化学药品滴眼剂仿制药滴出量质量评价的一般考虑

General Considerations for Drop Volume Quality Evaluation of Chemical Drug Generic Ophthalmic Solutions

罗俊永，李巧英，杨文智，李珊珊，崔文静
（国家药品监督管理局药品审评中心，北京 100076）

LUO Junyong, LI Qiaoying, YANG Wenzhi, LI Shanshan, CUI Wenjing
(*Center for Drug Evaluation, Nation Medical Products Administration, Beijing 100076*)

摘要：文章基于化学药品滴眼剂特点，系统分析了影响滴眼剂滴出量的关键要素。参考国内外对滴眼剂滴出量的相关技术要求，探讨了滴眼剂滴出量的质量控制要求，并在此基础上提出了化学药品滴眼剂仿制药滴出量质量评价的一般考虑。文章建议在滴眼剂仿制药开发中关注与参比制剂滴出量的一致性，并根据药液特性、包材特点综合考虑产品的设计和开发，依据产品质量要求及风险评估结果拟定合理的滴出量控制要求。

关键词：滴眼剂；滴出量；化学药品；仿制药；质量评价

中图分类号：R95；R944.2　　**文献标志码**：A　　**文章编号**：1001-8255(2025)12-1598-04

引用：罗俊永，李巧英，杨文智，等．化学药品滴眼剂仿制药滴出量质量评价的一般考虑［J］．中国医药工业杂志，2025, **56**(12)：1598-1601．DOI：10.16522/j.cnki.cjph.2025.12.015

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。临床常用的眼用制剂以滴眼剂为主。滴眼剂是指由原料药与适宜辅料制成的滴入眼内的无菌液体制剂，主要用于治疗眼干燥症、沙眼、青光眼、眼部炎症（结膜炎）、视网膜病变等。由于眼睛的敏感性及其独特的解剖学和生理学特点，相比其他外用制剂，滴眼剂在质量控制及安全性方面的要求更为严格[1]。滴眼剂的滴出量直接影响药物在眼部的有效浓度和全身安全性。滴出量过低可能影响药物疗效，过高又会造成药物浪费［眼睛对于药液的容量有限，正常人的结膜囊容量约为 30 μL（含泪液 7 ～ 9 μL）］；同时，药液可通过鼻黏膜吸收，引发全身不良反应。因此，准确控制滴眼剂的滴出量是保证局部疗效与安全性的关键。

2025 年 1 月 3 日，国务院办公厅发布了《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》（国办发〔2024〕53 号），提到要促进仿制药质量提升，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。在此背景下，为进一步推动滴眼剂药品质量的提升，本文结合日常审评经验，参考国内外对化学药品滴眼剂滴出量的技术要求，对影响滴眼剂滴出量的关键要素进行分析，探讨滴眼剂滴出量的质量控制要求，为滴眼剂的研发与评价提供一些思路和建议，以期为滴眼剂仿制药的开发及监管提供参考。

1　滴眼剂的眼部药代动力学特征

滴眼剂滴入结膜囊后，首先被泪液稀释并快速经泪道排出。受泪膜、角膜及结膜上皮等多重屏障阻隔，仅不足 10％的药物可穿透屏障，进入眼内发挥局部治疗作用；大部分药物通过结膜途径（经结膜毛细血管直接吸收入血）和鼻泪管途径（随泪液流入鼻腔，经黏膜吸收）进入全身循环[2]。一些亲脂性药物（如 β- 受体阻滞药等）因相对分子质量小、脂溶性高，经鼻泪管排入鼻腔后，大部分可通过血管丰富的鼻咽黏膜进入全身循环，且可绕过肝脏首过代谢，全身暴露风险显著升高[3]。这将导致药物在眼部的生物利用度低，但全身不良反应发生率增加，如阿托品滴眼后出现阿托品样中毒表现，氯霉

收稿日期：2025-09-18

作者简介：罗俊永，硕士研究生，主管药师，专业方向：化学药品药学技术审评。

素滴眼后引起再生障碍性贫血，β- 受体阻滞药引起呼吸困难、心绞痛等[4]。研究[5]显示，局部过量给药对眼部生物利用度无显著改善，反而会导致不良反应发生率呈剂量依赖性上升，提示滴眼剂须严格进行精准剂量设计以减小全身毒性。

2 影响滴眼剂滴出量的关键要素

滴眼剂滴出量是确保药物剂量准确性的关键质量属性，受多重因素影响。其中，关键要素包括包装材料和容器、药液特性及使用方式等[6]。

2.1 包装材料和容器

滴眼剂包装材料和容器的设计直接影响滴出量，尤其是滴头结构中的滴出口内径、外径及滴头形状，是影响滴出量的主要因素，会影响药液与滴出口的附着力大小及液滴形成速度[7]。研究[8]表明，当滴出口内径一定时，滴出量随外径的增大而线性增大；增大内径也会改变液滴大小，但内径与滴出量之间呈非线性关系。

滴眼剂的内包材常见有低密度聚乙烯瓶、聚丙烯瓶、高密度聚乙烯瓶、聚酯瓶等，其物理特性通过影响液滴形成、药液附着等环节影响滴出量。例如：疏水性材质可降低药液在滴管内壁的附着度，减少挂壁残留量，确保液滴能完整脱离瓶口；刚性不足的材质会因挤压力度不同，导致滴出量波动增大。

多剂量滴眼剂包材通常包括瓶身、瓶嘴（视设计而定）与瓶盖。瓶嘴与瓶身密封不良也会影响滴出量。若密封不良，在按压瓶身给药的瞬间，瓶内气体或药液会通过缝隙泄漏，导致压力分布不均，进而造成滴出量波动增大。同时，密封不良还会导致药液残留与污染风险叠加，间接影响滴出药液的稳定性。

综上所述，滴眼剂滴出量主要受包材的滴头设计、材质特性及密封性等影响。因此，在滴眼剂仿制药的开发过程中应关注包材的滴头设计参数，研发阶段需通过多批次验证，确保包材设计满足制剂滴出量的要求；同时，应依据参比制剂所用包材材质，结合自身药液特性，选择材质符合要求的内包材（原则上，选用的包材在保护性、功能性等方面应不低于参比制剂）；对于多剂量滴眼剂包材，应尤其关注密封性检查，确保各组件之间配合良好，建议模拟临床使用场景进行多次开合后的密封稳定性研究，避免因密封不良导致的药液污染或滴出量波动，确保药品全生命周期内包材的密封性符合要求。

2.2 药液特性

滴眼剂的药液特性如黏度、表面张力等均会影响滴出量。黏度是流体内部抵抗流动的阻力，表面张力是液体表面分子之间的内凝聚力。通常，滴眼剂的黏度或表面张力越大，液滴越大[9]。但黏度与表面张力并非独立作用，假如高黏度药液同时具有高表面张力，会加剧“挂滴”和滴出量偏大的问题。因此，建议在仿制药开发过程中重点关注黏度、表面张力的影响。例如，可在处方研究过程中采用增稠剂和表面活性剂调节药物的黏度和表面张力，通过协同作用确保滴出量符合要求。

在进行滴眼剂仿制药开发时，应结合参比制剂公布的信息以及逆向工程研究结果，确定仿制药的处方组成。同时，应关注仿制药处方中影响滴出量的关键辅料的结构与组成等与参比制剂的一致性，以保证所申报的仿制药与参比制剂滴出量一致。

2.3 使用方式

滴眼剂的临床使用方式也是影响滴出量的重要因素，如挤压瓶体时的保持角度、挤压速度或力度等[10]。不同的使用方式会影响药液的受力状态及滴管与药液的相互作用，进而影响滴出量。例如：垂直握持瓶体时，药液受重力影响垂直向下，滴出量较为稳定；而当握持角度小于 45° 时，重力沿滴管轴方向的分力减小，药液易发生挂壁，导致滴出量偏小；挤压力度或速度的变化会影响药液重力与表面张力的平衡，从而影响滴出量。

由此可见，使用方式对滴出量的影响显著，在滴眼剂的临床使用中需通过规范化的操作来确保给药剂量的准确性，同时也提示滴出量的检测条件（如挤压瓶体的保持角度、挤压速度或力度等）会对滴出量的检测结果产生影响。因此，滴出量检测方法建议明确关键检测条件，以确保检测结果的准确性。

2.4 小结

综上所述，在仿制药研发和生产过程中，应重点关注以上关键要素对滴出量的影响，系统分析和

制定控制策略，以确保化学药品滴眼剂仿制药与参比制剂的滴出量一致。

3　滴眼剂滴出量的国内外技术要求

美国 FDA 于 2023 年 12 月 27 日发布了《局部外用眼科药品的质量考量》指导原则草案[11]，建议仿制药滴出量需在参比制剂的 ±10％范围内，并且符合单滴滴出量范围（20 ～ 70 μL）要求，若超出该范围则须提供合理性说明，以证明递送剂量与参比制剂一致。此外，应提交关于液滴容积 / 液滴质量检测条件的资料，如容器中的液滴数量及给药过程中的保持角度等。USP 2025 版收载的眼用制剂通则规定，化学药品滴眼剂滴出量为每滴 20 ～ 70 μL。EP 12.0 版、《日本药局方》18 版中均收载了塑料药包材的相关标准，但未直接收载滴眼剂用塑料瓶的产品标准，也均未对滴眼剂滴出量提出具体要求。

国家药品监督管理局药品审评中心发布的《化学药品仿制药溶液型滴眼剂药学研究技术指导原则》[12]中明确指出滴出量为滴眼剂的关键质量属性，但未明确具体要求。ChP 2025 年版四部通则 9624《药品包装用塑料材料和容器指导原则》中对滴出量的要求如下：多剂量滴眼剂用塑料瓶的滴出量，可根据产品质量要求以及风险评估结果进行控制。

我国发布的涉及滴眼剂用塑料瓶和组件的标准主要包括《低密度聚乙烯药用滴眼剂瓶》（YBB00062002—2015）、《聚丙烯药用滴眼剂瓶》（YBB00072002—2015），适用于以低密度聚乙烯或聚丙烯为主要原料，采用注吹成型工艺生产的多剂量滴眼剂用内包装容器，不适用于单剂量滴眼剂用内包装容器[13]。以上 YBB 系列标准中明确了包材滴出量的要求（不适用于单剂量滴眼剂用塑料瓶）：取数个试瓶，装入标示容量氯化钠注射液，擦干瓶口，先弃去前 10 滴，然后均匀收集（每 1 min 10 滴）50 滴，平均滴出量应为（0.05±0.01）mL。国家药典委员会于 2025 年 10 月公示了《滴眼剂用塑料瓶滴出量测定法标准草案》，在以上 YBB 系列标准滴出量试验方法的基础上进行了优化。一是，扩展了适用范围，不仅适用于采用注塑、注吹等传统工艺生产的滴眼剂用塑料瓶，而且适用于采用吹灌封技术生产的滴眼剂用塑料瓶。二是，采用质量测定法代替体积测定法，提高了滴出量测定法结果的准确性。由于滴眼剂的滴出量不仅受滴眼剂塑料瓶的影响，同时还受滴眼剂本身特性，如密度、黏度等多种因素的影响，因此标准中仅给出了滴出量测定的试验方法，未规定限度要求，企业可根据具体滴眼剂品种的质量控制要求，在质量标准中设定合理的限度。

综上所述，FDA 已公布了化学药品滴眼剂滴出量的限度要求，尤其明确了仿制药与参比制剂滴出量的一致性要求。我国暂时未明确仿制药的相关要求，仅在滴眼剂包材标准中明确了包材的滴出量测定方法与限度，后续发布的《药品包装用塑料材料和容器指导原则》《滴眼剂用塑料瓶滴出量测定法标准草案》中取消了统一的滴眼剂滴出量限度要求，仅提及由企业根据制剂产品的质量要求及风险评估结果进行控制。此举引入了药品风险评估和全生命周期管理的理念，弱化了“一刀切”的参数限制，强化了企业主体责任：企业应根据产品特点制定合理的包材标准以满足制剂需要，应通过全生命周期管理确保上市药物的安全性与有效性。

4　滴眼剂滴出量质量评价的一般考虑

对于口服固体制剂或注射剂等剂型，生产过程中通常会对最小制剂单位进行质量控制，如片剂的片重差异检查和注射剂的装量与装量差异检查。此类制剂的临床使用最小制剂单位与生产中控制的最小制剂单位通常一致。滴眼剂与上述剂型有明显差异，临床使用时一般为 1 次 1 滴，单滴是其临床使用的最小制剂单位，而实际生产中一般仅控制滴眼剂的装量及装量差异，未对滴出量有明确控制要求。此外，ChP 2025 年版中也仅对滴眼剂的装量及装量差异有明确规定，未对滴出量有明确要求。这表明在当前滴眼剂的生产与质量控制体系中，滴出量的研究与控制常被忽视，从而可能造成批间或瓶间滴出量差异显著，进而影响滴眼剂的有效性与安全性。系统性的滴出量研究是保证滴眼剂局部疗效与安全性的必要条件。通过系统研究确定滴出量的影响因素、检测方法与质控标准，既能保障生产过程中制剂质量的稳定性，又能实现仿制药与参比制剂质量

的一致性。

国家药品监督管理局药品审评中心发布的《化学药品仿制药溶液型滴眼剂药学研究技术指导原则》明确了滴眼剂滴出量为关键质量属性，虽未规定具体要求，但也提示了滴出量在滴眼剂质量评价中的关键作用。企业在产品开发时应关注仿制药与参比制剂滴出量的一致性，根据药液特性和包材特点综合考虑产品的设计和开发，建立合理的分析方法进行检测，提供仿制药与参比制剂滴出量的对比研究数据。滴出量的控制可参考 FDA 相关要求，即仿制药单滴滴出量应在参比制剂滴出量的 ±10% 范围内，且单滴滴出量应为 20 ～ 70 μL。

滴眼剂包装材料和容器、药液特性等是影响滴出量的关键要素。仿制药企业应根据参比制剂所用包材、药液特点以及滴出量研究结果选择合适的包装材料和容器。滴眼剂包材的滴出量标准应满足制剂要求，应依据制剂需要拟定科学、合理的包材标准。不同来源、工艺或材质的包材滴出量差异可能较大，应在处方和工艺的开发过程中同步进行包材的筛选和研究，确保所开发的滴眼剂滴出量符合要求。

准确控制滴眼剂滴出量是保证局部疗效与安全性的关键，尤其是具有显著药理学活性的散瞳类、抗青光眼类药物，过量使用可能导致全身不良反应，需严格控制滴出量。部分滴眼剂说明书（如溴莫尼定噻吗洛尔滴眼液、拉坦前列素滴眼液）中明确，用药后应压迫鼻泪管（眼角处泪囊）以减少全身吸收，从而减少全身不良反应。糖皮质激素类药物过量和 / 或长期使用，会增加眼部并发症发生率并引起系统性不良反应（如眼压升高、诱发青光眼），也须严格控制滴出量。此外，给予抗感染类药物时须保证感染部位达到足够药量，但药物过量可能会加重角膜损伤或诱导耐药性，因此滴出量的控制要兼顾有效性与安全性。企业可结合药物适应证的特点，严格控制潜在不良反应大的滴眼剂滴出量。

5 总结

滴眼剂滴出量直接影响药物在眼部的有效浓度和全身不良反应发生率。本文结合滴眼剂的产品特点、国内外技术要求，重点分析了影响滴眼剂滴出量的关键要素，探讨了滴眼剂滴出量的质量控制要求。在滴眼剂产品开发过程中，应关注仿制药与参比制剂滴出量的一致性、生产工艺的稳健性、包材设计的合理性以及临床使用的规范性，根据药液特性、包材特点综合考虑产品的设计和开发，关注包装材料和容器（滴头孔径、包材材质等）、药液特性（黏度、表面张力等理化性质）及使用方式（挤压瓶体的保持角度、挤压速度或力度等）等对滴出量的影响，依据产品质量要求及风险评估结果拟定合理的滴出量控制要求，最终实现仿制滴眼剂从研发到使用全链条的滴出量精准控制，保障滴眼剂产品的安全、有效和质量可控。

声明：文章仅代表个人观点，如与我国药品监管部门后续发布的指导原则或技术要求相悖，请以官方要求为准。

参考文献：

[1] 张保梅 , 罗俊永 , 陆骁骏 , 等. 化学药品仿制药眼用制剂质量研究总体要求和关注点探讨 [J]. 药学研究 , 2024, **43**(8): 781-784.

[2] 武 峰 , 赵秀丽. 滴眼剂人眼部药代动力学研究的方法学探讨 [J]. 中国临床药理学杂志 , 2015, **31**(5): 395-397.

[3] FARKOUH A, FRIGO P, CZEJKA M. Systemic side effects of eye drops: a pharmacokinetic perspective [J]. *Clin Ophthalmol*, 2016, **10**: 2433-2441.

[4] 郭姗姗 , 李 草 , 赵志刚. 眼用制剂的前药及其药动学研究进展 [J]. 中国药学杂志 , 2022, **57**(9): 684-690.

[5] MÄENPÄÄ J, PELKONEN O. Cardiac safety of ophthalmic timolol [J]. *Expert Opin Drug Saf*, 2016, **15**(11): 1549-1561.

[6] SELINIOTAKI A K, TZIOLA T, LITHOXOPOULOU M, *et al*. Optimizing instilled drug delivery: a scoping review of microdrops in ophthalmology [J]. *Graef Arch Clin Exp*, 2025, **263**: 1765-1787.

[7] TRIPP G K, GOOD K L, MOTTA M J, *et al*. The effect of needle gauge, needle type, and needle orientation on thevolume of a drop [J]. *Vet Ophthalmol*, 2016, **19**(1): 38-42.

[8] KUMAR S, KARKI R, MEENA M, *et al*. Reduction in drop size of ophthalmic topical drop preparations and the impact

（下转第 1606 页）

查中，监管部门应重点关注近年来发生变更的制剂和药包材，检查企业落实变更管理的情况。加强信息化管理，加大对违法违规行为的处罚力度，加大对历史不合格产品的抽检频次。④加大药包材标准宣贯和培训力度，指导企业更深入地理解相关法规和指导原则等，以提高企业对于药包材质量控制的认识水平。监管部门应指导企业制定符合制剂特点和满足安全、可控要求的药包材质量标准，科学、合理地设置项目和指标。适时开展药包材检验技术、研究技术的培训指导，通过培训统一标准，帮助企业提升检测能力，确保药包材质量的安全、可控。

参考文献：

[1] 周亚菊, 徐　俊, 杨美成. 新形势下药包材质量控制现状及监管对策思考 [J]. 中国现代应用药学, 2025, **42**(7): 1188-1194.

[2] 王　妮, 周亚菊, 徐　俊, 等. 关联评审制度后长三角地区 46 家药包材生产企业现状的调研分析 [J]. 中国医药工业杂志, 2024, **55**(10): 1436-1441.

[3] 毕清华. 聚丙烯、聚乙烯类药包材正己烷不挥发物的组成分析和安全性研究 [D]. 北京: 中国食品药品检定研究院硕士学位论文, 2019.

[4] 李　颖, 韩小旭, 袁淑胜, 等. 国产粒料制与进口粒料制聚丙烯输液瓶的质量对比评估初探 [J]. 中国医药工业杂志, 2023, **54**(2): 259-267.

[5] 马晓彬, 孙　磊, 李生法, 等. 2016—2020 年云南省药包材抽验与质量初步分析 [J]. 中国药事, 2022, **36**(7): 785-791.

[6] 毛　娅. 药用复合膜、药用复合硬片及药用铝箔中残留溶剂的检测研究与应用 [D]. 武汉: 湖北中医药大学硕士学位论文, 2023.

[7] 韦存茜, 石鎏杰, 张丽媛, 等. 玻璃颗粒耐水性影响因素探究 [J]. 上海包装, 2019, (1): 23-25.

[8] 聂　蕾, 缪俊蓉, 刘颖玲, 等. 剪碎法和成袋法浸提液制备对药用纸 /AL/PE 复合膜易氧化物检测结果影响的研究 [J]. 中南药学, 2019, **17**(3): 376-378.

[9] 常　亮, 熊马剑, 朱碧君. 药用复合膜易氧化物检验方法影响因素探讨 [J]. 药物评价, 2020, **17**(18): 20-22.

[10] 国家药品监督管理局. 国家药监局关于发布《药品生产质量管理规范 (2010 年修订)》药用辅料附录、药包材附录的公告 (2025 年第 1 号)[EB/OL]. (2025-01-02)[2025-02-04]. https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/fgwj/xzhgfxwj/20250102142249169.html.

（上接第 1601 页）

of treatment [J]. *J Adv Pharm Technol Res*, 2011, **2**(3):192-194.

[9] AHMED S, AMIN M M, SAYED S. Ocular drug delivery: a comprehensive review [J]. *AAPS PharmSciTech*, 2023, **24**(2): 66.

[10] MOORE D B, HAMMER J D, AKHTARI R, *et al*. Squeeze me if you can: variability in force requirements to extract a drop from common glaucoma medications [J]. *J Glaucoma*, 2016, **25**(9): 780-784.

[11] FDA. Quality considerations for topical ophthalmic drug products [EB/OL]. [2025-09-02]. https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/quality-considerations-topical-ophthalmic-drug-products.

[12] 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]. (2023-02-06)[2025-09-02]. https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/4a37370c92e2711fa80a3689700d7991.

[13] 沈　永, 薄晓文, 刘雪婷, 等. 2025 年版《中华人民共和国药典》滴眼剂用塑料瓶系统及组件标准解读 [J]. 医药导报, 2025, **44**(7): 1040-1044.