

文章编号: 1001-8689(2021)03-0196-06

国产抗生素滴眼液中抑菌剂应用的合理性分析

马仕洪 戴翠 胡昌勤*

(国家药品监督管理局化学药品质量研究与评价重点实验室, 中国食品药品检定研究院, 北京 100050)

摘要: 眼用制剂中的抑菌剂问题近年备受关注, 滴眼液抑菌剂滥用、乱用对患者健康存在较大危害。抗生素滴眼液本身具有较强抗菌活性, 由于早期我国对多剂量滴眼液处方的研究不充分, 很多抗生素滴眼液产品中添加的抑菌剂的合理性存疑。本文根据国内多家检测机构对滴眼液剂质量开展的系统评价工作, 对氯霉素等11种常用抗生素滴眼抑菌剂应用的合理性进行了简要分析, 提出抗生素滴眼液抑菌剂合理性评价及处方研究的一般原则以供参考。

关键词: 抗生素; 滴眼液; 抑菌剂

中图分类号: R978.1 文献标志码: A

Rationality analysis of antimicrobial preservatives used in domestic antibiotic eye drops

Ma Shi-hong, Dai Hui, and Hu Chang-qin

(NMPA Key Laboratory for Quality Research and Evaluation of Chemical Drugs, National Institutes for Food and Drug Control, Beijing 100050)

Abstract In recent years, the problem of antimicrobial preservatives used in eye drops has attracted much attention. The abuse and misuse of antimicrobial preservatives in eye drops are harmful to the health of patients. Antibiotic eye drops have strong antibacterial activity. The prescription of many multi-dose eye drops in China is not fully studied. The rationality of adding antimicrobial preservatives to many antibiotic eye drops is questionable. According to the systematic evaluation on the quality of eye drops carried out by many domestic testing institutes, the rationality of the application of 11 kinds of common antibiotics such as chloramphenicol was briefly analyzed in this paper, and the general principles of rationality evaluation and prescription research of antibiotic eye drops were put forward as a reference.

Keywords Antibiotics; Eye drops; Antimicrobial preservatives

收稿日期: 2020-12-11

作者简介: 马仕洪, 男, 生于1972年, 硕士, 主任药师, E-mail: mash@nifdc.org.cn

*通讯作者, E-mail: hucq@nifdc.org.cn



第一作者: 马仕洪, 硕士, 主任药师, 2003年毕业于中国药品生物制品检定所, 现任中国食品药品检定研究院化药所微生物室主任。从事药品微生物科研及检验工作。

滴眼液属于直接用于眼部治疗作用的无菌制剂^[1]，鉴于我国当前的社会经济水平，相对于发达国家多用的单剂量滴眼液，成本相对低廉的多剂量滴眼液在国内的应用仍相当普遍。为降低用药环节污染微生物迅速滋生对患者造成危害的风险，多剂量滴眼液应该具备一定的抑菌效力^[2]。滴眼液的抑菌效力由制剂整体抑菌能力体现，在制剂处方确定时，根据最低有效的原则合理选择抑菌剂的种类和用量^[3]，严格控制抑菌剂本身对眼部细胞损害风险^[4-5]，并在产品标签标明抑菌剂种类和标示量。

国际上多剂量药品抑菌效力检查方法并未协调一致^[6]，《中国药典》2010年版参照美国药典(USP<51>)首次收载抑菌剂效力检查法指导原则^[7]。随着我国药品微生物检验控制的发展，《中国药典》在2015年版修订过程中，考虑到欧洲药典(EP5.1.3)方法在设置活菌数测定时间点、抑菌效力评定标准等方面更具特点和可执行性，参照EP标准制订了新的抑菌效力检查法(通则1121)^[3,8]。《中国药典》2020版基本保持了2015版通则1121内容，仅将大肠埃希菌限定于口服制剂、高糖口服液测试菌株，建议增加鲁氏酵母、培养基适用性检查和方法适用性试验，回收率由70%调整为50%，使其与EP方法更为一致^[2]。

抗生素滴眼液的活性成分(API)多具有广谱抗菌活性，对药典抑菌效力检查中常用的金黄色葡萄球菌(*Staphylococcus aureus*)、铜绿假单胞菌(*Pseudomonas aeruginosa*)、大肠埃希菌(*Escherichia*

coli)^[2]的最低抑菌浓度(MIC)值远低于其制剂规格API浓度(表1)，具备较好的抑制细菌生长能力；对药典抑菌效力检查中用到的白念珠菌(*Candida albicans*)、黑曲霉菌(*Aspergillus niger*)虽然一般少有抑制活性，但通过与适当的辅料配伍，结合严格的制剂工艺控制等措施，仍可以使真菌无法满足增殖条件达到抑菌效力检查要求。理论上抗生素滴眼液一般并不需要额外添加较高浓度的抑菌剂，但是由于我国早期对多剂量眼用制剂的处方研究不充分，生产工艺落后，《中国药典》2010年版才全面禁止非无菌眼用制剂的生产^[9]，导致一定程度上存在利用抑菌剂弥补无菌生产工艺不足的土壤，使得抗生素滴眼液中存在抑菌剂滥用的现象。

近年来，多家检验检测机构通过对我国市面上常见的氯霉素、硫酸庆大霉素、氧氟沙星、乳酸环丙沙星、盐酸加替沙星、依诺沙星、盐酸洛美沙星、妥布霉素和林克霉素等11种抗生素滴眼液的评价分析，证实了其中抑菌剂使用不合理现象的普遍存在。本文通过对上述国内多家检测机构开展的抗生素滴眼液抑菌剂评价工作的回顾，总结出抗生素滴眼液抑菌剂合理性评价及处方研究的一般原则。

1 氯霉素滴眼液

氯霉素滴眼液是治疗敏感细菌引起的结膜炎、角膜炎、沙眼等外眼感染的首选药物，无论是对革兰阳性菌金黄色葡萄球菌还是对革兰阴性菌大肠埃希菌均有良好的抑菌效果^[11]。

2013年中国食品药品检定研究院抽取了22家生

表1 常见抗生素滴眼液主药对应《中国药典》抑菌效力检查用菌株的MIC值^[10]
Tab. 1 MIC of the API of common antibiotic eye drops corresponding to the strain used for antimicrobial effectiveness testing in Chinese Pharmacopoeia^[10]

序号	抗生素	《中国药典》抑菌效力检查用菌株的MIC值/(μg/mL)			常用滴眼液制剂规格主药浓度/(μg/mL)
		<i>S.aureus</i>	<i>P. aeruginosa</i>	<i>E.coli</i>	
1	氯霉素Chloramphenicol	2~16	/	2~8	2500
2	氧氟沙星Ofloxacin	0.12~1	1~8	0.016~0.12	3000
3	盐酸莫西沙星Moxifloxacin Hydrochloride	0.016~0.12	1~8	0.008~0.06	5000
4	盐酸洛美沙星Lomefloxacin Hydrochloride	0.25~2	1~4	0.03~0.12	3000
5	硫酸庆大霉素Gentamycin Sulfate	0.12~1	0.5~2	0.25~1	5000
6	盐酸林可霉素 Lincomycin Hydrochloride	/	/	/	25000
7	盐酸加替沙星Gatifloxacin Hydrochloride	0.03~0.12	0.5~2	0.008~0.03	3000
8	妥布霉素Tobramycin	0.12~1	0.25~1	0.25~1	3000
9	乳酸环丙沙星 Ciprofloxacin Lactate	0.12~0.5	0.12~1	0.004~0.016	3000
10	盐酸依诺沙星 Enoxacin Hydrochloride	0.06~0.25	2~8	0.5~2	3000
11	阿奇霉素Azithromycin	0.5~2	/	/	5000

"/": 未查到明确数据

产企业生产的223批次氯霉素滴眼液,对其中抑菌剂应用的合理性进行了评价分析^[12]。发现全部22家企业均使用了抑菌剂,涉及5种不同的抑菌剂以及若干浓度;其中13家企业的产品中添加了尼泊金酯类抑菌剂(其中1家企业添加了羟苯甲酯和羟苯丙酯混合抑菌剂)^[13],8家企业采用汞类(硫柳汞、醋酸苯汞、硝酸苯汞)抑菌剂^[14],1家企业使用苯扎溴铵作为抑菌剂。所有氯霉素滴眼液市售产品无论使用何种抑菌剂、何种浓度的抑菌剂,其抑菌效力检查结果均远远超过标准要求。

根据部分企业提供的处方信息,大部分氯霉素滴眼剂采用了硼酸/硼酸盐缓冲体系,各企业的处方中位值投料量为硼酸15.8mg/mL、硼砂0.65mg/mL。硼类化合物在低剂量(1mg/mL)时就具有一定的抑菌活力^[15];在兔眼刺激性实验中,单次给药2%的硼酸即造成轻微刺激,多次给药造成中度刺激^[16]。进口滴眼剂产品少见使用硼酸盐缓冲体系。

评价分析表明,氯霉素滴眼液明显存在抑菌剂应用不合理现象,尤其是个别企业仍使用的汞类抑菌剂,不仅存在安全隐患^[17],也与国际《关于汞的水俣公约》提倡的无汞替代原则相违背^[18]。目前,抗生素滴眼液不建议再使用汞类抑菌剂。

2 氧氟沙星滴眼液

氧氟沙星属喹诺酮类药物,主要作用于革兰阴性菌如肠杆菌科。随机选购2种不含抑菌剂的单剂量氧氟沙星滴眼液进行抑菌效力检查,发现在28d使用周期内对大肠埃希菌、金黄色葡萄球菌、铜绿假单胞菌、白念珠菌以及黑曲霉菌均有明显的抑制生长作用,符合《中国药典》2010年版抑菌剂效力检查法指导原则要求^[19]。

2014年中国食品药品检定研究院抽取了28个企业/处方的122批氧氟沙星滴眼液,对其中抑菌剂应用的合理性进行了评价分析。24家企业的氧氟沙星滴眼液中添加了抑菌剂,其中12个企业使用苯扎溴铵作为抑菌剂,4个企业使用苯扎氯铵作为抑菌剂,6个企业使用了尼泊金酯类抑菌剂,1个企业使用三氯叔丁醇作为抑菌剂,1个企业使用硫柳汞作为抑菌剂;有4个企业的氧氟沙星滴眼液中未添加抑菌剂^[20]。选择各类抑菌剂含量最低的产品,以及4个不含抑菌剂的产品进行抑菌效力测试,第7天时所有样品中的细菌均已死亡,真菌数下降了约3.0log,均远超过《中国药典》2010年版抑菌剂效力检查法指导原则中对微生物数量下降数量级的要求;各处方的差异,仅在细

菌测试的6h及24h取样点表现出抑菌效力略有不同^[20];即氧氟沙星滴眼液不用额外添加抑菌剂即可满足抑菌效力检查法的要求,大多数市售氧氟沙星滴眼液存在使用抑菌剂不合理的情况。

3 盐酸莫西沙星滴眼液

盐酸莫西沙星属于第四代氟喹诺酮类抗感染药,0.5%的盐酸莫西沙星不含苯扎氯铵的滴眼液对革兰阴性菌、阳性菌等多种微生物感染均有良好疗效^[21]。

2015年武汉市药品检验所对市售无防腐剂多剂量盐酸莫西沙星滴眼液进行了抑菌效力研究,其符合《中国药典》2010年版抑菌剂效力检查法指导原则的要求^[22]。

4 盐酸洛美沙星滴眼液

盐酸洛美沙星滴眼液是用于治疗细菌性结膜炎、角膜炎等外感染的喹诺酮类制剂。2016年吉林省药品检验所承担了盐酸洛美沙星滴眼液国家药品计划抽验评价任务,从30个省的生产、经营和使用单位共抽取153批次样品,涉及13个生产企业,均为多剂量包装^[23]。采用《中国药典》2015年版通则1121进行抑菌效力检查,发现有5家企业产品符合“A”标、3家企业产品符合“B”标、5家企业产品不符合《中国药典》2015年版抑菌效力检查法规定^[24]。

对符合A标的3家企业产品进一步进行比较,3者均添加了苯扎溴铵作为抑菌剂,其中1家企业产品处方中的苯扎溴铵量为0.02%,另外两家企业产品处方中的加入量仅为0.01%^[24]。研究表明,当苯扎溴铵的浓度低于1μg/mL时,对角膜内皮细胞钙离子的流动无影响^[25],与苯扎溴铵类似抑菌剂的苯扎氯铵在滴眼剂中的常用浓度为0.004%~0.01%^[26],提示处方中含0.02%苯扎溴铵的盐酸洛美沙星滴眼液中的抑菌剂可能存在过量添加。

5 硫酸庆大霉素滴眼液

硫酸庆大霉素系从小单孢菌产生的多组分广谱抗菌的氨基糖苷类抗生素,硫酸庆大霉素对各种革兰阴性细菌及革兰阳性细菌都有良好抗菌作用^[27]。

《中国药典》2015版二部收载硫酸庆大霉素滴眼液仅一种规格(8mL:40mg,4万单位),目前其应用已不如同类品种妥布霉素滴眼液普遍。

2017年中国食品药品检定研究院抽取了2家生产企业的7批硫酸庆大霉素滴眼液,对产品中的抑菌剂合理性进行了评价分析。2家企业产品均采用羟苯乙酯作为抑菌剂(标示浓度均为0.3mg/mL),其抑菌效力均符合《中国药典》2015年版四部通则1121抑菌

效力检查法规定。

国际公认的眼用制剂中羟苯乙酯的安全剂量为0.26mg/mL^[28]，探索性研究实验表明，以硫酸庆大霉素为主药成分，羟苯乙酯含量在0.25mg/mL时仍可满足《中国药典》2015年版抑菌效力检查法要求，故提示标示羟苯乙酯浓度为0.3mg/mL的硫酸庆大霉素滴眼液产品可能存在抑菌剂添加过量问题。

6 盐酸林可霉素滴眼液

盐酸林可霉素为林可酰胺类抗生素，2017年河北省食品药品检验研究院对盐酸林可霉素滴眼液进行了评价性抽验^[29]。共抽验盐酸林可霉素滴眼液57批次，涉及4家生产企业，其中2家企业处方中使用硫柳汞作为抑菌剂。由于硫柳汞与氯化钠存在配伍禁忌，使得硫柳汞降解产生2,2'-二硫代二苯甲酸和2-亚磺基苯甲酸。抗生素滴眼液使用汞类抑菌剂本已不合理，A企业处方中硫柳汞的浓度为0.02%，为B企业处方量的10倍；滴眼液中硫柳汞含量为0.02mg/mL时其抑菌效力即可达到药典要求，A企业处方中硫柳汞的加入量明显过高，且配制工艺温度为80℃，加速硫柳汞降解，造成降解杂质超出现行标准的限度，存在较大安全隐患^[29]。

7 加替沙星滴眼液

2017年福建省药品检验所对加替沙星滴眼液处方中季铵盐类防腐剂的合理性进行了评价研究^[30]。2个企业的产品中添加了防腐剂，1个企业的产品中未添加防腐剂，无防腐剂的加替沙星滴眼液未能达到《中国药典》2015年版的抑菌效力“B”标要求，处方中含0.005%苯扎氯铵的加替沙星滴眼液，可达到《中国药典》2015年版抑菌效力“A”标要求。进一步分析表明，处方中辅料的配比影响抑菌效力结果：处方中仅添加苯扎溴铵时，浓度需达到0.01%抑菌效力才能符合《中国药典》2015年版抑菌效力“A”标的要求；处方中添加0.0015%的苯扎溴铵并辅以依地酸二钠，虽无法达到《中国药典》2015年版抑菌效力标准“A”的要求，但完全符合标准“B”的要求^[30]。提示合理的辅料配比可以有效降低滴眼液中抑菌剂的用量。

8 妥布霉素滴眼液

妥布霉素属于氨基糖苷类抗生素，2018年山东省药检所国家评价性抽验共抽取到21家生产企业的174批次妥布霉素滴眼液^[31]。不同企业产品中添加的抑菌剂种类不同，涉及苯扎氯铵、苯扎溴铵、羟苯乙酯、羟苯丙酯、硫柳汞钠。对产品中抑菌剂合

理性的评价结果显示，未添加抑菌剂和添加羟苯乙酯(处方浓度0.1mg/mL)的产品对真菌的抑菌效力较差，达不到《中国药典》2015年版眼用制剂抑菌效力的要求；苯扎溴铵的抑菌效力较好，处方浓度为0.05、0.1和0.2mg/mL时抑菌效力均可能达到A级，提示部分企业处方中的苯扎溴铵的量不符合“最低有效”原则，存在过量添加问题^[31]。

采用3D角膜上皮模型评价抑菌剂对眼的刺激性，在同一浓度(0.1mg/mL)下，刺激性程度依次为硫柳汞钠>苯扎氯铵(*n*-C₁₄H₂₉取代)>苯扎氯铵(*n*-C₁₂H₂₅取代)>苯扎溴铵；在抑菌效力考察中，发现*n*-C₁₄H₂₉取代的苯扎氯铵及*n*-C₁₂H₂₅取代的苯扎氯铵在处方量相同的情况下(0.1mg/mL)，对真菌和细菌的抑菌效力均能达到A级；因此建议使用刺激性较小的*n*-C₁₂H₂₅单体型苯扎氯铵作为抑菌剂^[31]。

9 依诺沙星滴眼液

依诺沙星滴眼液适应症为敏感菌引起的结膜炎、角膜炎等眼部感染。2018年厦门市药品检验所对市售依诺沙星滴眼剂处方中的抑菌剂添加量的合理性进行了评价。评价中共涉及4个厂家的样品，处方中分别包括3种抑菌剂，其中硫柳汞的最低处方量为0.15mg/mL，而在抑菌效力试验中0.01mg/mL的添加量即可满足药典要求；苯扎溴铵的最低处方量为0.02mg/mL，添加量为0.01mg/mL时即可以满足要求；羟苯乙酯的最低处方量为0.4mg/mL，添加量为0.3mg/mL时即可以达到《中国药典》2015年版抑菌效力检查法A标要求。提示3种抑菌剂的使用均存在不合理性，在保证产品质量和治疗效果的同时，应考虑适当降低处方中抑菌剂的添加量^[32]。

10 环丙沙星滴眼液

2019年黑龙江省药检所对收集到的3个厂家36批乳酸环丙沙星滴眼液(规格5mL:15mg和8mL:24mg，按环丙沙星计)进行质量分析^[33]。两家企业均以苯扎溴铵作为抑菌剂，其处方标示浓度分别为0.12和0.10mg/mL，一家企业以羟苯乙酯作为抑菌剂，其处方标示浓度为0.5mg/mL^[33]。采用苯扎溴铵抑菌剂的企业样品抑菌效力均可达到《中国药典》2015年版A标，而采用羟苯乙酯抑菌剂的企业样品抑菌效力仅能达到B标^[33-34]。

进一步评价苯扎溴铵添加量的合理性，按照制剂处方配制苯扎溴铵浓度分别为0、0.02、0.04、0.06、0.08、0.10和0.12mg/mL的乳酸环丙沙星滴眼液，经抑菌效力测定：苯扎溴铵浓度为0时，供试品

的抑菌效力达不到B标；浓度为0.02mg/mL时，供试品的抑菌效力可达B标；浓度为0.04mg/mL时，供试品的抑菌效力几乎可达到A标；浓度为0.05mg/mL及以上时，供试品的抑菌效力均可较好达到A标^[33-34]。提示两企业处方中苯扎溴铵的浓度均偏高。

11 阿奇霉素滴眼液

阿奇霉素滴眼液用于治疗由棒状杆菌G、金黄色葡萄球菌、缓症链球菌组、肺炎链球菌的敏感菌株所引起的细菌性结膜炎，为氮杂内酯类抗生素。山东药检所按《中国药典》2010年版抑菌剂效力检查法指导原则对阿奇霉素滴眼液进行了抑菌效力测定，其对铜绿假单孢菌、大肠埃希菌和金黄色葡萄球菌具有超强的杀菌作用，在第7天的菌落数直接降为零^[35]。通过系列处方筛选研究，发现仅添加0.003%的苯扎氯铵作为抑菌剂，阿奇霉素滴眼液即可符合《中国药典》2010年版标准^[36]。

12 抗生素滴眼液抑菌剂合理性评价及处方研究的一般原则

综上所述，我国抗生素滴眼液中添加的抑菌剂存在较多的不合理情况。经过近年来全国药检系统的持续评价研究，相关问题已基本明确。主要可概况为违规使用有机汞类、抑菌剂添加量超安全剂量、违背配伍禁忌、违背最低有效原则、工艺控制水平低下、标签标记不明确等问题。造成这一局面的主要原因在于早期安全意识低下、处方研究不充分、监管不严格等。

为推进多剂量抗生素滴眼液抑菌剂应用不合理问题的治理，建议在抗生素滴眼液处方研究中考虑如下原则：

- (1)优先发展单剂量产品，零添加抑菌剂^[37]；
- (2)多剂量产品首先考虑免抑菌剂的自封闭抗菌包装^[38]；
- (3)尽量避免使用汞类抑菌剂；
- (4)参考主药抗菌谱及MIC值，在安全剂量之下以及不违背配伍禁忌前提下(表2)，按最低有效原则选择添加适宜的抑菌剂；
- (5)各类抑菌剂中，尽量关注季铵盐类及聚季铵盐类抑菌剂在滴眼液中的应用^[39-40]，常见滴眼液抑菌剂安全剂量及配伍禁忌见表2。

13 总结

早期由于对多剂量眼用制剂的处方研究不充分，生产工艺落后等原因，导致国内抗生素滴眼液中普遍存在抑菌剂滥用的现象。目前国内滴眼剂的生产工艺已基本提升为无菌工艺，对滴眼液中抑菌剂的评价体系也已经基本完善，适时采取有效措施解决抑菌剂滥用问题已迫在眉睫，希望有关部门对此予以关注。

参考文献

[1] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典[S]. (2020年版四部). 北京: 中国医药科技出版社, 2020: 通则0105眼用制剂.

[2] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典[S]. (2020年版四部). 北京: 中国医药科技出版社, 2020: 通则1121抑菌效力检查法.

[3] 杨晓莉, 贺聪莹, 绳金房, 等. 中国药典2015年版抑菌效力

表2 常见滴眼液抑菌剂安全剂量及配伍禁忌
Tab. 2 Safety dose and incompatibility of common eye drops antibacterial agents

序号	抑菌剂	眼科用剂量	常见配伍禁忌
1	苯扎氯铵 Benzalkonium Chloride	0.1mg/g ^[28]	与阴离子型表面活性剂、高浓度的非离子型表面活性剂、过氧化氢、金属铝、碘化物、银盐、硝酸盐、枸橼酸盐、蛋白质、羊毛脂、荧光素、氧化锌、硫酸锌、锰酸、水杨酸、羟丙甲纤维素、高岭土、肥皂、磺胺药物、一些橡胶混合物和一些塑料混合物存在配伍禁忌 ^[41]
2	苯扎溴铵 Benzalkonium Bromide	0.12mg/g ^[28]	与肥皂及其他阴离子表面活性剂、有机物，如血清等作用使其活性减弱 ^[42]
3	羟苯甲酯 Methyl Parahydroxybenzoate	0.5mg/g ^[28]	在非离子表面活性剂存在的情况下，由于形成胶束，导致羟苯甲酯以及其他羟苯酯类的防腐抗菌活性显著下降。与皂土、三硅酸镁、滑石粉、黄胶、海藻酸钠、挥发油、山梨醇和阿托品有配伍禁忌；与一些糖类和相关的糖醇能起反应 ^[43]
4	羟苯乙酯 Ethyl Parahydroxybenzoate	0.26mg/g ^[28]	非离子表面活性剂的加入会因胶束的形成，而使羟苯乙酯的抗菌活性降低。在乙氧基苯酚存在的情况下，羟苯乙酯能被共吸收进入硅胶中。黄色氧化铁、群青蓝和硅酸铝在简单的含水体系中广泛吸收羟苯乙酯，并因此可降低其抑菌效力 ^[43]
5	羟苯丙酯 Propyl Parahydroxybenzoate	0.2mg/g ^[28]	在非离子表面活性剂存在下因形成胶束，抗菌活性明显降低。塑料制品、硅酸镁铝、三硅酸镁、黄色氧化铁以及群青蓝能吸附羟苯丙酯，从而降低抑菌功效 ^[43]
6	硫柳汞 Thimerosal	2mg/mL ^[28]	与铝等金属、强氧化剂、强酸、强碱、氯化钠溶液、软磷脂、苯汞化合物、季铵化合物、巯基乙酸盐和蛋白质有配伍禁忌。溶液中焦亚硫酸钠、依地酸和依地酸盐的存在会降低本品的抑菌效果 ^[43]
7	三氯叔丁醇 Chlorobutanol	4mg/g ^[28]	与塑料小瓶、橡胶塞、皂土、三硅酸镁、聚乙烯和用于软接触眼镜的聚羟乙基甲基丙烯酸酯有配伍禁忌 ^[43]

- 检查法解读[J]. 中国药师, 2016, 19(9): 1740-1742.
- [4] Denyer S P. Mechanisms of action of antibacterial biocides[J]. *Int Biodeterior Biodegrad*, 1995, 36(3-4): 227-245.
- [5] De S J M, Debbasch C, Brignole F, *et al*. Toxicity of preserved and unpreserved antiglaucoma topical drugs in an *in vitro* model of conjunctival cells[J]. *Curr Eye Res*, 2000, 20(2): 85-94.
- [6] Moser C L, Meyer B K. Comparison of compendial antimicrobial effectiveness tests: A review[J]. *AAPS Pharm Tech*, 2011, 12(1): 222-226.
- [7] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典[S]. (2010年版). 北京: 中国医药科技出版社, 2010: 附录XIX N抑菌剂效力检查指导原则.
- [8] 胡昌勤. 药品微生物控制现状与发展[J]. 中国药学杂志, 2015, 50(20): 1747-1751.
- [9] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典[S]. (2010年版). 北京: 中国医药科技出版社, 2010: 附录IG 眼用制剂.
- [10] Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing[S]. 30th Edition, CLSI M100-ED30, 2020: 174-177.
- [11] 裴小捷, 凌沛学, 王凤山. 氯霉素-羟丙基- β -环糊精滴眼液抑菌实验研究[J]. 中国生化药物杂志, 2011, 32(4): 311-312.
- [12] 董自艳, 戴翠. 氯霉素滴眼液的抑菌效力评价[J]. 中国现代药物应用, 2015, 9(13): 273-274.
- [13] 肖璜, 林吉恒, 陈万胜, 等. 氯霉素滴眼液中尼泊金乙酯含量合理性的探讨[J]. 中国药师, 2014, 17(5): 785-788.
- [14] 林吉恒, 肖璜, 陈万胜, 等. 氯霉素滴眼剂处方中硫柳汞含量的合理性分析[J]. 中国药师, 2014, 17(10): 1687-1690.
- [15] 肖璜, 王似锦, 周发友, 等. 硼类化合物在滴眼剂中抑菌效力的探讨[J]. 微生物学杂志, 2016, 36(4): 58-61.
- [16] 梁光江, 王延东, 叶成添, 等. 滴眼剂中几种常用抑菌剂的兔眼刺激性实验[J]. 中国药房, 2010, 21(21): 1964-1966.
- [17] Axton J H M. Six cases of poisoning after a parenteral organic mercurial compound (Merthiolate)[J]. *Postgrad Med J*, 1972, 48, 417-421.
- [18] 联合国环境规划署. 关于汞的水俣公约(中文本)[Z]. 2013, 日本熊本, 第五条第八款.
- [19] 张超, 赛景影, 张晓天, 等. 一次性氧氟沙星滴眼液抑菌效力的检测及其结果评价[J]. 吉林大学学报(医学版), 2014, 40(1): 113-116.
- [20] 杨美琴, 曹莹, 戴翠, 等. 国产氧氟沙星滴眼液中抑菌剂使用现状分析[J]. 中国抗生素杂志, 2017, 42(6): 516-520.
- [21] Schlech B A, Alfonso E. Overview of the potency of moxifloxacin ophthalmic solution 0.5% (VIGAMOX)[J]. *Surv Ophthalmol*, 2005, 50(Supplement 6): S7-S15.
- [22] 杨薇. 盐酸莫西沙星滴眼液的抑菌效力研究[J]. 中国医药指南, 2015, 13(19): 61-62.
- [23] 逢焕欢, 杨志宏, 宫丽婷, 等. 国产盐酸洛美沙星滴眼液中抑菌剂使用现状分析[J]. 药物分析学杂志, 2018, 38(12): 2218-2224.
- [24] 高磊, 逢焕欢, 毛新, 等. 国产盐酸洛美沙星滴眼剂抑菌效力考察[J]. 中国药师, 2017, 20(11): 2093-2095.
- [25] Wu K Y, Hong S J, Wang H Z, *et al* Effects of antiglaucoma drugs on calcium mobility in cultured corneal endothelial cells[J]. *Kaohsiung J Med Sci*, 2006, 22(2): 60-67.
- [26] 宁黎丽. 眼用制剂研发过程中应关注抑菌剂的合理使用和质量控制[J]. 中国药学杂志, 2007, 42(23): 1836-1838.
- [27] 孙葆忱. 庆大霉素在眼科的应用[J]. 国外医学参考资料(眼科分册), 1977, (3): 19-21.
- [28] 日本医药品添加剂协会. 医药品添加事物典[M]. 药事日报社 2007.
- [29] 王强, 李香荷, 高燕霞, 等. 国产盐酸林可霉素滴眼液的质量评价[J]. 中国抗生素杂志, 2019, 44(3): 355-361.
- [30] 刘晓玲, 吴燕燕. 添加季铵盐类防腐剂的加替沙星滴眼液抑菌效力的检测与评价[J]. 海峡药学, 2017, 29(2): 66-70.
- [31] 于明艳, 耿雪, 张乃斌, 等. 国产妥布霉素滴眼液质量评价[J]. 中国抗生素杂志, 2019, 44(3): 334-339.
- [32] 常宁宁, 林鹏, 邱元素, 等. 依诺沙星滴眼液处方中抑菌剂含量的合理性分析[J]. 海峡药学, 2019, 31(2): 96-97.
- [33] 史春辉, 肖宇, 张琼, 等. 国产乳酸环丙沙星滴眼液质量分析[J]. 中国抗生素杂志, 2020, 45(3): 241-246.
- [34] 史春辉, 肖宇, 于琦, 等. 国产乳酸环丙沙星滴眼液中抑菌剂使用合理性分析[J]. 中国抗生素杂志, 2020, 45(3): 311-314.
- [35] 胡小华. 阿奇霉素滴眼液的抑菌效力测定[J]. 中国药师, 2013, 16(5): 780-781.
- [36] 丁勃, 巩丽萍, 谢元超, 等. 阿奇霉素滴眼液抑菌剂筛选与抑菌效力研究[J]. 中国药品标准, 2012, 13(4): 281-284.
- [37] Pisella P J, Pouliquen P, Baudouin C. Prevalence of ocular symptoms and signs with preserved and preservative free glaucoma medication[J]. *Br J Ophthalmol*, 2002, 86(4): 418-423.
- [38] Kim M S, Choi C Y, Kim J M, *et al*. Microbial contamination of multiply used preservative-free artificial tears packed in reclosable containers[J]. *Br J Ophthalmol*, 2008, 92: 1518-1521.
- [39] Mynacik D, Devinsky F, Lacko I. Influence of counterions on antimicrobial activity of quaternary ammonium salts[J]. *Eur J Pharm Sci*, 1996, 4(1): S191.
- [40] Labbé A, Pauly A, Liang H, *et al*. Comparison of toxicological profiles of benzalkonium chloride and polyquaternium-1: An experimental study[J]. *J Ocul Pharmacol Ther*, 2006, 22(4): 267-278.
- [41] Rowe R C, Sheskey P J, Quinn P J. Handbook of Pharmaceutical Excipients, 6th Edition[M]. London: Pharmaceutical Press, 2009.
- [42] 罗明生, 高天惠, 宋民宪. 中国药用辅料[M]. 北京: 化学工业出版社, 2006.
- [43] 罗 R C, 舍斯基 P J, 韦勒 P J. 药用辅料手册[M]. 北京: 化学工业出版社, 2005.