



(21)申請案號：109142969

(22)申請日：中華民國 109 (2020) 年 12 月 04 日

(51)Int. Cl. : A61K31/53 (2006.01)

A61K9/10 (2006.01)

A61P27/02 (2006.01)

(30)優先權：2019/12/05 美國

62/944,074

2020/09/11 美國

63/077,196

(71)申請人：美商汎達製藥公司(美國) VANDA PHARMACEUTICALS INC. (US)

美國

(72)發明人：科特爾卡 烏達雅 KOTREKA,UDAYA (IN)；法德克 迪帕克 PHADKE,DEEPAK

(US)

(74)代理人：陳長文

審查人員：簡正芳

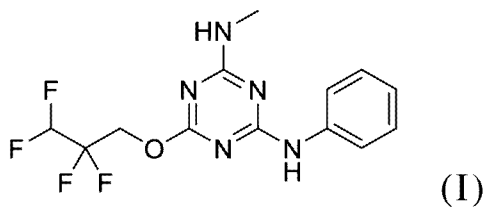
申請專利範圍項數：56 項 圖式數：0 共 62 頁

(54)名稱

眼用醫藥組合物

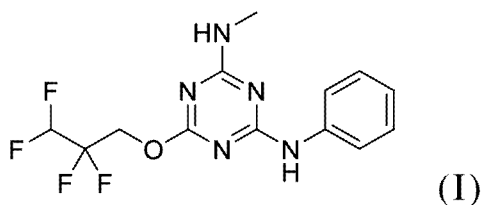
(57)摘要

本發明提供式 I 化合物之眼用醫藥組合物：

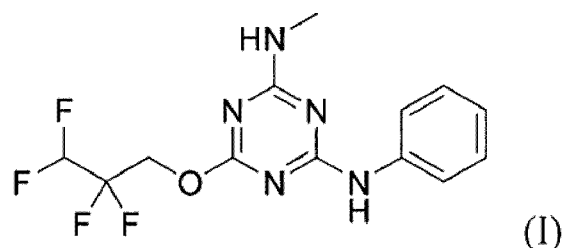


。

The present invention provides ophthalmic pharmaceutical compositions of the compound of Formula I:



特徵化學式：





I845795

【發明摘要】

【中文發明名稱】

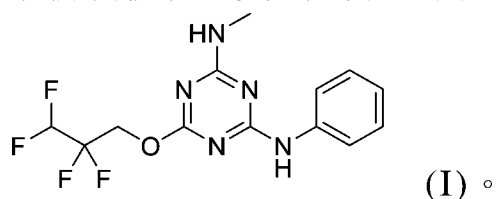
眼用醫藥組合物

【英文發明名稱】

OPHTHALMIC PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS

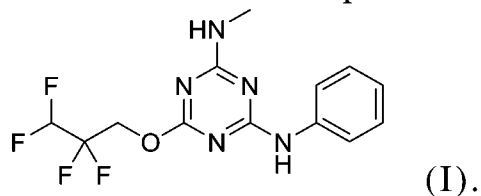
【中文】

本發明提供式I化合物之眼用醫藥組合物：



【英文】

The present invention provides ophthalmic pharmaceutical compositions of the compound of Formula I:



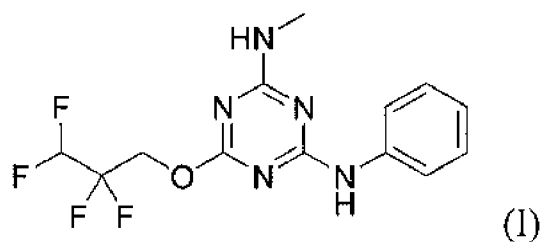
【指定代表圖】

無

【代表圖之符號簡單說明】

無

【特徵化學式】



## 【發明說明書】

### 【中文發明名稱】

眼用醫藥組合物

### 【英文發明名稱】

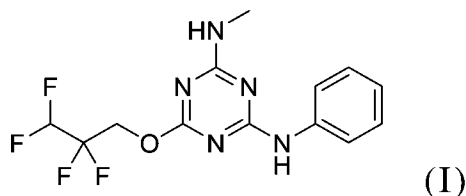
OPHTHALMIC PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS

### 【技術領域】

【0001】 本發明係關於眼用醫藥組合物。

### 【先前技術】

【0002】 化合物N<sup>2</sup>-甲基-N<sup>4</sup>-苯基-6-(2,2,3,3-四氟丙氧基)-1,3,5-三嗪-2,4-二胺(式I化合物)係囊腫纖維化跨膜傳導調節蛋白(CFTR)之活化劑且已描述於(例如) WO2017112951中。亦參見S. Lee等人, J. Med. Chem. 2017; 60, 3, 1210-1218, 描述眼部投與式I化合物以增加小鼠之眼淚體積。WO2017112951亦描述投與CFTR活化劑以有效治療乾眼疾患。



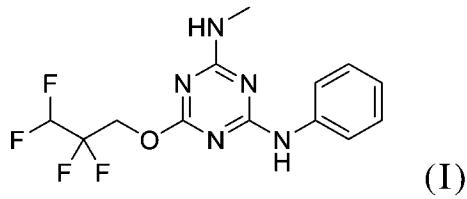
【0003】 需要開發適用於活化囊腫纖維化跨膜傳導調節蛋白以非全身性治療眼部疾病或疾患(包括乾眼疾患)之藥物調配物。最特定言之,需要適用於眼部投與之式I化合物及其酸加成鹽之儲存穩定之眼用醫藥組合物。

### 【發明內容】

【0004】 本發明提供式I化合物及其醫藥上可接受之酸加成鹽之儲存穩定之眼用醫藥組合物。

【0005】 在一些態樣中,本發明提供眼用醫藥組合物,其等包含

(a)式I化合物



或其醫藥上可接受之酸加成鹽，其在該組合物係呈可有效治療眼部疾病或病症之濃度，

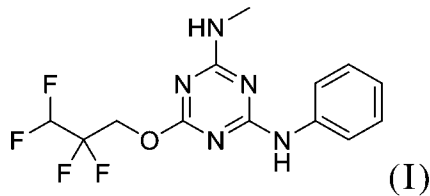
(b)水，

(c)增溶劑，

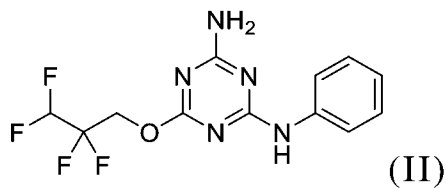
(d)共溶劑，及

(e)抗氧化劑系統。

**【0006】** 在其他態樣中，本發明提供水性眼用組合物，其等包含式I化合物：

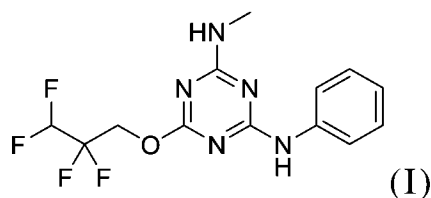


及式II化合物，

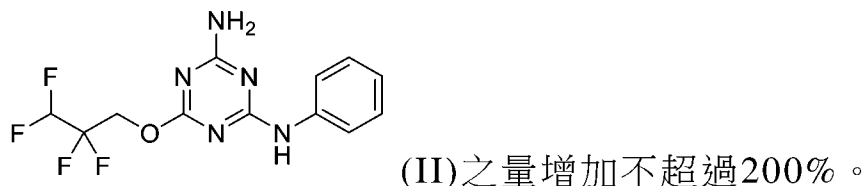


在密閉容器中儲存至少6個月、至少12個月、至少18個月、至少24個月後，或在該組合物之商業上可接受之有效日期前，該式II化合物相對於式I化合物之量不超過0.5%，較佳不超過0.2% (藉由HPLC)。

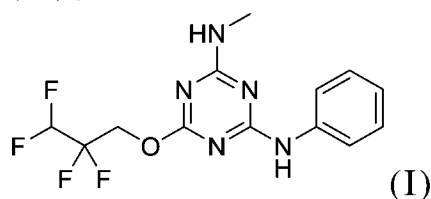
**【0007】** 在其他態樣中，本發明提供水性眼用組合物，其等包含式I化合物：



及抗氧化劑系統，其中在該組合物在密閉容器中儲存至少6個月、至少12個月、至少18個月、至少24個月後，或在該組合物之商業上可接受之有效日期前，如藉由HPLC量測，該組合物中存在之式II化合物



**【0008】** 在又其他態樣中，本發明提供水性眼用組合物，其等包含式I化合物：



及抗氧化劑系統，其中在該組合物在密閉容器中儲存至少6個月、至少12個月、至少18個月、至少24個月後，或在該組合物之商業上可接受之有效日期前，該抗氧化劑系統之存在量係足夠維持該組合物中存在之式

(II)化合物 (II)之量相對於式I化合物之量等於或低於0.5%，較佳等於或低於0.2% (藉由HPLC)。

### 【實施方式】

相關申請案之交叉引用

**【0009】** 本申請案主張2019年12月5日申請之美國臨時申請案第62/944,074號，及2020年9月11日申請之美國臨時申請案第63/077,196號

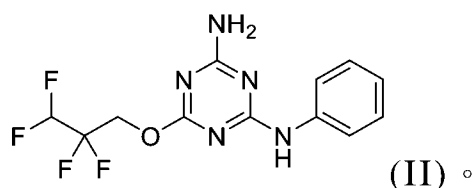
之優先權。此等申請案中之各者之揭示內容係以全文引用之方式併入本文中。

**【0010】** 本發明可藉由參考形成本發明之一部分之以下實施方式瞭解。本發明不限於本文描述及/或顯示之特定方法、條件或參數，及本文使用之術語係僅出於藉由實例描述特定實施例之目的且無意限制本文主張之本發明。

**【0011】** 除非本文另有定義，否則結合本申請案使用之科學及技術術語應具有一般技術者通常瞭解之含義。

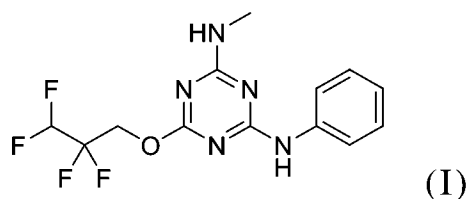
**【0012】** 式I化合物係具有較差水溶性(<0.01 mg/mL於水中)之高親脂性化合物。

**【0013】** 在開發用於眼部投與之式I化合物中，產生非預期降解雜質，N<sup>2</sup>-苯基-6-(2,2,3,3-四氟丙氧基)-1,3,5-三嗪-2,4-二胺(式II化合物)：



**【0014】** 意外地，在式I化合物之強制降解研究期間，未形成式II化合物。相反，在儲存期間形成式II化合物。式II化合物之形成係藉由包括如本文描述之「抗氧化劑系統」於本文描述之新穎眼用溶液組合物中來減緩及/或消除。

**【0015】** 在一些態樣中，本發明提供眼用醫藥組合物，其等包含式I化合物



或其醫藥上可接受之酸加成鹽。在一些實施例中，該眼用醫藥組合物包含式I化合物。在其他實施例中，該眼用醫藥組合物包含式I化合物之醫藥上可接受之酸加成鹽。

**【0016】** 如本文使用，式I化合物之醫藥上可接受之酸加成鹽係指式I化合物之酸加成鹽。熟習此項技術者已知醫藥上可接受之酸加成鹽。式I化合物之此等鹽之實例係描述於WO2017112951中。

**【0017】** 在一些態樣中，式I化合物或其醫藥上可接受之酸加成鹽係以有效治療眼部疾病或病症之濃度存在於該組合物中。如本文使用，術語「眼部疾病或病症」係指眼睛之任何疾病或病症。

**【0018】** 本發明之組合物包含有效治療眼部疾病或病症之濃度之式I化合物。對此有效之式I化合物之濃度將取決於個體之特性及病症，及眼部疾病或病症而變化。

**【0019】** 在一些實施例中，眼部疾病或病症係乾眼疾患。「乾眼疾患」（或「乾眼」）係指具有在眼部表面導致發炎之減少之眼淚體積及淚液高滲性之共同特徵之異質性疾患群。乾眼之症狀包括眼睛不適及視覺障礙。眼睛不適可包括您眼睛之刺痛、灼燒或刮擦感；您眼睛或眼睛周圍之黏稠黏液；及眼睛發紅。視覺障礙可包括光敏感；配戴隱形眼鏡困難；及夜間駕駛困難。乾眼之徵象包括對角膜上皮細胞之損害。在一些實施例中，該乾眼疾患係休格倫氏症候群(Sjogren's syndrome)。

**【0020】** 在一些實施例中，該眼部疾病或病症係過敏性結膜炎。

**【0021】** 在一些實施例中，本發明之組合物中式I化合物或其醫藥上可接受之酸加成鹽之濃度係基於式I化合物計約0.5 % (w/v)至約0.005% (w/v)。

【0022】 在其他實施例中，本發明之組合物中式I化合物或其醫藥上可接受之酸加成鹽之濃度係基於式I化合物計約0.2 % (w/v)至約0.01% (w/v)。

【0023】 在其他實施例中，本發明之組合物中式I化合物或其醫藥上可接受之酸加成鹽之濃度係約0.1 % (w/v)至約0.005% (w/v)。

【0024】 在一些實施例中，本發明之組合物中式I化合物或其醫藥上可接受之酸加成鹽之濃度係基於式I化合物計約0.034% (w/v)。

【0025】 在其他實施例中，本發明之組合物中式I化合物或其醫藥上可接受之酸加成鹽之濃度係基於式I化合物計0.034% (w/v)。

【0026】 在一些實施例中，本發明之組合物中式I化合物或其醫藥上可接受之酸加成鹽之濃度係基於式I化合物計約0.01% (w/v)。

【0027】 在其他實施例中，本發明之組合物中式I化合物或其醫藥上可接受之酸加成鹽之濃度係基於式I化合物計0.01% (w/v)。

【0028】 在一些態樣中，本發明之眼用醫藥組合物包含水。在一些實施例中，該水係無菌水。

【0029】 在一些態樣中，本發明之眼用醫藥組合物包含增溶劑。增溶劑係幫助溶解式I化合物之賦形劑。

【0030】 在一些實施例中，該增溶劑係表面活性劑。

【0031】 在一些實施例中，該增溶劑係陰離子表面活性劑。

【0032】 在其他實施例中，該增溶劑係陽離子表面活性劑。

【0033】 在又其他實施例中，該增溶劑係非離子表面活性劑。

【0034】 在一些實施例中，該增溶劑係聚氧乙烯脂肪酸酯、聚氧乙烯氫化蓖麻油、聚氧乙烯聚氧丙二醇、聚乙二醇硬脂酸酯、聚乙二醇羥基

硬脂酸酯、泊洛沙姆或聚維酮。

【0035】 在一些實施例中，該增溶劑係聚(氧乙炔)去水山梨醇單油酸酯、聚(氧乙炔)去水山梨醇單硬脂酸酯、聚(氧乙炔)去水山梨醇單棕櫚酸酯、聚(氧乙炔)去水山梨醇單月桂酸酯、聚(氧乙炔)去水山梨醇三油酸酯或聚(氧乙炔)去水山梨醇三硬脂酸酯。

【0036】 在一些實施例中，該增溶劑係聚氧乙炔氫化蓖麻油10、聚氧乙炔氫化蓖麻油35 (即，聚乙二醇35 蓖麻油)、聚氧乙炔氫化蓖麻油40、聚氧乙炔氫化蓖麻油50或聚氧乙炔氫化蓖麻油60。

【0037】 在一些實施例中，該增溶劑係聚氧乙炔(160)聚氧丙炔(30)二醇、聚氧乙炔(42)聚氧丙炔(67)二醇、聚氧乙炔(54)聚氧丙炔(39)二醇、聚氧乙炔(196)聚氧丙炔(67)二醇或聚氧乙炔(20)聚氧丙炔(20)二醇。

【0038】 在一些實施例中，該增溶劑係聚乙二醇40硬脂酸酯、聚乙二醇15羥基硬脂酸酯、聚維酮K30、聚維酮K90、泊洛沙姆407或泊洛沙姆188。

【0039】 在一些實施例中，該增溶劑係聚乙二醇40硬脂酸酯。

【0040】 在其他實施例中，該增溶劑係聚乙二醇35 蓖麻油。

【0041】 在一些實施例中，本發明之眼用醫藥組合物中增溶劑之量在約1% (w/v)至約15% (w/v)之範圍內。

【0042】 在其他實施例中，本發明之眼用醫藥組合物中增溶劑之量在約4% (w/v)至約8% (w/v)之範圍內。

【0043】 在一些態樣中，該等眼用醫藥組合物包含聚乙二醇40硬脂酸酯。在一些實施例中，該等眼用醫藥組合物包含約5% (w/v)之聚乙二醇40硬脂酸酯。在一些實施例中，該等眼用醫藥組合物包含5% (w/v)之聚乙

二醇40硬脂酸酯。

【0044】 在一些實施例中，該等眼用醫藥組合物包含約7% (w/v)之聚乙二醇40硬脂酸酯。在一些實施例中，該等眼用醫藥組合物包含7% (w/v)之聚乙二醇40硬脂酸酯。

【0045】 在一些態樣中，該等眼用醫藥組合物包含聚乙二醇35蓖麻油。在一些實施例中，該等眼用醫藥組合物包含約5% (w/v)之聚乙二醇35蓖麻油。在一些實施例中，該等眼用醫藥組合物包含5% (w/v)之聚乙二醇35蓖麻油。

【0046】 在一些實施例中，該等眼用醫藥組合物包含約7% (w/v)之聚乙二醇35蓖麻油。在一些實施例中，該等眼用醫藥組合物包含7% (w/v)之聚乙二醇35蓖麻油。

【0047】 在一些態樣中，本發明之眼用醫藥組合物包含共溶劑。共溶劑係除水外之適用於眼用組合物中之溶劑。

【0048】 在一些實施例中，該共溶劑係水溶性有機溶劑。

【0049】 在其他實施例中，該共溶劑係水互溶有機溶劑。

【0050】 在其他實施例中，該共溶劑係聚乙二醇、丙二醇、甘油、乙醇、苯甲醇或其混合物。

【0051】 在一些實施例中，該共溶劑係PEG-300、PEG-400、PEG-4000、PEG-8000或其混合物。

【0052】 在一些實施例中，該共溶劑係PEG-400。

【0053】 在其他實施例中，該共溶劑係丙二醇。

【0054】 在一些實施例中，該共溶劑係PEG-400及丙二醇之混合物。

【0055】 在一些實施例中，本發明之眼用醫藥組合物中共溶劑之量在約0.5% (w/v)至約10% (w/v)之範圍內。

【0056】 在一些實施例中，本發明之眼用醫藥組合物中共溶劑之量在約1% (w/v)至約3% (w/v)之範圍內。

【0057】 在一些態樣中，本發明之眼用醫藥組合物包含PEG，例如，PEG-400。在一些實施例中，本發明之眼用醫藥組合物包含約1% (w/v) PEG-400。在其他實施例中，本發明之眼用醫藥組合物包含1% (w/v) PEG-400。

【0058】 在一些態樣中，本發明之眼用醫藥組合物包含丙二醇。在一些實施例中，本發明之眼用醫藥組合物包含約1% (w/v)丙二醇。在其他實施例中，本發明之眼用醫藥組合物包含1% (w/v)丙二醇。

【0059】 在一些實施例中，本發明之眼用醫藥組合物包含約1% (w/v) PEG-400及約1% (w/v)丙二醇。在其他實施例中，本發明之眼用醫藥組合物包含1% (w/v) PEG-400及1% (w/v)丙二醇。

【0060】 在一些態樣中，本發明之眼用醫藥組合物包含「抗氧化劑系統」。抗氧化劑系統係賦形劑或賦形劑之組合，其減少及/或消除儲存後本發明之眼用組合物中式I化合物之降解產物之形成。儘管不希望受任何特定機械理論之束縛，但本發明之抗氧化劑系統減少及/或消除本發明之眼用組合物中式I化合物之氧化降解產物之形成。N-脫甲基係氧化降解過程之一實例。

【0061】 在一些實施例中，該抗氧化劑系統包含亞硫酸氫鈉、偏亞硫酸氫鈉、硫代硫酸鈉或其水合物、亞硫酸鈉、硫酸鈉、抗壞血酸棕櫚酸酯、乙二胺四乙酸(EDTA)或其鹽或檸檬酸或其鹽、抗壞血酸或其鹽或此

等化合物之組合。

【0062】 在一些實施例中，該抗氧化劑系統包含EDTA二鈉或其水合物，諸如，例如，二水合EDTA二鈉。

【0063】 在其他實施例中，該抗氧化劑系統包含五水合硫代硫酸鈉。

【0064】 在其他實施例中，該抗氧化劑系統包含抗壞血酸棕櫚酸酯。

【0065】 在一些實施例中，該抗氧化劑系統包含EDTA二鈉或其水合物及五水合硫代硫酸鈉之組合。

【0066】 在其他實施例中，該抗氧化劑系統包含EDTA二鈉或其水合物及抗壞血酸棕櫚酸酯之組合。

【0067】 在一些實施例中，本發明之眼用醫藥組合物中抗氧化劑系統之量在約0.01% (w/v)至約0.6% (w/v)之範圍內。

【0068】 在一些實施例中，本發明之眼用醫藥組合物中抗氧化劑系統之量在約0.05% (w/v)至約0.5% (w/v)之範圍內。

【0069】 在一些實施例中，本發明之眼用醫藥組合物中之抗氧化劑系統包含約0.01% (w/v)至約0.40% (w/v) EDTA二鈉或其水合物。

【0070】 在一些實施例中，本發明之眼用醫藥組合物中之抗氧化劑系統包含約0.05% (w/v)至約0.20% (w/v) EDTA二鈉或其水合物。

【0071】 在一些實施例中，本發明之眼用醫藥組合物中之抗氧化劑系統包含約0.10% (w/v) EDTA二鈉或其水合物。

【0072】 在一些實施例中，本發明之眼用醫藥組合物中之抗氧化劑系統包含0.10% (w/v) EDTA二鈉或其水合物。

【0073】 在一些實施例中，本發明之眼用醫藥組合物中之抗氧化劑系統包含約0.01% (w/v)至約0.40% (w/v)五水合硫代硫酸鈉。

【0074】 在一些實施例中，本發明之眼用醫藥組合物中之抗氧化劑系統包含約0.05% (w/v)至約0.25% (w/v)五水合硫代硫酸鈉。

【0075】 在一些實施例中，本發明之眼用醫藥組合物中之抗氧化劑系統包含約0.20% (w/v)五水合硫代硫酸鈉。

【0076】 在一些實施例中，本發明之眼用醫藥組合物中之抗氧化劑系統包含0.20% (w/v)五水合硫代硫酸鈉。

【0077】 在一些實施例中，本發明之眼用醫藥組合物中之抗氧化劑系統包含約0.01% (w/v)至約0.10% (w/v)抗壞血酸棕櫚酸酯。

【0078】 在一些實施例中，本發明之眼用醫藥組合物中之抗氧化劑系統包含約0.01% (w/v)至約0.04% (w/v)抗壞血酸棕櫚酸酯。

【0079】 在一些實施例中，本發明之眼用醫藥組合物中之抗氧化劑系統包含約0.02% (w/v)抗壞血酸棕櫚酸酯。

【0080】 在一些實施例中，本發明之眼用醫藥組合物中之抗氧化劑系統包含0.02% (w/v)抗壞血酸棕櫚酸酯。

【0081】 在一些實施例中，本發明之眼用醫藥組合物中之抗氧化劑系統包含約0.01% (w/v)至約0.40% (w/v) EDTA二鈉或其水合物，及約0.01% (w/v)至約0.40% (w/v)五水合硫代硫酸鈉。

【0082】 在一些實施例中，本發明之眼用醫藥組合物中之抗氧化劑系統包含約0.05% (w/v)至約0.20% (w/v) EDTA二鈉或其水合物，及約0.05% (w/v)至約0.25% (w/v)五水合硫代硫酸鈉。

【0083】 在一些實施例中，本發明之眼用醫藥組合物中之抗氧化劑

系統包含約0.10% (w/v) EDTA二鈉或其水合物，及約0.20% (w/v)五水合硫代硫酸鈉。

【0084】 在一些實施例中，本發明之眼用醫藥組合物中之抗氧化劑系統包含0.10% (w/v) EDTA二鈉或其水合物及0.20% (w/v)五水合硫代硫酸鈉。

【0085】 在一些實施例中，本發明之眼用醫藥組合物中之抗氧化劑系統包含約0.01% (w/v)至約0.40% (w/v) EDTA二鈉或其水合物，及約0.01% (w/v)至約0.10% (w/v)抗壞血酸棕櫚酸酯。

【0086】 在一些實施例中，本發明之眼用醫藥組合物中之抗氧化劑系統包含約0.05% (w/v)至約0.20% (w/v) EDTA二鈉或其水合物，及約0.01% (w/v)至約0.04% (w/v)抗壞血酸棕櫚酸酯。

【0087】 在一些實施例中，本發明之眼用醫藥組合物中之抗氧化劑系統包含約0.10% (w/v) EDTA二鈉或其水合物，及約0.02% (w/v)抗壞血酸棕櫚酸酯。

【0088】 在一些實施例中，本發明之眼用醫藥組合物中之抗氧化劑系統包含0.10% (w/v) EDTA二鈉或其水合物及0.02% (w/v)抗壞血酸棕櫚酸酯。

【0089】 在一些態樣中，本發明之眼用醫藥組合物進一步包含張力劑。張力劑係調節該眼用組合物之滲透壓之賦形劑。

【0090】 在一些實施例中，該張力劑係氯化鈉、氯化鉀、右旋糖、甘露醇或甘油。

【0091】 在一些實施例中，該張力劑係氯化鈉。

【0092】 本發明之眼用組合物中張力劑之量將為足以將該組合物之

滲透壓調節至在約200 mOsm/kg至約600 mOsm/kg之範圍內之滲透壓之量。滲透壓係根據美國藥典(USP) <785>量測。

【0093】 在一些實施例中，本發明之眼用組合物中張力劑之量將為足以使該組合物之滲透壓落於約250 mOsm/kg至約350 mOsm/kg之範圍內之量。

【0094】 在其他實施例中，本發明之眼用組合物中張力劑之量將為足以調節該組合物之滲透壓約280 mOsm/kg至約320 mOsm/kg之量。

【0095】 在一些實施例中，本發明之眼用組合物中存在之張力劑之量係約0.01% (w/v)至約0.5% (w/v)之量。

【0096】 在一些態樣中，本發明之眼用醫藥組合物進一步包含增黏劑。增黏劑係增加該組合物之黏度之賦形劑。

【0097】 在一些實施例中，該增黏劑係羥乙基纖維素(HEC)、羥丙基甲基纖維素(HPMC) (5 cps、4000 cps、15000 cps)；羥丙甲纖維素、甲基纖維素、羧甲基纖維素(CMC)鈉(即，CMC鈉；例如，Cekol 150)、聚乙烯醇(PVA)、聚乙烯吡咯啉酮(PVP；或聚維酮)、聚維酮K30、聚維酮K90、卡波姆940、卡波姆974P、卡波姆980、聚維酮K30、聚維酮K90、結冷膠或黃原膠。

【0098】 在一些實施例中，該增黏劑係羧甲基纖維素(CMC)鈉。

【0099】 在一些實施例中，該增黏劑之量係以足以將該組合物之黏度自約2 cP調節至約60 cP之量存在於本發明之眼用組合物中。黏度係使用旋轉流變儀/黏度計(例如，布氏黏度計，型號：LVDV-E，具有主軸及裝配水套之增強型UL適配器)量測；樣本溫度在量測期間維持在 $25.0 \pm 0.1^{\circ}\text{C}$ 下。

【0100】 在其他實施例中，該增黏劑係以約0.05% (w/v)至約0.5% (w/v)之量存在於本發明之眼用組合物中。

【0101】 在一些態樣中，本發明之眼用醫藥組合物進一步包含緩衝系統。緩衝系統係緩衝該組合物之pH之賦形劑或賦形劑之組合。緩衝系統包含酸及其共軛鹼。

【0102】 在一些實施例中，該緩衝系統係磷酸鹽緩衝劑、檸檬酸鹽緩衝劑、乙酸鹽緩衝劑或硼酸鹽緩衝劑。

【0103】 在一些實施例中，該緩衝系統係磷酸鹽緩衝劑。

【0104】 在緩衝系統係磷酸鹽緩衝劑之一些實施例中，該緩衝系統包含磷酸二氫鈉(sodium dihydrogen phosphate) (亦稱為磷酸一鈉(monosodium phosphate)或磷酸氫二鈉(sodium phosphate monobasic))及磷酸二鈉(disodium phosphate) (亦稱為磷酸氫鈉(sodium hydrogen phosphate)或磷酸氫二鈉(sodium phosphate dibasic))。

【0105】 在一些實施例中，該緩衝系統係檸檬酸鹽緩衝劑。

【0106】 在緩衝系統係檸檬酸鹽緩衝劑之一些實施例中，該緩衝系統包含檸檬酸鈉及檸檬酸。

【0107】 在一些實施例中，該緩衝系統係乙酸鹽緩衝劑。

【0108】 在緩衝系統係乙酸鹽緩衝劑之一些實施例中，該緩衝系統包含乙酸鈉及乙酸。

【0109】 在其他實施例中，該緩衝系統係硼酸鹽緩衝劑。

【0110】 在緩衝系統係硼酸鹽緩衝劑之一些實施例中，該緩衝系統包含硼酸鈉及硼酸。

【0111】 在一些實施例中，該緩衝系統係以約0.01% (w/v)至約

0.5% (w/v)之量存在於本發明之眼用組合物中。

【0112】 在一些實施例中，本發明之眼用醫藥組合物之pH係於範圍約4.0至約8.0內。pH係根據美國藥典(USP) <791>量測。量測係在 $25 \pm 2$  °C下進行。

【0113】 在其他實施例中，本發明之眼用醫藥組合物之pH係於範圍約6.0至約8.0內。

【0114】 在其他實施例中，本發明之眼用醫藥組合物之pH係於範圍約6.5至約7.5內。

【0115】 在其他實施例中，本發明之眼用醫藥組合物之pH係於範圍約6.8至約7.4內。

【0116】 在一些實施例中，本發明之眼用醫藥組合物可進一步包含抗微生物劑。抗微生物劑係抑制微生物在該等眼用醫藥組合物中之生長之賦形劑。

【0117】 在一些實施例中，該抗微生物劑係氯化苄烷銨(BAK)、氯丁醇、氯化苯索寧、硝酸苯汞、乙酸苯汞或硫柳汞。

【0118】 在一些態樣中，本發明之眼用醫藥組合物含有相對於式I化合物之量不超過0.5% (藉由HPLC)之任何單一雜質。

【0119】 如本文使用，片語「藉由HPLC」意謂列舉量係使用高效液相層析術測定。

【0120】 在一些實施例中，「藉由HPLC」意謂「以HPLC面積%計」。在此等實施例中，對應於HPLC層析圖(其中該HPLC層析圖係使用監測波長264 nm之UV偵測器產生)中所述分析物之反應曲線下面積係與對應於式I化合物之反應曲線下面積比較。在此等實施例中，該HPLC層析圖

係在其中受關注之分析物之偵測器反應隨樣本中該等分析物之濃度線性變化之條件下獲得。另外，該HPLC層析圖係在其中雜質峰彼此分離並自式I化合物峰分離之條件下獲得。

**【0121】** 例如，當藉由如上文描述之HPLC分析樣本後任何單一雜質之峰下面積不大於式I化合物之峰下面積之0.2%時，組合物含有相對於式I化合物之量不超過以HPLC面積%計之0.2%任何單一雜質。

**【0122】** 在其他實施例中，「藉由HPLC」意謂「以HPLC重量%計」。在此等實施例中，對應於HPLC層析圖中所述分析物之反應曲線下面積係與自含有已知重量之式I化合物之標準產生之HPLC層析圖中式I化合物之反應曲線下面積比較。分析物樣本及標準樣本之HPLC層析圖係在相同條件(例如，該HPLC層析圖係使用監測波長264 nm之UV偵測器產生)下獲得。此外，在此等實施例中，該等HPLC層析圖係在其中受關注之分析物之偵測器反應隨樣本中該等分析物之濃度線性變化之條件下獲得。另外，該等HPLC層析圖係在其中雜質峰彼此分離並自式I化合物峰分離之條件下獲得。

**【0123】** 例如，當藉由如上文描述之HPLC分析樣本後該樣本中任何單一雜質之重量不大於式I化合物量之0.2重量%時，組合物含有相對於式I化合物之量不超過0.2% (以HPLC重量%計)之任何單一雜質。

**【0124】** 如本文使用，術語「雜質」係指存在於組合物中並為(或很可能為)式I化合物之降解產物之化合物。

**【0125】** 在一些實施例中，本發明之眼用醫藥組合物含有相對於式I化合物之量不超過0.5% (藉由HPLC)之任何單一雜質。

**【0126】** 在一些實施例中，本發明之眼用醫藥組合物含有相對於式I

化合物之量不超過0.4% (藉由HPLC)之任何單一雜質。

【0127】 在一些實施例中，本發明之眼用醫藥組合物含有相對於式I化合物之量不超過0.3% (藉由HPLC)之任何單一雜質。

【0128】 在一些實施例中，本發明之眼用醫藥組合物含有相對於式I化合物之量不超過0.2% (藉由HPLC)之任何單一雜質。

【0129】 在一些實施例中，本發明之眼用醫藥組合物含有相對於式I化合物之量不超過0.1% (藉由HPLC)之任何單一雜質。

【0130】 在其他態樣中，在密閉容器中儲存至少6個月、至少12個月、至少18個月、至少24個月後，或在該組合物之商業上可接受之有效日期前，本發明之眼用醫藥組合物含有相對於式I化合物之量不超過0.5% (藉由HPLC)之任何單一雜質。

【0131】 在其他態樣中，在密閉容器中儲存至少6個月、至少12個月、至少18個月、至少24個月後，或在該組合物之商業上可接受之有效日期前，本發明之眼用醫藥組合物含有相對於式I化合物之量不超過0.4% (藉由HPLC)之任何單一雜質。

【0132】 在其他態樣中，在密閉容器中儲存至少6個月、至少12個月、至少18個月、至少24個月後，或在該組合物之商業上可接受之有效日期前，本發明之眼用醫藥組合物含有相對於式I化合物之量不超過0.3% (藉由HPLC)之任何單一雜質。

【0133】 在其他態樣中，在密閉容器中儲存至少6個月、至少12個月、至少18個月、至少24個月後，或在該組合物之商業上可接受之有效日期前，本發明之眼用醫藥組合物含有相對於式I化合物之量不超過0.2% (藉由HPLC)之任何單一雜質。

【0134】 在其他態樣中，在密閉容器中儲存至少6個月、至少12個月、至少18個月、至少24個月後，或在該組合物之商業上可接受之有效日期前，本發明之眼用醫藥組合物含有相對於式I化合物之量不超過0.1% (藉由HPLC)之任何單一雜質。

【0135】 在本文描述之本發明之一些實施例中，「在密閉容器中儲存」係指在加蓋玻璃小瓶中儲存。在本文描述之本發明之其他實施例中，「在密閉容器中儲存」係指在具有Flurotec塗層丁基橡膠塞及鋁密封件之USP 1型玻璃小瓶中儲存。

【0136】 在本文描述之本發明之一些實施例中，「在密閉容器中儲存」係指在加蓋低密度聚乙烯(LDPE)瓶中儲存。在本文描述之本發明之其他實施例中，「在密閉容器中儲存」係指在具有HDPE蓋之LDPE瓶中儲存。

【0137】 如本文使用，針對醫藥之製成劑型之製造批次之術語「有效日期」係指時間週期之最後一天，在該時間週期內，監管機構已確信自該批次分配之產品可預期在待分配之規定儲存條件下保持足夠穩定(即，以保持足夠之強度、品質及純度)，使得該有效日期可與自該批次分配之產品一起函告。

【0138】 如本文使用，「商業上可接受之有效日期」係指持續時間足夠長以促進醫藥之製造之高效分配之有效日期，通常等於或大於6至12個月之時間週期，及更佳等於或大於18至24個月之週期。用於測定穩定性並使監管機構滿意醫藥之製成劑型在該有效日期前保持足夠穩定的方法係為此項技術中已知。

【0139】 在一些實施例中，該組合物在密閉容器中儲存係在約20至

75°C之範圍內之溫度下。

【0140】 在其他實施例中，在密閉容器中儲存係在約2至8°C之範圍內之溫度下。

【0141】 在其他實施例中，在密閉容器中儲存係在約5至50°C之範圍內之溫度下。

【0142】 另外在其他實施例中，在密閉容器中儲存係在約15至50°C之範圍內之溫度下。

【0143】 在其他實施例中，該組合物在密閉容器中儲存係在具有約25至80%相對濕度之大氣中。

【0144】 在其他實施例中，在密閉容器中儲存係在25°C溫度下在具有60%相對濕度之大氣中；或在40°C溫度下在具有75%相對濕度之大氣中；或在25°C溫度下在具有40%相對濕度之大氣中；或在40°C溫度下在具有25%相對濕度之大氣中。

【0145】 在其他實施例中，在密閉容器中儲存，在約20至75°C之範圍內之溫度下儲存至少6個月、至少12個月、至少18個月、至少24個月後，或在該組合物之商業上可接受之有效日期前，本發明之眼用醫藥組合物含有相對於式I化合物之量不超過0.5%、不超過0.4%、不超過0.3%、不超過0.2%或不超過0.1% (藉由HPLC)之任何單一雜質。

【0146】 在其他實施例中，在密閉容器中儲存，在約20至75°C之範圍內之溫度下在具有約25至80%相對濕度之大氣中儲存至少6個月、至少12個月、至少18個月、至少24個月後，或在該組合物之商業上可接受之有效日期前，本發明之眼用醫藥組合物含有相對於式I化合物之量不超過0.5%、不超過0.4%、不超過0.3%、不超過0.2%或不超過0.1% (藉由

HPLC)之任何單一雜質。

【0147】 在其他實施例中，在密閉容器中儲存，在25°C溫度下在具有60%相對濕度之大氣中儲存至少6個月、至少12個月、至少18個月、至少24個月後，或在該組合物之商業上可接受之有效日期前，本發明之眼用醫藥組合物含有相對於式I化合物之量不超過0.5%、不超過0.4%、不超過0.3%、不超過0.2%或不超過0.1% (藉由HPLC)之任何單一雜質。

【0148】 在其他實施例中，在密閉玻璃小瓶中儲存，在25°C溫度下在具有60%相對濕度之大氣中儲存至少6個月、至少12個月、至少18個月、至少24個月後，或在該組合物之商業上可接受之有效日期前，本發明之眼用醫藥組合物含有相對於式I化合物之量不超過0.5%、不超過0.4%、不超過0.3%、不超過0.2%或不超過0.1% (藉由HPLC)之任何單一雜質。

【0149】 在其他實施例中，在密閉容器中儲存，在40°C溫度下在具有75%相對濕度之大氣中儲存至少6個月、至少12個月、至少18個月、至少24個月後，或在該組合物之商業上可接受之有效日期前，本發明之眼用醫藥組合物含有相對於式I化合物之量不超過0.5%、不超過0.4%、不超過0.3%、不超過0.2%或不超過0.1% (藉由HPLC)之任何單一雜質。

【0150】 在其他實施例中，在密閉玻璃小瓶中儲存，在40°C溫度下在具有75%相對濕度之大氣中儲存至少6個月、至少12個月、至少18個月、至少24個月後，或在該組合物之商業上可接受之有效日期前，本發明之眼用醫藥組合物含有相對於式I化合物之量不超過0.5%、不超過0.4%、不超過0.3%、不超過0.2%或不超過0.1% (藉由HPLC)之任何單一雜質。

【0151】 在其他實施例中，在密閉容器中儲存，在25°C溫度下在具有40%相對濕度之大氣中儲存至少6個月、至少12個月、至少18個月、至

少24個月後，或在該組合物之商業上可接受之有效日期前，本發明之眼用醫藥組合物含有相對於式I化合物之量不超過0.5%、不超過0.4%、不超過0.3%、不超過0.2%或不超過0.1% (藉由HPLC)之任何單一雜質。

【0152】 在其他實施例中，在密閉LDPE瓶中儲存，在25°C溫度下在具有40%相對濕度之大氣中儲存至少6個月、至少12個月、至少18個月、至少24個月後，或在該組合物之商業上可接受之有效日期前，本發明之眼用醫藥組合物含有相對於式I化合物之量不超過0.5%、不超過0.4%、不超過0.3%、不超過0.2%或不超過0.1% (藉由HPLC)之任何單一雜質。

【0153】 在其他實施例中，在密閉容器中儲存，在40°C溫度下在具有25%相對濕度之大氣中儲存至少6個月、至少12個月、至少18個月、至少24個月後，或在該組合物之商業上可接受之有效日期前，本發明之眼用醫藥組合物含有相對於式I化合物之量不超過0.5%、不超過0.4%、不超過0.3%、不超過0.2%或不超過0.1% (藉由HPLC)之任何單一雜質。

【0154】 在其他實施例中，在密閉LDPE瓶中儲存，在40°C溫度下在具有25%相對濕度之大氣中儲存至少6個月、至少12個月、至少18個月、至少24個月後，或在該組合物之商業上可接受之有效日期前，本發明之眼用醫藥組合物含有相對於式I化合物之量不超過0.5%、不超過0.4%、不超過0.3%、不超過0.2%或不超過0.1% (藉由HPLC)之任何單一雜質。

【0155】 在一些態樣中，本發明之眼用組合物含有相對於式I化合物

之量不超過0.5% (藉由HPLC)之式II化合物；



(II)。

【0156】 在一些實施例中，本發明之眼用組合物含有相對於式I化合物之量不超過0.4% (藉由HPLC)之式II化合物。

【0157】 在一些實施例中，本發明之眼用組合物含有相對於式I化合物之量不超過0.3% (藉由HPLC)之式II化合物。

【0158】 在一些實施例中，本發明之眼用組合物含有相對於式I化合物之量不超過0.2% (藉由HPLC)之式II化合物。

【0159】 在一些實施例中，本發明之眼用組合物含有相對於式I化合物之量不超過0.1% (藉由HPLC)之式II化合物。

【0160】 在一些實施例中，在密閉容器中儲存至少6個月、至少12個月、至少18個月、至少24個月後，或在該組合物之商業上可接受之有效日期前，本發明之眼用醫藥組合物含有相對於式I化合物之量不超過0.5% (藉由HPLC)之式II化合物。

【0161】 在一些實施例中，在密閉容器中儲存至少6個月、至少12個月、至少18個月、至少24個月後，或在該組合物之商業上可接受之有效日期前，本發明之眼用醫藥組合物含有相對於式I化合物之量不超過0.4% (藉由HPLC)之式II化合物。

【0162】 在一些實施例中，在密閉容器中儲存至少6個月、至少12個月、至少18個月、至少24個月後，或在該組合物之商業上可接受之有效日期前，本發明之眼用醫藥組合物含有相對於式I化合物之量不超過0.3% (藉由HPLC)之式II化合物。

【0163】 在一些實施例中，在密閉容器中儲存至少6個月、至少12個月、至少18個月、至少24個月後，或在該組合物之商業上可接受之有效日期前，本發明之眼用醫藥組合物含有相對於式I化合物之量不超過0.2% (藉由HPLC)之式II化合物。

【0164】 在一些實施例中，在密閉容器中儲存至少6個月、至少12

個月、至少18個月、至少24個月後，或在該組合物之商業上可接受之有效日期前，本發明之眼用醫藥組合物含有相對於式I化合物之量不超過0.1% (藉由HPLC)之式II化合物。

【0165】 在一些實施例中，在密閉容器中儲存係在約20至75°C之範圍內之溫度下。

【0166】 在其他實施例中，在密閉容器中儲存係在約15至50°C之範圍內之溫度下。

【0167】 在又其他實施例中，在密閉容器中儲存係在約5至50°C之範圍內之溫度下。

【0168】 在其他實施例中，在密閉容器中儲存係在具有約25至80%相對濕度之大氣中。

【0169】 在其他實施例中，在密閉容器中儲存係在25°C溫度下在具有60%相對濕度之大氣中；或在40°C溫度下在具有75%相對濕度之大氣中；或在25°C溫度下在具有40%相對濕度之大氣中；或在40°C溫度下在具有25%相對濕度之大氣中。

【0170】 在一些實施例中，該密閉容器係加蓋玻璃小瓶。

【0171】 在其他實施例中，該密閉容器係加蓋LDPE瓶。

【0172】 在其他實施例中，在密閉容器中儲存，在約20至75°C之範圍內之溫度下儲存至少6個月、至少12個月、至少18個月、至少24個月後，或在該組合物之商業上可接受之有效日期前，本發明之眼用醫藥組合物含有相對於式I化合物之量不超過0.5%、不超過0.4%、不超過0.3%、不超過0.2%或不超過0.1% (藉由HPLC)之式II化合物。

【0173】 在其他實施例中，在密閉容器中儲存，在約20至75°C之範

圍內之溫度下在具有約25至80%相對濕度之大氣中儲存至少6個月、至少12個月、至少18個月、至少24個月後，或在該組合物之商業上可接受之有效日期前，本發明之眼用醫藥組合物含有相對於式I化合物之量不超過0.5%、不超過0.4%、不超過0.3%、不超過0.2%或不超過0.1% (藉由HPLC)之式II化合物。

**【0174】** 在其他實施例中，在密閉容器中儲存，在25°C溫度下在具有60%相對濕度之大氣中儲存至少6個月、至少12個月、至少18個月、至少24個月後，或在該組合物之商業上可接受之有效日期前，本發明之眼用醫藥組合物含有相對於式I化合物之量不超過0.5%、不超過0.4%、不超過0.3%、不超過0.2%或不超過0.1% (藉由HPLC)之式II化合物。

**【0175】** 在其他實施例中，在密閉玻璃小瓶中儲存，在25°C溫度下在具有60%相對濕度之大氣中儲存至少6個月、至少12個月、至少18個月、至少24個月後，或在該組合物之商業上可接受之有效日期前，本發明之眼用醫藥組合物含有相對於式I化合物之量不超過0.5%、不超過0.4%、不超過0.3%、不超過0.2%或不超過0.1% (藉由HPLC)之式II化合物。

**【0176】** 在其他實施例中，在密閉容器中儲存，在40°C溫度下在具有75%相對濕度之大氣中儲存至少6個月、至少12個月、至少18個月、至少24個月後，或在該組合物之商業上可接受之有效日期前，本發明之眼用醫藥組合物含有相對於式I化合物之量不超過0.5%、不超過0.4%、不超過0.3%、不超過0.2%或不超過0.1% (藉由HPLC)之式II化合物。

**【0177】** 在其他實施例中，在密閉玻璃小瓶中儲存，在40°C溫度下在具有75%相對濕度之大氣中儲存至少6個月、至少12個月、至少18個月、至少24個月後，或在該組合物之商業上可接受之有效日期前，本發明

之眼用醫藥組合物含有相對於式I化合物之量不超過0.5%、不超過0.4%、不超過0.3%、不超過0.2%或不超過0.1% (藉由HPLC)之式II化合物。

**【0178】** 在其他實施例中，在密閉容器中儲存，在25°C溫度下在具有40%相對濕度之大氣中儲存至少6個月、至少12個月、至少18個月、至少24個月後，或在該組合物之商業上可接受之有效日期前，本發明之眼用醫藥組合物含有相對於式I化合物之量不超過0.5%、不超過0.4%、不超過0.3%、不超過0.2%或不超過0.1% (藉由HPLC)之式II化合物。

**【0179】** 在其他實施例中，在密閉LDPE瓶中儲存，在25°C溫度下在具有40%相對濕度之大氣中儲存至少6個月、至少12個月、至少18個月、至少24個月後，或在該組合物之商業上可接受之有效日期前，本發明之眼用醫藥組合物含有相對於式I化合物之量不超過0.5%、不超過0.4%、不超過0.3%、不超過0.2%或不超過0.1% (藉由HPLC)之式II化合物。

**【0180】** 在其他實施例中，在密閉容器中儲存，在40°C溫度下在具有25%相對濕度之大氣中儲存至少6個月、至少12個月、至少18個月、至少24個月後，或在該組合物之商業上可接受之有效日期前，本發明之眼用醫藥組合物含有相對於式I化合物之量不超過0.5%、不超過0.4%、不超過0.3%、不超過0.2%或不超過0.1% (藉由HPLC)之式II化合物。

**【0181】** 在其他實施例中，在密閉LDPE瓶中儲存，在40°C溫度下在具有25%相對濕度之大氣中儲存至少6個月、至少12個月、至少18個月、至少24個月後，或在該組合物之商業上可接受之有效日期前，本發明之眼用醫藥組合物含有相對於式I化合物之量不超過0.5%、不超過0.4%、不超過0.3%、不超過0.2%或不超過0.1% (藉由HPLC)之式II化合物。

**【0182】** 在其他態樣中，本發明之眼用組合物含有相對於式I化合物

之量不超過2.0% (藉由HPLC)之總雜質。當如先前描述藉由HPLC分析樣本後雜質峰下面積之總和不大於式I化合物之峰下面積之2.0%時，組合物含有相對於式I化合物之量不超過2.0% (藉由HPLC)之總雜質。

**【0183】** 在其他態樣中，本發明之眼用組合物含有相對於式I化合物之量不超過1.5% (藉由HPLC)之總雜質。

**【0184】** 在其他態樣中，本發明之眼用組合物含有相對於式I化合物之量不超過1.0% (藉由HPLC)之總雜質。

**【0185】** 在其他態樣中，本發明之眼用組合物含有相對於式I化合物之量不超過0.5% (藉由HPLC)之總雜質。

**【0186】** 在一些實施例中，在密閉容器中儲存至少6個月、至少12個月、至少18個月、至少24個月後，或在該組合物之商業上可接受之有效日期前，本發明之眼用組合物含有相對於式I化合物之量不超過2.0% (藉由HPLC)之總雜質。

**【0187】** 在一些實施例中，在密閉容器中儲存至少6個月、至少12個月、至少18個月、至少24個月後，或在該組合物之商業上可接受之有效日期前，本發明之眼用組合物含有相對於式I化合物之量不超過1.5% (藉由HPLC)之總雜質。

**【0188】** 在一些實施例中，在密閉容器中儲存至少6個月、至少12個月、至少18個月、至少24個月後，或在該組合物之商業上可接受之有效日期前，本發明之眼用組合物含有相對於式I化合物之量不超過1.0% (藉由HPLC)之總雜質。

**【0189】** 在一些實施例中，在密閉容器中儲存至少6個月、至少12個月、至少18個月、至少24個月後，或在該組合物之商業上可接受之有

效日期前，本發明之眼用組合物含有相對於式I化合物之量不超過0.5% (藉由HPLC)之總雜質。

【0190】 在一些實施例中，在密閉容器中儲存係在約20至75°C之範圍內之溫度下。

【0191】 在其他實施例中，在密閉容器中儲存係在約2至8°C之範圍內之溫度下。

【0192】 在其他實施例中，在密閉容器中儲存係在約5至50°C之範圍內之溫度下。

【0193】 在又其他實施例中，在密閉容器中儲存係在約15至50°C之範圍內之溫度下。

【0194】 在其他實施例中，在密閉容器中儲存係在具有約25至80%相對濕度之大氣中。

【0195】 在其他實施例中，在密閉容器中儲存係在25°C溫度下在具有60%相對濕度之大氣中；或在40°C溫度下在具有75%相對濕度之大氣中；或在25°C溫度下在具有40%相對濕度之大氣中；或在40°C溫度下在具有25%相對濕度之大氣中。

【0196】 在一些實施例中，該密閉容器係加蓋玻璃小瓶。

【0197】 在其他實施例中，該密閉容器係加蓋LDPE瓶。

【0198】 在其他實施例中，在密閉容器中儲存，在約20至75°C之範圍內之溫度下儲存至少6個月、至少12個月、至少18個月、至少24個月後，或在該組合物之商業上可接受之有效日期前，本發明之眼用組合物含有相對於式I化合物之量不超過2.0%、不超過1.5%、不超過1.0%或不超過0.5% (藉由HPLC)之總雜質。

【0199】 在其他實施例中，在密閉容器中儲存，在約20至75°C之範圍內之溫度下在具有約25至80%相對濕度之大氣中儲存至少6個月、至少12個月、至少18個月、至少24個月後，或在該組合物之商業上可接受之有效日期前，本發明之眼用組合物含有相對於式I化合物之量不超過2.0%、不超過1.5%、不超過1.0%或不超過0.5% (藉由HPLC)之總雜質。

【0200】 在其他實施例中，在密閉容器中儲存，在25°C溫度下在具有60%相對濕度之大氣中儲存至少6個月、至少12個月、至少18個月、至少24個月後，或在該組合物之商業上可接受之有效日期前，本發明之眼用組合物含有相對於式I化合物之量不超過2.0%、不超過1.5%、不超過1.0%或不超過0.5% (藉由HPLC)之總雜質。

【0201】 在其他實施例中，在密閉玻璃小瓶中儲存，在25°C溫度下在具有60%相對濕度之大氣中儲存至少6個月、至少12個月、至少18個月、至少24個月後，或在該組合物之商業上可接受之有效日期前，本發明之眼用組合物含有相對於式I化合物之量不超過2.0%、不超過1.5%、不超過1.0%或不超過0.5% (藉由HPLC)之總雜質。

【0202】 在其他實施例中，在密閉容器中儲存，在40°C溫度下在具有75%相對濕度之大氣中儲存至少6個月、至少12個月、至少18個月、至少24個月後，或在該組合物之商業上可接受之有效日期前，本發明之眼用組合物含有相對於式I化合物之量不超過2.0%、不超過1.5%、不超過1.0%或不超過0.5% (藉由HPLC)之總雜質。

【0203】 在其他實施例中，在密閉玻璃小瓶中儲存，在40°C溫度下在具有75%相對濕度之大氣中儲存至少6個月、至少12個月、至少18個月、至少24個月後，或在該組合物之商業上可接受之有效日期前，本發明

之眼用組合物含有相對於式I化合物之量不超過2.0%、不超過1.5%、不超過1.0%或不超過0.5% (藉由HPLC)之總雜質。

【0204】 在其他實施例中，在密閉容器中儲存，在25°C溫度下在具有40%相對濕度之大氣中儲存至少6個月、至少12個月、至少18個月、至少24個月後，或在該組合物之商業上可接受之有效日期前，本發明之眼用組合物含有相對於式I化合物之量不超過2.0%、不超過1.5%、不超過1.0%或不超過0.5% (藉由HPLC)之總雜質。

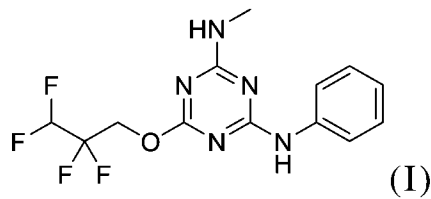
【0205】 在其他實施例中，在密閉LDPE瓶中儲存，在25°C溫度下在具有40%相對濕度之大氣中儲存至少6個月、至少12個月、至少18個月、至少24個月後，或在該組合物之商業上可接受之有效日期前，本發明之眼用組合物含有相對於式I化合物之量不超過2.0%、不超過1.5%、不超過1.0%或不超過0.5% (藉由HPLC)之總雜質。

【0206】 在其他實施例中，在密閉容器中儲存，在40°C溫度下在具有25%相對濕度之大氣中儲存至少6個月、至少12個月、至少18個月、至少24個月後，或在該組合物之商業上可接受之有效日期前，本發明之眼用組合物含有相對於式I化合物之量不超過2.0%、不超過1.5%、不超過1.0%或不超過0.5% (藉由HPLC)之總雜質。

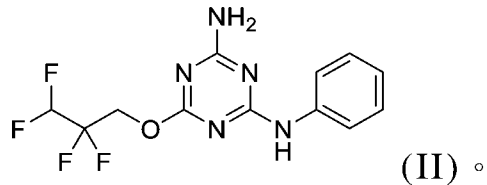
【0207】 在其他實施例中，在密閉LDPE瓶中儲存，在40°C溫度下在具有25%相對濕度之大氣中儲存至少6個月、至少12個月、至少18個月、至少24個月後，或在該組合物之商業上可接受之有效日期前，本發明之眼用組合物含有相對於式I化合物之量不超過2.0%、不超過1.5%、不超過1.0%或不超過0.5% (藉由HPLC)之總雜質。

【0208】 在一些態樣中，本發明係關於水性眼用醫藥組合物，其等

包含式I化合物：



及相對於該式I化合物之量不超過0.5% (藉由HPLC)之式II化合物，



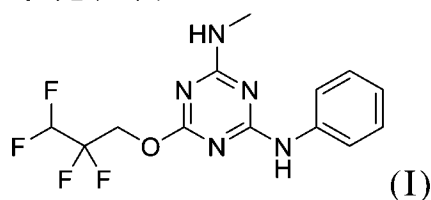
【0209】 在一些實施例中，本發明係關於水性眼用醫藥組合物，其等包含式I化合物及相對於該式I化合物之量不超過0.4% (藉由HPLC)之式II化合物。

【0210】 在一些實施例中，本發明係關於水性眼用醫藥組合物，其等包含式I化合物及相對於該式I化合物之量不超過0.3% (藉由HPLC)之式II化合物。

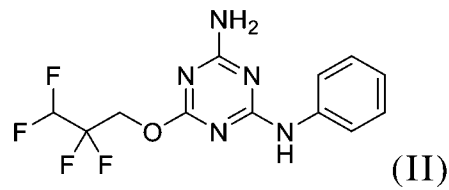
【0211】 在一些實施例中，本發明係關於水性眼用醫藥組合物，其等包含式I化合物及相對於該式I化合物之量不超過0.2% (藉由HPLC)之式II化合物。

【0212】 在一些實施例中，本發明係關於水性眼用醫藥組合物，其等包含式I化合物及相對於該式I化合物之量不超過0.1% (藉由HPLC)之式II化合物。

【0213】 在一些態樣中，本發明係關於水性眼用醫藥組合物，其等包含式I化合物：



及式II化合物，



在該組合物在密閉容器中儲存至少6個月、至少12個月、至少18個月、至少24個月後，或在該組合物之商業上可接受之有效日期前，該式II化合物相對於式I化合物之量不超過0.5% (藉由HPLC)。

**【0214】** 在一些實施例中，本發明係關於水性眼用醫藥組合物，其等包含式I化合物及式II化合物，在該組合物在密閉容器中儲存至少6個月、至少12個月、至少18個月、至少24個月後，或在該組合物之商業上可接受之有效日期前，該式II化合物相對於式I化合物之量不超過0.4% (藉由HPLC)。

**【0215】** 在一些實施例中，本發明係關於水性眼用醫藥組合物，其等包含式I化合物及式II化合物，在該組合物在密閉容器中儲存至少6個月、至少12個月、至少18個月、至少24個月後，或在該組合物之商業上可接受之有效日期前，該式II化合物相對於式I化合物之量不超過0.3% (藉由HPLC)。

**【0216】** 在一些實施例中，本發明係關於水性眼用醫藥組合物，其等包含式I化合物及式II化合物，在該組合物在密閉容器中儲存至少6個月、至少12個月、至少18個月、至少24個月後，或在該組合物之商業上可接受之有效日期前，該式II化合物相對於式I化合物之量不超過0.2% (藉由HPLC)。

**【0217】** 在一些實施例中，本發明係關於水性眼用醫藥組合物，其等包含式I化合物及式II化合物，在該組合物在密閉容器中儲存至少6個

月、至少12個月、至少18個月、至少24個月後，或在該組合物之商業上可接受之有效日期前，該式II化合物相對於式I化合物之量不超過0.1%（藉由HPLC）。

【0218】 在一些實施例中，在密閉容器中儲存係在約20至75°C之範圍內之溫度下。

【0219】 在其他實施例中，在密閉容器中儲存係在約2至8°C之範圍內之溫度下。

【0220】 在其他實施例中，在密閉容器中儲存係在約5至50°C之範圍內之溫度下。

【0221】 在又其他實施例中，在密閉容器中儲存係在約15至50°C之範圍內之溫度下。

【0222】 在其他實施例中，在密閉容器中儲存係在具有約25至80%相對濕度之大氣中。

【0223】 在其他實施例中，在密閉容器中儲存係在25°C溫度下在具有60%相對濕度之大氣中；或在40°C溫度下在具有75%相對濕度之大氣中；或在25°C溫度下在具有40%相對濕度之大氣中；或在40°C溫度下在具有25%相對濕度之大氣中。

【0224】 在一些實施例中，該密閉容器係加蓋玻璃小瓶。

【0225】 在其他實施例中，該密閉容器係加蓋LDPE瓶。

【0226】 在一些實施例中，在密閉容器中儲存，在約20至75°C之範圍內之溫度下儲存至少6個月、至少12個月、至少18個月、至少24個月後，或在該組合物之商業上可接受之有效日期前，該水性眼用醫藥組合物包含式I化合物及不超過0.5%、不超過0.4%、不超過0.3%、不超過0.2%

或不超過0.1% (藉由HPLC)之式II化合物。

【0227】 在一些實施例中，在密閉容器中儲存，在約20至75°C之範圍內之溫度下在具有約25至80%相對濕度之大氣中儲存至少6個月、至少12個月、至少18個月、至少24個月後，或在該組合物之商業上可接受之有效日期前，該水性眼用醫藥組合物包含式I化合物及不超過0.5%、不超過0.4%、不超過0.3%、不超過0.2%或不超過0.1% (藉由HPLC)之式II化合物。

【0228】 在一些實施例中，在密閉容器中儲存，在25°C溫度下在具有60%相對濕度之大氣中儲存至少6個月、至少12個月、至少18個月、至少24個月後，或在該組合物之商業上可接受之有效日期前，該水性眼用醫藥組合物包含式I化合物及不超過0.5%、不超過0.4%、不超過0.3%、不超過0.2%或不超過0.1% (藉由HPLC)之式II化合物。

【0229】 在一些實施例中，在密閉玻璃小瓶中儲存，在25°C溫度下在具有60%相對濕度之大氣中儲存至少6個月、至少12個月、至少18個月、至少24個月後，或在該組合物之商業上可接受之有效日期前，該水性眼用醫藥組合物包含式I化合物及不超過0.5%、不超過0.4%、不超過0.3%、不超過0.2%或不超過0.1% (藉由HPLC)之式II化合物。

【0230】 在一些實施例中，在密閉容器中儲存，在40°C溫度下在具有75%相對濕度之大氣中儲存至少6個月、至少12個月、至少18個月、至少24個月後，或在該組合物之商業上可接受之有效日期前，該水性眼用醫藥組合物包含式I化合物及不超過0.5%、不超過0.4%、不超過0.3%、不超過0.2%或不超過0.1% (藉由HPLC)之式II化合物。

【0231】 在一些實施例中，在密閉玻璃小瓶中儲存，在40°C溫度下

在具有75%相對濕度之大氣中儲存至少6個月、至少12個月、至少18個月、至少24個月後，或在該組合物之商業上可接受之有效日期前，該水性眼用醫藥組合物包含式I化合物及不超過0.5%、不超過0.4%、不超過0.3%、不超過0.2%或不超過0.1% (藉由HPLC)之式II化合物。

**【0232】** 在一些實施例中，在密閉容器中儲存，在25°C溫度下在具有40%相對濕度之大氣中儲存至少6個月、至少12個月、至少18個月、至少24個月後，或在該組合物之商業上可接受之有效日期前，該水性眼用醫藥組合物包含式I化合物及不超過0.5%、不超過0.4%、不超過0.3%、不超過0.2%或不超過0.1% (藉由HPLC)之式II化合物。

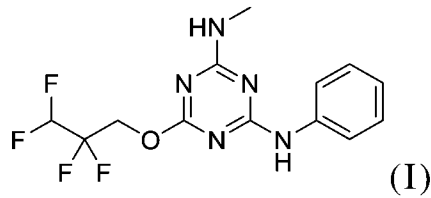
**【0233】** 在一些實施例中，在密閉LDPE瓶中儲存，在25°C溫度下在具有40%相對濕度之大氣中儲存至少6個月、至少12個月、至少18個月、至少24個月後，或在該組合物之商業上可接受之有效日期前，該水性眼用醫藥組合物包含式I化合物及不超過0.5%、不超過0.4%、不超過0.3%、不超過0.2%或不超過0.1% (藉由HPLC)之式II化合物。

**【0234】** 在一些實施例中，在密閉容器中儲存，在40°C溫度下在具有25%相對濕度之大氣中儲存至少6個月、至少12個月、至少18個月、至少24個月後，或在該組合物之商業上可接受之有效日期前，該水性眼用醫藥組合物包含式I化合物及不超過0.5%、不超過0.4%、不超過0.3%、不超過0.2%或不超過0.1% (藉由HPLC)之式II化合物。

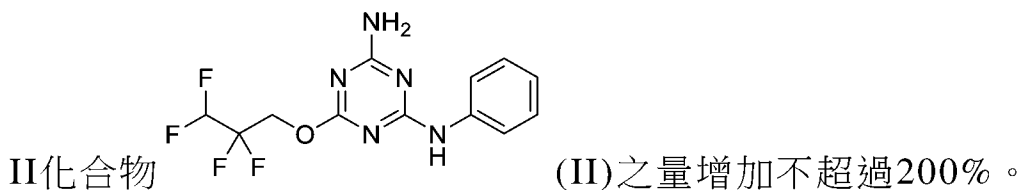
**【0235】** 在一些實施例中，在密閉LDPE瓶中儲存，在40°C溫度下在具有25%相對濕度之大氣中儲存至少6個月、至少12個月、至少18個月、至少24個月後，或在該組合物商業上可接受之有效日期前，該水性眼用醫藥組合物包含式I化合物及不超過0.5%、不超過0.4%、不超過0.3%、

不超過0.2%或不超過0.1% (藉由HPLC)之式II化合物。

【0236】 在其他態樣中，本發明針對水性眼用醫藥組合物，其等包含式I化合物：



及抗氧化劑系統，其中在該組合物在密閉容器中儲存後在該組合物之商業上可接受之有效日期前，如藉由HPLC量測，該組合物中存在之式



【0237】 如本文使用，片語「如藉由HPLC量測，增加不超過200%」意謂自該組合物之初始儲存至該組合物經儲存之商業上可接受之有效日期結束，如藉由HPLC量測，式II化合物之量相對於式I化合物之量增加不超過200%。該式II化合物之量是否在儲存後已增加可藉由HPLC在儲存前分析該組合物、藉由HPLC在儲存後分析該組合物並比較儲存前之式II化合物之量與儲存後之式II化合物之量確定。另外，如先前討論，HPLC層析圖係使用監測波長264 nm之UV偵測器產生。另外，該等HPLC層析圖係在其中受關注之分析物之偵測器反應隨樣本中分析物之濃度線性變化之條件下獲得。另外，該等HPLC層析圖係在其中雜質峰彼此分離並自式I化合物峰分離之條件下獲得。

【0238】 在一些實施例中，本發明係關於水性眼用醫藥組合物，其等包含式I化合物及抗氧化劑系統，其中在該組合物在密閉容器中儲存後在該組合物之商業上可接受之有效日期前，如藉由HPLC量測，該組合物

中存在之式II化合物之量增加不超過100%。

【0239】 在一些實施例中，本發明之水性眼用醫藥組合物包含式I化合物及抗氧化劑系統，其中在該組合物在密閉容器中儲存至少6個月；至少12個月；至少18個月；至少24個月後，或在該組合物之商業上可接受之有效日期前，如藉由HPLC量測，該組合物中存在之式II化合物之量增加不超過200%。

【0240】 在其他實施例中，本發明之水性眼用醫藥組合物包含式I化合物及抗氧化劑系統，其中在該組合物在密閉容器中儲存至少6個月；至少12個月；至少18個月；至少24個月後，或在該組合物之商業上可接受之有效日期前，如藉由HPLC量測，該組合物中存在之式II化合物之量增加不超過100%。

【0241】 在一些實施例中，在密閉容器中儲存係在約20至75°C之範圍內之溫度下。

【0242】 在其他實施例中，在密閉容器中儲存係在約2至8°C之範圍內之溫度下。

【0243】 在其他實施例中，在密閉容器中儲存係在約5至50°C之範圍內之溫度下。

【0244】 在又其他實施例中，在密閉容器中儲存係在約15至50°C之範圍內之溫度下。

【0245】 在其他實施例中，在密閉容器中儲存係在具有約25至80%相對濕度之大氣中。

【0246】 在其他實施例中，在密閉容器中儲存係在25°C溫度下在具有60%相對濕度之大氣中；或在40°C溫度下在具有75%相對濕度之大氣

中；或在25°C溫度下在具有40%相對濕度之大氣中；或在40°C溫度下在具有25%相對濕度之大氣中。

【0247】 在一些實施例中，該密閉容器係加蓋玻璃小瓶。

【0248】 在其他實施例中，該密閉容器係加蓋LDPE瓶。

【0249】 在一些實施例中，本發明之水性眼用醫藥組合物包含式I化合物及抗氧化劑系統，其中在該組合物儲存在密閉容器中，在約20至75°C之範圍內之溫度下儲存至少6個月、至少12個月、至少18個月、至少24個月後，或在該組合物之商業上可接受之有效日期前，如藉由HPLC量測，該組合物中存在之式II化合物之量增加不超過200%，或不超過100%。

【0250】 在一些實施例中，本發明之水性眼用醫藥組合物包含式I化合物及抗氧化劑系統，其中在該組合物儲存在密閉容器中，在約20至75°C之範圍內之溫度下在具有約25至80%相對濕度之大氣中儲存至少6個月、至少12個月、至少18個月、至少24個月後，或在該組合物之商業上可接受之有效日期前，如藉由HPLC量測，該組合物中存在之式II化合物之量增加不超過200%，或不超過100%。

【0251】 在一些實施例中，本發明之水性眼用醫藥組合物包含式I化合物及抗氧化劑系統，其中在該組合物儲存在密閉容器中，在25°C溫度下在具有60%相對濕度之大氣中儲存至少6個月、至少12個月、至少18個月、至少24個月後，或在該組合物之商業上可接受之有效日期前，如藉由HPLC量測，該組合物中存在之式II化合物之量增加不超過200%，或不超過100%。

【0252】 在一些實施例中，本發明之水性眼用醫藥組合物包含式I化

合物及抗氧化劑系統，其中在該組合物儲存在密閉玻璃小瓶中，在25°C溫度下在具有60%相對濕度之大氣中儲存至少6個月、至少12個月、至少18個月、至少24個月後，或在該組合物之商業上可接受之有效日期前，如藉由HPLC量測，該組合物中存在之式II化合物之量增加不超過200%，或不超過100%。

**【0253】** 在一些實施例中，本發明之水性眼用醫藥組合物包含式I化合物及抗氧化劑系統，其中在該組合物儲存在密閉容器中，在40°C溫度下在具有75%相對濕度之大氣中儲存至少6個月、至少12個月、至少18個月、至少24個月後，或在該組合物之商業上可接受之有效日期前，如藉由HPLC量測，該組合物中存在之式II化合物之量增加不超過200%，或不超過100%。

**【0254】** 在一些實施例中，本發明之水性眼用醫藥組合物包含式I化合物及抗氧化劑系統，其中在該組合物儲存在密閉玻璃小瓶中，在40°C溫度下在具有75%相對濕度之大氣中儲存至少6個月、至少12個月、至少18個月、至少24個月後，或在該組合物之商業上可接受之有效日期前，如藉由HPLC量測，該組合物中存在之式II化合物之量增加不超過200%，或不超過100%。

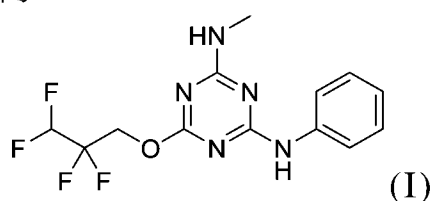
**【0255】** 在一些實施例中，本發明之水性眼用醫藥組合物包含式I化合物及抗氧化劑系統，其中在該組合物儲存在密閉容器中，在25°C溫度下在具有40%相對濕度之大氣中儲存至少6個月、至少12個月、至少18個月、至少24個月後，或在該組合物之商業上可接受之有效日期前，如藉由HPLC量測，該組合物中存在之式II化合物之量增加不超過200%，或不超過100%。

【0256】 在一些實施例中，本發明之水性眼用醫藥組合物包含式I化合物及抗氧化劑系統，其中在該組合物儲存在密閉玻璃小瓶中，在25°C溫度下在具有40%相對濕度之大氣中儲存至少6個月、至少12個月、至少18個月、至少24個月後，或在該組合物之商業上可接受之有效日期前，如藉由HPLC量測，該組合物中存在之式II化合物之量增加不超過200%，或不超過100%。

【0257】 在一些實施例中，本發明之水性眼用醫藥組合物包含式I化合物及抗氧化劑系統，其中在該組合物儲存在密閉容器中，在40°C溫度下在具有25%相對濕度之大氣中儲存至少6個月、至少12個月、至少18個月、至少24個月後，或在該組合物之商業上可接受之有效日期前，如藉由HPLC量測，該組合物中存在之式II化合物之量增加不超過200%，或不超過100%。

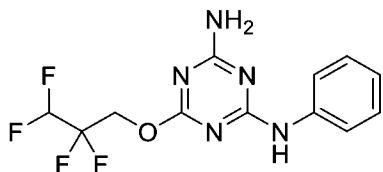
【0258】 在一些實施例中，本發明之水性眼用醫藥組合物包含式I化合物及抗氧化劑系統，其中在該組合物儲存在密閉LDPE瓶中，在40°C溫度下在具有25%相對濕度之大氣中儲存至少6個月、至少12個月、至少18個月、至少24個月後，或在該組合物商業上可接受之有效日期前，如藉由HPLC量測，該組合物中存在之式II化合物之量增加不超過200%，或不超過100%。

【0259】 在一些態樣中，本發明係關於水性眼用組合物，其包含式I化合物：



及抗氧化劑系統，其中在該組合物在密閉容器中儲存後，該抗氧化

劑系統之存在量係足夠維持該組合物中存在之式II化合物



(II)之量相對於式I化合物之量等於或低於0.5% (藉由HPLC)。

**【0260】** 在一些實施例中，本發明係關於水性眼用組合物，其包含式I化合物及抗氧化劑系統，其中在該組合物在密閉容器中儲存後，該抗氧化劑系統之存在量係足夠維持該組合物中存在之式II化合物之量相對於式I化合物之量等於或低於0.4% (藉由HPLC)。

**【0261】** 在一些實施例中，本發明係關於水性眼用組合物，其包含式I化合物及抗氧化劑系統，其中在該組合物在密閉容器中儲存後，該抗氧化劑系統之存在量係足夠維持該組合物中存在之式II化合物之量相對於式I化合物之量等於或低於0.3% (藉由HPLC)。

**【0262】** 在一些實施例中，本發明係關於水性眼用組合物，其包含式I化合物及抗氧化劑系統，其中在該組合物在密閉容器中儲存後，該抗氧化劑系統之存在量係足夠維持該組合物中存在之式II化合物之量相對於式I化合物之量等於或低於0.2% (藉由HPLC)。

**【0263】** 在一些實施例中，本發明係關於水性眼用組合物，其包含式I化合物及抗氧化劑系統，其中在該組合物在密閉容器中儲存後，該抗氧化劑系統之存在量係足夠維持該組合物中存在之式II化合物之量相對於式I化合物之量等於或低於0.1% (藉由HPLC)。

**【0264】** 在一些實施例中，該儲存係至少6個月、至少12個月、至少18個月、至少24個月，或在該組合物之商業上可接受之有效日期前。

**【0265】** 在一些實施例中，在密閉容器中儲存係在約20至75°C之範

圍內之溫度下。

【0266】 在其他實施例中，在密閉容器中儲存係在約2至8°C之範圍內之溫度下。

【0267】 在其他實施例中，在密閉容器中儲存係在約5至50°C之範圍內之溫度下。

【0268】 在又其他實施例中，在密閉容器中儲存係在約15至50°C之範圍內之溫度下。

【0269】 在其他實施例中，在密閉容器中儲存係在具有約25至80%相對濕度之大氣中。

【0270】 在其他實施例中，在密閉容器中儲存係在25°C溫度下在具有60%相對濕度之大氣中；或在40°C溫度下在具有75%相對濕度之大氣中；或在25°C溫度下在具有40%相對濕度之大氣中；或在40°C溫度下在具有25%相對濕度之大氣中。

【0271】 在一些實施例中，該密閉容器係加蓋玻璃小瓶。

【0272】 在其他實施例中，該密閉容器係加蓋LDPE瓶。

【0273】 在一些實施例中，該水性眼用醫藥組合物包含式I化合物及抗氧化劑系統，其中在該組合物儲存在密閉容器中，在約20至75°C之範圍內之溫度下儲存至少6個月、至少12個月、至少18個月、至少24個月後，或在該組合物之商業上可接受之有效日期前，該抗氧化劑系統之存在量係足夠維持該組合物中存在之式II化合物之量相對於式I化合物之量等於或低於0.5%、0.4%、0.3%、0.2%或0.1% (藉由HPLC)。

【0274】 在一些實施例中，該水性眼用醫藥組合物包含式I化合物及抗氧化劑系統，其中在該組合物儲存在密閉容器中，在約20至75°C之範

圍內之溫度下在具有約25至80%相對濕度之大氣中儲存至少6個月、至少12個月、至少18個月、至少24個月後，或在該組合物之商業上可接受之有效日期前，該抗氧化劑系統之存在量係足夠維持該組合物中存在之式II化合物之量相對於式I化合物之量等於或低於0.5%、0.4%、0.3%、0.2%或0.1% (藉由HPLC)。

【0275】 在一些實施例中，該水性眼用醫藥組合物包含式I化合物及抗氧化劑系統，其中在該組合物儲存在密閉容器中，在25°C溫度下在具有60%相對濕度之大氣中儲存至少6個月、至少12個月、至少18個月、至少24個月後，或在該組合物之商業上可接受之有效日期前，該抗氧化劑系統之存在量係足夠維持該組合物中存在之式II化合物之量相對於式I化合物之量等於或低於0.5%、0.4%、0.3%、0.2%或0.1% (藉由HPLC)。

【0276】 在一些實施例中，該水性眼用醫藥組合物包含式I化合物及抗氧化劑系統，其中在該組合物儲存在密閉玻璃小瓶中，在25°C溫度下在具有60%相對濕度之大氣中儲存至少6個月、至少12個月、至少18個月、至少24個月後，或在該組合物之商業上可接受之有效日期前，該抗氧化劑系統之存在量係足夠維持該組合物中存在之式II化合物之量相對於式I化合物之量等於或低於0.5%、0.4%、0.3%、0.2%或0.1% (藉由HPLC)。

【0277】 在一些實施例中，該水性眼用醫藥組合物包含式I化合物及抗氧化劑系統，其中在該組合物儲存在密閉容器中，在40°C溫度下在具有75%相對濕度之大氣中儲存至少6個月、至少12個月、至少18個月、至少24個月後，或在該組合物之商業上可接受之有效日期前，該抗氧化劑系統之存在量係足夠維持該組合物中存在之式II化合物之量相對於式I化合物之量等於或低於0.5%、0.4%、0.3%、0.2%或0.1% (藉由HPLC)。

【0278】 在一些實施例中，該水性眼用醫藥組合物包含式I化合物及抗氧化劑系統，其中在該組合物儲存在密閉玻璃小瓶中，在40°C溫度下在具有75%相對濕度之大氣中儲存至少6個月、至少12個月、至少18個月、至少24個月後，或在該組合物之商業上可接受之有效日期前，該抗氧化劑系統之存在量係足夠維持該組合物中存在之式II化合物之量相對於式I化合物之量等於或低於0.5%、0.4%、0.3%、0.2%或0.1% (藉由HPLC)。

【0279】 在一些實施例中，該水性眼用醫藥組合物包含式I化合物及抗氧化劑系統，其中在該組合物儲存在密閉容器中，在25°C溫度下在具有40%相對濕度之大氣中儲存至少6個月、至少12個月、至少18個月、至少24個月後，或在該組合物之商業上可接受之有效日期前，該抗氧化劑系統之存在量係足夠維持該組合物中存在之式II化合物之量相對於式I化合物之量等於或低於0.5%、0.4%、0.3%、0.2%或0.1% (藉由HPLC)。

【0280】 在一些實施例中，該水性眼用醫藥組合物包含式I化合物及抗氧化劑系統，其中在該組合物儲存在密閉LDPE瓶中，在25°C溫度下在具有40%相對濕度之大氣中儲存至少6個月、至少12個月、至少18個月、至少24個月後，或在該組合物之商業上可接受之有效日期前，該抗氧化劑系統之存在量係足夠維持該組合物中存在之式II化合物之量相對於式I化合物之量等於或低於0.5%、0.4%、0.3%、0.2%或0.1% (藉由HPLC)。

【0281】 在一些實施例中，該水性眼用醫藥組合物包含式I化合物及抗氧化劑系統，其中在該組合物儲存在密閉容器中，在40°C溫度下在具有25%相對濕度之大氣中儲存至少6個月、至少12個月、至少18個月、至少24個月後，或在該組合物之商業上可接受之有效日期前，該抗氧化劑系統之存在量係足夠維持該組合物中存在之式II化合物之量相對於式I化合物

之量等於或低於0.5%、0.4%、0.3%、0.2%或0.1% (藉由HPLC)。

【0282】 在一些實施例中，該水性眼用醫藥組合物包含式I化合物及抗氧化劑系統，其中在該組合物儲存在密閉LDPE瓶中，在40°C溫度下在具有25%相對濕度之大氣中儲存至少6個月、至少12個月、至少18個月、至少24個月後，或在該組合物之商業上可接受之有效日期前，該抗氧化劑系統之存在量係足夠維持該組合物中存在之式II化合物之量相對於式I化合物之量等於或低於0.5%、0.4%、0.3%、0.2%或0.1% (藉由HPLC)。

【0283】 在一些實施例中，本發明之水性眼用醫藥組合物分別包裝於經預先滅菌之透明30 µL至50 µL滴管(諸如40 µL滴管)中。

【0284】 在一些實施例中，本發明之水性眼用醫藥組合物提供於套組中，該套組包含式(I)化合物眼用溶液之小瓶。在一些實施例中，該套組包含3至10個小瓶，例如，含有2至5 mL (例如，3或4 mL)式(I)化合物作為0.03至0.04% (例如，0.034%)眼用溶液之4或5個小瓶。各小瓶係每天給藥使用一次。

【0285】 在一些實施例中，本發明之水性眼用醫藥組合物係儲存在15°C至30°C (59°F至86°F)下。

【0286】 在一些實施例中，本發明之水性眼用醫藥組合物之劑量係每隻眼睛每天一滴。

### 實例

【0287】 提供下列實例以提供本文描述之標的之更佳瞭解。此等實例不應認為限制本文描述之標的。應瞭解本文描述之實例及實施例係僅出於說明之目的及各種修飾或變化鑒於其將為熟習此項技術者顯而易見且包括於本發明內，並可作出各種修飾或變化而不背離本發明之範圍。

**HPLC方法：**

【0288】 HPLC分析係使用配備監測264 nm之UV偵測器之Agilent HPLC系統進行。

【0289】 層析分離係在使用Welch 4.6 mm x 50 mm ghostbuster管柱、Phenomenex C8，4.0 mm x 3.0 mm前置管柱及鹵基C8，4.6 mm x 150 mm，2.7  $\mu$ m分析管柱之系統上進行。管柱加熱器維持在40°C下及流動速率係1.0 mL/min。

【0290】 樣本係使用包含0至20%溶析液B歷時13分鐘，接著20至90%溶析液B歷時27分鐘，接著90至0%溶析液B於5 min內並在100% A下保持5分鐘，總運行時間為50分鐘之線性梯度之梯度進行溶析。

【0291】 溶析液A係於去離子水中之0.05%過氯酸。溶析液A係藉由混合0.5 mL過氯酸(70% ACS試劑級)與1000 mL去離子水製備。該溶液在使用前係經脫氣。

【0292】 溶析液B係乙腈/甲醇(80/20)及係藉由混合800 mL乙腈(HPLC級)與200 mL甲醇(HPLC級)製備。

【0293】 空白溶液係藉由混合740 mL DI水與260 mL ACN製備。

【0294】 稀釋液係藉由混合900 mL去離子水(DI水)與100 mL乙腈(ACN)製備。

【0295】 式I化合物之儲備標準溶液係藉由以下製備：精確稱重約 $34.0 \pm 3$  mg式I參考標準至100 mL容量瓶內，添加約50 mL ACN以溶解，視需要聲波處理以溶解該式(I)化合物，及然後用ACN稀釋至刻度。

【0296】 式I化合物之工作標準溶液係藉由以下製備：將5.0 mL儲備標準溶液添加至25 mL容量瓶內並用稀釋液稀釋至刻度。此標準具有約

68 µg/mL之式I化合物之標稱濃度。該工作標準溶液中式I化合物之濃度或 Cstd (以微克每毫升計)係藉由該儲備標準溶液中式I化合物之濃度(Wstd (mg)/100 mL)乘以(1)用於製備該儲備標準溶液之式(I)化合物參考標準之重量%純度(純度)，乘以(2) 5 mL/25 mL之稀釋因數(其係儲備標準溶液之體積除以工作標準溶液之體積)，及乘以(3) µg至mg轉化因數1000 µg/mg計算。此關係由以下方程式顯示：

$$Cstd \left( \frac{\mu g}{mL} \right) = \frac{Wstd}{100 mL} \times \text{純度} \times 5.0 \frac{mL}{25mL} \times 1000 \mu g/mg ,$$

其中Wstd係以mg計之式(I)化合物參考標準之重量，及純度係該式I參考標準之純度。

**【0297】** 檢查標準溶液係以與工作標準溶液相同之方式製備。

**【0298】** 定量限(LOQ)溶液係藉由以下製備：將2.0 mL工作標準添加至100 mL容量瓶並用空白溶液稀釋至刻度。將2.5 mL所得混合物添加至50 mL容量瓶並用空白溶液稀釋至刻度。

**【0299】** 樣本溶液係藉由以下製備：將4.0 mL本發明之組合物添加至20 mL容量瓶，添加4 mL ACN，聲波處理10分鐘，及然後用稀釋液稀釋至刻度。該樣本溶液具有68 µg/mL之式(I)化合物之標稱濃度。

**【0300】** 樣本溶液注射係與工作標準溶液之注射相等。

**【0301】** 標籤聲明之% (標籤聲明係式I之標記濃度)計算為：

$$\%LC = \frac{Aspl}{Astd} \times \frac{(Cstd)(DV)}{(Vspl)(1000)(LC)} \times 100$$

其中：

Aspl = 樣本中式I之峰面積；

Astd = 兩種分組工作標準溶液注射中式I之平均峰面積；

Cstd = 以µg/mL計之工作標準溶液之濃度；

DV = 樣本之稀釋體積； 20 mL；

Vspl = 樣本體積， 4.0 mL；

LC = 標籤聲明， 0.34 mg/mL； 及

1000 = 轉化 $\mu\text{g}/\text{mg}$ 。

【0302】 %雜質(重量%)係經計算，

$$\%IMP = \frac{A_{imp}}{A_{std}} \times \frac{(C_{std})(DV)}{(V_{spl})(1000)(LC)(RRF)} \times 100$$

其中：

A<sub>imp</sub> = 樣本中個別雜質之峰面積；

A<sub>std</sub> = 兩種分組工作標準溶液注射中式I之平均峰面積；

C<sub>std</sub> = 以 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 計之工作標準溶液之濃度；

DV = 樣本之稀釋體積； 20 mL；

Vspl = 樣本體積， 4.0 mL；

LC = 標籤聲明， 0.34 mg/mL；

1000 = 轉化 $\mu\text{g}/\text{mg}$ ； 及

RRF = 個別雜質之相對反應因數(針對式II= 1.00)。

【0303】 %總雜質 = %個別雜質之總和。

實例1：

【0304】 式I化合物於各種材料中之溶解度係經測定。

【0305】 此等研究顯示式I具有較差水溶性(<0.01 mg/mL於水中)，及在經檢查之溶劑之中，在聚乙二醇400 (14.5 mg/mL)中之溶解度最高，其次丙二醇(4.96 mg/mL)，蓖麻油(1.09 mg/mL)，於水中之7%聚乙二醇40硬脂酸酯(0.62 mg/mL)，及於水中之5%聚乙二醇35蓖麻油(0.48 mg/mL)。該等溶解度結果顯示於下表中：

## 【0306】

表A：式I化合物之溶解度評估

樣本名稱	以mg/mL計之溶解度
純化水	ND
pH 3.0緩衝劑	ND
pH 4.0緩衝劑	ND
pH 5.0緩衝劑	ND
pH 6.0緩衝劑	ND
pH 6.5緩衝劑	ND
pH 7.0緩衝劑	ND
pH 7.4緩衝劑	ND
pH 8.0緩衝劑	ND
pH 8.5緩衝劑	ND
聚乙二醇400 (PEG-400)	14.5
丙二醇(PG)	4.96
甘油	0.10
礦物油	0.04
蓖麻油	1.09
於水中之1%聚山梨醇酯-80	0.10
於水中之0.5%羥丙甲纖維素	ND
於水中之1.4%聚乙烯醇	0.01
於水中之0.2%泊洛沙姆	0.01
於水中之0.5%聚乙二醇40氫化蓖麻油	0.07
於水中之7%聚乙二醇40硬脂酸酯	0.62
於水中之5%聚乙二醇35蓖麻油	0.48
於水中之0.5%鈉CMC	0.00

\*ND-未偵測到(具有UV偵測器之HPLC)

實例2：

【0307】 實驗係使用抗壞血酸棕櫚酸酯及EDTA以不同量進行。

【0308】 聚乙二醇40硬脂酸酯亦作為式I化合物之增溶劑而經評

估。

	樣本4	樣本5	樣本7	樣本8	樣本9	樣本20
成分	% w/v	% w/v	% w/v	% w/v	% w/v	% w/v
式I化合物	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01
聚乙二醇35蓖麻油	5.0	5.0	5.0			
聚乙二醇40硬脂酸酯				7.0	7.0	7.0
PEG-400	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0
丙二醇	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0
氯化鈉	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2
CMC鈉 (Cekol 150)	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3
抗壞血酸棕櫚酸酯		0.02	0.02		0.02	0.02
二水合EDTA二鈉			0.25			0.25
磷酸鹽緩衝劑 pH 7.4	QS至 100 mL	QS至 100 mL	QS至 100 mL	QS至100 mL	QS至100 mL	QS至 100 mL

【0309】 50°C 下之加速穩定性資料指示在此等組合物中，抗壞血酸棕櫚酸酯及EDTA之組合改善該組合物之穩定性。

【0310】 發現組成中含有抗壞血酸棕櫚酸酯(0.02% w/v)及二水合EDTA二鈉(0.25% w/v)兩者之組合物在所有儲存條件(即，25°C /60% RH 及40°C /75% RH )及包裝組態[即，玻璃小瓶及LDPE容器]長達3個月之研究持續時間下均係穩定的。

實例3：

【0311】 評估調配物中之五水合硫代硫酸鈉(STS)(即，0.0%至0.2% w/v)連同不同量之二水合EDTA二鈉(0.05%至0.20%)。

	樣本909	樣本910	樣本911	樣本912	樣本913	樣本914
成分	% w/v	% w/v	% w/v	% w/v	% w/v	% w/v
式I化合物	0.034	0.034	0.034	0.034	0.034	0.034
聚乙二醇35蓖麻油	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	5.0
聚乙二醇40硬脂酸酯	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0	N/A
PEG-400	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0
丙二醇	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0
氯化鈉	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05
CMC鈉 (Cekol 150)	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3
五水合硫代硫酸鈉	N/A	N/A	N/A	0.2	0.2	N/A
抗壞血酸棕櫚酸酯	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	0.02
二水合EDTA二鈉	0.20	0.10	0.05	0.05	0.10	0.10
單水合磷酸二氫鈉	0.0262	0.0262	0.0262	0.0262	0.0262	0.0262
無水磷酸二鈉	0.115	0.115	0.115	0.115	0.115	0.115
注射用水	QS至 100 mL	QS至 100 mL	QS至 100 mL	QS至100 mL	QS至 100 mL	QS至 100 mL

【0312】含有五水合硫代硫酸鈉(0.2%)及二水合EDTA二鈉(0.1%)之組合物在所有儲存條件下在玻璃小瓶(即，2至8°C、25°C/60% RH、40°C/75% RH)及LDPE (即，2至8°C、25°C/40% RH、40°C/25% RH)包裝容器中長達3個月之研究持續時間內係穩定的。

實例4：

【0313】本發明之組合物可使用習知技術製備。例如，式I化合物於PEG-400及丙二醇中之溶液係藉由將式I化合物添加至PEG-400及丙二醇

之混合物並攪拌製備。將所得溶液與聚乙二醇40硬脂酸酯及該組合物中使用之一部分水之溶液混合。將所得溶液與水、單水合磷酸二氫鈉、無水磷酸二鈉、鈉CMC、氯化鈉、五水合硫代硫酸鈉及二水合EDTA二鈉之溶液混合以產生最終溶液，其藉由過濾(0.2  $\mu\text{m}$  PES過濾器)滅菌。在無菌條件下將經過濾之溶液裝入小瓶內並密封。將該組合物包裝於具有20 mm灰色塞及20 mm翻轉(Flip-off)密封件之5-mL、20 mm、USP I型透明玻璃小瓶(二氧化矽塗層)中。

【0314】 組合物包含下列成分：

成分	% w/v
式I化合物	0.034
聚乙二醇40硬脂酸酯	5.00
PEG-400	1.00
丙二醇	1.00
氯化鈉	0.05
CMC鈉(Cekol 150)	0.30
五水合硫代硫酸鈉	0.20
二水合EDTA二鈉	0.10
單水合磷酸二氫鈉	0.0262
無水磷酸二鈉	0.115
注射用水	QS至100 mL

【0315】 此組合物中使用之式I化合物摻有約2%式II化合物。

【0316】 如由下表證實，組合物係穩定的：

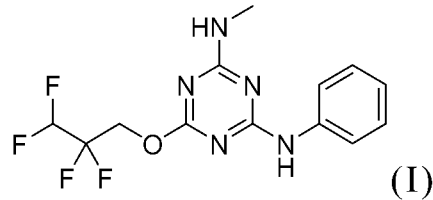
測試參數	初始	3個月		
		2至8 °C	25°C /60% RH	40°C /75% RH
外觀	透明無色 溶液	透明 無色 溶液	透明無 色溶液	透明無色 溶液
藉由HPLC 分析	94.3%	94.1%	94.9%	94.8%
降解產物- HPLC				
式II	1.77%	1.78%	1.79%	1.80%
總降解產物 (>0.05%)	2.2%	2.2%	2.2%	2.2%
硫代硫酸鈉 含量	97.5%	98.3%	98.1%	97.5%
EDTA鈉含 量	100.4%	99.6%	99.7%	99.4%
pH	7.0	7.1	7.1	7.0
滲透壓	300 mOsm/kg			
顆粒及外來 物質	1. ≥10 µm: 2個 顆粒/ml 2. ≥25 µm: 1個 顆粒/ml 3. ≥50 µm: 0個 顆粒/ml			
黏度	5.3 cps			
無菌性	滿足 USP<71> 要求			

## 【發明申請專利範圍】

### 【請求項1】

一種眼用醫藥組合物，其包含：

(a)式(I)化合物



或其醫藥上可接受之酸加成鹽，其基於式(I)化合物計係呈0.005至0.1 % (w/v)之濃度，

(b)水，

(c)增溶劑，其係聚氧乙烯脂肪酸酯、聚氧乙烯氫化蓖麻油、聚氧乙烯聚氧丙二醇、聚乙二醇硬脂酸酯、聚乙二醇羥基硬脂酸酯、泊洛沙姆(poloxamer)、聚維酮(povidone)或其組合，

(d)共溶劑，其係丙二醇、聚乙二醇、甘油、乙醇或苯甲醇中之一或多者，及

(e)抗氧化劑系統，其包含亞硫酸氫鈉、偏亞硫酸氫鈉、硫代硫酸鈉或其水合物、亞硫酸鈉、硫酸鈉、抗壞血酸棕櫚酸酯、乙二胺四乙酸(ethylenediaminetetraacetic acid ; EDTA)或其鹽、檸檬酸或其鹽或抗壞血酸或其鹽中之一或多者。

### 【請求項2】

如請求項1之眼用醫藥組合物，其中該組合物包含式(I)化合物。

### 【請求項3】

如請求項1之眼用醫藥組合物，其中該組合物包含式(I)化合物之醫藥上可接受之酸加成鹽。

**【請求項4】**

如請求項1至3中任一項之眼用醫藥組合物，其中該增溶劑係表面活性劑。

**【請求項5】**

如請求項1之眼用醫藥組合物，其中該增溶劑係非離子表面活性劑。

**【請求項6】**

如請求項1之眼用醫藥組合物，其中該增溶劑係聚(氧乙炔)去水山梨醇單油酸酯、聚(氧乙炔)去水山梨醇單硬脂酸酯、聚(氧乙炔)去水山梨醇單棕櫚酸酯、聚(氧乙炔)去水山梨醇單月桂酸酯、聚(氧乙炔)去水山梨醇三油酸酯、聚(氧乙炔)去水山梨醇三硬脂酸酯、聚氧乙炔氫化蓖麻油10、聚氧乙炔氫化蓖麻油35 (即，聚乙二醇35蓖麻油)、聚氧乙炔氫化蓖麻油40、聚氧乙炔氫化蓖麻油50、聚氧乙炔氫化蓖麻油60、聚氧乙炔(160)聚氧丙烯(30)二醇、聚氧乙炔(42)聚氧丙烯(67)二醇、聚氧乙炔(54)聚氧丙烯(39)二醇、聚氧乙炔(196)聚氧丙烯(67)二醇、聚氧乙炔(20)聚氧丙烯(20)二醇、聚乙二醇40硬脂酸酯、聚乙二醇15羥基硬脂酸酯、聚維酮K30、聚維酮K90、泊洛沙姆407、泊洛沙姆188或其組合。

**【請求項7】**

如請求項6之眼用醫藥組合物，其中該增溶劑係聚乙二醇35蓖麻油、聚乙二醇40硬脂酸酯或其組合。

**【請求項8】**

如請求項7之眼用醫藥組合物，其中該增溶劑係聚乙二醇35蓖麻油。

**【請求項9】**

如請求項7之眼用醫藥組合物，其中該增溶劑係聚乙二醇40硬脂酸

酯。

**【請求項10】**

如請求項1之眼用醫藥組合物，其中該聚乙二醇係PEG-400、PEG-300、PEG-4000或PEG-8000中之一或多者。

**【請求項11】**

如請求項1之眼用醫藥組合物，其中該共溶劑係丙二醇或PEG-400中之一或多者。

**【請求項12】**

如請求項11之眼用醫藥組合物，其中該共溶劑係丙二醇。

**【請求項13】**

如請求項11之眼用醫藥組合物，其中該共溶劑係PEG-400。

**【請求項14】**

如請求項1之眼用醫藥組合物，其中該抗氧化劑系統包含EDTA。

**【請求項15】**

如請求項1之眼用醫藥組合物，其中該抗氧化劑系統包含五水合硫代硫酸鈉。

**【請求項16】**

如請求項1之眼用醫藥組合物，其中該抗氧化劑系統包含抗壞血酸棕櫚酸酯。

**【請求項17】**

如請求項1之眼用醫藥組合物，其中該抗氧化劑系統包含抗壞血酸棕櫚酸酯及EDTA二鈉或其水合物。

**【請求項18】**

如請求項1之眼用醫藥組合物，其中該抗氧化劑系統包含五水合硫代硫酸鈉及EDTA二鈉或其水合物。

**【請求項19】**

如請求項1之眼用醫藥組合物，其進一步包含張力劑。

**【請求項20】**

如請求項19之眼用醫藥組合物，其中該張力劑係氯化鈉、氯化鉀、右旋糖、甘露醇或甘油。

**【請求項21】**

如請求項20之眼用醫藥組合物，其中該張力劑係氯化鈉。

**【請求項22】**

如請求項1之眼用醫藥組合物，其進一步包含增黏劑。

**【請求項23】**

如請求項22之眼用醫藥組合物，其中該增黏劑係羥乙基纖維素(HEC)、羥丙基甲基纖維素(HPMC) (5 cps、4000 cps、15000 cps)；羥丙甲纖維素、甲基纖維素、羧甲基纖維素(CMC)鈉(即，CMC鈉)、聚乙烯醇(PVA)、聚乙烯吡咯啉酮(PVP；或聚維酮)、聚維酮K30、聚維酮K90、卡波姆940、卡波姆974P、卡波姆980、聚維酮K30、聚維酮K90、結冷膠或黃原膠。

**【請求項24】**

如請求項23之眼用醫藥組合物，其中該增黏劑係羧甲基纖維素(carboxymethyl cellulose；CMC)鈉。

**【請求項25】**

如請求項1之眼用醫藥組合物，其進一步包含緩衝劑。

**【請求項26】**

如請求項25之眼用醫藥組合物，其中該緩衝劑係磷酸鹽緩衝劑、檸檬酸鹽緩衝劑、乙酸鹽緩衝劑或硼酸鹽緩衝劑。

**【請求項27】**

如請求項26之眼用醫藥組合物，其中該緩衝劑係磷酸鹽緩衝劑。

**【請求項28】**

如請求項27之眼用醫藥組合物，其中該磷酸鹽緩衝劑包含磷酸二氫鈉及磷酸二鈉。

**【請求項29】**

如請求項1之眼用醫藥組合物，其中該組合物具有於範圍4.0至8.0內之pH。

**【請求項30】**

如請求項29之眼用醫藥組合物，其中該組合物具有於範圍6.5至7.5內之pH。

**【請求項31】**

如請求項1之眼用醫藥組合物，其中該組合物具有於範圍200至600 (mOsm/kg)內之滲透壓。

**【請求項32】**

如請求項31之眼用醫藥組合物，其中該組合物具有於範圍250至350 (mOsm/kg)內之滲透壓。

**【請求項33】**

如請求項1之眼用醫藥組合物，其中該抗氧化劑系統係以0.01至0.6 % (w/v)之濃度存在。

**【請求項34】**

如請求項1之眼用醫藥組合物，其中在密閉容器中儲存至少6個月、至少12個月、至少18個月、至少24個月後，或在該組合物之商業上可接受之有效日期前，該組合物含有相對於式(I)化合物之量不超過0.2% (藉由HPLC)之任何單一雜質。

**【請求項35】**

如請求項34之眼用醫藥組合物，其中在密閉容器中儲存後在該組合物之商業上可接受之有效日期前，該組合物含有相對於式(I)化合物之量不超過0.2% (藉由HPLC)之任何單一雜質。

**【請求項36】**

如請求項35之眼用醫藥組合物，其中在密閉容器中儲存係在20至75°C之範圍內之溫度下。

**【請求項37】**

如請求項35之眼用醫藥組合物，其中在密閉容器中儲存係在具有25至80%相對濕度之大氣中。

**【請求項38】**

如請求項35之眼用醫藥組合物，其中在密閉容器中儲存係在25°C之溫度下在具有60%相對濕度之大氣中；或在40°C溫度下在具有75%相對濕度之大氣中；或在25°C之溫度下在具有40%相對濕度之大氣中；或在40°C溫度下在具有25%之相對濕度之大氣中。

**【請求項39】**

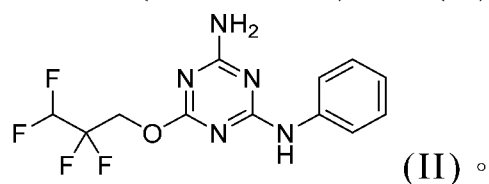
如請求項35之眼用醫藥組合物，其中該密閉容器係加蓋玻璃小瓶。

**【請求項40】**

如請求項35之眼用醫藥組合物，其中該密閉容器係加蓋LDPE瓶。

**【請求項41】**

如請求項1之眼用醫藥組合物，其中在密閉容器中儲存至少6個月、至少12個月、至少18個月、至少24個月後，或在該組合物之商業上可接受之有效日期前，該組合物含有相對於式(I)化合物之量不超過0.5%，或不超過0.2% (藉由HPLC)之式(II)化合物；



**【請求項42】**

如請求項41之眼用醫藥組合物，其中在密閉容器中儲存後在該組合物之商業上可接受之有效日期前，該組合物含有相對於式(I)化合物之量不超過0.5%，或不超過0.2% (藉由HPLC)之式(II)化合物。

**【請求項43】**

如請求項42之眼用醫藥組合物，其中在密閉容器中儲存係在20至75°C之範圍內之溫度下。

**【請求項44】**

如請求項42之眼用醫藥組合物，其中在密閉容器中儲存係在具有25至80%相對濕度之大氣中。

**【請求項45】**

如請求項42之眼用醫藥組合物，其中在密閉容器中儲存係在25°C溫度下在具有60%相對濕度之大氣中；或在40°C溫度下在具有75%相對濕度之大氣中；或在25°C溫度下在具有40%相對濕度之大氣中；或在40°C溫度下在具有25%相對濕度之大氣中。

**【請求項46】**

如請求項42之眼用醫藥組合物，其中該密閉容器係加蓋玻璃小瓶。

**【請求項47】**

如請求項42之眼用醫藥組合物，其中該密閉容器係加蓋LDPE瓶。

**【請求項48】**

如請求項1之眼用醫藥組合物，其中在密閉容器中儲存至少6個月、至少12個月、至少18個月、至少24個月後，或在該組合物之商業上可接受之有效日期前，該組合物含有相對於式(I)化合物之量不超過2.0%，或不超過1.0% (藉由HPLC)之總雜質。

**【請求項49】**

如請求項48之眼用醫藥組合物，其中在密閉容器中儲存後在該組合物之商業上可接受之有效日期前，該組合物含有相對於式(I)化合物之量不超過2.0%，或不超過1.0% (藉由HPLC)之總雜質。

**【請求項50】**

如請求項49之眼用醫藥組合物，其中在密閉容器中儲存係在20至75°C之範圍內之溫度下。

**【請求項51】**

如請求項49之眼用醫藥組合物，其中在密閉容器中儲存係在具有25至80%相對濕度之大氣中。

**【請求項52】**

如請求項49之眼用醫藥組合物，其中在密閉容器中儲存係在25°C溫度下在具有60%相對濕度之大氣中；或在40°C溫度下在具有75%相對濕度之大氣中；或在25°C溫度下在具有40%相對濕度之大氣中；或在40°C溫度

下在具有25%相對濕度之大氣中。

**【請求項53】**

如請求項49之眼用醫藥組合物，其中該密閉容器係加蓋玻璃小瓶。

**【請求項54】**

如請求項49之眼用醫藥組合物，其中該密閉容器係加蓋LDPE瓶。

**【請求項55】**

如請求項34、41及48中任一項之眼用醫藥組合物，其中藉由HPLC係以HPLC面積%計。

**【請求項56】**

如請求項34、41及48中任一項之眼用醫藥組合物，其中藉由HPLC係以HPLC重量%計。