



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公告本

(11)證書號數：TW I880087 B

(45)公告日：中華民國 114 (2025) 年 04 月 11 日

(21)申請案號：111118660 (22)申請日：中華民國 111 (2022) 年 05 月 19 日

(51)Int. Cl. : *A61K31/46 (2006.01)* *A61K9/19 (2006.01)*
A61K9/08 (2006.01) *A61K47/12 (2006.01)*
A61K47/04 (2006.01) *A61K47/26 (2006.01)*
A61P27/02 (2006.01) *A61P27/10 (2006.01)*

(30)優先權：2021/06/02 中國大陸 202110614105.6

(71)申請人：大陸商蘇州歐康維視生物科技有限公司(中國大陸)OCUMENSION THERAPEUTICS
(SUZHOU) CO., LTD. (CN)
中國大陸

(72)發明人：劉 曄 LIU, YE (CA)

(74)代理人：黃柏璋

(56)參考文獻：
US 20200138801A1 US 20210128546A1

審查人員：吳祖漢

申請專利範圍項數：26 項 圖式數：1 共 18 頁

(54)名稱

用於預防或治療眼科疾病的滴眼劑組合物及其製備方法

(57)摘要

本發明提供了一種用於預防或治療眼科疾病的滴眼劑組合物，其中，所述滴眼劑組合物包含：
(a) 包含阿托品或其藥學上可接受的鹽的凍乾製劑；以及 (b) 複溶稀釋劑，其中，所述凍乾製劑和所述複溶稀釋劑是分開的。由於本發明的滴眼劑組合物採用凍乾製劑和複溶稀釋劑兩部分組成，從而降低了阿托品類藥物以溶液形式在長期儲存過程中降解的風險，即保證了樣品長期儲存過程中的穩定性。

The invention provides an eye drop composition for preventing or treating ophthalmic diseases, wherein the eye drop composition comprises (a) a freeze-dried preparation containing atropine or its pharmaceutically acceptable salts and (b) a redissolving diluent, wherein the freeze-dried preparation and the redissolving diluent are separated. The eye drop composition provided by the invention is composed of the freeze-dried preparation and the redissolving diluent, so that the risk that atropine drugs in a solution form are degraded in a long-term storage process is reduced, namely the stability of a sample in the long-term storage process is guaranteed.



I880087

【發明摘要】

【中文發明名稱】用於預防或治療眼科疾病的滴眼劑組合物及其製備方法

【英文發明名稱】Eye drop composition for preventing or treating ophthalmic

diseases and preparation method thereof

【中文】本發明提供了一種用於預防或治療眼科疾病的滴眼劑組合物，其中，所述滴眼劑組合物包含：（a）包含阿托品或其藥學上可接受的鹽的凍乾製劑；以及（b）複溶稀釋劑，其中，所述凍乾製劑和所述複溶稀釋劑是分開的。由於本發明的滴眼劑組合物採用凍乾製劑和複溶稀釋劑兩部分組成，從而降低了阿托品類藥物以溶液形式在長期儲存過程中降解的風險，即保證了樣品長期儲存過程中的穩定性。

【英文】The invention provides an eye drop composition for preventing or treating ophthalmic diseases, wherein the eye drop composition comprises (a) a freeze-dried preparation containing atropine or its pharmaceutically acceptable salts and (b) a redissolving diluent, wherein the freeze-dried preparation and the redissolving diluent are separated. The eye drop composition provided by the invention is composed of the freeze-dried preparation and the redissolving diluent, so that the risk that atropine drugs in a solution form are degraded in a long-term storage process is reduced, namely the stability of a sample in the long-term storage process is guaranteed.

【指定代表圖】無

【代表圖之符號簡單說明】

無

【發明說明書】

【中文發明名稱】用於預防或治療眼科疾病的滴眼劑組合物及其製備方法

【技術領域】

【0001】本發明屬於眼科藥物製劑領域，更具體地，本發明通常涉及一種用於預防或治療眼科疾病的滴眼劑組合物及其製備方法。

【先前技術】

【0002】近年來由於社會環境的變化，生活節奏的加快、視頻終端的普及以及學習和工作壓力逐漸增大，用眼過度造成視力疲勞進而導致近視的患者呈日趨增多的趨勢，特別是青少年近視發病率增長尤其突出。據中國衛生部、教育部聯合調查顯示，目前中國學生近視發病率接近60%，僅次於日本，居世界第2位；患者人數超過六千萬，居世界之首，因近視致盲者達30萬人。西方國家的近視發病率也在不斷上升。

【0003】目前的治療方法主要有保健療法和西醫療法。目前西醫療法主要採用阿托品類藥物，經過新加坡、美國等國的專家學者多年的臨床研究證實，阿托品類藥物是目前最為有效的防治青少年兒童近視的藥物。硫酸阿托品滴眼液在1960年在FDA批准上市，USP，1%，規格有2ml：20mg、5ml：50mg和15ml：150mg，適用症為睫狀肌麻痺；散瞳；弱視的治療。新加坡有0.01%規格的硫酸阿托品滴眼液用於治療兒童和青少年近視。

【0004】然而，目前的硫酸阿托品滴眼液存在如下缺點：（1）藥物濃度過高對眼部暫態作用用量過大，導致阿托品對眼睛的副作用比較大，藥物安全性無法保證；而藥物濃度過低而對眼部暫態作用量過少，則見效慢，藥效差甚至沒效果，導致阿托品類藥物滴眼液的應用範圍受限的弊端。（2）硫酸阿托品屬於酯類藥

第1頁，共 12 頁(發明說明書)

物，在水溶液中易分解，藥物組合物在儲存過程中易水解失效。當水溶液中沒有可以穩定氫氧根離子的元素存在時，硫酸阿托品容易受到氫氧根離子的影響，因而斷鍵、降解形成顛茄酚及托品酸等有關物質。或者，氫氧根離子容易與硫酸阿托品的椅式結構產生鍵結，形成6-羥基莨菪碱及7-羥基莨菪碱等有關物質。因此硫酸阿托品水溶液是一種對於緩衝系統非常敏感的活性成分，當緩衝體系產生細微差異，就有可能造成硫酸阿托品嚴重降解，導致藥物失去活性，導致藥物而無法發揮藥物之療效。即，目前上市的滴眼液中均存在穩定性風險。

【發明內容】

【0005】本發明的目的在於克服現有技術中的阿托品類藥物溶液在長期儲存中可能出現的水解失效問題，提供一種新型的用於預防或治療眼科疾病的滴眼劑組合物。

【0006】為了實現上述目的，一方面，本發明提供了一種用於預防或治療眼科疾病的滴眼劑組合物，所述滴眼劑組合物包含：(a) 包含阿托品或其藥學上可接受的鹽的凍乾製劑；以及(b) 複溶稀釋劑，其中，所述凍乾製劑和所述複溶稀釋劑是分開的。也就是說，本發明的滴眼劑組合物的特徵在於由單獨的或分開的所述凍乾製劑和所述複溶稀釋劑兩部分組成。

【0007】首先，對於所述凍乾製劑，其包含作為活性組分的阿托品或其藥學上可接受的鹽。根據本發明，所述藥學上可接受的鹽可以為藥學上可接受的酸加成鹽，所述藥學上可接受的酸加成鹽是指能夠保留游離域的有效性而無其它副作用的、與無機酸或有機酸所形成的鹽。

【0008】具體地，無機酸鹽可以包括但不限於鹽酸鹽、氫溴酸鹽、硫酸鹽、硝酸鹽、磷酸鹽等；有機酸鹽可以包括但不限於甲酸鹽、乙酸鹽、2,2-二氯乙酸鹽、

三氟乙酸鹽、丙酸鹽、己酸鹽、辛酸鹽、癸酸鹽、十一碳烯酸鹽、乙醇酸鹽、葡萄糖酸鹽、乳酸鹽、癸二酸鹽、己二酸鹽、戊二酸鹽、丙二酸鹽、草酸鹽、馬來酸鹽、琥珀酸鹽、富馬酸鹽、酒石酸鹽、檸檬酸鹽、棕櫚酸鹽、硬脂酸鹽、油酸鹽、肉桂酸鹽、月桂酸鹽、蘋果酸鹽、谷氨酸鹽、焦谷氨酸鹽、天冬氨酸鹽、苯甲酸鹽、甲磺酸鹽、苯磺酸鹽、對甲苯磺酸鹽、海藻酸鹽、抗壞血酸鹽、水楊酸鹽、4-氨基水楊酸鹽、萘二磺酸鹽等。這些鹽可通過本專業已知的方法製備。在一個優選的實施方式中，所述藥學上可接受的鹽可以為硫酸鹽，即所述阿托品的藥學上可接受的鹽為阿托品硫酸鹽，或稱為硫酸阿托品。

【0009】進一步地，阿托品或其藥學上可接受的鹽作為該滴眼劑組合物的活性成分，如上所述，藥物濃度過高對眼部暫態作用用量過大，導致阿托品對眼睛的副作用比較大，藥物安全性無法保證；而藥物濃度過低而對眼部暫態作用量過少，則見效慢，藥效差甚至沒效果。因此，在一個優選的實施方式中，所述阿托品或其藥學上可接受的鹽的濃度可以為 0.001-2% (w/v)，優選為 0.01-0.5% (w/v)，更優選為 0.01-0.08% (w/v)，例如 0.02%、0.03%、0.04%、0.05%、0.06% 或 0.07% 等，單位為 kg/L。如無其他特別說明，本說明書中的所有濃度百分比數的單位均為 w/v (kg/L)，即所述組分在單位體積的相應製劑中的重量。特別地，對於所述凍乾製劑而言，該百分比數表示所述組分相對於所述凍乾製劑在凍乾之前的單位體積的重量。

【0010】除了作為活性成分的阿托品或其藥學上可接受的鹽之外，所述凍乾製劑還可以包含緩衝鹽體系、骨架劑和穩定劑中的一種或幾種。

【0011】在一個優選的實施方式中，所述緩衝鹽體系可以具體地選自枸橼酸鹽緩衝體系和磷酸鹽緩衝體系中的一種或幾種，優選為枸橼酸鹽緩衝體系，更優選地，所述緩衝鹽的濃度可以為 0.01-1%（例如 0.05%、0.1%、0.2%或 0.5%等）。其中，所述枸橼酸鹽緩衝體系可以為包括無水枸橼酸和/或二水枸橼酸鈉的枸橼酸鹽緩衝體系。

【0012】在另一個優選的實施方式中，所述骨架劑可以具體地選自甘露醇、山梨醇、氯化鈉和蔗糖中的一種或幾種，優選為甘露醇，更優選地，所述骨架劑的濃度可以為 1-4%（例如 1.5%、2%、2.5%或 3%等）。

【0013】在另一個優選的實施方式中，所述穩定劑可以具體地選自山梨醇和甘露醇中的一種或幾種，優選為山梨醇，更優選地，所述穩定劑的濃度可以為 0.05-1%（例如 0.1%、0.2%、0.5%或 0.8%等）。

【0014】其次，對於所述複溶稀釋劑，所述複溶稀釋劑可以包含緩衝鹽體系、滲透壓調節劑、螯合劑和抑菌劑中的一種或多種。

【0015】在一個優選的實施方式中，所述緩衝鹽體系可以具體地選自純化水、磷酸鹽緩衝體系和枸橼酸鹽緩衝體系中的一種或幾種，優選地為枸橼酸鹽緩衝體系，更優選地，所述緩衝鹽的濃度可以為 0.01-1%（例如 0.02%、0.05%、0.1%、0.2%或 0.5%等）。

【0016】在另一個優選的實施方式中，所述滲透壓調節劑可以具體地選自甘露醇、氯化鈉、葡萄糖、磷酸鹽緩衝液和硼砂中的一種或幾種，優選地為甘露醇，更優選地，所述滲透壓調節劑的濃度可以為 1-4%（例如 1.5%、2%、2.5%或 3%等）。

【0017】在另一個優選的實施方式中，所述螯合劑可以具體地為依地酸二鈉，優選地，所述螯合劑的濃度可以為 0.01%-0.03%（例如 0.015%、0.02%或 0.025% 等）。

【0018】在另一個優選的實施方式中，所述抑菌劑可以具體地選自苯紮氯銨、羥苯乙酯、苯紮氯銨、苯紮溴銨和聚季銨鹽-1 中的一種或幾種，優選地為苯紮氯銨，更優選地，所述抑菌劑的濃度為 0.005-0.1%（例如 0.01%、0.02%或 0.05% 等）。

【0019】應當理解的是，在本發明的凍乾製劑和複溶稀釋劑中除了活性成分的上述作為添加劑的其他試劑可以根據實際情況和本領域技術人員的常規知識而單獨、任選或互換地設置在凍乾製劑和/或複溶稀釋劑中。除了上述具體提及的組分或化合物外，根據實際需要，本發明的滴眼劑組合物還可以包括其他藥學上可接受的賦形劑、載體或稀釋劑等。

【0020】對於本發明的滴眼劑組合物的 pH 而言，所述凍乾製劑和所述複溶稀釋劑可以獨立地具有 5.0-6.4 的 pH，更優選地，所述 pH 可以為 5.5 左右，以使本發明的滴眼劑組合物具有合適的 pH 值。

【0021】在另一方面，本發明還提供了製備上述滴眼劑組合物的方法，具體地，所述方法包括以下步驟：（a）使所述凍乾製劑中的緩衝鹽體系與阿托品或其藥學上可接受的鹽，以及任選地骨架劑和穩定劑中的一種或多種接觸，並凍乾，以得到所述凍乾製劑；以及（b）使所述複溶稀釋劑中的緩衝鹽體系與任選地滲透壓調節劑、螯合劑和抑菌劑中的一種或多種接觸，以得到所述複溶稀釋劑。

【0022】更具體地，所述步驟（a）可以例如包括：（1）稱取緩衝鹽至專用容器中並在攪拌下配製成溶液（例如具有 10-25mM 的濃度），（2）依次加入甘露醇、山梨醇，溶解後再加入硫酸阿托品，調節 pH（例如至 5.0-6.4）並定容，（3）除菌過濾，（4）灌裝以及（5）凍乾等。所述步驟（b）可以例如包括：（1）稱取緩衝鹽至專用容器中並在攪拌下配置成溶液（例如具有 10-25mM 的濃度），（2）依次加入甘露醇、依地酸二鈉、苯紮氯銨溶液攪拌使完全溶解，調節 pH（例如至 5.0-6.4）並定容，（3）除菌過濾以及（4）灌裝等。其中，所述調節 pH 可以通過加入酸性溶液 HCl 或鹼性溶液 NaOH 的方式來進行；並且所述定容可以包括通過加入水、例如滅菌注射用水的方式來定容至預定體積。

【0023】在另一方面，本發明還提供了一種用於預防或治療眼科疾病的試劑盒，其中，所述試劑盒包含：（a）包含阿托品或其藥學上可接受的鹽的凍乾製劑；（b）複溶稀釋劑；以及任選地，（c）使用說明書，其中，所述凍乾製劑和所述複溶稀釋劑是分開的。

【0024】在另一方面，本發明還提供了有效量的上述滴眼劑組合物在製備用於治療眼科疾病的滴眼劑中的用途，其中，所述製備包括使所述凍乾製劑和所述複溶稀釋劑混合。

【0025】更具體地，在本發明的一個實施方式中，所述眼科疾病可以選自睫狀肌麻痺、散瞳、弱視、近視或其組合，特別是兒童和青少年近視。

【0026】經過本發明人的研究發現，由於本發明的滴眼劑組合物採用凍乾製劑和複溶稀釋劑兩部分組成，從而降低了阿托品類藥物以溶液形式在長期儲存過程中的失水降解的風險，即保證了樣品長期儲存過程中的穩定性。

【圖式簡單說明】**【0027】** 無**【實施方式】**

【0028】 以下對本發明的具體實施方式進行詳細說明。應當理解的是，此處所描述的具體實施方式僅用於說明和解釋本發明，並不用於限制本發明。

【0029】 在本文中所披露的範圍的端點和任何值都不限於該精確的範圍或值，這些範圍或值應當理解為包含接近這些範圍或值的值。對於數值範圍來說，各個範圍的端點值之間、各個範圍的端點值和單獨的點值之間，以及單獨的點值之間可以彼此組合而得到一個或多個新的數值範圍，這些數值範圍應被視為在本文中具體公開。

【0030】 以下由特定的具體實施例說明本發明的實施方式，熟悉此技術的人士可由本說明書所揭露的內容輕易地瞭解本發明的其他優點及功效，顯然，所描述的實施例是本發明一部分實施例，而不是全部的實施例。基於本發明中的實施例，本領域普通技術人員在沒有做出創造性勞動前提下所獲得的所有其他實施例，都屬於本發明保護的範圍。

【0031】 在以下實施例中，採用如下表所示的穩定性標準來測定凍乾製劑、複溶稀釋劑和複溶後滴眼液的穩定性，從而判斷本發明的製劑的穩定性結果。

【0032】 凍乾製劑穩定性標準：

【0033】

檢測項目	方法	可接受標準 a
性狀	目視	白色至類白色塊狀物，無可見污染物
pH	USP<791>	報告結果
		5.9±0.5
複溶時間	目視	不得過 30 秒
鑒別	企業 HPLC 法	供試品溶液主峰與對照品溶液主峰保留時間一致
滲透壓摩爾濃度	USP<785>	報告結果
含量（硫酸阿托品）	企業 HPLC 法	90.0%~110.0%
		97.0%~103.0%
有關物質	企業 HPLC 法	報告結果
水分	USP<921>	報告結果
		不得過 1.0%
無菌	USP<71>	應無菌

【0034】稀釋劑穩定性標準：

【0035】

檢測項目	方法	可接受標準 a
性狀	目視	無色澄明溶液，無可見微粒
滲透壓摩爾濃度	USP<785>	230-270mOsm/kg
pH	USP<791>	5.7-6.1
		5.9±0.5
含量（苯紮氯銨）	企業 HPLC 法	80.0%-120.0%
含量（依地酸二鈉）	企業 HPLC 法	80.0%-120.0%
無菌	USP<71>	應無菌
不溶性微粒	USP<789>	應符合規定

【0036】滴眼液穩定性標準：

【0037】

檢測項目	方法	可接受標準
性狀	目視	無色澄明溶液，基本無可見微粒
pH	USP<791>	5.7-6.1
滲透壓	USP<785>	280-320mOsm/kg
含量（硫酸阿托品）	企業 HPLC 法	90.0%-110.0%
有關物質	企業 HPLC 法	報告結果
含量（苯紮氯銨）	企業 HPLC 法	80.0%-120.0%
含量（依地酸二鈉）	企業 HPLC 法	80.0%-120.0%
不溶性微粒	USP<789>	≥10μm 的微粒不得過 50 粒/mL
		≥25μm 的微粒不得過 5 粒/mL
		≥50μm 的微粒不得過 2 粒/mL
複溶時間	目視	複溶 30 秒後基本無可見異物

【0038】 實施例 1

【0039】 凍乾製劑配方：

【0040】

處方	處方 R1	處方 R2
緩衝液	20mM 枸橼酸鹽緩衝溶液	20mM 枸橼酸鹽緩衝溶液
甘露醇	3%	4%
山梨醇	0%	1%
硫酸阿托品	0.08%	0.08%

【0041】 按上述配方配製凍乾製劑，6 個月後穩定性結果依然滿足要求，表明該兩個配方均能滿足穩定性要求。

【0042】 實施例 2

【0043】 複溶稀釋劑配方：

【0044】

處方	處方 R1	處方 R2
緩衝液	枸橼酸鹽緩衝溶液	枸橼酸鹽緩衝溶液
甘露醇	4%	4%
山梨醇	1%	1%
硫酸阿托品	0.08 %	0.08%
複溶稀釋劑	10mM 磷酸鈉緩衝液	10mM 枸橼酸鹽緩衝液

【0045】按上述配方配製複溶稀釋劑，並調節 pH 至 6.0，穩定性資料表明穩定性期間內，兩種緩衝體系中樣品穩定性均較好。

【0046】實施例 3

【0047】處方中苯紮氯銨濃度的確定

【0048】採用抑菌效力檢查（AET）驗證硫酸阿托品滴眼液中苯紮氯銨（BAK）的添加濃度。用含有 100ppm、80ppm、50ppm、25ppm 或 0ppm 的 BAK 濃度的 8ml 複溶稀釋劑使凍乾製劑複溶後，以得到不同苯紮氯銨濃度的硫酸阿托品滴眼液（0.01%）。結果表明，除 0ppm 外的所有試驗濃度，抑菌效力檢查結果均符合規定。

【0049】

BAK 濃度	美國藥典方法	歐洲藥典方法 標準 A&B	中國藥典方法 標準 A&B
0ppm	失敗	失敗	失敗
25ppm	通過	通過	通過
50ppm	通過	通過	通過
80ppm	通過	通過	通過
100ppm	通過	通過	通過

【0050】根據中國藥典的判定標準，當處方中苯紮氯銨的濃度大於 70ppm 時，能更有效地保證長期放置過程中符合抑菌效力“A”的標準要求。

【0051】 實施例 4

【0052】 滴眼劑組合物

【0053】 1、凍乾製劑和複溶稀釋劑的配方如下表：

【0054】

凍乾製劑	
硫酸阿托品	0.08%
無水枸橼酸	0.074%
二水枸橼酸鈉	0.49%
甘露醇	4%
山梨醇	1%
1.0M HCl 或 1.0M NaOH	適量，調節 pH 至 5.9
滅菌注射用水	定量至體積
複溶稀釋劑	
一水枸橼酸	0.037%
二水枸橼酸鈉	0.243%
甘露醇	3.8 %
依地酸二鈉	0.025%
苯紮氯銨	0.01%
1.0M HCl 或 1.0M NaOH	適量，調節 pH 至 5.9
注射用水	定量至體積

【0055】 2、工藝流程：

【0056】 凍乾製劑的製備：（1）稱取緩衝鹽，加入至合適的容器中，加入注射用水，攪拌 20min 至完全溶解，調節 pH，加注射用水定容。（2）稱取一定量的緩衝液至配製容器中依次加入其它輔料，溶液目視檢查後，加入硫酸阿托品，攪拌溶解，調節 pH 溶液至目標值。

【0057】複溶稀釋劑的製備：（1）稱取緩衝鹽，加入至合適的容器中，加入注射用水，攪拌至完全溶解，（2）再依次加入其它輔料攪拌使溶解，（3）調 pH 定容。

【0058】3、穩定性結果

【0059】依據以上穩定性標準及檢測結果，凍乾製劑和複溶稀釋劑在 $25^{\circ}\text{C}\pm 2^{\circ}\text{C}/60\%\text{RH}\pm 5\%\text{RH}$ 條件下放置 12 個月， $40^{\circ}\text{C}\pm 2^{\circ}\text{C}/75\%\text{RH}\pm 5\%\text{RH}$ 條件下放置 6 個月，穩定性結果均良好。複溶後滴眼液在 $25^{\circ}\text{C}/60\%\text{RH}$ 條件下放置 8 周，穩定性結果良好。

【0060】由上述實施例 1-4 的結果可以看出，本發明所提供的滴眼劑組合物穩定性良好。即，將單獨的阿托品滴眼液製備成凍乾製劑能夠有效地解決其作為溶液劑穩定性差的問題。

【0061】以上詳細描述了本發明的優選實施方式，但是，本發明並不限於上述實施方式中的具體細節，在本發明的技術構思範圍內，可以對本發明的技術方案進行多種簡單變型，這些簡單變型均屬於本發明的保護範圍。

【0062】另外需要說明的是，在上述具體實施方式中所描述各個具體技術特徵，在不矛盾的情況下，可以通過任何合適的方式進行組合，為了避免不必要的重複，本發明對各種可能的組合方式不再另行說明。

【0063】此外，本發明的各種不同的實施方式之間也可以進行任意組合，只要其不違背本發明的思想，其同樣應當視為本發明所公開的內容。

【符號說明】

【0064】無

【發明申請專利範圍】

【請求項 1】 一種滴眼劑組合物，其中，所述滴眼劑組合物包含：

- (a) 包含阿托品或其藥學上可接受的鹽的凍乾製劑；以及
- (b) 複溶稀釋劑，

其中，所述凍乾製劑和所述複溶稀釋劑是分開的，並且

其中，所述凍乾製劑還包含緩衝鹽體系、骨架劑和穩定劑，並且所述複溶稀釋劑包含緩衝鹽體系、滲透壓調節劑、螯合劑和抑菌劑，並且所述凍乾製劑的緩衝鹽體系選自枸橼酸鹽緩衝體系，所述複溶稀釋劑中的緩衝鹽體系選自枸橼酸鹽緩衝體系和磷酸鹽緩衝體系中的一種或幾種，且所述緩衝鹽體系中緩衝鹽的濃度為 0.01-1%，所述阿托品或其藥學上可接受的鹽的濃度為 0.001-2%；

所述凍乾製劑、複溶稀釋劑獨立地具有 5.0-6.4 的 pH。

【請求項 2】 如請求項 1 所述的滴眼劑組合物，其中，所述阿托品的藥學上可接受的鹽為硫酸阿托品。

【請求項 3】 如請求項 1 所述的滴眼劑組合物，其中，所述阿托品或其藥學上可接受的鹽的濃度為 0.01-0.5%。

【請求項 4】 如請求項 1 所述的滴眼劑組合物，其中，所述阿托品或其藥學上可接受的鹽的濃度為 0.01-0.08%。

【請求項 5】 如請求項 1 所述的滴眼劑組合物，所述滴眼劑組合物的 pH 為 5.0-6.4。

【請求項 6】 如請求項 1 所述的滴眼劑組合物，其中，所述骨架劑選自甘露醇、山梨醇、氯化鈉和蔗糖中的一種或幾種。

【請求項 7】如請求項 6 所述的滴眼劑組合物，其中，所述骨架劑選自甘露醇。

【請求項 8】如請求項 6 所述的滴眼劑組合物，其中，所述骨架劑的濃度為 1-4%。

【請求項 9】如請求項 1 所述的滴眼劑組合物，其中，所述穩定劑選自山梨醇和甘露醇中的一種或幾種。

【請求項 10】如請求項 9 所述的滴眼劑組合物，其中，所述穩定劑選自山梨醇。

【請求項 11】如請求項 9 所述的滴眼劑組合物，其中，所述穩定劑的濃度為 0.05-1%。

【請求項 12】如請求項 1 所述的滴眼劑組合物，其中，所述複溶稀釋劑中緩衝鹽體系選自枸橼酸鹽緩衝體系。

【請求項 13】如請求項 1 所述的滴眼劑組合物，其中，所述滲透壓調節劑選自甘露醇、氯化鈉、葡萄糖、磷酸鹽緩衝液和硼砂中的一種或幾種。

【請求項 14】如請求項 13 所述的滴眼劑組合物，其中，所述滲透壓調節劑選自甘露醇。

【請求項 15】如請求項 13 所述的滴眼劑組合物，其中，所述滲透壓調節劑的濃度為 1-4%。

【請求項 16】如請求項 1 所述的滴眼劑組合物，其中，所述螯合劑為依地酸二鈉。

【請求項 17】如請求項 16 所述的滴眼劑組合物，其中，所述螯合劑的濃度為 0.01%-0.03%。

【請求項 18】如請求項 1 所述的滴眼劑組合物，其中，所述抑菌劑選自苯紮氯銨、羥苯乙酯、苯紮氯銨、苯紮溴銨和聚季銨鹽-1 中的一種或幾種。

【請求項 19】如請求項 18 所述的滴眼劑組合物，其中，所述抑菌劑選自苯紮氯銨。

【請求項 20】如請求項 18 所述的滴眼劑組合物，其中，所述抑菌劑的濃度為 0.005-0.1%。

【請求項 21】如請求項 1 所述的滴眼劑組合物，其中，骨架劑選自甘露醇，穩定劑選自山梨醇，滲透壓調節劑選自甘露醇，螯合劑為依地酸二鈉。

【請求項 22】如請求項 21 所述的滴眼劑組合物，其中，所述抑菌劑選自苯紮氯銨。

【請求項 23】一種製備如請求項 1-22 中任一項所述的一種滴眼劑組合物的方法，其中，所述方法包括以下步驟：

(a) 使所述凍乾製劑中的緩衝鹽體系與阿托品或其藥學上可接受的鹽，骨架劑和穩定劑接觸，並凍乾，以得到所述凍乾製劑；以及

(b) 使所述複溶稀釋劑中的緩衝鹽體系與滲透壓調節劑、螯合劑和抑菌劑接觸，以得到所述複溶稀釋劑；

其中，步驟 (a) 和 (b) 還各自獨立地包括：在所述接觸完成後，調節混合液的 pH 至 5.0-6.4。

【請求項 24】一種試劑盒，其中，所述試劑盒包含：

(a) 如請求項 1-22 中任一項所述的一種滴眼劑組合物；以及

任選地，(b) 使用說明書。

【請求項 25】有效量的如請求項 1-22 中任一項所述的一種滴眼劑組合物在製備用於治療眼科疾病的滴眼劑中的用途，其中，所述製備包括使所述凍乾製劑和所述複溶稀釋劑混合，所述眼科疾病選自睫狀肌麻痺、散瞳、弱視、近視或其組合。

【請求項 26】如請求項 25 所述的用途，其中，所述眼科疾病選自兒童和青少年近視。

【發明圖式】

無