药学管理与信息

乳状滴眼剂仿制药药学研究的初步探讨

Discussion of Pharmaceutical Study for the Generic Drugs of Ophthalmic Emulsion

王家强，李珊珊，崔文静，罗俊永

（国家药品监督管理局药品审评中心，北京 100076）

WANG Jiaqiang, LI Shanshan, CUI Wenjing, LUO Junyong

(*Center For Drug Evaluation, National Medical Products Administration, Beijing 100076*)

摘要：乳状滴眼剂作为复杂的滴眼剂型，研发和评价具有一定的特殊性。文章从乳状滴眼剂仿制药的处方、生产工艺、质量研究、包材和稳定性研究等药学方面问题进行初步探讨，汇总了国内外文献中关于乳状滴眼剂开发过程中的关键研究指标，以助于业界对乳状滴眼剂仿制药的开发。

关键词：乳状滴眼剂；眼用制剂；仿制药；药学研究；社会管理与药学

中图分类号：R988.1；R944.1；R95　　**文献标识码**：A　　**文章编号**：1001-8255(2025)08-1092-05

引用：王家强，李珊珊，崔文静，等．乳状滴眼剂仿制药药学研究的初步探讨［J］．中国医药工业杂志，2025, **56**(8)：1092-1096．DOI：10.16522/j.cnki.cjph.2025.08.017

眼用制剂系指直接用于眼部发挥治疗作用的无菌制剂，可分为眼用液体制剂、眼用半固体制剂、眼用固体制剂等。目前，市售眼用制剂大部分为溶液型滴眼剂，但其在眼表的滞留时间较短、生物利用度较低。因此，近几十年来出现了以延长药物在眼表的滞留时间、增加眼表组织的渗透性和提高眼部靶组织的生物利用度为目的的新剂型[1]，如乳状滴眼剂等。

乳状滴眼剂通常由油相、乳化剂和/或助乳化剂及水相组成，包括传统乳剂、阳离子乳剂、微乳-凝胶等[2]。传统乳剂的乳滴表面不带电荷或带微弱电荷。阳离子乳剂是指采用阳离子乳化剂修饰乳滴表面，使其携带正电荷，从而延长其在眼表的滞留时间。微乳-凝胶结合了微乳与亲水凝胶2种剂型的优势，也可延长乳滴在眼表的滞留时间。

近些年来，国内外已有多种乳状滴眼剂上市，参考FDA、EMA公布的说明书，表1列举了部分已上市乳状滴眼剂处方信息[3—8]。

2023年2月，NMPA药品审评中心发布了《化学药品仿制药溶液型滴眼剂药学研究技术指导原则》[9]，阐述了溶液型滴眼剂药学研究的要求。相较于溶液型滴眼剂和混悬型滴眼剂，乳状滴眼剂作为一种热力学不稳定的乳状分散体系，药物分布和释放特征复杂，且处方、生产工艺、质量研究、包材和稳定性研究也更复杂，与已发布的溶液型滴眼剂有显著区别。然而，目前我国尚未发布专门针对乳状滴眼剂的指导原则。

本文参考国内外药典、相关指导原则，并结合FDA发布的各乳状滴眼剂个例指导原则，对乳状滴眼剂仿制药药学研究中应关注的内容进行了初步探讨。

1　处方

FDA发布的二氟泼尼酯眼用乳剂[10]、环孢素滴眼液(Verkazia)[11]、环孢素滴眼液(Restasis和Restasis Multidose)[12]等药品个例指导原则中，均建议乳状滴眼剂的仿制药处方中辅料种类(Q1)和用

收稿日期：2024-09-23

作者简介：王家强，主管药师，审评员，硕士研究生，专业方向：化学药品药学技术审评。

表 1 部分已上市乳状滴眼剂处方组成

Tab.1 Formulation Composition of Some Commercial Ophthalmic Emulsions

中文名称	商品名	规格	辅料	参考文献
拉坦前列素滴眼液	Xelpros	0.005%，2.5 mL	蓖麻油、硼酸、硼酸钠、丙二醇、依地酸二钠、聚乙二醇 -15 羟基硬脂酸酯、0.47%山梨酸钾、氢氧化钠、盐酸、注射用水	[3]
环孢素眼用乳剂	Verkazia 或 Ikervis	0.1%，0.3 mL ： 0.3 mg	甘油、中链甘油三酸酯、泊洛沙姆 188、泰洛沙泊、西他氯铵、氢氧化钠、注射用水	[4—6]
环孢素滴眼液	Restasis 和 Restasis Multidose	0.05%，0.4 mL 和 5.5 mL	甘油、蓖麻油、聚山梨酯 80、卡波姆共聚物 A 型、氢氧化钠、纯化水	[7]
二氟泼尼酯眼用乳剂	Durezol	0.05%，5 mL	硼酸、甘油、蓖麻油、聚山梨酯 80、乙酸钠、依地酸二钠、0.1%山梨酸、氢氧化钠、注射用水	[8]

量（Q2）与参比制剂（reference listed drug，RLD）一致（为 RLD 相应辅料用量的 95%～ 105%）。此外，参考《化学药品仿制药溶液型滴眼剂药学研究技术指导原则》，也应标注乳状滴眼剂仿制药与 RLD 处方中的渗透压调节剂用量、缓冲剂用量和 pH 调节剂的不同之处，阐述理由，并开展研究以证明上述不同不影响产品的质量属性（如渗透压摩尔浓度、缓冲容量、pH 值等物理化学特性）、安全性和有效性。

在乳状滴眼剂仿制药的处方开发过程中，建议基于 RLD 公开的说明书、专利等信息，结合 RLD 的关键质量属性（如渗透压摩尔浓度、pH 值、粒径及粒度分布、ζ 电位、黏度、表面张力等）筛选处方中原辅料的种类和用量。同时，应关注辅料的型号，一般情况下应采用与 RLD 相同的辅料型号。尤其应关注影响滴眼剂关键质量属性的关键辅料，如可降低油水界面表面张力、保持产品稳定性的乳化剂 / 助乳剂，可促进药物在眼表面停留和暴露的阳离子表面活性剂等。

乳状滴眼剂中抑菌剂的选择，可参考 RLD 处方中所用的抑菌剂。如二氟泼尼酯眼用乳剂说明书 [8] 中显示采用 0.1%山梨酸作为抑菌剂，拉坦前列素滴眼液说明书 [3] 中显示其采用 0.47%山梨酸钾作为抑菌剂，环孢素眼用乳剂（Verkazia 或 Ikervis）说明书 [4—6] 中显示其采用西他氯铵作为抑菌剂。对于抑菌剂的用量，在参考 RLD 用量的基础上，还需参照 ChP 2020 年版四部通则 1121《抑菌效力检查法》，考察拟定处方的抑菌效力，以确保抑菌效力符合 ChP 规定，且在产品整个生命周期均符合质量要求。

2 生产工艺

由于乳状滴眼剂为非均相体系，一般情况下无法像溶液型滴眼剂一样的常规、相对简单的最终除菌过滤工艺。根据乳状滴眼剂的性质可知，其生产过程通常包括油相制备、水相制备、混合（包括可能的高速剪切工艺）、均质化、湿热灭菌、无菌灌装等工序。例如，环孢素滴眼剂（Verkazia 或 Ikervis）的 EMA 评价报告 [13] 中显示，生产工艺中包括高速剪切工序。

乳状滴眼剂产品中的原料药通常水溶性较差，因此一般将原料药与部分辅料作为油相部分进行制备。在油相和水相的制备工艺研究中，应关注原料药和辅料加入的顺序、制备过程中的温度、搅拌速率及时间等参数。油相和水相分别制备后，混合工序中应关注混合时的温度、搅拌的速率和时间等参数。均质工序通常为乳状滴眼剂的关键生产工序，应关注均质过程中的温度、压力、速率及时间等参数，必要时可考虑对药液进行多次均质。湿热灭菌工艺中，通常应关注灭菌的温度及时间、搅拌速率等参数。同时，由于乳状滴眼剂的湿热灭菌工艺与传统注射剂不同，通常在生产中需要直接对配液罐进行灭菌，因此应关注灭菌过程中因破乳导致的药液分层和液滴合并。这可能会影响药液的混合均匀性、产品的液滴粒径及稳定性。

乳状滴眼剂的生产较为复杂。在生产工艺的开发过程中、工艺验证及上市后的工业化生产中，应选择合理的评价指标来监测工艺的合理性和稳健性。结合乳状滴眼剂产品的质量控制，通常可考虑选择性状、渗透压摩尔浓度、粒径及粒度分布、ζ 电位、pH 值、黏度、表面张力、有关物质、含量及含量均匀度等指标。在灭菌工序中，应控制灭菌前药液的微生物负荷；同时，在灭菌工序的工艺验证中，应

关注灭菌时温度监控方式、温度探头放置的合理性、升温和降温曲线等，以保证热分布和热穿透测试等符合要求。

3 原料药和辅料

对于原料药，除常规控制项目外，应重点关注乳状滴眼剂的关键质量属性，即粒径，必要时可考虑对原料药进行微粉化等前处理。同时，应对原料药的粒度分布进行考察和控制，可采用激光粒度仪等对原料药的 $d(0.1)$、$d(0.5)$ 和 $d(0.9)$ 指标等进行测定和相应的控制。如采用微粉化方式对原料药进行前处理，应关注微粉化后原料药的晶型变化。如对原料药的无菌性有要求，可选择采用无菌工艺生产的原料药或对原料药进行灭菌处理。

对于辅料，除进行常规质量控制外，通常应对其微生物限度进行控制。

4 质量研究

参考溶液型滴眼剂的质量属性研究，应考虑对乳状滴眼剂的性状、鉴别、溶液澄清度与颜色、pH 值、黏度、相对密度、渗透压摩尔浓度、可见异物、有关物质、元素杂质、无菌、抑菌剂含量、抗氧剂含量、含量测定、装量 / 装量差异等进行研究。此外，参考 FDA 发布的乳状滴眼剂产品个例指导原则，还应考虑对粒径和粒度分布、体外释放、包封率、滴出量、ζ 电位、表面张力、药物相分布、含量均匀度等进行研究。

4.1 粒径和粒度分布

粒径和粒度分布是乳状滴眼剂的关键质量属性，通常应包含于质量研究和控制项目中。粒度分布可能影响药物的释放行为，进而影响药物的生物利用度。如 FDA 发布的二氟泼尼酯眼用乳剂个例指导原则 [10] 建议采用不少于 10 个数据集，每个数据集来自 3 批自制样品与 3 批 RLD 的粒度分布对比，并采用群体生物等效性（population bioequivalence，PBE）研究的分析方法对比 $d(0.5)$ 和跨距（span）（或强度加权平均粒径和 PDI，由粒径大小、分布强度的累积分析得出）数据，基于 95% 置信区间上限判定仿制药与 RLD 的生物等效性。同时在测试时应选择一系列的连续稀释条件来比较粒度分布测定结果，并提供分布数据的直方图。

考虑到环孢素滴眼液（Restasis 和 Restasis Multidose）的粒度分布轮廓不是单一峰，基于 $d(0.5)$ 和跨距的常规 PBE 分析方法已无法确证生物等效性，FDA 发布的个例指导原则 [12] 提出了一种新方法，即基于推土距离（earth mover’s distance，EMD）来统计和评估分布轮廓的形状之间的差异。该方法首先计算所有 RLD 样品（即 RLD 中心）的平均轮廓，并作为参考轮廓来计算 RLD 或仿制药到 RLD 中心之间的距离；在获得每个 RLD 样品与 RLD 平均值之间的轮廓距离，以及每个仿制药样品与 RLD 平均值之间的轮廓距离后，使用统计方法来量化两类距离之间的差异。为了表征 RLD 的变异性，应测定足够数量的样品并进行多次重复测定。

4.2 体外释放行为

乳状滴眼剂的体外释放速度和累积释放率可反映处方和工艺的变异程度，进而表征药物的生物利用度。一般情况下，应考虑将释放度订入产品的质量标准，FDA 发布的各产品个例指导原则 [10—12] 中均建议对体外释放行为进行研究。在体外释放行为的研究中，应结合药物自身特性及 RLD 说明书中的用法、用量对释放度测定方法进行筛选研究，可通过采用改变处方、工艺的关键因素的方法来设计并制备粒径、包封率等制剂特性不同的系列制剂，再对其体外释放行为是否存在差异进行验证，从而筛选出有区分力的释放度检测方法。同时，释放度检测方法应尽可能模拟实际临床使用场景（如每日用药次数、单次用药剂量等），并兼顾平台期，例如释放介质种类和体积、取样时间点、温度的选择等。

4.3 包封率

乳状滴眼剂中包封的药物与游离药物存在不同的体内外特征，而包封率是评价产品处方、工艺和质量的重要指标，通常应对包封率进行研究。可先采用适当的方法将游离药物与含药乳滴分离，再测定药物含量，通过计算得到包封率 [14]。

4.4 相分布

乳状滴眼剂包括水相部分、油相部分，通常应对不同相中药物的分布进行考察，并与 RLD 进行对比，

以保证仿制药在不同相中的药物分布与 RLD 一致。

4.5 滴出量

人眼对于滴眼剂的容量有限，过高的滴出量会造成药物浪费，过低则可能影响药物疗效。FDA 发布的《局部用滴眼剂的质量考虑》草案[15]中推荐仿制药每滴的滴出量应在 RLD 滴出量的 ±10% 范围内，且每滴的滴出量应为 20 ～ 70 μL。

4.6 含量均匀度

由于乳状滴眼剂为非均相体系，一般应考虑对产品的含量均匀度进行测定，如对不同滴眼剂瓶之间的含量均匀度进行考察。对于多剂量滴眼剂，应测定滴眼剂瓶上部、中部和底部的药物含量，以确证原料药均匀分散，且在整个有效期内可被均一地递送。

4.7 其他

应关注质量标准中与常规滴眼剂控制范围不同的项目，如二氟泼尼酯眼用乳剂说明书[8]显示其渗透压摩尔浓度为 304 ～ 411 mOsm/kg，拉坦前列素滴眼剂说明书[3]显示其渗透压摩尔浓度约为 375 mOsm/kg。

5 包材研究和稳定性研究

乳状滴眼剂仿制药，应根据 RLD 所用包材和产品特点选择合适的包装材料。原则上，所选择的内包材在对产品的保护性和功能性方面，应不低于 RLD 所用包材。同时，应考察产品与包材的相容性，并对包材的密封性进行研究。

应结合包材的特点（如半透性包材等）设计相关的稳定性试验。在稳定性考察期间，除一般质量研究项目外，还应考虑对粒径和粒度分布、体外释放、包封率、ζ 电位、表面张力、药物相分布、含量均匀度、抑菌剂含量、抗氧剂含量、失水率等进行考察。稳定性试验样品通常应包括直立放置和倒置（或平放）2 种放置方式。

对于乳状滴眼剂，FDA 发布的《局部用滴眼剂的质量考虑》草案[15]中要求，应进行冷冻 / 解冻热循环研究，以评估运输和处理过程中可能遇到的任何高温和低温变化的影响。这些温度变化可能会影响药品的质量。FDA 建议冷冻 / 解冻热循环研究应包含 3 个从冷冻（－20 ～ 0 ℃）到环境温度（25 ～ 35 ℃）的循环，累计最少 3 d。如环孢素眼用乳剂（Verkazia 或 Ikervis）的 EMA 评价报告[13]中显示，RLD 进行了冻融循环试验，即在 －18 ℃冷冻 24 h，然后在 60 ℃熔化 4 h；为了考察运输中的稳定性，设置了如下试验：在 50 ℃条件下保存 2 周，在 5 ℃下保存 2 周和 4 周，以及在 －20 ℃下保存 2 周（1 周后进行 1 次冻融循环）。在整个研究过程中，以及在预定的周期数结束时，应对样品的所有质量研究项目进行分析，并与 RLD 进行比较。

对于多剂量滴眼剂，还应考察其使用中稳定性。

6 总结

乳状滴眼剂仿制药的开发除遵循一般滴眼剂的开发路径外，还需关注其特殊性，并结合 RLD 的质量属性进行研究。

目前，国内外监管机构暂未发布专门的关于乳状滴眼剂研究的指导原则，其仿制药的开发存在一定难度，导致国内上市的乳状滴眼剂仿制药较少。本文结合国内外现有的指导原则对乳状滴眼剂仿制药开发中相关的药学问题进行了初步探讨，以供业界参考。

参考文献：

[1] 周湘颖，李佳俐，王亚敏，等. 新剂型在眼部给药系统的应用进展 [J]. 中国新药杂志，2020, **29**(1): 55-62.

[2] 蒋 敏，甘 莉，甘 勇，等. 新型眼用脂质载体制剂的研究进展 [J]. 中国药学杂志，2012, **47**(16): 1265-1270.

[3] FDA. Labels for NDA 206185 [EB/OL]. [2024-05-18]. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2020/210565s003lbl.pdf.

[4] FDA. Labels for NDA 214965 [EB/OL]. [2024-05-18]. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2021/214965s000lbl.pdf.

[5] EMA. Summary of product characteristics IKERVIS [EB/OL]. (2023-02-27) [2024-05-18]. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/ikervis-epar-product-information_en.pdf.

[6] EMA. Summary of product characteristics Verkazia [EB/OL]. (2023-04-25) [2024-05-18]. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/verkazia-epar-

product-information_en．pdf.

[7] FDA．Labels for NDA 050790［EB/OL］．［2024-05-18］．https://www．accessdata．fda．gov/drugsatfda_docs/label/2017/050790s027lbl．pdf.

[8] FDA．Labels for NDA 022212［EB/OL］．［2024-05-18］．https://www．accessdata．fda．gov/drugsatfda_docs/label/2016/022212s016lbl．pdf.

[9] 国家药品监督管理局药品审评中心．国家药监局药审中心关于发布《化学药品仿制药溶液型滴眼剂药学研究技术指导原则》的通告［EB/OL］．(2023-02-16)［2024-05-18］．https://www．cde．org．cn/main/news/viewInfoCommon/4a37370c92e2711fa80a3689700d7991．

[10] FDA．Draft guidance on difluprednate［EB/OL］．［2024-05-18］．https://www．accessdata．fda．gov/drugsatfda_docs/psg/Difluprednate_ophthalmic ％ 20emulsion_RLD ％ 20022212_RV02-17．pdf.

[11] FDA．Draft guidance on cyclosporine［EB/OL］．［2024-05-18］．https://www．accessdata．fda．gov/drugsatfda_docs/psg/PSG_214965．pdf.

[12] FDA．Draft guidance on cyclosporine［EB/OL］．［2024-05-18］．https://www．accessdata．fda．gov/drugsatfda_docs/psg/Cyclosporine_ophthalmic ％ 20emulsion_RLD ％ 20050790_RV09-16．pdf.

[13] EMA．Assessment report Ikervis［EB/OL］．(2015-05-07)［2024-05-18］．https://www．ema．europa．eu/en/documents/assessment-report/ikervis-epar-public-assessment-report_en．pdf.

[14] 董武军，叶　军，吴朝阳．载药脂肪乳的质量控制进展［J］．中国食品药品监管，2019，(10)：34-40.

[15] FDA．Quality considerations for topical ophthalmic drug products［EB/OL］．［2024-05-18］．https://www．fda．gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/quality-considerations-topical-ophthalmic-drug-products.

广告索引

封二：《中国医药工业杂志》征订信息

封底：中国医药工业信息中心

封三：鲁南厚普制药有限公司

1102 页：公益广告