综述

近视防控用阿托品眼用制剂的研究进展

张 涛[1,2]，黄 聪[2]，刘会文[2]，陆伟跃[1*]

（1. 复旦大学药学院，上海 201203；2. 拨康视云生物医药科技（广州）有限公司，广东广州 510663）

摘要：低浓度阿托品滴眼剂作为延缓青少年近视的眼用制剂，临床疗效已得到广泛认可，但已上市的硫酸阿托品水溶液型滴眼剂存在因 pH 值低而导致的眼刺激性、制剂稳定性差和患者依从性差等问题。该文对目前在研和在售的硫酸阿托品眼用制剂的处方和制备工艺进行了文献调研和总结，分析了各种改善硫酸阿托品眼用制剂稳定性和依从性的技术方案特点和优劣势，以期为阿托品眼用制剂的优化提供一定的参考。

关键词：阿托品；近视；眼用制剂；滴眼剂；研究进展

中图分类号：R988.1；R944.1 **文献标志码**：A **文章编号**：1001-8255(2024)12-1603-09

引用：张 涛，黄 聪，刘会文，等．近视防控用阿托品眼用制剂的研究进展［J］．中国医药工业杂志，2024, 55(12)：1603-1611．DOI：10.16522/j.cnki.cjph.2024.12.001

Research Progress of Atropine Ophthalmic Formulations for Myopia Prevention and Control

ZHANG Tao[1,2], HUANG Cong[2], LIU Huiwen[2], LU Weiyue[1*]

(*1. School of Pharmacy, Fudan University, Shanghai 201203; 2. Cloudbreak Bio-Pharmaceutical Science and Technology (Gaungzhou) Co., Ltd., Guangzhou 510663*)

ABSTRACT: Low-concentration atropine eyedrops, an ophthalmic formulation for delaying myopia of adolescents, has been widely recognized due to its clinical therapeutic effects. However, the commercialized atropine sulfate eyedrops, ophthalmic aqueous solution, have many problems, such as eye irritation caused by low pH value of the aqueous solution, poor stability of the preparations and poor patient compliance. In this review, the formulations and preparation processes of atropine sulfate ophthalmic preparations currently under development and on the market are summarized, the characteristics, advantages and disadvantages of various technical approaches for improving stability and compliance of atropine sulfate ophthalmic products are analyzed, hoping to provide some references for the optimization of atropine ophthalmic formulations.

Key Words: atropine; myopia; ophthalmic formulation; eyedrops; research progress

1 全球青少年近视防控的非手术方法概述

近视是全球性的公共健康问题。过去 20 年，近视的发病率逐年增长，并且出现了低龄化趋势，亚洲地区近视儿童的增加尤为迅速[1—2]。确切的近视发病机制尚不清楚，而目前的临床研究及流行病学调查结果提示，遗传、环境、学习压力以及对于电子产品的依赖等因素在近视发病及进展过程中起重要作用[3]。

可用于防控青少年近视的非手术方法有如下几种[4—6]。①行为干预：主要是增加户外活动和减少近距离用眼等，对预防近视的发生和减缓假性近视向近视的转换效果明显，可延缓近视进展[7—8]。②框架眼

收稿日期：2024-01-05

作者简介：张 涛（1983—），男，博士研究生，专业方向：生物与医药。

通信作者：陆伟跃（1960—），男，教授，从事药物靶向策略及递药系统研究。

E-mail：wylu@shmu.edu.cn

镜：是矫正青少年近视的首选方式，可避免视疲劳，但普通框架眼镜不可控制近视程度的增长[4,9—10]，对于高度近视以及散光、屈光参差近视患者的矫正效果并不理想，使用不当反而会使近视程度加深[10—12]。③角膜塑形用硬性透气接触镜（orthokeratology lens，即 OK 镜）：为Ⅲ类医疗器械，通过角膜塑形术进行视力矫正，可延缓青少年近视的发展[13]，但个体差异使得配镜及护理费用较高，治疗效果还会随时间延长而减弱[14]，且配戴过程存在适配不良、角膜上皮受损或感染的风险[15—16]。另外，OK 镜佩戴者中，有色素环形成[13,17]和角膜神经类型（纤维线）改变[18—19]等不良反应的报道。④多焦点软性角膜接触镜：验光、配镜比 OK 镜简单，近视控制效果相似[20—23]，但镜片设计差异较大，不同设计对镜片的偏位、矫正效果以及视功能恢复的影响不同，如果验配和使用不当，会引起眩光、光晕、视力模糊、视野扭曲、复视、头晕或微生物感染等并发症[23—24]，影响佩戴者的生活质量和满意度。⑤口服药物：近视治疗药物的临床试验申请较少，目前有 7- 甲基黄嘌呤[5,25]和核黄素[26]等用于口服治疗近视的报道，但作用机制尚不明确。⑥滴眼剂：目前在研的控制近视程度增长的滴眼剂产品有阿托品、托吡卡胺[27—28]、噻吗洛尔、哌仑西平[4]和噻托溴铵滴眼剂[29]等。其中，低浓度阿托品滴眼剂的多项临床试验结果[30—32]已证明，该药品可有效延缓青少年的近视。从 2019 年开始，国家卫生健康委员会在《儿童青少年近视防控适宜技术指南》中明确，低浓度阿托品滴眼剂可有效延缓青少年近视进展。另外，低浓度阿托品滴眼剂也被欧洲眼科学会与国际近视合作机构[33]、考克兰循证医学数据库[34]推荐为效果仅次于行为干预、优于 OK 镜和软性角膜接触镜的青少年近视控制方式。2024 年 3 月 5 日，沈阳兴齐眼药股份有限公司的 0.01％硫酸阿托品滴眼液经 NMPA 批注上市。

2　硫酸阿托品滴眼剂用于近视防控的现状

阿托品是一种抗胆碱药，为非选择性 M 受体拮抗药，可使瞳孔括约肌和睫状肌松弛，瞳孔扩大，抑制调节或抑制使眼轴延长的生长因子，已被证明可用于减缓青少年的近视。临床试验结果已确认，0.01％、0.025％、0.05％、0.1％、0.5％和 1.0％的阿托品滴眼剂对近视的控制效果呈浓度依赖性，但当阿托品浓度超过 0.1％时，会因瞳孔散大而造成畏光、视近模糊等不良反应，而且停药后有明显的近视反弹[30—32]。香港中文大学的 Jason C. Yam 研究团队通过低浓度阿托品控制近视进展（low-concentration atropine for myopia progression，LAMP）临床试验，基于安全性及治疗效果的综合评价结果得出结论：可使用 0.01％～ 0.05％的低浓度阿托品滴眼剂防控青少年近视[32]。0.01％硫酸阿托品滴眼液已于国内获批上市，其他低浓度的阿托品滴眼剂正处于临床Ⅱ期和Ⅲ期的研究阶段。

阿托品分子中存在酯键，在中性或弱碱性水溶液中易水解（反应方程式如图 1 所示）[35—36]，在弱酸条件下相对稳定。因此，目前的滴眼剂产品常采用硫酸阿托品作为原料药，大都需要避光、低温保存。有研究[37]报道，硫酸阿托品在贮存过程中仍会缓慢水解成莨菪醇和消旋莨菪酸，发生含量降低及 pH 值下降的情况。为维持阿托品滴眼剂的稳定，通常要控制其 pH 值为 3.5 ～ 5.5。鉴于上述原因，硫酸阿托品水溶液型滴眼剂在贮存过程中 pH 值会持续下降，导致滴眼过程的舒适度变差，长期使用会造成患者依从性下降。

3　阿托品眼用制剂的研发进展

基于临床试验结果，阿托品滴眼剂已逐渐被世

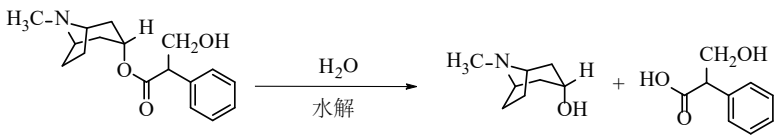


图 1　硫酸阿托品于水溶液中的降解反应

Fig.1　Degradation Reaction of Atropine Sulfate in Aqueous Solution

界各大眼科学会[33,38]以及临床眼科医生推荐用于延缓青少年的近视。因此，硫酸阿托品滴眼剂的制剂优化日益受到科学工作者的重视，越来越多的眼用制剂被研发以改善硫酸阿托品的稳定性和依从性。本文总结了阿托品眼用制剂的研发情况，并分析了各种制剂技术的优劣势以及产品的稳定性。

3.1 硫酸阿托品水溶液型滴眼剂

最早用于眼科临床的制剂是1%硫酸阿托品滴眼剂，主要用于散瞳、睫状肌麻痹以及弱视治疗中的压抑疗法。随着临床试验证实低浓度阿托品滴眼剂能够有效延缓青少年近视的进展，越来越多的企业加入到低浓度阿托品滴眼剂的研发以及临床试验中。针对该滴眼剂稳定性和依从性差的问题，各企业采取了不同的解决方案，如图2所示。

3.1.1 使用缓冲盐或加入角膜舒适成分

美国内瓦卡公司(Nevakar Inc.)使用双缓冲盐或低缓冲强度的缓冲液体系[39]，沈阳兴齐眼药股份有限公司通过加入冰片(0.004%)或薄荷脑(0.008%)[40]，以减轻硫酸阿托品滴眼剂低pH值造成的眼表刺激性，增加眼局部的生物利用度。

河北科技大学、视方极医药和欧普康视科技公司使用硼酸盐缓冲液体系、增稠剂、pH调节剂、渗透压调节剂和金属离子螯合剂EDTA等[41—42]，将滴眼剂pH值控制在4.5～5.5；制备的硫酸阿托品滴眼剂于(30±2)℃、相对湿度[relative humidity(RH)](60±5)%、避光条件下贮存，稳定性可达到18个月以上。

恒瑞医药股份有限公司以PVA为增稠剂，采用枸橼酸缓冲液体系制备硫酸阿托品滴眼剂[43]；杭州赫尔斯科技有限公司以HPMC或透明质酸钠为增稠剂，缓解阿托品滴眼剂低pH值(pH 5.0)对于眼部的刺激性[44—45]；南京恒道医药科技有限公司以聚卡

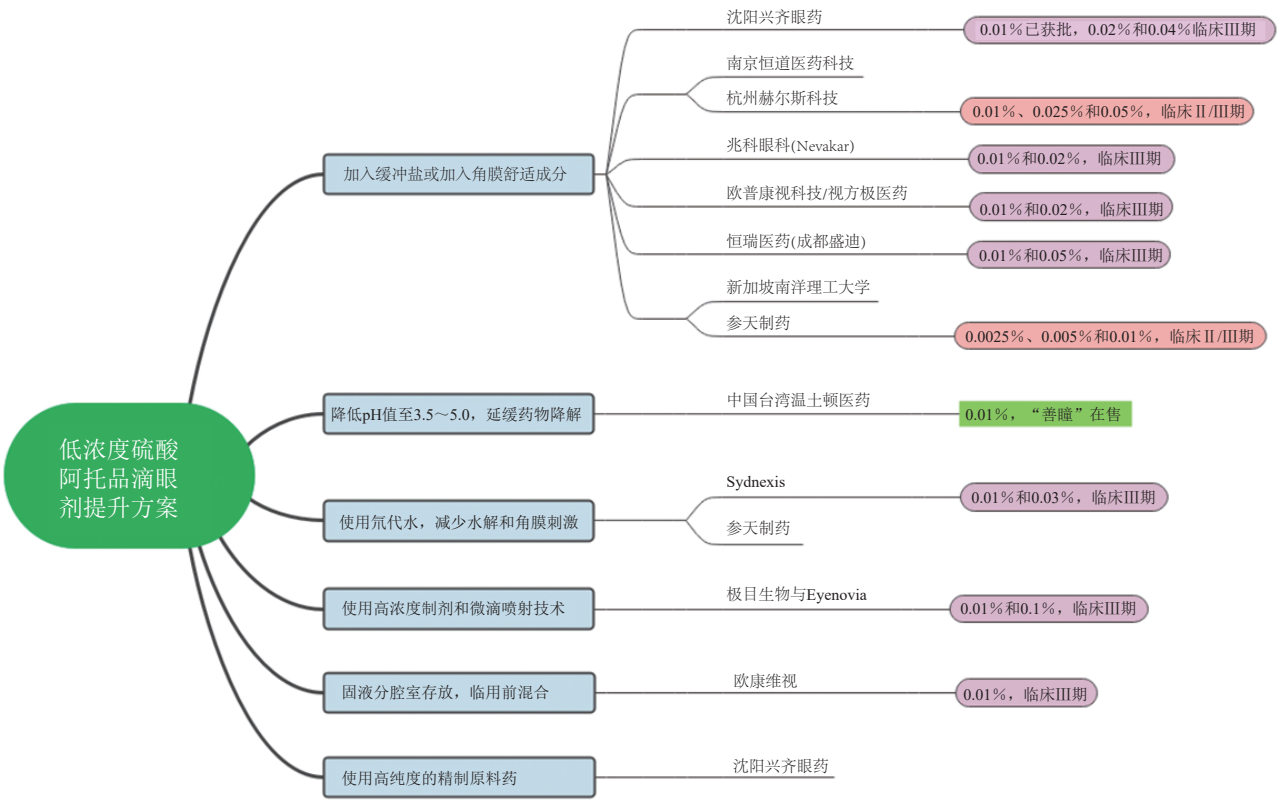


图2 不同厂家提升硫酸阿托品滴眼剂稳定性和依从性的解决方案（截至2023年8月31日）

Fig.2 Solutions to Improve the Stability and Compliance of Atropine Sulfate Eyedrops by Different Manufacturers (Up to August 31, 2023)

波非（0.5%～0.9%）、HPMC（0.6%）、PVP 等黏附性聚合物为增稠剂，延长药物在眼表的停留时间，提高药物的眼局部生物利用度[46]；参天制药使用磷酸盐、氨基羧酸盐、碳酸盐、乙酸盐、酒石酸盐、硼酸盐缓冲液和氨丁三醇中的至少 1 种组成缓冲液体系[47]，并在 pH ≤ 6 的滴眼剂中加入非离子型渗透压调节剂，以维持硫酸阿托品的稳定性。

3.1.2　降低制剂的 pH 值，维持制剂稳定

如前所述，阿托品易水解，降解得到的莨菪醇和消旋莨菪酸又会影响制剂中的缓冲离子强度，使 pH 值继续下降，并且还会与阿托品继续反应或生成二聚体杂质[36]；杂质与缓冲离子、高分子材料或防腐剂的相互作用，会诱发微米级团聚物产生，而团聚物包裹硫酸阿托品分子会使药物的角膜穿透性、生物利用度下降，药效降低。中国台湾温士顿医药股份有限公司用盐酸、硼酸或枸橼酸调节滴眼剂的 pH 值至 3.5 ～ 4.0、渗透压至 180 ～ 300 Osm/kg，从而增加滴眼剂的稳定性，所得制品不易形成微米级以上的团聚物，可提升阿托品分子的角膜穿透性，并且该 pH 值条件下不加防腐剂也可抑制微生物的生长，长期保存具有优势。

3.1.3　使用氘代水取代水，减少对眼表的刺激性

若硫酸阿托品滴眼剂的 pH 值降低，给药时会使患者眼部产生刺痛感，刺激患者分泌大量泪液，而泪液冲刷会使眼表药物严重流失，减弱疗效。为避免制剂贮存过程中药物水解和 pH 值降低所带来的眼部刺痛感，美国 Sydnexis 公司使用氘代水取代水制备硫酸阿托品滴眼剂[48]。但氘代水的使用会产生放射性顾虑，且无法完全避免阿托品的水解，市场接受度的预期并不好。

3.1.4　使用微滴喷射技术，增大给药浓度、减少给药剂量

由于低浓度硫酸阿托品水溶液长期保存时的稳定性不如高浓度溶液，加上人眼内给药 1 次通常只保留 7 μL 液体，单滴给药或多滴给药都会有部分药液从眼中溢出而损失。极目生物有限公司与美国 Eyenovia 公司合作，共同开发了一种压电液滴递送（MicroPine）装置（图 3），可以向眼球表面均匀喷射

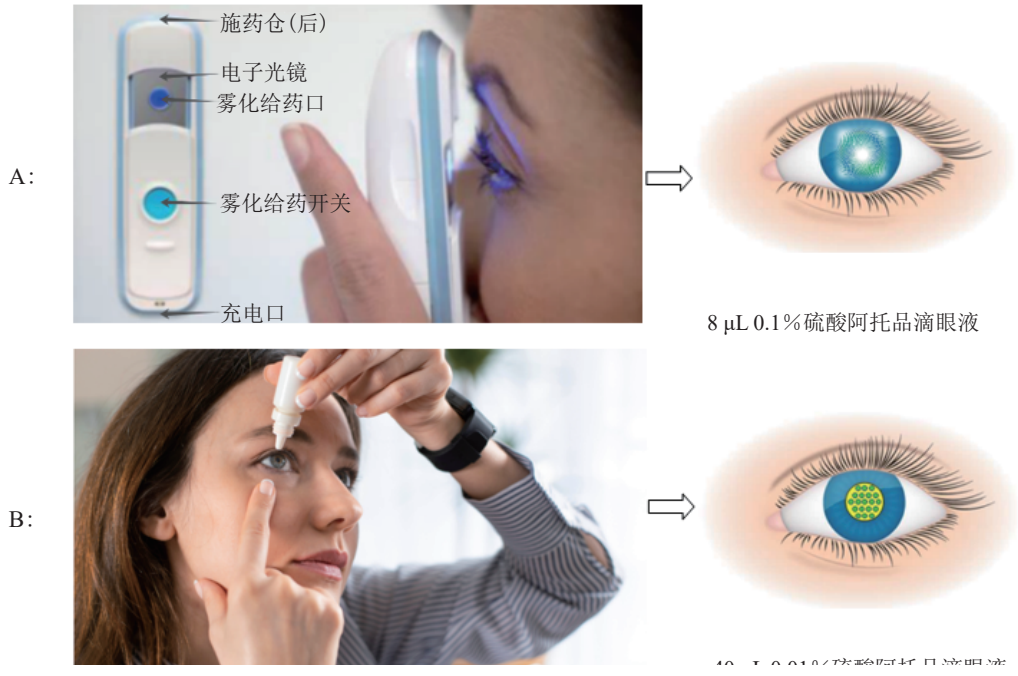


图 3　MicroPine 装置（A）和普通滴眼剂（B）的递送剂量和眼表药物分布对比

Fig.3　Comparison of Delivery Dose and Ocular Surface Drug Distribution between MicroPine Instrument（A）and Ordinary Eyedrops（B）

高浓度硫酸阿托品溶液，从而使滴眼剂均匀分布在眼角膜表面并被眼球吸收，并减少高浓度阿托品滴眼剂所带来的刺痛感[49]。但如果喷射给药过程中使用不当，液滴会被喷射到眼表的结膜部分，可能会产生局部眼表刺激。MicroPine 装置包括 1 个电子压电控制装置和 1 个喷射药液瓶装置，可提升给药剂量精确性、提高患者依从性，但治疗费用也会增加。由于该给药体系采用高浓度硫酸阿托品水溶液，虽使制剂效期有所延长，但仍无法从根本上解决阿托品水解的问题。

3.1.5 使用固液分腔的药械组合装置

苏州欧康维视生物技术有限公司采用 1 种密闭式分体给药装置，使硫酸阿托品原料药与水性溶剂分离，临用前配制，通过减少硫酸阿托品水溶液的存放时间来减少阿托品的水解以及给药时的眼部刺痛感[50]。将阿托品的硫酸盐或其他药学上可接受的盐制成冻干粉末后装入 1 个腔室中，另 1 个腔室中则装入溶解用溶剂，这样得到的药械组合装置，可通过现用现配的方法来减少阿托品的降解、减轻对患者眼部的刺激性、提高舒适度。但药械组合装置的灭菌过程复杂，稳定性检测及制备过程的成本高，配制后的溶液又要及时使用，必然会增加治疗费用。

3.1.6 使用高纯度的精制原料药

沈阳兴齐眼药股份有限公司通过使用高纯度硫酸阿托品原料药（杂质≤ 0.25%）来改善硫酸阿托品滴眼剂的货架期稳定性[51—52]。研究者分别使用精制硫酸阿托品原料药和常规原料药制备了相同浓度的硫酸阿托品滴眼剂，并对比研究了 2 种滴眼剂的稳定性。通过 6 个月的加速试验［(40±2) ℃ / RH (25±5) %］，观察到使用精制原料药的滴眼剂稳定性明显优于常规原料药制品，前者中杂质 C 的含量明显降低。然而，使用精制原料药制备硫酸阿托品滴眼剂虽可以适当延缓硫酸阿托品滴眼剂的降解，但硫酸阿托品依然存在温度敏感、水解和 pH 值降低的问题，并不能从根本上解决问题。

为延缓硫酸阿托品水解，目前已上市和在研的阿托品滴眼剂均需保持 pH 值在 3.5 ～ 5.0，一般推荐制剂于不超过 25 ℃的（0 ～ 20 ℃）阴凉处避光保存。另外，为了保证制剂在贮存期间稳定，常需要在制剂中加入一些缓冲盐和高分子辅料以维持制剂的稳定性和用药时的舒适性。为避免微生物污染，多剂量包装的滴眼剂中需要加入苯扎氯铵等防腐剂，而防腐剂的长期使用又会对角膜上皮和深层眼组织造成损伤[53]。

3.2 阿托品眼用乳剂

利普达（山西）生物医药有限公司为提高阿托品滴眼剂的稳定性和生物利用度，使用阿托品或硫酸阿托品作为原料药制备了 O/W 型眼用乳剂[54]。该眼用乳剂以环糊精、苯扎氯铵、甘油、硼酸盐缓冲液为水相，以 Tween-80、辛基酚聚醚 -9、泰洛沙泊、泊洛沙姆为表面活性剂，以蓖麻油为油相，通过高剪切均质法制得。为避免阿托品水解，将其溶于油相中；但油水界面的存在会使油相中的阿托品向水相中迁移，然后水相中的阿托品分子再与环糊精形成包合物，从而减缓水解。该制剂给药时，油相可在眼表形成一层油膜，减少对眼表的刺激性，同时使药物缓慢释放。但该 O/W 型乳剂仍属于水性体系，长时间放置还是存在药物水解的问题。

3.3 硫酸阿托品眼用凝胶

2005 年，沈阳兴齐眼药股份有限公司开发了一种硫酸阿托品眼用凝胶技术[55]。先将 HPMC 加至注射用水中溶胀过夜，然后加入硼酸、硼砂，搅匀制成稳定的透明凝胶基质，再依次加入苯扎氯铵和硫酸阿托品，搅匀，补水至全量，最后热压灭菌及灌装。该眼用凝胶可解决滴眼剂被泪液稀释、眼内停留时间过短的问题，使硫酸阿托品在眼部长时间滞留，有利于眼部的充分吸收和利用。但该工艺包含热压灭菌工序，阿托品的水解不可避免。目前，兴齐眼药的 1.0%硫酸阿托品眼用凝胶“迪善”仍在国内上市销售。

2007 年，肖正连[56]参考已上市的离子强度敏感性即用性凝胶品种马来酸噻吗洛尔凝胶（Timolol Maleate Ex，瑞士 Sandoz Inc.），通过辅料优化和工艺改进，研发了一种原位眼用凝胶技术，使用甲基纤维素、PEG 等制备了含有硫酸阿托品和水溶性高分子辅料的眼用原位凝胶，制备过程如图 4 所示。

该原位凝胶的相转变温度为 27 ～ 36 ℃，在室温条件下为液体，眼表给药后形成凝胶，从而能延长药物在眼部的滞留时间，不仅可改善疗效、缩短药物达峰时间，还可减少药物流失、减轻阿托品的不良反应。但制备过程中也存在加热步骤，会导致阿托品降解。目前尚未见阿托品温度敏感性眼用凝胶制剂的临床试验申请和上市产品。

3.4 阿托品游离碱 / 全氟己基辛烷（F_6H_8）滴眼剂

在上述改善硫酸阿托品滴眼剂稳定性和依从性的方案中，制备工艺均无法避免地使用水作为溶剂，后续贮存期间都存在药物水解的问题。目前仍无法从根本上解决阿托品分子中酯键发生水解的问题，只能通过降低贮存温度、现用现配等方式来延缓阿托品水解、延长效期。

美国 ADS 医疗有限责任公司使用阿托品游离碱和 F_6H_8，制备了阿托品游离碱组合物的非水溶媒滴眼剂，避免了酯键水解导致 pH 值降低的问题，稳定性可达 1 年以上 [57]。F_6H_8 早已用于眼科领域，眼表耐受性和分散性良好 [58]，有文献 [59] 报道其可溶解疏水性药物，提高眼局部的生物利用度。目前已上市的治疗蒸发性干眼症的滴眼液 NovaTears®、EvoTears® 和 MIEBO®，均为高纯 F_6H_8 滴眼液，上市后的安全性和眼部滴药舒适度均获得了良好的反馈。非水滴眼剂中还可使用苯乙醇（phenylethyl alcohol，PEA）或乙醇作为共溶剂，增加阿托品在 F_6H_8 中的溶解度。该研究分别以兔眼角膜和 Beagle 犬眼角膜为模型，进行阿托品 -F_6H_8 滴眼剂（受试品）和硫酸阿托品 - 生理盐水滴眼液（对照品）的耐受性试验，同时还进行了以兔为模型的扩瞳药效试验。结果显示，阿托品 -F_6H_8 滴眼剂比硫酸阿托品 - 生理盐水滴眼剂的眼部耐受好，药效具有明显的浓度依赖性，并且二者药效相当。

3.5 硫酸阿托品眼用膜剂

沈阳药科大学张宇教授团队 [60—61] 报道了一种硫酸阿托品眼用膜剂，以可快速降解的高分子成膜材料（PVP、HPMC、明胶或羧甲纤维素等）为硫酸阿托品的载体，从而改善硫酸阿托品水溶液的稳定性，克服常规滴眼剂易被泪液稀释、在眼球表面停留时间短、递送剂量不准确等问题，大大提高了硫酸阿托品在眼内的生物利用度。兔眼组织药动学试验结果显示，硫酸阿托品眼用膜剂（试验组）相较于硫酸阿托品水溶液（对照组），各组织中药物的 AUC 值明显提高 [60]。但该膜剂的制备过程需要于水溶液中加入塑化剂溶解成膜材料，以及加热到 40 ℃进行干燥，会加速硫酸阿托品的水解；并且，要保持膜剂的柔韧性，必须保有一定的水分，无法做到完全无水。专利 [60] 及文献 [61] 中均未叙述怎么解决该膜剂的无菌控制问题，可能也是产业化方面的一个难点。

4　总结与展望

近视已成为全球范围内发展迅速的公共健康疾

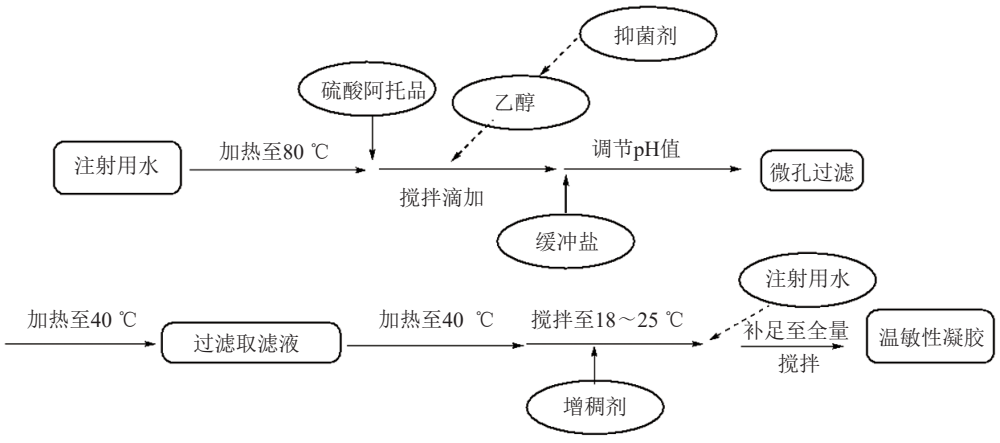


图 4　硫酸阿托品温敏性眼用凝胶的制备过程示意图

Fig.4　Schematic Diagram of the Preparation Process of Atropine Sulfate Ophthalmic Temperature-sensitive Gel

病，低浓度阿托品滴眼剂已被世界多个眼科学会推荐为仅次于行为干预的近视防控手段。然而，硫酸阿托品滴眼剂的水解、pH 值低等造成的眼部滴药不适感，给青少年长期用药带来一定的困扰。阿托品滴眼剂的研发及制造所面临的最大挑战是如何采取有效方法提高阿托品的稳定性和眼部给药的舒适度。阿托品分子本身含有酯键，水溶液型滴眼剂不可避免地会产生水解问题，使用 F_6H_8 等非水溶媒为载体可从根本上解决阿托品水解的问题。美国 ADS 医疗有限责任公司研发的阿托品 -F_6H_8 滴眼剂为非水体系，无需加入防腐剂、渗透压调节剂和 pH 调节剂，多剂量包装的滴眼剂于室温条件下仍具有良好的稳定性[58]，携带和贮存方便，预计长期用药的依从性会较高。

参考文献：

[1] HOLDEN B A, FRICKE T R, WILSON D A, *et al*. Global prevalence of myopia and high myopia and temporal trends from 2000 through 2050 [J]. *Ophthalmology*, 2016, **123**(5): 1036-1042.

[2] MORGAN I G, FRENCH A N, ASHBY R S, *et al*. The epidemics of myopia: aetiology and prevention [J]. *Prog Retin Eye Res*, 2018, **62**: 134-149.

[3] 樊星砚 , 熊 殷 , 王亦凡 , 等. 阿托品治疗近视研究进展 [J]. 中国医药工业杂志 , 2021, **52**(9): 1161-1168.

[4] WILDSOET C F, CHIA A, CHO P, *et al*. IMI – Interventions Myopia Institute: interventions for controlling myopia onset and progression report [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2019, **60**(3): M106-M131.

[5] GIFFORD K L, RICHDALE K, KANG P, *et al*. IMI: clinical management guidelines report [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2019, **60**(3): M184-M203.

[6] WOLFFSOHN J S, KOLLBAUM P S, BERNTSEN D A, *et al*. IMI: clinical myopia control trials and instrumentation report [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2019, **60**(3): M132-M160.

[7] CAO K, WAN Y, YUSUFU M, *et al*. Significance of outdoor time for myopia prevention: a systematic review and meta-analysis based on randomized controlled trials [J]. *Ophthalmic Res*, 2020, **63**(2): 97-105.

[8] WU P C, TSAI C L, WU H L, *et al*. Outdoor activity during class recess reduces myopia onset and progression in school children [J]. *Ophthalmology*, 2013, **120**(5): 1080-1085.

[9] SANKARIDURG P, DONOVAN L, VARNAS S, *et al*. Spectacle lenses designed to reduce progression of myopia: 12-month results [J]. *Optom Vis Sci*, 2010, **87**(9): 631-641.

[10] 蒲艳妮 , 车红芳. 角膜塑形镜与普通框架眼镜在青少年近视中的应用效果比较 [J]. 临床医学研究与实践 , 2023, **8**(18): 94-97.

[11] LI S Y, LI S M, ZHOU Y H, *et al*. Effect of undercorrection on myopia progression in 12-year-old children [J]. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2015, **253**(8): 1363-1368.

[12] SUN Y Y, LI S M, LI S Y, *et al*. Effect of uncorrection versus full correction on myopia progression in 12-year-old children [J]. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2017, **255**(1): 189-195.

[13] CHARM J, CHO P. High myopia-partial reduction orthokeratology (HM-PRO): study design [J]. *Cont Lens Anterior Eye*, 2013, **36**(4): 164-170.

[14] SWARBRICK H A, ALHARBI A, WATT K, *et al*. Myopia control during orthokeratology lens wear in children using a novel study design [J]. *Ophthalmology*, 2015, **122**(3): 620-630.

[15] 黄建峰 , 张晓培 , 李童燕 , 等. 角膜塑形镜离焦技术在近视防控中的研究进展 [J]. 国际眼科杂志 , 2023, **23**(4): 578-581.

[16] 李 鑫 , 窦晓燕. 角膜塑形镜在近视防控的研究进展 [J]. 临床眼科杂志 , 2018, **26**(2): 187-191.

[17] LIU C F, LEE J S, SUN C C, *et al*. Correlation between pigmented arc and epithelial thickness (COPE) study in orthokeratology-treated patients using OCT measurements [J]. *Eye* (Lond), 2020, **34**(2): 352-359.

[18] LIU Y M, XIE P. The safety of orthokeratology--a systematic review [J]. *Eye Contact Lens*, 2016, **42**(1): 35-42.

[19] GISPETS J, YÉBANA P, LUPÓN N, *et al*. Efficacy, predictability and safety of long-term orthokeratology: an 18-year follow-up study [J]. *Cont Lens Anterior Eye*, 2022, **45**(1): 101530.

[20] REMÓN L, PÉREZ-MERINO P, MACEDO-DE-ARAÚJO R J, *et al*. Bifocal and multifocal contact lenses for presbyopia and myopia control [J]. *J Ophthalmol*, 2020, **2020**: 8067657.

[21] PAUNÉ J, MORALES H, ARMENGOL J, *et al*. Myopia control with a novel peripheral gradient soft lens and orthokeratology: a 2-year clinical trial [J]. *Biomed Res Int*, 2015, **2015**: 507572.

[22] CHENG X, XU J, CHEHAB K, *et al*. Soft contact lenses with positive spherical aberration for myopia control [J].

Optom Vis Sci, 2016, **93**(4): 353-366.

[23] 代　诚. 多焦点软性角膜接触镜应用研究进展[J]. 山东大学耳鼻喉眼学报, 2022, **36**(5): 100-105.

[24] HUANG X, WANG F, LIN Z, *et al*. Visual quality of juvenile myopes wearing multifocal soft contact lenses[J]. *Eye Vis* (Lond), 2020, **7**: 41.

[25] TRIER K, MUNK RIBEL-MADSEN S, CUI D, *et al*. Systemic 7-methylxanthine in retarding axial eye growth and myopia progression: a 36-month pilot study[J]. *J Ocul Biol Dis Infor*, 2008, **1**(2-4): 85-93.

[26] LI X, WU M, ZHANG L, *et al*. Riboflavin and ultraviolet A irradiation for the prevention of progressive myopia in a guinea pig model[J]. *Exp Eye Res*, 2017, **165**: 1-6.

[27] Lion Corp. Therapeutic agent for pseudomyopia: JP, 2011011984A[P]. 2011-01-20.

[28] 张坚寅, 俞　全, 徐海萍, 等. 托吡卡胺滴眼液防治青少年假性近视的临床观察[J]. 临床医学, 2008, **28**(6): 31-32.

[29] 新加坡保健服务集团, 参天制药株式会社. 包含噻托铵作为活性成分的用于预防近视、治疗近视、及/或预防近视进展的药剂: 中国, 110505876A[P]. 2019-11-26.

[30] CHIA A, LU Q S, TAN D. Five-year clinical trial on atropine for the treatment of myopia 2: myopia control with atropine 0.01% eyedrops[J]. *Ophthalmology*, 2016, **123**(2): 391-399.

[31] YAM J C, JIANG Y, TANG S M, *et al*. Low-concentration atropine for myopia progression (LAMP) study: a randomized, double-blinded, placebo-controlled trial of 0.05%, 0.025%, and 0.01% atropine eye drops in myopia control[J]. *Ophthalmology*, 2019, **126**(1): 113-124.

[32] ZHAO C, CAI C, DING Q, *et al*. Efficacy and safety of atropine to control myopia progression: a systematic review and meta-analysis[J]. *BMC Ophthalmol*, 2020, **20**(1): 478.

[33] NÉMETH J, TAPASZTÓ B, ACLIMANDOS W A, *et al*. Update and guidance on management of myopia. European Society of Ophthalmology in cooperation with International Myopia Institute[J]. *Eur J Ophthalmol*, 2021, **31**(3): 853-883.

[34] WALLINE J J, LINDSLEY K B, VEDULA S S, *et al*. Interventions to slow progression of myopia in children[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2020, **1**(1): CD004916.

[35] BERTON B, CHENNELL P, YESSAAD M, *et al*. Stability of ophthalmic atropine solutions for child myopia control[J]. *Pharmaceutics*, 2020, **12**(8): 781.

[36] KIRCHHOFF C, BITAR Y, EBEL S, *et al*. Analysis of atropine, its degradation products and related substances of natural origin by means of reversed-phase high-performance liquid chromatography[J]. *J Chromatogr A*, 2004, **1046**(1/2): 115-120.

[37] SAITO J, IMAIZUMI H, YAMATANI A. Physical, chemical, and microbiological stability study of diluted atropine eye drops[J]. *J Pharm Health Care Sci*, 2019, **5**: 25.

[38] PINELES S L, KRAKER R T, VANDERVEEN D K, *et al*. Atropine for the prevention of myopia progression in children: a report by the american academy of ophthalmology[J]. *Ophthalmology*, 2017, 124(12): 1857-1866.

[39] 内瓦卡有限公司. 阿托品药物组合物: 中国, 110621298A[P]. 2019-12-27.

[40] 沈阳兴齐眼药股份有限公司. 一种防治青少年近视的眼用制剂及其制备方法: 中国, 110833526A[P]. 2020-02-25.

[41] 河北科技大学. 一种治疗近视的滴眼剂及其制备方法: 中国, 110917133A[P]. 2020-03-27.

[42] 欧普康视科技股份有限公司. 一种延缓治疗青少年近视的滴眼液及其制备方法: 中国, 112402372A[P]. 2021-02-26.

[43] 江苏恒瑞医药股份有限公司. 一种药物组合物: 中国, 114668762A[P]. 2022-06-28.

[44] 杭州赫尔斯科技有限公司. 复方药物组合物滴眼液、其制备方法和应用: 中国, 110974970A[P]. 2020-04-10.

[45] 杭州赫尔斯科技有限公司. 增强低浓度阿托品类药物安全性和临床疗效的组合物: 中国, 109675038A[P]. 2019-04-26.

[46] 南京恒道医药科技有限公司. 一种硫酸阿托品滴眼液及其制备方法与应用: 中国, 113262201A[P]. 2021-08-17.

[47] 新加坡保健服务集团, 南洋理工大学, 参天制药株式会社. 含有阿托品的水性组合物: 中国, 109310687A[P]. 2019-02-05.

[49] OSTROW G I, WIDDER K J, BAKER D S. D_2O stabilized pharmaceutical formulations: WO, 2016/196367 A1[P]. 2016-12-08.

[50] 艾诺维亚股份有限公司. 用于以微剂量的液滴流向眼睛递送阿托品的方法和装置: 中国, 111655231A[P]. 2020-09-11.

[51] 苏州欧康维视生物科技有限公司. 一种用于预防或治疗眼科疾病的滴眼剂组合物及其制备方法: 中国, 113440486A[P]. 2021-09-28.

[52] 沈阳兴齐眼科医院有限公司. 药物组合物、其制备方法和用途: 中国, 114533652A[P]. 2022-05-27.

[53] 沈阳兴齐眼科医院有限公司. 一种提高低浓度阿托品眼用

制剂稳定性的方法：中国，110934816B［P］．2022-04-08．

［54］ BAUDOUIN C, LABBÉ A, LIANG H, *et al*．Preservatives in eyedrops: the good, the bad and the ugly［J］．*Prog Retin Eye Res*, 2010, **29**(4): 312-334．

［55］ 山西利普达医药科技有限公司．一种眼用药物乳剂组合物及其制备方法和应用：中国，114588110B［P］．2023-08-04．

［56］ 沈阳兴齐眼药股份有限公司．硫酸阿托品眼用凝胶：中国，1206988C［P］．2005-06-22．

［57］ 肖正连．一种硫酸阿托品眼用即型凝胶：中国，101327216A［P］．2008-12-24．

［58］ NI J, YANG R．Topical ophthalmological atropine free base compositions: US, 11191751［P］．2021-12-07．

［59］ MEINERT H, ROY T．Semifluorinated alkanes--a new class of compounds with outstanding properties for use in ophthalmology［J］．*Eur J Ophthalmol*, 2000, **10**(3): 189-197．

［60］ AGARWAL P, SCHERER D, GÜNTHER B, *et al*．Semifluorinated alkane based systems for enhanced corneal penetration of poorly soluble drugs［J］．*Int J Pharm*, 2018, **538**(1/2): 119-129．

［61］ 沈阳药科大学．一种硫酸阿托品眼用膜剂及其制备方法：中国，111358771B［P］．2023-01-10．

［62］ JI M, LIU H, MA S, *et al*．Stable atropine loaded film as a potential ocular delivery system for treatment of myopia［J］．*Pharm Res*, 2021, **38**(11): 1931-1946．

