



(10) 授权公告号 CN 110621298 B

(45) 授权公告日 2022. 12. 20

(21) 申请号 201880031247.6

尤里·V·艾利特切夫 张涛

(22) 申请日 2018.05.10

(74) 专利代理机构 北京柏杉松知识产权代理事

(65) 同一申请的已公布的文献号

务所(普通合伙) 11413

申请公布号 CN 110621298 A

专利代理师 王春伟 刘继富

(43) 申请公布日 2019.12.27

(51) Int.Cl.

(30) 优先权数据

A61K 9/00 (2006.01)

62/505,027 2017.05.11 US

A61K 9/08 (2006.01)

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

A61K 47/38 (2006.01)

2019.11.11

A61K 47/18 (2006.01)

(86) PCT国际申请的申请数据

A61K 31/46 (2006.01)

PCT/US2018/032017 2018.05.10

A61P 27/02 (2006.01)

(87) PCT国际申请的公布数据

(56) 对比文件

W02018/209051 EN 2018.11.15

CN 106572998 A, 2017.04.19

(73) 专利权人 维卢玛有限公司

CN 1144477 A, 1997.03.05

地址 美国新泽西州

US 2016/0009705 A1, 2016.01.14

(72) 发明人 纳瓦尼特·普里

W0 2016/172712 A2, 2016.10.27

普雷姆·萨格尔·阿卡萨普

钱海涛. 硫酸阿托品滴眼剂稳定性的考察.

伊尔凡·A·穆罕默德

《医药前沿》. 2013, (第7期), 123-124.

库马雷什·索皮马思

审查员 袁建新

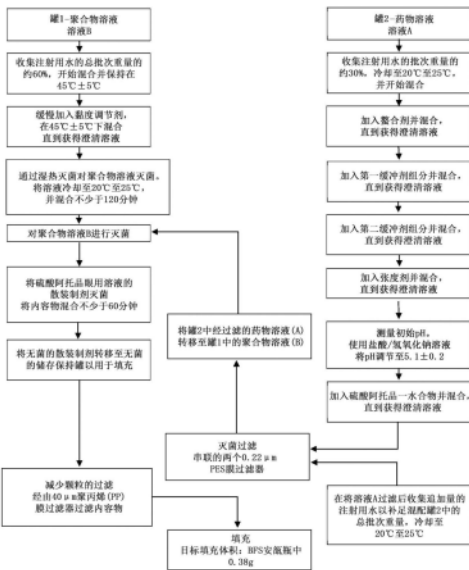
权利要求书7页 说明书26页 附图1页

(54) 发明名称

阿托品药物组合物

(57) 摘要

本发明的主题涉及用于无菌和储存稳定的低剂量阿托品制剂的组合物和方法, 所述制剂具有改善的稳定性的。最优选地, 本文提出的组合物基本上不含防腐剂, 且由于阿托品的降解而产生的托品酸小于0.35%。有利的是, 所设想的制剂也基本上不含防腐剂。



1. 一种储存稳定的液体低剂量眼用阿托品组合物,其包含:  
包含缓冲剂、张度剂、黏度调节剂和阿托品或其药学上可接受的盐的水溶液;  
其中所述阿托品或其药学上可接受的盐在所述眼用阿托品组合物中的存在量等于或小于0.05重量%;  
其中所述缓冲剂的浓度等于或小于75mM,并且其中所述眼用阿托品组合物的pH为5.0至6.0;  
其中将所述眼用阿托品组合物配制为使得其在25℃和60%相对湿度下储存至少两个月后,由于阿托品的降解形成的托品酸等于或小于0.35%;和  
其中所述眼用阿托品组合物不含防腐剂。
2. 根据权利要求1所述的组合物,其中所述阿托品或其药学上可接受的盐是硫酸阿托品。
3. 根据权利要求1所述的组合物,其中所述阿托品或其药学上可接受的盐在所述眼用阿托品组合物中的存在量等于或小于0.02重量%。
4. 根据权利要求1所述的组合物,其中所述阿托品或其药学上可接受的盐在所述眼用阿托品组合物中的存在量等于或小于0.01重量%。
5. 根据权利要求1所述的组合物,其中所述阿托品或其药学上可接受的盐在所述眼用阿托品组合物中的存在量为0.01重量%至0.05重量%。
6. 根据权利要求1所述的组合物,其中所述阿托品或其药学上可接受的盐在所述眼用阿托品组合物中的存在量为0.001重量%至0.01重量%。
7. 根据权利要求1所述的组合物,其中所述缓冲剂的浓度等于或小于60mM。
8. 根据权利要求1所述的组合物,其中所述缓冲剂的浓度等于或小于50mM。
9. 根据权利要求7所述的组合物,其中所述缓冲剂包含磷酸二氢钠和磷酸氢二钠。
10. 根据权利要求1所述的组合物,其中所述缓冲剂包含磷酸二氢钠和磷酸氢二钠。
11. 根据权利要求1所述的组合物,其还包含螯合剂。
12. 根据权利要求11所述的组合物,其中所述螯合剂选自二羧酸、三羧酸和氨基多羧酸。
13. 根据权利要求11所述的组合物,其中所述螯合剂在所述眼用阿托品组合物中的存在量等于或小于0.01重量%。
14. 根据权利要求1所述的组合物,其中所述眼用阿托品组合物的pH为5.0。
15. 根据权利要求1所述的组合物,其中所述眼用阿托品组合物的pH为5.5。
16. 根据权利要求1所述的组合物,其中所述眼用阿托品组合物的pH为6.0。
17. 根据权利要求1所述的组合物,其中所述张度剂是药学上可接受的盐,并且其中所述盐在所述眼用阿托品组合物中的存在量为0.2重量%至0.8重量%。
18. 根据权利要求1所述的组合物,其中所述黏度调节剂是改性纤维素。
19. 根据权利要求18所述的组合物,其中所述改性纤维素是羟乙基纤维素、羟丙基纤维素或羟丙基甲基纤维素。
20. 一种储存稳定的液体低剂量眼用阿托品组合物,其基本上由以下组成:  
包含缓冲剂、张度剂、螯合剂、黏度调节剂和阿托品或其药学上可接受的盐的水溶液;  
其中所述阿托品或其药学上可接受的盐在所述眼用阿托品组合物中的存在量等于或

小于0.05重量%;

其中所述缓冲剂的浓度等于或小于75mM,并且其中所述眼用阿托品组合物的pH为5.0至6.0;

其中将所述眼用阿托品组合物配制为使得其在25℃和60%相对湿度下储存至少两个月后,由于阿托品的降解形成的托品酸等于或小于0.35%;和

其中所述眼用阿托品组合物不含防腐剂。

21.根据权利要求20所述的组合物,其中所述阿托品或其药学上可接受的盐是硫酸阿托品。

22.根据权利要求20所述的组合物,其中所述阿托品或其药学上可接受的盐在所述眼用阿托品组合物中的存在量等于或小于0.02重量%。

23.根据权利要求20所述的组合物,其中所述阿托品或其药学上可接受的盐在所述眼用阿托品组合物中的存在量等于或小于0.01重量%。

24.根据权利要求20所述的组合物,其中所述阿托品或其药学上可接受的盐在所述眼用阿托品组合物中的存在量为0.001重量%至0.01重量%。

25.根据权利要求21所述的组合物,其中所述缓冲剂的浓度等于或小于60mM。

26.根据权利要求24所述的组合物,其中所述缓冲剂的浓度等于或小于50mM。

27.根据权利要求25所述的组合物,其中所述缓冲剂包含磷酸二氢钠和磷酸氢二钠。

28.根据权利要求26所述的组合物,其中所述缓冲剂包含磷酸二氢钠和磷酸氢二钠。

29.根据权利要求20所述的组合物,其中所述螯合剂选自二羧酸、三羧酸和氨基多羧酸。

30.根据权利要求27所述的组合物,其中所述螯合剂是乙二胺四乙酸(EDTA)。

31.根据权利要求28所述的组合物,其中所述螯合剂是乙二胺四乙酸(EDTA)。

32.根据权利要求29所述的组合物,其中所述螯合剂在所述眼用阿托品组合物中的存在量等于或小于0.01重量%。

33.根据权利要求20所述的组合物,其中所述眼用阿托品组合物的pH为5.0至5.5。

34.根据权利要求20所述的组合物,其中所述眼用阿托品组合物的pH为5.5至6.0。

35.根据权利要求20所述的组合物,其中所述张度剂是药学上可接受的盐,并且其中所述盐在所述眼用阿托品组合物中的存在量为0.2重量%至0.8重量%。

36.根据权利要求20所述的组合物,其中所述黏度调节剂是羟乙基纤维素、羟丙基纤维素或羟丙基甲基纤维素。

37.根据权利要求20所述的组合物,其中所述阿托品或其药学上可接受的盐在所述眼用阿托品组合物中的存在量为0.001重量%至0.01重量%,其中所述缓冲剂包含磷酸二氢钠和磷酸氢二钠并且具有等于或小于50mM的浓度,其中所述黏度调节剂是羟乙基纤维素、羟丙基纤维素或羟丙基甲基纤维素。

38.根据权利要求20所述的组合物,其中所述阿托品或其药学上可接受的盐在所述眼用阿托品组合物中的存在量为0.01重量%至0.05重量%,其中所述缓冲剂包含磷酸二氢钠和磷酸氢二钠并且具有等于或小于50mM的浓度,其中所述黏度调节剂是羟乙基纤维素、羟丙基纤维素或羟丙基甲基纤维素。

39.一种储存稳定的不含防腐剂的眼用阿托品组合物,其包含:

包含低剂量阿托品或其药学上可接受的盐、低强度缓冲剂、药学上可接受的盐和纤维素黏度调节剂的水溶液；

其中所述低强度缓冲剂的浓度等于或小于50mM,并且其中所述低剂量阿托品或其药学上可接受的盐的存在浓度等于或小于0.05重量%;并且其中所述眼用阿托品组合物的pH为5.0至6.0。

40.根据权利要求39所述的组合物,其中所述低剂量阿托品或其药学上可接受的盐的存在浓度等于或小于0.01重量%。

41.根据权利要求39所述的组合物,其中所述低剂量阿托品或其药学上可接受的盐在所述眼用阿托品组合物中的存在量为0.01重量%至0.02重量%。

42.根据权利要求39所述的组合物,其中所述低剂量阿托品或其药学上可接受的盐在所述眼用阿托品组合物中的存在量为0.001重量%至0.01重量%。

43.根据权利要求39所述的组合物,其中所述低剂量阿托品或其药学上可接受的盐是硫酸阿托品。

44.根据权利要求39所述的组合物,其中所述低强度缓冲剂包含第一缓冲剂组分和第二缓冲剂组分。

45.根据权利要求44所述的组合物,其中所述低强度缓冲剂包含磷酸二氢钠和磷酸氢二钠。

46.根据权利要求39所述的组合物,其中所述眼用阿托品组合物的pH为5.5至6.0。

47.根据权利要求39所述的组合物,其还包含螯合剂。

48.根据权利要求47所述的组合物,其中所述螯合剂的存在量为 $0.01 \pm 0.002$ 重量%。

49.根据权利要求47所述的组合物,其中所述螯合剂选自二羧酸、三羧酸和氨基多羧酸。

50.根据权利要求39所述的组合物,其中所述药学上可接受的盐在所述眼用阿托品组合物中的存在量为0.2重量%至0.8重量%。

51.根据权利要求39所述的组合物,其中所述药学上可接受的盐是氯化钠,并且所述盐在所述眼用阿托品组合物中的存在量为 $0.5 \pm 0.2$ 重量%。

52.根据权利要求39所述的组合物,其中所述纤维素黏度调节剂是羟乙基纤维素、羟丙基纤维素或羟丙基甲基纤维素。

53.根据权利要求39所述的组合物,其中所述纤维素黏度调节剂的存在量为所述眼用阿托品组合物的 $0.5 \pm 0.1$ 重量%。

54.根据权利要求39所述的组合物,其中将所述眼用阿托品组合物配制为使得其在25℃和60%相对湿度下储存至少两个月后,由于阿托品的降解形成的托品酸等于或小于0.35%。

55.根据权利要求39所述的组合物,其中所述低剂量阿托品或其药学上可接受的盐在所述眼用阿托品组合物中的存在量为0.001重量%至0.01重量%,其中所述低强度缓冲剂包含磷酸二氢钠和磷酸氢二钠,并且其中所述眼用阿托品组合物的pH为5.5至6.0。

56.根据权利要求39所述的组合物,其中所述低剂量阿托品或其药学上可接受的盐在所述眼用阿托品组合物中的存在量为0.001重量%至0.01重量%,其中所述眼用阿托品组合物还包含量为所述眼用阿托品组合物的 $0.01 \pm 0.002$ 重量%的螯合剂,并且其中所述眼用阿

托品组合物的pH为5.5至6.0。

57. 根据权利要求39所述的组合物,其中所述低强度缓冲剂包含磷酸二氢钠和磷酸氢二钠,其中所述组合物还包含量为所述眼用阿托品组合物的 $0.01 \pm 0.002$ 重量%的螯合剂,其中所述眼用阿托品组合物的pH为5.5至6.0,其中所述盐在所述眼用阿托品组合物中的存在量为 $0.5 \pm 0.2$ 重量%,并且其中所述纤维素黏度调节剂的存在量为所述眼用阿托品组合物的 $0.5 \pm 0.1$ 重量%。

58. 一种增加阿托品在液体低剂量眼用制剂中的储存稳定性的方法,其包括:

用包含第一缓冲剂组分和第二缓冲剂组分的低强度缓冲剂体系配制水溶液,其中所述低强度缓冲剂体系具有浓度等于或小于75mM的缓冲剂;

其中所述第一缓冲剂组分和第二缓冲剂组分分别是磷酸二氢钠和磷酸氢二钠;

使所述水溶液中包含药学上可接受的盐、黏度调节剂和螯合剂;

使所述水溶液中包含低剂量的阿托品或其药学上可接受的盐,其中所述低剂量为等于或小于所述眼用制剂的0.05重量%;

将眼用制剂的pH调节至5至6;

其中将所述眼用制剂配制为使得其在25℃和60%相对湿度下储存至少两个月后,由于阿托品的降解形成的托品酸等于或小于0.35%;和

其中所述眼用制剂不含防腐剂。

59. 根据权利要求58所述的方法,其中所述低强度缓冲剂体系具有浓度等于或小于50mM的缓冲剂。

60. 根据权利要求58所述的方法,其中所述药学上可接受的盐是氯化钠,并且所述盐在所述眼用制剂中的存在量为所述眼用制剂的 $0.5 \pm 0.2$ 重量%。

61. 根据权利要求58所述的方法,其中所述螯合剂选自二羧酸、三羧酸和氨基多羧酸。

62. 根据权利要求61所述的方法,其中所述螯合剂是乙二胺四乙酸(EDTA)。

63. 根据权利要求58所述的方法,其中所述螯合剂的存在量为所述眼用制剂的 $0.01 \pm 0.002$ 重量%。

64. 根据权利要求58所述的方法,其中所述黏度调节剂是纤维素黏度调节剂。

65. 根据权利要求64所述的方法,其中所述纤维素黏度调节剂是羟乙基纤维素、羟丙基纤维素或羟丙基甲基纤维素。

66. 根据权利要求64所述的方法,其中所述纤维素黏度调节剂的存在量为所述眼用制剂的 $0.5 \pm 0.1$ 重量%。

67. 根据权利要求64所述的方法,其中所述纤维素黏度调节剂作为单独的溶液制备,并且与含有缓冲剂体系、药学上可接受的盐、螯合剂和阿托品或其药学上可接受的盐合并。

68. 根据权利要求58所述的方法,其中所述低剂量为所述眼用制剂的0.01重量%至0.02重量%。

69. 根据权利要求58所述的方法,其中所述低剂量为所述眼用制剂的0.001重量%至0.01重量%。

70. 根据权利要求58所述的方法,其中所述低剂量等于或小于所述眼用制剂的0.01重量%。

71. 根据权利要求58所述的方法,其中所述水溶液使用脱氧水配制。

72. 根据权利要求58所述的方法, 其中所述pH为5.5至6.0。
73. 根据权利要求58所述的方法, 其中所述阿托品或其药学上可接受的盐是硫酸阿托品。
74. 根据权利要求58所述的方法, 其还包括对所述眼用制剂进行灭菌的步骤。
75. 根据权利要求74所述的方法, 其中所述灭菌的步骤包括无菌过滤。
76. 根据权利要求58所述的方法, 其还包括将所述眼用制剂填充到多剂量容器中的步骤。
77. 一种制备储存稳定的液体低剂量阿托品眼用制剂的方法, 其包括:  
在第一容器中配制低强度缓冲剂低剂量阿托品溶液, 调节低强度缓冲剂低剂量阿托品溶液的pH至5至6, 并对所述低强度缓冲剂低剂量阿托品溶液进行无菌过滤, 以获得无菌低强度缓冲剂低剂量阿托品溶液;  
其中所述低强度缓冲剂具有第一缓冲剂组分和第二缓冲剂组分, 所述第一缓冲剂组分和第二缓冲剂组分在所述眼用制剂中形成浓度等于或小于75mM的低强度缓冲剂体系, 其中阿托品的存在量等于或小于所述眼用制剂的0.05重量%;  
其中所述低强度缓冲剂低剂量阿托品溶液还包含张度剂和螯合剂;  
在第二容器中配制聚合物溶液, 并通过不同于无菌过滤的方法对所述聚合物溶液进行灭菌, 以获得无菌聚合物溶液;  
其中所述聚合物溶液包含在合并时改变所述低强度缓冲剂低剂量阿托品溶液的黏度的聚合物;  
将所述无菌低强度缓冲剂低剂量阿托品溶液和所述无菌聚合物溶液合并, 以获得无菌液体低剂量眼用制剂; 和  
其中所述眼用制剂不含防腐剂。
78. 根据权利要求77所述的方法, 其中所述第一缓冲剂组分和第二缓冲剂组分分别是磷酸二氢钠和磷酸氢二钠。
79. 根据权利要求77所述的方法, 其中所述低强度缓冲剂体系在所述眼用制剂中具有浓度等于或小于50mM的缓冲剂。
80. 根据权利要求77所述的方法, 其中所述阿托品的存在量为所述眼用制剂的0.01重量%至0.02重量%。
81. 根据权利要求77所述的方法, 其中所述阿托品的存在量为所述眼用制剂的0.001重量%至0.01重量%。
82. 根据权利要求77所述的方法, 其中所述阿托品的存在量等于或小于所述眼用制剂的0.01重量%。
83. 根据权利要求77所述的方法, 其中所述张度剂是药学上可接受的盐。
84. 根据权利要求83所述的方法, 其中所述药学上可接受的盐是氯化钠, 并且所述盐在所述眼用制剂中的存在量为所述眼用制剂的 $0.5 \pm 0.2$ 重量%。
85. 根据权利要求77所述的方法, 其中所述螯合剂选自二羧酸、三羧酸和氨基多羧酸。
86. 根据权利要求85所述的方法, 其中所述螯合剂是乙二胺四乙酸 (EDTA)。
87. 根据权利要求77所述的方法, 其中所述螯合剂的存在量为所述眼用制剂的 $0.01 \pm 0.002$ 重量%。

88. 根据权利要求87所述的方法,其中所述聚合物是纤维素聚合物。
89. 根据权利要求88所述的方法,其中所述纤维素聚合物是羟乙基纤维素、羟丙基纤维素或羟丙基甲基纤维素。
90. 根据权利要求88所述的方法,其中所述纤维素聚合物的存在量是所述眼用制剂的 $0.5 \pm 0.1$ 重量%。
91. 根据权利要求77所述的方法,其中所述pH为5.5至6.0。
92. 根据权利要求77所述的方法,其中所述不同于无菌过滤的方法是高压灭菌。
93. 根据权利要求77所述的方法,其中合并步骤包括将所述无菌低强度缓冲剂低剂量阿托品溶液与所述无菌聚合物溶液混合至少30分钟。
94. 根据权利要求93所述的方法,其还包括将所述眼用制剂填充到多剂量容器中的步骤。
95. 根据权利要求77所述的方法,其中将所述眼用制剂配制为使得其在25℃和60%相对湿度下储存至少两个月后,由于阿托品的降解形成的托品酸等于或小于0.35%。
96. 一种用于治疗近视的治疗试剂盒,其包括:
- 第一容器,其包含储存稳定的液体低剂量阿托品眼用制剂,其中将所述第一容器配置为一次性的单次使用容器或多剂量容器;和
- 第二容器,其封闭所述第一容器;
- 其中所述储存稳定的液体低剂量阿托品眼用制剂包含水溶液,所述水溶液包含缓冲剂、张度剂、黏度调节剂和阿托品或其药学上可接受的盐;
- 其中所述阿托品或其药学上可接受的盐在所述眼用制剂中的存在量等于或小于0.05重量%;
- 其中所述缓冲剂的浓度等于或小于75mM,并且其中所述眼用制剂的pH为5.0至6.0;
- 其中将所述眼用制剂配制为使得其在25℃和60%相对湿度下储存至少两个月后,由于阿托品的降解形成的托品酸等于或小于0.35%;和
- 其中所述眼用制剂不含防腐剂。
97. 根据权利要求96所述的试剂盒,其中所述第一容器是吹-填-封(BSF)容器。
98. 根据权利要求96所述的试剂盒,其中所述第二容器是层压金属化袋。
99. 根据权利要求96所述的试剂盒,其中所述阿托品或其药学上可接受的盐在所述眼用制剂中的存在量等于或小于0.01重量%。
100. 根据权利要求96所述的试剂盒,其中所述阿托品或其药学上可接受的盐在所述眼用制剂中的存在量为0.01重量%至0.05重量%。
101. 根据权利要求96所述的试剂盒,其中所述阿托品或其药学上可接受的盐在所述眼用制剂中的存在量为0.001重量%至0.01重量%。
102. 根据权利要求96所述的试剂盒,其中所述缓冲剂的浓度等于或小于50mM。
103. 根据权利要求96所述的试剂盒,其中所述缓冲剂包含磷酸二氢钠和磷酸氢二钠。
104. 根据权利要求96所述的试剂盒,其中所述缓冲剂包含磷酸二氢钠和磷酸氢二钠。
105. 根据权利要求96所述的试剂盒,其还包含螯合剂。
106. 根据权利要求105所述的试剂盒,其中所述螯合剂选自二羧酸、三羧酸和氨基多羧酸。

107. 根据权利要求105所述的试剂盒, 其中所述螯合剂在所述眼用制剂中的存在量等于或小于0.01重量%。

108. 根据权利要求96所述的试剂盒, 其中所述眼用制剂的pH为5.0。

109. 根据权利要求96所述的试剂盒, 其中所述眼用制剂的pH为5.5。

110. 根据权利要求96所述的试剂盒, 其中所述眼用制剂的pH为6.0。

111. 根据权利要求96所述的试剂盒, 其中所述张度剂是药学上可接受的盐, 并且其中所述盐在所述眼用制剂中的存在量为0.2重量%至0.8重量%。

112. 根据权利要求96所述的试剂盒, 其中所述黏度调节剂是改性纤维素。

113. 根据权利要求112所述的试剂盒, 其中所述改性纤维素是羟乙基纤维素、羟丙基纤维素或羟丙基甲基纤维素。



## 阿托品药物组合物

[0001] 本申请要求2017年5月11日提交的序列号为62/505027的共同待决的美国临时申请的优先权。

### 技术领域

[0002] 本发明的领域是包含硫酸阿托品的药物组合物,特别是涉及各种储存稳定的、即用型的、不含防腐剂的组合物及所述组合物的制造方法。

### 背景技术

[0003] 背景描述包括可用于理解本发明的信息。其不承认本文提供的任何信息是现有技术或与当前要求保护的发明有关,或不承认明确或隐含引用的任何出版物是现有技术。

[0004] 所有的出版物和专利申请都以引用的方式并入本文,就如同每个单独的出版物或专利申请被具体地和单独地指明以引用方式并入一样。当在并入的参考文献中术语的定义或使用与本文提供的术语的定义不一致或相反时,适用本文提供的该术语的定义,而不适用参考文献中该术语的定义。

[0005] 阿托品是托品酸的托品醇酯,并且通常以硫酸盐形式获得。阿托品水溶液的非酶促自发水解产生了无毒但在眼科使用中不具有生物活性的托品醇和托品酸。例如,已经测试了某些可注射制剂的稳定性,并且观察到了有效期内的制剂和过期的制剂随时间的降解(Acad Emerg Med April 2004,第11卷,第4期:329-334)。值得注意的是,在大多数情况下阿托品的损失明显,但少于初始浓度的25%。但是,这些制剂包括0.4mg/ml至2mg/ml的高浓度的阿托品,并且具有非常低的pH(通常等于或小于pH4),这在大多数情况下不适合眼科使用。

[0006] 在眼科使用中,阿托品以Atropine Care (Akorn)销售,配制成用于治疗弱视的1%药物溶液,还含有0.01重量/重量%的防腐剂苯扎氯铵。在另一个适应症中,阿托品还用于几项儿科研究中,以减缓近视的进展。更具体而言,在同一项研究中,接受局部施用阿托品滴剂的儿童比对照组具有更慢的疾病进展。有利的是,接受含有低浓度阿托品(例如,在0.01重量/体积%至0.05重量/体积%(0.01重量/重量%)范围内)的滴眼剂的儿童具有明显较少的畏光和其他副作用(参见,例如Ophthalmology,2015:1-9)。实际上,使用低剂量(即0.01%)的阿托品已经成为减缓近视进展的优选治疗方法。不幸的是,苯扎氯铵的毒性作用已在实验室和临床中得到证实,包括泪膜不稳定、杯状细胞损失、结膜鳞状化生和凋亡、角膜上皮屏障破坏以及对更深的眼组织的损害(参见例如Prog Retin Eye Res.2010年7月29(4):312-34)。

[0007] 在其他已知的组合物和方法中,在WO 2017/204262中描述了阿托品制剂,其包括各种缓冲剂成分和水溶性聚合物,其中大多数制剂在0.01重量/重量%的阿托品浓度下具有约4.3、4.5或5.0的pH。尽管显示出这样的制剂在不加重阿托品的散瞳作用的情况下减少了近视的发展,但是通过托品酸增加而测量的阿托品的稳定性在短短四周时间内却不如所期望的。

[0008] 由于正常的眼泪的pH值为约7.4,因此眼用溶液应具有与泪液相同的pH 值。然而,这对于含有硫酸阿托品的眼用溶液是一个挑战,因为硫酸阿托品在更接近中性和碱性pH条件的溶液中经历更大程度的水解。因此,阿托品在酸性更强的眼用溶液中更稳定。例如,阿托品浓度为1重量/重量%的Atropine Care 保持在pH5.5,但保质期仍限于15个月。此外,随着阿托品的浓度降低,在水溶液中阿托品降解成托品酸得到显著促进(例如,US 9421199),这进一步加剧了稳定性问题,特别是在低剂量阿托品制剂中。

[0009] 为了减少水解降解,如US 9421199专利中所述,可以将低剂量阿托品制剂中的水至少部分地用氘代(重)水代替。尽管从概念上说使用动力学同位素效应来保持稳定很有吸引力,但仍然存在各种缺点。其中,'199专利的至少某些制剂仍含有防腐剂。此外,已知氘化水仍然经历了H/D交换,因此将氘递送到接受这种制剂的对象。

[0010] 作为备选,如US 2016/0338947中所述,阿托品也可以从交联的不可降解的聚合物基质中以降低的浓度递送。不幸的是,为了保持聚合物远离角膜,必须将成形的植入物佩戴在巩膜上,巩膜通常不能很好地耐受或可能产生不适感。

[0011] 因此,需要改进的储存稳定的即用型组合物,其包含低浓度的阿托品,具有生理学上期望的pH,并且优选不含防腐剂。

## 发明内容

[0012] 本发明主题涉及具有改善的稳定性和生理学上可接受的pH的即用型阿托品组合物。最优选地,这样的组合物也基本上不含防腐剂。

[0013] 在本发明主题的一个方面,发明人设想了一种储存稳定的液体低剂量眼用阿托品组合物,其包含:包含缓冲剂、张度剂、黏度调节剂和阿托品或其药学上可接受的盐的水溶液,其中所述阿托品或其药学上可接受的盐在所述眼用阿托品组合物中的存在量等于或小于0.05重量%,其中所述缓冲剂的浓度等于或小于75mM,且其中所述眼用阿托品组合物的pH为5.0至6.0,和其中将所述眼用阿托品组合物配制为使得其在25℃和60%相对湿度下储存至少两个月后,由于阿托品的降解形成的托品酸等于或小于0.35%。

[0014] 优选地,阿托品或其药学上可接受的盐是硫酸阿托品,且在眼用阿托品组合物中的存在量等于或小于0.02重量%、或者等于或小于0.01重量%、或者为0.01重量%至0.05重量%、或者为0.001重量%至0.01重量%。最典型的是,缓冲剂的浓度等于或小于60mM,或者等于或小于50mM。还设想缓冲剂包含磷酸二氢钠和磷酸氢二钠。在进一步的实施方案中,组合物还包含螯合剂,通常为二羧酸、三羧酸和氨基多羧酸,并且螯合剂在眼用阿托品组合物中的存在量等于或小于0.01重量%。

[0015] 另外,设想眼用阿托品组合物的pH为5.0(+/-0.2),或者pH为5.5(+/-0.2),或者pH为6.0(+/-0.2)。张度剂优选是药学上可接受的盐,其在眼用阿托品组合物中的存在量为0.2重量%至0.8重量%。在又进一步的实施方案中,黏度调节剂是改性纤维素,并且优选是羟乙基纤维素、羟丙基纤维素或羟丙基甲基纤维素。此外,通常还优选的是,眼用阿托品组合物基本上不含防腐剂。

[0016] 因此,本发明人还设想一种储存稳定的液体低剂量眼科眼用阿托品组合物,其基本上由以下组成:包含缓冲剂、张度剂、螯合剂、黏度调节剂和阿托品或其药学上可接受的盐的水溶液。在这种组合物中,优选的是阿托品或其药学上可接受的盐在眼用阿托品组合

物中的存在量等于或小于0.05重量%，优选的是缓冲剂的浓度等于或小于75mM，并且优选的是眼用阿托品组合物的pH为5.0至6.0。此外，将所述眼用阿托品组合物配制为使得其在25℃和60%相对湿度下储存至少两个月后，由于阿托品的降解形成的托品酸等于或小于0.35%。

[0017] 最典型的是，阿托品或其药学上可接受的盐是硫酸阿托品，且阿托品或其药学上可接受的盐在眼用阿托品组合物中的存在量等于或小于0.02重量%、或者等于或小于0.01重量%、或者为0.001重量%至0.01重量%。在一些实施方案中，缓冲剂的浓度等于或小于60mM、或者等于或小于50mM。还设想缓冲剂包含磷酸二氢钠和磷酸氢二钠。螯合剂通常为二羧酸、三羧酸和氨基多羧酸。例如，合适的螯合剂包括乙二胺四乙酸(EDTA)，在眼用阿托品组合物中的存在量等于或小于0.01重量%。

[0018] 在其它实施方案中，眼用阿托品组合物的pH为5.0(+/-0.2)至5.5(+/-0.2)，或者pH为5.5(+/-0.2)至6.0(+/-0.2)，和/或张度剂是药学上可接受的盐，其在眼用阿托品组合物中的存在量为0.2重量%至0.8重量%。合适的黏度调节剂包括羟乙基纤维素、羟丙基纤维素或羟丙基甲基纤维素。最典型的是，眼用阿托品组合物基本上不含防腐剂。

[0019] 例如，设想的组合物包括其中阿托品或其药学上可接受的盐在眼用阿托品组合物中的存在量为0.001重量%至0.01重量%，其中缓冲剂包含磷酸二氢钠和磷酸氢二钠并且浓度等于或小于50mM，其中黏度调节剂是羟乙基纤维素、羟丙基纤维素或羟丙基甲基纤维素，和其中眼用阿托品组合物基本上不含防腐剂的那些。在其它实例中，设想的组合物包括其中阿托品或其药学上可接受的盐在眼用阿托品组合物中的存在量为0.01重量%至0.05重量%，其中缓冲剂包含磷酸二氢钠和磷酸氢二钠并且浓度等于或小于50mM，其中黏度调节剂是羟乙基纤维素、羟丙基纤维素或羟丙基甲基纤维素，和其中眼用阿托品组合物基本上不含防腐剂的那些。

[0020] 从不同的角度来看，本发明人还设想一种储存稳定的不含防腐剂的眼用阿托品组合物，其包含：包含低剂量阿托品或其药学上可接受的盐、低强度缓冲剂、药学上可接受的盐和纤维素黏度调节剂的水溶液，其中低强度缓冲剂的浓度等于或小于50mM，且其中低剂量阿托品的存在浓度等于或小于0.05重量%，和其中所述眼用阿托品组合物基本上不含防腐剂。

[0021] 例如，低剂量阿托品在此类组合物中的存在浓度等于或小于0.01重量%，或者在眼用阿托品组合物中的存在量为0.01重量%至0.02重量%，或者在眼用阿托品组合物中的存在量为0.001重量%至0.01重量%。最典型的是，阿托品或其药学上可接受的盐是硫酸阿托品，和/或低强度缓冲剂包含第一缓冲剂组分和第二缓冲剂组分(例如磷酸二氢钠和磷酸氢二钠)。最典型的是，眼用阿托品组合物的pH为5.0至6.0，或者pH为5.5(+/-0.2)至6.0(+/-0.2)。设想的组合物将通常还包含螯合剂(例如二羧酸、三羧酸和氨基多羧酸)，其存在量为0.01重量%(+/-20%绝对值)。

[0022] 还设想的是药学上可接受的盐在眼用阿托品组合物中的存在量为0.2重量%至0.8重量%，或者为0.5重量%(+/-0.2重量%)。

[0023] 优选的纤维素黏度调节剂是羟乙基纤维素、羟丙基纤维素或羟丙基甲基纤维素，通常的存在量为眼用阿托品组合物的0.5重量%(+/-0.1重量%)。在优选实施方案中，将眼用阿托品组合物配制为使得其在25℃和60%相对湿度下储存至少两个月后，由于阿托品的

降解形成的托品酸等于或小于0.35%。

[0024] 例如,在设想的组合物中,阿托品或其药学上可接受的盐在眼用阿托品组合物中的存在量为0.001重量%至0.01重量%,其中低强度缓冲剂包含磷酸二氢钠和磷酸氢二钠,且其中眼用阿托品组合物的pH为5.5 (+/-0.2) 至6.0 (+/- 0.2)。在另一实例中,阿托品或其药学上可接受的盐在眼用阿托品组合物中的存在量为0.001重量%至0.01重量%,其中眼用阿托品组合物还包含量为眼用阿托品组合物的0.01重量% (+/-20%绝对值) 的螯合剂,且其中眼用阿托品组合物的pH为5.5 (+/-0.2) 至6.0 (+/-0.2)。替代地,在设想的组合物中的低强度缓冲剂包含磷酸二氢钠和磷酸氢二钠,其中所述组合物还包含量为眼用阿托品组合物的0.01重量% (+/-20%绝对值) 的螯合剂,其中眼用阿托品组合物的pH 为5.5 (+/-0.2) 至6.0 (+/-0.2),其中所述盐在眼用阿托品组合物中的存在量为 0.5重量% (+/-0.2重量%),且其中纤维素黏度调节剂的存在量为眼用阿托品组合物的0.5重量% (+/-0.1重量%)。

[0025] 在本发明主题的另一方面,本发明人还设想一种增加阿托品在液体低剂量眼用制剂中的储存稳定性的方法。典型的低剂量为眼用制剂的0.01重量%至 0.02重量%、或0.001重量%至0.01重量%、或等于或小于0.01重量%。优选方法将包括用包含第一缓冲剂组分和第二缓冲剂组分的低强度缓冲剂体系配制水溶液的步骤,其中低强度缓冲剂体系具有浓度等于或小于75mM的缓冲剂;以及使所述水溶液中包含药学上可接受的盐、黏度调节剂和螯合剂的步骤。在又一步骤中,使所述制剂中包含低剂量(例如等于或小于眼用制剂的0.05重量%) 的阿托品或其药学上可接受的盐,并且将眼用制剂的pH调节至5至6。优选地,将眼用制剂配制为使得其在25℃和60%相对湿度下储存至少两个月后,由于阿托品的降解形成的托品酸等于或小于0.35%。

[0026] 例如,第一缓冲剂组分和第二缓冲剂组分分别是磷酸二氢钠和磷酸氢二钠,并且低强度缓冲剂体系具有浓度等于或小于50mM的缓冲剂。另外,设想的是药学上可接受的盐是氯化钠,并且在眼用阿托品组合物中的存在量通常为眼用制剂的0.5重量% (+/-0.2重量%)。此外,优选的是螯合剂是二羧酸、三羧酸和氨基多羧酸(例如EDTA),优选量为眼用制剂的0.01重量% (+/-20%绝对值)。

[0027] 在其它实施方案中,黏度调节剂是纤维素黏度调节剂,例如羟乙基纤维素、羟丙基纤维素或羟丙基甲基纤维素。最典型的是,纤维素黏度调节剂的存在量为眼用制剂的0.5重量% (+/-0.1重量%)。在又一实施方案中,纤维素黏度调节剂作为单独的溶液制备,并且与含有缓冲剂体系、药学上可接受的盐、黏度调节剂、螯合剂和阿托品或其药学上可接受的盐组合。必要时,水溶液使用脱氧水配制。最典型的是,制剂的pH为5.5 (+/-0.2) 至6.0 (+/-0.2),并且阿托品或其药学上可接受的盐是硫酸阿托品。优选地,设想的方法还包括对眼用制剂灭菌,特别是无菌过滤的步骤。必要时,然后将眼用制剂填充到单剂量容器或多剂量容器中。

[0028] 另外,本发明人还设想了一种制备储存稳定的液体低剂量阿托品眼用制剂的方法,其包括以下步骤:在第一容器中配制低强度缓冲剂低剂量阿托品溶液,并对所述低强度缓冲剂低剂量阿托品溶液进行无菌过滤,以获得无菌低强度缓冲剂低剂量阿托品溶液,其中所述低强度缓冲剂具有第一缓冲剂组分和第二缓冲剂组分,所述第一缓冲剂组分和第二缓冲剂组分在眼用制剂中形成浓度等于或小于75mM的低强度缓冲剂体系,其中阿托品的存

在量等于或小于眼用制剂的0.05重量%，并且其中所述低强度缓冲剂低剂量阿托品溶液还包含张度剂和螯合剂。在另一步骤中，在第二容器中配制聚合物溶液，并通过不同于无菌过滤的方法对所述聚合物溶液进行灭菌，以获得无菌聚合物溶液。最典型的是，聚合物溶液包含在合并时改变所述低强度缓冲剂低剂量阿托品溶液的黏度的聚合物。在又一步骤中，将所述无菌低强度缓冲剂低剂量阿托品溶液和所述无菌聚合物溶液合并，以获得无菌液体低剂量眼用制剂。

[0029] 通常，第一缓冲剂组分和第二缓冲剂组分分别是磷酸二氢钠和磷酸氢二钠，和/或低强度缓冲剂体系在眼用制剂中具有浓度等于或小于50mM的缓冲剂。阿托品的存在量通常为所述眼用制剂的0.01重量%至0.02重量%、或者 0.001重量%至0.01重量%、或者等于或小于0.01重量%。最优选地，张度剂是药学上可接受的盐，通常是氯化钠，量为眼用制剂的0.5重量% (+/-0.2重量%)。螯合剂通常是二羧酸、三羧酸和氨基多羧酸(例如EDTA)，优选的是量为眼用制剂的0.01重量% (+/-20%绝对值)。

[0030] 还设想的是，聚合物是纤维素聚合物，特别是羟乙基纤维素、羟丙基纤维素或羟丙基甲基纤维素。优选的是，纤维素聚合物的存在量是眼用制剂的0.5 重量% (+/-0.1重量%)，和/或将所述低强度缓冲剂低剂量阿托品溶液的pH调节至pH为5至6、或者5.5 (+/-0.2) 至6.0 (+/-0.2)。

[0031] 在其他实施方案中，合并步骤包括将无菌低强度缓冲剂低剂量阿托品溶液与无菌聚合物溶液混合至少30分钟，可选地还包括将眼用制剂填充到多剂量容器中的步骤。优选地，将眼用制剂配制为使得其在25℃和60%相对湿度下储存至少两个月后，由于阿托品的降解形成的托品酸等于或小于0.35%。

[0032] 因此，本发明人还设想了一种用于治疗近视的治疗试剂盒，其包括：第一容器，其包含储存稳定的液体低剂量阿托品眼用制剂，其中所述第一容器配置为一次性的单次使用容器或多剂量容器；和封闭所述第一容器的第二容器；其中所述储存稳定的液体低剂量阿托品眼用制剂包含水溶液，所述水溶液包含缓冲剂、张度剂、黏度调节剂和阿托品或其药学上可接受的盐；其中所述阿托品或其药学上可接受的盐在所述眼用阿托品组合物中的存在量等于或小于0.05 重量%；其中所述缓冲剂的浓度等于或小于75mM，并且其中所述眼用阿托品组合物的pH为5.0至6.0；并且其中将所述眼用阿托品组合物配制为使得其在 25℃和60%相对湿度下储存至少两个月后，由于阿托品的降解形成的托品酸等于或小于0.35%。

[0033] 例如，在一些实施方案中，第一容器是吹-填-封(BSF)容器，和/或第二容器是层压金属化袋(laminated metallized pouch)。在其它实施方案中，阿托品或其药学上可接受的盐在眼用阿托品组合物中的存在量等于或小于0.01重量%、或者为0.01重量%至0.05重量%、或者为0.001重量%至0.01重量%。最优选地，缓冲剂的浓度等于或小于75mM、或者等于或小于50mM。例如，优选的缓冲剂包含磷酸二氢钠和磷酸氢二钠，并且可以还包含螯合剂(例如二羧酸、三羧酸和氨基多羧酸如EDTA)，其在眼用阿托品组合物中的存在量等于或小于 0.01重量%。

[0034] 最典型的是，眼用阿托品组合物的pH为5.0 (+/-0.2)，或者pH为5.5 (+/- 0.2)，或者pH为6.0 (+/-0.2)，并且还设想张度剂是药学上可接受的盐，其在所述眼用阿托品组合物中的存在量为0.2重量%至0.8重量%。优选的黏度调节剂是改性纤维素，例如羟乙基纤维素、羟丙基纤维素或羟丙基甲基纤维素。还优选的是，眼用阿托品组合物基本上不含防腐

剂。

[0035] 从以下对优选实施方案的详细描述来看,本发明主题的各种目的、特征、方面和优点将变得更加显而易见。

## 附图说明

[0036] 图1描述了用于储存稳定且低剂量的阿托品眼用制剂的示例性生产过程。

## 具体实施方式

[0037] 本发明主题涉及即用型形式的阿托品(和其药学上可接受的盐)的稳定水性眼用组合物,其是无菌的并且优选基本上不含防腐剂。所设想组合物的稳定性的特征在于在低阿托品浓度下阿托品较少地降解成托品酸,以及在于生理上期望的pH。例如,液体且储存稳定的低剂量眼用阿托品组合物将通常具有在25℃和60%相对湿度下储存至少两个月的稳定性,从而使得由于阿托品的降解形成的托品酸等于或小于0.35%。最优选地,所述组合物基本上不含防腐剂,特别是常用作防腐剂的苯扎氯铵。当眼用组合物中阿托品的浓度相对低(例如0.02 重量%)并且所述组合物具有相对高的pH(例如5.0至6.0)时,这种稳定性是特别出乎意料的,因为众所周知,阿托品在浓度降低和pH升高时稳定性降低。

[0038] 尽管不希望被任何特定的理论或假设束缚,但本发明人设想,在阿托品浓度相对较低(例如等于或小于0.05重量%、或等于或小于0.02重量%、或等于或小于0.01重量%)时,在接近中性pH的pH(例如pH 5.0至6.0)下使用双组分缓冲剂体系的低缓冲强度会减少阿托品水解成托品酸。除非另有说明,否则所有百分比均为重量百分比(重量%)或以单位体积重量(w/v)表示。此外,应注意,本文提供的硫酸阿托品的重量百分比基于硫酸阿托品一水合物。

[0039] 更具体地,并且如下面更详细地描述的,本发明人发现,可以用即用浓度的阿托品制备低剂量的眼用阿托品组合物(例如,用于治疗近视),所述眼用阿托品组合物具有接近生理的pH值,并且优选在制剂中不含任何防腐剂。出乎意料的是,本文提出的眼用组合物在25℃和60%RH下的两个月的储存稳定性非常高,在大多数情况下,由阿托品水解形成的托品酸等于或小于0.35%、等于或小于0.30%、或等于或小于0.28%。类似地,在40℃和75%相对湿度下的两个月的加速储存条件下,设想的制剂也表现出同样良好的特性,在大多数情况下,形成的托品酸等于或小于1.7%、等于或小于1.5%、等于或小于1.3%、或等于或小于1.2%。

[0040] 因此,本发明主题设想的阿托品制剂可以有利地以即用形式提供,这避免了与在施用前将浓阿托品制剂稀释成稀释液有关的不便。因此,即用型制剂还消除了与稀释有关的微生物污染风险和/或计算误差。最典型的是,设想的制剂将以医师用于治疗近视特别是小儿近视通常所需的一系列浓度提供。因此,阿托品在制剂中的存在量将通常等于或小于0.05重量%、或等于或小于0.02 重量%、或等于或小于0.01重量%。例如,阿托品或其药学上可接受的盐在眼用组合物中的存在量可以为0.01重量%至0.05重量%、0.001重量%至0.02重量%、或0.001重量%至0.01重量%。如将容易理解的那样,用于制备所设想制剂的阿托品可以是阿托品或其任何合适的药学上可接受的盐,包括无机盐(例如HCl盐)和有机盐(例如硫酸盐)。类似地,必要时,阿托品也可以以任何合适的前药形式使用。

[0041] 例如,在一个示例性实施方案中,设想的阿托品制剂中阿托品的浓度为约 0.001 重量/重量%至约0.05重量/重量%、或约0.005重量/重量%至约0.045重量/重量%、或约0.006重量/重量%至约0.035重量/重量%、或约0.007重量/重量%至约0.030重量/重量%、或约0.008重量/重量%至约0.025重量/重量%、或约0.009重量/重量%至约0.022重量/重量%、或约0.01重量/重量%至约0.021 重量/重量%或约0.01重量/重量%至约0.02重量/重量%。

[0042] 在另一个示例性实施方案中,设想的阿托品制剂中阿托品的浓度为约 0.001重量/重量%至约0.05重量/重量%、或约0.005重量/重量%至约0.045重量/重量%、或约0.006重量/重量%至约0.035重量/重量%、或约0.007重量/重量%至约0.030重量/重量%、或约0.008重量/重量%至约0.025重量/重量%、或约0.009重量/重量%至约0.022重量/重量%、或约0.01重量/重量%至约0.021 重量/重量%或约0.01重量/重量%至约0.02重量/重量%。

[0043] 在又一个示例性实施方案中,设想的阿托品制剂中阿托品的浓度为约 0.001重量/重量%、或约0.002重量/重量%、或约0.003重量/重量%、或约0.004 重量/重量%、或约0.005重量/重量%、或约0.006重量/重量%、或约0.007重量/重量%、或约0.008重量/重量%、或约0.009重量/重量%、或约0.01重量/重量%、或约0.011重量/重量%、或约0.012重量/重量%、或约0.013重量/重量%、或约0.014重量/重量%、或约0.015重量/重量%、或约0.016重量/重量%、或约0.017重量/重量%、或约0.018重量/重量%、或约0.019重量/重量%、或约0.02重量/重量%、或约0.021重量/重量%、或约0.022重量/重量%、或约 0.023重量/重量%、或约0.024重量/重量%、或约0.025重量/重量%、或约0.026 重量/重量%、或约0.027重量/重量%、或约0.028重量/重量%、或约0.029重量/重量%、或约0.030重量/重量%、或约0.031重量/重量%、或约0.032重量/重量%、或约0.033重量/重量%、或约0.034重量/重量%、或约0.035重量/重量%、或约0.036重量/重量%、或约0.037重量/重量%、或约0.038重量/重量%、或约0.039重量/重量%、或约0.040重量/重量%、或约0.041重量/重量%、或约0.042重量/重量%、或约0.043重量/重量%、或约0.044重量/重量%、或约 0.045重量/重量%、或约0.046重量/重量%、或约0.047重量/重量%、或约0.048 重量/重量%、或约0.049重量/重量%或约0.0499重量/重量%。

[0044] 在又一示例性实施方案中,设想的阿托品制剂中阿托品的浓度约为0.001 重量/重量%、或0.002重量/重量%、或0.003重量/重量%、或0.004重量/重量%、或0.005重量/重量%、或0.006重量/重量%、或0.007重量/重量%、或0.008 重量/重量%、或0.009重量/重量%、或0.01重量/重量%、或0.011重量/重量%、或0.012重量/重量%、或0.013重量/重量%、或0.014重量/重量%、或0.015 重量/重量%、或0.016重量/重量%、或0.017重量/重量%、或0.018重量/重量%、或0.019重量/重量%、或0.02重量/重量%、或0.021重量/重量%,或0.022重量/重量%、或0.023重量/重量%、或0.024重量/重量%、或0.025重量/重量%、或0.026重量/重量%、或0.027重量/重量%、或0.028重量/重量%、或0.029 重量/重量%、或0.030重量/重量%、或0.031重量/重量%、或0.032重量/重量%、或0.033重量/重量%、或0.034重量/重量%、或0.035重量/重量%、或0.036 重量/重量%、或0.037重量/重量%、或0.038重量/重量%、或0.039重量/重量%、或0.040重量/重量%、或0.041重量/重量%、或0.042重量/重量%,或0.043 重量/重量%、或0.044重量/重量%、或0.045重量/重

量%、或0.046重量/重量%、或0.047重量/重量%、或0.048重量/重量%、或0.049重量/重量%或0.0499重量/重量%。

[0045] 在其他示例性实施方案中,设想的阿托品制剂中阿托品的浓度为约0.005 重量/重量%至约0.015重量/重量%、或约0.015重量/重量%至约0.025重量/重量%、或约0.01重量/重量%、或约0.02重量/重量%、或0.005重量/重量%至 0.015重量/重量%、或0.015重量/重量%至0.025重量/重量%、或0.01重量/重量%、或0.02重量/重量%、或约0.001重量/重量%至约0.01重量/重量%、或约0.005重量/重量%至约0.02重量/重量%、或约0.008重量/重量%至约0.012 重量/重量%。

[0046] 合适的缓冲剂通常是将设想的液体制剂的pH稳定在接近中性的pH范围内(例如pH为4.0至7.5、或pH为4.5至6.5,更优选pH为5.0至6.0)的缓冲剂。因此,最典型的是,设想的制剂的pH将等于或小于6.5,更典型地等于或小于6.0,并且最典型地小于5.8,但高于4.5,更典型地高于5.0,并且最典型地高于5.2。例如,合适的阿托品组合物可以具有5.0 (+/- 0.2)的pH、或5.5 (+/- 0.2)的pH、或6.0 (+/- 0.2)的pH。

[0047] 在本发明主题的其他方面,如下面更详细地讨论的,本发明人发现缓冲剂体系和/或缓冲剂可能对阿托品稳定性具有意想不到的影响。最值得注意的是,当在5.0至6.0的pH值下将缓冲剂浓度调节至75mM或小于75mM时,在正常和加速储存条件下,阿托品的稳定性急剧增加,如通过对阿托品水解副产物的托品酸进行HPLC定量而确定的。尽管不限于本发明的主题,但是缓冲剂强度通常相对低,例如等于或小于100mM、等于或小于75mM、等于或小于60 mM、等于或小于50mM、或为5mM至50mM(例如10mM、20mM、30mM、40mM)。

[0048] 因此,在示例性实施方案中,在药物组合物中缓冲体系的浓度为约10mM 至约75mM、或约10mM至约60mM、或约0.1mM至约60mM、或约0.1mM 至约55mM、或约0.1mM至约50mM、或约5mM至约60mM、或约0.1mM 至约10mM、或约1mM至约10mM、或约9mM至约20mM、或约15mM至约25mM、或约19mM至约29mM、或约24mM至约34mM、或约29mM 至约39mM、或约34mM至约44mM、或约39mM至约49mM、或约44mM 至约54mM、或约19mM至约54mM、或约25mM至约54mM。

[0049] 当然,应当意识到,本领域已知许多类型的缓冲剂体系和缓冲剂,并且所有这些都认为适用于本文的用途,其包括下述缓冲剂体系,所述缓冲剂体系包含酸和该酸的盐、第一盐和第二盐(例如一元盐和二元盐)、和两性缓冲剂分子。例如,具有酸和该酸的盐的合适的缓冲剂体系包括柠檬酸/柠檬酸钠缓冲剂、乙酸/乙酸钠缓冲剂、硼酸/硼酸钠,而具有第一盐和第二盐的合适的缓冲剂包括磷酸二氢钠/磷酸氢二钠、或磷酸二氢钠/柠檬酸钠等。类似地,合适的两性缓冲剂分子包括HEPES、MOPS、PIPES、MES等。

[0050] 此外,在其他设想方面,所述制剂还将包括一种或多种螯合剂,特别是金属离子螯合剂。例如,合适的螯合剂包括各种二羧酸、三羧酸和氨基多羧酸,例如乙二胺四乙酸(EDTA)、乙二醇-双(β-氨基乙醚)-N,N,N',N'-四乙酸(EGTA)和五(羧甲基)二亚乙基三胺(DTPA)以及其盐和水合物。尽管不限于本发明的主题,但是可以设想,金属离子螯合剂将减慢基线和金属离子刺激的阿托品的水解。值得注意的是,本发明人出乎意料地观察到在相对低浓度的螯合剂下就可观察到螯合剂的理想效果。例如,在10μg/ml至50μg/ml、50μg/ml至250μg/ml和100μg/ml至500μg/ml的螯合剂浓度下,观察到基线和金属离子刺激的阿托品的水解减少。从不同的角度来看,螯合剂浓度等于或小于0.03 重量%、或等于或小于0.02重量%、或等于或小于0.01重量%是特别有利的。有趣的是,尽管相对低的pH有利于螯



合剂的质子化形式,但螯合剂,尤其是氨基多羧酸在低浓度下仍能保持稳定作用。

[0051] 因此,合适的螯合剂包括单体多元酸例如EDTA、环己二胺四乙酸(CDTA)、羟乙基乙二胺三乙酸(HEDTA)、二乙烯三胺五乙酸(DTPA)、二巯基丙磺酸(DMPS)、二巯基丁二酸(DMSA)、氨基三亚甲基膦酸(ATPA)、柠檬酸、其眼用可接受的盐、以及前述任何一种的组合。其他合适的螯合剂包括焦磷酸盐,三聚磷酸盐和六偏磷酸盐,螯合抗生素例如氯喹和四环素,在亚氨基内或在芳环中含有两个或多于两个螯合氮原子的含氮螯合剂(例如,二亚胺、2,2'-联吡啶等),以及各种多胺例如环拉胺(Cyclam)(1,4,7,11-四氮杂环十四烷)、N-(C<sub>1</sub>至C<sub>30</sub>烷基)取代的环拉胺(例如,十六烷基环拉胺、四甲基十六烷基环拉胺)、二亚乙基三胺(DETA)、精胺、二乙基去甲精胺(DENSPM)、二乙基高精胺(diethylhomo-spermine)(DEHOP)和去铁胺(N'-[5-[[4-[[5-(乙酰基羟基氨基)戊基]氨基]-1,4-二氧基丁基]羟基-氨基]戊基]-N'-(5-氨基戊基)-N-羟基丁基二酰胺;也称为去铁敏B和DF0)。

[0052] 关于合适的盐,设想盐是可用于增加张度的药学上可接受的盐。因此,设想了药学上可接受的盐,尤其是NaCl,其浓度为至少0.2重量%、或至少0.4重量%、或至少0.5重量%、或至少0.7重量%。例如,合适的盐浓度为0.2重量%至1.1重量%、0.4重量%至0.9重量%、或0.3重量%至0.7重量%。取决于具体的盐浓度,可以添加另外的张度剂,并且合适的张度剂包括甘油、硫代甘油、甘露醇、乳糖和葡萄糖。可以调节张度调节剂的用量,以使获得的制剂的渗透压为260mOsm/kg至340mOsm/kg。可以使用渗透压计来检查和调节要添加的张度调节剂的量,以获得所需的渗透压。

[0053] 当设想将制剂用作眼用制剂时,通常优选该制剂还包括黏度调节剂以将制剂的黏度调节至动态黏度为5cP(厘泊)至50cP,更优选为10cP至40cP,最优选10cP至30cP。尽管本领域中已知许多黏度调节剂,例如各种聚合物、甘油和多糖聚合物(均在本文中设想),但特别优选的黏度调节剂包括纤维素黏度调节剂。例如,特别优选的纤维素黏度调节剂包括改性的和未改性的羟乙基纤维素、羟丙基纤维素和羟丙基甲基纤维素。

[0054] 如将容易理解的,黏度调节剂的确切量可以根据所使用的改性剂的类型和期望的最终黏度而变化。例如,当黏度调节剂是纤维素改性剂且最终粘黏度应为1cP至30cP时,合适的改性剂的量通常为眼用阿托品组合物的0.5重量%(+/-0.1重量%)。本领域普通技术人员将能够容易地使用本领域公知的黏度计(例如旋转黏度计、振动黏度计等)将黏度调节至期望的度量。

[0055] 在示例性实施方案中,设想的眼用制剂中黏度调节剂的合适浓度可以是小于5重量/重量%的任何值。例如,黏度调节剂的合适浓度包括0.01重量/重量%至4.99重量/重量%;或0.05重量/重量%至重量/重量4.50%、0.10重量/重量%至3.50重量/重量%、0.15重量/重量%至3.00重量/重量%、0.20重量/重量%至2.50重量/重量%、0.21重量/重量%至2.20重量/重量%、0.22重量/重量%至2.10重量/重量%、0.23重量/重量%至2.00重量/重量%、0.24重量/重量%至1.90重量/重量%、0.25重量/重量%至1.80重量/重量%、0.26重量/重量%至1.70重量/重量%、0.27重量/重量%至1.60重量/重量%、0.28重量/重量%至1.50重量/重量%、0.29重量/重量%至1.40重量/重量%、0.30重量/重量%至1.30重量/重量%、0.31重量/重量%至1.2重量/重量%、0.32重量/重量%至1.10重量/重量%、0.33重量/重量%至1.00重量/重量%、0.34重量/重量%至0.90重量/重量%、0.35重量/重量%至0.80重量/重量%、0.36重量/重量%至0.75重量/重量%、0.37

重量/重量%至0.70重量/重量%、0.38重量/重量%至0.69重量/重量%、0.39重量/重量%至0.68重量/重量%、0.40重量/重量%至0.67重量/重量%、0.41重量/重量%至0.66重量/重量%、0.42重量/重量%至0.65重量/重量%、0.43重量/重量%至0.64重量/重量%、0.44重量/重量%至0.63重量/重量%、0.45重量/重量%至0.62重量/重量%、0.45重量/重量%至0.61重量/重量%、0.45重量/重量%至0.60重量/重量%、0.45重量/重量%至0.59重量/重量%、0.45重量/重量%至0.58重量/重量%、0.45重量/重量%至0.57重量/重量%、0.45重量/重量%至0.56重量/重量%、0.45重量/重量%至0.55重量/重量%、0.46重量/重量%至0.54重量/重量%、0.47重量/重量%至0.53重量/重量%、0.48重量/重量%至0.52重量/重量%或0.49重量/重量%至0.51重量/重量%。

[0056] 因此,设想的眼用制剂中黏度调节剂的适当浓度包括0.01重量/重量%、0.02重量/重量%、0.03重量/重量%、0.04重量/重量%、0.05重量/重量%、0.06重量/重量%、0.07重量/重量%、0.08重量/重量%、0.09重量/重量%、0.10重量/重量%、0.11重量/重量%、0.12重量/重量%、0.13重量/重量%、0.14重量/重量%、0.15重量/重量%、0.16重量/重量%、0.17重量/重量%、0.18重量/重量%、0.19重量/重量%、0.20重量/重量%、0.21重量/重量%、0.22重量/重量%、0.23重量/重量%、0.24重量/重量%、0.25重量/重量%、0.26重量/重量%、0.27重量/重量%、0.28重量/重量%、0.29重量/重量%、0.30重量/重量%、0.31重量/重量%、0.32重量/重量%、0.33重量/重量%、0.34重量/重量%、0.35重量/重量%、0.36重量/重量%、0.37重量/重量%、0.38重量/重量%、0.39重量/重量%、0.40重量/重量%、0.41重量/重量%、0.42重量/重量%、0.43重量/重量%、0.44重量/重量%、0.45重量/重量%、0.46重量/重量%、0.47重量/重量%、0.48重量/重量%、0.49重量/重量%、0.50重量/重量%、0.51重量/重量%、0.52重量/重量%、0.53重量/重量%、0.54重量/重量%、0.55重量/重量%、0.56重量/重量%、0.57重量/重量%、0.58重量/重量%、0.59重量/重量%、0.60重量/重量%、0.61重量/重量%、0.62重量/重量%、0.63重量/重量%、0.64重量/重量%、0.65重量/重量%、0.66重量/重量%、0.67重量/重量%、0.68重量/重量%、0.69重量/重量%、0.70重量/重量%、0.71重量/重量%、0.72重量/重量%、0.73重量/重量%、0.74重量/重量%、0.75重量/重量%、0.76重量/重量%、0.77重量/重量%、0.78重量/重量%、0.79重量/重量%、0.80重量/重量%、0.81重量/重量%、0.82重量/重量%、0.83重量/重量%、0.84重量/重量%、0.85重量/重量%、0.86重量/重量%、0.87重量/重量%、0.88重量/重量%、0.89重量/重量%、0.90重量/重量%、0.91重量/重量%、0.92重量/重量%、0.93重量/重量%、0.94重量/重量%、0.95重量/重量%、0.96重量/重量%、0.97重量/重量%、0.98重量/重量%、0.99重量/重量%、1.00重量/重量%、1.10重量/重量%、1.20重量/重量%、1.30重量/重量%、1.40重量/重量%、1.50重量/重量%、1.60重量/重量%、1.70重量/重量%、1.80重量/重量%、1.90重量/重量%、2.00重量/重量%、2.10重量/重量%、2.20重量/重量%、2.30重量/重量%、2.40重量/重量%、2.50重量/重量%、2.60重量/重量%、2.70重量/重量%、2.80重量/重量%、2.90重量/重量%、3.00重量/重量%、3.10重量/重量%、3.20重量/重量%、3.30重量/重量%、3.40重量/重量%、3.50重量/重量%、3.60重量/重量%、3.70重量/重量%、3.80重量/重量%、3.90重量/重量%、4.00重量/重量%、4.10重量/重量%、4.20重量/重量%、4.30重量/重量%、4.40重量/重量%、4.50重量/重量%、4.60重量/重量%、4.70重量/重量%。

量%、4.80重量/重量%、4.90重量/重量%和4.99重量/重量%。

[0057] 还应当意识到,设想的组合物基本上不含防腐剂(即,防腐剂不超过0.01 重量%,并且更通常不超过0.005重量%)。例如,通常不包括的防腐剂是苯扎氯铵、西曲溴铵(cetrimide)或西曲氯铵或西曲溴铵(cetrimonium bromide)、苯扎溴铵(benzododecinium bromide)、米拉明(miramine)、氯化十六烷吡啶、泊利氯铵或聚季铵盐-1、聚季铵盐-42(也称为聚塞氯铵)、氯司帕唑(sepazonium chloride);汞衍生物,例如苯基汞盐(乙酸盐、硼酸盐或硝酸盐)、硫柳汞钠(mercuriothiolate sodium)(或称为硫柳汞或硫汞撒)和汞氯丁酚;脘,例如葡萄糖酸氯己定或聚六亚甲基双胍(PHMB);醇,例如氯丁醇或苯乙醇或苯甲醇或苯酚或间甲酚或苯氧基乙醇;对羟基苯甲酸酯或酯,例如对羟基苯甲酸、对羟基苯甲酸甲酯和对羟基苯甲酸丙酯)。

[0058] 实际上,发明人出人意料地发现不含有防腐剂的制剂具有与含有防腐剂的制剂相同的稳定性。

[0059] 关于所设想制剂的灭菌,应当意识到,可以使用所有已知的灭菌方式对所设想的制剂进行灭菌,包括通过0.22微米过滤器过滤、加热灭菌、高压灭菌、辐射(例如, $\gamma$ 射线、电子束,微波)。有利的是,并且如下文更详细所示,本发明人还发现,可以从两个批次中混配所设想制剂,其中黏度剂使用高压饱和蒸汽在121°C与阿托品、缓冲剂和盐溶液分开灭菌(至少5分钟、或至少10分钟、或至少15分钟),阿托品、缓冲剂和盐溶液独立地过滤灭菌。

[0060] 例如,在如图所示的本发明主题的一个优选方面,使用两种不同的生产途径进行眼用溶液的生产,其中黏度调节剂溶液与药物溶液分开制备和灭菌。最值得注意的是,这种方法可以使阿托品、张度剂、缓冲剂组分和螯合剂快速完全溶解,同时还可以实现减少或甚至完全消除阿托品热水解的灭菌过程。制备无菌阿托品溶液后,可以将该溶液与同样经灭菌的黏度调节剂溶液合并。尽管在概念上可以像阿托品溶液那样使用过滤器灭菌,但是发现使用高压釜的加热灭菌可以帮助完全溶解黏度调节剂并使黏性溶液易于与药物溶液混合。从不同的角度来看,因此应当意识到,分开的制备和灭菌过程避免了原本与单批次制备相关的各种困难,所述困难包括在增加的搅拌下使成分溶解缓冲剂、张度剂和螯合剂的增加的混合时间、高黏度导致的增加的灭菌过滤时间等等。

[0061] 基于如此获得的稳定性,本文中设想的合并溶液还可以通过颗粒过滤器(例如40微米聚丙烯过滤器)过滤,并且使用预成型容器以一次性形式或多剂量形式、或使用吹-填-封(BFS)方法而将其填充至聚乙烯容器、聚丙烯容器或低密度聚乙烯容器中。BFS是高级无菌制造的一种形式,其中容器在一个连续的自动化系统中不需要人工干预地成型、填充和密封。该方法开始于以熔融塑料的热空心管(称为型坯)的形式挤出塑料颗粒。下一步是对具有开口顶部的容器进行吹塑,通过该开口顶部填充容器,所有都在塑料保持热态并处于熔融状态的同时进行。填充后,将容器密封并冷却。吹-填-封方法可能需要几秒钟,并且有利地将所设想的易于注射(ready-to-inject)的组合物配制为承受温度和压力要求而阿托品基本不降解(例如,降解小于5重量%、小于3重量%、小于2重量%、小于1重量%)。

[0062] 一旦将阿托品制剂填入大容量的聚合物半渗透性输注容器(例如BFS容器,通常为1.0mL BFS安瓿瓶)中,容器便可以可选地分层或用包括铝袋在内的第二包装体系覆盖。

[0063] 提供以下实施例仅用于说明性目的,并且不应解释为限制本发明。

[0064] 实施例

[0065] 以下实施例说明了产生根据本发明主题的制剂的一些实验,但是,不应以任何方式将其解释为限制权利要求的范围。

[0066] 定量分析:

[0067] 开发了一种基于超高效液相色谱 (UPLC) 的组合测试方法,以在一次运行中进行相关化合物的鉴定、试验和确定。这通过使用反相梯度UPLC利用UV检测(包括在线获取UV吸收光谱)来完成。将2 $\mu$ m亚(sub-2 $\mu$ m)颗粒的十八烷基甲硅烷基官能化的二氧化硅用作色谱分析的固定相。通过混合具有酸性pH的缓冲剂水溶液和乙腈-水混合物来制备流动相。通过比较来自样品溶液中的相应峰响应与来自标准溶液的阿托品峰响应,来对活性成分和相关化合物进行定量。相关响应因子用于校正化学结构对响应的影响。在该测试方法中引入两种鉴定方法。基于样品溶液色谱图中主峰的保留时间以及基于该峰内获得的紫外吸收光谱来鉴定阿托品。

[0068] 示例性制剂和稳定性测试

[0069] 眼用即用型低剂量阿托品制剂采用两步法制备,基本如图1所示。

[0070] 步骤1-聚合物溶液相的制备:向约60%的WFI中缓慢加入缓慢加入所需量的HPMC并混合,直到观察到澄清溶液为止。然后将溶液在121℃下高压灭菌约30分钟。

[0071] 步骤2-药物溶液相的制备:在每种成分完全溶解后,向约30%的WFI中依次加入所需量的乙二胺四乙酸二钠、磷酸二氢钠、磷酸氢二钠和氯化钠。测量溶液的pH,并使用盐酸/氢氧化钠调节至约 $5.5 \pm 0.1$ 。向上述溶液中加入硫酸阿托品并混合直至完全溶解。

[0072] 然后将来自步骤2的药物溶液与步骤1中的聚合物溶液混合。使用WFI 补足批次体积,以得到药物组合物。表1至表3提供了具有和不具有张度剂、具有EDTA和低EDTA、以及在不同缓冲强度下的示例性制剂。

[0073]

编号	成分	100mM缓冲剂组合物		100mM缓冲剂组合物 (低EDTA)	
		重量/体积%	重量/体积%	重量/体积%	重量/体积%
1	硫酸阿托品	0.01	0.01	0.01	0.01
2	无水磷酸二氢钠	0.059	0.06	0.059	0.06
3	无水磷酸氢二钠	1.15	1.16	1.15	1.16
4	乙二胺四乙酸钠	0.10	0.10	0.01	0.01
5	氯化钠	-	-	-	-
6	羟丙基甲基纤维素2910 (Benece <sup>TM</sup> E4M Pharm1)	0.50	0.50	0.50	0.50
7	盐酸	对于pH调节而言适量		对于pH调节而言适量	
8	氢氧化钠	对于pH调节而言适量		对于pH调节而言适量	
9	注射用水	适量, 至100%		适量, 至100%	

[0074] 表1

[0075]

编号	成分	含有NaCl的75mM缓冲剂组合物		含有NaCl的无缓冲剂组合物	
		重量/体积%	重量/体积%	重量/体积%	重量/体积%
1	硫酸阿托品	0.01	0.01	0.01	0.01
2	无水磷酸二氢钠	0.044	0.04	-	-
3	无水磷酸氢二钠	0.863	0.87	-	-
4	乙二胺四乙酸钠	0.1	0.1	0.1	0.1
5	氯化钠	0.15	0.15	0.9	0.91
6	羟丙基甲基纤维素2910 (Benece <sup>TM</sup> E4M Pharm1)	0.5	0.5	0.5	0.5
7	盐酸	对于pH调节而言适量		对于pH调节而言适量	
8	氢氧化钠	对于pH调节而言适量		对于pH调节而言适量	
9	注射用水	适量, 至100%		适量, 至100%	

[0076] 表2

编号	成分	不含有NaCl的50mM缓冲剂组合物		含有NaCl的50mM缓冲剂组合物		含有NaCl、低EDTA的50mM缓冲剂组合物	
		重量/体积%	重量/体积%	重量/体积%	重量/体积%	重量/体积%	重量/体积%
1	硫酸阿托品	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01
2	无水磷酸二氢钠	0.0295	0.03	0.0295	0.03	0.0295	0.03
3	无水磷酸氢二钠	0.575	0.58	0.575	0.58	0.575	0.58
4	乙二胺四乙酸钠	0.1	0.1	0.1	0.1	0.01	0.01
5	氯化钠	-	-	0.25	0.25	0.25	0.25
6	羟丙基甲基纤维素2910 (Benece <sup>TM</sup> E4M Pharm1)	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5
7	盐酸	对于pH调节而言适量		对于pH调节而言适量		对于pH调节而言适量	
8	氢氧化钠	对于pH调节而言适量		对于pH调节而言适量		对于pH调节而言适量	
9	注射用水	适量, 至100%		适量, 至100%		适量, 至100%	

[0078] 表3

[0079] 除非另有说明, 否则对表3 (含有NaCl的50mM缓冲剂组合物) 的药物组合物进行长期稳定性研究。制造实验室规模批次的硫酸阿托品眼用溶液, 将其 (约 0.4mL) 填入1mL吹-填-封 (BFS) 安瓿瓶中, 然后进一步包装在铝袋中。根据国际协调委员会 (International Committee on Harmonization) 稳定条件 (参见URL: [ich.org](http://ich.org)), 对许多袋装安瓿瓶在25°C ± 2°C/60% ± 5%RH的条件下进行了长期稳定性研究。在1周、2周、3周、1个月、2个月和3个月的稳定性储存后, 收集进行了这些长期稳定性研究的袋装安瓿瓶, 打开并测试硫酸阿托品的水平、托品酸、pH (适用时) 和黏度 (适用时)。使用UPLC方法测量阿托品和托品酸的水平, 结果示于表4至表8中。

[0080]

样品信息	测试参数	100mM经缓冲的组合物						
		初始	长期稳定性(25°C / 60% RH)					
			1周	2周	3周	1个月	2个月	3个月
	硫酸阿托品的测定	101.0	101.4	102.0	101.6	101.5	101.0	100.6
	黏度	23.15	-	-	-	24.00	-	-
	pH	5.52	5.55	5.55	5.51	5.53	5.66	5.58
	托品酸(RRT 0.88)	ND	0.1	0.13	0.19	0.22	0.42	0.71
	硫酸阿托品的测定	104.2	103.4	103.3	103.2	101.3	102.4	-
	托品酸(RRT 0.88)	ND	0.07	0.08	0.12	0.15	0.30	-
	硫酸阿托品的测定	98.7	97.7	98	98.1	98	-	-
	pH	5.55	5.40	5.41	5.42	5.43	-	-
	托品酸(RRT 0.88)	ND	ND	0.07	0.09	0.12	-	-
低 EDTA	硫酸阿托品的测定	98.2	97.3	97.7	97.7	97.1	-	-
	pH	5.55	5.40	5.40	5.41	5.42	-	-
	托品酸(RRT 0.88)	ND	ND	0.31	0.1	0.12	-	-

[0081] 表4

[0082]

样品信息	测试参数	75mM经缓冲且含有NaCl的组合物						
		初始	长期稳定性(25°C / 60% RH)					
			1周	2周	3周	1个月	2个月	3个月
	硫酸阿托品的测定	102.4	101.9	101.7	101.5	101.3	101.0	-
	pH	5.28	-	-	-	-	-	-
	托品酸(RRT 0.88)	ND	0.05	0.08	0.1	0.15	0.33	-

[0083] 表5

[0084]

样品信息	测试参数	50mM经缓冲且含有NaCl的组合物						
		初始	长期稳定性(25°C / 60% RH)					
			1周	2周	3周	1个月	2个月	3个月
	硫酸阿托品的测定	96.8	96.9	97.2	97.8	97.9	96.9	97.6
	pH	5.38	5.32	5.23	-	-	-	5.38
	托品酸(RRT 0.88)	ND	0.1	0.1	0.1	0.12	0.23	0.36
低 EDTA	硫酸阿托品的测定	96.1	95.9	95.6	95.6	95.9	-	-
	pH	5.44	5.40	5.32	5.41	5.43	-	-
	托品酸(RRT 0.88)	ND	ND	ND	0.07	0.09	-	-

[0085] 表6

[0086]

样品信息	测试参数	50mM经缓冲且含有NaCl的组合物						
		初始	长期稳定性 (25°C / 60% RH)					
			1周	2周	3周	1个月	2个月	3个月
	硫酸阿托品的测定	98.6	98.3	98.4	98.1	98	97.6	-
	pH	5.39	-	-	-	-	5.36	-
	托品酸 (RRT 0.88)	ND	0.05	0.07	0.08	0.12	0.25	-
低EDTA	硫酸阿托品的测定	98.8	98	98	98	97.9	-	-
	pH	5.41	5.31	5.32	5.35	5.33	-	-
	托品酸 (RRT 0.88)	ND	ND	0.05	0.06	0.09	-	-

[0087] 表7

[0088]

样品信息	测试参数	无缓冲剂组合物						
		初始	长期稳定性 (25°C / 60% RH)					
			1周	2周	3周	1个月	2个月	3个月
	硫酸阿托品的测定	103.7	103.0	103.0	103.0	102.4	101.9	-
	pH	-	-	-	-	-	-	-
	托品酸 (RRT 0.88)	ND	0.04	0.07	0.09	0.12	0.28	-

[0089] 表8

[0090] 从以上结果容易看出,具有降低量的缓冲剂体系浓度(75mM,尤其是 50mM或更低)的阿托品溶液在经过1个月后,其托品酸(阿托品降解产物)的水平低得多。使用回归分析来推断24个月末的降解水平。基于本领域常用的外推方法,50mM且无缓冲浓度的储存期限为18个月至24个月,比100mM组合物的15个月外推储存期限高3个月至9个月。

[0091] 还对上述组合物进行了加速稳定性研究。制造实验室规模批次的硫酸阿托品眼用溶液,将其(约0.4mL)填入1mL吹-填-封(BFS)安瓿瓶中,然后进一步包装在铝袋中。根据国际协调委员会的稳定性条件,对许多袋装安瓿瓶在40°C ± 2°C / 75% ± 5% RH下进行了这些加速稳定性研究。在1周、2周、3周、1个月、2个月和3个月的稳定性储存后,收集进行了这些长期稳定性研究的袋装安瓿瓶,打开并测试硫酸阿托品的水平、托品酸黏度(适用时)。使用UPLC 方法测量阿托品和托品酸的水平,结果示于表9至表13中。

[0092]

样品信息	测试参数	100mM经缓冲的组合物						
		初始	加速稳定性(40°C / 75% RH)					
			1周	2周	3周	1个月	2个月	3个月
	硫酸阿托品的测定	101.0	101.6	99.3	101.1	100.0	97.5	95.2
	黏度	23.15	-	-	-	19.96	-	-
	pH	5.52	5.55	5.55	5.51	5.48	5.60	5.55
	托品酸(RRT 0.88)	ND	0.3	0.76	0.79	0.97	1.98	3.02
	硫酸阿托品的测定	104.2	103.1	102.7	102.3	101.7	99.7	-
	托品酸(RRT 0.88)	ND	0.19	0.35	0.57	0.67	1.52	-
	硫酸阿托品的测定	98.7	97.6	97.4	97.1	95.6	-	-
	pH	5.55	5.41	5.42	5.41	5.43	-	-
	托品酸(RRT 0.88)	ND	0.14	0.32	0.46	0.58	-	-
低EDTA	硫酸阿托品的测定	98.2	97	96.9	96.7	96.3	-	-
	pH	5.55	5.40	5.40	5.41	5.42	-	-
	托品酸(RRT 0.88)	ND	0.16	0.31	0.45	0.58	-	-

[0093] 表9

[0094]

样品信息	测试参数	75mM经缓冲且含有NaCl的组合物						
		初始	加速稳定性(40°C / 75% RH)					
			1周	2周	3周	1个月	2个月	3个月
	硫酸阿托品的测定	102.4	101.5	101.0	100.4	99.8	98.0	-
	pH	5.28	-	-	-	-	-	-
	托品酸(RRT 0.88)	ND	0.21	0.36	0.63	0.73	1.64	-

[0095] 表10

[0096]

样品信息	测试参数	50mM经缓冲但不含有NaCl的组合物						
		初始	加速稳定性(40°C / 75% RH)					
			1周	2周	3周	1个月	2个月	3个月
	硫酸阿托品的测定	96.8	97	97.5	97.6	96.9	108.6	95.1
	pH	5.38	5.31	5.25	-	-	-	5.37
	托品酸(RRT 0.88)	ND	0.2	0.3	0.4	0.55	1.16	1.67
低EDTA	硫酸阿托品的测定	96.1	95.1	95.3	94.9	95.2	-	-
	pH	5.44	5.37	5.41	5.36	5.37	-	-
	托品酸(RRT 0.88)	ND	0.1	0.21	0.31	0.42	-	-

[0097] 表11



[0098]

样品信息	测试参数	50mM经缓冲且含有NaCl的组合物						
		初始	加速稳定性 (40°C / 75% RH)					
			1周	2周	3周	1个月	2个月	3个月
	硫酸阿托品的测定	98.6	98.1	97.7	97.2	97.2	95.6	-
	pH	5.39	-	-	-	-	5.42	-
	托品酸 (RRT 0.88)	ND	0.15	0.26	0.39	0.5	1.12	-
低EDTA	硫酸阿托品的测定	98.8	97.6	97.3	97.1	97.1	-	-
	pH	5.41	5.33	5.35	5.32	5.34	-	-
	托品酸 (RRT 0.88)	ND	0.09	0.23	0.34	0.45	-	-

[0099] 表12

[0100]

样品信息	测试参数	无缓冲剂组合物						
		初始	加速稳定性 (40°C / 75% RH)					
			1周	2周	3周	1个月	2个月	3个月
	硫酸阿托品的测定	103.7	102.9	102.4	102.2	101.7	99.9	-
	pH	-	-	-	-	-	-	-
	托品酸 (RRT 0.88)	ND	0.15	0.26	0.4	0.51	1.17	-

[0101] 表13

[0102] 再一次,可以容易地从数据中得出,具有降低量的缓冲体系浓度(75mM,尤其是50mM或低于50mM)的阿托品溶液在经过1个月后具有更低水平的托品酸(阿托品降解产物)。使用回归分析来推断24个月末的降解水平。基于本领域常用的推断方法,50mM且无缓冲浓度的储存期限为18个月至24个月,比 100mM组合物的15个月推断储存期限多3个月至9个月。

[0103] 使用进一步的组成变化进行的另外的稳定性研究再次证明,较低的缓冲剂强度,尤其是具有双组分缓冲剂体系的较低的缓冲剂强度,在以下正常储存条件和加速储存条件下都为具有表14至表15中所示组成的眼用低剂量阿托品制剂提供增加的稳定性(结果如表16至表19所示)。

[0104]

编号	成分	批次: RD-019-020	批次: RD-019-023	批次: RD-001-185
		mg/mL	mg/mL	mg/mL
1	硫酸阿托品一水合物	0.1	0.1	0.1
2	无水磷酸二氢钠	0.59	0.59	0.442
3	无水磷酸氢二钠	11.5	11.5	8.63
4	乙二胺四乙酸二钠二水合物	1.0	0.1	1.0
5	氯化钠	-	-	1.5
6	羟丙基甲基纤维素2910 (Benecel E4M Pharm)	5.0	5.0	5.0
7	盐酸	对于pH调节而言适量	对于pH调节而言适量	对于pH调节而言适量
8	氢氧化钠	对于pH调节而言适量	对于pH调节而言适量	对于pH调节而言适量
9	注射用水	适量, 至100%	适量, 至100%	适量, 至100%

[0105] 表14

[0106]

样品 编号	成分	批次: RD-019-026	批次: RD-019-029	批次: RD-001-179
		mg/mL	mg/mL	mg/mL
1	硫酸阿托品一水合物	0.1	0.1	0.1
2	无水磷酸二氢钠	0.295	0.295	-
3	无水磷酸氢二钠	5.75	5.75	-
4	乙二胺四乙酸二钠二水合物	1.0	0.1	1.0
5	氯化钠	-	2.5	9.0
6	羟丙基甲基纤维素2910 (Benecel E4M Pharm)	5.0	5.0	5.0
7	盐酸	对于pH调节而言适量	对于pH调节而言适量	对于pH调节而言适量
8	氢氧化钠	对于pH调节而言适量	对于pH调节而言适量	对于pH调节而言适量
9	注射用水	适量, 至100%	适量, 至100%	适量, 至100%

[0107] 表15

[0108]

批号	测试参数		各种制剂						
			初始	加速稳定性(40°C / 75% RH)					
				1周	2周	3周	1个月	2个月	3个月
批次： RD-019-020	pH		5.55	5.41	5.42	5.41	5.43	5.37	5.32
	硫酸阿托品的测定 (%)		98.7	97.6	97.4	97.1	95.6	95.8	94.4
	相关化合物 (%)	托品酸	ND	0.14	0.32	0.46	0.58	1.45	2.20
		未知 (RRT=1. 21)	ND	0.19	0.24	0.24	0.25	0.26	0.2
		去水阿托品	ND	ND	0.05	0.06	0.06	0.12	0.17
		总杂质	ND	0.3	0.6	0.8	0.9	1.8	2.6
批次： RD-019-023	pH		5.55	5.40	5.40	5.41	5.42	5.36	5.32
	硫酸阿托品的测定 (%)		98.2	97	96.9	96.7	96.3	95.2	94.3
	相关化合物 (%)	托品酸	ND	0.16	0.31	0.45	0.58	1.41	2.14
		未知 (RRT=1. 21)	ND	0.18	0.22	0.23	0.24	0.24	0.23
		去水阿托品	ND	ND	0.04	0.06	0.06	0.13	0.16
		总杂质	ND	0.3	0.6	0.7	0.9	1.8	2.5
批次： RD-001-185	pH		5.28	NT	NT	NT	NT	5.46	NT
	硫酸阿托品的测定 (%)		102.4	101.5	101.0	100.4	99.8	98.0	96.2
	相关化合物 (%)	托品酸	ND	0.21	0.36	0.63	0.73	1.64	2.43
		未知 (RRT=1. 21)	ND	0.23	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25
		去水阿托品	ND	0.04	0.05	0.06	0.07	0.12	0.17

[0109]

批号	测试参数		各种制剂						
			初始	加速稳定性(40°C / 75% RH)					
				1周	2周	3周	1个月	2个月	3个月
		总杂质	ND	0.5	0.7	0.9	1.1	2.0	2.9

[0110] 表16

[0111]

批号	测试参数		各种制剂						
			初始	长期稳定性 (25°C / 60% RH)					
				1周	2周	3周	1个月	2个月	3个月
批次: RD-019-020	pH		5.55	5.40	5.41	5.42	5.43	5.37	5.32
	硫酸阿托品的测定 (%)		98.7	97.7	98	98.1	98	98.1	98.6
	相关化合物 (%)	托品酸	ND	ND	0.07	0.09	0.12	0.29	0.44
		未知 (RRT=1. 21)	ND	ND	0.1	0.11	0.14	0.21	0.2
		去水阿托品	ND	ND	ND	ND	ND	ND	0.04
		总杂质	ND	ND	0.2	0.2	0.3	0.5	0.7
批次: RD-019-023	pH		5.55	5.40	5.40	5.41	5.42	5.36	5.31
	硫酸阿托品的测定 (%)		98.2	97.3	97.7	97.7	97.1	98.0	97.8
	相关化合物 (%)	托品酸	ND	ND	0.31	0.1	0.12	0.28	0.43
		未知 (RRT=1. 21)	ND	ND	0.22	0.1	0.12	0.19	0.2
		去水阿托品	ND	ND	ND	ND	ND	ND	0.03
		总杂质	ND	ND	0.2	0.2	0.2	0.5	0.7
批次: RD-001-185	pH		5.28	NT	NT	NT	NT	5.49	NT
	硫酸阿托品的测定 (%)		102.4	101.9	101.7	101.5	101.3	101.0	100.6
	相关化合物 (%)	托品酸	ND	0.05	0.08	0.1	0.15	0.33	0.48
		未知 (RRT=1. 21)	ND	ND	0.1	0.13	0.16	0.21	0.23
		去水阿托品	ND	ND	ND	ND	ND	ND	0.04
		总杂质	ND	0.1	0.2	0.2	0.3	0.5	0.7

[0112] 表17

[0113]

批号	测试参数		各种制剂						
			初始	加速稳定性 (40°C / 75% RH)					
				1周	2周	3周	1个月	2个月	3个月
批次: RD-019-026	pH		5.44	5.37	5.41	5.36	5.37	5.35	5.37
	硫酸阿托品的测定 (%)		96.1	95.1	95.3	94.9	95.2	94.3	93.8

[0114]

批号	测试参数		各种制剂						
			初始	加速稳定性(40°C / 75% RH)					
				1周	2周	3周	1个月	2个月	3个月
	相关化合物 (%)	托品酸	ND	0.1	0.21	0.31	0.42	1.00	1.53
		未知 (RRT=1. 21)	ND	0.15	0.2	0.21	0.23	0.25	0.24
		去水阿托品	ND	ND	0.04	0.05	0.06	0.10	0.15
		总杂质	ND	0.3	0.5	0.6	0.7	1.4	1.9
批次: RD-019-029	pH		5.41	5.33	5.35	5.32	5.34	5.30	5.24
	硫酸阿托品的测定 (%)		98.8	97.6	97.3	97.1	97.1	97.5	95.6
	相关化合物 (%)	托品酸	ND	0.09	0.23	0.34	0.45	1.08	1.68
		未知 (RRT=1. 21)	ND	0.15	0.19	0.21	0.21	0.22	0.24
		去水阿托品	ND	ND	0.05	0.05	0.06	0.10	0.15
		总杂质	ND	0.2	0.5	0.6	0.7	1.4	2.0
批次: RD-001-179	pH		5.52	NT	NT	NT	NT	5.58	NT
	硫酸阿托品的测定 (%)		103.7	102.9	102.4	102.2	101.7	99.9	99.0
	相关化合物 (%)	托品酸	ND	0.15	0.26	0.4	0.51	1.17	1.78
		未知 (RRT=1. 21)	ND	0.25	0.28	0.28	0.28	0.29	0.29
		去水阿托品	ND	ND	0	0.05	0.05	0.08	0.11
		总杂质	ND	0.4	0.5	0.7	0.8	1.5	2.2

[0115] 表18

[0116]

批号	测试参数		各种制剂						
			初始	长期稳定性(25°C / 60% RH)					
				1周	2周	3周	1个月	2个月	3个月
批次: RD-019-026	pH		5.44	5.40	5.32	5.41	5.43	5.31	5.30
	硫酸阿托品的测定 (%)		96.1	95.9	95.6	95.6	95.9	96.2	96.5
	相关化合物 (%)	托品酸	ND	ND	ND	0.07	0.09	0.21	0.32
		未知 (RRT=1. 21)	ND	ND	ND	ND	0.11	0.18	0.20
		去水阿托品	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
		总杂质	ND	ND	ND	0.1	0.2	0.4	0.5
批次: RD-019-029	pH		5.41	5.31	5.32	5.35	5.33	5.26	5.25
	硫酸阿托品的测定 (%)		98.8	98	98	98	97.9	98.0	98.5
	相关化合物 (%)	托品酸	ND	ND	0.05	0.06	0.09	0.22	0.32
		未知 (RRT=1. 21)	ND	ND	ND	ND	0.1	0.17	0.2

[0117]

批号	测试参数		各种制剂						
			初始	长期稳定性 (25°C / 60% RH)					
				1周	2周	3周	1个月	2个月	3个月
		去水阿托品	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
		总杂质	ND	ND	0.1	0.1	0.2	0.4	0.5
	批次: RD-019-029	pH	5.52	NT	NT	NT	NT	5.45	NT
		硫酸阿托品的测定 (%)	103.7	103.0	103.0	103.0	102.4	101.9	102.2
		相关 化合物 (%)	托品酸	ND	0.04	0.07	0.09	0.12	0.28
			未知 (RRT=1.21)	ND	0.09	0.14	0.16	0.2	0.26
			去水阿托品	ND	ND	ND	ND	ND	ND
			总杂质	ND	0.1	0.2	0.3	0.3	0.5

[0118] 表19

[0119] 测试了表20的组合物的pH对稳定性的影响,并在下面的表21至表 22 (pH 3.5) 和表23至表24 (pH 6.0) 中提供pH 3.5和pH 6.0的示例性测试结果。

[0120]

编号	成分	Qty/mL
1	硫酸阿托品一水合物	0.1 mg
2	无水磷酸二氢钠	0.295 mg
3	无水磷酸氢二钠	5.75 mg
4	乙二胺四乙酸二钠二水合物	0.1 mg
5	羟丙基甲基纤维素 2910, Benecel E4M Pharm	5.0 mg
6	盐酸	pH 调节至 3.5 或 6.0
7	氢氧化钠	pH 调节至 3.5 或 6.0
8	注射用水	适量

[0121] 表20

[0122]

测试参数		初始	加速稳定性 (40°C / 75% RH)				
			2周	1个月	2个月	3个月	6个月
外观		澄清无色溶液	澄清无色溶液	澄清无色溶液	澄清无色溶液	澄清无色溶液	澄清无色溶液
pH		3.56	3.52	3.54	3.56	3.47	3.70
硫酸阿托品的测定 (%)		99.5	99.4	98.7	98.2	98.6	97.9
相关化合物 (%)	托品酸	ND	ND	ND	0.14	0.20	0.41
	未知 (RRT=1.21)	ND	ND	ND	0.07	0.07	0.11
	去水阿托品	ND	ND	ND	0.06	0.08	0.13

[0123]

测试参数		初始	加速稳定性(40°C / 75% RH)				
			2周	1个月	2个月	3个月	6个月
	未知 (RRT 0.508)	ND	ND	ND	ND	0.10	ND
	未知 (RRT 0.683)	ND	ND	ND	ND	ND	0.20
	总杂质	ND	ND	ND	0.3	0.4	0.6

[0124] 表21

测试参数		初始	加速稳定性(25°C / 60% RH)				
			2周	1个月	2个月	3个月	6个月
外观		澄清无色溶液	澄清无色溶液	澄清无色溶液	澄清无色溶液	澄清无色溶液	澄清无色溶液
pH		3.56	3.52	3.53	3.58	3.46	3.70
硫酸阿托品的测定 (%)		99.5	99.2	98.9	98.7	98.9	98.9
相关化合物 (%)	托品酸	ND	ND	ND	ND	ND	0.09
	未知 (RRT=1.21)	ND	ND	ND	ND	ND	ND
	去水阿托品	ND	ND	ND	ND	ND	ND
	未知 (RRT 0.508)	ND	ND	ND	ND	ND	ND
	未知 (RRT 0.683)	ND	ND	ND	ND	ND	ND
	总杂质	ND	ND	ND	ND	ND	0.1

[0126] 表22

测试参数		初始	加速稳定性(40°C / 75% RH)				
			2周	1个月	2个月	3个月	6个月
外观		澄清无色溶液	澄清无色溶液	澄清无色溶液	澄清无色溶液	澄清无色溶液	澄清无色溶液
pH		5.99	5.87	5.89	5.83	5.83	6.00
硫酸阿托品的测定 (%)		108.5	106.7	104.1	99.1	95.3	84.2
相关化合物 (%)	托品酸	ND	0.90	1.91	4.17	6.07	11.26
	未知 (RRT=1.21)	ND	0.32	0.32	0.29	0.29	0.27
	去水阿托品	ND	0.06	0.09	0.18	0.25	0.42
	总杂质	ND	1.3	2.3	4.6	6.6	12.0

[0128] 表23

测试参数		初始	加速稳定性(25°C / 60% RH)				
			2周	1个月	2个月	3个月	6个月
外观		澄清	澄清	澄清	澄清	澄清	澄清

[0129]

[0130]

测试参数		初始	加速稳定性 (25°C / 60% RH)				
			2周	1个月	2个月	3个月	6个月
		无色溶液	无色溶液	无色溶液	无色溶液	无色溶液	无色溶液
pH		5.99	5.87	5.68	5.69	5.82	6.00
硫酸阿托品的测定 (%)		108.5	108.5	107.1	106.0	105.5	103.1
相关化合物 (%)	托品酸	ND	0.19	0.39	0.85	1.21	2.43
	未知 (RRT=1.21)	ND	0.21	0.25	0.29	0.29	0.29
	去水阿托品	ND	ND	ND	0.05	0.05	0.08
	总杂质	ND	0.4	0.6	1.2	1.6	2.8

[0131] 表24

[0132] 硫酸阿托品眼用溶液旨在作为单剂量产品或多剂量产品提供,以用于对眼睛的局部施用,其可以有利地提供为吹/填/封(BFS)安瓿瓶的形式,作为主要的容器封闭体系。例如,合适的安瓿瓶材料包括Lyondellbasell Purell PE 3020D 树脂,对其测试如下:

[0133] 在加速 (40°C/75%RH) 储存条件和长期 (25°C/60%RH) 储存条件下以0.01% (重量/体积) 和0.02% (重量/体积) 的浓度测试填入BFS安瓿瓶中的表3中所示的组合物 (50mM 缓冲剂组合物, 含有NaCl, 低EDTA)。然后将经填充的安瓿瓶包装到二级包装 (此处为层压袋) 中,以进行所指示的储存。该研究的结果列于表 25至表28中。

[0134]

测试参数		阿托品浓度0.01重量%					
		初始	加速储存 (40°C / 75% RH)				
			2周	1个月	2个月	3个月	6个月
外观		澄清无色溶液	澄清无色溶液	澄清无色溶液	澄清无色溶液	澄清无色溶液	澄清无色溶液
pH		5.49	5.49	5.39	5.42	5.63	5.47
黏度 (cPs)		19.96	NA	NA	NA	20.48	19.48
硫酸阿托品的测定 (%)		104.2	104.6	102.0	102.5	99.4	93.0
相关化合物 (%)	托品酸	NR	0.41	0.89	1.73	2.66	4.67
	去水阿托品	NR	NR	0.04	0.09	0.14	0.23
	总杂质	NR	0.41	0.93	1.82	2.80	4.90

[0135] 表25



[0136]

测试参数		阿托品浓度0.01重量%					
		初始	长期储存(25°C / 60% RH)				
			2周	1个月	2个月	3个月	6个月
外观		澄清无色溶液	澄清无色溶液	澄清无色溶液	澄清无色溶液	澄清无色溶液	澄清无色溶液
pH		5.49	5.50	5.44	5.43	5.67	5.45
黏度 (cPs)		19.96	NA	NA	NA	20.56	19.42
硫酸阿托品的测定 (%)		104.2	105.8	103.7	105.9	103.3	105.2
相关化合物 (%)	托品酸	NR	0.11	0.20	0.35	0.53	1.06
	去水阿托品	NR	NR	NR	NR	NR	0.05
	总杂质	NR	0.11	0.20	0.35	0.53	1.11

[0137] 表26

测试参数		阿托品浓度0.02重量%					
		初始	加速储存(40°C / 75% RH)				
			2周	1个月	2个月	3个月	6个月
外观		澄清无色溶液	澄清无色溶液	澄清无色溶液	澄清无色溶液	澄清无色溶液	澄清无色溶液
pH		5.35	5.43	5.33	5.36	5.57	5.34
黏度 (cPs)		20.26	NA	NA	NA	21.20	19.82
硫酸阿托品的测定 (%)		105.5	106.0	104.0	103.1	102.6	95.6
相关化合物 (%)	托品酸	NR	0.31	0.70	1.26	1.99	3.73
	去水阿托品	NR	NR	0.13	0.09	0.13	0.24
	总杂质	NR	0.31	0.83	1.35	2.12	3.97

[0139] 表27

测试参数		阿托品浓度0.02重量%					
		初始	长期储存(25°C / 60% RH)				
			2周	1个月	2个月	3个月	6个月
外观		澄清无色溶液	澄清无色溶液	澄清无色溶液	澄清无色溶液	澄清无色溶液	澄清无色溶液
pH		5.35	5.42	5.33	5.38	5.57	5.34
黏度 (cPs)		20.26	NA	NA	NA	21.17	20.17
硫酸阿托品的测定 (%)		105.5	106.2	105.4	105.8	104.9	101.8
相关化合物(%)	托品酸	NR	0.06	0.14	0.24	0.38	0.76

[0140]

[0141]

测试参数	阿托品浓度0.02重量%					
	初始	长期储存(25°C / 60% RH)				
		2周	1个月	2个月	3个月	6个月
去水阿托品	NR	NR	NR	NR	NR	NR
总杂质	NR	0.06	0.14	0.24	0.34	0.76

[0142] 表28

[0143] 如本文的说明书和随后的整个权利要求书中所使用的,除非上下文另外明确指出,否则要素前不使用数量词被定义为一个或多于一个。另外,如本文说明书中所使用的,“在……中”的含义包括“在……中”和“在……上”,除非上下文另外明确指出。

[0144] 在一些实施方案中,用于描述和要求保护本发明的某些实施方案的表示成分的数量、性质(例如诸如浓度,反应条件等)的数字应理解为在某些情况下被术语“约”修饰。因此,在一些实施方案中,在书面描述和所附权利要求书中阐述的数值参数是近似值,其可以根据通过特定实施方案寻求获得的期望性质而变化。在一些实施方案中,应该根据报告的有效数字的数量并通过应用普通的舍入技术来解释数值参数。尽管列出本发明的一些实施发生的广泛范围的数值范围和参数是近似值,但是在具体实例中列出的数值被尽可能精确地报告。在本发明的一些实施方案中提出的数值可能包含某些误差,这些误差必然是由于在它们各自的测试测量中发现的标准偏差而引起的。

[0145] 然而,对本领域技术人员显而易见的是,在不背离本发明的发明构思的情况下,除了已经描述的修改之外,还可以进行更多修改。因此,除了本发明的精神之外,本发明的主题不受限制。本领域技术人员将认识到许多与本文描述的方法或材料相似或等同的方法和材料,其可用于实施本发明。实际上,本发明决不限于所描述的方法和材料。

[0146] 此外,在解释本发明内容时,应以与上下文一致的尽可能广泛的方式解释所有术语。特别地,术语“包括”和“包含”应当被解释为以非排他方式的方式提及所述元素、组件或步骤,表明所提及的元件、组件或步骤可以与未明确提及的其它元素、组件或步骤一起存在或利用或组合。

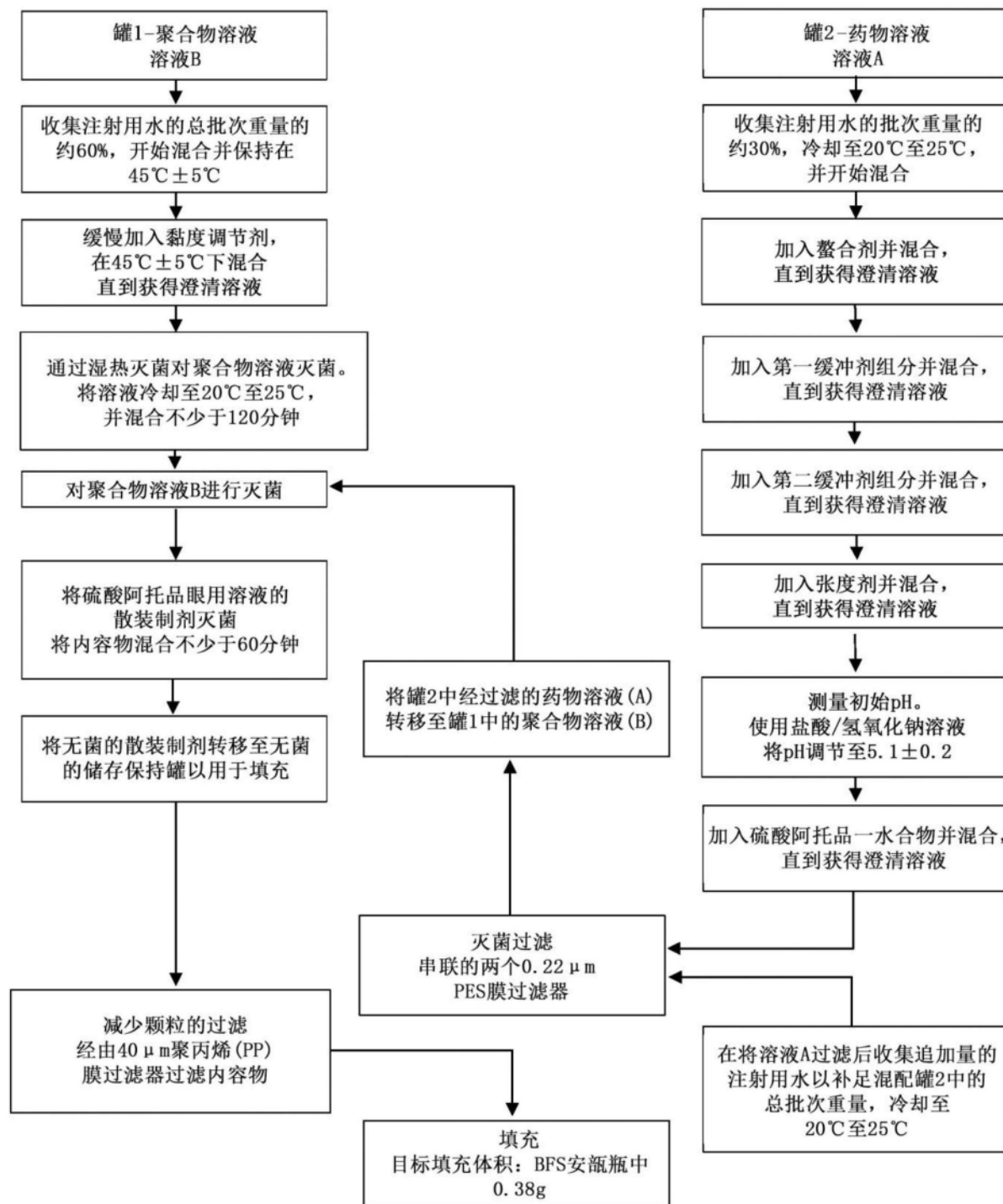


图1