

(12) 按照专利合作条约所公布的国际申请

(19) 世界知识产权组织
国际局

(43) 国际公布日
2020年4月2日 (02.04.2020)



(10) 国际公布号
WO 2020/063320 A1

(51) 国际专利分类号:
C07D 451/10 (2006.01) *A61K 9/08* (2006.01)
A61K 31/46 (2006.01) *A61P 27/10* (2006.01)

(21) 国际申请号: PCT/CN2019/105010

(22) 国际申请日: 2019年9月10日 (10.09.2019)

(25) 申请语言: 中文

(26) 公布语言: 中文

(30) 优先权:
20181112830.8 2018年9月25日 (25.09.2018) CN

(71) 申请人: 沈阳兴齐眼药股份有限公司(SHENYANG XINGQI PHARMACEUTICAL CO., LTD.) [CN/CN]; 中国辽宁省沈阳市东陵区泗水街68号, Liaoning 110163 (CN)。

(72) 发明人: 刘继东(LIU, Jidong); 中国辽宁省沈阳市东陵区泗水街68号, Liaoning 110163 (CN)。高坤(GAO, Kun); 中国辽宁省沈阳市东陵区泗水街68号, Liaoning 110163 (CN)。王久亮(WANG, Jiuliang); 中国辽宁省沈阳市东陵区泗水街68号, Liaoning 110163 (CN)。杨强(YANG, Qiang); 中国辽宁省沈阳市东陵区泗水街68号, Liaoning 110163 (CN)。

(74) 代理人: 中国国际贸易促进委员会专利商标事务所(CCPIT PATENT AND TRADEMARK LAW OFFICE); 中国北京市西城区阜成门外大街2号万通新世界广场8层, Beijing 100037 (CN)。

(81) 指定国(除另有指明, 要求每一种可提供的国家保护): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL,

SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW。

(84) 指定国(除另有指明, 要求每一种可提供的地区保护): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 欧亚 (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), 欧洲 (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG)。

本国际公布:

— 包括国际检索报告(条约第21条(3))。



WO 2020/063320 A1

(54) **Title:** METHOD FOR IMPROVING STABILITY OF LOW-CONCENTRATION ATROPINE OPHTHALMIC PREPARATION

(54) 发明名称: 一种提高低浓度阿托品眼用制剂稳定性的方法

(57) **Abstract:** The application provides a method for improving the stability of a low-concentration atropine ophthalmic preparation, as well as a method for preparing the ophthalmic preparation, an atropine ophthalmic preparation prepared thereby and application of the atropine ophthalmic preparation in preparing medicaments for preventing and/or treating vision defects. The method for improving the stability of a low-concentration atropine ophthalmic preparation is characterized in that the total impurity content of the atropine sulfate crude drug is less than or equal to 0.25% and/or the single impurity content is less than or equal to 0.05%.

(57) 摘要: 本申请提供一种提高低浓度阿托品眼用制剂稳定性的方法, 其特征在于, 所述硫酸阿托品原料药总杂质含量 $\leq 0.25\%$ 和/或单杂含量 $\leq 0.05\%$, 以及制备所述眼用制剂的方法和由此制得的阿托品眼用制剂及其在制备预防和/或治疗视力缺陷的药物中的用途。

一种提高低浓度阿托品眼用制剂稳定性的方法

本申请是以 CN 申请号为 201811112830.8，申请日为 2018 年 9 月 25 日的申请为基础，并主张其优先权，该 CN 申请的公开内容在此作为整体引入本申请中。

5

技术领域

本申请属于药物制剂领域，具体涉及一种提高低浓度阿托品眼用制剂稳定性的方法，以及制备所述眼用制剂的方法和由此制得的阿托品眼用制剂及其用途。

10

背景技术

阿托品眼用制剂应用于临床多年，主要用于散瞳、睫状肌麻痹，以及弱视治疗中的压抑疗法。此外，阿托品作为目前唯一经循证医学证实的有效减缓近视进展的药物，其用于控制近视的进展也有很多年的历史。

15

目前国内外用于控制青少年近视进展的药物不多，且副作用大。在我国过去用阿托品治疗近视眼多为高浓度短期治疗，作用为解除调节痉挛，停药后疗效不易巩固。目前国内上市销售的阿托品眼用制剂的规格为 1%，由于阿托品的浓度较大，存在瞳孔散大、视物模糊等副作用，会对患者的生活学习造成一定程度的影响，无法作为临床常规长期用药控制近视的进展。

20

使用低浓度阿托品眼用制剂预防和治疗青少年近视已取得阶段性进展。如新加坡眼科研究所新加坡国家眼科中心已开展多年的低浓度阿托品治疗近视的研究，结果证明低浓度阿托品治疗组与其他高浓度阿托品治疗组相比近视患儿的剩余人数最少，且使瞳孔扩张效应减少了很多，从而大大降低了高浓度阿托品造成的瞳孔扩大，近物视物不清、畏光、结膜炎和皮炎等副作用。因此，低浓度阿托品眼用制剂更适宜青少年长期点眼以控制近视进展，且停药后反弹效应明显降低。

25

然而，阿托品作为毒蕈碱受体拮抗剂，在制成低浓度制剂时（例如 0.001%~0.05%），其稳定性显著低于高浓度制剂（例如 0.1%~1%），这使得获得高稳定性的低浓度阿托品制剂将面临更高的挑战。

通常产品的组方调整是提高制剂稳定性的最有效方法。调整组方缓冲体系，或降低制剂 pH 值可以显著提高阿托品眼用制剂的稳定性。本发明人发现，对于低浓度阿

托品眼用制剂需要更低的 pH 值以达到制剂稳定的要求，但制剂的刺激性大幅度提高，这不仅影响患者使用的顺应性，同时会因刺激引发泪液的分泌从而影响阿托品的生物利用度。美国专利 US9421199B2 中采用氘化水提高低浓度阿托品滴眼液的稳定性，然而同位素的引入，对产品的安全性必然产生影响，且对产品的生产及质量控制方面的要求更高，限制了产品的开发和推广。综上，本领域仍需一种具有高稳定性的低浓度阿托品制剂。

发明内容

硫酸阿托品原料药要求严格，各国药典中对其质量标准均进行了严格的限定，尤其是有关物质的含量，如下表中所示：

ChP2015	EP8.0	JPXVII	USP40
杂质总和不得大于 1.0%	杂质 E、H: $\leq 0.3\%$; 杂质 A、B、C、D、F、G: $\leq 0.2\%$; 单个未知杂质: $\leq 0.1\%$; 杂质总和: $\leq 0.5\%$ 。	鉴别试验	杂质 A: $\leq 0.3\%$; 其他已知: $\leq 0.2\%$; 单个未知: $\leq 0.1\%$; 杂质总和: $\leq 0.5\%$

本发明人意外的发现，通过对市售符合上述标准的阿托品原料药总杂质和/或单杂含量作进一步控制，可明显提高低浓度阿托品眼用制剂货架期稳定性。

因此，在一个方面，本申请提供一种提高硫酸阿托品制剂稳定性的方法，其特征在于，控制所述硫酸阿托品原料药总杂质含量 $\leq 0.25\%$ （例如， $\leq 0.2\%$ ， $\leq 0.15\%$ ， $\leq 0.1\%$ ， $\leq 0.05\%$ 或者未检出）和/或单杂含量 $\leq 0.05\%$ （例如， $\leq 0.01\%$ 或者未检出）。在一些优选的实施方案中，所述单杂为杂质 A。在一些优选的实施方案中，所述单杂为杂质 B。在一些优选的实施方案中，所述单杂为杂质 C。在一些优选的实施方案中，所述单杂为杂质 J。在一些优选的实施方案中，所述单杂为杂质 K。

所述硫酸阿托品原料药可通过 HPLC 进行杂质含量分析。在一些实施方案中，所述 HPLC 分析条件为：检测波长 210nm；色谱柱采用十八烷基硅烷键合硅胶为填充剂（ $3\mu\text{m}$ ， $250\text{mm}\times 4.6\text{mm}$ ），以 3.5g/L 的磷酸二氢钾溶液（用磷酸调节 pH 至 3.3）606ml 和乙腈 320ml 的混合溶液（含 1.7g 十二烷基硫酸钠）为流动相 A，乙腈为流动相 B，照下表梯度洗脱：

时间	流动相 A	流动相 B
----	-------	-------

0	85	15
10	85	15
30	65	35

供试品溶液浓度为 1mg/ml。

在一些优选的实施方案中，所述制剂为眼用液体制剂（例如滴眼剂）。在一些优选的实施方案中，所述制剂中硫酸阿托品的浓度为 0.001~0.1%（优选 0.005-0.05%）。

- 5** 在另一个方面，本申请提供一种硫酸阿托品的精制方法，其包括以下步骤：
将硫酸阿托品原料药分别用浆洗溶剂 a、浆洗溶剂 b 和浆洗溶剂 c 浆洗；其中，
所述浆洗溶剂 a 为低极性溶剂；
所述浆洗溶剂 b 为丙酮-水混合溶剂（水的体积占 2-10%，例如 5%）；
所述浆洗溶剂 c 为低极性溶剂。
- 10** 在一些优选的实施方案中，所述浆洗溶剂 a 为丙酮、乙醇-丙酮混合溶剂、乙醚、乙醇-乙醚混合溶剂、甲基叔丁基醚、异丙醚、石油醚（例如石油醚（60-90）、石油醚（90-120））或其任意组合。在一些优选的实施方案中，浆洗溶剂 a 的用量为每克硫酸阿托品加 3-30 毫升（例如 5、10、15 或 20 毫升）浆洗溶剂 a。在一些优选的实施方案中，采用浆洗溶剂 a 浆洗的温度为 0-50°C（例如室温、40°C）。在一些优选的实施方案中，采用浆洗溶剂 a 浆洗的时间为 0.5-6h（例如 3h）。
- 在一些优选的实施方案中，浆洗溶剂 b 的用量为每克硫酸阿托品加 5-20 毫升（例如 10 或 15 毫升）浆洗溶剂 b。在一些优选的实施方案中，采用浆洗溶剂 b 浆洗的温度为 0-50°C（例如室温、40°C）。在一些优选的实施方案中，采用浆洗溶剂 b 浆洗的时间为 0.5-6h（例如 4h）。
- 20** 在一些优选的实施方案中，所述浆洗溶剂 c 为乙醇-丙酮混合溶剂、乙醇-乙醚混合溶剂、丙酮或其任意组合。在一些优选的实施方案中，浆洗溶剂 c 的用量为每克硫酸阿托品加 3-30 毫升（例如 5 或 10 毫升）浆洗溶剂 c。在一些优选的实施方案中，采用浆洗溶剂 c 浆洗的温度为 0-室温（例如 10°C）。在一些优选的实施方案中，采用浆洗溶剂 c 浆洗的时间为 0.5-6h（例如 1.5h）。
- 25** 在一些优选的实施方案中，在浆洗前还包括将所述硫酸阿托品原料药粉碎的步骤。在一些优选的实施方案中，所述方法进一步包括将粉碎后的硫酸阿托品原料药过 30-100 目筛的步骤。

在一些优选的实施方案中，在浆洗后还包括过滤和/或干燥的步骤。在一些优选的实施方案中，所述过滤选自抽滤、压滤和甩滤。在一些优选的实施方案中，所述干燥为减压干燥。

- 5 在另一个方面，本申请提供一种硫酸阿托品，其通过上述的方法制备得到；或者其总杂质含量 $\leq 0.25\%$ （例如， $\leq 0.2\%$ ， $\leq 0.15\%$ ， $\leq 0.1\%$ ， $\leq 0.05\%$ 或者未检出）和/或单杂含量 $\leq 0.05\%$ （例如， $\leq 0.01\%$ 或者未检出）。

- 10 在另一个方面，本申请提供一种药物组合物，其含有上述的硫酸阿托品，以及药学上可接受的辅料。

在一些优选的实施方案中，所述药物组合物为眼用液体制剂，例如滴眼剂。在一些优选的实施方案中，所述药物组合物中硫酸阿托品的浓度为 $0.001\sim 0.1\%$ （优选 $0.005\sim 0.05\%$ ）。

在一些优选的实施方案中，所述药物组合物重量组成为：

- 15 硫酸阿托品 $0.001\sim 0.1\%$ （优选 $0.005\sim 0.05\%$ ）；
增稠剂 $0.1\sim 10\%$ ；
络合剂 $0.001\sim 0.05\%$ ；
pH 调节剂 其使得所述药物组合物 pH 为 $3.5\sim 6.5$ ；

以及，余量的水；

- 20 任选地，其还含有 $0.001\sim 0.05\%$ 的抑菌剂；
任选地，其还含有 $0.1\sim 2\%$ 的渗透压调节剂。

- 25 在一些优选的实施方案中，所述增稠剂选自纤维素衍生物、交联聚乙烯醇吡咯烷酮、玻璃酸钠、聚乙烯吡咯烷酮、聚乙烯醇、聚乙二醇及其任意组合。在一些优选的实施方案中，所述纤维素衍生物选自羟丙基甲基纤维素、甲基纤维素、羟丙基纤维素、羟丙基甲基纤维素和羧甲基纤维素钠及其任意组合。在一些优选的实施方案中，所述增稠剂为羟丙基甲基纤维素。在一些优选的实施方案中，所述增稠剂在所述药物组合物中的重量含量为 $0.5\sim 10\%$ ，例如 $0.5\sim 8\%$ 、 $0.5\sim 5\%$ 、 $0.5\sim 3\%$ 或 $1\sim 3\%$ 。

- 30 在一些优选的实施方案中，所述络合剂选自依地酸、依地酸二钠和依地酸钙钠，优选为依地酸二钠。在一些优选的实施方案中，所述络合剂在所述药物组合物中的重量含量为 $0.005\sim 0.05\%$ ，例如 $0.005\sim 0.03\%$ 、 $0.005\sim 0.02\%$ 、 $0.005\sim 0.01\%$ 或 $0.008\sim 0.01\%$ 。

5 在一些优选的实施方案中，所述抑菌剂选自苯扎氯铵、苯扎溴铵、西曲溴铵、苯氧乙醇、苯乙醇、对羟基苯甲酸酯类抑菌剂及其任意组合。在一些优选的实施方案中，所述抑菌剂为苯扎氯铵、对羟基苯甲酸乙酯的一种或其任意组合。在一些优选的实施方案中，所述抑菌剂为苯扎氯铵。在一些优选的实施方案中，所述抑菌剂在所述药物组合物中的重量含量为 0.005~0.03%，例如 0.005~0.02%、0.006~0.02%、0.006~0.012% 或 0.008~0.01%。

10 在一些优选的实施方案中，所述 pH 调节剂选自碳酸缓冲体系、磷酸缓冲体系、柠檬酸缓冲体系、醋酸缓冲体系、巴比妥酸缓冲体系、三羟甲基氨基甲烷缓冲体系、硼酸、硼砂、氢氧化钠、盐酸和枸橼酸及其盐中的一种或多种。在一些优选的实施方案中，所述 pH 调节剂为硼酸和磷酸缓冲体系（例如磷酸二氢钠-磷酸氢二钠缓冲体系、磷酸二氢钾-磷酸氢二钾缓冲体系）。在一些优选的实施方案中，所述 pH 调节剂的在所述药物组合物中的含量为使得所述药物组合物 pH 为 4.0~6.0，例如 4.5~5.5。

15 在一些优选的实施方案中，所述渗透压调节剂选自氯化钠、甘油、丙二醇、甘露醇及其任意组合。在一些优选的实施方案中，所述渗透压调节剂为丙二醇。在一些优选的实施方案中，所述渗透压调节剂在所述药物组合物中的重量含量为 0.1~1%、0.1~0.5% 或 0.1~0.3%。

在一些优选的实施方案中，所述药物组合物选自配方 1-4：

配方 1：

20	硫酸阿托品	0.005~0.02%；
	羟丙甲纤维素	1%；
	依地酸二钠	0.01%；
	苯扎氯铵	0.01%；
	一水磷酸二氢钠	0.25%；
	磷酸氢二钠	0.0025%；
25	以及，余量的水；	

配方 2：

30	硫酸阿托品	0.005~0.02%；
	羟丙甲纤维素	1%；
	玻璃酸钠	2%

依地酸二钠	0.01%;
苯扎氯铵	0.01%;
一水磷酸二氢钠	0.25%;
磷酸氢二钠	0.0025%;

5 以及，余量的水；

配方 3：

硫酸阿托品	0.005~0.01%;
羟丙甲纤维素	1%;
丙二醇	0.3%
依地酸二钠	0.01%;
苯扎氯铵	0.01%;
硼酸	1.8%;

以及，余量的水；

15

配方 4：

硫酸阿托品	0.005~0.01%;
羟丙甲纤维素	1%;
依地酸二钠	0.01%;
硼酸	1.8%;

以及，余量的水。

20

在另一个方面，本申请提供制备上述药物组合物的方法，其包括以下步骤：

将所述增稠剂加 60-90°C（例如 70-90°C、80-90°C）水分散溶胀，补加 20-30°C（例
25 如 20-25°C）水溶解，得 a 液；

分别将所述 pH 调节剂、络合剂、抑菌剂以及任选的渗透压调节剂加 60-80°C（例如
65-80°C、65-75°C）水溶解，降至 30°C 以下（例如室温）加入所述硫酸阿托品，溶解得
b 液；

将 a 液和 b 液混合，加余量水得所述药物组合物；

任选地，还包括将所得药物组合物过滤的步骤，优选用 0.22 μm 滤膜过滤。

在另一个方面，本申请还提供所述的药物组合物在制备预防和/或治疗视力缺陷（例如近视，尤其是儿童或青少年近视）的药物中的用途。

5

附图说明

图 1 显示了市售硫酸阿托品原料药 B160903 的 HPLC 分析图谱；

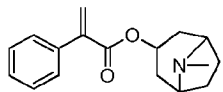
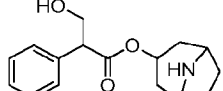
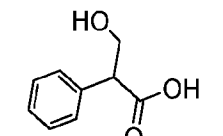
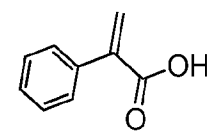
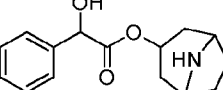
图 2 显示了市售硫酸阿托品原料药 B160903 精制后得到的 160903-P01 的 HPLC 分析图谱。

10

具体实施方式

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。所用试剂或仪器未注明生产厂商者，均为可以通过市购获得的常规产品，实施例中未注明检测方法者，可采用本领域常用方法进行检测，或参考《中华人民共和国药典》（2015 年版）中所规定的检测方法。

硫酸阿托品原料药中各杂质代号及结构如下所示：

代号名称	杂质结构
杂质 A	
杂质 B	
杂质 C	
杂质 J	
杂质 K	

实施例 1 硫酸阿托品原料药的精制

将纯度在 99% 以上的市售硫酸阿托品原料药 A 或 B 置于 60 目筛网的粉碎机中，缓慢粉碎过筛，收集筛网下的原料备用。取 50g 粉碎后的原料药置于 3000mL 三口烧瓶中，加入 20 倍量的无水丙酮，40℃ 下搅拌浆洗 3h，抽滤，得到湿品 1。取该湿品 1，置于 3000mL 三口烧瓶中，加入 15 倍量的 5% 丙酮水溶液，40℃ 下搅拌浆洗 4h，抽滤，得到湿品 2。取该湿品 2 置于 1000mL 三口烧瓶中，加入 10 倍量的丙酮，5℃ 下搅拌浆洗 1.5h，抽滤，减压干燥 6h，得到硫酸阿托品 41g，收率：82%。HPLC 进行杂质分析，结果如图 1-2 和表 1-2 所示。

10 HPLC 分析方法如下所述：

取上述样品，加流动相 A 溶解并稀释制成每 1ml 中含 1mg 的溶液，作为供试品溶液；取供试品溶液适量，加流动相 A 溶解并稀释制成每 1ml 中含硫酸阿托品 1 μ g 的溶液，作为对照溶液；另取硫酸阿托品和杂质 B 适量，加流动相溶解并稀释制成每 1ml 中含杂质 B 约为 1 μ g/ml、含硫酸阿托品约为 1mg/ml 的混合溶液作为系统适用性试验溶液。照高效液相色谱法（中国药典 2015 年版通则 0512）试验。用十八烷基硅烷键合硅胶为填充剂（3 μ m，250mm \times 4.6mm）；以 [3.5g/L 的磷酸二氢钾溶液（用磷酸调节 pH 至 3.3）606ml 和乙腈 320ml 的混合溶液]（含 1.7g 十二烷基硫酸钠）为流动相 A，乙腈为流动相 B，照下表梯度洗脱，检测波长为 210nm。精密量取系统适用性试验溶液 10 μ l 注入液相色谱仪，硫酸阿托品与杂质 B 色谱峰的分度应不小于 2.0。精密量取对照溶液与供试品溶液各 10 μ l 注入液相色谱仪。

20

时间	流动相 A	流动相 B
0	85	15
10	85	15
30	65	35

供试品溶液色谱图中如有杂质峰，扣除相对保留时间 0.25 之前的杂质峰，杂质 A、杂质 B、杂质 C、杂质 J 和杂质 K 的峰面积（相对保留时间及校正因子见下表）不得大于对照溶液主峰面积（0.1%），其它单个杂质峰面积不得大于对照溶液主峰面积（0.1%），各杂质峰面积的和不得大于对照溶液主峰面积的 5 倍（0.5%）。供试品溶液色谱图中小于对照溶液主峰面积 0.5 倍的色谱峰忽略不计。

25

杂质名称	杂质结构	相对保留时间	校正因子
杂质 A (去水阿托品)		2.17	0.47
杂质 B (去甲阿托品)		0.88	1
杂质 C (托品酸)		0.30	0.48
杂质 J (阿托酸)		0.60	0.28
杂质 K (后马托品)		0.82	0.84

表 1 市售硫酸阿托品原料 A 精制前后纯度对比

	原料药 A			原料药 A 精制		
	150301	150601	160301	150301-P06	150601-P03	160301-P01
杂质 A	0.16%	0.12%	0.08%	未检出	未检出	未检出
杂质 B	0.09%	0.07%	0.11%	未检出	未检出	未检出
杂质 C	未检出	未检出	未检出	未检出	未检出	未检出
杂质 J	未检出	未检出	未检出	未检出	未检出	未检出
杂质 K	未检出	未检出	未检出	未检出	未检出	未检出
其他单个杂质	0.13%	0.07%	0.19%	未检出	未检出	未检出
总杂质	0.37%	0.26%	0.38%	未检出	未检出	未检出

表 2 市售硫酸阿托品原料 B 精制前后纯度对比

杂质	原料药 B		原料药 B 精制	
	160902	160903	160902-P01	160903-P01
杂质 A	0.16%	0.13%	未检出	未检出

杂质 B	0.01%	0.01%	未检出	未检出
杂质 C	未检出	未检出	未检出	未检出
杂质 J	未检出	未检出	未检出	未检出
杂质 K	未检出	0.02%	未检出	未检出
其他单个杂质	0.18%	0.07%	未检出	未检出
总杂质	0.35%	0.23%	未检出	未检出

实施例 2~实施例 6

按表 3 中相应处方配比，采用下述制备方法制备阿托品眼用制剂。

制备方法：

5 (1) 取 10g 80~90℃的注射用水，加入处方量的羟丙基甲基纤维素或玻璃酸钠充分分散溶胀，补 30℃以下注射用水至 20g，搅拌溶解至透明溶液，备用；

(2) 取 50g 的 65~75℃注射用水，依次溶解处方量的一水磷酸二氢钠、磷酸氢二钠、依地酸二钠和苯扎氯铵，放至 30℃以下，加入处方量的按实施例 1 中方法精制后的硫酸阿托品，搅拌溶解；

(3) 将 (1) 所得的羟丙基甲基纤维素溶液与 (2) 所得的溶液混合均匀；

10 (4) 向 (3) 所得的混合溶液中，补水至全量 100g，搅拌均匀，0.22μm 滤膜过滤除菌，灌装。

表 3 处方配比

组份	实施例 2	实施例 3	实施例 4	实施例 5	实施例 6
硫酸阿托品	0.005g	0.010g	0.050g	0.010g	0.020g
羟丙甲纤维素	1.000g	1.000g	1.000g	1.000g	1.000g
玻璃酸钠	—	—	—	2.0 g	2.0 g
一水磷酸二氢钠	0.250g	0.250g	0.250g	0.250g	0.250g
磷酸氢二钠	0.0025g	0.0025g	0.0025g	0.0025g	0.0025g
依地酸二钠	0.010g	0.010g	0.010g	0.010g	0.010g
苯扎氯铵	0.010g	0.010g	0.010g	0.010g	0.010g
注射用水	余量	余量	余量	余量	余量

实施例 7~实施例 9

按表 4 中相应处方配比，采用下述制备方法制备阿托品眼用制剂。

制备方法：

(1) 取 10g 80~90℃的注射用水，加入处方量的羟丙基甲基纤维素充分分散溶胀，补 30℃以下注射用水至 20g，搅拌溶解至透明溶液，备用；

5 (2) 取 50g 的 65~75℃注射用水，依次溶解处方量的硼酸、依地酸二钠和苯扎氯铵，放至 30℃以下，加入处方量的按实施例 1 中方法精制后的硫酸阿托品，搅拌溶解；

(3) 将 (1) 所得的羟丙基甲基纤维素溶液与 (2) 所得的溶液混合均匀；

(4) 向 (3) 所得的混合溶液中，补水至全量 100g，搅拌均匀，0.22μm 滤膜过滤除菌，灌装。

10

表 4 处方配比

组份	实施例 7	实施例 8	实施例 9
硫酸阿托品	0.005g	0.010g	0.050g
羟丙甲纤维素	1.000g	1.000g	1.000g
丙二醇	0.300g	—	0.300g
硼酸	1.800g	1.800g	1.800g
依地酸二钠	0.010g	0.010g	0.010g
苯扎氯铵	0.010g	—	0.010g
注射用水	余量	余量	余量

比较例 1~比较例 5

按表 3 中相应处方配比，采用下述制备方法制备阿托品眼用制剂。

制备方法：

15 (1) 取 10g 80~90℃的注射用水，加入处方量的羟丙基甲基纤维素或玻璃酸钠充分分散溶胀，补 30℃以下注射用水至 20g，搅拌溶解至透明溶液，备用；

(2) 取 50g 的 65~75℃注射用水，依次溶解处方量的一水磷酸二氢钠、磷酸氢二钠、依地酸二钠和苯扎氯铵，放至 30℃以下，加入处方量的硫酸阿托品原料药 B160903，搅拌溶解；

(3) 将 (1) 所得的羟丙基甲基纤维素溶液与 (2) 所得的溶液混合均匀；

(4) 补水至全量 100g，搅拌均匀，0.22 μ m 滤膜过滤除菌，灌装。

比较例 6~比较例 8

按表 4 中相应处方配比，采用下述制备方法制备阿托品眼用制剂。

制备方法：

- 5** (1) 取 10g 80~90 $^{\circ}$ C 的注射用水，加入处方量的羟丙基甲基纤维素充分分散溶胀，补 30 $^{\circ}$ C 以下注射用水至 20g，搅拌溶解至透明溶液，备用；
- (2) 取 50g 的 65~75 $^{\circ}$ C 注射用水，依次溶解处方量的硼酸、依地酸二钠和苯扎氯铵，放至 30 $^{\circ}$ C 以下，加入处方量的硫酸阿托品原料药 B160903，搅拌溶解；
- (3) 将 (1) 所得的羟丙基甲基纤维素溶液与 (2) 所得的溶液混合均匀；
- 10** (4) 向 (3) 所得的混合溶液中，补水至全量 100g，搅拌均匀，0.22 μ m 滤膜过滤除菌，灌装。

实验例 1：精制硫酸阿托品原料药加速稳定实验

- 取实施例 1 精制得到的硫酸阿托品原料药（批号：160903-P01）进行包装（内层药用低密度聚乙烯袋塑封，外层铝桶），于 40 $^{\circ}$ C \pm 2 $^{\circ}$ C，相对湿度 75% \pm 5% 的条件下放置，
- 15** 分别于 0 个月、1 个月、2 个月、3 个月、6 个月观察产品变化，结果见表 5。

表 5 精制硫酸阿托品原料药加速稳定性考察结果

考察项目	限度要求	0月	1月	2月	3月	6月
性状	无色结晶或白色结晶	无色结晶或白	无色结晶或白	无色结晶或白	无色结晶或白	无色结晶或白
	性粉末	色结晶性粉末	色结晶性粉末	色结晶性粉末	色结晶性粉末	色结晶性粉末
	无臭	无臭	无臭	无臭	无臭	无臭
熔点	不得低于 189°C 熔融同时分解	194.2°C-195.8°C	193.8°C-196.2°C	193.6°C-195.8°C	193.2°C-194.2°C	189.8°C-191.0°C
酸度	4.5~6.2	4.91	4.86	4.86	4.58	5.24
茛菪碱	-0.40°~+0.05°	+0.002°	+0.002°	+0.001°	0.000°	0.000°
	杂质 A≤0.1%	未检出	未检出	未检出	未检出	未检出
有关物质	杂质 B≤0.1%	未检出	未检出	未检出	未检出	未检出
	杂质 C≤0.1%	未检出	未检出	未检出	未检出	未检出
	杂质 J≤0.1%	未检出	未检出	未检出	未检出	未检出
	杂质 K≤0.1%	未检出	未检出	未检出	未检出	未检出
	总杂质	未检出	未检出	未检出	未检出	未检出
异构体	不得过 0.1%	未检出	未检出	未检出	未检出	未检出
水分	2.0%~4.0%	3.15%	3.24%	2.97%	3.49%	3.69%
含量	不得小于 99.0%。	100.3%	100.3%	100.2%	100.4%	100.3%

实验例 1:低浓度阿托品眼用制剂稳定性比较试验

取实施例 2~9 和比较例 1~8 所得阿托品眼用制剂,于温度 $40^{\circ}\text{C}\pm 2^{\circ}\text{C}$,相对湿度 $25\%\pm 5\%$ 的条件下放置,分别于 0 个月、1 个月、2 个月、3 个月、6 个月对活性成分的含量及主要降解产物杂质 C 含量进行检测。结果见表 6。

- 5 活性成分含量测定方法如下:取所述眼用制剂约 0.5g,精密称定,加乙醚 40ml 溶解后,加结晶紫指示液 1~2 滴,用高氯酸滴定液 (0.1mol/L) 滴定至溶液显纯蓝色,并将滴定结果用空白试验校正。每 1ml 高氯酸滴定液 (0.1mol/L) 相当于 67.68mg 的 $(\text{C}_{17}\text{H}_{23}\text{NO}_3)_2\cdot\text{H}_2\text{SO}_4$ 。

参照实施例 1 中的 HPLC 方法测定杂质 C 含量。

10

表 6 低浓度阿托品眼用制剂的稳定性数据

时间	0 月		1 月		2 月		3 月		6 月	
	含量 (%)	杂质 C (%)	含量 (%)	杂质 C (%)	含量 (%)	杂质 C (%)	含量 (%)	杂质 C (%)	含量 (%)	杂质 C (%)
实施例 2	99.6	未检出	98.5	0.06	99.3	0.11	99.0	0.15	99.3	0.27
比较例 1	100.4	0.02	99.5	0.32	99.7	0.6	98.7	0.87	97.1	1.73
实施例 3	100.6	未检出	99.5	0.05	99.6	0.09	99.4	0.16	99.3	0.30
比较例 2	99.7	0.02	99.9	0.33	100.2	0.65	98.8	0.91	97.3	1.66
实施例 4	100.7	未检出	100.2	0.07	99.8	0.11	99.7	0.15	99.8	0.29
比较例 3	100.3	0.02	99.3	0.29	99.8	0.61	98.2	0.88	97.9	1.81
实施例 5	99.8	未检出	99.6	0.06	99.2	0.09	100.1	0.17	99.1	0.31
比较例 4	99.6	0.02	100.2	0.31	99.3	0.64	98.6	0.85	97.3	1.76
实施例 6	99.3	未检出	99.3	0.04	99.2	0.12	98.2	0.16	100.6	0.28
比较例 5	99.0	0.02	100.1	0.27	98.2	0.58	98.3	0.89	98.1	1.69
实施例 7	101.2	未检出	100.9	0.06	100.2	0.11	99.8	0.17	100.3	0.33
比较例 6	100.7	0.03	100.2	0.32	99.7	0.59	99.2	0.91	98.3	1.77
实施例 8	99.6	未检出	99.7	0.08	99.9	0.09	100.1	0.18	99.1	0.29
比较例 7	100.8	0.03	99.2	0.35	98.7	0.71	99.1	0.92	97.3	1.81
实施例 9	101.9	未检出	101.2	0.06	100.9	0.12	100.3	0.18	100.1	0.31

比较例 8	100.1	0.03	99.8	0.26	99.2	0.61	98.8	0.86	98.1	1.79
-------	-------	------	------	------	------	------	------	------	------	------

从表 6 数据中可以看出，采用本申请的硫酸阿托品制得的低浓度眼用制剂与常规工艺制备的产品比较，活性成分的降解速率显著减慢，主要降解产物杂质 C 的含量显著降低，低浓度硫酸阿托品眼用制剂的稳定性显著提高，提高产品的质量，有效延长产品的有效期。

5

尽管本发明的具体实施方式已经得到详细的描述，根据已经公开的所有教导，本领域技术人员可以对本发明技术方案的细节进行各种修改和替换，这些改变均在本发明的保护范围之内。本发明的全部范围由所附权利要求及其任何等同物给出。

权 利 要 求

1. 一种提高硫酸阿托品制剂稳定性的方法，其特征在于，控制所述硫酸阿托品原料药总杂质含量 $\leq 0.25\%$ （例如， $\leq 0.2\%$ ， $\leq 0.15\%$ ， $\leq 0.1\%$ ， $\leq 0.05\%$ 或者未检出）和/或单杂含量 $\leq 0.05\%$ （例如， $\leq 0.01\%$ 或者未检出）；优选地，所述制剂为眼用液体制剂（例如滴眼剂）；进一步优选地，所述制剂中硫酸阿托品的浓度为 $0.001\sim 0.1\%$ （优选 $0.005\sim 0.05\%$ ）。

2. 一种硫酸阿托品的精制方法，其包括以下步骤：

将硫酸阿托品原料药分别用浆洗溶剂 a、浆洗溶剂 b 和浆洗溶剂 c 浆洗；其中，所述浆洗溶剂 a 为低极性溶剂，例如丙酮、乙醇-丙酮混合溶剂、乙醚、乙醇-乙醚混合溶剂、甲基叔丁基醚、异丙醚、石油醚（例如石油醚（60-90）、石油醚（90-120））或其任意组合；优选地，浆洗溶剂 a 的用量为每克硫酸阿托品加 $3\sim 30$ 毫升（例如 5、10、15 或 20 毫升）浆洗溶剂 a；优选地，浆洗温度为 $0\sim 50^{\circ}\text{C}$ （例如室温、 40°C ）；优选地，浆洗时间为 $0.5\sim 6\text{h}$ （例如 3h）；

所述浆洗溶剂 b 为丙酮-水混合溶剂（水的体积占 $2\sim 10\%$ ，例如 5% ）；优选地，浆洗溶剂 b 的用量为每克硫酸阿托品加 $5\sim 20$ 毫升（例如 10 或 15 毫升）浆洗溶剂 b；优选地，浆洗温度为 $0\sim 50^{\circ}\text{C}$ （例如室温、 40°C ）；优选地，浆洗时间为 $0.5\sim 6\text{h}$ （例如 4h）；

所述浆洗溶剂 c 为低极性溶剂，例如乙醇-丙酮混合溶剂、乙醇-乙醚混合溶剂、丙酮或其任意组合；优选地，浆洗溶剂 c 的用量为每克硫酸阿托品加 $3\sim 30$ 毫升（例如 5 或 10 毫升）浆洗溶剂 c；优选地，浆洗温度为 $0\sim$ 室温（例如 10°C ）；优选地，浆洗时间为 $0.5\sim 6\text{h}$ （例如 1.5h）。

3. 权利要求 2 的方法，在浆洗前还包括将所述硫酸阿托品原料药粉碎的步骤；优选地，所述方法进一步包括将粉碎后的硫酸阿托品原料药过 $30\sim 100$ 目筛的步骤；

优选地，在浆洗后还包括过滤和/或干燥的步骤；优选地，所述过滤选自抽滤、压滤和甩滤；优选地，所述干燥为减压干燥。

4. 硫酸阿托品，其通过权利要求 2 或 3 的方法制备得到；或者其总杂质含量

≤0.25%（例如，≤0.2%，≤0.15%，≤0.1%，≤0.05%或者未检出）和/或单杂含量≤0.05%（例如，≤0.01%或者未检出）。

5. 药物组合物，其含有权利要求 4 所述的硫酸阿托品，以及药学上可接受的辅料；优选地，其为眼用液体制剂，例如滴眼剂；进一步优选地，所述药物组合物中硫酸阿托品的浓度为 0.001~0.1%（优选 0.005-0.05%）。

6. 权利要求 5 的药物组合物，其重量组成为：

硫酸阿托品 0.001~0.1%（优选 0.005-0.05%）；

增稠剂 0.1~10%；

络合剂 0.001~0.05%；

pH 调节剂 其使得所述药物组合物 pH 为 3.5~6.5；

以及，余量的水；

任选地，其还含有 0.001~0.05%的抑菌剂；

任选地，其还含有 0.1~2%的渗透压调节剂。

7. 权利要求 6 的药物组合物，其中所述增稠剂选自纤维素衍生物、交联聚乙烯醇吡咯烷酮、玻璃酸钠、聚乙烯吡咯烷酮、聚乙烯醇、聚乙二醇及其任意组合；优选地，所述纤维素衍生物选自羟丙基甲基纤维素、甲基纤维素、羟丙基纤维素、羟丙基甲基纤维素和羧甲基纤维素钠及其任意组合，优选为羟丙基甲基纤维素；优选地，所述增稠剂在所述药物组合物中的重量含量为 0.5~10%，例如 0.5~8%、0.5~5%、0.5~3%或 1~3%；

优选地，所述络合剂选自依地酸、依地酸二钠和依地酸钙钠，优选为依地酸二钠；优选地，所述络合剂在所述药物组合物中的重量含量为 0.005~0.05%，例如 0.005~0.03%、0.005~0.02%、0.005~0.01%或 0.008~0.01%；

优选地，所述抑菌剂选自苯扎氯铵、苯扎溴铵、西曲溴铵、苯氧乙醇、苯乙醇、对羟基苯甲酸酯类抑菌剂及其任意组合，优选为苯扎氯铵、对羟基苯甲酸乙酯的一种或其任意组合，更优选为苯扎氯铵；优选地，所述抑菌剂在所述药物组合物中的重量含量为 0.005~0.03%，例如 0.005~0.02%、0.006~0.02%、0.006~0.012%或 0.008~0.01%；

优选地，所述 pH 调节剂选自碳酸缓冲体系、磷酸缓冲体系、柠檬酸缓冲体系、醋酸缓冲体系、巴比妥酸缓冲体系、三羟甲基氨基甲烷缓冲体系、硼酸、硼砂、氢氧化钠、

盐酸和枸橼酸及其盐中的一种或多种，优选为硼酸和磷酸缓冲体系（例如磷酸二氢钠-磷酸氢二钠缓冲体系、磷酸二氢钾-磷酸氢二钾缓冲体系）；优选地，所述 pH 调节剂的在所述药物组合物中的含量为使得所述药物组合物 pH 为 4.0~6.0，例如 4.5~5.5；

优选地，所述渗透压调节剂选自氯化钠、甘油、丙二醇、甘露醇及其任意组合；优选为丙二醇；优选地，所述渗透压调节剂在所述药物组合物中的重量含量为 0.1~1%、0.1~0.5% 或 0.1~0.3%。

8. 权利要求 6 的组合物，其选自配方 1-4：

配方 1：

硫酸阿托品	0.005~0.02%；
羟丙甲纤维素	1%；
依地酸二钠	0.01%；
苯扎氯铵	0.01%；
一水磷酸二氢钠	0.25%；
磷酸氢二钠	0.0025%；
以及，余量的水；	

配方 2：

硫酸阿托品	0.005~0.02%；
羟丙甲纤维素	1%；
玻璃酸钠	2%
依地酸二钠	0.01%；
苯扎氯铵	0.01%；
一水磷酸二氢钠	0.25%；
磷酸氢二钠	0.0025%；
以及，余量的水；	

配方 3：

硫酸阿托品	0.005~0.01%；
羟丙甲纤维素	1%；

丙二醇	0.3%
依地酸二钠	0.01%;
苯扎氯铵	0.01%;
硼酸	1.8%;

以及，余量的水；

配方 4：

硫酸阿托品	0.005~0.01%;
羟丙甲纤维素	1%;
依地酸二钠	0.01%;
硼酸	1.8%;

以及，余量的水。

9. 制备权利要求 6-8 任一项所述药物组合物的方法，其包括以下步骤：

将所述增稠剂加 60-90°C（例如 70-90°C、80-90°C）水分散溶胀，补加 20-30°C（例如 20-25°C）水溶解，得 a 液；

分别将所述 pH 调节剂、络合剂、抑菌剂以及任选的渗透压调节剂加 60-80°C（例如 65-80°C、65-75°C）水溶解，降至 30°C 以下（例如室温）加入所述硫酸阿托品，溶解得 b 液；

将 a 液和 b 液混合，加余量水得所述药物组合物；

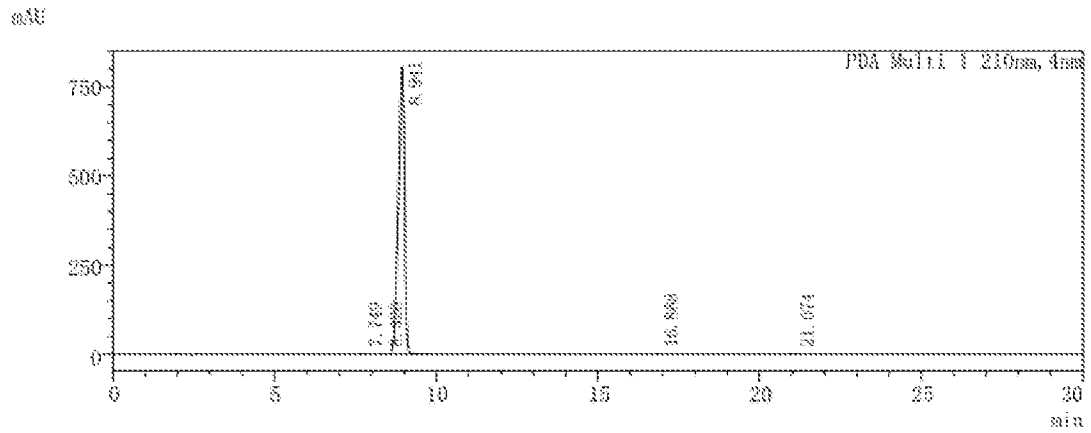
任选地，还包括将所得药物组合物过滤的步骤，优选用 0.22 μ m 滤膜过滤。

10. 权利要求 6-8 任一项所述的药物组合物在制备预防和/或治疗视力缺陷（例如近视，尤其是儿童或青少年近视）的药物中的用途。

11. 一种预防和/或治疗视力缺陷（例如近视，尤其是儿童或青少年近视）的方法，其包括向有此需要的受试者施用权利要求 6-8 任一项所述的药物组合物的步骤。

12. 权利要求 6-8 任一项所述的药物组合物，其用于预防和/或治疗视力缺陷（例如近视，尤其是儿童或青少年近视）。

<色谱图>



<峰表>

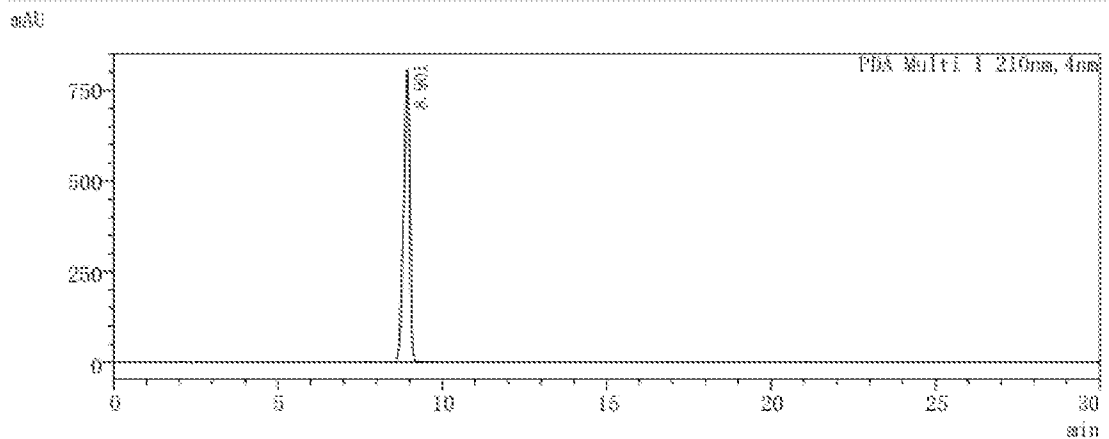
峰表

PDA Ch1 210nm

峰号	保留时间	面积	高度	理论塔板数 (USP)	拖尾因子	分离度 (USP)	面积%
1	7.749	2822	258	11240	1.120	---	0.028
2	8.330	1201	106	11536	---	1.919	0.011
3	8.941	10570049	806262	9542	0.805	1.838	99.767
4	18.868	7625	434	19271	1.036	18.686	0.072
5	21.074	13245	537	37782	1.059	3.183	0.123
总计		10594733	807897				100.000

图1

<色谱图>



<峰表>

峰表

PDA Ch1 210nm

峰号	保留时间	面积	高度	理论塔板数 (USP)	拖尾因子	分离度 (USP)	面积%
1	8.961	10570049	806262	9542	0.805	1.838	100.000
总计		10570049	806262				100.000

图2

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2019/105010

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER		
C07D 451/10(2006.01)i; A61K 31/46(2006.01)i; A61K 9/08(2006.01)i; A61P 27/10(2006.01)i		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) C07D; A61K; A61P		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) CNPAT, CNKI, WPI, EPODOC, PUBMED, 沈阳兴齐眼药股份有限公司, 刘继东, 高坤, 王久亮, 杨强, 硫酸阿托品, 阿托品, 杂质, 纯化, 纯度, 丙酮, 稳定性, 浓度, atropine, atropine sulfate, impurity, purification, purity, stability, concentration		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	CN 106572998 A (SYDNEXIS INC.) 19 April 2017 (2017-04-19) description, pages 53 and 54, and table 11	1, 5
X	SU 417422 A1 (KHARKUV CHEM-PHARM RES) 16 July 1974 (1974-07-16) the abstract	4
X	IN 201611015904 A (SAURAV CHEMICALS LIMITED) 03 June 2016 (2016-06-03) description, the last paragraph	4
Y	IN 201611015904 A (SAURAV CHEMICALS LIMITED) 03 June 2016 (2016-06-03) description, the last paragraph	2, 3, 6-12
Y	WO 2014102829 A1 (MYLAN LABORATORIES LTD. et al.) 03 July 2014 (2014-07-03) embodiment 6	2, 3
Y	CN 107456440 A (HANGZHOU HEERSI TECHNOLOGY CO., LTD.) 12 December 2017 (2017-12-12) claims 1-10	6-12
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 04 November 2019		Date of mailing of the international search report 13 December 2019
Name and mailing address of the ISA/CN China National Intellectual Property Administration (ISA/CN) No. 6, Xitucheng Road, Jimenqiao Haidian District, Beijing 100088 China Facsimile No. (86-10)62019451		Authorized officer Telephone No.

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. Claims Nos.: **11**
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
 - [1] This claim relates to a method for treating disease (PCT Rule 39.1(iv)), but the search is still made on the basis of the corresponding pharmaceutical application of the pharmaceutical composition.

2. Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2019/105010

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)	Publication date (day/month/year)
CN	106572998	A	19 April 2017	US 2019091213 A1	28 March 2019
				JP 2017522292 A	10 August 2017
				US 9421199 B2	23 August 2016
				EP 3160471 A4	04 April 2018
				WO 2015200361 A1	30 December 2015
				US 9770447 B2	26 September 2017
				US 2018042911 A1	15 February 2018
				SG 10201707617V A	30 October 2017
				TW 201613588 A	16 April 2016
				US 2018193326 A1	12 July 2018
				SG 11201610682U A	27 January 2017
				KR 20170018962 A	20 February 2017
				BR 112016030368 A2	17 July 2018
				US 10201534 B2	12 February 2019
				US 2015366854 A1	24 December 2015
				CA 2953363 A1	30 December 2015
				US 10076515 B2	18 September 2018
				EP 3160471 A1	03 May 2017
				US 2016339007 A1	24 November 2016
<hr/>					
SU	417422	A1	16 July 1974	None	
<hr/>					
IN	201611015904	A	03 June 2016	None	
<hr/>					
WO	2014102829	A1	03 July 2014	None	
<hr/>					
CN	107456440	A	12 December 2017	None	
<hr/>					

<p>A. 主题的分类</p> <p>C07D 451/10(2006.01)i; A61K 31/46(2006.01)i; A61K 9/08(2006.01)i; A61P 27/10(2006.01)i</p> <p>按照国际专利分类(IPC)或者同时按照国家分类和IPC两种分类</p>																																					
<p>B. 检索领域</p> <p>检索的最低限度文献(标明分类系统和分类号)</p> <p>C07D; A61K; A61P</p> <p>包含在检索领域中的除最低限度文献以外的检索文献</p> <p>在国际检索时查阅的电子数据库(数据库的名称, 和使用的检索词(如使用))</p> <p>CNPAT, CNKI, WPI, EPODOC, PUBMED 沈阳兴齐眼药股份有限公司, 刘继东, 高坤, 王久亮, 杨强, 硫酸阿托品, 阿托品, 杂质, 纯化, 纯度, 丙酮, 稳定性, 浓度, atropine, atropine sulfate, impurity, purification, purity, stability, concentration</p>																																					
<p>C. 相关文件</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>类型*</th> <th>引用文件, 必要时, 指明相关段落</th> <th>相关的权利要求</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>X</td> <td>CN 106572998 A (西德奈克西斯公司) 2017年 4月 19日 (2017 - 04 - 19) 说明书第53-54页表11</td> <td>1、5</td> </tr> <tr> <td>X</td> <td>SU 417422 A1 (KHARKUV CHEM-PHARM RES) 1974年 7月 16日 (1974 - 07 - 16) 摘要</td> <td>4</td> </tr> <tr> <td>X</td> <td>IN 201611015904 A (SAURAV CHEM LTD) 2016年 6月 3日 (2016 - 06 - 03) 说明书最后一段</td> <td>4</td> </tr> <tr> <td>Y</td> <td>IN 201611015904 A (SAURAV CHEM LTD) 2016年 6月 3日 (2016 - 06 - 03) 说明书最后一段</td> <td>2、3、6-12</td> </tr> <tr> <td>Y</td> <td>WO 2014102829 A1 (MYLAN LAB LTD等) 2014年 7月 3日 (2014 - 07 - 03) 实施例6</td> <td>2、3</td> </tr> <tr> <td>Y</td> <td>CN 107456440 A (杭州赫尔斯科技有限公司) 2017年 12月 12日 (2017 - 12 - 12) 权利要求1-10</td> <td>6-12</td> </tr> </tbody> </table> <p><input type="checkbox"/> 其余文件在C栏的续页中列出。 <input checked="" type="checkbox"/> 见同族专利附件。</p> <table border="0"> <tr> <td>* 引用文件的具体类型:</td> <td>“T” 在申请日或优先权日之后公布, 与申请不相抵触, 但为了理解发明之理论或原理的在后文件</td> </tr> <tr> <td>“A” 认为不特别相关的表示了现有技术一般状态的文件</td> <td>“X” 特别相关的文件, 单独考虑该文件, 认定要求保护的发明不是新颖的或不具有创造性</td> </tr> <tr> <td>“D” 申请人在国际申请中引证的文件</td> <td>“Y” 特别相关的文件, 当该文件与另一篇或者多篇该类文件结合并且这种结合对于本领域技术人员为显而易见时, 要求保护的发明不具有创造性</td> </tr> <tr> <td>“E” 在国际申请日的当天或之后公布的在先申请或专利</td> <td>“&” 同族专利的文件</td> </tr> <tr> <td>“L” 可能对优先权要求构成怀疑的文件, 或为确定另一篇引用文件的公布日而引用的或者因其他特殊理由而引用的文件(如具体说明的)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>“O” 涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件</td> <td></td> </tr> <tr> <td>“P” 公布日先于国际申请日但迟于所要求的优先权日的文件</td> <td></td> </tr> </table>			类型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求	X	CN 106572998 A (西德奈克西斯公司) 2017年 4月 19日 (2017 - 04 - 19) 说明书第53-54页表11	1、5	X	SU 417422 A1 (KHARKUV CHEM-PHARM RES) 1974年 7月 16日 (1974 - 07 - 16) 摘要	4	X	IN 201611015904 A (SAURAV CHEM LTD) 2016年 6月 3日 (2016 - 06 - 03) 说明书最后一段	4	Y	IN 201611015904 A (SAURAV CHEM LTD) 2016年 6月 3日 (2016 - 06 - 03) 说明书最后一段	2、3、6-12	Y	WO 2014102829 A1 (MYLAN LAB LTD等) 2014年 7月 3日 (2014 - 07 - 03) 实施例6	2、3	Y	CN 107456440 A (杭州赫尔斯科技有限公司) 2017年 12月 12日 (2017 - 12 - 12) 权利要求1-10	6-12	* 引用文件的具体类型:	“T” 在申请日或优先权日之后公布, 与申请不相抵触, 但为了理解发明之理论或原理的在后文件	“A” 认为不特别相关的表示了现有技术一般状态的文件	“X” 特别相关的文件, 单独考虑该文件, 认定要求保护的发明不是新颖的或不具有创造性	“D” 申请人在国际申请中引证的文件	“Y” 特别相关的文件, 当该文件与另一篇或者多篇该类文件结合并且这种结合对于本领域技术人员为显而易见时, 要求保护的发明不具有创造性	“E” 在国际申请日的当天或之后公布的在先申请或专利	“&” 同族专利的文件	“L” 可能对优先权要求构成怀疑的文件, 或为确定另一篇引用文件的公布日而引用的或者因其他特殊理由而引用的文件(如具体说明的)		“O” 涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件		“P” 公布日先于国际申请日但迟于所要求的优先权日的文件	
类型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求																																			
X	CN 106572998 A (西德奈克西斯公司) 2017年 4月 19日 (2017 - 04 - 19) 说明书第53-54页表11	1、5																																			
X	SU 417422 A1 (KHARKUV CHEM-PHARM RES) 1974年 7月 16日 (1974 - 07 - 16) 摘要	4																																			
X	IN 201611015904 A (SAURAV CHEM LTD) 2016年 6月 3日 (2016 - 06 - 03) 说明书最后一段	4																																			
Y	IN 201611015904 A (SAURAV CHEM LTD) 2016年 6月 3日 (2016 - 06 - 03) 说明书最后一段	2、3、6-12																																			
Y	WO 2014102829 A1 (MYLAN LAB LTD等) 2014年 7月 3日 (2014 - 07 - 03) 实施例6	2、3																																			
Y	CN 107456440 A (杭州赫尔斯科技有限公司) 2017年 12月 12日 (2017 - 12 - 12) 权利要求1-10	6-12																																			
* 引用文件的具体类型:	“T” 在申请日或优先权日之后公布, 与申请不相抵触, 但为了理解发明之理论或原理的在后文件																																				
“A” 认为不特别相关的表示了现有技术一般状态的文件	“X” 特别相关的文件, 单独考虑该文件, 认定要求保护的发明不是新颖的或不具有创造性																																				
“D” 申请人在国际申请中引证的文件	“Y” 特别相关的文件, 当该文件与另一篇或者多篇该类文件结合并且这种结合对于本领域技术人员为显而易见时, 要求保护的发明不具有创造性																																				
“E” 在国际申请日的当天或之后公布的在先申请或专利	“&” 同族专利的文件																																				
“L” 可能对优先权要求构成怀疑的文件, 或为确定另一篇引用文件的公布日而引用的或者因其他特殊理由而引用的文件(如具体说明的)																																					
“O” 涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件																																					
“P” 公布日先于国际申请日但迟于所要求的优先权日的文件																																					
国际检索实际完成的日期	国际检索报告邮寄日期																																				
2019年 11月 4日	2019年 12月 13日																																				
ISA/CN的名称和邮寄地址	授权官员																																				
中国国家知识产权局(ISA/CN) 中国北京市海淀区蓟门桥西土城路6号 100088	刘鹏																																				
传真号 (86-10)62019451	电话号码 62411191																																				

第II栏 某些权利要求被认为是不能检索的意见(续第1页第2项)

根据条约第17条(2)(a)，对某些权利要求未做国际检索报告的理由如下：

1. 权利要求： 11
因为它们涉及不要求本单位进行检索的主题，即：
[1] 该权利要求属于治疗疾病的方法(PCT细则39.1(iv))，但还是针对所述药物组合物的相应制药应用进行了检索。
2. 权利要求：
因为它们涉及国际申请中不符合规定的要求的部分，以致不能进行任何有意义的国际检索，具体地说：
3. 权利要求：
因为它们是从属权利要求，并且没有按照细则6.4(a)第2句和第3句的要求撰写。

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2019/105010

检索报告引用的专利文件			公布日 (年/月/日)	同族专利	公布日 (年/月/日)
CN	106572998	A	2017年 4月 19日	US 2019091213 A1	2019年 3月 28日
				JP 2017522292 A	2017年 8月 10日
				US 9421199 B2	2016年 8月 23日
				EP 3160471 A4	2018年 4月 4日
				WO 2015200361 A1	2015年 12月 30日
				US 9770447 B2	2017年 9月 26日
				US 2018042911 A1	2018年 2月 15日
				SG 10201707617V A	2017年 10月 30日
				TW 201613588 A	2016年 4月 16日
				US 2018193326 A1	2018年 7月 12日
				SG 11201610682U A	2017年 1月 27日
				KR 20170018962 A	2017年 2月 20日
				BR 112016030368 A2	2018年 7月 17日
				US 10201534 B2	2019年 2月 12日
				US 2015366854 A1	2015年 12月 24日
				CA 2953363 A1	2015年 12月 30日
				US 10076515 B2	2018年 9月 18日
				EP 3160471 A1	2017年 5月 3日
				US 2016339007 A1	2016年 11月 24日
SU	417422	A1	1974年 7月 16日	无	
IN	201611015904	A	2016年 6月 3日	无	
WO	2014102829	A1	2014年 7月 3日	无	
CN	107456440	A	2017年 12月 12日	无	