

# 低浓度硫酸阿托品防控近视进展眼用制剂制备的专家共识(2023)

《低浓度硫酸阿托品防控近视进展眼用制剂制备的专家共识(2023)》专家组 上海市眼镜行业协会 上海市医学会视光学专科分会

通信作者:邹海东,Email:zouhaidong@sjtu.edu.cn

上海市眼病防治中心 上海交通大学附属第一人民医院 国家眼部疾病临床医学研究中心(上海),上海 200080

**【摘要】** 低浓度硫酸阿托品滴眼液点眼已成为儿童及青少年近视控制的主要方法之一,其眼用制剂已越来越多地用于控制儿童近视进展,但目前国内尚无上市的低浓度硫酸阿托品眼用制剂产品,临床上常用的滴眼液多为院内制剂,各家在制备过程中尚无统一标准,给其临床应用的安全性和疗效评价带来一定的不确定性,有必要对相应的眼用剂型的制备方法进行规范指导。为保证低浓度硫酸阿托品眼用制剂的临床防控效果和安全性,上海市眼病防治中心/上海市眼科医院组织上海市医学会视光学专科分会常务委员会、上海市药学会医院药学专委会医院制剂学组以及国内视光学研究者、眼科药物制备的药学专家,针对低浓度硫酸阿托品眼用制剂在制备上的要点和目前国内临床工作的需求,深入讨论并制定《低浓度硫酸阿托品防控近视进展眼用制剂制备的专家共识(2023)》,以供眼科医师、药学工作者以及低浓度硫酸阿托品眼用制剂使用者参考。

**【关键词】** 阿托品; 近视/预防和控制; 疾病进展; 眼用制剂; 共识

**基金项目:** 国家科技部重点研发计划(2021YFC2702100)

**国际实践指南注册与透明化平台:** <http://guidelines-registry.cn/>,PREPARE-2023CN010

**DOI:**10.3760/cma.j.cn115989-20230120-00023

## Experts consensus on preparation of low-concentration atropine sulfate for myopia progression control (2023)

Expert Workgroup of Experts consensus on preparation of low-concentration atropine sulfate for myopia progression control (2023), Shanghai Glasses Industry Association, Shanghai Medical Association Optometry Branch

Corresponding author: Zou Haidong, Email: zouhaidong@sjtu.edu.cn

Shanghai Eye Diseases Prevention and Treatment Center, Shanghai General Hospital, Shanghai Jiao Tong University, National Clinical Research Center for Eye Diseases (Shanghai), Shanghai 200080, China

**【Abstract】** Low-concentration atropine sulfate eye drop has been increasingly used to control the progression of myopia in children. At present, most of the domestic low-concentration atropine eye drops are nosocomial preparations, and there is no unified standard for each preparation, which brings lots of uncertainty for the effectiveness and safety assessment. It is necessary to standardize the hospital preparation of low-concentration atropine products. In order to ensure the clinical treatment effect and safety of low-concentration atropine, in view of the key points in the preparation of low-concentration atropine ophthalmic preparations, initiated by Shanghai Eye Disease Prevention and Control Center/Shanghai Eye Hospital, the Standing Committee of the Shanghai Medical Association Optometry Branch, the Hospital Preparation Group of the Pharmacy Special Committee of Shanghai Pharmaceutical Association Hospital, and well-known domestic ophthalmology and pharmaceutical experts, an *Experts consensus on preparation of low-concentration atropine sulfate for myopia progression control (2023)* was formulated for the reference and application of ophthalmologists, pharmacy workers and users of ophthalmic low-concentration atropine sulfate preparations.

**【Key words】** Atropine; Myopia/prevention&control; Disease progression; Ophthalmic preparations; Consensus

**Fund program:** National Key R & D Program of China (2021YFC2702100)

**Practice Guideline Registration for Transparency:** <http://guidelines-registry.cn/>,PREPARE-2023CN010

**DOI:**10.3760/cma.j.cn115989-20230120-00023



硫酸阿托品具有松弛瞳孔括约肌和睫状肌,从而扩大瞳孔和调节麻痹的作用,眼科临床常用硫酸阿托品溶液点眼以进行睫状肌麻痹下验光<sup>[1-3]</sup>。19 世纪开始,眼科医生用 1% 硫酸阿托品溶液点眼用于近视的治疗,临床研究证明其局部应用可有效控制近视的进展,但扩瞳后引起的畏光、视近模糊等不良反应导致儿童难以耐受<sup>[2]</sup>。近年来,新加坡及中国香港地区的多项临床队列研究结果表明,0.01%、0.025%、0.05% 等低浓度硫酸阿托品溶液点眼能够有效减缓儿童近视的进展,延缓眼轴增长速度,且能减轻用药后不良反应,改善用药者耐受性和治疗依从性,中止用药后近视反弹效应小,已越来越多地用于控制儿童近视进展<sup>[4-7]</sup>。

鉴于目前低浓度阿托品溶液点眼在近视控制中的重要作用,严格规范的药物制备标准成为保证其临床效果和安全性前提<sup>[8]</sup>,但迄至目前国内尚缺乏针对低浓度硫酸阿托品滴眼液的统一制备标准,亟待进行规范。我国大陆地区尚无低浓度硫酸阿托品滴眼液的上市品种,目前国内低浓度硫酸阿托品滴眼液多为院内制剂,由医疗机构在取得医疗机构制剂许可证和该制剂批准文号后,按照相关药品监管部门批准的工艺规程从原料药物进行眼用制剂的配制<sup>[9]</sup>。一般情况下建议每一瓶或每一盒低浓度硫酸阿托品眼用制剂开启后最多使用 28 天,前期研究发现 0.01% 至 0.05% 的硫酸阿托品溶液浓度易随存储时间的延长而降低<sup>[10-11]</sup>,但目前尚无相关指南介绍在其制备过程中如何保证药物长期存储稳定性的工艺技术。此外,有些眼科医疗机构因临床急需低浓度硫酸阿托品溶液而采用硫酸阿托品注射液或高浓度硫酸阿托品滴眼剂临时配制的医疗行为,虽然可遵照国家药品监督管理局及各省级药品监督管理部门相关规定执行,但仍缺乏相关技术共识或指南以确保药物及其使用中的安全性。

鉴于目前该领域存在的问题,上海市眼病防治中心/上海市眼科医院组织上海市医学会视光学专科分会常务委员会、上海市药学会医院药学专委会医院制剂学组以及国内知名眼科学、眼科药物制备专家,针对低浓度硫酸阿托品眼用制剂的制备要点,在汇总及复习已发表文献的基础上,采用德尔菲法开展专家咨询调查,对提出的问题进行讨论并起草低浓度硫酸阿托品眼用制剂制备的专家建议,通过邮件或信箱的形式提交专家组成员进行背对背修改并提出意见,并对每一轮意见进行整理、反馈、归纳、修改和完善,最终形成《低浓度硫酸阿托品防控近视进展眼用制剂制备专家共识(2023)》,以供眼科医师、药

工作者以及低浓度硫酸阿托品眼用制剂使用者参照并规范应用。

## 1 硫酸阿托品的药理作用

天然阿托品是一种生物碱,主要存在于茄科植物颠茄、曼陀罗或莨菪等植物中<sup>[12]</sup>,植物中的左旋莨菪碱药理作用比右旋体强 100 倍,但性质不稳定,容易降解,因此限制了其临床应用。由托品碱和托品酸经酯化反应合成的硫酸阿托品化学性质稳定,可与乙酰胆碱竞争副交感神经节后纤维突触后膜的乙酰胆碱 M-受体,从而拮抗过量乙酰胆碱对突触后膜刺激所引起的毒蕈碱样症状和中枢神经系统症状<sup>[12]</sup>。临床上,硫酸阿托品常用于需抑制腺体分泌、扩大瞳孔、调节睫状肌痉挛、解除肠胃和支气管等平滑肌痉挛等情况。在眼部,硫酸阿托品局部点眼常用于虹膜睫状体炎治疗、睫状肌麻痹下验光及儿童近视控制等,但其对近视的防控作用机制尚未完全阐明。

## 2 低浓度硫酸阿托品不同眼用剂型的特征

为符合儿童生理特点和提升给药便利性,低浓度硫酸阿托品眼用产品目前主要开发为以下剂型,给药方式均为眼局部给药:(1)滴眼剂:低浓度硫酸阿托品制备成滴眼液后使用方便,刺激性较小,患者用药的依从性好。低浓度硫酸阿托品滴眼液的缺点是在眼内保留时间短,且可能在流入鼻泪管后经黏膜吸入血液,引起全身不良反应。优化低浓度硫酸阿托品制剂能够延长其眼部滞留时间,以达到改善药物生物利用度的目的,使用者点眼后也可按压内眦 5 min 以减少药物进入鼻泪管的机会,从而避免全身不良反应。由于低浓度硫酸阿托品滴眼剂具有适用范围广、顺应性强等优点,是临床上常用的眼用剂型,本文中重点对其进行讨论。(2)眼膏:硫酸阿托品眼膏点眼后在眼表滞留时间较长,可延长药物吸收时间,但不足之处是会产生油腻感及视物模糊,影响患者用药的依从性,多次使用时也增加药物污染的风险。(3)眼膜剂:硫酸阿托品眼膜剂置于结膜囊后可发挥缓慢释放药量的作用,减少了给药次数,用少量的药物即可达到治疗效果。此外硫酸阿托品膜剂体积小,易于携带。其不足之处是膜剂置于结膜囊时有异物感,可引起结膜充血。(4)眼用凝胶剂:硫酸阿托品眼用凝胶是药物以亲水凝胶为基质制备的无菌眼用半固体制剂,局部用药能够延长药物的释放时间,以保证药物在组织局部的有效作用浓度,因其在眼内具有一定的黏度,故不易进入鼻腔

和口腔,减少全身吸收的机会,刺激性较小,对视物清晰度的影响小。

### 3 硫酸阿托品不同眼用剂型的常规制备工艺流程

硫酸阿托品不同眼剂型的制备流程如下:(1)滴眼剂:原辅料→称量配液→过滤除菌→无菌灌装→质检→贴签包装→成品入库。(2)眼膏剂:原辅料→称量→制备眼膏基质→150℃灭菌至少 1 h→在无菌条件下加入药物(不溶性原料药预先制成极细粉)→无菌灌装→质检→印字包装→成品入库。(3)眼膜剂:原辅料→称量→制备成膜材料→采用适宜方法加入药物→脱泡→涂膜烘干→脱模→无菌切块分装→紫外消毒 30 min→质检→印字包装→成品入库。(4)眼用凝胶剂:原辅料→称量→凝胶基质溶胀→加入药物(不溶性原料药预先制成极细粉)→真空脱气→100℃热处理 30 min→无菌灌装→质检→印字包装→成品入库。

硫酸阿托品不同眼剂型的质检内容包含:性状、鉴别、pH 值、渗透压摩尔浓度、不溶性微粒、含量、有关物质、抑菌剂、装量差异、装量、可见异物、金属性异物、无菌等。根据不同剂型进行相应的质控检查。硫酸阿托品不同眼剂型的制备流程和质检流程见图 1。

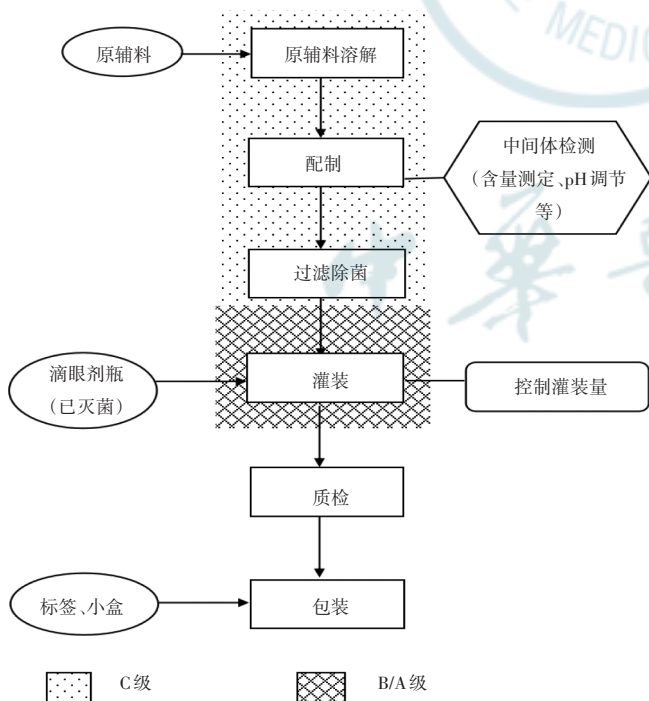


图 1 硫酸阿托品滴眼剂制备常用工艺流程图 C 级:指按照《药品生产质量管理规范(2010 年修订)》<sup>[13]</sup>符合 C 级洁净区要求的洁净区环境, B/A 级:指按照《药品生产质量管理规范(2010 年修订)》<sup>[13]</sup>符合 B/A 级洁净区要求的洁净区环境, B 级保护下的 A 级灌装过程

### 4 低浓度硫酸阿托品眼用制剂制备时需考虑的关键要点

低浓度硫酸阿托品眼用制剂制备时应注意以下要点:

(1) 配制滴眼剂的溶剂应为注射用水<sup>[14]</sup>。

(2) 有效药物浓度:Ha 等<sup>[15]</sup>对 0.01%、0.02%、0.025%、0.05%、0.1%、0.25%、0.5% 和 1% 共 8 种浓度的硫酸阿托品滴眼液对近视控制的效果及不良反应的表现进行分析,结果显示 0.01%~1% 硫酸阿托品眼用制剂对近视进展均有控制效果,但硫酸阿托品的控制效果与浓度在总体正相关的趋势下并非完全平行对应。1%、0.5% 和 0.05% 对近视进展的控制效果位居前 3 位,而其不良反应(畏光和视近模糊)程度则与浓度相关。

(3) pH 值:因人眼组织的生理 pH 值接近中性,为满足眼部舒适性要求,低浓度硫酸阿托品滴眼液 pH 值应偏中性。但是,低浓度硫酸阿托品溶液在弱酸性环境下较为稳定,在接近中性和碱性环境下稳定性较差<sup>[10]</sup>。硫酸阿托品分子中含酯键,易水解,主要降解产物为莨菪醇和消旋莨菪酸,这些产物不具临床疗效<sup>[10]</sup>。因此制备硫酸阿托品时应寻找硫酸阿托品稳定性较好且符合滴眼液 pH 值范围的平衡点,提高其稳定性,同时减少降解反应。

(4) 渗透压:《中华人民共和国药典》规定,滴眼液应与泪液等渗<sup>[16]</sup>。泪液渗透压为 305 mOsm/L,与血液相同,与 0.9% 氯化钠溶液也相当。眼睛能耐受的渗透压范围相当于 0.8%~1.2% 氯化钠溶液。一般认为高渗滴眼液可使外眼组织失去水分,使组织干燥而产生不适感,低渗滴眼液能使外眼组织细胞胀大而产生刺激感,因此滴眼液应配成等渗溶液,避免对眼产生刺激作用。眼用溶液常用的等渗调节剂为氯化钠、硼酸、甘油等,这些等渗调节剂可单独或联合用于低浓度硫酸阿托品的制备。

(5) 抑菌剂:眼用制剂为无菌制剂,因此生产者需保证患者在合理使用期间产品的无菌状态。无菌状态须从 3 个方面进行控制,一是保证合格的生产环境,不同的工序在相应级别的洁净区中进行;二是药液除菌,由于大部分眼用制剂包材为半渗透性不耐高温材质,因此不适于最终灭菌,故首选过滤精度为 0.22 μm 的除菌过滤器除菌过滤药液后再行无菌分装;三是在处方中加入抑菌剂,保证多剂量产品在使用期间不受被细菌及微生物污染。滴眼剂中的抑菌剂包括季铵盐类、醇类、羟苯酯类和纯氯氧复合物等,常用的抑菌剂

为苯扎氯铵,其用量需符合眼用制剂 IID (inactive ingredient database) 用量标准,即不得大于 2% (W/V)。鉴于低浓度硫酸阿托品滴眼液的使用人群主要为儿童,制备中应考虑如下原则:①尽量不加抑菌剂,可制成单剂量制剂。②如必须添加抑菌剂,在安全剂量之下以及不产生配伍禁忌前提下,选择添加适宜的抑菌剂。③pH 值会影响不同类型抑菌剂的抑菌效果,应根据低浓度硫酸阿托品溶液稳定性高的 pH 值范围选择适宜的抑菌剂。

(6) 辅料的选择:国际药物辅料委员会 (International Pharmaceutical Excipients Councils, IPEC) 将辅料定义为在一个完整的药物剂型中,除活性药物或前药以外的任何物质<sup>[17]</sup>。辅料在体内不具有直接治疗作用,但可保证或者提高药物的稳定性和安全性。因此,理想状态下辅料应具有无毒、无药理作用且不与活性成分发生理化作用的特点,但目前研究证明,辅料被人体吸收后同样具有不良反应和毒性反应。儿童处于生长发育阶段,药物在儿童体内的药代动力学特征与成年人不同,不同年龄段的儿童对药物的吸收和代谢等也均不相同,由于器官和代谢系统尚未发育成熟,因此儿童的代谢能力和肾脏消除能力不足,部分辅料可能在儿童体内蓄积;儿童的血-脑屏障渗透性大于成人,导致部分辅料更易进入儿童的脑组织,引起中枢神经系统不良反应。目前,国际上辅料的安全性数据绝大部分是成人量,很少有儿童对应的安全用量。因此,对成人无害的辅料成分和浓度有可能对儿童尤其是新生儿健康造成严重危害。

在国家药品监督管理局药品审评中心 (Center for Drug Evaluation, CDE) 发布的《儿童用药 (化学药品) 药学开发指导原则 (试行)》中列举的辅料见表 1。

表 1 儿童辅料安全性风险总结表<sup>[18]</sup>

辅料名称	给药途径	潜在安全性提示
硼酸 (和硼酸盐)	所有给药途径	不建议给 18 岁以下的儿童人群使用,因为可能会影响生育能力
环糊精	所有给药途径	关于环糊精对 2 岁以下儿童影响的信息不足,因此应该根据风险获益比对每个案例进行专门判断
有机汞 (如硫柳汞、苯汞硝酸/醋酸/硼酸盐)	眼部给药	可能会导致变态反应。眼科制剂应考虑不含汞的抑菌剂,儿童用眼科制剂中不建议添加抑菌剂,尤其是新生儿用药
	局部给药	可能引起局部刺激 (如接触性皮炎) 或者皮肤变色

本专家共识呼吁,在低浓度硫酸阿托品眼用制剂制备时应谨慎考虑和评估表 1 中各类辅料的使用。

(7) 提高稳定性的方案:①通过在产品制剂处方中加入稳定剂/金属络合剂以改善其稳定性。②将低浓度硫酸阿托品长期保持在稳定性较好的 pH 条件下或制备成固体如冻干产品,使用前用复溶稀释剂溶解后得到接近生理 pH 值的低浓度硫酸阿托品滴眼液。复溶稀释剂一般是和冻干产品中的一种或几种缓冲盐成分一致的无菌溶液,使用前将两者混匀即可使用。复溶稀释剂与低浓度硫酸阿托品复溶后的滴眼液应满足《中华人民共和国药典》2020 年版眼用制剂相关要求。应对复溶稀释剂进行自身稳定性研究,同时考察复溶稀释剂与低浓度硫酸阿托品配伍混合后的稳定性,保证使用过程中的安全性和有效性。③为了长期储存的目的,在有效期内应保证药品放置于满足质量标准要求所需的储存条件下。已有研究资料表明,硫酸阿托品的药物含量随温度变化情况为一级反应,温度越高,药物含量降低幅度越大。低温保存可延长有效期,冷藏保存 212.0 d 的硫酸阿托品药物含量与室温保存 27.8 d 的含量相当<sup>[10,19-20]</sup>。为解决低浓度硫酸阿托品溶液稳定性、在碱性条件下易水解的问题,以上 3 种方法中,首选在稳定性较好的 pH 条件下制备成固体产品如冻干产品的方法,可一并解决低浓度硫酸阿托品滴眼液容易发生降解、对眼睛的刺激性过大、储存条件苛刻及有效期短等问题,从而保证低浓度硫酸阿托品眼用产品的质量,延长产品有效期。

(8) 包装材料的性能评估:低浓度硫酸阿托品滴眼液包装材料可采用低密度聚乙烯药用滴眼剂瓶或聚丙烯药用滴眼剂瓶,建议采用聚丙烯药用滴眼剂瓶,相对比较稳定。

本专家共识建议,在制备低浓度硫酸阿托品眼用制剂时应综合考虑上述方面,以制备安全性、有效性、患者依从性均良好的产品。

### 形成规范专家组成员:

#### 执笔专家

邹海东 上海市眼病防治中心 上海交通大学附属第一人民医院 国家眼部疾病临床医学研究中心 (上海)

### 参与起草并达成共识的主要专家 (按姓氏笔划排序,不分先后)

于志强 复旦大学附属眼耳鼻喉科医院  
王延东 中山大学中山眼科中心  
王菁菁 上海市眼病防治中心  
卞俊 上海长海医院

孔磊君 上海三联(集团)有限公司茂昌眼镜公司  
 吕海阳 上海中医药大学附属曙光医院  
 朱 煌 上海交通大学医学院附属新华医院  
 刘 力 上海中医药大学附属曙光医院  
 刘泉林 上海交通大学附属第一人民医院  
 李 琴 上海交通大学附属第一人民医院 上海市眼病防治中心  
 何鲜桂 上海市眼病防治中心  
 沈 阳 苏州夏翔生物医药有限公司  
 张建中 复旦大学附属中山医院  
 张俊杰 河南省立眼科医院  
 陆文铨 上海长征医院  
 陆晓彤 上海交通大学医学院附属新华医院  
 陈 军 上海市眼病防治中心  
 陈冬红 苏州夏翔生物医药有限公司  
 范国荣 上海交通大学附属第一人民医院  
 周行涛 复旦大学附属眼耳鼻喉科医院  
 周晓东 复旦大学附属金山医院  
 郑 昕 苏州夏翔生物医药有限公司  
 袁源智 复旦大学附属中山医院  
 顾纪锋 复旦大学附属眼耳鼻喉科医院  
 徐 蔚 上海市同济医院  
 黄滔敏 复旦大学附属眼耳鼻喉科医院  
 蔡蔚然 上海市眼镜行业协会  
 戴锦晖 复旦大学附属中山医院  
**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突  
**声明** 本文主要为专家意见和建议,为阿托品制剂行业和医疗服务提供指导,并非是在各种情况下都必须遵循的标准。本文内容与相关阿托品的生产和销售企业无经济利益关系

## 参考文献

- [1] Ye L, Li S, Shi Y, et al. Comparisons of atropine versus cyclopentolate cycloplegia in myopic children [J]. *Clin Exp Optom*, 2021, 104(2): 143-150. DOI: 10.1111/cxo.13128.
- [2] Upadhyay A, Beuerman RW. Biological mechanisms of atropine control of myopia [J]. *Eye Contact Lens*, 2020, 46(3): 129-135. DOI: 10.1097/ICL.0000000000000677.
- [3] Li FF, Yam JC. Low-concentration atropine eye drops for myopia progression [J]. *Asia Pac J Ophthalmol (Phila)*, 2019, 8(5): 360-365. DOI: 10.1097/APO.0000000000000256.
- [4] Yam JC, Li FF, Zhang X, et al. Two-year clinical trial of the low-concentration atropine for myopia progression (LAMP) study: phase 2 report [J]. *Ophthalmology*, 2020, 127(7): 910-919. DOI: 10.1016/j.ophtha.2019.12.011.
- [5] Chia A, Lu QS, Tan D. Five-year clinical trial on atropine for the treatment of myopia 2: myopia control with atropine 0.01% eyedrops [J]. *Ophthalmology*, 2016, 123(2): 391-399. DOI: 10.1016/j.ophtha.2015.07.004.
- [6] Morgan IG, He M. An important step forward in myopia prevention: low-dose atropine [J]. *Ophthalmology*, 2016, 123(2): 232-233. DOI: 10.1016/j.ophtha.2015.10.012.
- [7] 中华医学会眼科学分会眼视光学组, 中国医师协会眼科医师分会眼视光专业委员会. 低浓度阿托品滴眼液在儿童青少年近视防控中的应用专家共识(2022) [J]. *中华眼视光学与视觉科学杂志*, 2022, 24(6): 401-409. DOI: 10.3760/cma.j.cn115909-20220608-00235. Chinese Optometric Association of Chinese Ophthalmological Society, Optometry Committee of Chinese Ophthalmologists Association. Expert consensus on application of low-concentration atropine eye drops in the prevention and control of myopia in children and adolescents (2022) [J]. *Chin J Optom Ophthalmol Vis Sci*, 2022, 24(6): 401-409. DOI: 10.3760/cma.j.cn115909-20220608-00235.
- [8] Yam JC, Zhang XJ, Zhang Y, et al. Effect of low-concentration atropine eyedrops vs placebo on myopia incidence in children: the LAMP2 randomized clinical trial [J]. *JAMA*, 2023, 329(6): 472-481. DOI: 10.1001/jama.2022.24162.
- [9] 国家药品监督管理局. 医疗机构制剂注册管理办法(试行) [S/OL]. (2005-06-22) [2023-02-15]. <https://gkml.samr.gov.cn/nsjg/bgt/202106/t20210630331797.html>.
- [10] 陈明, 郭奉洁. 60 Co- $\gamma$  辐照条件下硫酸阿托品的稳定性研究 [J]. *军事医学*, 2018, 42(4): 295-297. DOI: 10.7644/j.issn.1674-9960.2018.04.011. Chen M, Guo FJ. Stability of atropine sulphate under irradiation of 60 Co- $\gamma$  [J]. *Mil Med Sci*, 2018, 42(4): 295-297. DOI: 10.7644/j.issn.1674-9960.2018.04.011.
- [11] Berton B, Chennell P, Yessaad M, et al. Stability of ophthalmic atropine solutions for child myopia control [J/OL]. *Pharmaceutics*, 2020, 12(8): 781 [2022-12-01]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32824572>. DOI: 10.3390/pharmaceutics12080781.
- [12] Saito J, Imaizumi H, Yamatani A. Physical, chemical, and microbiological stability study of diluted atropine eye drops [J/OL]. *J Pharm Health Care Sci*, 2019, 5: 25 [2022-12-01]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31844539>. DOI: 10.1186/s40780-019-0154-2.
- [13] 中华人民共和国卫生部. 药品生产质量管理规范(2010年修订) [S/OL]. (2010-10-19) [2023-02-15]. <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/fgwj/bmgzh/20110117120001434.html>.
- [14] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典三部 [M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2020: 23.
- [15] Ha A, Kim SJ, Shim SR, et al. Efficacy and safety of 8 atropine concentrations for myopia control in children: a network meta-analysis [J]. *Ophthalmology*, 2022, 129(3): 322-333. DOI: 10.1016/j.ophtha.2021.10.016.
- [16] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典四部 [M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2020: 7.
- [17] IPEC. Updated: IPEC glossary of terms and acronyms [EB/OL]. (2021-02-10) [2023-02-15]. <https://ipec-federation.org/glossary-of-terms/>.
- [18] 国家药品监督管理局药品审评中心. 儿童用药(化学药品)药学开发指导原则(试行) [S/OL]. (2020-12-31) [2023-02-15]. <https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/95102a5faca8fd4430d0916a24eab53>.
- [19] Wongwirawat N, Kuchonthara N, Boontanomwong S, et al. Hospital-prepared low-dose atropine eye drops for myopia progression control using atropine sulfate injection diluted in normal saline and lubricants [J/OL]. *BMC Res Notes*, 2022, 15(1): 342 [2022-12-01]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/36335388>. DOI: 10.1186/s13104-022-06240-8.
- [20] Richdale K, Tomiyama ES, Novack GD, et al. Compounding of low-concentration atropine for myopia control [J]. *Eye Contact Lens*, 2022, 48(12): 489-492. DOI: 10.1097/ICL.0000000000000932.

(收稿日期: 2023-01-20 修回日期: 2023-02-16)

(本文编辑: 尹卫靖 张宇)

