

Genomics, 2009, 19(9): 704-709.

[7] LI Y, TANG X W, WU J Y, et al. HLA-B gene polymorphism detected by high-resolution sequence-based typing in Guangdong Han populations [J]. Chin J Med Genetics(中华医学遗传学杂志), 2006, 23(1): 173-176.

[8] ZHUO X F, WANG C Q, ZHENG Y, et al. Genetic polymorphism of HLA loci in bone marrow registry donors from San ming Han population [J]. J Fujian Med Univ(福建医科大学学报), 2006, 40(1): 83-85.

[9] PARHAM P, LOMEN C E, LAWLOR D A, et al. Nature of polymorphism in HLA-A, -B and -C molecules [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 1988, 85(11): 4005-4009.

[10] TOHKIN M, KANIWA N, SAITO Y, et al. A whole-genome association study of major determinants for allopurinol-related Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in Japanese patients [J]. Pharmacogenomics J, 2013, 13(1): 60-69.

收稿日期: 2014-11-28

吡诺克辛滴眼液的抑菌效力评价

江志杰, 李玉立, 刘文杰*, 高春(北京市药品检验所, 北京 100035)

摘要: 目的 分别按中国药典 2010 年版和中国药典 2015 年版通则公示稿 1121 抑菌效力检查法测定吡诺克辛滴眼液的抑菌效力。方法 以金黄色葡萄球菌、铜绿假单胞菌、大肠埃希菌、黑曲霉和白色念珠菌为试验菌株, 进行菌落计数方法学验证, 然后进行微生物的挑战试验, 按验证方法测定各时间点的菌落数。结果 吡诺克辛滴眼液中抑菌剂的抑菌效力符合中国药典 2010 年版的规定, 但不符合中国药典 2015 年版通则公示稿 1121 抑菌效力检查法的规定。结论 中国药典 2010 年版和中国药典 2015 年版通则公示稿 1121 抑菌效力判断标准差异较大, 部分已上市品种的抑菌剂效力达不到中国药典 2015 年版抑菌效力的要求。

关键词: 诺克辛滴眼液; 抑菌效力; 评价

中图分类号: R927.1

文献标志码: A

文章编号: 1007-7693(2015)06-0704-05

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2015.06.015

Study on the Preservatives-effectiveness of Pirenoxine Ophthalmic Solution

JIANG Zhijie, LI Yuli, LIU Wenjie*, GAO Chun(Beijing Institute for Drug Control, Beijing 100035, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To study the evaluation of preservatives-effectiveness of pirenoxine ophthalmic solution respectively by the Ch.P (2010) and the general public draft 1121 of Ch.P (2015). **METHODS** Using *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli*, *Aspergillus* and *Candida albicans* as test strains, the colony-count method validation was studied. According to the verified method, the preservation efficacy test was carried out, the number of colony at each point was determined. **RESULTS** The effect of bacteriostatic agent of pirenoxine ophthalmic solution was conformance to the standard of Ch.P (2010), but was not conformance to the standard of the general public draft 1121 of Ch.P (2015). **CONCLUSION** There are great differences for the estimate standard of preservatives-effectiveness between the Ch.P (2010) and the general public draft 1121 of Ch.P (2015), and the preservatives-effectiveness in part of the listed varieties do not meet requirement of the latter.

KEY WORDS: pirenoxine ophthalmic solution; preservatives-effectiveness; evaluation

眼用制剂是直接用于眼部发挥治疗作用的制剂, 由于其为多剂量包装制剂, 容易在贮藏和使用过程中发生微生物污染和繁殖, 对药物的质量以及疗效产生影响^[1], 需要加入抑菌剂, 避免微生物生长与繁殖^[2]。如果没有合理的防腐体系, 环境

中的微生物一旦大量侵入, 有可能破坏产品的品质或是对人体造成直接的感染, 损害消费者的健康。建立良好的防腐体系, 保证产品的微生物安全性, 对于滴眼液的品质十分重要^[3]。吡诺克辛滴眼液, 适应证为初期老年性白内障。在治疗的过程

作者简介: 江志杰, 男, 硕士, 主管药师 Tel: (010)83284464
(010)83284464 E-mail: liuwenjie@bidc.org.cn

E-mail: jiangzhijie@126.com

*通信作者: 刘文杰, 女, 主管药师 Tel:

程中, 需要反复打开使用, 容易在使用和保存过程中被泪液及空气中的微生物污染, 进而产生安全隐患^[4-5]。对其抑菌剂的抑菌效力进行测定可有效保障产品的质量, 考虑与中国药典 2010 年版相比^[6], 中国药典 2015 年版通则公示稿 1121 抑菌效力检查变化比较大, 因此分别按照中国药典 2010 年版二部附录中的抑菌剂效力检查法指导原则和中国药典 2015 年版通则公示稿 1121 抑菌效力检查法对吡诺克辛滴眼液中的抑菌效力进行了考察, 验证产品中的抑菌剂的效果。

1 仪器与材料

1.1 仪器

1500A2 型生物安全柜(力康生物医疗科技控股有限公司); SPX-250B-Z 型生化培养箱(上海博讯实业有限公司医疗设备厂); XG1.DMXD-0.36 型高压蒸汽灭菌器(山东新华医疗器械股份有限公司), 电子天平(常熟市双杰测试仪器厂)。

1.2 菌种

金黄色葡萄球菌[CMCC(B)26003]、铜绿假单胞菌[CMCC(B)10104]、大肠埃希菌[CMCC(B)44102]、白色念珠菌[CMCC(F)98001]、黑曲霉[CMCC(F)98003]均购自中国食品药品检定研究院, 菌株传代数均为第 3 代。

1.3 样品

吡诺克辛滴眼液(某企业, 每包规格: 0.75 mg : 87 mg, 批号: E0004/E004)该样品所使用的抑菌剂是羟苯甲酯和三氯叔丁醇。

1.4 培养基

胰酪胨大豆肉汤培养基、胰酪胨大豆琼脂培养基、沙氏葡萄糖液体培养基、沙氏葡萄糖琼脂培养基和 pH 7.0 氯化钠-蛋白胨缓冲液均购自北京陆桥技术有限责任公司, 均按照中国药典 2010 年版二部附录要求配制, 培养基适用性检查结果符合药典要求。

2 方法

2.1 菌液的制备

接种金黄色葡萄球菌、大肠埃希菌和铜绿假单胞菌的新鲜培养物至 10 mL 胰酪胨大豆肉汤培养基中, 33 °C 培养 24 h; 接种白色念珠菌的新鲜培养物至 10 mL 沙氏葡萄糖液体培养基中, 25 °C 培养 24 h。上述培养物用 0.9% 无菌氯化钠溶液制成适宜浓度的菌悬液。

接种黑曲霉的新鲜培养物至沙氏葡萄糖琼脂斜面培养基中, 25 °C 培养 7 d, 加入 3 mL 含 0.05% 聚山梨酯 80 的 0.9% 无菌氯化钠溶液, 将孢子洗脱。过滤菌丝吸出孢子悬液至无菌试管内, 用含 0.05% 聚山梨酯 80 的 0.9% 无菌氯化钠溶液制成适宜浓度的孢子悬液。

2.2 菌落计数方法验证

2.2.1 菌液对照组 取 pH 7.0 无菌氯化钠-蛋白胨缓冲液代替供试液, 加入“2.1”项下制备好的试验菌液, 混匀, 使每 1 mL 稀释液中含菌量 ≤ 100 cfu。取此稀释液 1 mL 注皿, 采用平皿计数法, 测定其每毫升的活菌数, 结果为 A。

2.2.2 供试品对照组 取吡诺克辛滴眼液的供试品原液 50 mL, 分置于 5 支无菌试管中, 每管 10 mL。分别加入等量的稀释液来代替试验菌液, 混匀。取此供试液 1 mL, 注入平皿中, 测定供试品本底的细菌数、霉菌和酵母菌数, 测定结果为 B。

2.2.3 试验组 取吡诺克辛滴眼液的供试品原液 50 mL, 分置于 5 支无菌试管中, 每管 10 mL。分别加入上述制备好的 5 株菌的试验菌液, 混匀, 使每 1 mL 稀释液中含菌量 ≤ 100 cfu。注入平皿中, 测定供试品本底的细菌数、霉菌和酵母菌数, 测定结果为 C。

2.2.4 中和剂对照组 分别取菌液对照组中加入细菌菌液的稀释液 1 mL, 采用平皿计数法, 培养基为含 1.5% 聚山梨酯 80、0.15% 卵磷脂的胰酪胨大豆琼脂培养基, 测定结果为 D。

上述所加菌液的体积应不超过供试液体积的 1%。已注入供试液的平皿, 细菌计数倾注含 1.5% 聚山梨酯 80、0.15% 卵磷脂的胰酪胨大豆琼脂培养基, 待凝固后, 置 33 °C 培养 3 d, 逐日观察结果; 霉菌和酵母菌计数倾注沙氏葡萄糖琼脂培养基, 待凝固后, 置 25 °C 培养 5 d, 逐日观察结果。

2.2.5 回收率的计算 试验菌的回收率/%=(菌落数 C-菌落数 B)/菌落数 A×100%; 中和剂对照组的回收率=菌落数 D/菌落数 A×100%。

2.3 抑菌效力试验

2.3.1 样品组 取 5 个无菌棕色蓝盖试剂瓶, 加入供试液原液 30 mL, 然后分别加入金黄色葡萄球菌、铜绿假单胞菌、大肠埃希菌、黑曲霉和白色念珠菌, 使其最终浓度细菌为 10⁶ cfu·mL⁻¹, 酵母菌和霉菌为 10⁵ cfu·mL⁻¹, 接种菌液的体积为供试

品体积的 1%，充分混合，使供试品中的试验菌均匀分布，在试验期间置 23℃，避光贮存。

2.3.2 菌液组 取 5 个无菌棕色蓝盖试剂瓶，加入 0.9%氯化钠溶液 30 mL，然后与样品组同法操作分别加入金黄色葡萄球菌、铜绿假单胞菌、大肠埃希菌、黑曲霉和白色念珠菌，充分混合，使供试品中的试验菌均匀分布，采用倾注法进行菌数的测定，即用 pH 7.0 无菌氯化钠-蛋白胨缓冲液稀释成 1:10, 1:100, 1:1000 等稀释级，分别吸取适宜的稀释级 1 mL，注入平皿中，倾注琼脂培养基，待凝固后，置相应温度培养，观察结果。

2.3.3 存活菌数测定 在刚接种(0 d)和 6 h, 1, 7, 14, 28 d 分别从上述细菌的无菌棕色蓝盖试剂瓶中取样品 1 mL，用 pH 7.0 无菌氯化钠-蛋白胨缓冲液稀释成 1:10, 1:100, 1:1000 等稀释级。按“2.2”项下方法进行细菌计数，取供试液 1 mL，注入平皿中，萘敏维滴眼液的样品组倾注胰酪胨大豆琼脂培养基，吡诺克辛滴眼液样品组倾注含 1.5%聚山梨酯 80 和 0.15%卵磷脂的胰酪胨大豆琼脂培养基，待凝固后，置 33℃培养 3 d，逐日观察结果。在刚接种(0 d)和 7, 14, 28 d 分别从上述真菌的无菌棕色蓝盖试剂瓶中取样品 1 mL，用 pH 7.0 无菌氯化钠-蛋白胨缓冲液稀释成 1:10, 1:100, 1:1000 等稀释级。按“2.2”项下方法进行霉菌和酵母菌计数，取供试液 1 mL，注入平皿中，倾注沙氏葡萄糖琼脂培养基，待凝固后，置 25℃培养 5 d 逐日观察结果。根据菌落测定结果，计算 1 mL 供试品各试验中所加的菌数及各间隔时间的菌数，并换算成 lg 值。

3 结果

3.1 中和剂验证和细菌、霉菌和酵母菌计数方法适用性考察结果

按照中国药典 2015 年版通则公示稿 1105 非无菌产品微生物限度检查：微生物计数法，采用常规法进行预检验，结果显示吡诺克辛滴眼液金黄色葡萄球菌的回收率>70%；采用中和法(在胰酪胨大豆琼脂培养基中加入 1.5%聚山梨酯 80 和 0.15%卵磷脂)，结果显示吡诺克辛滴眼液金黄色葡萄球菌、铜绿假单胞菌和大肠埃希菌的回收率均>80%，满足药典要求(>70%)，而黑曲霉和白色念珠菌采用常规法，回收率均>70%，结果见图 1。

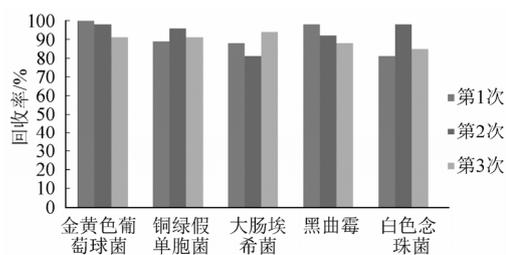


图 1 计数方法适用性考察结果

Fig. 1 The experimental results of counting method suitability

培养基中添加 1.5%聚山梨酯 80 和 0.15%卵磷脂，金黄色葡萄球菌、铜绿假单胞菌和大肠埃希菌的回收率均在 90%左右，可见该条件下的聚山梨酯和卵磷脂对试验菌株无毒性，结果见图 2。因此细菌、霉菌和酵母菌的计数方法确定为：取本品 30 mL，混匀，即为供试液。细菌计数，取供试液 1 mL，注入平皿中，倾注含 1.5%聚山梨酯 80 和 0.15%卵磷脂的胰酪胨大豆琼脂培养基，待凝固后，置 33℃培养 3 d，逐日观察结果。霉菌和酵母菌计数，取供试液 1 mL，注入平皿中，倾注沙氏葡萄糖琼脂培养基，待凝固后，置 25℃培养 5 d，逐日观察结果。

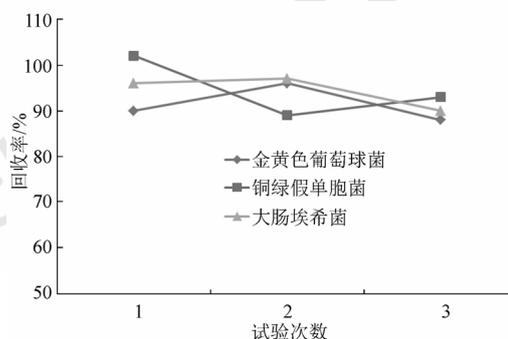


图 2 中和剂验证结果

Fig. 2 Results of neutralizer validation

3.2 抑菌效力试验结果

3.2.1 按中国药典 2010 年版进行抑菌效力检查的结果 根据中国药典 2010 年版中的抑菌剂效力检查法和中国药典 2015 年版通则公示稿 1121 抑菌效力检查法，考察各间隔时间的菌数 lg 值相对于原始接入菌数 lg 值或初始值(0 时菌数 lg 值)减少程度，结果显示，菌液组的细菌最终浓度均>10⁶ cfu·mL⁻¹，真菌最终浓度均为 10⁵~10⁶ cfu·mL⁻¹，且接种菌液的体积为供试品体积的 1%，满足药典接种要求。结果见表 1。

表 1 微生物挑战性试验结果

Tab. 1 The results of microbial challenge test

菌种	菌液组						样品组									
	细菌浓度/ cfu·mL ⁻¹		lg 值		试验菌接种 0 h		试验菌接种 6 h		试验菌接种 1 d		试验菌接种 7 d		试验菌接种 14 d		试验菌接种 28 d	
	细菌浓度/ cfu·mL ⁻¹	lg 值														
金黄色葡萄球菌	1.9×10 ⁶	6.3	2.0×10 ⁶	6.3	3.7×10 ³	3.6	64	1.8	0	<0	0	<0	0	<0	0	<0
铜绿假单胞菌	3.6×10 ⁶	6.6	3.0×10 ⁶	6.5	2.3×10 ⁶	6.4	3.4×10 ⁵	5.5	0	<0	0	<0	0	<0	0	<0
大肠埃希菌	3.2×10 ⁶	6.5	3.1×10 ⁶	6.5	2×10 ⁶	6.3	9.4×10 ⁵	6.0	2×10 ²	2.3	0	<0	0	<0	0	<0
黑曲霉	8.3×10 ⁵	5.9	8.4×10 ⁵	5.9	/	/	/	/	3.4×10 ⁴	4.5	3.2×10 ⁴	4.5	7.7×10 ⁴	4.9		
白色念珠菌	1.2×10 ⁶	6.1	1.0×10 ⁶	6.0	/	/	/	/	4.6×10 ⁵	5.7	0	<0	0	<0	0	<0

与初始值比较, 7 d 后存活的金黄色葡萄球菌数、铜绿假单胞菌数和大肠埃希菌数的 lg 值下降均>1.0lg, 符合中国药典 2010 年版规定; 与初始值比, 14 d 后存活的金黄色葡萄球菌数、铜绿假单胞菌数和大肠埃希菌数的 lg 值下降均>3.0lg, 符合中国药典 2010 年版规定; 与 14 d 的菌数相比, 28 d 后存活的金黄色葡萄球菌数和大肠埃希菌数均未增加, 符合中国药典 2010 年版规定; 样品的真菌数与初始值比, 7, 14, 28 d 的霉菌数和白色念珠菌数均未增加, 符合中国药典 2010 年版要求。由此可看出吡诺克辛滴眼液的抑菌剂的抑菌效力符合中国药典 2010 年版中抑菌剂效力检查法的判断标准。结果见表 2。

表 2 7, 14, 28 d 与初始值相比下降的 lg 值

Tab. 2 Decline in the lg value compared to the initial value of 7, 14, 28 d

菌类	lg 值		
	7 d	14 d	28 d
金黄色葡萄球菌数	6.3	6.3	6.3
铜绿假单胞菌数	6.5	6.5	6.5
大肠埃希菌数	4.2	6.5	6.5
黑曲霉	1.4	1.4	1.4
白色念珠菌	0.3	6.0	6.0

3.2.2 按中国药典 2015 年版公示稿进行抑菌效力检查的结果 与接种的细菌菌数 lg 值相比, 6 h 存活的铜绿假单胞菌数和大肠埃希菌数 lg 值下降<1.0lg, 不能满足公示稿中的应达到的抑菌效力“ A ”标准; 1 d 存活的大肠埃希菌数 lg 值下降<1.0lg, 不能满足公示稿中的应达到的抑菌效力“ B ”标准; 7 d 存活的金黄色葡萄球菌数、铜绿假单胞菌数和大肠埃希菌数的 lg 值下降均>3.0lg, 14 d 和 28 d 均未检出试验菌。由此可以看出吡诺克辛滴眼液的抑菌剂的抑菌效力不符合公示稿中

的抑菌剂效力判断“ A ”或“ B ”标准。结果见表 3。

表 3 与接种细菌菌数 lg 值相比不同时间点下降的 lg 值
Tab. 3 Decline in the lg value compared to the inoculation of bacteria count at different times

菌类	lg 值				
	6 h	1 d	7 d	14 d	28 d
金黄色葡萄球菌数	2.7	4.5	6.3	6.3	6.3
铜绿假单胞菌数	0.2	1.1	6.6	6.6	6.6
大肠埃希菌数	0.2	0.5	4.2	6.5	6.5

由表 4 可以看出, 与接种的真菌菌数 lg 值相比, 7 d 存活的黑曲霉和白色念珠菌的 lg 值下降不能满足公示稿中的应达到的抑菌效力“ A ”标准; 14 d 存活的黑曲霉和白色念珠菌的 lg 值下降满足公示稿中的应达到的抑菌效力“ B ”标准; 而且与 14 d 的真菌菌数相比, 28 d 存活的黑曲霉和白色念珠菌的菌数未增加(黑曲霉增加的数量为 0.4lg, 未超过 0.5lg), 满足公示稿中的应达到的抑菌效力“ B ”标准。从试验结果来看, 只有大肠埃希菌不符合公示稿中的抑菌剂效力判断“ B ”标准, 但欧洲药典中, 只有进行口服制剂的抑菌效力检查, 大肠埃希菌才被推荐使用。

表 4 与接种真菌菌数 lg 值相比不同时间点下降的 lg 值
Tab. 4 Decline in the lg value compared to the inoculation of number of fungi at different times

菌类	lg 值		
	7 d	14 d	28 d
黑曲霉	1.4	1.4	1.0
白色念珠菌	0.4	6.0	6.0

4 讨论

4.1 微生物计数方法适用性考察

微生物检验方法的正确与否, 关系能否真实反映药品微生物的污染程度, 而微生物检验方法适用性考察可以避免抑菌作用对结果的影响, 提

高检验结果的准确性。中国药典 2015 年版通则公示稿 1105 非无菌产品微生物限度检查方法适用性考察方法比中国药典 2010 年版更严格, 将试验菌株直接加入供试液中, 故采用此方法进行适用性考察。本试验中, 采用 1.5% 聚山梨酯 80 和 0.15% 卵磷脂作为中和剂, 该中和剂能中和该滴眼液中抑菌剂的抑菌作用, 并且不影响微生物的生长, 与文献[7]报道一致。

4.2 抑菌剂的抑菌效力检查法的必要性和重要性

抑菌效力检查无论是对消费者还是生产企业都至关重要, 防腐剂的量添加过少, 会使微生物繁殖而引起污染, 防腐剂的量过大, 会引起许多不适作用或过敏等不良反应, 因此, 适量添加防腐剂就显得尤为重要, 添加最少的抑菌剂, 而又能保证其样品的抑菌效力是最科学的。美国药典和欧洲药典将抑菌效力检查作为滴眼液的必检项目, 中国药典 2010 年版二部附录首次收录了抑菌效力检查法指导原则, 许多工作者开展了许多相关的研究^[8-15]。随着新版药典的实施, 抑菌剂的使用要求越来越严格。但对于如何选择抑菌剂, 以及如何实现药物中所含抑菌剂的量为最低有效剂量, 仍为抑菌效力检查试验的难点^[16-17]。抑菌剂使用的量一直都界限模糊, 过了则容易导致人体受损, 不足则增加微生物污染的可能性^[1], 目前国内市场上的滴眼剂可能存在防腐剂远远超过抑菌效力的要求。比如, 张世磊等^[2]发现萘敏维滴眼液抑菌效力试验中 7 d 所有的试验菌株的菌落数均下降为 0; 肖璜等^[5]研究发现现行产品氯霉素滴眼液中的尼泊金乙酯处方浓度偏高。建议国内开展滴眼剂的防腐剂的抑菌效力检查的抽验工作, 全面了解其抑菌剂的使用情况, 为下一步工作提供数据支持。

REFERENCES

[1] 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.
[2] ZHANG S L, BAI R W, LI J, et al. Determination of preservative effect on naphazoline hydrochloride and chlorphenamine maleate and vitamin B12 eye drops [J]. Food

Drug(食品与药品), 2011, 13(1): 42-44.

- [3] JIANG Z J, GAO C. Study on the bacteriostatic effect of sodium hyaluronate eye drops [J]. Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药学), 2013, 30(7):788-792.
[4] NING L L, ZHAO D H. Consideration of preservative-free eye drops for multiple administrations [J]. Chin J New Drugs(中国新药杂志), 2009, 18(7): 589-591.
[5] XIAO H, LIN J H, CHEN W S, et al. Exploration of rational ethylparaben contents in chloramphenicol eye drops [J]. China Pharm(中国药师), 2014, 17(5): 785-788.
[6] 中国药典. 二部 [S]. 2010: 附录 XIX N.
[7] ZHANG G H, YU L. Neutralization of antibacterial activity of drugs in microbial limit test by polysorbate 80 and lecithin[J]. Chin J Pharm Anal(药物分析杂志), 2008, 28(7): 1127-1129.
[8] CHEN Y Z, ZHAO X Q, ZHANG M L, et al. Effect of hyaluronate eye drops combined with houttuynia cordata eye drops on the treatment of dry eye [J]. Int J Ophthalmol(国际眼科杂志), 2011, 11(4): 704-705.
[9] RAHMAN M Q, TEJWANI D, WILSON J A, et al. Microbial contamination of preservative free eye drops in multiple application containers [J]. Br J Ophthalmol, 2006, 90(2): 139-141.
[10] DING B, XU X J, XIE Y C. Studies on antimicrobial effectiveness of hydrobromate galanthamine oral solution [J]. Chin J Pharm Anal(药物分析杂志), 2011, 31(12): 2312-2317.
[11] XIAO H, LIN J H, CHEN W S, et al. Comparison of bacteriostat effect test method in four countries' pharmacopoeia [J]. Drug Stand China(中国药品标准), 2014, 15(1): 10-12.
[12] WANG H B, WEI C, ZHAO R Q, et al. Research of antibacterial effects of latanoprost eye drops [J]. China Pharm(中国药房), 2013, 24 (1): 42-44.
[13] ZHANG C, SAI J Y, ZHANG X T, et al. Detection of bacteriostatic effect and evaluation of disposable ofloxacin eye drops [J]. J Jilin Univ(Med Ed)(吉林大学学报 医学版), 2014, 40(1): 113-116.
[14] FU R, WANG C, ZHAO X D, et al. Study on dosage screening of antimicrobial preservatives and antimicrobial effectiveness of levofloxacin eye drops [J]. Chin J Pharm Anal(药物分析杂志), 2013, 33(12): 2056-2060.
[15] XIAO X, TAN S, ZHENG D, et al. Study on preservative effect of compound aspartate dipotassium glycyrrhetate eye drops from 3 factories [J]. China Pharm(中国药房), 2012, 23(13): 1213-1215.
[16] DING B, GONG L P, XIE Y C. Studies on antimicrobial preservatives screening and antimicrobial effectiveness of azithromycin eye drops [J]. Drug Stand China(中国药品标准), 2012, 13(4): 281-284.
[17] 赵晓东, 齐晓飞, 傅蓉, 等. 盐酸环丙沙星滴眼液中抑菌剂剂量筛选与抑菌效力研究[J]. 中国药师, 2013, 16(7): 1090-1093.

收稿日期: 2014-12-24