

一种用于预防或治疗眼科疾病的滴眼剂组合物及其制备方法

相关申请的交叉引用

本发明要求于 2021 年 6 月 2 日提交的申请号为 202110614105.6 的专利申请的优先权，其全部内容通过引用并入本文。

技术领域

本发明属于眼科药物制剂领域，更具体地，本发明通常涉及一种用于预防或治疗眼科疾病的滴眼剂组合物及其制备方法。

背景技术

近年来由于社会环境的变化，生活节奏的加快、视频终端的普及以及学习和工作压力逐渐增大，用眼过度造成视力疲劳进而导致近视的患者呈日趋增多的趋势，特别是青少年近视发病率增长尤其突出。据中国卫生部、教育部联合调查显示，目前中国学生近视发病率接近 60%，仅次于日本，居世界第 2 位；患者人数超过六千万，居世界之首，因近视致盲者达 30 万人。西方国家的近视发病率也在不断上升。

目前的治疗方法主要有保健疗法和西医疗法。目前西医疗法主要采用阿托品类药物，经过新加坡、美国等国的专家学者多年的临床研究证实，阿托品类药物是目前最为有效的防治青少年儿童近视的药物。硫酸阿托品滴眼液在 1960 年在 FDA 批准上市，USP，1%，规格有 2ml: 20mg、5ml: 50mg 和 15ml: 150mg，适用症为睫状肌麻痹；散瞳；弱视的治疗。新加坡有 0.01%规格的硫酸阿托品滴眼液用于治疗儿童和青少年近视。

然而，目前的硫酸阿托品滴眼液存在如下缺点：（1）药物浓度过高对眼部瞬时作用用量过大，导致阿托品对眼睛的副作用比较大，药物安全性无法保证；而药物浓度过低而对眼部瞬时作用量过少，则见效慢，药效差甚至没效果，导致阿托品类药物滴眼液的应用范围受限的弊端。（2）硫酸阿托品属于酯类药物，

在水溶液中易分解，药物组合物在储存过程中易水解失效。当水溶液中没有可以稳定氢氧根离子的元素存在时，硫酸阿托品容易受到氢氧根离子的影响，因而断键、降解形成颠茄酚及托品酸等有关物质。或者，氢氧根离子容易与硫酸阿托品的椅式结构产生键结，形成 6-羟基莨菪碱及 7-羟基莨菪碱等有关物质。因此硫酸阿托品水溶液是一种对于缓冲系统非常敏感的活性成分，当缓冲体系产生细微差异，就有可能造成硫酸阿托品严重降解，导致药物失去活性，导致药物而无法发挥药物之疗效。即，目前上市的滴眼液中均存在稳定性风险。

发明内容

本发明的目的在于克服现有技术中的阿托品类药物溶液在长期储存中可能出现的水解失效问题，提供一种新型的用于预防或治疗眼科疾病的滴眼剂组合物。

为了实现上述目的，一方面，本发明提供了一种用于预防或治疗眼科疾病的滴眼剂组合物，所述滴眼剂组合物包含：(a) 包含阿托品或其药学上可接受的盐的冻干制剂；以及 (b) 复溶稀释剂，其中，所述冻干制剂和所述复溶稀释剂是分开的。也就是说，本发明的滴眼剂组合物的特征在于由单独的或分开的所述冻干制剂和所述复溶稀释剂两部分组成。

首先，对于所述冻干制剂，其包含作为活性组分的阿托品或其药学上可接受的盐。根据本发明，所述药学上可接受的盐可以为药学上可接受的酸加成盐，所述药学上可接受的酸加成盐是指能够保留游离碱的有效性而无其它副作用的、与无机酸或有机酸所形成的盐。

具体地，无机酸盐可以包括但不限于盐酸盐、氢溴酸盐、硫酸盐、硝酸盐、磷酸盐等；有机酸盐可以包括但不限于甲酸盐、乙酸盐、2,2-二氯乙酸盐、三氟乙酸盐、丙酸盐、己酸盐、辛酸盐、癸酸盐、十一碳烯酸盐、乙醇酸盐、葡萄糖酸盐、乳酸盐、癸二酸盐、己二酸盐、戊二酸盐、丙二酸盐、草酸盐、马来酸盐、琥珀酸盐、富马酸盐、酒石酸盐、柠檬酸盐、棕榈酸盐、硬脂酸盐、油酸盐、肉桂酸盐、月桂酸盐、苹果酸盐、谷氨酸盐、焦谷氨酸盐、天冬氨酸盐、苯甲酸盐、甲磺酸盐、苯磺酸盐、对甲苯磺酸盐、海藻酸盐、抗坏血酸盐、水杨酸盐、4-氨基水杨酸盐、萘二磺酸盐等。这些盐可通过本专业已知的方法制备。

在一个优选的实施方式中，所述药学上可接受的盐可以为硫酸盐，即所述阿托品的药学上可接受的盐为阿托品硫酸盐，或称为硫酸阿托品。

进一步地，阿托品或其药学上可接受的盐作为该滴眼剂组合物的活性成分，如上所述，药物浓度过高对眼部瞬时作用用量过大，导致阿托品对眼睛的副作用比较大，药物安全性无法保证；而药物浓度过低而对眼部瞬时作用量过少，则见效慢，药效差甚至没效果。因此，在一个优选的实施方式中，所述阿托品或其药学上可接受的盐的浓度可以为 0.001-2% (w/v)，优选为 0.01-0.5% (w/v)，更优选为 0.01-0.08% (w/v)，例如 0.02%、0.03%、0.04%、0.05%、0.06% 或 0.07% 等，单位为 kg/L。如无其他特别说明，本说明书中的所有浓度百分比数的单位均为 w/v (kg/L)，即所述组分在单位体积的相应制剂中的重量。特别地，对于所述冻干制剂而言，该百分比数表示所述组分相对于所述冻干制剂在冻干之前的单位体积的重量。

除了作为活性成分阿托品或其药学上可接受的盐之外，所述冻干制剂还可以包含缓冲盐体系、骨架剂和稳定剂中的一种或几种。

在一个优选的实施方式中，所述缓冲盐体系可以具体地选自枸橼酸盐缓冲体系和磷酸盐缓冲体系中的一种或几种，优选为枸橼酸盐缓冲体系，更优选地，所述缓冲盐的浓度为 0.01-1%（例如 0.05%、0.1%、0.2% 或 0.5% 等）。其中，所述枸橼酸盐缓冲体系可以为包括无水枸橼酸和/或二水枸橼酸钠的枸橼酸盐缓冲体系。

在另一个优选的实施方式中，所述骨架剂可以具体地选自甘露醇、山梨醇、氯化钠和蔗糖中的一种或几种，优选为甘露醇，更优选地，所述骨架剂的浓度可以为 1-4%（例如 1.5%、2%、2.5% 或 3% 等）。

在另一个优选的实施方式中，所述稳定剂可以具体地选自山梨醇和甘露醇中的一种或几种，优选为山梨醇，更优选地，所述稳定剂的浓度可以为 0.05-1%（例如 0.1%、0.2%、0.5% 或 0.8% 等）。

其次，对于所述复溶稀释剂，所述复溶稀释剂可以包含缓冲盐体系、渗透压调节剂、螯合剂和抑菌剂中的一种或多种。

在一个优选的实施方式中，所述缓冲盐体系可以具体地选自纯化水、磷酸

盐缓冲体系和枸橼酸盐缓冲体系中的一种或几种，优选地为枸橼酸盐缓冲体系，更优选地，所述缓冲盐的浓度可以为 0.01-1%（例如 0.02%、0.05%、0.1%、0.2% 或 0.5%等）。

在另一个优选的实施方式中，所述渗透压调节剂可以具体地选自甘露醇、氯化钠、葡萄糖、磷酸盐缓冲液和硼砂中的一种或几种，优选地为甘露醇，更优选地，所述渗透压调节剂的浓度可以为 1-4%（例如 1.5%、2%、2.5%或 3%等）。

在另一个优选的实施方式中，所述螯合剂可以具体地为依地酸二钠，优选地，所述螯合剂的浓度可以为 0.01%-0.03%（例如 0.015%、0.02%或 0.025%等）。

在另一个优选的实施方式中，所述抑菌剂可以具体地选自苯扎氯铵、羟苯乙酯、苯扎氯铵、苯扎溴铵和聚季铵盐-1 中的一种或几种，优选地为苯扎氯铵，更优选地，所述抑菌剂的浓度为 0.005-0.1%（例如 0.01%、0.02%或 0.05%等）。

应当理解的是，在本发明的冻干制剂和复溶稀释剂中除了活性成分的上述作为添加剂的其他试剂可以根据实际情况和本领域技术人员的常规知识而单独、任选或互换地设置在冻干制剂和/或复溶稀释剂中。除了上述具体提及的组分或化合物外，根据实际需要，本发明的滴眼剂组合物还可以包括其他药学上可接受的赋形剂、载体或稀释剂等。

对于本发明的滴眼剂组合物的 pH 而言，所述冻干制剂和所述复溶稀释剂可以独立地具有 5.0-6.4 的 pH，更优选地，所述 pH 可以为 5.5 左右，以使本发明的滴眼剂组合物具有合适的 pH 值。

在另一方面，本发明还提供了制备上述滴眼剂组合物的方法，具体地，所述方法包括以下步骤：（a）使所述冻干制剂中的缓冲盐体系与阿托品或其药学上可接受的盐，以及任选地骨架剂和稳定剂中的一种或多种接触，并冻干，以得到所述冻干制剂；以及（b）使所述复溶稀释剂中的缓冲盐体系与任选地渗透压调节剂、螯合剂和抑菌剂中的一种或多种接触，以得到所述复溶稀释剂。

更具体地，所述步骤（a）可以例如包括：（1）称取缓冲盐至专用容器中并在搅拌下配制成溶液（例如具有 10-25mM 的浓度），（2）依次加入甘露醇、山梨醇，溶解后再加入硫酸阿托品，调节 pH（例如至 5.0-6.4）并定容，（3）除菌过滤，（4）灌装以及（5）冻干等。所述步骤（b）可以例如包括：（1）称取缓

冲盐至专用容器中并在搅拌下配置成溶液（例如具有 10-25mM 的浓度），（2）依次加入甘露醇、依地酸二钠、苯扎氯铵溶液搅拌使完全溶解，调节 pH（例如至 5.0-6.4）并定容，（3）除菌过滤以及（4）灌装等。其中，所述调节 pH 可以通过加入酸性溶液 HCl 或碱性溶液 NaOH 的方式来进行；并且所述定容可以包括通过加入水、例如灭菌注射用水的方式来定容至预定体积。

在另一方面，本发明还提供了一种用于预防或治疗眼科疾病的试剂盒，其特征在于，所述试剂盒包含：（a）包含阿托品或其药学上可接受的盐的冻干制剂；（b）复溶稀释剂；以及任选地，（c）使用说明书，其中，所述冻干制剂和所述复溶稀释剂是分开的。

在另一方面，本发明还提供了有效量的上述滴眼剂组合物在制备用于治疗眼科疾病的滴眼剂中的用途，其特征在于，所述制备包括使所述冻干制剂和所述复溶稀释剂混合。

更具体地，在本发明的一个实施方式中，所述眼科疾病可以选自睫状肌麻痹、散瞳、弱视、近视或其组合，特别是儿童和青少年近视。

经过本发明人的研究发现，由于本发明的滴眼剂组合物采用冻干制剂和复溶稀释剂两部分组成，从而降低了阿托品类药物以溶液形式在长期储存过程中的失水降解的风险，即保证了样品长期储存过程中的稳定性。

具体实施方式

以下对本发明的具体实施方式进行详细说明。应当理解的是，此处所描述的具体实施方式仅用于说明和解释本发明，并不用于限制本发明。

在本文中所披露的范围的端点和任何值都不限于该精确的范围或值，这些范围或值应当理解为包含接近这些范围或值的值。对于数值范围来说，各个范围的端点值之间、各个范围的端点值和单独的点值之间，以及单独的点值之间可以彼此组合而得到一个或多个新的数值范围，这些数值范围应被视为在本文中具体公开。

以下由特定的具体实施例说明本发明的实施方式，熟悉此技术的人士可由本说明书所揭露的内容轻易地了解本发明的其他优点及功效，显然，所描述的

实施例是本发明一部分实施例，而不是全部的实施例。基于本发明中的实施例，本领域普通技术人员在没有做出创造性劳动前提下所获得的所有其他实施例，都属于本发明保护的范围。

在以下实施例中，采用如下表所示的稳定性标准来测定冻干制剂、复溶稀释剂和复溶后滴眼液的稳定性，从而判断本发明的制剂的稳定性结果。

冻干制剂稳定性标准：

检测项目	方法	可接受标准 ^a
性状	目视	白色至类白色块状物，无可见污染物
pH	USP<791>	报告结果
		5.9±0.5
复溶时间	目视	不得过 30 秒
鉴别	企业 HPLC 法	供试品溶液主峰与对照品溶液主峰 保留时间一致
渗透压摩尔浓度	USP<785>	报告结果
含量（硫酸阿托品）	企业 HPLC 法	90.0%~110.0%
		97.0%~103.0%
有关物质	企业 HPLC 法	报告结果
水分	USP<921>	报告结果
		不得过 1.0%
无菌	USP<71>	应无菌

稀释剂稳定性标准：

检测项目	方法	可接受标准 ^a
性状	目视	无色澄明溶液，无可见微粒
渗透压摩尔浓度	USP<785>	230-270mOsm/kg
pH	USP<791>	5.7-6.1
		5.9±0.5

含量（苯扎氯铵）	企业 HPLC 法	80.0%-120.0%
含量（依地酸二钠）	企业 HPLC 法	80.0%-120.0%
无菌	USP<71>	应无菌
不溶性微粒	USP<789>	应符合规定

滴眼液稳定性标准：

检测项目	方法	可接受标准
性状	目视	无色澄清溶液，基本无可见微粒
pH	USP<791>	5.7-6.1
渗透压	USP<785>	280-320mOsm/kg
含量（硫酸阿托品）	企业 HPLC 法	90.0%-110.0%
有关物质	企业 HPLC 法	报告结果
含量（苯扎氯铵）	企业 HPLC 法	80.0%-120.0%
含量（依地酸二钠）	企业 HPLC 法	80.0%-120.0%
不溶性微粒	USP<789>	≥10μm 的微粒不得过 50 粒/mL
		≥25μm 的微粒不得过 5 粒/mL
		≥50μm 的微粒不得过 2 粒/mL
复溶时间	目视	复溶 30 秒后基本无可见异物

实施例 1

冻干制剂配方：

处方	处方 R1	处方 R2
缓冲液	20mM 枸橼酸盐缓冲溶液	20mM 枸橼酸盐缓冲溶液
甘露醇	3%	4%
山梨醇	0%	1%
硫酸阿托品	0.08%	0.08%

按上述配方配制冻干制剂，6 个月后稳定性结果依然满足要求，表明该两个配方均能满足稳定性要求。

实施例 2

复溶稀释剂配方

处方	处方 R1	处方 R2
缓冲液	枸橼酸盐缓冲溶液	枸橼酸盐缓冲溶液
甘露醇	4%	4%
山梨醇	1%	1%
硫酸阿托品	0.08 %	0.08%
复溶稀释剂	10mM 磷酸钠缓冲液	10mM 枸橼酸盐缓冲液

按上述配方配制复溶稀释剂，并调节 pH 至 6.0，稳定性数据表明稳定性期间内，两种缓冲体系中样品稳定性均较好。

实施例 3

处方中苯扎氯铵浓度的确定

采用抑菌效力检查（AET）验证硫酸阿托品滴眼液中苯扎氯铵（BAK）的添加浓度。用含有 100ppm、80ppm、50ppm、25ppm 或 0ppm 的 BAK 浓度的 8ml 复溶稀释剂使冻干制剂复溶后，以得到不同苯扎氯铵浓度的硫酸阿托品滴眼液（0.01%）。结果表明，除 0ppm 外的所有试验浓度，抑菌效力检查结果均符合规定。

BAK 浓度	美国药典方法	欧洲药典方法 标准 A&B	中国药典方法 标准 A&B
0ppm	失败	失败	失败
25ppm	通过	通过	通过
50ppm	通过	通过	通过
80ppm	通过	通过	通过
100ppm	通过	通过	通过

根据中国药典的判定标准，当处方中苯扎氯铵的浓度大于 70ppm 时，能更

有效地保证长期放置过程中符合抑菌效力“A”的标准要求。

实施例 4

滴眼剂组合物

1、冻干制剂和复溶稀释剂的配方如下表：

冻干制剂	
硫酸阿托品	0.08%
无水枸橼酸	0.074%
二水枸橼酸钠	0.49%
甘露醇	4%
山梨醇	1%
1.0M HCl 或 1.0M NaOH	适量，调节 pH 至 5.9
灭菌注射用水	定量至体积
复溶稀释剂	
一水枸橼酸	0.037%
二水枸橼酸钠	0.243%
甘露醇	3.8 %
依地酸二钠	0.025%
苯扎氯铵	0.01%
1.0M HCl 或 1.0M NaOH	适量，调节 pH 至 5.9
注射用水	定量至体积

2、工艺流程：

冻干制剂的制备：（1）称取缓冲盐，加入至合适的容器中，加入注射用水，搅拌 20min 至完全溶解，调节 pH，加注射用水定容。（2）称取一定量的缓冲液至配制容器中依次加入其它辅料，溶液目视检查后，加入硫酸阿托品，搅拌溶解，调节 pH 溶液至目标值。

复溶稀释剂的制备：（1）称取缓冲盐，加入至合适的容器中，加入注射用水，搅拌至完全溶解，（2）再依次加入其它辅料搅拌使溶解，（3）调 pH 定容。

3、稳定性结果

依据以上稳定性标准及检测结果，冻干制剂和复溶稀释剂在 $25^{\circ}\text{C}\pm 2^{\circ}\text{C}/60\% \text{RH}\pm 5\% \text{RH}$ 条件下放置 12 个月， $40^{\circ}\text{C}\pm 2^{\circ}\text{C}/75\% \text{RH}\pm 5\% \text{RH}$ 条件下放置 6 个月，稳定性结果均良好。复溶后滴眼液在 $25^{\circ}\text{C}/60\% \text{RH}$ 条件下放置 8 周，稳定性结果良好。

由上述实施例 1-4 的结果可以看出，本发明所提供的滴眼剂组合物稳定性良

好。即，将单独的阿托品滴眼液制备成冻干制剂能够有效地解决其作为溶液剂稳定性差的问题。

以上详细描述了本发明的优选实施方式，但是，本发明并不限于上述实施方式中的具体细节，在本发明的技术构思范围内，可以对本发明的技术方案进行多种简单变型，这些简单变型均属于本发明的保护范围。

另外需要说明的是，在上述具体实施方式中所描述的各个具体技术特征，在不矛盾的情况下，可以通过任何合适的方式进行组合，为了避免不必要的重复，本发明对各种可能的组合方式不再另行说明。

此外，本发明的各种不同的实施方式之间也可以进行任意组合，只要其不违背本发明的思想，其同样应当视为本发明所公开的内容。

权 利 要 求 书

1、一种用于预防或治疗眼科疾病的滴眼剂组合物，其特征在于，所述滴眼剂组合物包含：

(a) 包含阿托品或其药学上可接受的盐的冻干制剂；以及

(b) 复溶稀释剂，

其中，所述冻干制剂和所述复溶稀释剂是分开的。

2、根据权利要求1所述的滴眼剂组合物，其中，所述阿托品的药学上可接受的盐为硫酸阿托品。

3、根据权利要求1所述的滴眼剂组合物，其中，所述阿托品或其药学上可接受的盐的浓度为0.001-2%，优选为0.01-0.5%，更优选为0.01-0.08%。

4、根据权利要求1所述的滴眼剂组合物，所述滴眼剂组合物的pH为5.0-6.4。

5、根据权利要求1所述的滴眼剂组合物，其中，所述冻干制剂还包含缓冲盐体系、骨架剂和稳定剂中的一种或几种。

6、根据权利要求5所述的滴眼剂组合物，其中，所述缓冲盐体系选自枸橼酸盐缓冲体系和磷酸盐缓冲体系中的一种或几种，优选为枸橼酸盐缓冲体系，更优选地，所述缓冲盐的浓度为0.01-1%。

7、根据权利要求5所述的滴眼剂组合物，其中，所述骨架剂选自甘露醇、山梨醇、氯化钠和蔗糖中的一种或几种，优选为甘露醇，更优选地，所述骨架剂的浓度为1-4%。

8、根据权利要求5所述的滴眼剂组合物，其中，所述稳定剂选自山梨醇和甘露醇中的一种或几种，优选为山梨醇，更优选地所述稳定剂的浓度为0.05-1%。

9、根据权利要求1所述的滴眼剂组合物，其中，所述复溶稀释剂包含缓冲盐体系、渗透压调节剂、螯合剂和抑菌剂中的一种或多种。

10、根据权利要求9所述的滴眼剂组合物，其中，所述缓冲盐体系选自纯化水、磷酸盐缓冲体系和枸橼酸盐缓冲体系中的一种或几种，优选地为枸橼酸盐缓冲体系，更优选地，所述缓冲盐的浓度为0.01-1%。

11、根据权利要求 9 所述的滴眼剂组合物，其中，所述渗透压调节剂选自甘露醇、氯化钠、葡萄糖、磷酸盐缓冲液和硼砂中的一种或几种，优选地为甘露醇，更优选地，所述渗透压调节剂的浓度为 1-4%。

12、根据权利要求 9 所述的滴眼剂组合物，其中，所述螯合剂为依地酸二钠，优选地，所述螯合剂的浓度为 0.01%-0.03%。

13、根据权利要求 9 所述的滴眼剂组合物，其中，所述抑菌剂选自苯扎氯铵、羟苯乙酯、苯扎氯铵、苯扎溴铵和聚季铵盐-1 中的一种或几种，优选地为苯扎氯铵，更优选地，所述抑菌剂的浓度为 0.005-0.1%。

14、一种制备根据权利要求 1-13 中任一项所述的滴眼剂组合物的方法，其特征在于，所述方法包括以下步骤：

(a) 使所述冻干制剂中的缓冲盐体系与阿托品或其药学上可接受的盐，以及任选地骨架剂和稳定剂中的一种或多种接触，并冻干，以得到所述冻干制剂；以及

(b) 使所述复溶稀释剂中的缓冲盐体系与任选地渗透压调节剂、螯合剂和抑菌剂中的一种或多种接触，以得到所述复溶稀释剂。

15、根据权利要求 14 所述的方法，其中，步骤 (a) 和 (b) 还各自独立地包括：在所述接触完成后，调节混合液的 pH 至 5.0-6.4。

16、一种用于预防或治疗眼科疾病的试剂盒，其特征在于，所述试剂盒包含：

(a) 包含阿托品或其药学上可接受的盐的冻干制剂；

(b) 复溶稀释剂；以及

任选地，(c) 使用说明书，

其中，所述冻干制剂和所述复溶稀释剂是分开的。

17、有效量的根据权利要求 1-13 中任一项所述的滴眼剂组合物在制备用于治疗眼科疾病的滴眼剂中的用途，其特征在于，所述制备包括使所述冻干制剂和所述复溶稀释剂混合。

18、根据权利要求 17 所述的用途，其中，所述眼科疾病选自睫状肌麻痹、

散瞳、弱视、近视或其组合，特别是儿童和青少年近视。