

阿托品滴眼液及其制备方法

相关申请的引用

5 本发明要求2021年09月13日在中国提交的，名称为“阿托品滴眼液及其制备方法”、申请号为202111068375.8的发明专利申请的优先权，通过引用的方式将该专利申请的全部内容并入本文。

技术领域

本发明属于医药领域，具体涉及一种阿托品滴眼液及其制备方法。

10

背景技术

阿托品（atropine）是一种天然化合物，可从颠茄或其它茄科植物中提取而得。在临床医学上，阿托品主要用来解除平滑肌痉挛、改善微循环、抑制腺体分泌、解除迷走神经对心脏的抑制等。硫酸阿托品（atropine sulfate）为阿托品的一种盐，据临床资料记载，硫酸阿托品眼用制剂的药理作用较好，对M受体有相当高的选择性，并阻断M胆碱受体，使瞳孔括约肌和睫状肌松弛，形成扩瞳机制，缓解由眼睛肿胀和炎症引起的疼痛。

多年研究证实，阿托品类眼用制剂能够让青少年儿童原本紧张的睫状肌得到舒展，并在睡眠过程中对其调节功能进行进一步恢复，有效延缓和治疗近视发展。但目前市售的阿托品眼用制剂（如美欧品、亚妥明、乐托品、USP1%等）在存储过程中易分解，有关物质（托品酸、去水阿托品、任何单一未知的有关物质及有关物质总量等）的生成将影响药物的有效性和安全性。

因此，研发一种存储稳定性好的阿托品类眼用药物，是本领域亟待解决的技术问题。

25

发明内容

发明要解决的问题

针对现有技术中存在的缺陷，本发明提供一种阿托品滴眼液，通过原料选择及处方优化，稳定性好，总杂低。

进一步地，本发明还提供一种上述阿托品滴眼液的制备方法，以此方法制备的阿托品滴眼液，稳定性好，总杂低，适于长期储存。

5 用于解决问题的方案

本发明提供一种阿托品滴眼液，包括以下组分：以质量浓度计，阿托品或其药学上可接受的盐0.10~0.20g/L，螯合剂0~1.00g/L，渗透压调节剂7.80~9.00g/L，pH调节剂和注射用水；

其中，所述pH调节剂为枸橼酸和硼砂的组合或磷酸二氢钠、磷酸氢二钠
10 和盐酸的组合，所述pH调节剂的用量为以将pH值调至4.5~5.5为准。

优选地，以质量浓度计，所述枸橼酸和硼砂的组合中，枸橼酸0.50~2.00g/L，硼砂1.00~2.00g/L；

以质量浓度计，所述磷酸二氢钠、磷酸氢二钠和盐酸的组合中，磷酸二氢钠1.49~6.00g/L，磷酸氢二钠0.43~0.88g/L，盐酸0.04~0.13g/L。

15 进一步优选地，本发明所述的阿托品滴眼液，包括以下组分：以质量浓度计，阿托品或其药学上可接受的盐0.10~0.20g/L，螯合剂0~1.00g/L，渗透压调节剂7.80~9.00g/L，枸橼酸0.50g/L，硼砂1.05g/L和注射用水。

进一步优选地，本发明所述的阿托品滴眼液，包括以下组分：以质量浓度计，阿托品或其药学上可接受的盐0.10~0.20g/L，螯合剂0~1.00g/L，渗透
20 压调节剂7.80~9.00g/L，磷酸二氢钠1.95g/L，磷酸氢二钠0.56g/L，盐酸0.076g/L和注射用水。

优选地，本发明所述的阿托品滴眼液，所述药学上可接受的盐为硫酸盐。

优选地，本发明所述的阿托品滴眼液，所述螯合剂包括依地酸二钠、依地酸钠钙和依地酸中的一种或两种以上的组合。

25 进一步优选地，本发明所述的阿托品滴眼液，所述螯合剂为依地酸二钠。

优选地，本发明所述的阿托品滴眼液，所述渗透压调节剂包括氯化钠、甘露醇和甘油中的一种或两种以上的组合；

进一步优选地，本发明所述的阿托品滴眼液，所述渗透压调节剂为氯化钠。

本发明提供一种根据本发明所述的阿托品滴眼液的制备方法，包括以下步骤：

- 5 将处方量的所述螯合剂、渗透压调节剂、pH调节剂溶解于所述注射用水中，得到溶液A；

向所述溶液A中加入处方量的所述阿托品或其药学上可接受的盐，得到溶液B；

将所述溶液B过滤，灌装，即得。

- 10 优选地，本发明所述的制备方法，所述注射用水的温度在40℃以下。

进一步优选地，本发明所述的制备方法，所述注射用水的温度为21.4~24.4℃。

优选地，本发明所述的制备方法，将所述溶液B经孔径为0.22μm的微滤膜过滤，所述微滤膜为PVDF膜。

- 15 发明的效果

本发明提供的阿托品滴眼液，通过选择特定的螯合剂、渗透压调节剂，结合pH调节剂，达到了产品稳定、杂质少的有益效果，适于长期储存。令人惊讶的是，与市售阿托品滴眼液相比，本发明提供的阿托品滴眼液经过30天的影响因素及6个月的加速试验等稳定性测试，其总杂含量明显低于市售的美欧品、亚妥明和乐托品，本发明的处方在稳定性上具有预料不到的技术效果。

20

进一步地，本发明提供的阿托品滴眼液，不含增粘剂和防腐剂，毒性低；pH值更接近中性，对眼部无刺激。

进一步地，本发明提供的阿托品滴眼液，以磷酸二氢钠、磷酸氢二钠和盐酸的组合作为pH调节剂，安全性更高，更适于儿童长期用药。

25

进一步地，本发明提供的阿托品滴眼液的制备方法，以此方法制备的阿托品滴眼液稳定性好，总杂低，适于长期储存。

具体实施方式

以下将详细说明本发明的各种示例性实施例、特征和方面。在这里专用的词“示例性”意为“用作例子、实施例或说明性”。这里作为“示例性”所说明的任何实施例不必解释为优于或好于其它实施例。

另外，为了更好地说明本发明，在下文的具体实施方式中给出了众多的具体细节。本领域技术人员应当理解，没有某些具体细节，本发明同样可以实施。在另外一些实例中，对于本领域技术人员熟知的方法、手段、器材和步骤未作详细描述，以便于凸显本发明的主旨。

10 如无特殊声明，本说明书中所使用的单位均为国际标准单位，并且本发明中出现的数值，数值范围，均应当理解为包含了工业生产中所不可避免的系统性误差。

本说明书中，使用“数值A~数值B”表示的数值范围是指包含端点数值A、B的范围。

15 本说明书中，“任选的”或“任选地”是指接下来描述的事件或情况可发生或可不发生，并且该描述包括该事件发生的情况和该事件不发生的情况。

本说明书中，使用“可以”表示的含义包括了进行某种处理以及不进行某种处理两方面的含义。

20 本说明书中，所提及的“一些具体/优选的实施方案”、“另一些具体/优选的实施方案”、“实施方案”等是指所描述的与该实施方案有关的特定要素(例如，特征、结构、性质和/或特性)包括在此处所述的至少一种实施方案中，并且可存在于其它实施方案中或者可不存在于其它实施方案中。另外，应理解，所述要素可以任何合适的方式组合在各种实施方案中。

[阿托品滴眼液]

25 本发明提供一种阿托品滴眼液，包括以下组分：以质量浓度计，阿托品或其药学上可接受的盐0.10~0.20g/L，螯合剂0~1.00g/L，渗透压调节剂7.80~9.00g/L，pH调节剂和注射用水；

其中，pH调节剂为枸橼酸和硼砂的组合或磷酸二氢钠、磷酸氢二钠和盐酸的组合，pH调节剂的用量为以将pH值调至4.5~5.5为准。

在本发明一些具体的实施方案中，以质量浓度计，上述枸橼酸和硼砂的组合中，枸橼酸0.50~2.00g/L，硼砂1.00~2.00g/L；以质量浓度计，上述磷酸二氢钠、磷酸氢二钠和盐酸的组合中，磷酸二氢钠1.49~6.00g/L，磷酸氢二钠0.43~0.88g/L，盐酸0.04~0.13g/L。

本发明提供的阿托品滴眼液，通过原料选择及处方优化，稳定性好，总杂低，适于长期保存；而且，pH值为4.5~5.5，更接近中性，对眼部无刺激。

在本发明一些优选的实施方案中，该阿托品滴眼液由下列组分组成：以质量浓度计，阿托品或其药学上可接受的盐0.10~0.20g/L，螯合剂0~1.00g/L，渗透压调节剂7.80~9.00g/L，pH调节剂和注射用水；

其中，pH调节剂为枸橼酸和硼砂的组合或磷酸二氢钠、磷酸氢二钠和盐酸的组合；以质量浓度计，枸橼酸0.50~2.00g/L，硼砂1.00~2.00g/L，磷酸二氢钠1.49~6.00g/L，磷酸氢二钠0.43~0.88g/L，盐酸0.04~0.13g/L。

本发明对上述处方进一步优化，使其不含增粘剂（例如羟丙甲纤维素(60SH)），可避免增粘剂对产品稳定性的影响；同时也不含防腐剂（如苯扎氯铵等），安全性高，毒性低。

阿托品或其药学上可接受的盐

阿托品类药物是目前最为有效预防青少年儿童近视的药物，可使原本紧张的睫状肌得到舒展，并在睡眠过程中其调节功能可得到进一步恢复。

在本发明一些具体的实施方案中，以质量浓度计，阿托品或其药学上可接受的盐0.10~0.20g/L，示例性地，其质量浓度可以为0.10g/L、0.12g/L、0.14g/L、0.15g/L、0.16g/L、0.18g/L、0.20g/L等。临床研究发现，在一定范围内，阿托品或其药学上可接受的盐的浓度越高，其预防和/或治疗近视的效果越好，但浓度过高（如1%浓度、0.5%浓度、0.1%浓度，其质量浓度分别为10g/L、5g/L、1g/L）会伴随着诸多不良反应，如散瞳作用强、眼压升高等。相比之下，低浓度滴眼液在保证具有较好的预防和/或治疗近视效果的同时，

能够把不良反应降到最低。研究发现，0.01%浓度（质量浓度为0.1g/L）阿托品滴眼液适用于儿童青少年进展性近视的矫正；0.02%浓度（质量浓度为0.2g/L）为不会产生明显不良临床症状的最高浓度。

在本发明一些优选的实施方案中，阿托品或其药学上可接受的盐的质量
5 浓度为0.10g/L或0.20g/L。

在本发明一些优选的实施方案中，药学上可接受的盐为硫酸盐（即为硫酸阿托品）。

螯合剂

考虑到阿托品滴眼液所使用的包装容器的材质可能为低密度聚乙烯，其
10 原料中含有对人体有害的金属元素；而且，在实际生产时，配液罐及生产管路均为不锈钢材质，也可能引入金属离子，微量重金属可通过氧化或其它机制催化阿托品滴眼液中活性成分分解，因此，加入螯合剂可与多种金属离子形成稳定的络合物，防止活性成分分解，使得阿托品滴眼液稳定性好，总杂低。

15 在本发明一些具体的实施方案中，螯合剂包括依地酸二钠、依地酸钠钙和依地酸中的一种或两种以上的组合。

在本发明一些优选的实施方案中，螯合剂为依地酸二钠。

在本发明一些具体的实施方案中，螯合剂的质量浓度为0~1.00g/L，示例性地，其质量浓度可以为0、0.10g/L、0.20g/L、0.40g/L、0.50g/L、0.60g/L、
20 0.80g/L、1.00g/L等。

渗透压调节剂

渗透压调节剂用于将阿托品滴眼液的渗透压控制在适宜范围内。

在本发明一些具体的实施方案中，渗透压调节剂包括氯化钠、甘露醇和甘油中的一种或两种以上的组合。

25 在本发明一些优选的实施方案中，渗透压调节剂为氯化钠，使用氯化钠的阿托品滴眼液的稳定性优于使用甘露醇或甘油。

人眼能够耐受的渗透压范围较宽，相当于0.5~1.5%w/v氯化钠溶液的渗

透压摩尔浓度。理想情况下，滴眼液应与泪液等渗，相当于0.09%w/v氯化钠溶液。考虑到阿托品滴眼液中其它盐类组分也会影响其渗透压，故应综合考察渗透压调节剂的用量。在本发明一些具体的实施方案中，渗透压调节剂的质量浓度为7.80~9.00g/L，示例性地，其质量浓度可以为7.80g/L、8.00g/L、
5 8.20g/L、8.40g/L、8.60g/L、8.80g/L、9.00g/L等。当质量浓度低于7.80g/L或高于9.00g/L时，均会导致渗透压超出人眼的耐受范围，从而引起眼部不适。

在本发明一些优选的实施方案中，渗透压调节剂的质量浓度为8.30g/L和8.70g/L。

pH调节剂

10 pH调节剂用于将阿托品滴眼液的pH值调节至4.5~5.5，使其接近中性，对眼部无刺激。阿托品或硫酸阿托品的分子结构中含有酯基，在pH值偏高时易发生水解，其水解产物为托品酸和托品醇，从而引起滴眼液质量问题。

在本发明一些具体的实施方案中，pH调节剂为枸橼酸和硼砂的组合。

在本发明另一些具体的实施方案中，pH调节剂为磷酸二氢钠、磷酸氢二
15 钠和盐酸的组合。

其中：

当pH调节剂为枸橼酸和硼砂的组合时，在本发明一些具体的实施方案中，阿托品滴眼液包括以下组分：以质量浓度计，阿托品或其药学上可接受的盐0.10~0.20g/L，螯合剂0~1.00g/L，渗透压调节剂7.80~9.00g/L，枸橼酸
20 0.50~2.00g/L，硼砂1.00~2.00g/L和注射用水。

在本发明一些优选的实施方案中，阿托品滴眼液包括以下组分：以质量浓度计，阿托品或其药学上可接受的盐0.10~0.20g/L，螯合剂0~1.00g/L，渗透压调节剂7.80~9.00g/L，枸橼酸0.50g/L，硼砂1.05g/L和注射用水。

在本发明一些更优选的实施方案中，阿托品滴眼液包括以下组分：以
25 质量浓度计，阿托品或其药学上可接受的盐0.10g/L，螯合剂1.00g/L，渗透压调节剂8.70g/L，无水枸橼酸0.50g/L，硼砂1.05g/L和注射用水。

在本发明另一些更优选的实施方案中，阿托品滴眼液包括以下组分：以

质量浓度计，阿托品或其药学上可接受的盐0.20g/L，螯合剂1.00g/L，渗透压调节剂8.70g/L，无水枸橼酸0.50g/L，硼砂1.05g/L和注射用水。

当pH调节剂为磷酸二氢钠、磷酸氢二钠和盐酸的组合时，在本发明一些具体的实施方案中，阿托品滴眼液包括以下组分：以质量浓度计，阿托品或其药学上可接受的盐0.10~0.20g/L，螯合剂0~1.00g/L，渗透压调节剂7.80~9.00g/L，磷酸二氢钠1.49~6.00g/L，磷酸氢二钠0.43~0.88g/L，盐酸0.04~0.13g/L和注射用水。

当磷酸二氢钠和磷酸氢二钠分别高于6.00g/L，0.88g/L时，会引起滴眼液中杂质含量升高；而且，此两种磷酸盐本身存在一定的渗透压，若用量较大，为了实现等渗，需调整渗透压调节剂用量，而渗透压调节剂（尤其氯化钠）对阿托品或硫酸阿托品有一定的稳定作用，可抑制托品酸增长。因此，为保证阿托品滴眼液的稳定性，需协同调节两种磷酸盐和渗透压调节剂用量，本发明的滴眼液中，磷酸二氢钠、磷酸氢二钠和渗透压调节剂的质量浓度分别为1.49~6.00g/L、0.43~0.88g/L和7.80~9.00g/L。

在本发明一些优选的实施方案中，阿托品滴眼液包括以下组分：以质量浓度计，阿托品或其药学上可接受盐0.10~0.20g/L，螯合剂0~1.00g/L，渗透压调节剂7.80~9.00g/L，磷酸二氢钠1.95g/L，磷酸氢二钠0.56g/L，盐酸0.076g/L和注射用水。

在本发明一些更优选的实施方案中，阿托品滴眼液包括以下组分：以质量浓度计，阿托品或其药学可接受的盐0.10g/L，螯合剂1.00g/L，渗透压调节剂8.30g/L，磷酸二氢钠1.95g/L，磷酸氢二钠0.56g/L，盐酸0.076g/L和注射用水。

在本发明另一些更优选的实施方案中，阿托品滴眼液包括以下组分：以质量浓度计，阿托品或其药学上可接受的盐0.20g/L，螯合剂1.00g/L，渗透压调节剂8.30g/L，磷酸二氢钠1.95g/L，磷酸氢二钠0.56g/L，盐酸0.076g/L和注射用水。

在本发明一些优选的实施方案中，阿托品滴眼液的剂量规格为0.5mL/支，

适于使用者单剂量单只给药，不存在用药污染的问题，更加安全可靠。

[制备方法]

本发明提供上述阿托品滴眼液的制备方法，包括以下步骤：

将处方量的螯合剂、渗透压调节剂、pH调节剂溶解于注射用水中，得到

5 溶液A；

向溶液A中加入处方量的阿托品或其药学可接受的盐，得到溶液B；

将溶液B过滤，灌装，即得。

以此方法所制备的阿托品滴眼液稳定性好，总杂低，适于长期储存。

配液温度影响阿托品滴眼液的稳定性，在本发明一些具体的实施方案中，
10 注射用水的温度（即配液温度）控制在40℃以下，优选为21.4~24.4℃，示例性地，其温度可以为21.4℃、22.5℃、24.4℃等。

在本发明一些具体的实施方案中，溶液A的pH值为4.99~5.01，示例性地，其pH值可以为4.99、5.00、5.01等。

在本发明一些具体的实施方案中，溶液B的pH值为4.98~5.01，示例性地，
15 其pH值可以为4.98、5.00、5.01等。

在本发明一些具体的实施方案中，将溶液B经孔径为0.22μm的微滤膜过滤。阿托品滴眼液为无菌制剂，通过微滤膜过滤的目的在于除菌，使产品符合标准。在本发明一些具体的实施方案中，微滤膜至少设置两道，除菌效果更好。

20 在本发明一些具体的实施方案中，微滤膜采用PVDF膜，若采用其它材质的微滤膜，可能会引入杂质。

上述pH调节剂为枸橼酸和硼砂的组合或磷酸二氢钠、磷酸氢二钠和盐酸的组合。

其中，当pH调节剂为枸橼酸和硼砂的组合时，“枸橼酸和硼砂的组合”
25 表示的是阿托品滴眼液中pH调节剂的溶质存在形式，在实际制备过程中，所加入的原料可以为无水枸橼酸或其水合物以及硼砂或其水合物的混合物，具体地，可以为无水枸橼酸和硼砂的混合物，也可以为枸橼酸一水合物和十水

硼砂的混合物等，其加入量是以溶质的质量浓度计。

在本发明一些更为具体的实施方案中，阿托品滴眼液的制备方法包括以下步骤：

量取适量注射用水，控制温度为21.4~22.5℃；

- 5 加入处方量的稳定剂、渗透压调节剂、无水枸橼酸和硼砂，搅拌使其溶解，搅拌速度为50~300rpm，搅拌时间为10~30min，再加入适量注射用水至预设体积，得到溶液A，此时体系pH值为4.99~5.01；

向溶液A中加入处方量的阿托品或其药学上可接受的盐，搅拌速度为50~300rpm，搅拌时间为10~30min，得到溶液B，此时体系pH值为4.7~5.3；

- 10 将溶液B经过微滤膜过滤，检验合格后，灌装，封口，即得。

- 当pH调节剂为磷酸二氢钠、磷酸氢二钠和盐酸的组合时，同理，“磷酸二氢钠、磷酸氢二钠和盐酸的组合”表示的是阿托品滴眼液中pH调节剂的溶质存在形式，在实际制备过程中，所加入的原料可以为磷酸二氢钠或其水合物、磷酸氢二钠或其水合物与盐酸的混合物，如磷酸二氢钠二水合物、磷酸氢二钠二水合物与盐酸的混合物等；其中，盐酸可以为市售浓盐酸，也可以为自行配制的其它浓度的稀盐酸。
- 15

在本发明一些更为具体的实施方案中，阿托品滴眼液的制备方法包括以下步骤：

配制0.1~1mol/L的盐酸，备用；

- 20 量取适量注射用水，控制温度为24.4℃；

加入处方量的稳定剂、渗透压调节剂、磷酸二氢钠二水合物和磷酸氢二钠二水合物，搅拌使其溶解，搅拌速度为50~300rpm，搅拌时间为10~30min，此时体系pH值为5.86~5.87，再加入配制的盐酸，调节pH值至5.00，然后再加入适量注射用水至预设体积，得到溶液A，此时体系pH值为5.00~5.01；

- 25 向溶液A中加入处方量的阿托品或其药学上可接受的盐，搅拌速度为50~300rpm，搅拌时间为10~30min，得到溶液B，此时体系pH值为5.01；

将溶液B经过微滤膜过滤，检验合格后，灌装，封口，即得。

实施例

下面将结合实施例对本发明的实施方案进行详细描述，但是本领域技术人员将会理解，下列实施例仅用于说明本发明，而不应视为限定本发明的范围。实施例中未注明具体条件者，按照常规条件或制造商建议的条件进行。

5 所用试剂或仪器未注明生产厂商者，均为可以通过市售获得的常规产品。

实施例1

本实施例提供一种阿托品滴眼液，其处方如表 1 所示：

表 1 阿托品滴眼液处方

原辅料名称	规格：0.01%	
	质量(mg)/支 (以溶质计)	质量(g)/1 L (以溶质计)
硫酸阿托品	0.05	0.10
无水枸橼酸	0.25	0.50
硼砂	0.53	1.05
依地酸二钠	0.50	1.00
氯化钠	4.35	8.70
注射用水	加至 0.5 mL	加至 1 L

本实施例提供上述阿托品滴眼液的制备方法，包括以下步骤：

- 10 (1) 量取处方量 90%的注射用水 900 mL，温度为 22.5℃；
- (2) 加入处方量的依地酸二钠、氯化钠、硼砂和无水枸橼酸，搅拌使其溶解，搅拌速度为 200 rpm，搅拌时间为 10 min，加注射用水至 1000 mL，得到溶液 A，测定体系 pH 值为 5.01；
- (3) 向溶液 A 中加入处方量的硫酸阿托品，搅拌速度为 200 rpm，搅
- 15 拌时间为 10 min，得到溶液 B，测定体系 pH 值为 4.98；
- (4) 用 0.22 μm PVDF 滤膜过滤，所得药液送分析检测硫酸阿托品含量；
- (5) 用玻璃注射器灌装 0.5 mL 药液至 1 mL 的滴眼剂瓶中，共 162 支，热熔封口，待瓶口冷却至室温后，进行检漏；其余药液密封于玻璃瓶中室温
- 20 保存。

实施例2

本实施例提供一种阿托品滴眼液，其处方如表 2 所示：

表 2 阿托品滴眼液处方

原辅料名称	规格：0.02%	
	质量(mg)/支 (以溶质计)	质量(g)/1 L (以溶质计)
硫酸阿托品	0.10	0.20
无水枸橼酸	0.25	0.50
硼砂	0.53	1.05
依地酸二钠	0.50	1.00
氯化钠	4.35	8.70
注射用水	加至 0.5 mL	加至 1 L

本实施例提供上述阿托品滴眼液的制备方法，包括以下步骤：

- (1) 量取处方量 90%的注射用水 900 mL，温度为 21.4℃；
- 5 (2) 加入处方量的依地酸二钠、氯化钠、硼砂和无水枸橼酸，搅拌使其溶解，搅拌速度为 200 rpm，搅拌时间为 10 min，加注射用水至 1000 mL，得到溶液 A，测定体系 pH 值为 4.99；
- (3) 向溶液 A 中加入处方量的硫酸阿托品，搅拌速度为 200 rpm，搅拌时间为 10 min，得到溶液 B，测定体系 pH 值为 4.98；
- 10 (4) 用 0.22 μm PVDF 滤膜过滤，所得药液送分析检测硫酸阿托品含量；
- (5) 用玻璃注射器灌装 0.5 mL 滤液至 1 mL 的滴眼剂瓶中，共 150 支，热熔封口，待瓶口冷却至室温后，进行检漏；其余药液密封于玻璃瓶中室温保存。

15 实施例3

本实施例提供一种阿托品滴眼液，其处方如表 3 所示：

表 3 阿托品滴眼液处方

原辅料名称	规格：0.01%	
	质量(mg)/支 (以溶质计)	质量(g)/1 L (以溶质计)
硫酸阿托品	0.05	0.10
磷酸二氢钠二水合物	0.98	1.95
磷酸氢二钠二水合物	0.28	0.56
依地酸二钠	0.50	1.00
氯化钠	4.15	8.30
盐酸	0.038	0.076
注射用水	加至 0.5 mL	加至 1 L

本实施例提供上述阿托品滴眼液的制备方法，包括以下步骤：

- (1) 精密量取 36%盐酸 0.9 mL，加至 100 mL 注射用水中，配制成 0.1 mol/L 的盐酸，备用；
- 5 (2) 量取处方量 90%的注射用水 900 mL，温度为 24.4℃；
- (3) 加入处方量的依地酸二钠、氯化钠、磷酸二氢钠二水合物和磷酸氢二钠二水合物，搅拌使其溶解，搅拌速度为 200 rpm，搅拌时间为 10 min，测定体系 pH 值为 5.87；
- 用 0.1 mol/L 的盐酸调节 pH 值至 5.00，加注射用水至 1000 mL，得到溶
- 10 液 A，测定体系 pH 值为 5.00；
- (4) 向溶液 A 中加入处方量的硫酸阿托品，搅拌速度为 200 rpm，搅拌时间为 10 min，得到溶液 B，测定体系 pH 值为 5.01；
- (5) 用 0.22 μm PVDF 滤膜过滤，所得药液送分析检测硫酸阿托品含量；
- 15 (6) 用玻璃注射器灌装 0.5 mL 药液至 1 mL 的滴眼剂瓶中，共 156 支，热熔封口，待瓶口冷却至室温后，进行检漏；其余药液密封于玻璃瓶中室温保存。

实施例4

本实施例提供一种阿托品滴眼液，其处方如表 4 所示：

表 4 阿托品滴眼液处方

原辅料名称	规格：0.02%	
	质量(mg)/支 (以溶质计)	质量(g)/1 L (以溶质计)
硫酸阿托品	0.10	0.20
磷酸二氢钠二水合物	0.98	1.95
磷酸氢二钠二水合物	0.28	0.56
依地酸二钠	0.50	1.00
氯化钠	4.15	8.30
盐酸	0.038	0.076
注射用水	加至 0.5 mL	加至 1 L

本实施例提供上述阿托品滴眼液的制备方法，包括以下步骤：

- (1) 精密量取 36%盐酸 0.9 mL，加至 100 mL 注射用水中，配制成 0.1 mol/L 的盐酸，备用；
- 5 (2) 量取处方量 90%的注射用水 900 mL，温度为 24.4℃；
- (3) 加入处方量的依地酸二钠、氯化钠、磷酸二氢钠二水合物和磷酸氢二钠二水合物，搅拌使其溶解，搅拌速度为 200 rpm，搅拌时间为 10 min，测定体系 pH 值为 5.86；
- 用 0.1 mol/L 的盐酸调节 pH 值至 5.00，加注射用水至 1000 mL，得到溶
- 10 液 A，测定体系 pH 值为 5.01；
- (4) 向溶液 A 中加入处方量的硫酸阿托品，搅拌速度为 200 rpm，搅拌时间为 10 min，得到溶液 B，测定体系 pH 值为 5.01；
- (5) 用 0.22 μm PVDF 滤膜过滤，所得药液送分析检测硫酸阿托品含量；
- 15 (6) 用玻璃注射器灌装 0.5 mL 滤液至 1 mL 的滴眼剂瓶中，共 104 支，热熔封口，待瓶口冷却至室温后，进行检漏；其余药液密封于玻璃瓶中室温保存。

测试例

1 阿托品滴眼液的影响因素测试

- 20 1.1 实施例 1 和实施例 2 制备的阿托品滴眼液测试

实施例 1 和实施例 2 中所采用 pH 调节剂为枸橼酸和硼砂的组合。对于该阿托品滴眼液，其影响因素测试考察了高温（40℃和 50℃）和强光照射（5000lx）条件；考虑到可能存在的运输条件，同时也进行了低温试验（4℃）和冻融试验（-18℃）的考察。其考察结果分别如表 5 和表 6 所示：

5

表 5 实施例 1 制备的阿托品滴眼液影响因素测试结果

规格：0.01%				实施例 1			
时间	pH 值	渗透压 mOsmol/kg	硫酸阿托品含量%	有关物质			
				托品酸%	去水阿托品%	最大未知单杂%	总杂%
0 天	4.98	299	101.46	ND	ND	ND	ND
40℃-5 天	4.99	301	101.78	0.043	ND	ND	0.043
40℃-10 天	5.01	305	103.20	0.087	ND	0.037	0.151
40℃-30 天	4.97	309	104.71	0.263	0.030	0.061	0.463
50℃-5 天	4.99	305	102.67	0.133	0.016	0.127	0.394
50℃-10 天	5.03	314	104.58	0.282	0.038	0.131	0.715
50℃-30 天	4.98	331	110.14	0.841	0.121	0.168	1.950
光照 5 天	5.00	302	101.14	ND	ND	0.028	0.141
光照 10 天	5.03	304	101.81	0.018	ND	0.220	0.616
光照 30 天	4.97	301	96.74	0.094	ND	1.718	4.71
低温	5.01	299	101.19	0.058	ND	ND	0.058
冻融	5.02	302	101.01	0.054	ND	ND	0.054

注：有关物质中的杂质去水阿托品，由阿托品脱水获得，具有解痉作用，毒性较大。

表 6 实施例 2 制备的阿托品滴眼液影响因素测试结果

规格：0.02%				实施例 2			
时间	pH 值	渗透压 mOsmol/kg	硫酸阿托品含量%	有关物质			
				托品酸%	去水阿托品%	最大未知单杂%	总杂%
0 天	4.98	301	100.33	ND	ND	ND	ND
40℃-5 天	4.99	302	100.93	0.044	ND	ND	0.044
40℃-10 天	5.00	306	101.90	0.084	ND	0.01	0.094
40℃-30 天	4.96	315	103.27	0.264	0.030	0.027	0.321
50℃-5 天	4.99	307	101.91	0.139	0.018	0.068	0.291
50℃-10 天	5.01	312	103.20	0.282	0.039	0.066	0.472
50℃-30 天	4.98	328	108.27	0.819	0.115	0.087	1.371
光照 5 天	4.99	301	100.40	ND	ND	0.027	0.027
光照 10 天	5.00	304	100.85	0.013	ND	0.188	0.315
光照 30 天	4.96	305	98.45	0.061	ND	1.264	2.728
低温	5.00	302	100.10	0.053	ND	ND	0.053
冻融	4.97	302	100.36	0.052	ND	0.040	0.092

根据表 5 和表 6 的测试结果可知，随着时间增加，本发明提供的阿托品滴眼液在高温 40℃和 50℃条件下，硫酸阿托品含量均呈上升趋势，50℃时较 40℃更为明显，这是由于本发明提供的阿托品滴眼液所使用的内包材为半

10

渗透性容器，具有失水性，从而导致滴眼液中硫酸阿托品含量升高。本发明提供的滴眼液在高温 50℃ 及强光照射条件下，托品酸和去水阿托品增长趋势显著。因此，本发明提供的阿托品滴眼液在存储和运输过程中，应避免高温和强光照射。

5 1.2 实施例 3 和实施例 4 制备的阿托品滴眼液测试

实施例 3 和实施例 4 所采用的 pH 调节剂为磷酸二氢钠、磷酸氢二钠和盐酸的组合。对于该阿托品滴眼液，其影响因素试验考察了高温（40℃ 和 50℃）和强光照射（5000lx）条件；考虑到可能存在的运输条件，同时也进行了低温试验（4℃）和冻融试验（-18℃）的考察。其考察结果分别如表 7 和表 8 所示：

10

表 7 实施例 3 制备的阿托品滴眼液影响因素测试结果

规格：0.01%				实施例 3			
时间	pH 值	渗透压 mOsmol/kg	硫酸阿托品含量%	有关物质			
				托品酸%	去水阿托品%	最大未知单杂%	总杂%
0 天	5.01	304	101.41	ND	ND	ND	ND
40℃-5 天	5.04	308	101.84	0.044	ND	ND	0.044
40℃-10 天	5.08	310	103.21	0.094	ND	0.033	0.172
40℃-30 天	5.01	319	106.44	0.284	0.030	0.051	0.506
50℃-5 天	5.05	314	102.42	0.135	0.018	0.108	0.451
50℃-10 天	5.05	319	105.04	0.305	0.043	0.144	1.056
50℃-30 天	5.02	338	111.79	0.874	0.130	0.158	1.965
光照 5 天	5.04	308	101.42	ND	ND	ND	ND
光照 10 天	5.08	309	102.41	0.014	ND	0.064	0.415
光照 30 天	5.00	308	100.29	0.074	ND	1.868	3.966
低温	5.02	304	102.76	0.062	ND	ND	0.062
冻融	5.00	304	103.55	0.058	ND	ND	0.058

表 8 实施例 4 制备的阿托品滴眼液影响因素试验结果

规格：0.02%				实施例 4			
时间	pH 值	渗透压 mOsmol/kg	硫酸阿托品含量%	有关物质			
				托品酸%	去水阿托品%	最大未知单杂%	总杂%
0 天	5.01	301	99.62	ND	ND	ND	ND
40℃-5 天	5.02	308	100.90	0.039	ND	ND	0.039
40℃-10 天	5.05	312	101.43	0.089	0.011	ND	0.100
40℃-30 天	5.00	313	103.77	0.266	0.032	0.025	0.352
50℃-5 天	5.00	308	100.32	0.113	0.033	0.049	0.227
50℃-10 天	5.06	314	102.55	0.239	0.036	0.079	0.523
50℃-30 天	4.98	338	108.88	0.794	0.121	0.076	1.273
光照 5 天	5.01	307	100.53	ND	ND	ND	ND
光照 10 天	5.05	306	100.62	0.011	ND	0.093	0.124
光照 30 天	4.98	305	100.21	0.095	ND	0.733	1.754
低温	5.00	302	101.15	0.060	ND	ND	0.056
冻融	5.00	302	101.23	0.064	ND	ND	0.064

根据表 7 和表 8 的测试结果可知，随着时间增加，本发明提供的阿托品滴眼液在高温 40℃ 和 50℃ 条件下，硫酸阿托品含量均呈上升趋势，50℃ 时较 40℃ 更为明显，这是由于本发明提供的阿托品滴眼液所使用的内包材为半渗透性容器，具有失水性，从而导致滴眼液中硫酸阿托品含量升高。本发明提供的滴眼液在高温 50℃ 及强光照射条件下，托品酸和去水阿托品增长趋势显著。因此，本发明提供的阿托品滴眼液在贮存和运输过程中，应避免高温和强光照射。

2 自制滴眼液与市售滴眼液的稳定性数据对比

表 9 自制滴眼液与市售滴眼液的影响因素高温数据对比

样品		时间	有关物质（面积归一化）			
			托品酸%	去水阿托品%	最大未知单杂%	总杂%
自制滴眼液	自制样品 1	0 天	ND	ND	ND	ND
		40℃-5 天	0.082	ND	0.029	0.111
		40℃-10 天	0.165	ND	0.036	0.236
		40℃-30 天	0.468	0.057	0.076	0.795
	自制样品 2	0 天	ND	ND	ND	ND
		40℃-5 天	0.085	ND	ND	0.085
		40℃-10 天	0.168	ND	0.036	0.230
		40℃-30 天	0.499	0.059	0.060	0.725
	自制样品 3	0 天	ND	ND	ND	ND
		40℃-5 天	0.087	0.022	0.026	0.136
		40℃-10 天	0.159	ND	0.024	0.183
		40℃-30 天	0.490	0.063	0.082	0.837
	自制样品 4	0 天	ND	ND	ND	ND
		40℃-5 天	0.086	ND	ND	0.086
		40℃-10 天	0.181	ND	0.032	0.256
		40℃-30 天	0.536	0.059	0.078	0.781
	自制样品 5	0 天	ND	ND	ND	ND
		40℃-5 天	0.078	ND	ND	0.078
		40℃-10 天	0.148	0.031	ND	0.179
		40℃-30 天	0.439	0.055	0.036	0.593
市售滴眼液	美欧品	0 天	0.061	0.117	0.241	1.132
		40℃-30 天	0.505	0.170	0.240	1.676
	亚妥明	0 天	0.238	0.072	10.05	12.634
		40℃-5 天	0.305	0.057	6.158	8.698
		40℃-10 天	0.331	0.061	3.742	6.246
		40℃-30 天	0.464	0.084	0.506	2.974
	乐托品	0 天	1.341	0.089	0.264	2.073
		40℃-5 天	1.585	0.086	0.231	2.321
		40℃-10 天	1.766	0.090	0.206	2.376
		40℃-30 天	2.495	0.135	0.193	3.437

注：本表格中，自制样品 1 与实施例 1 处方一致，批量为 100mL；自制样品 2 为实施例 1 所制备的阿托品滴眼液；自制样品 3 与实施例 3 处方一致，批量为 100mL；自制样品 4 为实施例 3 所制备的阿托品滴眼液；自制样品 5 与实施例 3 处方一致，批量为 500mL。

5 根据测试结果可知，对于自制滴眼液，无论是本发明提供的何种处方，经高温长期（40℃-30 天）存放后，其稳定性无显著差异，总杂含量（0.593%-0.837%）明显少于市售的美欧品（1.676%）、亚妥明（2.974%）和乐托品（3.437%），均低于市售制剂。

表 10 自制滴眼液与市售滴眼液的影响因素强光照射数据对比

样品		时间	有关物质（面积归一化）			
			托品酸%	去水阿托品%	最大未知单杂%	总杂%
自制滴眼液	自制样品 1	0 天	ND	ND	ND	ND
		光照-5 天	ND	ND	0.027	0.139
		光照-10 天	0.034	ND	0.214	0.618
		光照-30 天	0.185	ND	1.687	4.767
	自制样品 2	0 天	ND	ND	ND	ND
		光照-5 天	ND	ND	ND	ND
		光照-10 天	0.027	ND	0.193	0.417
		光照-30 天	0.146	ND	1.424	3.556
	自制样品 3	0 天	ND	ND	ND	ND
		光照-5 天	ND	ND	0.067	0.067
		光照-10 天	ND	ND	0.153	0.394
		光照-30 天	0.153	ND	1.121	3.505
市售滴眼液	美欧品	0 天	0.061	0.117	0.241	1.132
		光照-30 天	0.115	0.103	13.217	15.884
	亚妥明	0 天	0.238	0.072	10.05	12.634
		光照-5 天	0.242	0.049	9.582	16.082
		光照-10 天	0.239	0.048	9.108	17.314
		光照-30 天	0.236	0.059	7.222	17.866
	乐托品	0 天	1.341	0.089	0.264	2.073
		光照-5 天	1.354	0.067	4.691	7.199
		光照-10 天	1.346	0.069	6.335	9.085
		光照-30 天	1.435	0.070	7.699	11.638

注：本表格中，自制样品 1 为实施例 1 所制备的阿托品滴眼液；自制样品 2 为实施例 3 所制备的阿托品滴眼液；自制样品 3 与实施例 3 处方一致，批量为 500mL。

根据测试结果可知，与市售滴眼液相比，本发明的自制滴眼液所产生未知杂质少，而且，该未知杂质是由于所用的光照稳定箱留样环境复杂导致，其总杂仍低于市售制剂，本发明的自制滴眼液应避光保存。

表 11 自制滴眼液与市售滴眼液的加速试验（40℃，25%RH）数据对比

样品		时间	有关物质（面积归一化）			
			托品酸%	去水阿托品%	最大未知单杂%	总杂%
自制滴眼液	自制样品 1	0 天	ND	ND	ND	ND
		加速 1 月	0.428	0.045	0.025	0.498
		加速 2 月	0.870	0.081	0.024	0.997
		加速 3 月	1.361	0.163	0.037	1.611
		加速 6 月	1.726	0.199	0.079	2.120
	自制样品 2	0 天	ND	ND	ND	ND
		加速 1 月	0.494	0.055	0.039	0.613
		加速 2 月	0.963	0.094	0.040	1.144
		加速 3 月	1.495	0.190	0.073	1.805
		加速 6 月	1.808	0.220	0.112	2.261
市售滴眼液	美欧品	0 天	0.061	0.117	0.241	1.132
		加速 1 月	0.480	0.167	0.291	2.061
		加速 2 月	0.869	0.244	0.245	2.603
		加速 3 月	1.283	0.262	0.641	3.917
		加速 6 月	2.411	0.413	0.173	5.000
	乐托品	0 天	1.341	0.089	0.264	2.073
		加速 1 月	2.475	0.125	0.372	3.461
		加速 2 月	3.606	0.186	0.271	4.477
		加速 3 月	4.587	0.229	0.215	5.354
		加速 6 月	8.753	0.473	0.513	9.953

注 1：本表格中，托品酸和去水阿托品的数据均未经过校正因子处理；

注 2：本表格中，自制样品 1 与实施例 1 中处方一致，批量为 100mL；自制样品 2 与实施例 3 中处方一致，批量为 100mL。

5 根据表 11 中加速试验数据可知，在加速 3 个月时自制滴眼液的托品酸略高于市售滴眼液—美欧品，其原因为：美欧品的 pH 值为 4.7，自制滴眼液的 pH 值更接近 5.0，而托品酸受 pH 值影响较大，因此自制滴眼液的托品酸会略高一些。托品酸是阿托品的水解产物，且是体内代谢产物，在美国药典 1%规格硫酸阿托品滴眼液的质量标准中，托品酸限度为 7.0%，因此自制滴眼液的托品酸不会对安全性产生影响。但在加速 6 个月时，相比于自制滴眼液，市售滴眼液托品酸的含量显著增加。在整个考察周期内，自制滴眼液的托品酸、去水阿托品和最大未知单杂含量仍保持在较低水平，产生的杂质少，且总杂低于市售滴眼液，稳定性更好。

3 增粘剂对产品杂质的影响

15 在处方中添加增粘剂，考察增粘剂对产品稳定性的影响。考虑到产品产生杂质可能是 pH 调节剂和增粘剂共同作用的结果，本发明进一步通过改变

pH 调节剂用量，综合考察增粘剂对产品稳定性的影响。样品处方组成及实验结果见表 12~表 13。

表 12 添加增粘剂羟丙甲纤维素的阿托品滴眼液处方

处方组成	处方 1 质量(g)/1L (以溶质计)	处方 2 质量(g)/1L (以溶质计)	处方 3 质量(g)/1L (以溶质计)	处方 4 质量(g)/1L (以溶质计)
硫酸阿托品（民生）	0.10	0.10	0.10	0.10
磷酸二氢钠二水合物	9.60	2.70	/	/
磷酸氢二钠二水合物	1.50	0.40	/	/
硼酸	/	/	14.70	4.30
依地酸二钠	1.00	1.00	1.00	1.00
氯化钠	9.00	9.00	9.00	9.00
羟丙甲纤维素（60SH）	5.00	5.00	5.00	5.00
注射用水	加至 100 mL	加至 100mL	加至 100mL	加至 100mL
pH 值	5.0	5.0	5.0	5.0

上述处方的配制方法可以按照实施例 1-2 的配制方法制备。具体地，按

5 照实施例 1 的配制方法制备对应的产品。

表 13 添加增粘剂对产品稳定性的影响

产品 (以处方 编号标识)	时间	有关物质 (面积归一化法)			
		托品酸 (%)	去水阿托品 (%)	最大未知单 杂 (%)	总杂 (%)
处方 1	0 天	0.077	0.129	0.021	0.227
处方 2		0.074	0.073	0.020	0.165
处方 3		0.074	0.068	/	0.142
处方 4		0.074	0.115	0.062	0.211
处方 1	40℃-5 天	0.126	0.086	0.104	0.573
处方 2		0.160	0.093	0.287	0.890
处方 3		0.178	0.106	0.316	0.973
处方 4		0.161	0.144	0.232	1.008
处方 1	40℃-10 天	0.334	0.199	0.139	1.139
处方 2		0.214	0.168	2.541	5.397
处方 3		0.441	0.196	2.789	6.101
处方 4		0.226	0.172	2.966	6.153
处方 1	40℃-30 天	0.817	0.252	1.261	3.521
处方 2		0.539	0.152	0.522	2.222
处方 3		0.932	0.148	0.542	2.729
处方 4		0.498	0.196	1.612	3.849

综合表 12 和表 13 可知，处方 1-4 均添加了增粘剂，对应的产品经高温长期（40℃，30 天）存放后，稳定性均变差。其中，处方 1 和处方 2 均添加磷酸盐和增粘剂，处方 3 和处方 4 均添加硼酸和增粘剂，产品稳定性无显著差异，这说明，产品稳定性变差的原因并不在于添加磷酸盐或硼酸；处方 1 和处方 2 的磷酸盐浓度不同，产品稳定性无显著差异，这说明，产品稳定性变差的原因并不在于磷酸盐浓度不同；处方 3 和处方 4 的硼酸浓度不同，产品稳定性无显著差异，这说明，产品稳定性的原因并不在于硼酸浓度不同。

综上，添加增粘剂羟丙甲纤维素会使产品的稳定性变差，杂质变多。本发明提供的阿托品滴眼液，通过原料选择及处方优化，不含增粘剂，稳定性好，总杂低，适于长期保存。

4 磷酸盐浓度的考察

将磷酸盐浓度减半，考察其对样品稳定性的影响。样品处方组成及实验结果见表 14~表 15。

表 14 不同磷酸盐浓度的阿托品滴眼液处方

处方组成	规格：0.01%	
	处方 1 质量(g)/1L（以溶质计）	处方 2 质量(g)/1L（以溶质计）
硫酸阿托品	0.10	0.10
磷酸二氢钠二水合物	7.80	3.90
磷酸氢二钠二水合物	2.20	1.10
氯化钠	9.00	9.00
盐酸	适量	适量
注射用水	加至 100 mL	加至 100 mL
pH 值	5.0	5.0

表 15 不同磷酸盐浓度的考察结果—影响因素试验（40℃）

产品 （以处方编号标识）	时间	有关物质（面积归一化法）			
		托品酸 （%）	去水阿托 品（%）	最大未知 单杂（%）	总杂 （%）
处方 1	0 天	0.106	0.127	ND	0.233
处方 2		0.106	0.115	0.025	0.247
处方 1	40℃-5 天	0.192	0.137	0.04	0.465
处方 2		0.171	0.127	0.077	0.475
处方 1	40℃-10 天	0.319	0.168	0.089	0.837
处方 2		0.272	0.15	0.134	0.857
处方 1	40℃-30 天	0.718	0.236	0.238	1.356
处方 2		0.589	0.206	0.245	1.268

5 根据表 15 实验结果可知，托品酸的增长受磷酸盐浓度的影响，磷酸盐浓度低时，托品酸增长相对较慢，这个结果是出人预料的。同时，最大未知单杂增长相对较快，总杂也会出现增长，以此看，阿托品滴眼液中，磷酸盐的浓度应控制在稍高水平。但考虑到磷酸盐本身也存在一定渗透压，如果磷酸盐用量较大的话，为了达到等渗，还需调整氯化钠用量；而氯化钠对硫酸阿托品的稳定性也有一定的影响。因此，从保证阿托品滴眼液稳定性和渗透压角度考虑，需协同调节两种磷酸盐和氯化钠的用量。

10

5 氯化钠浓度的考察

本发明分别将磷酸二氢钠、磷酸氢二钠的质量浓度初步定为 1.95g/L、0.56g/L，在此条件下考察氯化钠用量对渗透压的影响。配制包含不同氯化钠浓度的空白辅料溶液，并测定样品渗透压。样品处方及渗透压结果见表 16。

表 16 不同氯化钠浓度的空白辅料溶液处方和渗透压结果

处方组成	处方 1 质量(g)/1 L (以溶质计)	处方 2 质量(g)/1 L (以溶质计)	处方 3 质量(g)/1 L (以溶质计)	处方 4 质量(g)/1 L (以溶质计)	处方 5 质量(g)/1 L (以溶质计)
磷酸二氢钠二水合物	1.95	1.95	1.95	1.95	1.95
磷酸氢二钠二水合物	0.56	0.56	0.56	0.56	0.56
氯化钠	7.80	8.10	8.30	8.50	9.00
依地酸二钠	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00
注射用水	100mL	100mL	100mL	100mL	100mL
渗透压 (mOsmol/kg)	283	294	298	306	309

5 基于滴眼液与泪液等渗的规定，本发明选择渗透压范围为 280~320mOsmol/kg，此时对应的氯化钠用量为 7.80~9.00g/L。结合已有市售制剂的渗透压，将本发明阿托品滴眼液的渗透压初步定为 300mOsmol/kg 左右，此时对应的氯化钠用量为 8.30g/L，以此展开氯化钠浓度对稳定性影响的考察。

10 按调整氯化钠用量后的处方制备样品，考察样品的稳定性情况。样品处方组成及实验结果见表 17~表 18。

表 17 不同氯化钠浓度的阿托品滴眼液处方

处方组成	处方 1 质量(g)/1 L (以溶质计)	处方 2 质量(g)/1 L (以溶质计)
硫酸阿托品（自制）	0.10	0.10
磷酸二氢钠二水合物	1.95	1.95
磷酸氢二钠二水合物	0.56	0.56
氯化钠	9.00	8.30
依地酸二钠	1.00	1.00
盐酸	0.076	0.076
注射用水	100 mL	100 mL
pH 值	5.0	5.0

表 18 渗透压调节剂用量的考察结果—影响因素试验（40℃）

产品（以处方 编号标识）	时间	有关物质（面积归一化法）			
		托品酸（%）	去水阿托品 （%）	最大未知单杂 （%）	总杂（%）
处方 1	0 天	ND	ND	ND	0
处方 2		ND	ND	ND	0
处方 1	40℃-5 天	0.093	ND	ND	0.093
处方 2		0.087	0.022	0.026	0.136
处方 1	40℃-10 天	0.189	ND	0.029	0.218
处方 2		0.159	ND	0.024	0.183
处方 1	40℃-30 天	0.587	0.053	0.066	0.759
处方 2		0.490	0.063	0.082	0.837

根据影响因素试验结果可知，氯化钠用量从 9.00g/L 调整到 8.30g/L，并未对样品稳定性造成影响，这说明，在保证产品稳定性的情况下，进一步减少氯化钠的使用量，可提高阿托品滴眼液的安全性和整体质量。

5 综合上述可知，为保证阿托品滴眼液的稳定性，需协同调节两种磷酸盐和渗透压调节剂用量。按照上述方式考察得出，本发明的滴眼液中，磷酸二氢钠、磷酸氢二钠和氯化钠的质量浓度分别为 1.49~6.00g/L、0.43~0.88g/L 和 7.80~9.00g/L；并且，本发明经进一步筛选，当磷酸二氢钠、磷酸氢二钠和氯化钠的质量浓度分别为 1.95g/L、0.56g/L、8.30g/L 时，滴眼液的稳定性
10 更好。

 以上已经描述了本公开的各实施例，上述说明是示例性的，并非穷尽性的，并且也不限于所披露的各实施例。在不偏离所说明的各实施例的范围和精神的情况下，对于本技术领域的普通技术人员来说许多修改和变更都是显而易见的。本文中所用术语的选择，旨在最好地解释各实施例的原理、实际
15 应用或对市场中的技术的改进，或者使本技术领域的其它普通技术人员能理解本文披露的各实施例。

权 利 要 求 书

1.一种阿托品滴眼液，其特征在于，包括以下组分：以质量浓度计，阿托品或其药学上可接受的盐0.10~0.20g/L，螯合剂0~1.00g/L，渗透压调节剂7.80~9.00g/L，pH调节剂和注射用水；

其中，所述pH调节剂为枸橼酸和硼砂的组合或磷酸二氢钠、磷酸氢二钠和盐酸的组合，所述pH调节剂的用量为以将pH值调至4.5~5.5为准。

2.根据权利要求1所述的阿托品滴眼液，其特征在于，以质量浓度计，所述枸橼酸和硼砂的组合中，枸橼酸0.50~2.00g/L，硼砂1.00~2.00g/L；

以质量浓度计，所述磷酸二氢钠、磷酸氢二钠和盐酸的组合中，磷酸二氢钠1.49~6.00g/L，磷酸氢二钠0.43~0.88g/L，盐酸0.04~0.13g/L。

3.根据权利要求2所述的阿托品滴眼液，其特征在于，包括以下组分：以质量浓度计，阿托品或其药学上可接受的盐0.10~0.20g/L，螯合剂0~1.00g/L，渗透压调节剂7.80~9.00g/L，枸橼酸0.50g/L，硼砂1.05g/L和注射用水。

4.根据权利要求2所述的阿托品滴眼液，其特征在于，包括以下组分：以质量浓度计，阿托品或其药学上可接受的盐0.10~0.20g/L，螯合剂0~1.00g/L，渗透压调节剂7.80~9.00g/L，磷酸二氢钠1.95g/L，磷酸氢二钠0.56g/L，盐酸0.076g/L和注射用水。

5.根据权利要求1至4中任一项所述的阿托品滴眼液，其特征在于，所述药学上可接受的盐为硫酸盐。

6.根据权利要求1至4中任一项所述的阿托品滴眼液，其特征在于，所述螯合剂包括依地酸二钠、依地酸钠钙和依地酸中的一种或两种以上的组合，优选为依地酸二钠。

7.根据权利要求1至4中任一项所述的阿托品滴眼液，其特征在于，所述渗透压调节剂包括氯化钠、甘露醇和甘油中的一种或两种以上的组合，优选为氯化钠。

8.一种根据权利要求1至7中任一项所述的阿托品滴眼液的制备方法，其特征在于，包括以下步骤：

将处方量的所述螯合剂、渗透压调节剂、pH调节剂溶解于所述注射用水

中，得到溶液A；

向所述溶液A中加入处方量的所述阿托品或其药学上可接受的盐，得到溶液B；

将所述溶液B过滤，灌装，即得。

- 5 9.根据权利要求8所述的制备方法，其特征在于，所述注射用水的温度控制在40℃以下，优选为21.4~24.4℃。

10.根据权利要求8或9所述的制备方法，其特征在于，将所述溶液B经孔径为0.22μm的微滤膜过滤，所述微滤膜为PVDF膜。