

doi: 10.3978/j.issn.1000-4432.2019.05.02

View this article at: <http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.1000-4432.2019.05.02>

滴眼剂中防腐剂成分分析及选用

洪满珠¹, 黄莹¹, 李利¹, 丁露¹, 唐细兰^{1,2}

(1. 广州爱尔眼科医院药学部, 广州 510060; 2. 中山大学中山眼科中心药学部, 广州 510080)

[摘要] 目的: 分析目前滴眼剂中防腐剂的添加情况, 为眼科临床针对不同疾病选择合适的滴眼剂提供参考, 倡导合理用药。方法: 对临床使用的194种滴眼剂说明书中防腐剂成分标注进行统计分析, 并对防腐剂的种类、新型防腐剂、眼表毒性研究情况进行归纳综述。结果: 滴眼剂中防腐剂大致可分为5类, 如季铵盐类、醇类、羟苯酯类、有机汞、纯氯氧复合物等。进口滴眼剂的防腐剂以苯扎氯铵为主。国产滴眼剂中新药多以苯扎氯铵为防腐剂, 老药则以羟苯乙酯防腐为主; 国产药说明书中, 有20.83%未注明所含防腐剂种类。目前防腐剂中苯扎氯铵抗菌活性虽强, 但引起眼表损害的报道也最多, 新型防腐剂的研发及无防腐剂滴眼剂可减少眼表的损害。结论: 滴眼剂中防腐剂种类繁多、标准不统一, 临床医生应熟悉每种眼用制剂防腐剂成分和含量, 尤其对青光眼及中重度干眼症使用含防腐剂的滴眼剂时, 应关注其对眼表的损害, 尽量选择新型防腐剂或不含防腐剂的滴眼剂以减少不良反应的发生。

[关键词] 滴眼液; 防腐剂; 分析

Analysis and selection of preservatives in eye drops

HONG Manzhu¹, HUANG Ying¹, LI Li¹, DING Lu¹, TANG Xilan^{1,2}

(1. Department of Pharmacy, Guangzhou Aier Eye Hospital, Guangzhou 510060;

2. Department of Pharmacy, Zhongshan Ophthalmic Center, Sun Yat-sen University, Guangzhou 510080, China)

Abstract **Objective:** To provide guidance for ophthalmologist to choose suitable eye drops for different eye diseases and promote rational drug use by analyzing present situation of preservatives in eye drops. **Methods:** According to the instructions of 194 kinds of eye drops, statistical analysis was retrospectively carried out on the types, new type, and ocular surface toxicity of preservatives in eye drops. **Results:** The preservatives of eye drops could be basically divided into 5 categories, such as quaternary ammonium salts, alcohols, hydroxyphenyl esters, organic mercury compounds, pure chlorine oxygen complexes, etc. Besides, most of the preservatives in imported eye drops were benzalkonium chloride, and the new categories of domestic eye drops also utilized benzalkonium chloride as the preservative. However, ethylparaben was used to be considered as preservatives in old-brand domestic eye drops.

收稿日期 (Date of reception): 2019-04-02

通信作者 (Corresponding author): 唐细兰, Email: txilan@163.com

基金项目 (Foundation item): 爱尔眼科医院集团科研基金 (AF1611D1)。This work was supported by the Scientific Research Foundation of Aier Eye Hospital Group, China (AF1611D1).

Moreover, 20.83% domestic drugs' instructions failed to describe its preservatives. In addition, benzalkonium chloride yielded stronger antibacterial activities compared with other preservatives, but a huge number of animal and *in vitro* studies demonstrated that benzalkonium chloride may cause or enhance harmful consequences on the eye structures of the anterior segment. Fortunately, preservative-free formulations and new categories would provide clinically benefits. **Conclusion:** Owing to the various kinds of preservatives and lacking of unified standard of application, clinicians should master the types and content of each preservative in ophthalmic drugs, especially in glaucoma, moderate, and severe dry eyes. Besides, considering ocular surface damage, ophthalmologists should choose new types or preservative-free eye drops to reduce the occurrence of adverse reactions.

Keywords eye drops; preservatives; analysis

防腐剂是一类具有抑制微生物增殖或杀死微生物的化合物。滴眼剂添加防腐剂可以维持药液多次使用期间的无菌状态；控制因药液污染而引起的细菌、霉菌、阿米巴原虫等感染提供全面抗菌作用；同时还具有组织生物降解、维持药物效力的作用^[1]。中国药典(2015版)指出滴眼剂系指有原料药物与适宜辅料制成的供滴入眼内的无菌液体制剂，可分为溶液、混悬液或乳状液。多剂量眼用制剂一般应加适当抑菌剂^[2]。目前国内外眼科临床使用的滴眼剂大多数为多剂量包装制剂，多剂量滴眼剂如果原料药物自身不具有充分的抗菌活性就应添加适宜的防腐剂^[3]。防腐剂在滴眼剂中的应用已有近百年历史。大样本临床研究^[4]显示：眼表无异常的患者或短时间使用，不会造成太大的影响；眼表有异常或慢性疾病需要长时间使用，很容易造成眼表损伤。虽然一些不含防腐剂的滴眼剂逐渐上市，但由于一次性使用，包装不环保、价格昂贵；再有一些患者剩下滴眼液不舍得丢弃，造成被微生物污染，药品质量得不到保证^[5]。滴眼剂中理想防腐剂应该是有强的抑菌、杀菌能力，而毒副作用小或没有毒副作用。现将临床常用的多剂量滴眼剂中防腐剂成分，说明书中标注情况及对眼表的损害进行统计分析，为眼科临床合理使用防腐剂提供依据，保证安全用药。

1 材料与方法

收集爱尔眼科医院集团30家医院滴眼剂说明书及外盒标注的防腐成分和浓度，以及收集中国药学会医院药专业委员会眼科药药学组21家委员单位编写的《眼科常用治疗药物手册》^[6]眼用制剂中标注的防腐剂成分。对194种滴眼剂中(国产

144种和进口50种)的防腐剂标注情况、成分进行统计分析，并对防腐剂的种类、新型防腐剂、眼表毒性研究情况进行探讨。

2 结果

2.1 滴眼剂说明书中标明防腐剂成分调查

194种滴眼剂说明书中对防腐剂进行明确标注的有153种，占调查品种的78.87%。滴眼剂中防腐剂成分以苯扎氯铵为最多，有55种(28.35%)。未标注防腐剂成分有41种(21.13%；表1)。

表1 194种滴眼剂说明书中标明防腐剂成分统计

Table 1 Components of preservatives in 194 eye drops instructions

防腐剂成分	滴眼剂品种/[例(%)]
苯扎氯铵	55 (28.35)
聚季铵阳离子	4 (2.06)
苯扎溴铵	24 (12.37)
羟苯乙酯	30 (15.46)
羟苯甲酯	1 (0.52)
三氯叔丁醇	6 (3.09)
硫柳汞钠	12 (6.19)
对硝基苯甲醛	1 (0.52)
西曲溴铵	2 (1.03)
溴棕三甲铵	1 (0.52)
氯苄烷铵	1 (0.52)
苯氧乙醇	1 (0.52)
纯然	1 (0.52)
未添加	14 (7.22)
未注明	41 (21.13)
合计	194 (100.00)

表2 国产滴眼剂中防腐剂成分情况

Table 2 Components of preservatives in domestic eye drops

成分	数量/[种(%)]
苯扎氯铵	24 (16.67)
苯扎溴铵	20 (13.89)
羟苯乙酯	30 (20.83)
羟苯甲酯	1 (0.69)
三氯叔丁醇	6 (4.17)
硫柳汞钠	12 (8.33)
对硝基苯甲醛	1 (0.69)
溴棕三甲铵	1 (0.69)
苯氧乙醇	1 (0.69)
未添加	10 (6.94)
未标明	38 (26.39)

2.2 国产和进口滴眼剂中说明书中标明防腐剂成分调查

194种滴眼剂按生产厂家分为国产与进口两组。其中国产如妥布霉素、普拉洛芬、氟康唑等同一通用名不同厂家生产的滴眼剂有144种,进口如妥布霉素、拉坦前列素、玻璃酸钠等同一通用名不同厂家生产的滴眼剂有50种。国产未对防腐剂的情况进行标注的有38种,占总调查品种19.59%,占所调查国产品种26.39%。最广泛使用的是羟苯乙酯(泥泊金乙酯;表2)。50种进口滴眼剂中,有3种未标注,占总调查品种1.55%,占所调查进口品种6.00%,防腐剂成分基本以苯扎氯铵为主(表3)。由此可见防腐剂标注情况进口品种的标

表4 滴眼剂中防腐剂分类及作用

Table 4 Classification and effect of preservatives in eye drops

化学分类	防腐剂	常用浓度/%	作用
季胺盐类	苯扎氯铵	0.01	含氮的阳离子表面活性剂,抗菌谱广
	苯扎溴铵	0.01	表面活性剂,抗菌谱广
	多季铵聚合物-1(Polyquad)	0.001	抗菌谱广(分子量)
醇类	三氯叔丁醇	0.5	抗细菌、抗真菌作用
羟苯酯类	羟苯甲酯	0.015~0.2	抗菌活性较羟苯乙酯差
	羟苯乙酯	0.3	抗真菌效果显著,对细菌效果稍差
有机汞	硫柳汞	0.001~0.002	有机水银抑菌剂,杀菌速率缓慢
纯氧复合物	纯然(Purite)		抗菌作用,见光分解

注率明显高于国产品种。同一通用名滴眼剂不同厂家有的添加防腐剂成分也不尽相同。

表3 进口滴眼剂中防腐剂成分情况

Table 3 Components of preservatives in imported eye drops

成分	数量/[种(%)]
苯扎氯铵	31 (62.00)
聚季铵阳离子	4 (8.00)
苯扎溴铵	4 (8.00)
西曲溴铵	2 (4.00)
氯化苄烷铵	1 (2.00)
纯然	1 (2.00)
未添加	4 (8.00)
未标明	3 (6.00)

2.3 滴眼剂中常用的防腐剂分类及作用

从滴眼剂说明书和《眼科常用治疗药物手册》中收集的各种滴眼剂中防腐剂种类及常用浓度详见表4。另将194种滴眼剂剔除掉未注明防腐剂的41种,剩下153种滴眼剂按同一通用名所含防腐剂成分不同进行统计分析,结果显示:含苯扎氯铵44种、苯扎溴铵20种、羟苯乙酯22种、三氯叔丁醇5种、硫柳汞钠11种、聚季铵阳离子4种、纯氧复合物1种、氯化苄烷铵1种、氯化苄烷铵1种、西曲溴铵1种、氯化苄烷铵1种、多剂量包装未添加防腐剂4种如可乐必妥、泰利必妥、秀瞳立妥、海露滴眼液。

3 讨论

目前进口和国内新上市滴眼剂使用苯扎氯铵居多。由于苯扎氯铵属于季胺盐类表面活性剂系剂量依赖型抑菌、杀菌剂。分子式 $C_{22}H_{40}ClN$ ，由亲水极和疏水极两部分组成，疏水极能和细胞膜表面的脂质结合产生乳化作用(洗涤效应)，从而对细胞膜进行破坏，阻碍细胞代谢而起杀灭作用。对大多数细菌有效，Charnock^[7]对比了不同的5类防腐剂，发现苯扎氯铵是唯一能够抑制金色葡萄球菌、白色念珠菌和铜绿假单胞菌的防腐剂。由于苯扎氯铵抗菌谱广、起效快，适合作为滴眼剂中的防腐剂，故得到广泛应用。但Baudouin^[8]的研究也显示了其毒副作用。另外苯扎氯铵是表面活性剂，长期使用时会清洁角膜的脂质层油脂，引起角膜上皮损害，故长期用药时应注意防腐剂带来的毒副作用。日本参天公司对苯扎氯铵的结构进行纯化，增加活性成分、减少毒性成分。

爱尔康公司生产的人工泪液和青光眼滴眼剂都使用Polyquad作为防腐剂。Polyquad属于季胺盐类，分子质量大，带正电荷，能与细菌细胞壁的带负电荷的磷脂相结合，改变细菌的结构，使细菌内容物外流，从而杀灭细菌，具有广谱抗菌作用。因为人体角膜细胞表面附有黏蛋白，含有极少的磷脂，多为戴正电荷的胆固醇，Polyquad不会与角膜细胞结合，表现出良好眼部安全性。有学者^[9-10]对长期使用以Polyquad为防腐剂滴眼剂进行研究，发现Polyquad对眼表损害有改善效果，但也不是完全无毒性。

羧甲基纤维素钠滴眼液(清新)使用艾尔健公司发明的商品名为纯然Purite的防腐剂，是一种纯氯氧复合物，主要以 $NaClO$ 的形式存在，见光崩解成天然泪液成分 $NaCl$ 和 H_2O 。有报道^[11]称纯氯氧复合物可作为温和而安全的防腐剂。

我国以往最常用的眼用防腐剂是羟苯乙酯，但羟苯乙酯的抗菌谱较窄，对铜绿假单胞菌的作用弱，且发挥防腐作用速度较慢，故现国内新上市的滴眼剂防腐剂多选用苯扎氯铵为主。并且国产滴眼剂中未标注防腐剂成分多是羟苯乙酯。

大量研究^[12-13]发现：长期用含有防腐剂的眼用制剂滴眼能引起眼表毒性反应。苯扎氯铵作为滴眼剂常用的防腐剂，在临床中导致的急性过敏反应相对较少，但毒性作用呈现时间、剂量依赖

性。长时间、高浓度使用能引起角膜上皮形态的改变。苯扎氯铵的药代动力学特点，决定了它能够在眼部长时间蓄积。以青光眼需要长期滴用滴眼液为例，研究^[14]发现：滴眼液中的苯扎氯铵导致的问题有过敏、干眼及假性天疱疮和使青光眼手术失败率升高。近年来新型防腐剂如临床试验对眼表细胞的毒性比苯扎氯铵小得多的离子平衡溶液(SofZia)^[15-16]，Polyquad，纯然Purite或由Laboratoires thea公司产的利用特殊容器而达到无需添加防腐剂又能保持无菌的海露，由于专利保护或未经过长期的临床检验证明安全有效，并未能广泛应用于临床。即使不含防腐剂的单剂量包装滴眼液也由于价格比较贵、只能一次性使用、不环保等问题，未能在青光眼等慢性眼病中广泛推行。

硫柳汞钠有较好的防腐作用，但因汞离子对环境的污染问题，目前国家不允许在新申报的眼用制剂中加有机汞类如硫柳汞钠作为防腐剂。滴眼剂中添加防腐剂成分以季胺盐类中苯扎氯铵最多，但应注意苯扎氯铵等对眼表的毒性。国产以往的滴眼剂防腐剂以羟苯乙酯为主。

目前滴眼剂说明书中防腐剂成分标注不统一、防腐剂种类较多，临床合理选用眼用制剂至关重要。医务人员应熟悉了解每种眼用制剂防腐剂的成分和含量，使用低毒性、最低有效浓度的防腐剂；如青光眼患者使用固定联合制剂，减少用药种类和滴药频率；干眼症选用无防腐剂的滴眼剂。正确分析滴眼剂中防腐剂对眼表毒性作用的文献结果，合理应用药物，达到最佳治疗效果。开发研制新型低毒的眼用防腐剂也是今后眼用新品种研究的方向。

参考文献

1. Kaufman B, Novack GD. Compliance issues in manufacturing of drugs[J]. Ocul Surf, 2003, 1(2): 80-85.
2. 国家药典委员会. 中华人民共和国药典(2015年版)[S]. 北京: 中国医药科技出版社, 2015: 附录1105. Chinese Pharmacopoeia Commission. Pharmacopoeia of the People's Republic of China (2015 edition)[S]. Beijing: China Pharmaceutical Science And Technology Press, 2015: appendix 1105.
3. 陈祖基. 滴眼液中防腐剂的利弊及其使用对策[J]. 中华实验眼

- 科杂志, 2013, 31(11): 1003-1005.
- CHEN Zuji. Preservatives in eyedrops: the advantages, the disadvantages and the countermeasure of use[J]. Chinese Journal of Experimental Ophthalmology, 2013, 31(11): 1003-1005.
4. 黄彩虹, 陈文生, 陈永雄, 等. 苯扎氯铵的眼表毒性研究现状[J]. 中华眼科杂志, 2014, 50(4): 303-306.
HUANG Caihong, CHEN Wensheng, CHEN Yongxiong, et al. Current status of studies on ocular surface toxicity of benzalkonium chloride[J]. Chinese Journal of Ophthalmology, 2014, 50 (4): 303-306.
 5. 吴燕燕. 添加羟苯乙酯的加替沙星滴眼液抑菌效力的检测与评价[J]. 海峡药学, 2018, 30(4): 87-90.
WU Yanyan. Detection and evaluation of antibacterial effect of gatifloxacin eye drops with ethylparaben[J]. Strait Pharmaceutical Journal, 2008, 30(4): 87-90.
 6. 王家伟, 唐细兰. 眼科常用治疗药物手册[M]. 北京: 人民出版社, 2016: 7-197.
WANG Jiawei, TANG Xilan. Manual of commonly used ophthalmic therapeutic drugs[M]. Beijing: People's Publishing House, 2016: 7-197.
 7. Charnock C. Are multidose over-the-counter artificial tears adequately preserved?[J]. Cornea, 2006, 25(4): 432-437.
 8. Baudouin C. Detrimental effect of preservatives in eyedrops: implications for the treatment of glaucoma[J]. Acta Ophthalmol, 2010, 86(7): 716-726.
 9. 朱研. 局部药物中不同防腐剂对青光眼患者干眼的影响差异[J]. 中国眼耳鼻喉科杂志, 2016, 16(6): 402-405.
ZHU Yan. Effects of different preservatives in topical medications on glaucoma patients with dry eye[J]. Chinese Journal of Ophthalmology and otorhinolaryngology, 2016, 16(6): 402-405.
 10. Nakagawa S, Usui T, Yokoo S, et al. Toxicity evaluation of antiglaucoma drugs using stratified human cultivated corneal epithelial sheets[J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2012, 53(9): 5154-5160.
 11. Ingram PR, Homer NZ, Smith RA, et al. The interaction of sodium chlorite with phospholipids and glutathione: a comparison of effects in vitro, in mammalian and in microbial cells[J]. Arch Biochem Biophys, 2003, 410(1): 121-133.
 12. Guo Y, Satpathy M, Wilson G, et al. Benzalkonium chloride induces dephosphorylation of Myosin light chain in cultured corneal epithelial cells[J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2007, 48(5): 2001-2008.
 13. Dart J. Corneal toxicity: the epithelium and stroma in iatrogenic and factitious disease[J]. Eye, 2003, 17(8): 886-892.
 14. 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.
 15. Ryan G Jr, Fain JM, Lovelace C, et al. Effectiveness of ophthalmic solution preservatives: a comparison of latanoprost with 0.02% benzalkonium chloride and travoprost with the sofZia preservative system[J]. BMC Ophthalmol, 2011, 11: 8.
 16. Ammar DA, Noecker RJ, Kahook MY. Effects of benzalkonium chloride-preserved, polyquad-preserved, and sofZia-preserved topical glaucoma medications on human ocular epithelial cells[J]. Adv Ther, 2010, 27(11): 837-845.

本文引用: 洪满珠, 黄莹, 李利, 丁露, 唐细兰. 滴眼剂中防腐剂成分分析及选用[J]. 眼科学报, 2019, 34(2): 90-94. doi: 10.3978/j.issn.1000-4432.2019.05.02

Cite this article as: HONG Manzhu, HUANG Ying, LI Li, DING Lu, TANG Xilan. Analysis and selection of preservatives in eye drops[J]. Yan Ke Xue Bao, 2019, 34(2): 90-94. doi: 10.3978/j.issn.1000-4432.2019.05.02