或气体灭菌方式。

不同灭菌方式的 SAL 不同。在选择灭菌工艺时，一般推荐 SAL 高的灭菌方式。2019 年，欧盟发布的《药品、活性物质、辅料和内包材灭菌指导原则》（Guideline on the Sterilisation of the Medicinal Product，Active Substance，Excipient and Primary Container）[9]，提出了灭菌决策树的概念，认为湿热灭菌（通常为 121 ℃、15 min）的 SAL 最高，其次是干热灭菌 / 辐照灭菌，最后是气体灭菌。只有当其他灭菌方式不适用时，才选择气体灭菌，且仅适用于包材灭菌（吹灌封工艺的包材可不再进行额外的灭菌处理）。此外，在选择灭菌工艺时仍要充分调研参比制剂所选的灭菌工艺，最终确定混悬型滴眼液仿制药的灭菌工艺，并进行验证。值得注意的是，滴眼剂对生产环境的洁净度有一定要求。

3 混悬型滴眼液的灭菌 / 无菌工艺探讨

混悬型滴眼液常用的灭菌 / 无菌工艺主要包括湿热灭菌、无菌工艺、辐照灭菌及环氧乙烷灭菌等。以下将针对混悬型滴眼液制备过程中可能使用到的灭菌 / 无菌工艺进行探讨，尤其是工艺中的注意事项，以期为规范开展相关研究和验证工作提供一定的参考。

3.1 湿热灭菌和无菌工艺

分步灭菌工艺可能会涉及除菌过滤、无菌灌装等操作。由于混悬型滴眼液整个制备过程均是在无菌环境下进行的，对生产车间的洁净度要求较高。一般情况下，需进行培养基模拟灌装验证，确保车间洁净度符合要求。无菌工艺的技术要求可参考《化学药品注射剂灭菌和无菌工艺研究及验证指导原则（试行）》[10]，如中间体的微生物负载要求为不超过 10 cfu/100 mL。

湿热灭菌和无菌工艺是较为成熟的终端灭菌方式，可参考现行的技术指导原则进行操作。

3.2 辐照灭菌法

ChP 2020 年版四部通则 1421 中明确指出：辐照灭菌法是利用电离辐射杀灭微生物；能够辐射的医疗器械、生产辅助用品、药品包装材料、原料药及成品等，均可使用该法灭菌。辐照灭菌具备“冷处理”特点，为热敏性药物灭菌等提供了良好的选择 [11]。《药品、活性物质、辅料和内包材灭菌指导原则》[9] 中指出，辐照灭菌方法的参考辐射剂量为≥ 25 kGy，其他剂量（如 SAL ≤ 10^{-6}）也可使用。在我国，辐照灭菌在化学药品中的应用并不广泛，因此仅针对辐照灭菌工艺中的部分关注点进行分析。

辐照灭菌工艺开发时应考虑待灭菌物品对电离辐射的耐受性，以及生物负载等因素 [12]。同时，应提供证据证明，所选的灭菌剂量能够满足规定的无菌要求。值得关注的是，部分塑料包材经一定剂量的 γ 射线辐射后，材料会发生严重黄变和脆化，降

低甚至丧失使用功能[13]。为保证灭菌过程不影响待灭菌物品的安全性、有效性及稳定性，应确定最大可接受剂量。

辐照灭菌控制的参数主要是辐射剂量（即灭菌物品的吸收剂量），同时还应考虑辐照灭菌对待灭菌产品质量的影响，应选择合适的分析手段（如核磁共振、质谱、高效液相色谱、凝胶渗透色谱及电子顺磁共振）[14]，确保待灭菌产品质量不受辐照灭菌工艺的影响。

目前，辐照灭菌研究和验证可参考的技术指南包括：《医疗保健产品灭菌 辐射 第1部分：医疗器械灭菌过程的开发、确认和常规控制要求：GB 18280.1—2015》《医疗保健产品灭菌 辐射 第2部分 建立灭菌剂量：GB 18280.2—2015》、ChP等。

3.3 气体灭菌法

ChP 2020年版四部通则1421指出，气体灭菌法最常用的化学灭菌剂是环氧乙烷，一般与80%～90%的惰性气体混合使用，在充有灭菌气体的高压腔室内进行；适用于不耐高温、不耐辐射物品的灭菌，如医疗器械、塑料制品和药品包装材料等。气体灭菌只提供物体表面的灭菌，一般由3个阶段组成，即预处理、灭菌和解析[13]。为确保无菌性，气体和水分的充分穿透至关重要。灭菌后应有吹扫过程，以确保残留气体或相关转化副产物低于可能会产生毒性的浓度，并应证明吹扫过程（即解析过程）的有效性。

目前，滴眼剂内包材的灭菌常采用环氧乙烷，而环氧乙烷是一种有毒气体，因此需重点关注环氧乙烷或相关转化副产物的残留问题。环氧乙烷气体与氯反应生成的2-氯乙醇，与水反应生成的次乙基乙二醇，均有毒，但毒性比环氧乙烷气体低得多[13]。以上副反应产物均不易从物料中去除，需尽量减少相关产物的形成。残留的遗传毒性杂质（如环氧乙烷和卤代乙醇类物质的副反应产物）应按照ICH《M7(R2)：评估和控制药物中DNA反应性（致突变）杂质以限制潜在致癌风险》的要求进行控制；对于不在ICH M7要求范围之内的残留物质，如环氧乙烷及其与卤代乙醇类物质的其他副反应产物，可接受限值分别为1 μg/g和50 μg/g[9]。申请人需建立合适的分析方法对残留成分进行分析，并确保方法灵敏度符合要求。

综上所述，环氧乙烷气体灭菌不适用于含氯化合物产品及含氯包装材料的灭菌。《药品、活性物质、辅料和内包材灭菌指导原则》[9]也指出，只有当其他灭菌方式不适用时，才能接受环氧乙烷灭菌。

4 总结

混悬型滴眼液可延长药物作用时间，提高药物生物利用度，临床价值显而易见。但是，目前国内尚无按新注册分类获批上市的混悬型滴眼液仿制药，且国内外药品监管机构暂未发布混悬型滴眼液的相关技术指导原则。由此可见，混悬型滴眼液的仿制确实存在一定难度，制约其研发的主要因素之一是其灭菌/无菌工艺的研究与验证工作。

混悬型滴眼液一般是在无菌环境下采用分步灭菌工艺制备的，而分步灭菌工艺受多方面因素影响。为促进我国混悬型滴眼液仿制药的进一步发展，笔者基于前期文献调研及审评经验，结合案例分析，重点对制约其研发的灭菌/无菌工艺进行探讨，分析混悬型滴眼液制备过程中可能涉及的湿热灭菌、辐照灭菌、环氧乙烷气体灭菌等工艺的关注点，以期为混悬型滴眼液及相关眼用新剂型仿制药的高质量发展提供参考，助力眼用制剂的质量提升，为即将进行的滴眼剂一致性评价工作提供参考。

参考文献：

[1] MAHMOOD T, SARFRAZ R M, ISMAIL A, *et al*. Pharmaceutical methods for enhancing the dissolution of poorly water-soluble drugs [J]. *Assay Drug Dev Technol*, 2023, **21**(2): 65-79.

[2] TRAN P, PYO Y C, KIM D H, *et al*. Overview of the manufacturing methods of solid dispersion technology for improving the solubility of poorly water-soluble drugs and application to anticancer drugs [J]. *Pharmaceutics*, 2019, **11**(3): 132.

[3] 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.

（下转第1485页）

原料药 [M]. 北京 : 中国医药科技出版社 , 2023.
[12] 颜若曦. 药品生产洁净环境监测要点的研究与分析 [J]. 中国医药工业杂志 , 2023, **54**(10): 1510-1516.
[13] 孙 煜 , 吕思伊 , 魏 曼. 湖北省原料药 GMP 认证中发现的主要缺陷及建议 [J]. 中国药事 , 2018, **32**(9): 1264-1270.
[14] 陈 炜 , 杨 凯 , 徐一鸣 , 等. 质量风险管理在原料药生产中的应用研究 [J]. 中国医药工业杂志 , 2022, **53**(3): 399-406.
[15] 唐文燕 , 张 闯 , 颛孙燕. PIC/S GMP 无菌药品附录对我国无菌药品检查的影响 [J]. 中国药事 , 2023, **37**(5): 499-503.
[16] 王 丹 , 杨敬鹏. 结合 PIC/S GMP 无菌药品附录修订探讨国内无菌药品生产现场检查策略 [J]. 中国生物制品学杂志 , 2023, **36**(11): 1403-1408.
[17] 吴 晶 , 王 晗 , 孙 文 , 等. PIC/S GMP 草药药品生产附录与我国 GMP 中药饮片、中药制剂附录及相关法规的对比与思考 [J]. 中国药事 , 2024, **38**(12): 1345-1350.

(上接第 1474 页)

[4] EMA. Azopt: EPAR-scientific discussion [EB/OL]. [2024-08-20]. https://www. ema. europa. eu/en/documents/scientific-discussion/azopt-epar-scientific-discussion_en. pdf.
[5] EMA. Nevanac: EPAR-scientific discussion [EB/OL]. [2024-08-20]. https://www. ema. europa. eu/en/documents/scientific-discussion/nevanac-epar-scientific-discussion_en. pdf.
[6] CHOWHAN M A, GHOSH M, ASGHARIAN B, *et al*. Carboxyvinyl polymer-containing nanoparticle suspensions: US, 20110135743A1 [P]. 2014-06-09.
[7] 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.
[8] 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.
[9] EMA. Guideline on the sterilisation of the medicinal product, active substance, excipient and primary container. [2024-09-10]. https://www. ema. europa. eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-sterilisation-medicinal-product-active-substance-excipient-and-primary-container_en. pdf.
[10] 国家药品监督管理局药品审评中心.《化学药品注射剂灭菌和无菌工艺研究及验证指导原则 (试行)》[EB/OL]. (2020-12-31)[2024-08-20]. https://www. cde. org. cn/zdyz/domesticinfopage?zdyzIdCODE=db5d8a945c63757cf7e4fd35263a5ad3.
[11] 程思绮 , 张 芸 , 王亚敏. 化学药物钴 60 辐射灭菌的药学评价关注点 [J]. 中国新药杂志 , 2024, **33**(12): 1219-1223.
[12] ISO. ISO11137-1 2025 part1: requirements for the development, validation and routine control of a sterilization process for medical devices [EB/OL]. https://www. iso. org/standard/81721. html.
[13] 国家药品监督管理局食品药品审核查验中心. 药品 GMP 指南 : 无菌制剂 (上册)[M]. 2023 年版. 北京 : 中国医药科技出版社 , 2023.
[14] HASANAIN F, GUENTHER K, MULLETT W M, et al. Gamma sterilization of pharmaceuticals--a review of the irradiation of excipients, active pharmaceutical ingredients, and final drug product formulations [J]. PDA J Pharm Sci Technol, 2014, **68**(2): 113-137.