

(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2022-0114606

(43) 공개일자 2022년08월17일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)

A61K 9/00 (2006.01) A61K 31/245 (2006.01)

A61K 31/46 (2006.01) A61K 47/02 (2006.01)

A61K 47/12 (2006.01) A61K 47/18 (2017.01)

A61K 47/26 (2017.01) A61P 27/10 (2006.01)

(52) CPC특허분류

A61K 9/0048 (2013.01)

A61K 31/245 (2013.01)

(21) 출원번호 10-2022-7024052

(22) 출원일자(국제) 2020년12월15일

심사청구일자 없음

(85) 번역문제출일자 2022년07월13일

(86) 국제출원번호 PCT/US2020/065149

(87) 국제공개번호 WO 2021/126874

국제공개일자 2021년06월24일

(30) 우선권주장

62/948,761 2019년12월16일 미국(US)

63/080,617 2020년09월18일 미국(US)

(71) 출원인

사이드넥시스, 인크.

미국 92014 캘리포니아주 델 마 마린 뷰 애비뉴
445 스위트 295

(72) 발명자

오스트로우 그레고리 아이

미국 92014 캘리포니아주 델 마 마린 뷰 애비뉴
445 스위트 295

워더 케니스 제이

미국 92014 캘리포니아주 델 마 마린 뷰 애비뉴
445 스위트 295

베이커 데이비드 에스

미국 92014 캘리포니아주 델 마 마린 뷰 애비뉴
445 스위트 295

(74) 대리인

김진희, 김태홍

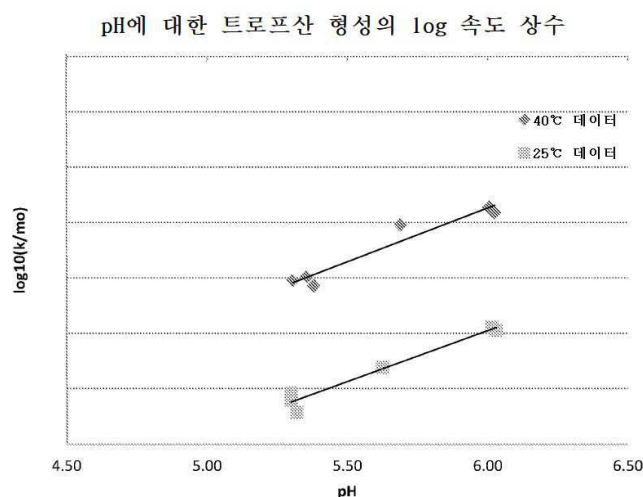
전체 청구항 수 : 총 102 항

(54) 발명의 명칭 D20를 포함하는 안과학적 조성물

(57) 요약

안과학적 조성물이 본원에 제공된다. 일부 실시형태에서, 안과학적 조성물은 안과학적 장애 또는 병태의 치료를 위한 저농도의 안과용 제제를 포함한다. 저농도의 안과용 제제 및 중수소화 물을 포함하는 안과학적 조성물이 본원에 추가로 개시된다. 저농도의 안과용 제제 및 물 대 중수소화 물의 다양한 비를 포함하는 안과학제가 본원에 추가로 개시된다.

대표도 - 도4



(52) CPC특허분류

A61K 31/46 (2013.01)

A61K 47/02 (2013.01)

A61K 47/12 (2013.01)

A61K 47/183 (2013.01)

A61K 47/26 (2013.01)

A61P 27/10 (2018.01)

명세서

청구범위

청구항 1

약 0.001 중량% 내지 약 0.5 중량%의 무스카린성 길항제(muscarinic antagonist) 및 약 4.2 내지 약 7.9의 pH의 중수소화 물(deuterated water)을 포함하는 안과학적 조성물로서, 안과학적 조성물은 벤잘코늄 클로라이드 보존제가 실질적으로 없는 것인, 안과학적 조성물.

청구항 2

제1항에 있어서, 안과학적 조성물은 세트리모늄, 과붕산나트륨, 안정화된 옥시클로로 착체, SofZia, 폴리쿼터늄-1, 클로로부터놀, 에데테이트 이나트륨, 폴리헥사메틸렌 비구아나이드, 또는 이들의 조합으로부터 선택된 보존제가 실질적으로 없는 것인, 안과학적 조성물.

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서, 안과학적 조성물은 검출 가능한 양의 벤잘코늄 클로라이드 보존제를 갖지 않는 것인, 안과학적 조성물.

청구항 4

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 안과학적 조성물은 검출 가능한 양의 벤잘코늄 클로라이드를 갖지 않는 것인, 안과학적 조성물.

청구항 5

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, 안과학적 조성물은 검출 가능한 양의 보존제를 갖지 않는 것인, 안과학적 조성물.

청구항 6

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, 무스카린성 길항제는 아트로핀, 황산아트로핀, 노르아트로핀, 아트로핀-N-옥사이드, 트로핀, 트로프산, 히오스신, 스코폴라민, 트로피카마이드, 사이클로펜톨레이트, 피렌제핀, 호마트로핀, 또는 이들의 조합을 포함하는 것인, 안과학적 조성물.

청구항 7

제1항에 있어서, 무스카린성 길항제는 아트로핀 또는 아트로핀의 약제학적으로 허용 가능한 염인, 안과학적 조성물.

청구항 8

제1항에 있어서, 무스카린성 길항제는 약 0.001 중량% 내지 약 0.40 중량%, 약 0.001 중량% 내지 약 0.30 중량%, 약 0.001 중량% 내지 약 0.20 중량%, 약 0.001 중량% 내지 약 0.10 중량%, 약 0.001 중량% 내지 약 0.09 중량%, 약 0.001 중량% 내지 약 0.08 중량%, 약 0.001 중량% 내지 약 0.07 중량%, 약 0.001 중량% 내지 약 0.06 중량%, 약 0.001 중량% 내지 약 0.05 중량%, 약 0.001 중량% 내지 약 0.04 중량%, 약 0.001 중량% 내지 약 0.03 중량%, 약 0.001 중량% 내지 약 0.025 중량%, 약 0.001 중량% 내지 약 0.02 중량%, 약 0.001 중량% 내지 약 0.01 중량%, 약 0.001 중량% 내지 약 0.008 중량%, 또는 약 0.001 중량% 내지 약 0.005 중량% 중 하나의 농도로 안과학적 조성물에 존재하는 것인, 안과학적 조성물.

청구항 9

제1항에 있어서, 무스카린성 길항제는 약 0.001 중량% 내지 약 0.10 중량%의 농도로 안과학적 조성물에 존재하는 것인, 안과학적 조성물.

청구항 10

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서, 안과학적 조성물은 0.004 중량% 내지 약 0.20 중량%의 시트레이트를 추가로 포함하는 것인, 안과학적 조성물.

청구항 11

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서, 안과학적 조성물은 삼투도 조정제를 추가로 포함하는 것인, 안과학적 조성물.

청구항 12

제11항에 있어서, 삼투도 조정제는 염화나트륨인, 안과학적 조성물.

청구항 13

제12항에 있어서, 염화나트륨은 약 0.01 중량% 내지 약 1.0 중량%, 약 0.05 중량% 내지 약 1.5 중량%, 약 0.075 중량% 내지 약 2.0 중량%, 또는 약 0.1 중량% 내지 약 3.0 중량% 중 하나의 농도로 안과학적 조성물에 존재하는 것인, 안과학적 조성물.

청구항 14

제1항 내지 제13항 중 어느 한 항에 있어서, 안과학적 조성물은 완충제를 추가로 포함하는 것인, 안과학적 조성물.

청구항 15

제14항에 있어서, 완충제는 보레이트, 보레이트-폴리올 착체, 포스페이트 완충제, 시트레이트 완충제, 아세테이트 완충제, 카보네이트 완충제, 유기 완충제, 아미노산 완충제, 또는 이들의 조합으로부터 선택되는 것인, 안과학적 조성물.

청구항 16

제1항 내지 제15항 중 어느 한 항에 있어서, 안과학적 조성물은 프로카인 및 베낙타진, 또는 이들의 약제학적으로 허용 가능한 염이 본질적으로 없는 것인, 안과학적 조성물.

청구항 17

제1항 내지 제16항 중 어느 한 항에 있어서, 안과학적 조성물은 pH 조정제를 추가로 포함하는 것인, 안과학적 조성물.

청구항 18

제17항에 있어서, pH 조정제는 HCl , HCl , NaOH , NaOH , CD_3COOD , $\text{C}_6\text{D}_5\text{O}_7$, CH_3COOH , $\text{C}_6\text{H}_5\text{O}_7$, 또는 이들의 조합을 포함하는 것인, 안과학적 조성물.

청구항 19

제1항에 있어서, 안과학적 조성물은 무스카린성 길항제의 분해로부터 형성된 무스카린성 길항제의 분해제 약 10% 미만을 포함하는 것인, 안과학적 조성물.

청구항 20

약 0.001 중량% 내지 약 0.5 중량%의 무스카린성 길항제, 약 4.2 내지 약 7.9의 pH의 중수산화 물, 및 하나 이상의 인산나트륨 완충액을 포함하는 안과학적 조성물로서, 하나 이상의 인산나트륨 완충액의 적어도 하나의 인산나트륨 완충액은 약 0.004 중량% 내지 약 0.20 중량%의 농도로 안과학적 조성물에 존재하는 것인, 안과학적 조성물.

청구항 21

제20항에 있어서, 무스카린성 길항제는 아트로핀, 황산아트로핀, 노르아트로핀, 아트로핀-N-옥사이드, 트로핀, 트로프산, 히오스신, 스코폴라민, 트로피카마이드, 사이클로펜톨레이트, 피렌제핀, 호마트로핀, 또는 이들의 조합을 포함하는 것인, 안과학적 조성물.

청구항 22

제20항에 있어서, 무스카린성 길항제는 아트로핀 또는 아트로핀의 약제학적으로 허용 가능한 염인, 안과학적 조성물.

청구항 23

제20항에 있어서, 하나 이상의 인산나트륨 완충액의 제1 인산나트륨 완충액은 무수 인산일나트륨인, 안과학적 조성물.

청구항 24

제23항에 있어서, 무수 인산일나트륨은 약 0.004 중량% 내지 약 0.20 중량%의 농도로 안과학적 조성물에 존재하는 것인, 안과학적 조성물.

청구항 25

제23항에 있어서, 하나 이상의 인산나트륨 완충액의 제2 인산나트륨 완충액은 무수 인산이나트륨인, 안과학적 조성물.

청구항 26

제25항에 있어서, 무수 인산이나트륨은 약 0.050 중량% 내지 약 2.0 중량%의 농도로 안과학적 조성물에 존재하는 것인, 안과학적 조성물.

청구항 27

제20항에 있어서, 무스카린성 길항제는 약 0.001 중량% 내지 약 0.40 중량%, 약 0.001 중량% 내지 약 0.30 중량%, 약 0.001 중량% 내지 약 0.20 중량%, 약 0.001 중량% 내지 약 0.10 중량%, 약 0.001 중량% 내지 약 0.09 중량%, 약 0.001 중량% 내지 약 0.08 중량%, 약 0.001 중량% 내지 약 0.07 중량%, 약 0.001 중량% 내지 약 0.06 중량%, 약 0.001 중량% 내지 약 0.05 중량%, 약 0.001 중량% 내지 약 0.04 중량%, 약 0.001 중량% 내지 약 0.03 중량%, 약 0.001 중량% 내지 약 0.025 중량%, 약 0.001 중량% 내지 약 0.02 중량%, 약 0.001 중량% 내지 약 0.01 중량%, 약 0.001 중량% 내지 약 0.008 중량%, 또는 약 0.001 중량% 내지 약 0.005 중량% 중 하나의 농도로 안과학적 조성물에 존재하는 것인, 안과학적 조성물.

청구항 28

제20항에 있어서, 무스카린성 길항제는 약 0.001 중량% 내지 약 0.10 중량%의 농도로 안과학적 조성물에 존재하는 것인, 안과학적 조성물.

청구항 29

제20항에 있어서, 안과학적 조성물은 시트레이트 및 아세테이트 완충제가 본질적으로 없는 것인, 안과학적 조성물.

청구항 30

제20항 내지 제29항 중 어느 한 항에 있어서, 안과학적 조성물은 삼투도 조정제를 추가로 포함하는 것인, 안과학적 조성물.

청구항 31

제30항에 있어서, 삼투도 조정제는 염화나트륨인, 안과학적 조성물.

청구항 32

제31항에 있어서, 염화나트륨은 약 0.01 중량% 내지 약 1.0 중량%, 약 0.05 중량% 내지 약 1.5 중량%, 약 0.075 중량% 내지 약 2.0 중량%, 또는 약 0.1 중량% 내지 약 3.0 중량% 중 하나의 농도로 안과학적 조성물에 존재하는 것인, 안과학적 조성물.

청구항 33

제20항 내지 제32항 중 어느 한 항에 있어서, 안과학적 조성물은 벤잘코늄 클로라이드, 세트리모늄, 과붕산나트륨, 안정화된 옥시클로로 착체, SofZia, 폴리쿼터늄-1, 클로로부타놀, 에데테이트 이나트륨, 폴리헥사메틸렌 비구아나이드, 또는 이들의 조합으로부터 선택된 보존제가 없는 것인, 안과학적 조성물.

청구항 34

제33항에 있어서, 안과학적 조성물은 벤잘코늄 클로라이드 보존제가 실질적으로 없는 것인, 안과학적 조성물.

청구항 35

제20항 내지 제34항 중 어느 한 항에 있어서, 안과학적 조성물은 임의의 보존제가 실질적으로 없는 것인, 안과학적 조성물.

청구항 36

제20항 내지 제35항 중 어느 한 항에 있어서, 안과학적 조성물은 완충제를 추가로 포함하는 것인, 안과학적 조성물.

청구항 37

제36항에 있어서, 완충제는 보레이트, 보레이트-폴리올 착체, 포스페이트 완충제, 시트레이트 완충제, 아세테이트 완충제, 카보네이트 완충제, 유기 완충제, 아미노산 완충제, 또는 이들의 조합으로부터 선택되는 것인, 안과학적 조성물.

청구항 38

제20항 내지 제37항 중 어느 한 항에 있어서, 안과학적 조성물은 EDTA를 추가로 포함하는 것인, 안과학적 조성물.

청구항 39

제38항에 있어서, EDTA는 0.01 중량% 내지 약 0.50 중량%의 농도로 안과학적 조성물에 존재하는 것인, 안과학적 조성물.

청구항 40

제20항 내지 제39항 중 어느 한 항에 있어서, 안과학적 조성물은 프로카인 및 베낙타진, 또는 이들의 약제학적으로 허용 가능한 염이 본질적으로 없는 것인, 안과학적 조성물.

청구항 41

제20항 내지 제40항 중 어느 한 항에 있어서, 안과학적 조성물은 pH 조정제를 추가로 포함하는 것인, 안과학적 조성물.

청구항 42

제41항에 있어서, pH 조정제는 DCl, HCl, NaOH, NaOD, CD₃COOD, C₆D₈O₇, CH₃COOH, C₆H₈O₇, 또는 이들의 조합을 포함하는 것인, 안과학적 조성물.

청구항 43

약 0.001 중량% 내지 약 0.5 중량%의 무스카린성 길항제, 약 4.2 내지 약 7.9의 pH의 중수소화 물, 및 0.01 중량% 내지 약 0.50 중량%의 EDTA를 포함하는, 안과학적 조성물.

청구항 44

제43항에 있어서, 무스카린성 길항제는 아트로핀, 황산아트로핀, 노르아트로핀, 아트로핀-N-옥사이드, 트로핀, 트로프산, 히오스신, 스코폴라민, 트로피카마이드, 사이클로펜톨레이트, 피렌제핀, 호마트로핀, 또는 이들의 조합을 포함하는 것인, 안과학적 조성물.

청구항 45

제43항에 있어서, 무스카린성 길항제는 아트로핀 또는 아트로핀의 약제학적으로 허용 가능한 염인, 안과학적 조성물.

청구항 46

제43항 내지 제45항 중 어느 한 항에 있어서, 안과학적 조성물은 하나 이상의 인산나트륨 완충액을 추가로 포함하는 것인, 안과학적 조성물.

청구항 47

제46항에 있어서, 하나 이상의 인산나트륨 완충액의 제1 인산나트륨 완충액은 무수 인산일나트륨인, 안과학적 조성물.

청구항 48

제47항에 있어서, 무수 인산일나트륨은 약 0.004 중량% 내지 약 0.20 중량%의 농도로 안과학적 조성물에 존재하는 것인, 안과학적 조성물.

청구항 49

제46항에 있어서, 하나 이상의 인산나트륨 완충액의 제2 인산나트륨은 무수 인산이나트륨인, 안과학적 조성물.

청구항 50

제49항에 있어서, 무수 인산이나트륨은 약 0.050 중량% 내지 약 2.0 중량%의 농도로 안과학적 조성물에 존재하는 것인, 안과학적 조성물.

청구항 51

제43항에 있어서, 무스카린성 길항제는 약 0.001 중량% 내지 약 0.40 중량%, 약 0.001 중량% 내지 약 0.30 중량%, 약 0.001 중량% 내지 약 0.20 중량%, 약 0.001 중량% 내지 약 0.10 중량%, 약 0.001 중량% 내지 약 0.09 중량%, 약 0.001 중량% 내지 약 0.08 중량%, 약 0.001 중량% 내지 약 0.07 중량%, 약 0.001 중량% 내지 약 0.06 중량%, 약 0.001 중량% 내지 약 0.05 중량%, 약 0.001 중량% 내지 약 0.04 중량%, 약 0.001 중량% 내지 약 0.03 중량%, 약 0.001 중량% 내지 약 0.025 중량%, 약 0.001 중량% 내지 약 0.02 중량%, 약 0.001 중량% 내지 약 0.01 중량%, 약 0.001 중량% 내지 약 0.008 중량%, 또는 약 0.001 중량% 내지 약 0.005 중량% 중 하나의 농도로 안과학적 조성물에 존재하는 것인, 안과학적 조성물.

청구항 52

제43항에 있어서, 무스카린성 길항제는 약 0.001 중량% 내지 약 0.10 중량%의 농도로 안과학적 조성물에 존재하는 것인, 안과학적 조성물.

청구항 53

제43항 내지 제52항 중 어느 한 항에 있어서, 안과학적 조성물은 0.004 중량% 내지 약 0.20 중량%의 시트레이트를 추가로 포함하는 것인, 안과학적 조성물.

청구항 54

제43항 내지 제53항 중 어느 한 항에 있어서, 안과학적 조성물은 삼투도 조정제를 추가로 포함하는 것인, 안과학적 조성물.

청구항 55

제54항에 있어서, 삼투도 조정제는 염화나트륨인, 안과학적 조성물.

청구항 56

제55항에 있어서, 염화나트륨은 약 0.01 중량% 내지 약 1.0 중량%, 약 0.05 중량% 내지 약 1.5 중량%, 약 0.075 중량% 내지 약 2.0 중량%, 또는 약 0.1 중량% 내지 약 3.0 중량% 중 하나의 농도로 안과학적 조성물에 존재하는 것인, 안과학적 조성물.

청구항 57

제43항 내지 제56항 중 어느 한 항에 있어서, 안과학적 조성물은 벤잘코늄 클로라이드, 세트리모늄, 과불산나트륨, 안정화된 옥시클로로 착체, SofZia, 폴리쿼터늄-1, 클로로부타놀, 에데테이트 이나트륨, 폴리헥사메틸렌 비구아나이드, 또는 이들의 조합으로부터 선택된 보존제가 없는 것인, 안과학적 조성물.

청구항 58

제57항에 있어서, 안과학적 조성물은 벤잘코늄 클로라이드 보존제가 실질적으로 없는 것인, 안과학적 조성물.

청구항 59

제43항 내지 제58항 중 어느 한 항에 있어서, 안과학적 조성물은 임의의 보존제가 실질적으로 없는 것인, 안과학적 조성물.

청구항 60

제43항 내지 제59항 중 어느 한 항에 있어서, 안과학적 조성물은 완충제를 추가로 포함하는 것인, 안과학적 조성물.

청구항 61

제60항에 있어서, 완충제는 보레이트, 보레이트-폴리올 착체, 포스페이트 완충제, 시트레이트 완충제, 아세테이트 완충제, 카보네이트 완충제, 유기 완충제, 아미노산 완충제, 또는 이들의 조합으로부터 선택되는 것인, 안과학적 조성물.

청구항 62

제43항 내지 제61항 중 어느 한 항에 있어서, 안과학적 조성물은 프로카인 및 베낙타진, 또는 이들의 약제학적 으로 허용 가능한 염이 본질적으로 없는 것인, 안과학적 조성물.

청구항 63

제43항 내지 제62항 중 어느 한 항에 있어서, 안과학적 조성물은 pH 조정제를 추가로 포함하는 것인, 안과학적 조성물.

청구항 64

제63항에 있어서, pH 조정제는 DCl, HCl, NaOH, NaOD, CD₃COOD, C₆D₈O₇, CH₃COOH, C₆H₈O₇, 또는 이들의 조합을 포함하는 것인, 안과학적 조성물.

청구항 65

약 0.001 중량% 내지 약 0.5 중량%의 무스카린성 길항제, 약 4.2 내지 약 7.9의 pH의 중수소화 물, 및 물을 포함하는 안과학적 조성물로서, 물 대 중수소화 물의 비는 60:40 내지 99:1의 범위인, 안과학적 조성물.

청구항 66

제65항에 있어서, 무스카린성 길항제는 아트로핀, 황산아트로핀, 노르아트로핀, 아트로핀-N-옥사이드, 트로핀, 트로프산, 히오스신, 스코폴라민, 트로피카마이드, 사이클로펜톨레이트, 피렌제핀, 호마트로핀, 또는 이들의 조

합을 포함하는 것인, 안과학적 조성물.

청구항 67

제65항에 있어서, 무스카린성 길항제는 아트로핀 또는 아트로핀의 약제학적으로 허용 가능한 염인, 안과학적 조성물.

청구항 68

제65항에 있어서, 무스카린성 길항제는 약 0.001 중량% 내지 약 0.40 중량%, 약 0.001 중량% 내지 약 0.30 중량%, 약 0.001 중량% 내지 약 0.20 중량%, 약 0.001 중량% 내지 약 0.10 중량%, 약 0.001 중량% 내지 약 0.09 중량%, 약 0.001 중량% 내지 약 0.08 중량%, 약 0.001 중량% 내지 약 0.07 중량%, 약 0.001 중량% 내지 약 0.06 중량%, 약 0.001 중량% 내지 약 0.05 중량%, 약 0.001 중량% 내지 약 0.04 중량%, 약 0.001 중량% 내지 약 0.03 중량%, 약 0.001 중량% 내지 약 0.025 중량%, 약 0.001 중량% 내지 약 0.02 중량%, 약 0.001 중량% 내지 약 0.01 중량%, 약 0.001 중량% 내지 약 0.008 중량%, 또는 약 0.001 중량% 내지 약 0.005 중량% 중 하나의 농도로 안과학적 조성물에 존재하는 것인, 안과학적 조성물.

청구항 69

제65항에 있어서, 무스카린성 길항제는 약 0.001 중량% 내지 약 0.10 중량%의 농도로 안과학적 조성물에 존재하는 것인, 안과학적 조성물.

청구항 70

제65항에 있어서, 물 대 중수소화 물의 비는 약 80:20 내지 약 60:40의 범위인, 안과학적 조성물.

청구항 71

제65항에 있어서, 물 대 중수소화 물의 비는 약 65:35인, 안과학적 조성물.

청구항 72

제65항에 있어서, 물 대 중수소화 물의 비는 약 90:10인, 안과학적 조성물.

청구항 73

제65항에 있어서, 무스카린성 길항제는 약 0.01 중량% 내지 약 0.05 중량%의 농도로 안과학적 조성물에 존재하는 것인, 안과학적 조성물.

청구항 74

제65항에 있어서, 무스카린성 길항제는 약 0.01 중량% 내지 약 0.03 중량%의 농도로 안과학적 조성물에 존재하는 것인, 안과학적 조성물.

청구항 75

제65항에 있어서, 무스카린성 길항제는 약 0.01 중량%의 농도로 안과학적 조성물에 존재하는 것인, 안과학적 조성물.

청구항 76

제65항에 있어서, 무스카린성 길항제는 약 0.03 중량%의 농도로 안과학적 조성물에 존재하는 것인, 안과학적 조성물.

청구항 77

제65항 내지 제76항 중 어느 한 항에 있어서, 안과학적 조성물은 벤잘코늄 클로라이드 보존제가 실질적으로 없는 것인, 안과학적 조성물.

청구항 78

제65항 내지 제76항 중 어느 한 항에 있어서, 안과학적 조성물은 검출 가능한 양의 벤잘코늄 클로라이드 보존제를 갖지 않는 것인, 안과학적 조성물.

청구항 79

제65항 내지 제76항 중 어느 한 항에 있어서, 안과학적 조성물은 검출 가능한 양의 보존제를 갖지 않는 것인, 안과학적 조성물.

청구항 80

제65항에 있어서, 안과학적 조성물은 약 5.1 내지 약 6.0의 pH를 갖는 것인, 안과학적 조성물.

청구항 81

제65항에 있어서, 안과학적 조성물은 약 5.54 내지 약 5.59의 pH를 갖는 것인, 안과학적 조성물.

청구항 82

제65항 내지 제81항 중 어느 한 항에 있어서, 안과학적 조성물은 0.004 중량% 내지 약 0.20 중량%의 시트레이트를 추가로 포함하는 것인, 안과학적 조성물.

청구항 83

제65항 내지 제82항 중 어느 한 항에 있어서, 안과학적 조성물은 하나 이상의 인산나트륨 완충액을 추가로 포함하는 것인, 안과학적 조성물.

청구항 84

제83항에 있어서, 하나 이상의 인산나트륨 완충액의 제1 인산나트륨 완충액은 무수 인산일나트륨인, 안과학적 조성물.

청구항 85

제84항에 있어서, 무수 인산일나트륨은 약 0.004 중량% 내지 약 0.20 중량%의 농도로 안과학적 조성물에 존재하는 것인, 안과학적 조성물.

청구항 86

제85항에 있어서, 하나 이상의 인산나트륨 완충액의 제2 인산나트륨은 무수 인산이나트륨인, 안과학적 조성물.

청구항 87

제86항에 있어서, 무수 인산이나트륨은 약 0.050 중량% 내지 약 2.0 중량%의 농도로 안과학적 조성물에 존재하는 것인, 안과학적 조성물.

청구항 88

제65항 내지 제87항 중 어느 한 항에 있어서, 안과학적 조성물은 삼투도 조정제를 추가로 포함하는 것인, 안과학적 조성물.

청구항 89

제65항 내지 제88항 중 어느 한 항에 있어서, 삼투도 조정제는 염화나트륨인, 안과학적 조성물.

청구항 90

제89항에 있어서, 염화나트륨은 약 0.01 중량% 내지 약 1.0 중량%, 약 0.05 중량% 내지 약 1.5 중량%, 약 0.075 중량% 내지 약 2.0 중량%, 또는 약 0.1 중량% 내지 약 3.0 중량% 중 하나의 농도로 안과학적 조성물에 존재하는 것인, 안과학적 조성물.

청구항 91

제65항 내지 제90항 중 어느 한 항에 있어서, 안과학적 조성물은 벤잘코늄 클로라이드, 세트리모늄, 과붕산나트륨, 안정화된 옥시클로로 착체, SofZia, 폴리쿼터늄-1, 클로로부타놀, 에데테이트 이나트륨, 폴리헥사메틸렌 비구아나이드, 또는 이들의 조합으로부터 선택된 보존제가 없는 것인, 안과학적 조성물.

청구항 92

제91항에 있어서, 안과학적 조성물은 벤잘코늄 클로라이드 보존제가 실질적으로 없는 것인, 안과학적 조성물.

청구항 93

제65항 내지 제92항 중 어느 한 항에 있어서, 안과학적 조성물은 임의의 보존제가 실질적으로 없는 것인, 안과학적 조성물.

청구항 94

제65항 내지 제93항 중 어느 한 항에 있어서, 안과학적 조성물은 완충제를 추가로 포함하는 것인, 안과학적 조성물.

청구항 95

제94항에 있어서, 완충제는 보레이트, 보레이트-폴리올 착체, 포스페이트 완충제, 시트레이트 완충제, 아세테이트 완충제, 카보네이트 완충제, 유기 완충제, 아미노산 완충제, 또는 이들의 조합으로부터 선택되는 것인, 안과학적 조성물.

청구항 96

제65항 내지 제95항 중 어느 한 항에 있어서, 안과학적 조성물은 EDTA를 추가로 포함하는 것인, 안과학적 조성물.

청구항 97

제96항에 있어서, EDTA는 0.01 중량% 내지 약 0.50 중량%의 농도로 안과학적 조성물에 존재하는 것인, 안과학적 조성물.

청구항 98

제65항 내지 제97항 중 어느 한 항에 있어서, 안과학적 조성물은 프로카인 및 베낙타진, 또는 이들의 약제학적 으로 허용 가능한 염이 본질적으로 없는 것인, 안과학적 조성물.

청구항 99

제65항 내지 제98항 중 어느 한 항에 있어서, 안과학적 조성물은 pH 조정제를 추가로 포함하는 것인, 안과학적 조성물.

청구항 100

제99항에 있어서, pH 조정제는 DCl, HCl, NaOH, NaOD, CD₃COOD, C₆D₈O₇, CH₃COOH, C₆H₈O₇, 또는 이들의 조합을 포함하는 것인, 안과학적 조성물.

청구항 101

제65항에 있어서, 안과학적 조성물은 무스카린성 길항제의 분해로부터 형성된 무스카린성 길항제의 분해제 약 10% 미만을 포함하는 것인, 안과학적 조성물.

청구항 102

제1항 내지 제101항 중 어느 한 항에 있어서, 안과학적 조성물은 진근시, 근시, 근시의 진행의 치료, 또는 근시의 진행의 느려짐을 위한 안과학적 용액으로서 제형화된 것인, 안과학적 조성물.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 상호 참조

[0002] 본 출원은 2020년 9월 18일에 출원된 미국 가특허출원 제63/080,617호 및 2019년 12월 16일에 출원된 미국 가특허출원 제62/948,761호의 이익을 주장하고, 이들의 각각은 그 전체가 참고로 포함된다.

배경 기술

[0003] 약제학적 제형은 활성 성분의 분해에 기초한 유효 기간을 갖는다.

발명의 내용

[0004] 약 0.001 중량% 내지 약 0.5 중량%의 무스카린성 길항제 및 약 4.2 내지 약 7.9의 pH의 중수소화 물을 포함하는 안과학적 조성물이 본원에 제공되고, 안과학적 조성물은 벤잘코늄 클로라이드 보존제가 실질적으로 없다. 본원에 기재된 안과학적 조성물의 일부 실시형태에서, 안과학적 조성물은 세트리모늄, 과불산나트륨, 안정화된 옥시클로로 착체, SofZia, 폴리쿼터늄-1, 클로로부타놀, 에테데이트 이나트륨, 폴리헥사메틸렌 비구아나이드, 또는 이들의 조합으로부터 선택된 보존제가 실질적으로 없다. 본원에 기재된 안과학적 조성물의 일부 실시형태에서, 안과학적 조성물은 검출 가능한 양의 벤잘코늄 클로라이드 보존제를 갖지 않는다. 본원에 기재된 안과학적 조성물의 일부 실시형태에서, 안과학적 조성물은 검출 가능한 양의 벤잘코늄 클로라이드를 갖지 않는다. 본원에 기재된 안과학적 조성물의 일부 실시형태에서, 안과학적 조성물은 검출 가능한 양의 보존제를 갖지 않는다. 본원에 기재된 안과학적 조성물의 일부 실시형태에서, 무스카린성 길항제는 아트로핀, 황산아트로핀, 노르아트로핀, 아트로핀-N-옥사이드, 트로핀, 트로프산, 히오스신, 스코폴라민, 트로피카마이드, 사이클로펜틀레이트, 피렌제핀, 호마트로핀, 또는 이들의 조합을 포함한다. 본원에 기재된 안과학적 조성물의 일부 실시형태에서, 무스카린성 길항제는 아트로핀 또는 아트로핀의 약제학적으로 허용 가능한 염이다. 본원에 기재된 안과학적 조성물의 일부 실시형태에서, 안과학적 조성물은 저장 조건 하에 연장된 시간 기간 후 약 7.3 미만, 약 7.2 미만, 약 7.1 미만, 약 7 미만, 약 6.8 미만, 약 6.5 미만, 약 6.4 미만, 약 6.3 미만, 약 6.2 미만, 약 6.1 미만, 약 6 미만, 약 5.9 미만, 약 5.8 미만, 약 5.2 미만, 약 4.8 미만, 또는 약 4.5 미만 중 하나의 pH를 갖는다. 본원에 기재된 안과학적 조성물의 일부 실시형태에서, 안과학적 조성물은 저장 조건 하에 연장된 시간 기간 후 초기 농도에 기초하여 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 적어도 약 93%, 적어도 약 95%, 적어도 약 97%, 적어도 약 98% 또는 적어도 약 99%의 무스카린성 길항제 중 하나를 포함한다. 본원에 기재된 안과학적 조성물의 일부 실시형태에서, 안과학적 조성물은 저장 조건 하에 연장된 시간 기간 후 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 93%, 적어도 95%, 적어도 97%, 적어도 98% 또는 적어도 99% 중 하나의 효력을 추가로 갖는다. 본원에 기재된 안과학적 조성물의 일부 실시형태에서, 연장된 시간 기간은 약 1주, 약 2주, 약 3주, 약 1개월, 약 2개월, 약 3개월, 약 4개월, 약 5개월, 약 6개월, 약 8개월, 약 10개월, 약 12개월, 약 18개월, 약 24개월, 약 36개월, 약 4년 또는 약 5년 중 하나이다. 본원에 기재된 안과학적 조성물의 일부 실시형태에서, 저장 조건은 약 0°C 내지 약 30°C, 2°C 내지 약 10°C 또는 약 16°C 내지 약 26°C의 저장 온도를 갖는다. 본원에 기재된 안과학적 조성물의 일부 실시형태에서, 무스카린성 길항제는 약 0.001 중량% 내지 약 0.40 중량%, 약 0.001 중량% 내지 약 0.30 중량%, 약 0.001 중량% 내지 약 0.20 중량%, 약 0.001 중량% 내지 약 0.10 중량%, 약 0.001 중량% 내지 약 0.09 중량%, 약 0.001 중량% 내지 약 0.08 중량%, 약 0.001 중량% 내지 약 0.07 중량%, 약 0.001 중량% 내지 약 0.06 중량%, 약 0.001 중량% 내지 약 0.05 중량%, 약 0.001 중량% 내지 약 0.04 중량%, 약 0.001 중량% 내지 약 0.03 중량%, 약 0.001 중량% 내지 약 0.025 중량%, 약 0.001 중량% 내지 약 0.02 중량%, 약 0.001 중량% 내지 약 0.01 중량%, 약 0.001 중량% 내지 약 0.008 중량%, 또는 약 0.001 중량% 내지 약 0.005 중량% 중 하나의 농도로 안과학적 조성물에 존재한다. 본원에 기재된 안과학적 조성물의 일부 실시형태에서, 무스카린성 길항제는 약 0.001 중량% 내지 약 0.10 중량%의 농도로 안과학적 조성물에 존재한다. 본원에 기재된 안과학적 조성물의 일부 실시형태에서, 안과학적 조성물은 0.004 중량% 내지 약 0.20 중량%의 시트레이트를 추가로 포함한다. 본원에 기재된 안과학적 조성물의 일부 실시형태에서, 안과학적 조성물은 삼투도 조정제를 추가로 포함한다. 본원에 기재된 안과학적 조성물의 일부 실시형태에서, 삼투도 조정제는 염화나트륨이다. 본원에 기재된 안과학적 조성물의 일부 실시형태에서, 염화나트륨은 약 0.01 중량% 내지 약 1.0 중량%, 약 0.05 중량% 내지 약 1.5 중량%, 약 0.075 중량% 내지 약 2.0 중량%, 또는 약 0.1 중량% 내지 약 3.0 중량% 중 하나의 농도로 안과학적 조성물에 존재한다. 본원에 기재된 안과학적 조성물의 일부 실시형태에서, 안과학적 조성물은 완충제를 추가로 포함한다. 본원에 기재된 안과학적 조성물의 일부 실시형태에서, 완충제는 보레이트, 보레이트-폴리올 착체, 포스페이트 완충제, 시트레이트 완충제, 아세테이트 완충제, 카보네이트 완충제, 유기 완충제, 아미

노산 완충제, 또는 이들의 조합으로부터 선택된다. 본원에 기재된 안과학적 조성물의 일부 실시형태에서, 안과학적 조성물은 프로카인 및 베낙타진, 또는 이들의 약제학적으로 허용 가능한 염이 본질적으로 없다. 본원에 기재된 안과학적 조성물의 일부 실시형태에서, 안과학적 조성물은 50% 미만, 40% 미만, 30% 미만, 20% 미만, 10% 미만, 또는 5% 미만 중 하나의 용량-대-용량 무스카린성 길항제 농도 변동을 갖는다. 본원에 기재된 안과학적 조성물의 일부 실시형태에서, 용량-대-용량 무스카린성 길항제 농도 변동은 10 연속 용량, 8 연속 용량, 5 연속 용량, 3 연속 용량 또는 2 연속 용량 중 하나에 기초한다. 본원에 기재된 안과학적 조성물의 일부 실시형태에서, 안과학적 조성물은 pH 조정제를 추가로 포함한다. 본원에 기재된 안과학적 조성물의 일부 실시형태에서, pH 조정제는 DCI, HCl, NaOH, NaOD, CD_3COOD , $C_6D_6O_7$, CH_3COOH , $C_6H_6O_7$, 또는 이들의 조합을 포함한다. 본원에 기재된 안과학적 조성물의 일부 실시형태에서, 안과학적 조성물은 5% 미만의 물(H_2O), 4% 미만의 H_2O , 3% 미만의 H_2O , 2% 미만의 H_2O , 1% 미만의 H_2O , 0.5% 미만의 H_2O , 0.1% 미만의 H_2O , 또는 0%의 H_2O 중 하나를 포함한다. 본원에 기재된 안과학적 조성물의 일부 실시형태에서, 안과학적 조성물은 주사용 제형으로서 제형화되지 않는다. 본원에 기재된 안과학적 조성물의 일부 실시형태에서, 안과학적 조성물은 전근시, 근시, 근시의 진행의 치료, 또는 근시의 진행의 느려짐을 위한 안과학적 용액으로서 제형화된다.

[0005]

약 0.001 중량% 내지 약 0.5 중량%의 무스카린성 길항제, 약 4.2 내지 약 7.9의 pH의 중수소화 물, 및 하나 이상의 인산나트륨 완충액을 포함하는 안과학적 조성물이 본원에 제공된다. 본원에 기재된 안과학적 조성물의 일부 실시형태에서, 무스카린성 길항제는 아트로핀, 황산아트로핀, 노르아트로핀, 아트로핀-N-옥사이드, 트로핀, 트로프산, 히오스신, 스코폴라민, 트로피카마이드, 사이클로펜톨레이트, 피렌제핀, 호마트로핀, 또는 이들의 조합을 포함한다. 본원에 기재된 안과학적 조성물의 일부 실시형태에서, 무스카린성 길항제는 아트로핀 또는 아트로핀의 약제학적으로 허용 가능한 염이다. 본원에 기재된 안과학적 조성물의 일부 실시형태에서, 하나 이상의 인산나트륨 완충액의 제1 인산나트륨 완충액은 무수 인산일나트륨이다. 본원에 기재된 안과학적 조성물의 일부 실시형태에서, 무수 인산일나트륨은 약 0.004 중량% 내지 약 0.20 중량%의 농도로 안과학적 조성물에 존재한다. 본원에 기재된 안과학적 조성물의 일부 실시형태에서, 하나 이상의 인산나트륨 완충액의 제2 인산나트륨 완충액은 무수 인산이나트륨이다. 본원에 기재된 안과학적 조성물의 일부 실시형태에서, 무수 인산이나트륨은 약 0.050 중량% 내지 약 2.0 중량%의 농도로 안과학적 조성물에 존재한다. 본원에 기재된 안과학적 조성물의 일부 실시형태에서, 안과학적 조성물은 저장 조건 하에 연장된 시간 기간 후 약 7.3 미만, 약 7.2 미만, 약 7.1 미만, 약 7 미만, 약 6.8 미만, 약 6.5 미만, 약 6.4 미만, 약 6.3 미만, 약 6.2 미만, 약 6.1 미만, 약 6 미만, 약 5.9 미만, 약 5.8 미만, 약 5.2 미만, 약 4.8 미만, 또는 약 4.5 미만 중 하나의 pH를 갖는다. 본원에 기재된 안과학적 조성물의 일부 실시형태에서, 안과학적 조성물은 저장 조건 하에 연장된 시간 기간 후 초기 농도에 기초하여 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 적어도 약 93%, 적어도 약 95%, 적어도 약 97%, 적어도 약 98% 또는 적어도 약 99%의 무스카린성 길항제 중 하나를 포함한다. 본원에 기재된 안과학적 조성물의 일부 실시형태에서, 안과학적 조성물은 저장 조건 하에 연장된 시간 기간 후 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 93%, 적어도 95%, 적어도 97%, 적어도 98% 또는 적어도 99% 중 하나의 효력을 추가로 갖는다. 본원에 기재된 안과학적 조성물의 일부 실시형태에서, 연장된 시간 기간은 약 1주, 약 2주, 약 3주, 약 1개월, 약 2개월, 약 3개월, 약 4개월, 약 5개월, 약 6개월, 약 8개월, 약 10개월, 약 12개월, 약 18개월, 약 24개월, 약 36개월, 약 4년 또는 약 5년 중 하나이다. 본원에 기재된 안과학적 조성물의 일부 실시형태에서, 저장 조건은 약 0°C 내지 약 30°C, 2°C 내지 약 10°C 또는 약 16°C 내지 약 26°C의 저장 온도를 갖는다. 본원에 기재된 안과학적 조성물의 일부 실시형태에서, 무스카린성 길항제는 약 0.001 중량% 내지 약 0.40 중량%, 약 0.001 중량% 내지 약 0.30 중량%, 약 0.001 중량% 내지 약 0.20 중량%, 약 0.001 중량% 내지 약 0.10 중량%, 약 0.001 중량% 내지 약 0.09 중량%, 약 0.001 중량% 내지 약 0.08 중량%, 약 0.001 중량% 내지 약 0.07 중량%, 약 0.001 중량% 내지 약 0.06 중량%, 약 0.001 중량% 내지 약 0.05 중량%, 약 0.001 중량% 내지 약 0.04 중량%, 약 0.001 중량% 내지 약 0.03 중량%, 약 0.001 중량% 내지 약 0.025 중량%, 약 0.001 중량% 내지 약 0.02 중량%, 약 0.001 중량% 내지 약 0.01 중량%, 약 0.001 중량% 내지 약 0.008 중량%, 또는 약 0.001 중량% 내지 약 0.005 중량% 중 하나의 농도로 안과학적 조성물에 존재한다. 본원에 기재된 안과학적 조성물의 일부 실시형태에서, 무스카린성 길항제는 약 0.001 중량% 내지 약 0.10 중량%의 농도로 안과학적 조성물에 존재한다. 본원에 기재된 안과학적 조성물의 일부 실시형태에서, 안과학적 조성물은 시트레이트 및 아세테이트 완충제가 본질적으로 없다. 본원에 기재된 안과학적 조성물의 일부 실시형태에서, 안과학적 조성물은 삼투도 조정제를 추가로 포함한다. 본원에 기재된 안과학적 조성물의 일부 실시형태에서, 삼투도 조정제는 염화나트륨이다. 본원에 기재된 안과학적 조성물의 일부 실시형태에서, 염화나트륨은 약 0.01 중량% 내지 약 1.0 중량%, 약 0.05 중량% 내지 약 1.5 중량%, 약 0.075 중량% 내지 약 2.0 중량%, 또는 약 0.1 중량% 내지 약 3.0 중량% 중 하나의 농도로 안과학적 조성물에 존재한다. 본원에 기재된 안과학적 조성물의 일부 실시형태에서, 안과학적 조성물은 벤잘코늄 클로

라이드, 세트리모늄, 과불산나트륨, 안정화된 옥시클로로 착체, SofZia, 폴리쿼터늄-1, 클로로부타놀, 에테테이트 이나트륨, 폴리헥사메틸렌 비구아나이드, 또는 이들의 조합으로부터 선택된 보존제가 없다. 본원에 기재된 안과학적 조성물의 일부 실시형태에서, 안과학적 조성물은 벤잘코늄 클로라이드 보존제가 실질적으로 없다. 본원에 기재된 안과학적 조성물의 일부 실시형태에서, 안과학적 조성물은 임의의 보존제가 실질적으로 없다. 본원에 기재된 안과학적 조성물의 일부 실시형태에서, 안과학적 조성물은 완충제를 추가로 포함한다. 본원에 기재된 안과학적 조성물의 일부 실시형태에서, 완충제는 보레이트, 보레이트-폴리올 착체, 포스페이트 완충제, 시트레이트 완충제, 아세테이트 완충제, 카보네이트 완충제, 유기 완충제, 아미노산 완충제, 또는 이들의 조합으로부터 선택된다. 본원에 기재된 안과학적 조성물의 일부 실시형태에서, 안과학적 조성물은 EDTA를 추가로 포함한다. 본원에 기재된 안과학적 조성물의 일부 실시형태에서, EDTA는 0.01 중량% 내지 약 0.50 중량%의 농도로 안과학적 조성물에 존재한다. 본원에 기재된 안과학적 조성물의 일부 실시형태에서, 안과학적 조성물은 프로카인 및 베낙타진, 또는 이들의 약제학적으로 허용 가능한 염이 본질적으로 없다. 본원에 기재된 안과학적 조성물의 일부 실시형태에서, 안과학적 조성물은 50% 미만, 40% 미만, 30% 미만, 20% 미만, 10% 미만, 또는 5% 미만 중 하나의 용량-대-용량 무스카린성 길항제 농도 변동을 갖는다. 본원에 기재된 안과학적 조성물의 일부 실시형태에서, 용량-대-용량 무스카린성 길항제 농도 변동은 10 연속 용량, 8 연속 용량, 5 연속 용량, 3 연속 용량 또는 2 연속 용량 중 하나에 기초한다. 본원에 기재된 안과학적 조성물의 일부 실시형태에서, 안과학적 조성물은 pH 조절제를 추가로 포함한다. 본원에 기재된 안과학적 조성물의 일부 실시형태에서, pH 조절제는 DCI, HCl, NaOH, NaOD, CD_3COOD , $\text{C}_6\text{D}_6\text{O}_7$, CH_3COOH , $\text{C}_6\text{H}_5\text{O}_7$, 또는 이들의 조합을 포함한다. 본원에 기재된 안과학적 조성물의 일부 실시형태에서, 안과학적 조성물은 5% 미만의 물(H_2O), 4% 미만의 H_2O , 3% 미만의 H_2O , 2% 미만의 H_2O , 1% 미만의 H_2O , 0.5% 미만의 H_2O , 0.1% 미만의 H_2O , 또는 0%의 H_2O 중 하나를 포함한다. 본원에 기재된 안과학적 조성물의 일부 실시형태에서, 안과학적 조성물은 주사용 제형으로서 제형화되지 않는다. 본원에 기재된 안과학적 조성물의 일부 실시형태에서, 안과학적 조성물은 전근시, 근시, 근시의 진행의 치료, 또는 근시의 진행의 느려짐을 위한 안과학적 용액으로서 제형화된다.

[0006]

약 0.001 중량% 내지 약 0.5 중량%의 무스카린성 길항제, 약 4.2 내지 약 7.9의 pH의 중수소화 물, 및 0.01 중량% 내지 약 0.50 중량%의 EDTA를 포함하는 안과학적 조성물이 본원에 제공된다. 본원에 기재된 안과학적 조성물의 일부 실시형태에서, 무스카린성 길항제는 아트로핀, 황산아트로핀, 노르아트로핀, 아트로핀-N-옥사이드, 트로핀, 트로프산, 히오스신, 스코폴라민, 트로피카마이드, 사이클로펜톨레이트, 피렌제핀, 호마트로핀, 또는 이들의 조합을 포함한다. 본원에 기재된 안과학적 조성물의 일부 실시형태에서, 무스카린성 길항제는 아트로핀 또는 아트로핀의 약제학적으로 허용 가능한 염이다. 본원에 기재된 안과학적 조성물의 일부 실시형태에서, 안과학적 조성물은 하나 이상의 인산나트륨 완충액을 추가로 포함한다. 본원에 기재된 안과학적 조성물의 일부 실시형태에서, 하나 이상의 인산나트륨 완충액의 제1 인산나트륨 완충액은 무수 인산일나트륨이다. 본원에 기재된 안과학적 조성물의 일부 실시형태에서, 무수 인산일나트륨은 약 0.004 중량% 내지 약 0.20 중량%의 농도로 안과학적 조성물에 존재한다. 본원에 기재된 안과학적 조성물의 일부 실시형태에서, 하나 이상의 인산나트륨 완충액의 제2 인산나트륨은 무수 인산이나트륨이다. 본원에 기재된 안과학적 조성물의 일부 실시형태에서, 무수 인산이나트륨은 약 0.050 중량% 내지 약 2.0 중량%의 농도로 안과학적 조성물에 존재한다. 본원에 기재된 안과학적 조성물의 일부 실시형태에서, 안과학적 조성물은 저장 조건 하에 연장된 시간 기간 후 약 7.3 미만, 약 7.2 미만, 약 7.1 미만, 약 7 미만, 약 6.8 미만, 약 6.5 미만, 약 6.4 미만, 약 6.3 미만, 약 6.2 미만, 약 6.1 미만, 약 6 미만, 약 5.9 미만, 약 5.8 미만, 약 5.2 미만, 약 4.8 미만, 또는 약 4.5 미만 중 하나의 pH를 갖는다. 본원에 기재된 안과학적 조성물의 일부 실시형태에서, 안과학적 조성물은 저장 조건 하에 연장된 시간 기간 후 초기 농도에 기초하여 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 적어도 약 93%, 적어도 약 95%, 적어도 약 97%, 적어도 약 98% 또는 적어도 약 99%의 무스카린성 길항제 중 하나를 포함한다. 본원에 기재된 안과학적 조성물의 일부 실시형태에서, 안과학적 조성물은 저장 조건 하에 연장된 시간 기간 후 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 93%, 적어도 95%, 적어도 97%, 적어도 98% 또는 적어도 99% 중 하나의 효력을 추가로 갖는다. 본원에 기재된 안과학적 조성물의 일부 실시형태에서, 연장된 시간 기간은 약 1주, 약 2주, 약 3주, 약 1개월, 약 2개월, 약 3개월, 약 4개월, 약 5개월, 약 6개월, 약 8개월, 약 10개월, 약 12개월, 약 18개월, 약 24개월, 약 36개월, 약 4년 또는 약 5년 중 하나이다. 본원에 기재된 안과학적 조성물의 일부 실시형태에서, 저장 조건은 약 0℃ 내지 약 30℃, 2℃ 내지 약 10℃ 또는 약 16℃ 내지 약 26℃의 저장 온도를 갖는다. 본원에 기재된 안과학적 조성물의 일부 실시형태에서, 무스카린성 길항제는 약 0.001 중량% 내지 약 0.40 중량%, 약 0.001 중량% 내지 약 0.30 중량%, 약 0.001 중량% 내지 약 0.20 중량%, 약 0.001 중량% 내지 약 0.10 중량%, 약 0.001 중량% 내지 약 0.09 중량%, 약 0.001 중량% 내지 약 0.08 중량%, 약 0.001 중량% 내지 약 0.07 중량%, 약 0.001 중량% 내지 약 0.06 중량%, 약 0.001 중량% 내지 약 0.05 중량%, 약 0.001 중량% 내지 약 0.04 중

량%, 약 0.001 중량% 내지 약 0.03 중량%, 약 0.001 중량% 내지 약 0.025 중량%, 약 0.001 중량% 내지 약 0.02 중량%, 약 0.001 중량% 내지 약 0.01 중량%, 약 0.001 중량% 내지 약 0.008 중량%, 또는 약 0.001 중량% 내지 약 0.005 중량% 중 하나의 농도로 안과학적 조성물에 존재한다. 본원에 기재된 안과학적 조성물의 일부 실시형태에서, 무스카린성 길항제는 약 0.001 중량% 내지 약 0.10 중량%의 농도로 안과학적 조성물에 존재한다. 본원에 기재된 안과학적 조성물의 일부 실시형태에서, 안과학적 조성물은 0.004 중량% 내지 약 0.20 중량%의 시트레이트를 추가로 포함한다. 본원에 기재된 안과학적 조성물의 일부 실시형태에서, 안과학적 조성물은 삼투도 조정제를 추가로 포함한다. 본원에 기재된 안과학적 조성물의 일부 실시형태에서, 삼투도 조정제는 염화나트륨이다. 본원에 기재된 안과학적 조성물의 일부 실시형태에서, 염화나트륨은 약 0.01 중량% 내지 약 1.0 중량%, 약 0.05 중량% 내지 약 1.5 중량%, 약 0.075 중량% 내지 약 2.0 중량%, 또는 약 0.1 중량% 내지 약 3.0 중량% 중 하나의 농도로 안과학적 조성물에 존재한다. 본원에 기재된 안과학적 조성물의 일부 실시형태에서, 안과학적 조성물은 벤잘코늄 클로라이드, 세트리모늄, 과불산나트륨, 안정화된 옥시클로로 착체, SofZia, 폴리쿼터늄-1, 클로로부타놀, 에데테이트 이나트륨, 폴리헥사메틸렌 비구아나이드, 또는 이들의 조합으로부터 선택된 보존제가 없다. 본원에 기재된 안과학적 조성물의 일부 실시형태에서, 안과학적 조성물은 벤잘코늄 클로라이드 보존제가 실질적으로 없다. 본원에 기재된 안과학적 조성물의 일부 실시형태에서, 안과학적 조성물은 임의의 보존제가 실질적으로 없다. 본원에 기재된 안과학적 조성물의 일부 실시형태에서, 안과학적 조성물은 완충제를 추가로 포함한다. 본원에 기재된 안과학적 조성물의 일부 실시형태에서, 완충제는 보레이트, 보레이트-폴리올 착체, 포스페이트 완충제, 시트레이트 완충제, 아세테이트 완충제, 카보네이트 완충제, 유기 완충제, 아미노산 완충제, 또는 이들의 조합으로부터 선택된다. 본원에 기재된 안과학적 조성물의 일부 실시형태에서, 안과학적 조성물은 프로카인 및 베낙타진, 또는 이들의 약제학적으로 허용 가능한 염이 본질적으로 없다. 본원에 기재된 안과학적 조성물의 일부 실시형태에서, 안과학적 조성물은 50% 미만, 40% 미만, 30% 미만, 20% 미만, 10% 미만, 또는 5% 미만 중 하나의 용량-대-용량 무스카린성 길항제 농도 변동을 갖는다. 본원에 기재된 안과학적 조성물의 일부 실시형태에서, 용량-대-용량 무스카린성 길항제 농도 변동은 10 연속 용량, 8 연속 용량, 5 연속 용량, 3 연속 용량 또는 2 연속 용량 중 하나에 기초한다. 본원에 기재된 안과학적 조성물의 일부 실시형태에서, 안과학적 조성물은 pH 조정제를 추가로 포함한다. 본원에 기재된 안과학적 조성물의 일부 실시형태에서, pH 조정제는 DC1, HCl, NaOH, NaOD, CD₃COOD, C₆D₅O₇, CH₃COOH, C₆H₅O₇, 또는 이들의 조합을 포함한다. 본원에 기재된 안과학적 조성물의 일부 실시형태에서, 안과학적 조성물은 5% 미만의 물(H₂O), 4% 미만의 H₂O, 3% 미만의 H₂O, 2% 미만의 H₂O, 1% 미만의 H₂O, 0.5% 미만의 H₂O, 0.1% 미만의 H₂O, 또는 0%의 H₂O 중 하나를 포함한다. 본원에 기재된 안과학적 조성물의 일부 실시형태에서, 안과학적 조성물은 주사용 제형으로서 제형화되지 않는다. 본원에 기재된 안과학적 조성물의 일부 실시형태에서, 안과학적 조성물은 전근시, 근시, 근시의 진행의 치료, 또는 근시의 진행의 느려짐을 위한 안과학적 용액으로서 제형화된다.

[0007]

약 0.001 중량% 내지 약 0.5 중량%의 무스카린성 길항제, 약 4.2 내지 약 7.9의 pH의 중수소화 물, 및 물을 포함하는 안과학적 조성물이 본원에 제공되고, 물 대 중수소화 물의 비는 약 99:1 내지 약 1:99의 범위이다. 본원에 기재된 안과학적 조성물의 일부 실시형태에서, 무스카린성 길항제는 아트로핀, 황산아트로핀, 노르아트로핀, 아트로핀-N-옥사이드, 트로핀, 트로프산, 히오스신, 스코폴라민, 트로피카마이드, 사이클로펜톨레이트, 피렌제핀, 호마트로핀, 또는 이들의 조합을 포함한다. 본원에 기재된 안과학적 조성물의 일부 실시형태에서, 무스카린성 길항제는 아트로핀 또는 아트로핀의 약제학적으로 허용 가능한 염이다. 본원에 기재된 안과학적 조성물의 일부 실시형태에서, 안과학적 조성물은 저장 조건 하에 연장된 시간 기간 후 약 7.3 미만, 약 7.2 미만, 약 7.1 미만, 약 7 미만, 약 6.8 미만, 약 6.5 미만, 약 6.4 미만, 약 6.3 미만, 약 6.2 미만, 약 6.1 미만, 약 6 미만, 약 5.9 미만, 약 5.8 미만, 약 5.2 미만, 약 4.8 미만, 또는 약 4.5 미만 중 하나의 pH를 갖는다. 본원에 기재된 안과학적 조성물의 일부 실시형태에서, 안과학적 조성물은 저장 조건 하에 연장된 시간 기간 후 초기 농도에 기초하여 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 적어도 약 93%, 적어도 약 95%, 적어도 약 97%, 적어도 약 98% 또는 적어도 약 99%의 무스카린성 길항제 중 하나를 포함한다. 본원에 기재된 안과학적 조성물의 일부 실시형태에서, 안과학적 조성물은 저장 조건 하에 연장된 시간 기간 후 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 93%, 적어도 95%, 적어도 97%, 적어도 98% 또는 적어도 99% 중 하나의 효력을 추가로 갖는다. 본원에 기재된 안과학적 조성물의 일부 실시형태에서, 연장된 시간 기간은 약 1주, 약 2주, 약 3주, 약 1개월, 약 2개월, 약 3개월, 약 4개월, 약 5개월, 약 6개월, 약 8개월, 약 10개월, 약 12개월, 약 18개월, 약 24개월, 약 36개월, 약 4년 또는 약 5년 중 하나이다. 본원에 기재된 안과학적 조성물의 일부 실시형태에서, 저장 조건은 약 0℃ 내지 약 30℃, 2℃ 내지 약 10℃ 또는 약 16℃ 내지 약 26℃의 저장 온도를 갖는다. 본원에 기재된 안과학적 조성물의 일부 실시형태에서, 무스카린성 길항제는 약 0.001 중량% 내지 약 0.40 중량%, 약 0.001 중량% 내지 약 0.30 중량%, 약 0.001 중량% 내지 약 0.20 중량%, 약 0.001 중량% 내지 약 0.10 중량%, 약 0.001 중량%

% 내지 약 0.09 중량%, 약 0.001 중량% 내지 약 0.08 중량%, 약 0.001 중량% 내지 약 0.07 중량%, 약 0.001 중량% 내지 약 0.06 중량%, 약 0.001 중량% 내지 약 0.05 중량%, 약 0.001 중량% 내지 약 0.04 중량%, 약 0.001 중량% 내지 약 0.03 중량%, 약 0.001 중량% 내지 약 0.025 중량%, 약 0.001 중량% 내지 약 0.02 중량%, 약 0.001 중량% 내지 약 0.01 중량%, 약 0.001 중량% 내지 약 0.008 중량%, 또는 약 0.001 중량% 내지 약 0.005 중량% 중 하나의 농도로 안과학적 조성물에 존재한다. 본원에 기재된 안과학적 조성물의 일부 실시형태에서, 무스카린성 길항제는 약 0.001 중량% 내지 약 0.10 중량%의 농도로 안과학적 조성물에 존재한다. 본원에 기재된 안과학적 조성물의 일부 실시형태에서, 안과학적 조성물은 0.004 중량% 내지 약 0.20 중량%의 시트레이트를 추가로 포함한다. 본원에 기재된 안과학적 조성물의 일부 실시형태에서, 안과학적 조성물은 하나 이상의 인산나트륨 완충액을 추가로 포함한다. 본원에 기재된 안과학적 조성물의 일부 실시형태에서, 하나 이상의 인산나트륨 완충액의 제1 인산나트륨 완충액은 무수 인산일나트륨이다. 본원에 기재된 안과학적 조성물의 일부 실시형태에서, 무수 인산일나트륨은 약 0.004 중량% 내지 약 0.20 중량%의 농도로 안과학적 조성물에 존재한다. 본원에 기재된 안과학적 조성물의 일부 실시형태에서, 하나 이상의 인산나트륨 완충액의 제2 인산나트륨은 무수 인산이나트륨이다. 본원에 기재된 안과학적 조성물의 일부 실시형태에서, 무수 인산이나트륨은 약 0.050 중량% 내지 약 2.0 중량%의 농도로 안과학적 조성물에 존재한다. 본원에 기재된 안과학적 조성물의 일부 실시형태에서, 안과학적 조성물은 삼투도 조정제를 추가로 포함한다. 본원에 기재된 안과학적 조성물의 일부 실시형태에서, 삼투도 조정제는 염화나트륨이다. 본원에 기재된 안과학적 조성물의 일부 실시형태에서, 염화나트륨은 약 0.01 중량% 내지 약 1.0 중량%, 약 0.05 중량% 내지 약 1.5 중량%, 약 0.075 중량% 내지 약 2.0 중량%, 또는 약 0.1 중량% 내지 약 3.0 중량% 중 하나의 농도로 안과학적 조성물에 존재한다. 본원에 기재된 안과학적 조성물의 일부 실시형태에서, 안과학적 조성물은 벤잘코늄 클로라이드, 세트리모늄, 과불산나트륨, 안정화된 옥시클로로 착체, SofZia, 폴리쿼터늄-1, 클로로부타놀, 에테데이트 이나트륨, 폴리헥사메틸렌 비구아나이드, 또는 이들의 조합으로부터 선택된 보존제가 없다. 본원에 기재된 안과학적 조성물의 일부 실시형태에서, 안과학적 조성물은 벤잘코늄 클로라이드 보존제가 실질적으로 없다. 본원에 기재된 안과학적 조성물의 일부 실시형태에서, 안과학적 조성물은 임의의 보존제가 실질적으로 없다. 본원에 기재된 안과학적 조성물의 일부 실시형태에서, 안과학적 조성물은 완충제를 추가로 포함한다. 본원에 기재된 안과학적 조성물의 일부 실시형태에서, 완충제는 보레이트, 보레이트-폴리올 착체, 포스페이트 완충제, 시트레이트 완충제, 아세테이트 완충제, 카보네이트 완충제, 유기 완충제, 아미노산 완충제, 또는 이들의 조합으로부터 선택된다. 본원에 기재된 안과학적 조성물의 일부 실시형태에서, 안과학적 조성물은 EDTA를 추가로 포함한다. 본원에 기재된 안과학적 조성물의 일부 실시형태에서, EDTA는 0.01 중량% 내지 약 0.50 중량%의 농도로 안과학적 조성물에 존재한다. 본원에 기재된 안과학적 조성물의 일부 실시형태에서, 안과학적 조성물은 프로카인 및 베낙타진, 또는 이들의 약제학적으로 허용 가능한 염이 본질적으로 없다. 본원에 기재된 안과학적 조성물의 일부 실시형태에서, 안과학적 조성물은 50% 미만, 40% 미만, 30% 미만, 20% 미만, 10% 미만, 또는 5% 미만 중 하나의 용량-대-용량 무스카린성 길항제 농도 변동을 갖는다. 본원에 기재된 안과학적 조성물의 일부 실시형태에서, 용량-대-용량 무스카린성 길항제 농도 변동은 10 연속 용량, 8 연속 용량, 5 연속 용량, 3 연속 용량 또는 2 연속 용량 중 하나에 기초한다. 본원에 기재된 안과학적 조성물의 일부 실시형태에서, 안과학적 조성물은 pH 조정제를 추가로 포함한다. 본원에 기재된 안과학적 조성물의 일부 실시형태에서, pH 조정제는 DCl, HCl, NaOH, NaOD, CD₃COOD, C₆D₈O₇, CH₃COOH, C₆H₈O₇, 또는 이들의 조합을 포함한다. 본원에 기재된 안과학적 조성물의 일부 실시형태에서, 안과학적 조성물은 주사용 제형으로서 제형화되지 않는다. 본원에 기재된 안과학적 조성물의 일부 실시형태에서, 안과학적 조성물은 전근시, 근시, 근시의 진행의 치료, 또는 근시의 진행의 느려짐을 위한 안과학적 용액으로서 제형화된다. 본원에 기재된 안과학적 조성물의 일부 실시형태에서, 물 대 증수소화 물의 비는 약 95:5 내지 약 5:95의 범위, 또는 약 90:10 내지 약 10:90의 범위, 또는 약 80:20 내지 약 20:80의 범위, 또는 약 80:20 내지 약 30:70의 범위, 또는 약 80:30 내지 약 40:60의 범위, 또는 약 90:10 내지 약 50:50의 범위, 또는 약 80:20 내지 약 60:40의 범위이다. 본원에 기재된 안과학적 조성물의 일부 실시형태에서, 물 대 증수소화 물의 비는 약 50:50이다. 본원에 기재된 안과학적 조성물의 일부 실시형태에서, 무스카린성 길항제는 약 0.01 중량% 내지 약 0.03 중량%의 농도로 안과학적 조성물에 존재한다. 본원에 기재된 안과학적 조성물의 일부 실시형태에서, 무스카린성 길항제는 약 0.01 중량% 내지 약 0.05 중량%의 농도로 안과학적 조성물에 존재한다. 본원에 기재된 안과학적 조성물의 일부 실시형태에서, 무스카린성 길항제는 약 0.01 중량%의 농도로 안과학적 조성물에 존재한다. 본원에 기재된 안과학적 조성물의 일부 실시형태에서, 무스카린성 길항제는 약 0.03 중량%의 농도로 안과학적 조성물에 존재한다. 본원에 기재된 안과학적 조성물의 일부 실시형태에서, 안과학적 조성물은 벤잘코늄 클로라이드 보존제가 실질적으로 없다. 본원에 기재된 안과학적 조성물의 일부 실시형태에서, 안과학적 조성물은 검출 가능한 양의 벤잘코늄 클로라이드 보존제를 갖지 않는다. 본원에 기재된 안과학적 조성물의 일부 실시형태에서, 안과학적 조성물은 검출 가능한 양의 보존제를 갖지 않는다. 본원에 기재된 안과학적 조성물의 일부 실시형태에서, 안과학적 조성물은 약 5.1 내지

약 6.0의 pH를 갖는다. 본원에 기재된 안과학적 조성물의 일부 실시형태에서, 안과학적 조성물은 약 5.54 내지 약 5.59의 pH를 갖는다.

[0008] 약 0.001 중량% 내지 약 0.5 중량%의 무스카린성 길항제 및 약 4.2 내지 약 7.9의 pH의 중수소화 물을 포함하는 안과학적 조성물이 본원에 제공되고, 안과학적 조성물은 벤잘코늄 클로라이드 보존제가 실질적으로 없다. 일부 실시형태에서, 안과학적 조성물은 세트리모늄, 과불산나트륨, 안정화된 옥시클로로 착체, SofZia, 폴리쿼터늄-1, 클로로부타놀, 에데테이트 이나트륨, 폴리헥사메틸렌 비구아나이드, 또는 이들의 조합으로부터 선택된 보존제가 실질적으로 없다. 일부 실시형태에서, 안과학적 조성물은 검출 가능한 양의 벤잘코늄 클로라이드 보존제를 갖지 않는다. 일부 실시형태에서, 안과학적 조성물은 검출 가능한 양의 벤잘코늄 클로라이드를 갖지 않는다. 일부 실시형태에서, 안과학적 조성물은 검출 가능한 양의 보존제를 갖지 않는다. 일부 실시형태에서, 무스카린성 길항제는 아트로핀, 황산아트로핀, 노르아트로핀, 아트로핀-N-옥사이드, 트로핀, 트로프산, 히오스신, 스코폴라민, 트로피카마이드, 사이클로펜톨레이트, 피렌제핀, 호마트로핀, 또는 이들의 조합을 포함한다. 일부 실시형태에서, 무스카린성 길항제는 아트로핀 또는 아트로핀의 약제학적으로 허용 가능한 염이다. 일부 실시형태에서, 무스카린성 길항제는 약 0.001 중량% 내지 약 0.40 중량%, 약 0.001 중량% 내지 약 0.30 중량%, 약 0.001 중량% 내지 약 0.20 중량%, 약 0.001 중량% 내지 약 0.10 중량%, 약 0.001 중량% 내지 약 0.09 중량%, 약 0.001 중량% 내지 약 0.08 중량%, 약 0.001 중량% 내지 약 0.07 중량%, 약 0.001 중량% 내지 약 0.06 중량%, 약 0.001 중량% 내지 약 0.05 중량%, 약 0.001 중량% 내지 약 0.04 중량%, 약 0.001 중량% 내지 약 0.03 중량%, 약 0.001 중량% 내지 약 0.025 중량%, 약 0.001 중량% 내지 약 0.02 중량%, 약 0.001 중량% 내지 약 0.01 중량%, 약 0.001 중량% 내지 약 0.008 중량%, 또는 약 0.001 중량% 내지 약 0.005 중량% 중 하나의 농도로 안과학적 조성물에 존재한다. 일부 실시형태에서, 무스카린성 길항제는 약 0.001 중량% 내지 약 0.10 중량%의 농도로 안과학적 조성물에 존재한다. 일부 실시형태에서, 안과학적 조성물은 0.004 중량% 내지 약 0.20 중량%의 시트레이트를 추가로 포함한다. 일부 실시형태에서, 안과학적 조성물은 삼투도 조정제를 추가로 포함한다. 일부 실시형태에서, 삼투도 조정제는 염화나트륨이다. 일부 실시형태에서, 염화나트륨은 약 0.01 중량% 내지 약 1.0 중량%, 약 0.05 중량% 내지 약 1.5 중량%, 약 0.075 중량% 내지 약 2.0 중량%, 또는 약 0.1 중량% 내지 약 3.0 중량% 중 하나의 농도로 안과학적 조성물에 존재한다. 일부 실시형태에서, 안과학적 조성물은 완충제를 추가로 포함한다. 일부 실시형태에서, 완충제는 보레이트, 보레이트-폴리올 착체, 포스페이트 완충제, 시트레이트 완충제, 아세테이트 완충제, 카보네이트 완충제, 유기 완충제, 아미노산 완충제, 또는 이들의 조합으로부터 선택된다. 일부 실시형태에서, 안과학적 조성물은 프로카인 및 베낙타진, 또는 이들의 약제학적으로 허용 가능한 염이 본질적으로 없다. 일부 실시형태에서, 안과학적 조성물은 pH 조정제를 추가로 포함한다. 일부 실시형태에서, pH 조정제는 DCI, HCl, NaOH, NaOD, CD₃COOD, C₆D₆O₇, CH₃COOH, C₆H₆O₇, 또는 이들의 조합을 포함한다. 일부 실시형태에서, 안과학적 조성물은 무스카린성 길항제의 분해로부터 형성된 무스카린성 길항제의 분해제의 약 10% 미만을 포함한다.

[0009] 약 0.001 중량% 내지 약 0.5 중량%의 무스카린성 길항제, 약 4.2 내지 약 7.9의 pH의 중수소화 물, 및 하나 이상의 인산나트륨 완충액을 포함하는 안과학적 조성물이 본원에 제공되고, 하나 이상의 인산나트륨 완충액의 적어도 하나의 인산나트륨 완충액은 약 0.004 중량% 내지 약 0.20 중량%의 농도로 안과학적 조성물에 존재한다. 일부 실시형태에서, 무스카린성 길항제는 아트로핀, 황산아트로핀, 노르아트로핀, 아트로핀-N-옥사이드, 트로핀, 트로프산, 히오스신, 스코폴라민, 트로피카마이드, 사이클로펜톨레이트, 피렌제핀, 호마트로핀, 또는 이들의 조합을 포함한다. 일부 실시형태에서, 무스카린성 길항제는 아트로핀 또는 아트로핀의 약제학적으로 허용 가능한 염이다. 일부 실시형태에서, 하나 이상의 인산나트륨 완충액의 제1 인산나트륨 완충액은 무수 인산일나트륨이다. 일부 실시형태에서, 무수 인산일나트륨은 약 0.004 중량% 내지 약 0.20 중량%의 농도로 안과학적 조성물에 존재한다. 일부 실시형태에서, 하나 이상의 인산나트륨 완충액의 제2 인산나트륨 완충액은 무수 인산이나트륨이다. 일부 실시형태에서, 무수 인산이나트륨은 약 0.050 중량% 내지 약 2.0 중량%의 농도로 안과학적 조성물에 존재한다. 일부 실시형태에서, 무스카린성 길항제는 약 0.001 중량% 내지 약 0.40 중량%, 약 0.001 중량% 내지 약 0.30 중량%, 약 0.001 중량% 내지 약 0.20 중량%, 약 0.001 중량% 내지 약 0.10 중량%, 약 0.001 중량% 내지 약 0.09 중량%, 약 0.001 중량% 내지 약 0.08 중량%, 약 0.001 중량% 내지 약 0.07 중량%, 약 0.001 중량% 내지 약 0.06 중량%, 약 0.001 중량% 내지 약 0.05 중량%, 약 0.001 중량% 내지 약 0.04 중량%, 약 0.001 중량% 내지 약 0.03 중량%, 약 0.001 중량% 내지 약 0.025 중량%, 약 0.001 중량% 내지 약 0.02 중량%, 약 0.001 중량% 내지 약 0.01 중량%, 약 0.001 중량% 내지 약 0.008 중량%, 또는 약 0.001 중량% 내지 약 0.005 중량% 중 하나의 농도로 안과학적 조성물에 존재한다. 일부 실시형태에서, 무스카린성 길항제는 약 0.001 중량% 내지 약 0.10 중량%의 농도로 안과학적 조성물에 존재한다. 일부 실시형태에서, 안과학적 조성물은 시트레이트 및 아세테이트 완충제가 본질적으로 없다. 일부 실시형태에서, 안과학적 조성물은 삼투도 조정제를 추가

로 포함한다. 일부 실시형태에서, 삼투도 조정제는 염화나트륨이다. 일부 실시형태에서, 염화나트륨은 약 0.01 중량% 내지 약 1.0 중량%, 약 0.05 중량% 내지 약 1.5 중량%, 약 0.075 중량% 내지 약 2.0 중량%, 또는 약 0.1 중량% 내지 약 3.0 중량% 중 하나의 농도로 안과학적 조성물에 존재한다. 일부 실시형태에서, 안과학적 조성물은 벤잘코늄 클로라이드, 세트리모늄, 과불산나트륨, 안정화된 옥시클로로 착체, SofZia, 폴리쿼터늄-1, 클로로부타놀, 에데테이트 이나트륨, 폴리헥사메틸렌 비구아나이드, 또는 이들의 조합으로부터 선택된 보존제가 없다. 일부 실시형태에서, 안과학적 조성물은 벤잘코늄 클로라이드 보존제가 실질적으로 없다. 일부 실시형태에서, 안과학적 조성물은 임의의 보존제가 실질적으로 없다. 일부 실시형태에서, 안과학적 조성물은 완충제를 추가로 포함한다. 일부 실시형태에서, 완충제는 보레이트, 보레이트-폴리올 착체, 포스페이트 완충제, 시트레이트 완충제, 아세테이트 완충제, 카보네이트 완충제, 유기 완충제, 아미노산 완충제, 또는 이들의 조합으로부터 선택된다. 일부 실시형태에서, 안과학적 조성물은 EDTA를 추가로 포함한다. 일부 실시형태에서, EDTA는 0.01 중량% 내지 약 0.50 중량%의 농도로 안과학적 조성물에 존재한다. 일부 실시형태에서, 안과학적 조성물은 프로카인 및 베낙타진, 또는 이들의 약제학적으로 허용 가능한 염이 본질적으로 없다. 일부 실시형태에서, 안과학적 조성물은 pH 조정제를 추가로 포함한다. 일부 실시형태에서, pH 조정제는 DCl, HCl, NaOH, NaOD, CD₃COOD, C₆D₅O₇, CH₃COOH, C₆H₅O₇, 또는 이들의 조합을 포함한다.

[0010]

약 0.001 중량% 내지 약 0.5 중량%의 무스카린성 길항제, 약 4.2 내지 약 7.9의 pH의 중수소화 물, 및 0.01 중량% 내지 약 0.50 중량%의 EDTA를 포함하는 안과학적 조성물이 본원에 제공된다. 일부 실시형태에서, 무스카린성 길항제는 아트로핀, 황산아트로핀, 노르아트로핀, 아트로핀-N-옥사이드, 트로핀, 트로프산, 히오스신, 스코폴라민, 트로피카마이드, 사이클로펜톨레이트, 피렌제핀, 호마트로핀, 또는 이들의 조합을 포함한다. 일부 실시형태에서, 무스카린성 길항제는 아트로핀 또는 아트로핀의 약제학적으로 허용 가능한 염이다. 일부 실시형태에서, 안과학적 조성물은 하나 이상의 인산나트륨 완충액을 추가로 포함한다. 일부 실시형태에서, 하나 이상의 인산나트륨 완충액의 제1 인산나트륨 완충액은 무수 인산일나트륨이다. 일부 실시형태에서, 무수 인산나트륨은 약 0.004 중량% 내지 약 0.20 중량%의 농도로 안과학적 조성물에 존재한다. 일부 실시형태에서, 하나 이상의 인산나트륨 완충액의 제2 인산나트륨은 무수 인산이나트륨이다. 일부 실시형태에서, 무수 인산이나트륨은 약 0.050 중량% 내지 약 2.0 중량%의 농도로 안과학적 조성물에 존재한다. 일부 실시형태에서, 무스카린성 길항제는 약 0.001 중량% 내지 약 0.40 중량%, 약 0.001 중량% 내지 약 0.30 중량%, 약 0.001 중량% 내지 약 0.20 중량%, 약 0.001 중량% 내지 약 0.10 중량%, 약 0.001 중량% 내지 약 0.09 중량%, 약 0.001 중량% 내지 약 0.08 중량%, 약 0.001 중량% 내지 약 0.07 중량%, 약 0.001 중량% 내지 약 0.06 중량%, 약 0.001 중량% 내지 약 0.05 중량%, 약 0.001 중량% 내지 약 0.04 중량%, 약 0.001 중량% 내지 약 0.03 중량%, 약 0.001 중량% 내지 약 0.025 중량%, 약 0.001 중량% 내지 약 0.02 중량%, 약 0.001 중량% 내지 약 0.01 중량%, 약 0.001 중량% 내지 약 0.008 중량%, 또는 약 0.001 중량% 내지 약 0.005 중량% 중 하나의 농도로 안과학적 조성물에 존재한다. 일부 실시형태에서, 무스카린성 길항제는 약 0.001 중량% 내지 약 0.10 중량%의 농도로 안과학적 조성물에 존재한다. 일부 실시형태에서, 안과학적 조성물은 0.004 중량% 내지 약 0.20 중량%의 시트레이트를 추가로 포함한다. 일부 실시형태에서, 안과학적 조성물은 삼투도 조정제를 추가로 포함한다. 일부 실시형태에서, 삼투도 조정제는 염화나트륨이다. 일부 실시형태에서, 염화나트륨은 약 0.01 중량% 내지 약 1.0 중량%, 약 0.05 중량% 내지 약 1.5 중량%, 약 0.075 중량% 내지 약 2.0 중량%, 또는 약 0.1 중량% 내지 약 3.0 중량% 중 하나의 농도로 안과학적 조성물에 존재한다. 일부 실시형태에서, 안과학적 조성물은 벤잘코늄 클로라이드, 세트리모늄, 과불산나트륨, 안정화된 옥시클로로 착체, SofZia, 폴리쿼터늄-1, 클로로부타놀, 에데테이트 이나트륨, 폴리헥사메틸렌 비구아나이드, 또는 이들의 조합으로부터 선택된 보존제가 없다. 일부 실시형태에서, 안과학적 조성물은 벤잘코늄 클로라이드 보존제가 실질적으로 없다. 일부 실시형태에서, 안과학적 조성물은 임의의 보존제가 실질적으로 없다. 일부 실시형태에서, 안과학적 조성물은 완충제를 추가로 포함한다. 일부 실시형태에서, 완충제는 보레이트, 보레이트-폴리올 착체, 포스페이트 완충제, 시트레이트 완충제, 아세테이트 완충제, 카보네이트 완충제, 유기 완충제, 아미노산 완충제, 또는 이들의 조합으로부터 선택된다. 일부 실시형태에서, 안과학적 조성물은 프로카인 및 베낙타진, 또는 이들의 약제학적으로 허용 가능한 염이 본질적으로 없다. 일부 실시형태에서, 안과학적 조성물은 pH 조정제를 추가로 포함한다. 일부 실시형태에서, pH 조정제는 DCl, HCl, NaOH, NaOD, CD₃COOD, C₆D₅O₇, CH₃COOH, C₆H₅O₇, 또는 이들의 조합을 포함한다.

[0011]

약 0.001 중량% 내지 약 0.5 중량%의 무스카린성 길항제, 약 4.2 내지 약 7.9의 pH의 중수소화 물, 및 물을 포함하는 안과학적 조성물이 본원에 제공되고, 물 대 중수소화 물의 비는 60:40 내지 99:1의 범위이다. 일부 실시형태에서, 무스카린성 길항제는 아트로핀, 황산아트로핀, 노르아트로핀, 아트로핀-N-옥사이드, 트로핀, 트로프산, 히오스신, 스코폴라민, 트로피카마이드, 사이클로펜톨레이트, 피렌제핀, 호마트로핀, 또는 이들의 조합을

포함한다. 일부 실시형태에서, 무스카린성 길항제는 아트로핀 또는 아트로핀의 약제학적으로 허용 가능한 염이다. 일부 실시형태에서, 무스카린성 길항제는 약 0.001 중량% 내지 약 0.40 중량%, 약 0.001 중량% 내지 약 0.30 중량%, 약 0.001 중량% 내지 약 0.20 중량%, 약 0.001 중량% 내지 약 0.10 중량%, 약 0.001 중량% 내지 약 0.09 중량%, 약 0.001 중량% 내지 약 0.08 중량%, 약 0.001 중량% 내지 약 0.07 중량%, 약 0.001 중량% 내지 약 0.06 중량%, 약 0.001 중량% 내지 약 0.05 중량%, 약 0.001 중량% 내지 약 0.04 중량%, 약 0.001 중량% 내지 약 0.03 중량%, 약 0.001 중량% 내지 약 0.025 중량%, 약 0.001 중량% 내지 약 0.02 중량%, 약 0.001 중량% 내지 약 0.01 중량%, 약 0.001 중량% 내지 약 0.008 중량%, 또는 약 0.001 중량% 내지 약 0.005 중량% 중 하나의 농도로 안과학적 조성물에 존재한다. 일부 실시형태에서, 무스카린성 길항제는 약 0.001 중량% 내지 약 0.10 중량%의 농도로 안과학적 조성물에 존재한다. 일부 실시형태에서, 물 대 중수소화 물의 비는 약 80:20 내지 약 60:40의 범위이다. 일부 실시형태에서, 물 대 중수소화 물의 비는 약 65:35이다. 일부 실시형태에서, 물 대 중수소화 물의 비는 약 90:10이다. 일부 실시형태에서, 무스카린성 길항제는 약 0.01 중량% 내지 약 0.05 중량%의 농도로 안과학적 조성물에 존재한다. 일부 실시형태에서, 무스카린성 길항제는 약 0.01 중량% 내지 약 0.03 중량%의 농도로 안과학적 조성물에 존재한다. 일부 실시형태에서, 무스카린성 길항제는 약 0.01 중량%의 농도로 안과학적 조성물에 존재한다. 일부 실시형태에서, 무스카린성 길항제는 약 0.03 중량%의 농도로 안과학적 조성물에 존재한다. 일부 실시형태에서, 안과학적 조성물은 벤잘코늄 클로라이드 보존제가 실질적으로 없다. 일부 실시형태에서, 안과학적 조성물은 검출 가능한 양의 벤잘코늄 클로라이드 보존제를 갖지 않는다. 일부 실시형태에서, 안과학적 조성물은 검출 가능한 양의 보존제를 갖지 않는다. 일부 실시형태에서, 안과학적 조성물은 약 5.1 내지 약 6.0의 pH를 갖는다. 일부 실시형태에서, 안과학적 조성물은 약 5.54 내지 약 5.59의 pH를 갖는다. 일부 실시형태에서, 안과학적 조성물은 0.004 중량% 내지 약 0.20 중량%의 시트레이트를 추가로 포함한다. 일부 실시형태에서, 안과학적 조성물은 하나 이상의 인산나트륨 완충액을 추가로 포함한다. 일부 실시형태에서, 하나 이상의 인산나트륨 완충액의 제1 인산나트륨 완충액은 무수 인산일나트륨이다. 일부 실시형태에서, 무수 인산일나트륨은 약 0.004 중량% 내지 약 0.20 중량%의 농도로 안과학적 조성물에 존재한다. 일부 실시형태에서, 하나 이상의 인산나트륨 완충액의 제2 인산나트륨은 무수 인산이나트륨이다. 일부 실시형태에서, 무수 인산이나트륨은 약 0.050 중량% 내지 약 2.0 중량%의 농도로 안과학적 조성물에 존재한다. 일부 실시형태에서, 안과학적 조성물은 삼투도 조정제를 추가로 포함한다. 일부 실시형태에서, 삼투도 조정제는 염화나트륨이다. 일부 실시형태에서, 염화나트륨은 약 0.01 중량% 내지 약 1.0 중량%, 약 0.05 중량% 내지 약 1.5 중량%, 약 0.075 중량% 내지 약 2.0 중량%, 또는 약 0.1 중량% 내지 약 3.0 중량% 중 하나의 농도로 안과학적 조성물에 존재한다. 일부 실시형태에서, 안과학적 조성물은 벤잘코늄 클로라이드, 세트리모늄, 과붕산나트륨, 안정화된 옥시클로로 착체, SofZia, 폴리쿼터늄-1, 클로로부타놀, 에데이트 이나트륨, 폴리헥사메틸렌 비구아나이드, 또는 이들의 조합으로부터 선택된 보존제가 없다. 일부 실시형태에서, 안과학적 조성물은 벤잘코늄 클로라이드 보존제가 실질적으로 없다. 일부 실시형태에서, 안과학적 조성물은 임의의 보존제가 실질적으로 없다. 일부 실시형태에서, 안과학적 조성물은 완충제를 추가로 포함한다. 일부 실시형태에서, 완충제는 보레이트, 보레이트-폴리올 착체, 포스페이트 완충제, 시트레이트 완충제, 아세테이트 완충제, 카보네이트 완충제, 유기 완충제, 아미노산 완충제, 또는 이들의 조합으로부터 선택된다. 일부 실시형태에서, 안과학적 조성물은 EDTA를 추가로 포함한다. 일부 실시형태에서, EDTA는 0.01 중량% 내지 약 0.50 중량%의 농도로 안과학적 조성물에 존재한다. 일부 실시형태에서, 안과학적 조성물은 프로카인 및 베낙타진, 또는 이들의 약제학적으로 허용 가능한 염이 본질적으로 없다. 일부 실시형태에서, 안과학적 조성물은 pH 조정제를 추가로 포함한다. 일부 실시형태에서, pH 조정제는 DC1, HCl, NaOH, NaOD, CD₃COOD, C₆D₆O₇, CH₃COOH, C₆H₈O₇, 또는 이들의 조합을 포함한다. 일부 실시형태에서, 안과학적 조성물은 무스카린성 길항제의 분해로부터 형성된 무스카린성 길항제의 분해체의 약 10% 미만을 포함한다.

[0012] 안과학적 조성물이 본원에 제공되고, 안과학적 조성물은 근시, 근시, 근시의 진행의 치료, 또는 근시의 진행의 느려짐을 위한 안과학적 용액으로서 제형화된다.

도면의 간단한 설명

[0013] 본원에 개시된 발명의 신규의 특징은 첨부된 청구항에 특히 기재된다. 본 발명의 특징 및 이점의 더 양호한 이해는 본 발명의 원칙이 사용된 예시적인 실시형태를 기재한 하기 상세한 설명 및 하기의 첨부된 도면을 참조하여 얻어질 것이고, 도면에서:

도 1은 1차 속도 선도를 보여준다.

도 2는 25℃(검정색 막대) 또는 40℃(백색 막대)에서 안과학적 조성물에 대한 개월마다 트로프산 형성의 속도를

보여준다.

도 3은 안과학적 조성물(v/v)에서 중수소화 물 대 물의 비에 대한 25℃ 및 40℃에서의 트로프산 형성 속도 상수 사이의 비의 관계를 보여준다.

도 4는 실시형태에 따른 안과학적 조성물의 트로프산 형성과 pH 사이의 실험적으로 결정된 관계를 보여준다.

도 5는 실시형태에 따라 안과학적 조성물 중의 트로프산 형성 속도와 중수소화 물 대 물(v/v)의 비 사이의 실험적으로 결정된 관계를 보여준다.

도 6은 실시형태에 따라 안과학적 조성물 (v/v) 중의 인지된 pH와 중수소화 물 대 물의 비 사이의 관계를 보여준다.

도 7은 실시형태에 따라 안과학적 조성물(v/v) 중의 25℃에서의 트로프산 형성의 속도 상수(k/mo)와 중수소화 물 대 물의 비 사이의 관계를 보여준다.

도 8은 실시형태에 따른 안과학적 조성물의 트로프산 형성의 실험적으로 결정된 속도 상수(k/mo)를 보여준다.

도 9는 트로프산 형성의 속도(100% D2O)에 대한 pH 및 온도의 효과를 보여준다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0014] 본 개시내용은 저장 시 연장된 유통기한을 갖는 안정화된 안과학적 조성물의 필요성이 있다는 것을 인식한다. 본 개시내용은 또한 이의 활성제의 적어도 일부의 가수분해의 정지 또는 감소를 통해 안과학적 조성물을 안정화하기 위한 필요성이 있다는 것을 인식한다. 본 개시내용은 인간의 눈에서 무스카린성 길항제, 예컨대 아트로핀의 편리하고 효과적인 전달을 제공하는 안과학적 조성물의 필요성이 있다는 것을 추가로 인식한다.
- [0015] 추가로, 본 개시내용은 보존제의 필요 없이 안정화된 안과학적 조성물의 필요성을 인식한다. 본 개시내용은 보존제가 실질적으로 없는 안과학적 조성물에 대한 필요성을 인식한다.
- [0016] 본 개시내용은 무스카린성 길항제(예를 들어, 아트로핀 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염)가 예를 들어 어린 사람에서의 근시의 증가율의 감소에 의해 입증된 것처럼 인간에서 근시의 발생을 방지하거나 정지시킨다는 것을 인식한다. 본 개시내용은 또한 시각적으로 손상된 병아리 눈에서 축 연장 및 근시의 감소, 및 어린 레서스 원숭이에서 눈 성장 및 무스카린성 콜린성 수용체에 대한 무스카린성 길항제(예를 들어, 아트로핀 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염)의 효과를 인식한다.
- [0017] 게다가, 본 개시내용은 무스카린성 길항제(예를 들어, 아트로핀)의 전신 흡수가 때때로 바람직하지 않은 부작용으로 이어지고, 무스카린성 길항제(예를 들어, 아트로핀 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염)의 국제화된 전달이 상기 언급된 전신 노출을 감소시키거나 방지한다는 것은 인식한다.
- [0018] 추가로, 본 개시내용은 일부 액체 무스카린성 길항제(예를 들어, 아트로핀) 조성물이 무스카린성 길항제(예를 들어, 아트로핀 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염)의 안정성을 위해 비교적 더 낮은 pH 범위(예를 들어, 4.5 미만)에서 제형화된다는 것을 인식한다. 일부 개체에 대해, 더 낮은 pH 범위는 일부 경우에 불편하거나 눈에서의 통증 또는 작열감과 같은 다른 부작용을 야기하고, 이는 더 높은 pH 범위에서 무스카린성 길항제(예를 들어, 아트로핀) 조성물을 제형화함으로써 방지되거나 완화된다. 일부 개체에 대해, 더 낮은 pH는 일부 경우에 눈에서의 약물의 흡수를 감소시키는 눈물 반응을 야기하고 따라서 유효성을 감소시킨다.
- [0019] 더욱 추가로, 본 개시내용은 더 낮은 농도(예를 들어, 0.001% 내지 0.50%)에서 제형화된 일부 무스카린성 길항제(예를 들어, 아트로핀) 액체 조성물이 더 높은 농도에서 그것보다 적은 안정성 도전을 제시한다는 것을 인식한다. 어떤 특정 이론에 의해 구속되고자 바라지 않으면서, 일부 무스카린성 길항제(예를 들어, 아트로핀)가 안과학적 조성물, 예컨대 수성 용액의 안정성에 기여한다고 고려된다. 예를 들어, 무스카린성 길항제(예를 들어, 아트로핀)의 농도는 일부 실시형태에서 예컨대 완충제로서 작용하는 무스카린성 길항제와 같은 안과학적 조성물의 pH에 영향을 미친다. 더욱이, 무스카린성 길항제(예를 들어, 아트로핀)의 농도는 일부 실시형태에서 무스카린성 길항제와 안과학적 조성물의 다른 성분 사이의 상호작용에 영향을 미치고, 이는 결국 안과학적 조성물의 안정성에 영향을 미친다.
- [0020] 마지막으로, 본 개시내용은 중수소화 물이 안과학적 조성물을 안정화한다는 것을 인식한다. 일부 경우에, 이러한 중수소화 물이 안과학적 조성물 중의 활성제의 염기 촉매화된 가수분해로 일부 경우에 이어지는 더 낮은 농도의 반응성 종(예를 들어, -OD)을 포함하면서 중수소화 물은 H₂O와 비교하여 약산이다. 그러므로, 일부

경우에, 중수소화 물을 포함하는 조성물은 H_2O 를 포함하는 조성물과 비교할 때 감소된 염기 촉매화된 가수분해로 이어진다. 일부 경우에, 중수소화 물은 안과학적 조성물의 완충 능력을 추가로 낮추어, 눈에서 덜한 눈물 반사로 이어진다.

[0021] 눈의 축 연장인 근시는 많은 비율의 집단에 영향을 미친다. 근시의 진행은 일반적으로 학년기 동안이고, 눈의 성장이 완료될 때까지 진행된다. 본 개시내용은 근시의 발생을 방지하거나 정지시키기 위한 조성물 및 치료, 특히 편리한 투여가 가능하게 하고/하거나, 잠재적인 부작용을 감소시키고/시키거나, 적합한 안정성을 갖고/갖거나, 비교적 지속적인 치료 효과를 제공하는 조성물 및 치료의 중요성을 인식한다.

[0022] 안과학적 조성물

[0023] 저농도의 안과용 제제를 함유하는 안과학적 조성물이 본원에 제공된다. 일부 실시형태에서, 안과학적 조성물은 약 0.001 중량% 내지 약 0.50 중량% 또는 약 0.001 중량% 내지 약 0.10 중량%의 안과학적 장애 또는 병태의 치료를 위한 안과용 제제; 및 안과학적으로 허용 가능한 담체를 포함하고, 안과용 제제는 안과학적으로 허용 가능한 담체에 걸쳐 실질적인 균일성으로 분포된다. 일부 경우에, 안과용 제제는 무스카린성 길항제이다.

[0024] 저농도의 무스카린성 길항제를 함유하는 안과학적 조성물이 본원에 제공된다. 일부 실시형태에서, 안과학적 조성물은 약 0.001 중량% 내지 약 0.50 중량% 또는 약 0.001 중량% 내지 약 0.10 중량%의 안과학적 장애 또는 병태의 치료를 위한 무스카린성 길항제; 및 안과학적으로 허용 가능한 담체를 포함하고, 무스카린성 길항제는 안과학적으로 허용 가능한 담체에 걸쳐 실질적인 균일성으로 분포된다.

[0025] 일부 경우에, 무스카린성 길항제는 아트로핀, 황산아트로핀, 노르아트로핀, 아트로핀-N-옥사이드, 트로핀, 트로프산, 아트로핀 메토니트레이트, 디펜하이드라민, 디펜하이드리네이트, 디사이클로민, 플라복세이트, 옥시부티닌, 티오프로피움, 히오스신, 스코폴라민(L-히오스신), 하이드록시진, 이프라트로피움, 트로피카마이드, 사이클로펜톨레이트, 피렌제핀, 호마트로핀, 솔리페나신, 다리페나신, 벤즈트로핀, 메베버린, 프로사이클리딘, 아클리디늄 브로마이드, 트리헥시페니딜/벤즈헥솔, 톨테로딘, 또는 이들의 조합을 포함한다. 일부 경우에, 무스카린성 길항제는 아트로핀, 황산아트로핀, 노르아트로핀, 아트로핀-N-옥사이드, 트로핀, 트로프산, 히오스신, 스코폴라민, 트로피카마이드, 사이클로펜톨레이트, 피렌제핀, 호마트로핀, 또는 이들의 조합을 포함한다. 일부 실시형태에서, 무스카린성 길항제는 아트로핀 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 프로드럭이다. 일부 실시형태에서, 무스카린성 길항제는 황산아트로핀이다.

[0026] 일부 실시형태에서, 안과학적 조성물은 아트로핀, 황산아트로핀, 노르아트로핀, 아트로핀-N-옥사이드, 트로핀, 트로프산, 아트로핀 메토니트레이트, 디펜하이드라민, 디펜하이드리네이트, 디사이클로민, 플라복세이트, 옥시부티닌, 티오프로피움, 히오스신, 스코폴라민(L-히오스신), 하이드록시진, 이프라트로피움, 트로피카마이드, 사이클로펜톨레이트, 피렌제핀, 호마트로핀, 솔리페나신, 다리페나신, 벤즈트로핀, 메베버린, 프로사이클리딘, 아클리디늄 브로마이드, 트리헥시페니딜/벤즈헥솔, 톨테로딘, 또는 이들의 조합으로부터 선택된 무스카린성 길항제를 포함한다. 일부 경우에, 무스카린성 길항제는 아트로핀, 황산아트로핀, 노르아트로핀, 아트로핀-N-옥사이드, 트로핀, 트로프산, 히오스신, 스코폴라민, 트로피카마이드, 사이클로펜톨레이트, 피렌제핀, 또는 호마트로핀을 포함한다. 일부 실시형태에서, 무스카린성 길항제는 아트로핀 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 프로드럭이다.

[0027] 일부 실시형태에서, 안과학적 조성물은 2종 이상의 무스카린성 길항제를 포함하고, 2종 이상의 무스카린성 길항제는 아트로핀, 황산아트로핀, 노르아트로핀, 아트로핀-N-옥사이드, 트로핀, 트로프산, 아트로핀 메토니트레이트, 디펜하이드라민, 디펜하이드리네이트, 디사이클로민, 플라복세이트, 옥시부티닌, 티오프로피움, 히오스신, 스코폴라민(L-히오스신), 하이드록시진, 이프라트로피움, 트로피카마이드, 사이클로펜톨레이트, 피렌제핀, 호마트로핀, 솔리페나신, 다리페나신, 벤즈트로핀, 메베버린, 프로사이클리딘, 아클리디늄 브로마이드, 트리헥시페니딜/벤즈헥솔, 톨테로딘, 또는 이들의 조합을 포함한다. 일부 경우에, 무스카린성 길항제는 아트로핀, 황산아트로핀, 노르아트로핀, 아트로핀-N-옥사이드, 트로핀, 트로프산, 히오스신, 스코폴라민, 트로피카마이드, 사이클로펜톨레이트, 피렌제핀, 호마트로핀, 또는 임의의 이들의 조합을 포함한다. 일부 실시형태에서, 무스카린성 길항제는 아트로핀 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 프로드럭이다.

[0028] 일부 실시형태에서, 안과학적 조성물은 하나 이상의 교감신경성 효능제(sympathetic agonist)와 조합되어 하나 이상의 무스카린성 길항제를 포함한다. 일부 실시형태에서, 교감신경성 효능제는 페닐에프린 또는 하이드록시암페타민으로부터 선택된다. 일부 실시형태에서, 안과학적 조성물은 교감신경성 효능제인 페닐에프린 또는 하이드록시암페타민 중 하나 이상과 조합되어 아트로핀, 황산아트로핀, 노르아트로핀, 아트로핀-N-옥사이드, 트로핀,

트로프산, 아트로핀 메토니트레이트, 디펜하이드라민, 디펜하이드리네이트, 디사이클로민, 플라복세이트, 옥시부티닌, 티오토로피움, 히오스신, 스코폴라민(L-히오스신), 하이드록시진, 이프라트로피움, 트로피카마이드, 사이클로펜톨레이트, 피렌제핀, 호마트로핀, 솔리페나신, 다리페나신, 벤즈트로핀, 메베버린, 프로사이클리딘, 아클리디늄 브로마이드, 트리헥시페니딜/벤즈헥솔 또는 톨테로딘인 무스카린성 길항제 중 하나 이상을 포함한다.

[0029]

본 개시내용의 다른 양태에 따르면, 하나 이상의 안과용 제제를 포함하는 안과학적 조성물이 본원에 기재되어 있다. 일부 경우에, 하나 이상의 안과용 제제의 제1 안과용 제제는 무스카린성 길항제이다. 일부 경우에, 하나 이상의 안과용 제제의 제2 안과용 제제는 아플리베르셉트, 라니비주맙, 폐갑타닙, 사이클로펜톨레이트, 페닐에프린, 호마트로핀, 스코폴라민, 사이클로펜톨레이트/페닐에프린, 페닐에프린/스코폴라민, 트로피카마이드, 케토롤락/페닐에프린, 하이드록시암페타민/트로피카마이드, 시스테아민, 오크리플라스민, 미토마이신, 다피프라졸, 리도카인, 프로파라카인, 테트라카인, 베녹시네이트, 아지쓰로마이신, 바시트라신, 베시플록사신, 봉산, 클로르암페니콜, 시프로플록사신, 에리쓰로마이신, 간시클로버, 가티플록사신, 겐타마이신, 이독수리딘, 레보플록사신, 목시플록사신, 나타마이신, 노르플록사신, 오픈플록사신, 바시트라신/폴리믹신 b, 토브라마이신, 폴리믹신 b/트리메토프림, 포비돈 요오드, 트리플루리딘, 그라미시딘/네오마이신/폴리믹신 b, 설파아세타마이드 나트륨, 설피속사졸, 바시트라신/네오마이신/폴리믹신 b, 옥시테트라사이클린/폴리믹신 b, 페닐에프린/설파아세타마이드 나트륨, 비다라빈, 브롬페낙, 네파페낙, 케토롤락, 사이클로스포린, 플루르비프로펜, 수프로펜, 디클로페낙, 알카프타딘, 아젤라스틴, 베포타스틴, 크로몰린, 에메다스틴, 에피나스틴, 케토티펜, 레보카바스틴, 로독사미드, 네도크로밀, 나파졸린, 나파졸린/페니라민, 나파졸린/황산아연, 올로파타딘, 옥시메타졸린, 페미콜라스트, 페닐에프린/황산아연, 테트라하이드로졸린, 테트라하이드로졸린/황산아연, 플루오레세인, 플루오레세인/프로파라카인, 베녹시네이트/플루오레세인, 인도사이닌 그린, 트립탄 블루, 아세틸콜린, 아프라콜로니딘, 베타솔롤, 비마토프로스트, 브리모니딘, 브린졸라미드, 브리모니딘/브린졸라미드, 카르바콜, 카르테올롤, 디메카림 브로마이드, 디피베프린, 도르졸라마이드, 도르졸라마이드/티몰롤, 에코티오페이트 요오다이드, 에피네프린, 에피네프린/필로카르핀, 라타노프로스트, 레보부놀롤, 레보베타솔롤, 메티프라놀롤, 피소스티그민, 필로카르핀, 타플루프로스트, 티몰롤, 트라보프로스트, 우노프로스톤, 인공 눈물, 텍사메타손, 디플루프레드네이트, 플루오시놀론, 플루오로메톨론, 로테프레드놀, 메드리손, 프레드니솔론, 리멕솔론, 트리암시놀론, 플루오로메톨론/설파아세타마이드 나트륨, 텍사메타손/네오마이신, 텍사메타손/토브라마이신, 텍사메타손/네오마이신/폴리믹신 b, 로테프레드놀/토브라마이신, 프레드니솔론/설파아세타마이드 나트륨, 바시트라신/하이드로코티손/네오마이신/폴리믹신 b, 하이드로코티손/네오마이신/폴리믹신 b, 클로르암페니콜/하이드로코티손/폴리믹신 b, 네오마이신/폴리믹신 b/프레드니솔론, 겐타마이신/프레드니솔론, 케토롤락/페닐에프린, 디펜하이드라민, 디펜하이드리네이트, 디사이클로민, 플라복세이트, 옥시부티닌, 티오토로피움, 히오스신, 스코폴라민(L-히오스신), 하이드록시진, 이프라트로피움, 피렌제핀, 솔리페나신, 다리페나신, 벤즈트로핀, 메베버린, 프로사이클리딘, 아클리디늄 브로마이드, 트리헥시페니딜/벤즈헥솔, 톨테로딘, 아세클리딘, 또는 임의의 이들의 조합이다. 일부 실시형태에서, 안과용 제제는 아세클리딘, 트로피카마이드, 필로카르핀, 또는 이들의 조합이다.

[0030]

본 개시내용의 다른 양태에 따르면, 안과용 제제를 포함하는 안과학적 조성물이 본원에 기재되어 있고, 안과용 제제는 아플리베르셉트, 라니비주맙, 폐갑타닙, 사이클로펜톨레이트, 페닐에프린, 호마트로핀, 스코폴라민, 사이클로펜톨레이트/페닐에프린, 페닐에프린/스코폴라민, 트로피카마이드, 케토롤락/페닐에프린, 하이드록시암페타민/트로피카마이드, 시스테아민, 오크리플라스민, 미토마이신, 다피프라졸, 리도카인, 프로파라카인, 테트라카인, 베녹시네이트, 아지쓰로마이신, 바시트라신, 베시플록사신, 봉산, 클로르암페니콜, 시프로플록사신, 에리쓰로마이신, 간시클로버, 가티플록사신, 겐타마이신, 이독수리딘, 레보플록사신, 목시플록사신, 나타마이신, 노르플록사신, 오픈플록사신, 바시트라신/폴리믹신 b, 토브라마이신, 폴리믹신 b/트리메토프림, 포비돈 요오드, 트리플루리딘, 그라미시딘/네오마이신/폴리믹신 b, 설파아세타마이드 나트륨, 설피속사졸, 바시트라신/네오마이신/폴리믹신 b, 옥시테트라사이클린/폴리믹신 b, 페닐에프린/설파아세타마이드 나트륨, 비다라빈, 브롬페낙, 네파페낙, 케토롤락, 사이클로스포린, 플루르비프로펜, 수프로펜, 디클로페낙, 알카프타딘, 아젤라스틴, 베포타스틴, 크로몰린, 에메다스틴, 에피나스틴, 케토티펜, 레보카바스틴, 로독사미드, 네도크로밀, 나파졸린, 나파졸린/페니라민, 나파졸린/황산아연, 올로파타딘, 옥시메타졸린, 페미콜라스트, 페닐에프린/황산아연, 테트라하이드로졸린, 테트라하이드로졸린/황산아연, 플루오레세인, 플루오레세인/프로파라카인, 베녹시네이트/플루오레세인, 인도사이닌 그린, 트립탄 블루, 아세틸콜린, 아프라콜로니딘, 베타솔롤, 비마토프로스트, 브리모니딘, 브린졸라미드, 브리모니딘/브린졸라미드, 카르바콜, 카르테올롤, 디메카림 브로마이드, 디피베프린, 도르졸라마이드, 도르졸라마이드/티몰롤, 에코티오페이트 요오다이드, 에피네프린, 에피네프린/필로카르핀, 라타노프로스트, 레보부놀롤, 레보베타솔롤, 메티프라놀롤, 피소스티그민, 필로카르핀, 타플루프로스트, 티몰롤, 트라보프로스트, 우노프로스톤, 인공 눈물, 텍사메타손, 디플루프레드네이트, 플루오시놀론, 플루

오로메톨론, 로테프레드놀, 메드리손, 프레드니솔론, 리멕솔론, 트리암시놀론, 플루오로메톨론/설파아세타마이드 나트륨, 텍사메타손/네오마이신, 텍사메타손/토브라마이신, 텍사메타손/네오마이신/폴리믹신 b, 로테프레드놀/토브라마이신, 프레드니솔론/설파아세타마이드 나트륨, 바시트라신/하이드로코티손/네오마이신/폴리믹신 b, 하이드로코티손/네오마이신/폴리믹신 b, 클로르암페니콜/하이드로코티손/폴리믹신 b, 네오마이신/폴리믹신 b/프레드니솔론, 겐타마이신/프레드니솔론, 케토롤락/페닐에프린, 디펜하이드라민, 디펜하이드리네이트, 디사이클로민, 플라복세이트, 옥시부티닌, 티오토로피움, 히오스신, 스코폴라민(L-히오스신), 하이드록시진, 이프라트로피움, 피렌제핀, 솔리페나신, 다리페나신, 벤즈트로핀, 메베버린, 프로사이클리딘, 아클리디늄 브로마이드, 트리헥시페니딜/벤즈헥솔, 톨테로딘, 아세클리딘, 또는 임의의 이들의 조합이다. 일부 실시형태에서, 안과용 제제는 아세클리딘, 트로피카마이드, 필로카르핀, 또는 이들의 조합이다.

[0031] 일부 실시형태에서, 안과학적 조성물은 프로카인 및 베낙타진, 또는 이들의 약제학적으로 허용 가능한 염이 본질적으로 없다. 일부 실시형태에서, 안과학적 조성물은 프로카인 및 베낙타진, 또는 이들의 약제학적으로 허용 가능한 염이 실질적으로 없다. 일부 경우에, 안과학적 조성물은 검출 가능한 양의 프로카인 및 베낙타진, 또는 이들의 약제학적으로 허용 가능한 염을 갖지 않는다.

[0032] 저농도의 아트로핀 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 함유하는 안과학적 조성물이 본원에 제공된다. 일부 실시형태에서, 안과학적 조성물은 약 0.001 중량% 내지 약 0.50 중량% 또는 약 0.001 중량% 내지 약 0.10 중량%의 안과학적 장애 또는 병태의 치료를 위한 아트로핀 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염; 및 안과학적으로 허용 가능한 담체를 포함하고, 안과용 제제는 안과학적으로 허용 가능한 담체에 걸쳐 실질적인 균일성으로 분포된다.

[0033] 저농도의 아트로핀 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 프로드럭을 함유하는 안과학적 조성물이 본원에 제공된다. 일부 실시형태에서, 안과학적 조성물은 약 0.001 중량% 내지 약 0.50 중량% 또는 약 0.001 중량% 내지 약 0.10 중량%의 안과학적 장애 또는 병태의 치료를 위한 아트로핀 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 프로드럭; 및 안과학적으로 허용 가능한 담체를 포함하고, 안과용 제제는 안과학적으로 허용 가능한 담체에 걸쳐 실질적인 균일성으로 분포된다.

[0034] 일부 실시형태에서, 안과학적 장애 또는 병태는 근시, 근시 또는 근시의 진행이다.

[0035] 본 개시내용은 치료로서의 아트로핀의 임상 사용이 동공 확장으로부터의 눈부심 및 수용 소실로 인한 몽롱을 포함하는 이의 눈 부작용으로 인해 제한된다는 것을 추가로 인식한다. 어떤 특정 이론에 의해 구속되고자 바라지 않으면서, 근시 발생에 대한 아트로핀의 제한된 사용이 이의 눈 부작용을 포함하고, 공지된 안과학적 제형에 사용된 아트로핀의 농도(예를 들어, 1 중량% 또는 초과)에 기인한다는 것이 고려된다.

[0036] 본 개시내용은 낮은 농도, 특히 매우 낮은 농도(예를 들어, 약 0.001 중량% 내지 약 0.50 중량% 또는 약 0.001 중량% 내지 약 0.10 중량%)의 안과용 제제, 예컨대 무스카린성 길항제(예를 들어, 아트로핀 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염)를 함유하는 조성물의 제형에 존재하는 도전을 추가로 인식한다. 특히, 이러한 낮은 농도에서의 안과용 제제를 갖는 약제학적 조성물은 안과용 제제 함량 및/또는 분포의 면에서 용량-대-용량 균일성을 유지하는 것이 어렵다.

[0037] 본원에 기재된 안과학적 조성물의 일부 실시형태에서, 무스카린성 길항제는 약 0.001 중량% 내지 약 0.40 중량%, 약 0.001 중량% 내지 약 0.30 중량%, 약 0.001 중량% 내지 약 0.20 중량%, 약 0.001 중량% 내지 약 0.10 중량%, 약 0.001 중량% 내지 약 0.09 중량%, 약 0.001 중량% 내지 약 0.08 중량%, 약 0.001 중량% 내지 약 0.07 중량%, 약 0.001 중량% 내지 약 0.06 중량%, 약 0.001 중량% 내지 약 0.05 중량%, 약 0.001 중량% 내지 약 0.04 중량%, 약 0.001 중량% 내지 약 0.03 중량%, 약 0.001 중량% 내지 약 0.025 중량%, 약 0.001 중량% 내지 약 0.02 중량%, 약 0.001 중량% 내지 약 0.01 중량%, 약 0.001 중량% 내지 약 0.008 중량%, 또는 약 0.001 중량% 내지 약 0.005 중량% 중 하나의 농도로 안과학적 조성물에 존재한다. 본원에 기재된 안과학적 조성물의 일부 실시형태에서, 무스카린성 길항제는 약 0.001 중량% 내지 약 0.10 중량%의 농도로 안과학적 조성물에 존재한다. 본원에 기재된 안과학적 조성물의 일부 실시형태에서, 무스카린성 길항제는 아트로핀 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염이다.

[0038] 본원에 기재된 안과학적 조성물의 일부 실시형태에서, 아트로핀 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염은 약 0.001 중량% 내지 약 0.40 중량%, 약 0.001 중량% 내지 약 0.30 중량%, 약 0.001 중량% 내지 약 0.20 중량%, 약 0.001 중량% 내지 약 0.10 중량%, 약 0.001 중량% 내지 약 0.09 중량%, 약 0.001 중량% 내지 약 0.08 중량%, 약 0.001 중량% 내지 약 0.07 중량%, 약 0.001 중량% 내지 약 0.06 중량%, 약 0.001 중량% 내지 약 0.05 중량%

량%, 약 0.001 중량% 내지 약 0.04 중량%, 약 0.001 중량% 내지 약 0.03 중량%, 약 0.001 중량% 내지 약 0.025 중량%, 약 0.001 중량% 내지 약 0.02 중량%, 약 0.001 중량% 내지 약 0.01 중량%, 약 0.001 중량% 내지 약 0.008 중량%, 또는 약 0.001 중량% 내지 약 0.005 중량% 중 하나의 농도로 안과학적 조성물에 존재한다. 본원에 기재된 안과학적 조성물의 일부 실시형태에서, 아트로핀 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염은 약 0.001 중량% 내지 약 0.10 중량%의 농도로 안과학적 조성물에 존재한다.

[0039] 본원에 기재된 안과학적 조성물의 일부 실시형태에서, 무스카린성 길항제는 약 0.001 mg/g 내지 약 0.40 mg/g, 약 0.001 mg/g 내지 약 0.30 mg/g, 약 0.001 mg/g 내지 약 0.20 mg/g, 약 0.001 mg/g 내지 약 0.10 mg/g, 약 0.001 mg/g 내지 약 0.09 mg/g, 약 0.01 mg/g 내지 약 0.40 mg/g, 약 0.01 mg/g 내지 약 0.30 mg/g, 약 0.01 mg/g 내지 약 0.20 mg/g, 약 0.01 mg/g 내지 약 0.10 mg/g, 약 0.01 mg/g 내지 약 0.09 mg/g, 약 0.01 mg/g 내지 약 0.08 mg/g, 약 0.01 mg/g 내지 약 0.07 mg/g, 약 0.01 mg/g 내지 약 0.06 mg/g, 약 0.01 mg/g 내지 약 0.05 mg/g, 약 0.01 mg/g 내지 약 0.04 mg/g, 약 0.01 mg/g 내지 약 0.03 mg/g, 약 0.01 mg/g 내지 약 0.025 mg/g, 약 0.01 mg/g 내지 약 0.02 mg/g, 약 0.01 mg/g 내지 약 0.1 mg/g, 약 0.01 mg/g 내지 약 0.25 mg/g, 약 0.01 mg/g 내지 약 0.5 mg/g, 약 0.01 mg/g 내지 약 0.75 mg/g, 약 0.01 mg/g 내지 약 1.0 mg/g 중 하나의 농도로 안과학적 조성물에 존재한다. 본원에 기재된 안과학적 조성물의 일부 실시형태에서, 무스카린성 길항제는 약 0.01 mg/g 내지 약 0.5 mg/g의 농도로 안과학적 조성물에 존재한다.

[0040] 본원에 기재된 안과학적 조성물의 일부 실시형태에서, 아트로핀 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염은 약 0.001 mg/g 내지 약 0.40 mg/g, 약 0.001 mg/g 내지 약 0.30 mg/g, 약 0.001 mg/g 내지 약 0.20 mg/g, 약 0.001 mg/g 내지 약 0.10 mg/g, 약 0.001 mg/g 내지 약 0.09 mg/g, 약 0.01 mg/g 내지 약 0.40 mg/g, 약 0.01 mg/g 내지 약 0.30 mg/g, 약 0.01 mg/g 내지 약 0.20 mg/g, 약 0.01 mg/g 내지 약 0.10 mg/g, 약 0.01 mg/g 내지 약 0.09 mg/g, 약 0.01 mg/g 내지 약 0.08 mg/g, 약 0.01 mg/g 내지 약 0.07 mg/g, 약 0.01 mg/g 내지 약 0.06 mg/g, 약 0.01 mg/g 내지 약 0.05 mg/g, 약 0.01 mg/g 내지 약 0.04 mg/g, 약 0.01 mg/g 내지 약 0.03 mg/g, 약 0.01 mg/g 내지 약 0.025 mg/g, 약 0.01 mg/g 내지 약 0.02 mg/g, 약 0.01 mg/g 내지 약 0.1 mg/g, 약 0.01 mg/g 내지 약 0.25 mg/g, 약 0.01 mg/g 내지 약 0.5 mg/g, 약 0.01 mg/g 내지 약 0.75 mg/g, 약 0.01 mg/g 내지 약 1.0 mg/g 중 하나의 농도로 안과학적 조성물에 존재한다. 본원에 기재된 안과학적 조성물의 일부 실시형태에서, 아트로핀 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염은 약 0.01 mg/g 내지 약 0.5 mg/g의 농도로 안과학적 조성물에 존재한다.

[0041] 본원에 기재된 안과학적 조성물의 일부 실시형태에서, 무스카린성 길항제는 0.0001 mg 내지 약 0.040 mg, 약 0.0001 mg 내지 약 0.030 mg, 약 0.0001 mg 내지 약 0.020 mg, 약 0.0001 mg 내지 약 0.010 mg, 약 0.0001 mg 내지 약 0.009 mg, 약 0.001 mg 내지 약 0.040 mg, 약 0.001 mg 내지 약 0.030 mg, 약 0.001 mg 내지 약 0.020 mg, 약 0.001 mg 내지 약 0.010 mg, 약 0.001 mg 내지 약 0.009 mg, 약 0.001 mg 내지 약 0.008 mg, 약 0.001 mg 내지 약 0.007 mg, 약 0.001 mg 내지 약 0.006 mg, 약 0.001 mg 내지 약 0.005 mg, 약 0.001 mg 내지 약 0.004 mg, 약 0.001 mg 내지 약 0.003 mg, 약 0.001 mg 내지 약 0.0025 mg, 약 0.001 mg 내지 약 0.002 mg, 약 0.001 mg 내지 약 0.01 mg, 약 0.001 mg 내지 약 0.025 mg, 약 0.001 mg 내지 약 0.05 mg, 약 0.001 mg 내지 약 0.075 mg, 약 0.001 mg 내지 약 1.0 mg 중 하나의 농도로 안과학적 조성물에 존재한다. 본원에 기재된 안과학적 조성물의 일부 실시형태에서, 무스카린성 길항제는 약 0.0003 mg 내지 약 0.025 mg 또는 0.001 mg 내지 약 0.05 mg의 농도로 안과학적 조성물에 존재한다.

[0042] 본원에 기재된 안과학적 조성물의 일부 실시형태에서, 아트로핀 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염은 약 0.0001 mg 내지 약 0.040 mg, 약 0.0001 mg 내지 약 0.030 mg, 약 0.0001 mg 내지 약 0.020 mg, 약 0.0001 mg 내지 약 0.010 mg, 약 0.0001 mg 내지 약 0.009 mg, 약 0.001 mg 내지 약 0.040 mg, 약 0.001 mg 내지 약 0.030 mg, 약 0.001 mg 내지 약 0.020 mg, 약 0.001 mg 내지 약 0.010 mg, 약 0.001 mg 내지 약 0.009 mg, 약 0.001 mg 내지 약 0.008 mg, 약 0.001 mg 내지 약 0.007 mg, 약 0.001 mg 내지 약 0.006 mg, 약 0.001 mg 내지 약 0.005 mg, 약 0.001 mg 내지 약 0.004 mg, 약 0.001 mg 내지 약 0.003 mg, 약 0.001 mg 내지 약 0.0025 mg, 약 0.001 mg 내지 약 0.002 mg, 약 0.001 mg 내지 약 0.01 mg, 약 0.001 mg 내지 약 0.025 mg, 약 0.001 mg 내지 약 0.05 mg, 약 0.001 mg 내지 약 0.075 mg, 약 0.001 mg 내지 약 1.0 mg 중 하나의 농도로 안과학적 조성물에 존재한다. 본원에 기재된 안과학적 조성물의 일부 실시형태에서, 아트로핀 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염은 약 0.0003 mg 내지 약 0.025 mg 또는 0.001 mg 내지 약 0.05 mg의 농도로 안과학적 조성물에 존재한다.

[0043] 일부 양태에서, 중수소화 물 중에 제형화된 무스카린성 길항제(예를 들어, 아트로핀)의 제형 또는 용액이 본원에 기재되어 있다. 일부 양태에서, 중수소화 물 중에 제형화된 무스카린성 길항제(예를 들어, 아트로핀)의 제형

또는 용액은 산성 pH에 의해, 및 안과용 제제에 대하여 적어도 80%의 효력으로 상이한 온도에서, 상이한 상대 습도에서 안정하다. 추가 양태에서, 중수소화 물 중에 제형화된 무스카린성 길항제(예를 들어, 아트로핀)의 제형 또는 용액은 낮아진 완충 능력을 갖는다. 이러한 경우에, 눈에 투여될 때 안과학적 제형 또는 용액의 낮아진 완충 능력은 안과학적 제형 또는 용액이 H₂O 중에 제형화된 동등한 안과학적 제형 또는 용액과 비교하여 더 빠른 속도로 생리학적 pH에 도달하게 한다.

[0044] 일부 양태에서, 용량-대-용량 변동을 갖지 않는 저농도에서의 무스카린성 길항제(예를 들어, 아트로핀)의 제형이 본원에 기재되어 있다. 일부 양태에서, 산성 pH에 의해, 및 안과용 제제에 대하여 적어도 80%의 효력으로 상이한 온도에서, 상이한 상대 습도에서 안정한 저농도에서의 무스카린성 길항제(예를 들어, 아트로핀)의 제형이 본원에 기재되어 있다.

[0045] 다른 양태에서, 본원에 기재된 것은 안과학적 겔 또는 안과학적 연고로서 안과학적 조성물을 제형화하는 것을 포함한다. 예를 들어, 본원에 기재된 일부 안과학적 겔 또는 안과학적 연고는 원하는 용량-대-용량 균일성, 감소된 또는 제한된 전신 노출, 또는 이들의 조합을 허용한다.

[0046] 일부 실시형태에서, 보존제가 실질적으로 없는 안과학적 조성물이 본원에 기재되어 있다. 일부 경우에, 조성물은 벤잘코늄 클로라이드 보존제가 실질적으로 없다. 일부 경우에, 상기 조성물은 검출 가능한 양의 벤잘코늄 클로라이드 보존제를 갖지 않는다. 일부 경우에, 상기 조성물은 검출 가능한 양의 벤잘코늄 클로라이드를 갖지 않는다. 일부 경우에, 상기 조성물은 세트리모늄, 과불산나트륨, 안정화된 옥시클로로 착체, SofZia, 폴리쿼터늄-1, 클로로부타놀, 에데타이트 이나트륨, 폴리헥사메틸렌 비구아나이드, 또는 이들의 조합으로부터 선택된 보존제가 실질적으로 없다. 일부 경우에, 상기 조성물은 검출 가능한 양의 보존제를 갖지 않는다. 일부 경우에, 상기 조성물은 임의의 보존제가 실질적으로 없다.

[0047] 일부 실시형태에서, 안과학적 조성물은 하나 이상의 인산나트륨 완충액을 포함한다. 일부 경우에, 하나 이상의 인산나트륨 완충액의 인산나트륨은 무수 인산일나트륨이다. 일부 경우에, 하나 이상의 인산나트륨 완충액의 인산나트륨은 무수 인산나트륨이다. 인산나트륨의 농도는, 일부 실시형태에서, 상기 조성물의 중량 기준으로 약 0.001% 내지 약 0.20%, 약 0.004% 내지 약 0.20%, 약 0.005% 내지 약 0.20%, 약 0.010% 내지 약 0.20%, 약 0.015% 내지 약 0.20%, 약 0.020% 내지 약 0.20%, 약 0.025% 내지 약 0.20%, 약 0.030% 내지 약 0.20%, 약 0.035% 내지 약 0.20%, 약 0.040% 내지 약 0.20%, 또는 약 0.045% 내지 약 0.20%이다. 일부 실시형태에서, 인산나트륨은 상기 조성물의 중량 기준으로 약 0.01% 내지 약 2.0%, 약 0.04% 내지 약 2.0%, 약 0.05% 내지 약 2.0%, 약 0.010% 내지 약 2.0%, 약 0.015% 내지 약 2.0%, 약 0.020% 내지 약 2.0%, 약 0.025% 내지 약 2.0%, 약 0.030% 내지 약 2.0%, 약 0.035% 내지 약 2.0%, 약 0.040% 내지 약 2.0%, 또는 약 0.045% 내지 약 2.0%이다. 일부 경우에, 인산나트륨은 상기 조성물의 중량 기준으로 적어도 또는 약 0.001%, 0.002%, 0.003%, 0.004%, 0.005%, 0.006%, 0.007%, 0.008%, 0.009%, 0.010%, 0.020%, 0.030%, 0.040%, 0.050%, 0.060%, 0.070%, 0.080%, 0.090%, 0.10%, 0.20%, 0.30%, 0.40%, 0.50%, 0.60%, 0.70%, 0.80%, 0.90%, 1.0%, 2.0%, 3.0%, 4.0%, 또는 4.0% 초과 농도로 안과학적 조성물에 존재한다.

[0048] 일부 실시형태에서, EDTA를 포함하는 안과학적 조성물이 본원에 기재되어 있다. 일부 실시형태에서, EDTA는 약 0.001%, 0.005%, 0.010%, 0.015%, 0.020%, 0.025%, 0.030%, 0.035%, 0.040%, 0.045%, 0.050%, 0.055%, 0.060%, 0.065%, 0.070%, 0.075%, 0.080%, 0.085%, 0.090%, 0.095%, 0.1%, 0.2%, 0.3%, 0.4%, 0.5%, 0.6%, 0.7%, 0.8%, 0.9%, 1.0%, 1.5%, 2.0%, 2.5%, 또는 3.0%로 상기 조성물에 존재한다. 일부 실시형태에서, EDTA는 약 0.01% 내지 약 0.05%, 약 0.01% 내지 약 0.04%, 약 0.01% 내지 약 0.03%, 약 0.01% 내지 약 0.025%, 약 0.01% 내지 약 0.02%, 약 0.001% 내지 약 0.01%, 약 0.001% 내지 약 0.008%, 또는 약 0.001% 내지 약 0.005%로 상기 조성물에 존재한다. 일부 경우에, 백분율은 중량 백분율이다.

[0049] 일부 실시형태에서, 물(H₂O) 대 중수소화 물(D₂O)의 변동 비를 포함하는 안과학적 조성물이 본원에 기재되어 있다. 일부 경우에, 물 대 중수소화 물의 비는 약 99:1 내지 약 1:99의 범위이다. 일부 경우에, 물 대 중수소화 물의 비는 약 99:1 내지 약 5:95, 약 99:1 내지 약 10:90, 약 99:1 내지 약 20:80, 약 99:1 내지 약 30:70, 약 99:1 내지 약 40:60, 약 99:1 내지 약 50:50, 약 99:1 내지 약 60:40, 약 99:1 내지 약 70:30, 약 99:1 내지 약 80:20, 또는 약 99:1 내지 약 90:10의 범위이다. 일부 경우에, 물 대 중수소화 물의 비는 약 5:95 내지 약 1:99, 약 10:90 내지 약 1:99, 약 20:80 내지 약 1:99, 약 30:70 내지 약 1:99, 약 40:60 내지 약 1:99, 약 50:50 내지 약 1:99, 약 60:40 내지 약 1:99, 약 70:30 내지 약 1:99, 약 80:20 내지 약 1:99, 또는 약 90:10 내지 약 1:99의 범위이다. 일부 경우에, 물 대 중수소화 물의 비는 약 99:1, 약 98:2, 약 97:3, 약 96:4, 약 95:5, 약 94:6, 약 93:7, 약 92:8, 약 91:9, 약 90:10, 약 89:11, 약 88:12, 약 87:13, 약 86:14, 약 85:15,

약 84:16, 약 83:17, 약 82:18, 약 81:19, 약 80:20, 약 79:21, 약 78:22, 약 77:23, 약 76:24, 약 75:25, 약 74:26, 약 73:27, 약 72:28, 약 71:29, 약 70:30, 약 69:31, 약 68:32, 약 67:33, 약 66:34, 약 65:35, 약 64:36, 약 63:37, 약 62:38, 약 61:39, 약 60:40, 약 59:41, 약 58:42, 약 57:43, 약 56:44, 약 55:45, 약 54:46, 약 53:47, 약 52:48, 약 51:49, 약 50:50, 약 49:51, 약 48:52, 약 47:53, 약 46:54, 약 45:55, 약 44:56, 약 43:57, 약 42:58, 약 41:59, 약 40:60, 약 39:61, 약 38:62, 약 37:63, 약 36:64, 약 35:65, 약 34:66, 약 33:67, 약 32:68, 약 31:69, 약 30:70, 약 29:71, 약 28:72, 약 27:73, 약 26:74, 약 25:75, 약 24:76, 약 23:77, 약 22:78, 약 21:79, 약 20:80, 약 19:81, 약 18:82, 약 17:83, 약 16:84, 약 15:85, 약 14:86, 약 13:87, 약 12:88, 약 11:89, 약 10:90, 약 9:91, 약 8:92, 약 7:93, 약 6:94, 약 5:95, 약 4:96, 약 3:97, 약 2:98, 또는 약 1:99이다.

[0050] 안과학적 용액 조성물

[0051] 소정의 실시형태에서, 수성 용액으로서 제형화된 안과학적 조성물이 본원에 개시되어 있다. 일부 실시형태에서, 안과학적 조성물은 약 0.001 중량% 내지 약 0.50 중량% 또는 약 0.001 중량% 내지 약 0.10 중량%의 무스카린성 길항제 및 중수소화 물을 포함한다. 본원에 사용된 것과 같이, 중수소화 물은 D₂O, DHO, 중수, 및/또는 산화중수소를 지칭한다. DHO는 H₂O와 D₂O의 혼합물을 포함한다.

[0052] 일부 실시형태에서, 상기 조성물은 저장 조건 하에 연장된 시간 기간 동안 안과용 제제(예를 들어, 무스카린성 길항제)의 적어도 약 80%를 포함한다. 일부 실시형태에서, 상기 조성물은 저장 조건 하에 연장된 시간 기간 동안 안과용 제제(예를 들어, 무스카린성 길항제)의 적어도 약 80%를 포함한다. 일부 실시형태에서, 상기 조성물은 저장 조건 하에 연장된 시간 기간 동안 안과용 제제(예를 들어, 무스카린성 길항제)의 적어도 약 81%를 포함한다. 일부 실시형태에서, 상기 조성물은 저장 조건 하에 연장된 시간 기간 동안 안과용 제제(예를 들어, 무스카린성 길항제)의 적어도 약 82%를 포함한다. 일부 실시형태에서, 상기 조성물은 저장 조건 하에 연장된 시간 기간 동안 안과용 제제(예를 들어, 무스카린성 길항제)의 적어도 약 83%를 포함한다. 일부 실시형태에서, 상기 조성물은 저장 조건 하에 연장된 시간 기간 동안 안과용 제제(예를 들어, 무스카린성 길항제)의 적어도 약 84%를 포함한다. 일부 실시형태에서, 상기 조성물은 저장 조건 하에 연장된 시간 기간 동안 안과용 제제(예를 들어, 무스카린성 길항제)의 적어도 약 85%를 포함한다. 일부 실시형태에서, 상기 조성물은 저장 조건 하에 연장된 시간 기간 동안 안과용 제제(예를 들어, 무스카린성 길항제)의 적어도 약 86%를 포함한다. 일부 실시형태에서, 상기 조성물은 저장 조건 하에 연장된 시간 기간 동안 안과용 제제(예를 들어, 무스카린성 길항제)의 적어도 약 87%를 포함한다. 일부 실시형태에서, 상기 조성물은 저장 조건 하에 연장된 시간 기간 동안 안과용 제제(예를 들어, 무스카린성 길항제)의 적어도 약 88%를 포함한다. 일부 실시형태에서, 상기 조성물은 저장 조건 하에 연장된 시간 기간 동안 안과용 제제(예를 들어, 무스카린성 길항제)의 적어도 약 89%를 포함한다. 일부 실시형태에서, 상기 조성물은 저장 조건 하에 연장된 시간 기간 동안 안과용 제제(예를 들어, 무스카린성 길항제)의 적어도 약 90%를 포함한다. 일부 실시형태에서, 상기 조성물은 저장 조건 하에 연장된 시간 기간 동안 안과용 제제(예를 들어, 무스카린성 길항제)의 적어도 약 91%를 포함한다. 일부 실시형태에서, 상기 조성물은 저장 조건 하에 연장된 시간 기간 동안 안과용 제제(예를 들어, 무스카린성 길항제)의 적어도 약 92%를 포함한다. 일부 실시형태에서, 상기 조성물은 저장 조건 하에 연장된 시간 기간 동안 안과용 제제(예를 들어, 무스카린성 길항제)의 적어도 약 93%를 포함한다. 일부 실시형태에서, 상기 조성물은 저장 조건 하에 연장된 시간 기간 동안 안과용 제제(예를 들어, 무스카린성 길항제)의 적어도 약 94%를 포함한다. 일부 실시형태에서, 상기 조성물은 저장 조건 하에 연장된 시간 기간 동안 안과용 제제(예를 들어, 무스카린성 길항제)의 적어도 약 95%를 포함한다. 일부 실시형태에서, 상기 조성물은 저장 조건 하에 연장된 시간 기간 동안 안과용 제제(예를 들어, 무스카린성 길항제)의 적어도 약 96%를 포함한다. 일부 실시형태에서, 상기 조성물은 저장 조건 하에 연장된 시간 기간 동안 안과용 제제(예를 들어, 무스카린성 길항제)의 적어도 약 97%를 포함한다. 일부 실시형태에서, 상기 조성물은 저장 조건 하에 연장된 시간 기간 동안 안과용 제제(예를 들어, 무스카린성 길항제)의 적어도 약 98%를 포함한다. 일부 실시형태에서, 상기 조성물은 저장 조건 하에 연장된 시간 기간 동안 안과용 제제(예를 들어, 무스카린성 길항제)의 적어도 약 99%를 포함한다. 일부 실시형태에서, 안과용 제제(예를 들어, 무스카린성 길항제)의 농도는 저장 조건 하에 연장된 시간 기간 후 초기 농도에 기초한다.

[0053] 일부 실시형태에서, 상기 조성물은 저장 조건 하에 연장된 시간 기간 후 적어도 약 80%의 효력을 갖는다. 일부 실시형태에서, 상기 조성물은 저장 조건 하에 연장된 시간 기간 후 적어도 약 81%의 효력을 갖는다. 일부 실시형태에서, 상기 조성물은 저장 조건 하에 연장된 시간 기간 후 적어도 약 82%의 효력을 갖는다. 일부 실시형태에서, 상기 조성물은 저장 조건 하에 연장된 시간 기간 후 적어도 약 83%의 효력을 갖는다. 일부 실시형태에서, 상기 조성물은 저장 조건 하에 연장된 시간 기간 후 적어도 약 84%의 효력을 갖는다. 일부 실시형태에서, 상기

조성물은 저장 조건 하에 연장된 시간 기간 후 적어도 약 85%의 효력을 갖는다. 일부 실시형태에서, 상기 조성물은 저장 조건 하에 연장된 시간 기간 후 적어도 약 86%의 효력을 갖는다. 일부 실시형태에서, 상기 조성물은 저장 조건 하에 연장된 시간 기간 후 적어도 약 87%의 효력을 갖는다. 일부 실시형태에서, 상기 조성물은 저장 조건 하에 연장된 시간 기간 후 적어도 약 88%의 효력을 갖는다. 일부 실시형태에서, 상기 조성물은 저장 조건 하에 연장된 시간 기간 후 적어도 약 89%의 효력을 갖는다. 일부 실시형태에서, 상기 조성물은 저장 조건 하에 연장된 시간 기간 후 적어도 90%의 효력을 갖는다. 일부 실시형태에서, 상기 조성물은 저장 조건 하에 연장된 시간 기간 후 적어도 91%의 효력을 갖는다. 일부 실시형태에서, 상기 조성물은 저장 조건 하에 연장된 시간 기간 후 적어도 92%의 효력을 갖는다. 일부 실시형태에서, 상기 조성물은 저장 조건 하에 연장된 시간 기간 후 적어도 93%의 효력을 갖는다. 일부 실시형태에서, 상기 조성물은 저장 조건 하에 연장된 시간 기간 후 적어도 94%의 효력을 갖는다. 일부 실시형태에서, 상기 조성물은 저장 조건 하에 연장된 시간 기간 후 적어도 95%의 효력을 갖는다. 일부 실시형태에서, 상기 조성물은 저장 조건 하에 연장된 시간 기간 후 적어도 96%의 효력을 갖는다. 일부 실시형태에서, 상기 조성물은 저장 조건 하에 연장된 시간 기간 후 적어도 97%의 효력을 갖는다. 일부 실시형태에서, 상기 조성물은 저장 조건 하에 연장된 시간 기간 후 적어도 98%의 효력을 갖는다. 일부 실시형태에서, 상기 조성물은 저장 조건 하에 연장된 시간 기간 후 적어도 99%의 효력을 갖는다.

[0054] 일부 실시형태에서, 연장된 시간 기간은 적어도 1주이다. 일부 실시형태에서, 연장된 시간 기간은 적어도 2주이다. 일부 실시형태에서, 연장된 시간 기간은 적어도 3주이다. 일부 실시형태에서, 연장된 시간 기간은 적어도 1개월이다. 일부 실시형태에서, 연장된 시간 기간은 적어도 2개월이다. 일부 실시형태에서, 연장된 시간 기간은 적어도 3개월이다. 일부 실시형태에서, 연장된 시간 기간은 적어도 4개월이다. 일부 실시형태에서, 연장된 시간 기간은 적어도 5개월이다. 일부 실시형태에서, 연장된 시간 기간은 적어도 6개월이다. 일부 실시형태에서, 연장된 시간 기간은 적어도 7개월이다. 일부 실시형태에서, 연장된 시간 기간은 적어도 8개월이다. 일부 실시형태에서, 연장된 시간 기간은 적어도 9개월이다. 일부 실시형태에서, 연장된 시간 기간은 적어도 10개월이다. 일부 실시형태에서, 연장된 시간 기간은 적어도 11개월이다. 일부 실시형태에서, 연장된 시간 기간은 적어도 12개월(즉, 1년)이다. 일부 실시형태에서, 연장된 시간 기간은 적어도 18개월(즉, 1.5년)이다. 일부 실시형태에서, 연장된 시간 기간은 적어도 24개월(즉, 2년)이다. 일부 실시형태에서, 연장된 시간 기간은 적어도 36개월(즉, 3년)이다. 일부 실시형태에서, 연장된 시간 기간은 적어도 3년이다. 일부 실시형태에서, 연장된 시간 기간은 적어도 5년, 또는 이것 초과이다.

[0055] 일부 실시형태에서, 저장 조건의 온도는 약 20℃ 내지 약 70℃이다. 일부 실시형태에서, 저장 조건의 온도는 약 25℃ 내지 약 65℃, 약 30℃ 내지 약 60℃, 약 35℃ 내지 약 55℃, 또는 약 40℃ 내지 약 50℃이다. 일부 실시형태에서, 저장 조건의 온도는 약 0℃ 내지 약 30℃, 2℃ 내지 약 10℃, 또는 약 16℃ 내지 약 26℃이다. 일부 실시형태에서, 저장 조건의 온도는 약 25℃이다. 일부 실시형태에서, 저장 조건의 온도는 약 40℃이다. 일부 실시형태에서, 저장 조건의 온도는 약 60℃이다.

[0056] 일부 실시형태에서, 저장 조건의 상대 습도는 약 50% 내지 약 80%, 또는 약 60% 내지 약 75%이다. 일부 실시형태에서, 저장 조건의 상대 습도는 약 60%이다. 일부 실시형태에서, 저장 조건의 상대 습도는 약 75%이다.

[0057] 일부 실시형태에서, 상기 조성물은 H₂O의 60% 미만을 포함한다. 일부 실시형태에서, 상기 조성물은 H₂O의 55% 미만을 포함한다. 일부 실시형태에서, 상기 조성물은 H₂O의 50% 미만을 포함한다. 일부 실시형태에서, 상기 조성물은 H₂O의 45% 미만을 포함한다. 일부 실시형태에서, 상기 조성물은 H₂O의 40% 미만을 포함한다. 일부 실시형태에서, 상기 조성물은 H₂O의 35% 미만을 포함한다. 일부 실시형태에서, 상기 조성물은 H₂O의 30% 미만을 포함한다. 일부 실시형태에서, 상기 조성물은 H₂O의 25% 미만을 포함한다. 일부 실시형태에서, 상기 조성물은 H₂O의 20% 미만을 포함한다. 일부 실시형태에서, 상기 조성물은 H₂O의 15% 미만을 포함한다. 일부 실시형태에서, 상기 조성물은 H₂O의 10% 미만을 포함한다.

[0058] 일부 실시형태에서, 상기 조성물은 H_2O 의 의 5% 미만 내지 H_2O 의 0%를 포함한다. 일부 실시형태에서, 상기 조성물은 H_2O 의 5% 미만을 포함한다. 일부 실시형태에서, 상기 조성물은 H_2O 의 4.5% 미만을 포함한다. 일부 실시형태에서, 상기 조성물은 H_2O 의 4% 미만을 포함한다. 일부 실시형태에서, 상기 조성물은 H_2O 의 3.5% 미만을 포함한다. 일부 실시형태에서, 상기 조성물은 H_2O 의 3% 미만을 포함한다. 일부 실시형태에서, 상기 조성물은 H_2O 의 2.5% 미만을 포함한다. 일부 실시형태에서, 상기 조성물은 H_2O 의 2% 미만을 포함한다. 일부 실시형태에서,

상기 조성물은 H₂O의 1.5% 미만을 포함한다. 일부 실시형태에서, 상기 조성물은 H₂O의 1% 미만을 포함한다. 일부 실시형태에서, 상기 조성물은 H₂O의 0.5% 미만을 포함한다. 일부 실시형태에서, 상기 조성물은 H₂O의 0.4% 미만을 포함한다. 일부 실시형태에서, 상기 조성물은 H₂O의 0.3% 미만을 포함한다. 일부 실시형태에서, 상기 조성물은 H₂O의 0.2% 미만을 포함한다. 일부 실시형태에서, 상기 조성물은 H₂O의 0.1% 미만을 포함한다. 일부 실시형태에서, 상기 조성물은 H₂O의 0%를 포함한다.

[illegible]

[0060] 일부 실시형태에서, 상기 조성물은 예를 들어 약 25℃에서 측정될 때 약 4 내지 약 8, 약 4.2 내지 약 7.9, 약 4.5 내지 약 7.8, 약 5 내지 약 7.5, 약 5.5 내지 약 7, 약 5.3 내지 약 6.5, 약 5.4 내지 약 6.4, 약 5.6 내지 약 6.5, 또는 약 5.9 내지 6.0의 pD를 갖는다. 일부 실시형태에서, 상기 조성물은 예를 들어 약 40℃에서 측정될 때 약 4 내지 약 8, 약 4.2 내지 약 7.9, 약 4.5 내지 약 7.8, 약 5 내지 약 7.5, 약 5.5 내지 약 7, 약 5.3 내지 약 6.5, 약 5.4 내지 약 6.4, 약 5.6 내지 약 6.5, 또는 약 5.9 내지 6.0의 pD를 갖는다. 일부 실시형태에서, 상기 조성물은 약 8.0의 pD를 갖는다. 일부 실시형태에서, 상기 조성물은 약 7.9의 pD를 갖는다. 일부 실시형태에서, 상기 조성물은 약 7.8의 pD를 갖는다. 일부 실시형태에서, 상기 조성물은 약 7.7의 pD를 갖는다. 일부 실시형태에서, 상기 조성물은 약 7.6의 pD를 갖는다. 일부 실시형태에서, 상기 조성물은 약 7.5 미만의 pD를 갖는다. 일부 실시형태에서, 상기 조성물은 약 7.4 미만의 pD를 갖는다. 일부 실시형태에서, 상기 조성물은 약 7.3 미만의 pD를 갖는다. 일부 실시형태에서, 상기 조성물은 약 7.2 미만의 pD를 갖는다. 일부 실시형태에서, 상기 조성물은 약 7.1 미만의 pD를 갖는다. 일부 실시형태에서, 상기 조성물은 약 7 미만의 pD를 갖는다. 일부 실시형태에서, 상기 조성물은 약 6.9 미만의 pD를 갖는다. 일부 실시형태에서, 상기 조성물은 약 6.8 미만의 pD를 갖는다. 일부 실시형태에서, 상기 조성물은 약 6.7 미만의 pD를 갖는다. 일부 실시형태에서, 상기 조성물은 약 6.6 미만의 pD를 갖는다. 일부 실시형태에서, 상기 조성물은 약 6.5 미만의 pD를 갖는다. 일부 실시형태에서, 상기 조성물은 약 6.4 미만의 pD를 갖는다. 일부 실시형태에서, 상기 조성물은 약 6.3 미만의 pD를 갖는다.

갖는다. 일부 실시형태에서, 상기 조성물은 약 6.2 미만의 pD를 갖는다. 일부 실시형태에서, 상기 조성물은 약 6.1 미만의 pD를 갖는다. 일부 실시형태에서, 상기 조성물은 약 6 미만의 pD를 갖는다. 일부 실시형태에서, 상기 조성물은 약 5.9 미만의 pD를 갖는다. 일부 실시형태에서, 상기 조성물은 약 5.8 미만의 pD를 갖는다. 일부 실시형태에서, 상기 조성물은 약 5.7 미만의 pD를 갖는다. 일부 실시형태에서, 상기 조성물은 약 5.6 미만의 pD를 갖는다. 일부 실시형태에서, 상기 조성물은 약 5.5 미만의 pD를 갖는다. 일부 실시형태에서, 상기 조성물은 약 5.4 미만의 pD를 갖는다. 일부 실시형태에서, 상기 조성물은 약 5.3 미만의 pD를 갖는다. 일부 실시형태에서, 상기 조성물은 약 5.2 미만의 pD를 갖는다. 일부 실시형태에서, 상기 조성물은 약 5.1 미만의 pD를 갖는다. 일부 실시형태에서, 상기 조성물은 약 5 미만의 pD를 갖는다. 일부 실시형태에서, 상기 조성물은 약 4.9 미만의 pD를 갖는다. 일부 실시형태에서, 상기 조성물은 약 4.8 미만의 pD를 갖는다. 일부 실시형태에서, 상기 조성물은 약 4.7 미만의 pD를 갖는다. 일부 실시형태에서, 상기 조성물은 약 4.6 미만의 pD를 갖는다. 일부 실시형태에서, 상기 조성물은 약 4.5 미만의 pD를 갖는다. 일부 실시형태에서, 상기 조성물은 약 4.4 미만의 pD를 갖는다. 일부 실시형태에서, 상기 조성물은 약 4.3 미만의 pD를 갖는다. 일부 실시형태에서, 상기 조성물은 약 4.2 미만의 pD를 갖는다. 일부 실시형태에서, 상기 조성물은 약 4.1 미만의 pD를 갖는다. 일부 실시형태에서, 상기 조성물은 약 4 미만의 pD를 갖는다.

[0061] 일부 실시형태에서, 중수소화 물을 포함하는 조성물은 H_2O 를 포함하는 동등한 조성물보다 저하된 완충 능력을 갖는다. 본원에 어딘가 기재된 것과 같이, 일부 실시형태에서, 저하된 완충 능력은 중수소화 물을 포함하는 조성물이 H_2O 를 포함하는 조성물보다 빠른 속도로 생리학적 pH로 정규화되게 한다. 일부 실시형태에서, 저하된 완충 능력은 상기 조성물이 H_2O 를 포함하는 동등한 조성물보다 적은 논문 반사를 유도하게 한다.

[0062] 일부 경우에, 중수소화 물을 포함하는 조성물은 무스카린성 길항제(예를 들어, 아트로핀)를 안정화시킨다. 일부 실시형태에서, 이는 동등한 순수한 수성 시스템 중의 반응성 종(예를 들어, $-OH$)의 농도와 비교하여 D_2O /수성 시스템 중의 반응성 종(예를 들어, $-OD$)의 더 낮은 농도로 인한다. 일부 경우에, 염기 촉매화된 가수분해는 아트로핀으로부터의 트로핀 분해제의 존재로 이어진다. 일부 경우에, 트로핀 분해제 형성을 야기하는 반응성 종의 더 낮은 농도에 의해, 아트로핀 용액은 동등한 순수한 수성 시스템과 비교하여 D_2O /수성 시스템에서 더 안정하다. 일부 실시형태에서, 중수소화 물에 의해 제형화된 안과학적 조성물은 H_2O 에 의해 제형화된 안과학적 조성물에 비해 더 안정한 안과학적 조성물이 가능하게 한다.

[0063] 일부 실시형태에서, 상기 조성물은 저장 조건 하에 연장된 시간 기간 후 안과용 제제의 농도에 기초하여 주요 분해제의 20% 미만을 포함한다. 일부 실시형태에서, 상기 조성물은 저장 조건 하에 연장된 시간 기간 후 안과용 제제의 농도에 기초하여 주요 분해제의 15% 미만을 포함한다.

[0064] 일부 실시형태에서, 상기 조성물은 저장 조건 하에 연장된 시간 기간 후 안과용 제제의 농도에 기초하여 주요 분해제의 10% 미만을 포함한다. 일부 실시형태에서, 상기 조성물은 저장 조건 하에 연장된 시간 기간 후 안과용 제제의 농도에 기초하여 주요 분해제의 5% 미만을 포함한다. 일부 실시형태에서, 상기 조성물은 저장 조건 하에 연장된 시간 기간 후 안과용 제제의 농도에 기초하여 주요 분해제의 2.0% 미만을 포함한다. 일부 실시형태에서, 상기 조성물은 저장 조건 하에 연장된 시간 기간 후 안과용 제제의 농도에 기초하여 주요 분해제의 1.5% 미만을 포함한다. 일부 실시형태에서, 상기 조성물은 저장 조건 하에 연장된 시간 기간 후 안과용 제제의 농도에 기초하여 주요 분해제의 1.0% 미만을 포함한다. 일부 실시형태에서, 상기 조성물은 저장 조건 하에 연장된 시간 기간 후 안과용 제제의 농도에 기초하여 주요 분해제의 0.5% 미만을 포함한다. 일부 실시형태에서, 상기 조성물은 저장 조건 하에 연장된 시간 기간 후 안과용 제제의 농도에 기초하여 주요 분해제의 0.4% 미만을 포함한다. 일부 실시형태에서, 상기 조성물은 저장 조건 하에 연장된 시간 기간 후 안과용 제제의 농도에 기초하여 주요 분해제의 0.3% 미만을 포함한다. 일부 실시형태에서, 상기 조성물은 저장 조건 하에 연장된 시간 기간 후 안과용 제제의 농도에 기초하여 주요 분해제의 0.2% 미만을 포함한다. 일부 실시형태에서, 상기 조성물은 저장 조건 하에 연장된 시간 기간 후 안과용 제제의 농도에 기초하여 주요 분해제의 0.1% 미만을 포함한다. 일부 실시형태에서, 주요 분해제는 트로프산이다.

[0065] 일부 실시형태에서, 상기 조성물은 약 $0^{\circ}C$, 약 $2^{\circ}C$, 약 $5^{\circ}C$, 약 $10^{\circ}C$, 약 $15^{\circ}C$, 약 $25^{\circ}C$, 약 $40^{\circ}C$ 또는 약 $60^{\circ}C$ 의 온도에서 적어도 80%의 효력을 갖는다. 일부 실시형태에서, 상기 조성물은 약 $0^{\circ}C$, 약 $2^{\circ}C$, 약 $5^{\circ}C$, 약 $10^{\circ}C$, 약 $15^{\circ}C$, 약 $25^{\circ}C$, 약 $40^{\circ}C$ 또는 약 $60^{\circ}C$ 의 온도에서 적어도 85%의 효력을 갖는다. 일부 실시형태에서, 상기 조성물은 약 $0^{\circ}C$, 약 $2^{\circ}C$, 약 $5^{\circ}C$, 약 $10^{\circ}C$, 약 $15^{\circ}C$, 약 $25^{\circ}C$, 약 $40^{\circ}C$ 또는 약 $60^{\circ}C$ 의 온도에서 적어도 90%의 효력을 갖는다. 일부 실시형태에서, 상기 조성물은 약 $0^{\circ}C$, 약 $2^{\circ}C$, 약 $5^{\circ}C$, 약 $10^{\circ}C$, 약 $15^{\circ}C$, 약 $25^{\circ}C$,

약 40℃ 또는 약 60℃의 온도에서 적어도 93%의 효력을 갖는다. 일부 실시형태에서, 상기 조성물은 약 0℃, 약 2℃, 약 5℃, 약 10℃, 약 15℃, 약 25℃, 약 40℃ 또는 약 60℃의 온도에서 적어도 95%의 효력을 갖는다. 일부 실시형태에서, 상기 조성물은 약 0℃, 약 2℃, 약 5℃, 약 10℃, 약 15℃, 약 25℃, 약 40℃ 또는 약 60℃의 온도에서 적어도 97%의 효력을 갖는다. 일부 실시형태에서, 상기 조성물은 약 0℃, 약 2℃, 약 5℃, 약 10℃, 약 15℃, 약 25℃, 약 40℃ 또는 약 60℃의 온도에서 적어도 98%의 효력을 갖는다. 일부 실시형태에서, 상기 조성물은 약 0℃, 약 2℃, 약 5℃, 약 10℃, 약 15℃, 약 25℃, 약 40℃ 또는 약 60℃의 온도에서 적어도 99%의 효력을 갖는다. 일부 실시형태에서, 상기 조성물은 약 0℃ 내지 약 30℃, 2℃ 내지 약 10℃, 또는 약 16℃ 내지 약 26℃의 온도에서 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 93%, 적어도 95%, 적어도 97%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 효력을 갖는다.

[illegible]

[0067] 일부 실시형태에서, 상기 조성물은 저장 조건 하에 연장된 시간 기간 후 안과용 제제의 농도에 기초하여 1차 분해제의 20% 미만을 포함한다. 일부 실시형태에서, 상기 조성물은 저장 조건 하에 연장된 시간 기간 후 안과용 제제의 농도에 기초하여 1차 분해제의 15% 미만을 포함한다. 일부 실시형태에서, 상기 조성물은 저장 조건 하에 연장된 시간 기간 후 안과용 제제의 농도에 기초하여 1차 분해제의 10% 미만을 포함한다. 일부 실시형태에서, 상기 조성물은 저장 조건 하에 연장된 시간 기간 후 안과용 제제의 농도에 기초하여 1차 분해제의 5% 미만을 포함한다.

[0068] 일부 실시형태에서, 상기 조성물은 저장 조건 하에 연장된 시간 기간 후 안과용 제제의 농도에 기초하여 1차 분해제의 2.5% 미만 내지 1차 분해제의 0.1% 미만을 포함한다. 일부 실시형태에서, 상기 조성물은 저장 조건 하에 연장된 시간 기간 후 안과용 제제의 농도에 기초하여 1차 분해제의 2.5% 미만을 포함한다. 일부 실시형태에서, 상기 조성물은 저장 조건 하에 연장된 시간 기간 후 안과용 제제의 농도에 기초하여 1차 분해제의 2.0% 미만을 포함한다. 일부 실시형태에서, 상기 조성물은 저장 조건 하에 연장된 시간 기간 후 안과용 제제의 농도에 기초하여 1차 분해제의 1.5% 미만을 포함한다. 일부 실시형태에서, 상기 조성물은 저장 조건 하에 연장된 시간 기간 후 안과용 제제의 농도에 기초하여 1차 분해제의 1.0% 미만을 포함한다. 일부 실시형태에서, 상기 조성물은 저장 조건 하에 연장된 시간 기간 후 안과용 제제의 농도에 기초하여 1차 분해제의 0.5% 미만을 포함한다. 일부 실시형태에서, 상기 조성물은 저장 조건 하에 연장된 시간 기간 후 안과용 제제의 농도에 기초하여 1차 분해제의 0.4% 미만을 포함한다. 일부 실시형태에서, 상기 조성물은 저장 조건 하에 연장된 시간 기간 후 안과용 제제의 농도에 기초하여 1차 분해제의 0.3% 미만을 포함한다. 일부 실시형태에서, 상기 조성물은 저장 조건 하에 연장된 시간 기간 후 안과용 제제의 농도에 기초하여 1차 분해제의 0.2% 미만을 포함한다. 일부 실시형태에서, 상기 조성물은 저장 조건 하에 연장된 시간 기간 후 안과용 제제의 농도에 기초하여 1차 분해제의 0.1% 미만을 포함한다. 일부 경우에, 저장 조건은 약 25℃, 약 40℃ 또는 약 60℃의 온도를 포함한다. 일부 실시형태에서, 저

장 조건은 약 0℃ 내지 약 30℃, 2℃ 내지 약 10℃, 또는 약 16℃ 내지 약 26℃의 온도를 포함한다. 일부 경우에, 연장된 시간 기간은 적어도 1주, 적어도 2주, 적어도 3주, 적어도 1개월, 적어도 2개월, 적어도 3개월, 적어도 4개월, 적어도 5개월, 적어도 6개월, 적어도 8개월, 적어도 10개월, 적어도 12개월, 적어도 18개월 또는 적어도 24개월이다.

[0069] 일부 실시형태에서, 상기 조성물은 약 25℃, 약 40℃ 또는 약 60℃의 온도에서 안과용 제제의 농도에 기초하여 1차 분해제의 20% 미만을 포함한다. 일부 실시형태에서, 상기 조성물은 약 25℃, 약 40℃ 또는 약 60℃의 온도에서 안과용 제제의 농도에 기초하여 1차 분해제의 15% 미만을 포함한다. 일부 실시형태에서, 상기 조성물은 약 25℃, 약 40℃ 또는 약 60℃의 온도에서 안과용 제제의 농도에 기초하여 1차 분해제의 10% 미만을 포함한다. 일부 실시형태에서, 상기 조성물은 약 25℃, 약 40℃ 또는 약 60℃의 온도에서 안과용 제제의 농도에 기초하여 1차 분해제의 5% 미만을 포함한다.

[0070] 일부 실시형태에서, 상기 조성물은 약 25℃, 약 40℃ 또는 약 60℃의 온도에서 안과용 제제의 농도에 기초하여 1차 분해제의 2.5% 미만 내지 1차 분해제의 0.1% 미만을 포함한다. 일부 실시형태에서, 상기 조성물은 약 25℃, 약 40℃ 또는 약 60℃의 온도에서 안과용 제제의 농도에 기초하여 1차 분해제의 2.5% 미만을 포함한다. 일부 실시형태에서, 상기 조성물은 약 25℃, 약 40℃ 또는 약 60℃의 온도에서 안과용 제제의 농도에 기초하여 1차 분해제의 2.0% 미만을 포함한다. 일부 실시형태에서, 상기 조성물은 약 25℃, 약 40℃ 또는 약 60℃의 온도에서 안과용 제제의 농도에 기초하여 1차 분해제의 1.5% 미만을 포함한다. 일부 실시형태에서, 상기 조성물은 약 25℃, 약 40℃ 또는 약 60℃의 온도에서 안과용 제제의 농도에 기초하여 1차 분해제의 1.0% 미만을 포함한다. 일부 실시형태에서, 상기 조성물은 약 25℃, 약 40℃ 또는 약 60℃의 온도에서 안과용 제제의 농도에 기초하여 1차 분해제의 0.5% 미만을 포함한다. 일부 실시형태에서, 상기 조성물은 약 25℃, 약 40℃ 또는 약 60℃의 온도에서 안과용 제제의 농도에 기초하여 1차 분해제의 0.4% 미만을 포함한다. 일부 실시형태에서, 상기 조성물은 약 25℃, 약 40℃ 또는 약 60℃의 온도에서 안과용 제제의 농도에 기초하여 1차 분해제의 0.3% 미만을 포함한다. 일부 실시형태에서, 상기 조성물은 약 25℃, 약 40℃ 또는 약 60℃의 온도에서 안과용 제제의 농도에 기초하여 1차 분해제의 0.2% 미만을 포함한다. 일부 실시형태에서, 상기 조성물은 약 25℃, 약 40℃ 또는 약 60℃의 온도에서 안과용 제제의 농도에 기초하여 1차 분해제의 0.1% 미만을 포함한다.

[0071] 일부 실시형태에서, 1차 분해제는 본원에 기재된 UPLC 방법에 따라 0.87 내지 0.89의 RRT에서 초기 용리하는 관련된 물질이다. 일부 경우에, 초기 용리하는 관련된 물질은 RRT 0.87 내지 0.89라 칭해진다. 일부 실시형태에서, 1차 분해제는 RRT 0.87 내지 0.89이다.

[0072] 일부 실시형태에서, 물(H₂O) 대 중수소화 물(D₂O)의 다양한 비를 포함하는 안과학적 조성물이 본원에 기재되어 있다. 일부 경우에, 물 대 중수소화 물의 비는 약 99:1 내지 약 1:99의 범위이다. 일부 경우에, 물 대 중수소화 물의 비는 약 99:1 내지 약 5:95, 약 99:1 내지 약 10:90, 약 99:1 내지 약 20:80, 약 99:1 내지 약 30:70, 약 99:1 내지 약 40:60, 약 99:1 내지 약 50:50, 약 99:1 내지 약 60:40, 약 99:1 내지 약 70:30, 약 99:1 내지 약 80:20, 또는 약 99:1 내지 약 90:10의 범위이다. 일부 경우에, 물 대 중수소화 물의 비는 약 5:95 내지 약 1:99, 약 10:90 내지 약 1:99, 약 20:80 내지 약 1:99, 약 30:70 내지 약 1:99, 약 40:60 내지 약 1:99, 약 50:50 내지 약 1:99, 약 60:40 내지 약 1:99, 약 70:30 내지 약 1:99, 약 80:20 내지 약 1:99, 또는 약 90:10 내지 약 1:99의 범위이다. 일부 경우에, 물 대 중수소화 물의 비는 약 95:5 내지 약 5:95의 범위, 또는 약 90:10 내지 약 10:90의 범위, 또는 약 80:20 내지 약 20:80의 범위, 또는 약 80:20 내지 약 30:70의 범위, 또는 약 80:30 내지 약 40:60의 범위, 또는 약 90:10 내지 약 50:50의 범위, 또는 약 80:20 내지 약 60:40의 범위이다. 일부 경우에, 물 대 중수소화 물의 비는 약 95:5 내지 약 5:95의 범위, 또는 약 90:10 내지 약 10:90의 범위, 또는 약 80:20 내지 약 20:80의 범위, 또는 약 80:20 내지 약 30:70의 범위, 또는 약 80:30 내지 약 40:60의 범위, 또는 약 90:10 내지 약 50:50의 범위, 또는 약 80:20 내지 약 60:40의 범위이다. 일부 경우에, 물 대 중수소화 물의 비는 약 99:1, 약 98:2, 약 97:3, 약 96:4, 약 95:5, 약 94:6, 약 93:7, 약 92:8, 약 91:9, 약 90:10, 약 89:11, 약 88:12, 약 87:13, 약 86:14, 약 85:15, 약 84:16, 약 83:17, 약 82:18, 약 81:19, 약 80:20, 약 79:21, 약 78:22, 약 77:23, 약 76:24, 약 75:25, 약 74:26, 약 73:27, 약 72:28, 약 71:29, 약 70:30, 약 69:31, 약 68:32, 약 67:33, 약 66:34, 약 65:35, 약 64:36, 약 63:37, 약 62:38, 약 61:39, 약 60:40, 약 59:41, 약 58:42, 약 57:43, 약 56:44, 약 55:45, 약 54:46, 약 53:47, 약 52:48, 약 51:49, 약 50:50, 약 49:51, 약 48:52, 약 47:53, 약 46:54, 약 45:55, 약 44:56, 약 43:57, 약 42:58, 약 41:59, 약 40:60, 약 39:61, 약 38:62, 약 37:63, 약 36:64, 약 35:65, 약 34:66, 약 33:67, 약 32:68, 약 31:69, 약 30:70, 약 29:71, 약 28:72, 약 27:73, 약 26:74, 약 25:75, 약 24:76, 약 23:77, 약 22:78, 약 21:79, 약 20:80, 약 19:81, 약 18:82, 약 17:83, 약 16:84, 약 15:85, 약 14:86, 약 13:87, 약 12:88, 약

11:89, 약 10:90, 약 9:91, 약 8:92, 약 7:93, 약 6:94, 약 5:95, 약 4:96, 약 3:97, 약 2:98, 또는 약 1:99이다. 일부 경우에, 물 대 중수소화 물의 비는 약 100:0의 범위이다. 일부 경우에, 물 대 중수소화 물의 비는 약 0:100의 범위이다.

[0073] 본 개시내용의 다른 양태에 따르면, 약 0.001 중량% 내지 약 0.05 중량%의 무스카린성 길항제 및 약 3.8 내지 약 7.5의 pH에서의 물을 포함하는 안과학적 조성물이 본원에 기재되어 있다.

[0074] 일부 경우에, 무스카린성 길항제는 아트로핀, 황산아트로핀, 노르아트로핀, 아트로핀-N-옥사이드, 트로핀, 트로프산, 히오스신, 스코폴라민, 트로피카마이드, 사이클로펜톨레이트, 피렌제핀, 호마트로핀, 또는 이들의 조합을 포함한다. 일부 경우에, 무스카린성 길항제는 아트로핀이다. 일부 경우에, 무스카린성 길항제는 황산아트로핀이다. 일부 실시형태에서, 무스카린성 길항제는 아트로핀 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 프로드럭이다.

[0075] 일부 경우에, 안과학적 조성물은 저장 조건 하에 연장된 시간 기간 후 초기 농도에 기초하여 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 적어도 약 93%, 적어도 약 95%, 적어도 약 97%, 적어도 약 98% 또는 적어도 약 99%의 무스카린성 길항제 중 하나를 포함한다.

[0076] 본 개시내용의 다른 양태에 따르면, 하나 이상의 안과용 제제를 포함하는 안과학적 조성물이 본원에 기재되어 있다. 일부 경우에, 하나 이상의 안과용 제제의 제1 안과용 제제는 무스카린성 길항제이다. 일부 경우에, 하나 이상의 안과용 제제의 제2 안과용 제제는 아플리베르셉트, 라니비주맙, 폐갑타닙, 사이클로펜톨레이트, 페닐에프린, 호마트로핀, 스코폴라민, 사이클로펜톨레이트/페닐에프린, 페닐에프린/스코폴라민, 트로피카마이드, 케토롤락/페닐에프린, 하이드록시암페타민/트로피카마이드, 시스테아민, 오크리플라스민, 미토마이신, 다피프라졸, 리도카인, 프로파라카인, 테트라카인, 베녹시네이트, 아지쓰로마이신, 바시트라신, 베시플록사신, 붕산, 클로르암페니콜, 시프로플록사신, 에리쓰로마이신, 간시클로버, 가티플록사신, 겐타마이신, 이독수리딘, 레보플록사신, 목시플록사신, 나타마이신, 노르플록사신, 오픈플록사신, 바시트라신/폴리믹신 b, 토브라마이신, 폴리믹신 b/트리메토프림, 포비돈 요오드, 트리플루리딘, 그라미시딘/네오마이신/폴리믹신 b, 설파아세타마이드 나트륨, 설피속사졸, 바시트라신/네오마이신/폴리믹신 b, 옥시테트라사이클린/폴리믹신 b, 페닐에프린/설파아세타마이드 나트륨, 비다라빈, 브롬페낙, 네파페낙, 케토롤락, 사이클로스포린, 플루르비프로펜, 수프로펜, 디클로페낙, 알카프타딘, 아젤라스틴, 베포타스틴, 크로몰린, 에메다스틴, 에피나스틴, 케토티펜, 레보카바스틴, 로독사미드, 네도크로밀, 나파졸린, 나파졸린/페니라민, 나파졸린/황산아연, 올로파타딘, 옥시메타졸린, 페미콜라스트, 페닐에프린/황산아연, 테트라하이드로졸린, 테트라하이드로졸린/황산아연, 플루오레세인, 플루오레세인/프로파라카인, 베녹시네이트/플루오레세인, 인도사이딘 그린, 트립탄 블루, 아세틸콜린, 아프라콜로니딘, 베타솔롤, 비마토프로스트, 브리모니딘, 브린졸라미드, 브리모니딘/브린졸라미드, 카르바콜, 카르테올롤, 디메카를브로마이드, 디피베프린, 도르줄라미드, 도르줄라미드/티몰롤, 에코티오페이트 요오다이드, 에피네프린, 에피네프린/필로카르핀, 라타노프로스트, 레보부놀롤, 레보베타솔롤, 메티프라놀롤, 피소스티그민, 필로카르핀, 타플루프로스트, 티몰롤, 트라보프로스트, 우노프로스톤, 인공 눈물, 텍사메타손, 디플루프레드네이트, 플루오시놀론, 플루오로메톨론, 로테프레드놀, 메드리손, 프레드니솔론, 리멕솔론, 트리암시놀론, 플루오로메톨론/설파아세타마이드 나트륨, 텍사메타손/네오마이신, 텍사메타손/토브라마이신, 텍사메타손/네오마이신/폴리믹신 b, 로테프레드놀/토브라마이신, 프레드니솔론/설파아세타마이드 나트륨, 바시트라신/하이드로코티손/네오마이신/폴리믹신 b, 하이드로코티손/네오마이신/폴리믹신 b, 클로르암페니콜/하이드로코티손/폴리믹신 b, 네오마이신/폴리믹신 b/프레드니솔론, 겐타마이신/프레드니솔론, 케토롤락/페닐에프린, 디펜하이드라민, 디멘하이드리네이트, 디사이클로민, 플라복세이트, 옥시부티닌, 티오토로피움, 히오스신, 스코폴라민(L-히오스신), 하이드록시진, 이프라트로피움, 피렌제핀, 솔리페나신, 다리페나신, 벤즈트로핀, 메베버린, 프로사이클리딘, 아클리디늄 브로마이드, 트리헥시페니딜/벤즈헥솔, 톨테로딘, 아세클리딘, 또는 임의의 이들의 조합이다. 일부 실시형태에서, 안과용 제제는 아세클리딘, 트로피카마이드, 필로카르핀, 또는 이들의 조합이다.

[0077] 본 개시내용의 다른 양태에 따르면, 안과용 제제를 포함하는 안과학적 조성물이 본원에 기재되어 있고, 안과용 제제는 아플리베르셉트, 라니비주맙, 폐갑타닙, 사이클로펜톨레이트, 페닐에프린, 호마트로핀, 스코폴라민, 사이클로펜톨레이트/페닐에프린, 페닐에프린/스코폴라민, 트로피카마이드, 케토롤락/페닐에프린, 하이드록시암페타민/트로피카마이드, 시스테아민, 오크리플라스민, 미토마이신, 다피프라졸, 리도카인, 프로파라카인, 테트라카인, 베녹시네이트, 아지쓰로마이신, 바시트라신, 베시플록사신, 붕산, 클로르암페니콜, 시프로플록사신, 에리쓰로마이신, 간시클로버, 가티플록사신, 겐타마이신, 이독수리딘, 레보플록사신, 목시플록사신, 나타마이신, 노르플록사신, 오픈플록사신, 바시트라신/폴리믹신 b, 토브라마이신, 폴리믹신 b/트리메토프림, 포비돈 요오드, 트리플루리딘, 그라미시딘/네오마이신/폴리믹신 b, 설파아세타마이드 나트륨, 설피속사졸, 바시트라신/네오마이신

/폴리믹신 b, 옥시테트라사이클린/폴리믹신 b, 페닐에프린/설파아세타마이드 나트륨, 비다라빈, 브롬페낙, 네파페낙, 케톨락, 사이클로스포린, 플루르비프로펜, 수프로펜, 디클로페낙, 알카프타딘, 아젤라스틴, 베포타스틴, 크로몰린, 에메다스틴, 에피나스틴, 케토티펜, 레보카바스틴, 로독사미드, 네도크로밀, 나파졸린, 나파졸린/페니라민, 나파졸린/황산아연, 올로파타딘, 옥시메타졸린, 페미몰라스트, 페닐에프린/황산아연, 테트라하이드로졸린, 테트라하이드로졸린/황산아연, 플루오레세인, 플루오레세인/프로파라카인, 베녹시네이트/플루오레세인, 인도사이닌 그린, 트립탄 블루, 아세틸콜린, 아프리카폴로니딘, 베타솔롤, 비마토프로스트, 브리모니딘, 브린졸라미드, 브리모니딘/브린졸라미드, 카르바콜, 카르테올롤, 디메카를 브로마이드, 디피베프린, 도르졸라마이드, 도르졸라마이드/티몰롤, 에코티오페이트 요오다이드, 에피네프린, 에피네프린/필로카르핀, 라타노프로스트, 레보부놀롤, 레보베타솔롤, 메티프라놀롤, 피소스티그민, 필로카르핀, 타플루프로스트, 티몰롤, 트라보프로스트, 우노프로스톤, 인공 눈물, 텍사메타손, 디플루프레드네이트, 플루오시놀론, 플루오로메톨론, 로테프레드놀, 메드리손, 프레드니솔론, 리벡솔론, 트리암시놀론, 플루오로메톨론/설파아세타마이드 나트륨, 텍사메타손/네오마이신, 텍사메타손/토브라마이신, 텍사메타손/네오마이신/폴리믹신 b, 로테프레드놀/토브라마이신, 프레드니솔론/설파아세타마이드 나트륨, 바시트라신/하이드로코티손/네오마이신/폴리믹신 b, 하이드로코티손/네오마이신/폴리믹신 b, 클로르암페니콜/하이드로코티손/폴리믹신 b, 네오마이신/폴리믹신 b/프레드니솔론, 겐타마이신/프레드니솔론, 케톨락/페닐에프린, 디펜하이드라민, 디멘하이드리네이트, 디사이클로민, 플라복세이트, 옥시부티딘, 티오토로피움, 히오스진, 스코폴라민(L-히오스진), 하이드록시진, 이프라트로피움, 피렌제핀, 솔리페나신, 다리페나신, 벤즈트로핀, 메베버린, 프로사이클리딘, 아클리디늄 브로마이드, 트리헥시페니딜/벤즈헥솔, 톨테로딘, 아세클리딘, 또는 임의의 이들의 조합이다. 일부 실시형태에서, 안과용 제제는 아세클리딘, 트로피카마이드, 필로카르핀, 또는 이들의 조합이다.

- [0078] 일부 경우에, 안과학적 조성물은 저장 조건 하에 연장된 시간 기간 후 약 7.3 미만, 약 7.2 미만, 약 7.1 미만, 약 7 미만, 약 6.8 미만, 약 6.5 미만, 약 6.4 미만, 약 6.3 미만, 약 6.2 미만, 약 6.1 미만, 약 6 미만, 약 5.9 미만, 약 5.8 미만, 약 5.2 미만, 약 4.8 미만, 또는 약 4.2 미만 중 하나의 pH를 갖는다.
- [0079] 일부 경우에, 안과학적 조성물은 저장 조건 하에 연장된 시간 기간 후 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 93%, 적어도 95%, 적어도 97%, 적어도 98% 또는 적어도 99% 중 하나의 효력을 추가로 갖는다.
- [0080] 일부 경우에, 연장된 시간 기간은 약 1주, 약 2주, 약 3주, 약 1개월, 약 2개월, 약 3개월, 약 4개월, 약 5개월, 약 6개월, 약 8개월, 약 10개월, 약 12개월, 약 18개월, 약 24개월, 약 36개월, 약 4년 또는 약 5년 중 하나이다.
- [0081] 일부 경우에, 저장 조건은 약 25℃, 약 40℃ 또는 약 60℃ 중 하나의 저장 온도를 갖는다. 일부 경우에, 저장 조건은 약 2℃ 내지 약 10℃, 또는 약 16℃ 내지 약 26℃의 저장 온도를 갖는다. 일부 경우에, 저장 조건은 약 60% 또는 약 75%의 상대 습도를 갖는다.
- [0082] 일부 경우에, 안과학적 조성물은 수성 용액의 형태이다. 일부 경우에, 무스카린성 길항제는 약 0.001 중량% 내지 약 0.04 중량%, 약 0.001 중량% 내지 약 0.03 중량%, 약 0.001 중량% 내지 약 0.025 중량%, 약 0.001 중량% 내지 약 0.02 중량%, 약 0.001 중량% 내지 약 0.01 중량%, 약 0.001 중량% 내지 약 0.008 중량%, 또는 약 0.001 중량% 내지 약 0.005 중량% 중 하나의 농도로 상기 조성물에 존재한다.
- [0083] 일부 경우에, 안과학적 조성물은 삼투도 조정제를 추가로 포함한다. 일부 경우에, 삼투도 조정제는 염화나트륨이다.
- [0084] 일부 경우에, 안과학적 조성물은 보존제를 추가로 포함한다. 일부 경우에, 보존제는 벤잘코늄 클로라이드, 세트리모늄, 과붕산나트륨, 안정화된 옥시클로로 착체, SofZia, 폴리쿼터늄-1, 클로로부타놀, 에테데이트 이나트륨, 폴리헥사메틸렌 비구아나이드, 또는 이들의 조합으로부터 선택된다.
- [0085] 일부 경우에, 안과학적 조성물은 완충제를 추가로 포함한다. 일부 경우에, 완충제는 보레이트, 보레이트-폴리올 착체, 포스페이트 완충제, 시트레이트 완충제, 아세테이트 완충제, 카보네이트 완충제, 유기 완충제, 아미노산 완충제, 또는 이들의 조합으로부터 선택된다.
- [0086] 일부 경우에, 안과학적 조성물은 긴장성 조정제를 추가로 포함한다. 일부 경우에, 긴장성 조정제는 염화나트륨, 질산나트륨, 황산나트륨, 중황산나트륨, 염화칼륨, 염화칼슘, 염화마그네슘, 염화아연, 아세트산칼륨, 아세트산나트륨, 중탄산나트륨, 탄산나트륨, 티오황산나트륨, 황산마그네슘, 인산수소이나트륨, 인산이수소나트륨, 인산이수소칼륨, 텍스트로스, 만니톨, 소르비톨, 텍스트로스, 수크로스, 우레아, 프로필렌 글리콜, 글리세린, 또는 이들의 조합으로부터 선택된다.

- [0087] 일부 경우에, 안과학적 조성물은 침투제를 추가로 포함한다. 일부 경우에, 침투제는 벤잘코늄 클로라이드이다.
- [0088] 일부 경우에, 안과학적 조성물은 플라스틱 용기에 저장된다. 일부 경우에, 플라스틱 용기의 재료는 저밀도 폴리에틸렌(LDPE)을 포함한다.
- [0089] 일부 경우에, 안과학적 조성물은 50% 미만, 40% 미만, 30% 미만, 20% 미만, 10% 미만, 또는 5% 미만 중 하나의 용량-대-용량 무스카린성 길항제 농도 변동을 갖는다. 일부 경우에, 용량-대-용량 무스카린성 길항제 농도 변동은 10 연속 용량, 8 연속 용량, 5 연속 용량, 3 연속 용량 또는 2 연속 용량 중 하나에 기초한다.
- [0090] 일부 경우에, 안과학적 조성물은 예를 들어 25℃에서 측정될 때 약 3.8 내지 약 7.5, 약 4.2 내지 약 7.5, 약 4.8 내지 약 7.3, 약 5.2 내지 약 7.2, 약 5.8 내지 약 7.1, 약 6.0 내지 약 7.0, 또는 약 6.2 내지 약 6.8, 약 4.9 내지 약 6.1, 약 5.0 내지 약 6.0, 약 5.2 내지 약 6.1, 또는 약 5.5 내지 5.6 중 하나의 pH를 갖는다. 일부 경우에, 안과학적 조성물은 예를 들어 40℃에서 측정될 때 약 3.8 내지 약 7.5, 약 4.2 내지 약 7.5, 약 4.8 내지 약 7.3, 약 5.2 내지 약 7.2, 약 5.8 내지 약 7.1, 약 6.0 내지 약 7.0, 또는 약 6.2 내지 약 6.8, 약 4.9 내지 약 6.1, 약 5.0 내지 약 6.0, 약 5.2 내지 약 6.1, 또는 약 5.5 내지 5.6 중 하나의 pH를 갖는다.
- [0091] 일부 경우에, 안과학적 조성물은 pH 조정제를 추가로 포함한다. 일부 경우에, pH 조정제는 HCl, NaOH, CH₃COOH 또는 C₆H₅O₇을 포함한다.
- [0092] 일부 경우에, 안과학적 조성물은 5% 미만의 D₂O, 4% 미만의 D₂O, 3% 미만의 D₂O, 2% 미만의 D₂O, 1% 미만의 D₂O, 0.5% 미만의 D₂O, 0.1% 미만의 D₂O, 또는 0%의 D₂O 중 하나를 포함한다. 일부 경우에, 안과학적 조성물은 본질적으로 D₂O가 없다.
- [0093] 일부 경우에, 안과학적 조성물은 약제학적으로 허용 가능한 담체를 추가로 포함한다.
- [0094] 일부 경우에, 안과학적 조성물은 안과학적 장애의 치료를 위해 안과학적 용액으로서 제형화된다. 일부 경우에, 안과학적 장애 또는 병태는 근시, 근시 또는 근시의 진행이다. 일부 경우에, 안과학적 조성물은 근시의 진행을 느리게 하기 위해 제형화된다.
- [0095] 일부 경우에, 안과학적 조성물은 주사용 제형으로서 제형화되지 않는다.
- [0096] **안과용 제제 농도**
- [0097] 일부 실시형태에서, 본원에 기재된 조성물은 상기 조성물의 중량 기준으로 안과용 제제, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 프로드럭 또는 염의 약 0.001% 내지 약 0.5%, 약 0.005% 내지 약 0.5%, 약 0.010% 내지 약 0.5%, 약 0.015% 내지 약 0.5%, 약 0.020% 내지 약 0.5%, 약 0.025% 내지 약 0.5%, 약 0.030% 내지 약 0.5%, 약 0.035% 내지 약 0.1%, 약 0.040% 내지 약 0.5%, 또는 약 0.045% 내지 약 0.5%의 안과용 제제의 농도를 갖는다. 일부 경우에, 안과용 제제(예를 들어, 무스카린성 길항제)의 프로드럭은 안과학적 조성물의 투여 후에 안과용 제제(예를 들어, 무스카린성 길항제)로 화학적으로 전환된다. 비제한적인 예에서, 무스카린성 길항제 프로드럭은 눈물에서 하나 이상의 효소에 의해 절단 가능한 화학 결합을 갖는다. 일부 실시형태에서, 안과용 제제는 무스카린성 길항제이다. 일부 실시형태에서, 무스카린성 길항제는 아트로핀, 황산아트로핀, 노르아트로핀, 아트로핀-N-옥사이드, 트로핀, 트로프산, 히오스민, 스코폴라민, 트로피카마이드, 사이클로펜톨레이트, 피렌제핀, 호마트로핀, 또는 이들의 조합을 포함한다. 일부 실시형태에서, 무스카린성 길항제는 아트로핀 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염이다. 일부 실시형태에서, 무스카린성 길항제는 황산아트로핀이다. 본원에 기재된 것과 같이, 안과용 제제는 광학적으로 순수한 입체이성질체, 광학적으로 농후화된 입체이성질체, 및 입체이성질체의 라세미 혼합물을 포함한다. 예를 들어, 본원에 개시된 일부 안과학적 조성물은 아트로핀 또는 황산아트로핀을 포함하고, 아트로핀은 D-이성질체와 L-이성질체의 라세미 혼합물이고; 본원에 개시된 일부 안과학적 조성물은 아트로핀 또는 황산아트로핀을 포함하고, 아트로핀은 더 안과학적 활성인 L-이성질체를 선호하며 광학적으로 농후화된다. 일부 경우에, 안과용 제제는 아플리베르셉트, 라니비주맙, 페감타닙, 사이클로펜톨레이트, 페닐에프린, 호마트로핀, 스코폴라민, 사이클로펜톨레이트/페닐에프린, 페닐에프린/스코폴라민, 트로피카마이드, 케토롤락/페닐에프린, 하이드록시암페타민/트로피카마이드, 시스테아민, 오크리플라스민, 미토마이신, 다피프라졸, 리도카인, 프로파라카인, 테트라카인, 베녹시네이트, 아지쓰로마이신, 바시트라신, 베시플록사신, 붕산, 클로르암페니콜, 시프로플록사신, 에리쓰로마이신, 간시클로버, 가티플록사신, 젠타마이신, 이독수리딘, 레보플록사신, 목시플록사신, 나타마이신, 노르플록사신, 오픈플록사신, 바시트라신/폴리믹신 b, 토브라마이신, 폴리믹신 b/트리메토프림, 포비돈 요오드, 트리플루리딘, 그라미시딘/네오마이신/폴리믹신 b, 설파아세타마이드 나트륨, 설피속

사졸, 바시트라신/네오마이신/폴리믹신 b, 옥시테트라사이클린/폴리믹신 b, 페닐에프린/설파아세타마이드 나트륨, 비다라빈, 브롬페낙, 네파페낙, 케토롤락, 사이클로스포린, 플루르비프로펜, 수프로펜, 디클로페낙, 알카프타딘, 아젤라스틴, 베포타스틴, 크로몰린, 에메다스틴, 에피나스틴, 케토티펜, 레보카바스틴, 로독사미드, 네도크로밀, 나파졸린, 나파졸린/페니라민, 나파졸린/황산아연, 울로파타딘, 옥시메타졸린, 페미올라스트, 페닐에프린/황산아연, 테트라하이드로졸린, 테트라하이드로졸린/황산아연, 플루오레세인, 플루오레세인/프로파라카인, 베녹시네이트/플루오레세인, 인도사이닌 그린, 트립탄 블루, 아세틸콜린, 아프라콜로니딘, 베타솔롤, 비마토프로스트, 브리모니딘, 브린졸라미드, 브리모니딘/브린졸라미드, 카르바콜, 카르테올롤, 디메카렘 브로마이드, 디피베프린, 도르졸라마이드, 도르졸라마이드/티몰롤, 에코티오페이트 요오다이드, 에피네프린, 에피네프린/필로카르핀, 라타노프로스트, 레보부놀롤, 레보베타솔롤, 메티프라놀롤, 피소스티그민, 필로카르핀, 타플루프로스트, 티몰롤, 트라보프로스트, 우노프로스톤, 인공 눈물, 텍사메타손, 디플루프레드네이트, 플루오시놀론, 플루오로메톨론, 로테프레드놀, 메드리손, 프레드니솔론, 리벵솔론, 트리암시놀론, 플루오로메톨론/설파아세타마이드 나트륨, 텍사메타손/네오마이신, 텍사메타손/토브라마이신, 텍사메타손/네오마이신/폴리믹신 b, 로테프레드놀/토브라마이신, 프레드니솔론/설파아세타마이드 나트륨, 바시트라신/하이드로코티손/네오마이신/폴리믹신 b, 하이드로코티손/네오마이신/폴리믹신 b, 클로르암페니콜/하이드로코티손/폴리믹신 b, 네오마이신/폴리믹신 b/프레드니솔론, 겐타마이신/프레드니솔론, 케토롤락/페닐에프린, 디펜하이드라민, 디펜하이드리네이트, 디사이클로민, 플라복세이트, 옥시부티닌, 티오토로피움, 히오스신, 스코폴라민(L-히오스신), 하이드록시진, 이프라트로피움, 피렌제핀, 솔리페나신, 다리페나신, 벤즈트로핀, 메베버린, 프로사이클리딘, 아클리디늄 브로마이드, 트리헥시페니딜/벤즈헥솔, 톨테로딘, 아세클리딘, 또는 임의의 이들의 조합이다. 일부 실시형태에서, 안과용 제제는 아세클리딘, 트로피카마이드, 필로카르핀, 또는 이들의 조합이다.

[0098]

일부 실시형태에서, 본원에 기재된 조성물은 상기 조성물의 중량 기준으로 안과용 제제, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 프로드럭 또는 염의 약 0.001% 내지 약 0.45%, 약 0.005% 내지 약 0.45%, 약 0.010% 내지 약 0.45%, 약 0.015% 내지 약 0.45%, 약 0.020% 내지 약 0.45%, 약 0.025% 내지 약 0.45%, 약 0.030% 내지 약 0.45%, 약 0.035% 내지 약 0.45%, 또는 약 0.040% 내지 약 0.45%의 안과용 제제의 농도를 갖는다. 일부 실시형태에서, 안과용 제제는 무스카린성 길항제이다. 일부 실시형태에서, 무스카린성 길항제는 아트로핀, 황산아트로핀, 노르아트로핀, 아트로핀-N-옥사이드, 트로핀, 트로프산, 히오스신, 스코폴라민, 트로피카마이드, 사이클로펜톨레이트, 피렌제핀, 호마트로핀, 또는 이들의 조합을 포함한다. 일부 실시형태에서, 무스카린성 길항제는 아트로핀 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염이다. 일부 실시형태에서, 무스카린성 길항제는 황산아트로핀이다. 일부 경우에, 안과용 제제는 아플리베르셉트, 라니비주맙, 페갑타닙, 사이클로펜톨레이트, 페닐에프린, 호마트로핀, 스코폴라민, 사이클로펜톨레이트/페닐에프린, 페닐에프린/스코폴라민, 트로피카마이드, 케토롤락/페닐에프린, 하이드록시암페타민/트로피카마이드, 시스테아민, 오크리플라스민, 미토마이신, 다피프라졸, 리도카인, 프로파라카인, 테트라카인, 베녹시네이트, 아지쓰로마이신, 바시트라신, 베시플록사신, 붕산, 클로르암페니콜, 시프로플록사신, 에리쓰로마이신, 간시클로버, 가티플록사신, 겐타마이신, 이독수리딘, 레보플록사신, 목시플록사신, 나타마이신, 노르플록사신, 오픈플록사신, 바시트라신/폴리믹신 b, 토브라마이신, 폴리믹신 b/트리메토프림, 포비돈 요오드, 트리플루리딘, 그라미시딘/네오마이신/폴리믹신 b, 설파아세타마이드 나트륨, 설파속사졸, 바시트라신/네오마이신/폴리믹신 b, 옥시테트라사이클린/폴리믹신 b, 페닐에프린/설파아세타마이드 나트륨, 비다라빈, 브롬페낙, 네파페낙, 케토롤락, 사이클로스포린, 플루르비프로펜, 수프로펜, 디클로페낙, 알카프타딘, 아젤라스틴, 베포타스틴, 크로몰린, 에메다스틴, 에피나스틴, 케토티펜, 레보카바스틴, 로독사미드, 네도크로밀, 나파졸린, 나파졸린/페니라민, 나파졸린/황산아연, 울로파타딘, 옥시메타졸린, 페미올라스트, 페닐에프린/황산아연, 테트라하이드로졸린, 테트라하이드로졸린/황산아연, 플루오레세인, 플루오레세인/프로파라카인, 베녹시네이트/플루오레세인, 인도사이닌 그린, 트립탄 블루, 아세틸콜린, 아프라콜로니딘, 베타솔롤, 비마토프로스트, 브리모니딘, 브린졸라미드, 브리모니딘/브린졸라미드, 카르바콜, 카르테올롤, 디메카렘 브로마이드, 디피베프린, 도르졸라마이드, 도르졸라마이드/티몰롤, 에코티오페이트 요오다이드, 에피네프린, 에피네프린/필로카르핀, 라타노프로스트, 레보부놀롤, 레보베타솔롤, 메티프라놀롤, 피소스티그민, 필로카르핀, 타플루프로스트, 티몰롤, 트라보프로스트, 우노프로스톤, 인공 눈물, 텍사메타손, 디플루프레드네이트, 플루오시놀론, 플루오로메톨론, 로테프레드놀, 메드리손, 프레드니솔론, 리벵솔론, 트리암시놀론, 플루오로메톨론/설파아세타마이드 나트륨, 텍사메타손/네오마이신, 텍사메타손/토브라마이신, 텍사메타손/네오마이신/폴리믹신 b, 로테프레드놀/토브라마이신, 프레드니솔론/설파아세타마이드 나트륨, 바시트라신/하이드로코티손/네오마이신/폴리믹신 b, 하이드로코티손/네오마이신/폴리믹신 b, 클로르암페니콜/하이드로코티손/폴리믹신 b, 네오마이신/폴리믹신 b/프레드니솔론, 겐타마이신/프레드니솔론, 케토롤락/페닐에프린, 디펜하이드라민, 디펜하이드리네이트, 디사이클로민, 플라복세이트, 옥시부티닌, 티오토로피움, 히오스신, 스코폴라민(L-히오스신), 하이드록시진, 이

프라트로피움, 피렌제핀, 솔리페나신, 다리페나신, 벤즈트로핀, 메베버린, 프로사이클리딘, 아클리디늄 브로마이드, 트리헥시페니딜/벤즈헥솔, 톨테로딘, 아세클리딘, 또는 임의의 이들의 조합이다. 일부 실시형태에서, 안과용 제제는 아세클리딘, 트로피카마이드, 필로카르핀, 또는 이들의 조합이다.

[0099]

일부 실시형태에서, 본원에 기재된 조성물은 상기 조성물의 중량 기준으로 안과용 제제, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 프로드럭 또는 염의 약 0.001% 내지 약 0.40%, 약 0.005% 내지 약 0.40%, 약 0.010% 내지 약 0.40%, 약 0.015% 내지 약 0.40%, 약 0.020% 내지 약 0.40%, 약 0.025% 내지 약 0.40%, 약 0.030% 내지 약 0.40%, 또는 약 0.035% 내지 약 0.40%의 안과용 제제의 농도를 갖는다. 일부 실시형태에서, 안과용 제제는 무스카린성 길항제이다. 일부 실시형태에서, 무스카린성 길항제는 아트로핀, 황산아트로핀, 노르아트로핀, 아트로핀-N-옥사이드, 트로핀, 트로프산, 히오스신, 스코폴라민, 트로피카마이드, 사이클로펜톨레이트, 피렌제핀, 호마트로핀, 또는 이들의 조합을 포함한다. 일부 실시형태에서, 무스카린성 길항제는 아트로핀 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염이다. 일부 실시형태에서, 무스카린성 길항제는 황산아트로핀이다. 일부 경우에, 안과용 제제는 아플리베르셉트, 라니비주맙, 폐갑타닙, 사이클로펜톨레이트, 페닐에프린, 호마트로핀, 스코폴라민, 사이클로펜톨레이트/페닐에프린, 페닐에프린/스코폴라민, 트로피카마이드, 케토롤락/페닐에프린, 하이드록시암페타민/트로피카마이드, 시스테아민, 오크리플라스민, 미토마이신, 다피프라졸, 리도카인, 프로파라카인, 테트라카인, 베녹시네이트, 아지쓰로마이신, 바시트라신, 베시플록사신, 봉산, 클로르암페니콜, 시프로플록사신, 에리쓰로마이신, 간시클로버, 가티플록사신, 겐타마이신, 이독수리딘, 레보플록사신, 목시플록사신, 나타마이신, 노르플록사신, 오픈록사신, 바시트라신/폴리믹신 b, 토브라마이신, 폴리믹신 b/트리메토프림, 포비돈 요오드, 트리플루리딘, 그라미시딘/네오마이신/폴리믹신 b, 설파아세타마이드 나트륨, 설피속사졸, 바시트라신/네오마이신/폴리믹신 b, 옥시테트라사이클린/폴리믹신 b, 페닐에프린/설파아세타마이드 나트륨, 비다라빈, 브롬페낙, 네파페낙, 케토롤락, 사이클로스포린, 플루르비프로펜, 수프로펜, 디클로페낙, 알카프타딘, 아젤라스틴, 베포타스틴, 크로몰린, 에메다스틴, 에피나스틴, 케토티펜, 레보카바스틴, 로독사미드, 네도크로밀, 나파졸린, 나파졸린/페니라민, 나파졸린/황산아연, 울로파타딘, 옥시메타졸린, 페미몰라스트, 페닐에프린/황산아연, 테트라하이드로졸린, 테트라하이드로졸린/황산아연, 플루오레세인, 플루오레세인/프로파라카인, 베녹시네이트/플루오레세인, 인도사이닌 그린, 트립탄 블루, 아세틸콜린, 아프라콜로니딘, 베타솔롤, 비마토프로스트, 브리모니딘, 브린졸라미드, 브리모니딘/브린졸라미드, 카르바콜, 카르테올롤, 디메카림 브로마이드, 디피베프린, 도르졸라마이드, 도르졸라마이드/티몰롤, 에코티오페이트 요오다이드, 에피네프린, 에피네프린/필로카르핀, 라타노프로스트, 레보부놀롤, 레보베타솔롤, 메티프라놀롤, 피소스티그민, 필로카르핀, 타플루프로스트, 티몰롤, 트라보프로스트, 우노프로스톤, 인공 눈물, 텍사메타손, 디플루프레드네이트, 플루오시놀론, 플루오로메톨론, 로테프레드놀, 메드리손, 프레드니솔론, 리멕솔론, 트리암시놀론, 플루오로메톨론/설파아세타마이드 나트륨, 텍사메타손/네오마이신, 텍사메타손/토브라마이신, 텍사메타손/네오마이신/폴리믹신 b, 로테프레드놀/토브라마이신, 프레드니솔론/설파아세타마이드 나트륨, 바시트라신/하이드로코티손/네오마이신/폴리믹신 b, 하이드로코티손/네오마이신/폴리믹신 b, 클로르암페니콜/하이드로코티손/폴리믹신 b, 네오마이신/폴리믹신 b/프레드니솔론, 겐타마이신/프레드니솔론, 케토롤락/페닐에프린, 디펜하이드라민, 디펜하이드리네이트, 디사이클로민, 플라복세이트, 옥시부티딘, 티오프로피움, 히오스신, 스코폴라민(L-히오스신), 하이드록시진, 이프라트로피움, 피렌제핀, 솔리페나신, 다리페나신, 벤즈트로핀, 메베버린, 프로사이클리딘, 아클리디늄 브로마이드, 트리헥시페니딜/벤즈헥솔, 톨테로딘, 아세클리딘, 또는 임의의 이들의 조합이다. 일부 실시형태에서, 안과용 제제는 아세클리딘, 트로피카마이드, 필로카르핀, 또는 이들의 조합이다.

[0100]

일부 실시형태에서, 본원에 기재된 조성물은 상기 조성물의 중량 기준으로 안과용 제제, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 프로드럭 또는 염의 약 0.001% 내지 약 0.35%, 약 0.005% 내지 약 0.35%, 약 0.010% 내지 약 0.35%, 약 0.015% 내지 약 0.35%, 약 0.020% 내지 약 0.35%, 약 0.025% 내지 약 0.35%, 약 0.030% 내지 약 0.35%, 또는 약 0.035% 내지 약 0.35%의 안과용 제제의 농도를 갖는다. 일부 실시형태에서, 안과용 제제는 무스카린성 길항제이다. 일부 실시형태에서, 무스카린성 길항제는 아트로핀, 황산아트로핀, 노르아트로핀, 아트로핀-N-옥사이드, 트로핀, 트로프산, 히오스신, 스코폴라민, 트로피카마이드, 사이클로펜톨레이트, 피렌제핀, 호마트로핀, 또는 이들의 조합을 포함한다. 일부 실시형태에서, 무스카린성 길항제는 아트로핀 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염이다. 일부 실시형태에서, 무스카린성 길항제는 황산아트로핀이다. 일부 경우에, 안과용 제제는 아플리베르셉트, 라니비주맙, 폐갑타닙, 사이클로펜톨레이트, 페닐에프린, 호마트로핀, 스코폴라민, 사이클로펜톨레이트/페닐에프린, 페닐에프린/스코폴라민, 트로피카마이드, 케토롤락/페닐에프린, 하이드록시암페타민/트로피카마이드, 시스테아민, 오크리플라스민, 미토마이신, 다피프라졸, 리도카인, 프로파라카인, 테트라카인, 베녹시네이트, 아지쓰로마이신, 바시트라신, 베시플록사신, 봉산, 클로르암페니콜, 시프로플록사신, 에리쓰로마이신, 간시클로버, 가티플록사신, 겐타마이신, 이독수리딘, 레보플록사신, 목시플록사신, 나타마이신, 노르

플록사신, 오픈플록사신, 바시트라신/폴리믹신 b, 토브라마이신, 폴리믹신 b/트리메토프림, 포비돈 요오드, 트리플루리딘, 그라미시딘/네오마이신/폴리믹신 b, 설파아세타마이드 나트륨, 설피속사졸, 바시트라신/네오마이신/폴리믹신 b, 옥시테트라사이클린/폴리믹신 b, 페닐에프린/설파아세타마이드 나트륨, 비다라빈, 브롬페낙, 네파페낙, 케토롤락, 사이클로스포린, 플루르비프로펜, 수프로펜, 디클로페낙, 알카프타딘, 아젤라스틴, 베포타스틴, 크로몰린, 에메다스틴, 에피나스틴, 케토티펜, 레보카바스틴, 로독사미드, 네도크로밀, 나파졸린, 나파졸린/페니라민, 나파졸린/황산아연, 올로파타딘, 옥시메타졸린, 페미롤라스트, 페닐에프린/황산아연, 테트라하이드로졸린, 테트라하이드로졸린/황산아연, 플루오레세인, 플루오레세인/프로파라카인, 베녹시네이트/플루오레세인, 인도사이닌 그린, 트립탄 블루, 아세틸콜린, 아프라콜로니딘, 베타솔롤, 비마토프로스트, 브리모니딘, 브린졸라미드, 브리모니딘/브린졸라미드, 카르바콜, 카르테올롤, 디메카림 브로마이드, 디피베프린, 도르졸라마이드, 도르졸라마이드/티몰롤, 에코티오페이트 요오다이드, 에피네프린, 에피네프린/필로카르핀, 라타노프로스트, 레보부놀롤, 레보베타솔롤, 메티프라놀롤, 피소스티그민, 필로카르핀, 타플루프로스트, 티몰롤, 트라보프로스트, 우노프로스톤, 인공 눈물, 텍사메타손, 디플루프레드네이트, 플루오시놀론, 플루오로메톨론, 로테프레드놀, 메드리손, 프레드니솔론, 리멕솔론, 트리암시놀론, 플루오로메톨론/설파아세타마이드 나트륨, 텍사메타손/네오마이신, 텍사메타손/토브라마이신, 텍사메타손/네오마이신/폴리믹신 b, 로테프레드놀/토브라마이신, 프레드니솔론/설파아세타마이드 나트륨, 바시트라신/하이드로코티손/네오마이신/폴리믹신 b, 하이드로코티손/네오마이신/폴리믹신 b, 클로르암페니콜/하이드로코티손/폴리믹신 b, 네오마이신/폴리믹신 b/프레드니솔론, 겐타마이신/프레드니솔론, 케토롤락/페닐에프린, 디펜하이드라민, 디펜하이드리네이트, 디사이클로민, 플라복세이트, 옥시부티딘, 티오토로피움, 히오스신, 스코폴라민(L-히오스신), 하이드록시진, 이프라트로피움, 피렌제핀, 솔리페나신, 다리페나신, 벤즈트로핀, 메베버린, 프로사이클리딘, 아클리디늄 브로마이드, 트리헥시페니딜/벤즈헥솔, 톨테로딘, 아세클리딘, 또는 임의의 이들의 조합이다. 일부 실시형태에서, 안과용 제제는 아세클리딘, 트로피카마이드, 필로카르핀, 또는 이들의 조합이다.

[0101] 일부 실시형태에서, 본원에 기재된 조성물은 상기 조성물의 중량 기준으로 안과용 제제, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 프로드럭 또는 염의 약 0.001% 내지 약 0.30%, 약 0.005% 내지 약 0.30%, 약 0.010% 내지 약 0.30%, 약 0.015% 내지 약 0.30%, 약 0.020% 내지 약 0.30%, 약 0.025% 내지 약 0.30%, 약 0.030% 내지 약 0.30%, 또는 약 0.030% 내지 약 0.30%의 안과용 제제의 농도를 갖는다. 일부 실시형태에서, 안과용 제제는 무스카린성 길항제이다. 일부 실시형태에서, 무스카린성 길항제는 아트로핀, 황산아트로핀, 노르아트로핀, 아트로핀-N-옥사이드, 트로핀, 트로프산, 히오스신, 스코폴라민, 트로피카마이드, 사이클로펜톨레이트, 피렌제핀, 호마트로핀, 또는 이들의 조합을 포함한다. 일부 실시형태에서, 무스카린성 길항제는 아트로핀 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염이다. 일부 실시형태에서, 무스카린성 길항제는 황산아트로핀이다. 일부 경우에, 안과용 제제는 아플리베르셉트, 라니비주맙, 폐갑타닙, 사이클로펜톨레이트, 페닐에프린, 호마트로핀, 스코폴라민, 사이클로펜톨레이트/페닐에프린, 페닐에프린/스코폴라민, 트로피카마이드, 케토롤락/페닐에프린, 하이드록시암페타민/트로피카마이드, 시스테아민, 오크리플라스민, 미토마이신, 다피프라졸, 리도카인, 프로파라카인, 테트라카인, 베녹시네이트, 아지쓰로마이신, 바시트라신, 베시플록사신, 봉산, 클로르암페니콜, 시프로플록사신, 에리쓰로마이신, 간시클로버, 가티플록사신, 겐타마이신, 이독수리딘, 레보플록사신, 목시플록사신, 나타마이신, 노르플록사신, 오픈플록사신, 바시트라신/폴리믹신 b, 토브라마이신, 폴리믹신 b/트리메토프림, 포비돈 요오드, 트리플루리딘, 그라미시딘/네오마이신/폴리믹신 b, 설파아세타마이드 나트륨, 설피속사졸, 바시트라신/네오마이신/폴리믹신 b, 옥시테트라사이클린/폴리믹신 b, 페닐에프린/설파아세타마이드 나트륨, 비다라빈, 브롬페낙, 네파페낙, 케토롤락, 사이클로스포린, 플루르비프로펜, 수프로펜, 디클로페낙, 알카프타딘, 아젤라스틴, 베포타스틴, 크로몰린, 에메다스틴, 에피나스틴, 케토티펜, 레보카바스틴, 로독사미드, 네도크로밀, 나파졸린, 나파졸린/페니라민, 나파졸린/황산아연, 올로파타딘, 옥시메타졸린, 페미롤라스트, 페닐에프린/황산아연, 테트라하이드로졸린, 테트라하이드로졸린/황산아연, 플루오레세인, 플루오레세인/프로파라카인, 베녹시네이트/플루오레세인, 인도사이닌 그린, 트립탄 블루, 아세틸콜린, 아프라콜로니딘, 베타솔롤, 비마토프로스트, 브리모니딘, 브린졸라미드, 브리모니딘/브린졸라미드, 카르바콜, 카르테올롤, 디메카림 브로마이드, 디피베프린, 도르졸라마이드, 도르졸라마이드/티몰롤, 에코티오페이트 요오다이드, 에피네프린, 에피네프린/필로카르핀, 라타노프로스트, 레보부놀롤, 레보베타솔롤, 메티프라놀롤, 피소스티그민, 필로카르핀, 타플루프로스트, 티몰롤, 트라보프로스트, 우노프로스톤, 인공 눈물, 텍사메타손, 디플루프레드네이트, 플루오시놀론, 플루오로메톨론, 로테프레드놀, 메드리손, 프레드니솔론, 리멕솔론, 트리암시놀론, 플루오로메톨론/설파아세타마이드 나트륨, 텍사메타손/네오마이신, 텍사메타손/토브라마이신, 텍사메타손/네오마이신/폴리믹신 b, 로테프레드놀/토브라마이신, 프레드니솔론/설파아세타마이드 나트륨, 바시트라신/하이드로코티손/네오마이신/폴리믹신 b, 하이드로코티손/네오마이신/폴리믹신 b, 클로르암페니콜/하이드로코티손/폴리믹신 b, 네오마이신/폴리믹신 b/프

레드니솔론, 겐타마이신/프레드니솔론, 케토롤락/페닐에프린, 디펜하이드라민, 디멘하이드리네이트, 디사이클로민, 플라복세이트, 옥시부티딘, 티오토로피움, 히오스신, 스코폴라민(L-히오스신), 하이드록시진, 이프라트로피움, 피렌제핀, 솔리페나신, 다리페나신, 벤즈트로핀, 메베버린, 프로사이클리딘, 아클리니움 브로마이드, 트리헥시페니딜/벤즈헥솔, 톨테로딘, 아세클리딘, 또는 임의의 이들의 조합이다. 일부 실시형태에서, 안과용 제제는 아세클리딘, 트로피카마이드, 필로카르핀, 또는 이들의 조합이다.

[0102] 일부 실시형태에서, 본원에 기재된 조성물은 상기 조성물의 중량 기준으로 안과용 제제, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 프로드럭 또는 염의 약 0.001% 내지 약 0.25%, 약 0.005% 내지 약 0.25%, 약 0.010% 내지 약 0.25%, 약 0.015% 내지 약 0.25%, 약 0.020% 내지 약 0.25%, 약 0.025% 내지 약 0.25%, 약 0.030% 내지 약 0.25%, 또는 약 0.035% 내지 약 0.25%의 안과용 제제의 농도를 갖는다. 일부 실시형태에서, 안과용 제제는 무스카린성 길항제이다. 일부 실시형태에서, 무스카린성 길항제는 아트로핀, 황산아트로핀, 노르아트로핀, 아트로핀-N-옥사이드, 트로핀, 트로프산, 히오스신, 스코폴라민, 트로피카마이드, 사이클로펜톨레이트, 피렌제핀, 호마트로핀, 또는 이들의 조합을 포함한다. 일부 실시형태에서, 무스카린성 길항제는 아트로핀 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염이다. 일부 실시형태에서, 무스카린성 길항제는 황산아트로핀이다. 일부 경우에, 안과용 제제는 아플리베르셉트, 라니비주맙, 폐갑타딤, 사이클로펜톨레이트, 페닐에프린, 호마트로핀, 스코폴라민, 사이클로펜톨레이트/페닐에프린, 페닐에프린/스코폴라민, 트로피카마이드, 케토롤락/페닐에프린, 하이드록시암페타민/트로피카마이드, 시스테아민, 오크리플라스민, 미토마이신, 다피프라졸, 리도카인, 프로파라카인, 테트라카인, 베녹시네이트, 아지쓰로마이신, 바시트라신, 베시플록사신, 붕산, 클로르암페니콜, 시프로플록사신, 에리쓰로마이신, 간시클로버, 가티플록사신, 겐타마이신, 이독수리딘, 레보플록사신, 목시플록사신, 나타마이신, 노르플록사신, 오픈플록사신, 바시트라신/폴리믹신 b, 토브라마이신, 폴리믹신 b/트리메토프림, 포비돈 요오드, 트리플루리딘, 그라미시딘/네오마이신/폴리믹신 b, 설파아세타마이드 나트륨, 설피속사졸, 바시트라신/네오마이신/폴리믹신 b, 옥시테트라사이클린/폴리믹신 b, 페닐에프린/설파아세타마이드 나트륨, 비다라빈, 브롬페낙, 네파페낙, 케토롤락, 사이클로소포린, 플루르비프로펜, 수프로펜, 디클로페낙, 알카프타딘, 아젤라스틴, 베포타스틴, 크로몰린, 에메다스틴, 에피나스틴, 케토티펜, 레보카바스틴, 로독사미드, 네도크로밀, 나파졸린, 나파졸린/페니라민, 나파졸린/황산아연, 올로파타딘, 옥시메타졸린, 페미몰라스트, 페닐에프린/황산아연, 테트라하이드로졸린, 테트라하이드로졸린/황산아연, 플루오레세인, 플루오레세인/프로파라카인, 베녹시네이트/플루오레세인, 인도사이닌 그린, 트립탄 블루, 아세틸콜린, 아프라콜로니딘, 베타솔롤, 비마토프로스트, 브리모니딘, 브린졸라미드, 브리모니딘/브린졸라미드, 카르바콜, 카르테올롤, 디메카림 브로마이드, 디피베프린, 도르졸라마이드, 도르졸라마이드/티몰롤, 에코티오페이트 요오다이드, 에피네프린, 에피네프린/필로카르핀, 라타노프로스트, 레보부놀롤, 레보베타솔롤, 메티프라놀롤, 피소스티그민, 필로카르핀, 타플루프로스트, 티몰롤, 트라보프로스트, 우노프로스톤, 인공 눈물, 텍사메타손, 디플루프레드네이트, 플루오시놀론, 플루오로메톨론, 로테프레드놀, 메드리손, 프레드니솔론, 리벡솔론, 트리암시놀론, 플루오로메톨론/설파아세타마이드 나트륨, 텍사메타손/네오마이신, 텍사메타손/토브라마이신, 텍사메타손/네오마이신/폴리믹신 b, 로테프레드놀/토브라마이신, 프레드니솔론/설파아세타마이드 나트륨, 바시트라신/하이드로코티손/네오마이신/폴리믹신 b, 하이드로코티손/네오마이신/폴리믹신 b, 클로르암페니콜/하이드로코티손/폴리믹신 b, 네오마이신/폴리믹신 b/프레드니솔론, 겐타마이신/프레드니솔론, 케토롤락/페닐에프린, 디펜하이드라민, 디멘하이드리네이트, 디사이클로민, 플라복세이트, 옥시부티딘, 티오토로피움, 히오스신, 스코폴라민(L-히오스신), 하이드록시진, 이프라트로피움, 피렌제핀, 솔리페나신, 다리페나신, 벤즈트로핀, 메베버린, 프로사이클리딘, 아클리니움 브로마이드, 트리헥시페니딜/벤즈헥솔, 톨테로딘, 아세클리딘, 또는 임의의 이들의 조합이다. 일부 실시형태에서, 안과용 제제는 아세클리딘, 트로피카마이드, 필로카르핀, 또는 이들의 조합이다.

[0103] 일부 실시형태에서, 본원에 기재된 조성물은 상기 조성물의 중량 기준으로 안과용 제제, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 프로드럭 또는 염의 약 0.001% 내지 약 0.20%, 약 0.005% 내지 약 0.20%, 약 0.010% 내지 약 0.20%, 약 0.015% 내지 약 0.20%, 약 0.020% 내지 약 0.20%, 약 0.025% 내지 약 0.20%, 약 0.030% 내지 약 0.20%, 또는 약 0.035% 내지 약 0.20%의 안과용 제제의 농도를 갖는다. 일부 실시형태에서, 안과용 제제는 무스카린성 길항제이다. 일부 실시형태에서, 무스카린성 길항제는 아트로핀, 황산아트로핀, 노르아트로핀, 아트로핀-N-옥사이드, 트로핀, 트로프산, 히오스신, 스코폴라민, 트로피카마이드, 사이클로펜톨레이트, 피렌제핀, 호마트로핀, 또는 이들의 조합을 포함한다. 일부 실시형태에서, 무스카린성 길항제는 아트로핀 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염이다. 일부 실시형태에서, 무스카린성 길항제는 황산아트로핀이다. 일부 경우에, 안과용 제제는 아플리베르셉트, 라니비주맙, 폐갑타딤, 사이클로펜톨레이트, 페닐에프린, 호마트로핀, 스코폴라민, 사이클로펜톨레이트/페닐에프린, 페닐에프린/스코폴라민, 트로피카마이드, 케토롤락/페닐에프린, 하이드록시암페타민/트로피카마이드, 시스테아민, 오크리플라스민, 미토마이신, 다피프라졸, 리도카인, 프로파라카인, 테트라카

인, 베크시네이트, 아지쓰로마이신, 바시트라신, 베시플록사신, 봉산, 클로르암페니콜, 시프로플록사신, 에리쓰로마이신, 간시클로버, 가티플록사신, 겐타마이신, 이독수리딘, 레보플록사신, 목시플록사신, 나타마이신, 노르플록사신, 오픈플록사신, 바시트라신/폴리믹신 b, 토브라마이신, 폴리믹신 b/트리메토프림, 포비돈 요오드, 트리플루리딘, 그라미시딘/네오마이신/폴리믹신 b, 설파아세타마이드 나트륨, 설피속사졸, 바시트라신/네오마이신/폴리믹신 b, 옥시테트라사이클린/폴리믹신 b, 페닐에프린/설파아세타마이드 나트륨, 비다라빈, 브롬페낙, 네파페낙, 케토롤락, 사이클로스포린, 플루르비프로펜, 수프로펜, 디클로페낙, 알카프타딘, 아젤라스틴, 베포타스틴, 크로몰린, 에베다스틴, 에피나스틴, 케토티펜, 레보카바스틴, 로독사미드, 네도크로밀, 나파졸린, 나파졸린/페니라민, 나파졸린/황산아연, 울로파타딘, 옥시메타졸린, 페미롤라스트, 페닐에프린/황산아연, 테트라하이드로졸린, 테트라하이드로졸린/황산아연, 플루오레세인, 플루오레세인/프로파라카인, 베크시네이트/플루오레세인, 인도사이닌 그린, 트립탄 블루, 아세틸콜린, 아프라콜로니딘, 베타솔롤, 비마토프로스트, 브리모니딘, 브린졸라미드, 브리모니딘/브린졸라미드, 카르바콜, 카르테올롤, 디메카림 브로마이드, 디피베프린, 도르졸라마이드, 도르졸라마이드/티몰롤, 에코티오페이트 요오다이드, 에피네프린, 에피네프린/필로카르핀, 라타노프로스트, 레보부놀롤, 레보베타솔롤, 메티프라놀롤, 피소스티그민, 필로카르핀, 타플루프로스트, 티몰롤, 트라보프로스트, 우노프로스톤, 인공 눈물, 텍사메타손, 디플루프레드네이트, 플루오시놀론, 플루오로메톨론, 로테프레드놀, 메드리손, 프레드니솔론, 리멕솔론, 트리암시놀론, 플루오로메톨론/설파아세타마이드 나트륨, 텍사메타손/네오마이신, 텍사메타손/토브라마이신, 텍사메타손/네오마이신/폴리믹신 b, 로테프레드놀/토브라마이신, 프레드니솔론/설파아세타마이드 나트륨, 바시트라신/하이드로코티손/네오마이신/폴리믹신 b, 하이드로코티손/네오마이신/폴리믹신 b, 클로르암페니콜/하이드로코티손/폴리믹신 b, 네오마이신/폴리믹신 b/프레드니솔론, 겐타마이신/프레드니솔론, 케토롤락/페닐에프린, 디펜하이드라민, 디펜하이드리네이트, 디사이클로민, 플라복세이트, 옥시부티딘, 티오토로피움, 히오스신, 스코폴라민(L-히오스신), 하이드록시진, 이프라트로피움, 피렌제핀, 솔리페나신, 다리페나신, 벤즈트로핀, 메베버린, 프로사이클리딘, 아클리디늄 브로마이드, 트리헥시페니딜/벤즈헥솔, 톨테로딘, 아세클리딘, 또는 임의의 이들의 조합이다. 일부 실시형태에서, 안과용 제제는 아세클리딘, 트로피카마이드, 필로카르핀, 또는 이들의 조합이다.

[0104] 일부 실시형태에서, 본원에 기재된 조성물은 상기 조성물의 중량 기준으로 안과용 제제, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 프로드럭 또는 염의 약 0.001% 내지 약 0.15%, 약 0.005% 내지 약 0.15%, 약 0.010% 내지 약 0.15%, 약 0.015% 내지 약 0.15%, 약 0.020% 내지 약 0.15%, 약 0.025% 내지 약 0.15%, 약 0.030% 내지 약 0.15%, 또는 약 0.035% 내지 약 0.15%의 안과용 제제의 농도를 갖는다. 일부 실시형태에서, 안과용 제제는 무스카린성 길항제이다. 일부 실시형태에서, 무스카린성 길항제는 아트로핀, 황산아트로핀, 노르아트로핀, 아트로핀-N-옥사이드, 트로핀, 트로프산, 히오스신, 스코폴라민, 트로피카마이드, 사이클로펜톨레이트, 피렌제핀, 호마트로핀, 또는 이들의 조합을 포함한다. 일부 실시형태에서, 무스카린성 길항제는 황산아트로핀이다. 일부 경우에, 안과용 제제는 아플리베르셉트, 라니비주맙, 폐갑타닙, 사이클로펜톨레이트, 페닐에프린, 호마트로핀, 스코폴라민, 사이클로펜톨레이트/페닐에프린, 페닐에프린/스코폴라민, 트로피카마이드, 케토롤락/페닐에프린, 하이드록시암페타민/트로피카마이드, 시스테아민, 오크리플라스민, 미토마이신, 다피프라졸, 리도카인, 프로파라카인, 테트라카인, 베크시네이트, 아지쓰로마이신, 바시트라신, 베시플록사신, 봉산, 클로르암페니콜, 시프로플록사신, 에리쓰로마이신, 간시클로버, 가티플록사신, 겐타마이신, 이독수리딘, 레보플록사신, 목시플록사신, 나타마이신, 노르플록사신, 오픈플록사신, 바시트라신/폴리믹신 b, 토브라마이신, 폴리믹신 b/트리메토프림, 포비돈 요오드, 트리플루리딘, 그라미시딘/네오마이신/폴리믹신 b, 설파아세타마이드 나트륨, 설피속사졸, 바시트라신/네오마이신/폴리믹신 b, 옥시테트라사이클린/폴리믹신 b, 페닐에프린/설파아세타마이드 나트륨, 비다라빈, 브롬페낙, 네파페낙, 케토롤락, 사이클로스포린, 플루르비프로펜, 수프로펜, 디클로페낙, 알카프타딘, 아젤라스틴, 베포타스틴, 크로몰린, 에베다스틴, 에피나스틴, 케토티펜, 레보카바스틴, 로독사미드, 네도크로밀, 나파졸린, 나파졸린/페니라민, 나파졸린/황산아연, 울로파타딘, 옥시메타졸린, 페미롤라스트, 페닐에프린/황산아연, 테트라하이드로졸린, 테트라하이드로졸린/황산아연, 플루오레세인, 플루오레세인/프로파라카인, 베크시네이트/플루오레세인, 인도사이닌 그린, 트립탄 블루, 아세틸콜린, 아프라콜로니딘, 베타솔롤, 비마토프로스트, 브리모니딘, 브린졸라미드, 브리모니딘/브린졸라미드, 카르바콜, 카르테올롤, 디메카림 브로마이드, 디피베프린, 도르졸라마이드, 도르졸라마이드/티몰롤, 에코티오페이트 요오다이드, 에피네프린, 에피네프린/필로카르핀, 라타노프로스트, 레보부놀롤, 레보베타솔롤, 메티프라놀롤, 피소스티그민, 필로카르핀, 타플루프로스트, 티몰롤, 트라보프로스트, 우노프로스톤, 인공 눈물, 텍사메타손, 디플루프레드네이트, 플루오시놀론, 플루오로메톨론, 로테프레드놀, 메드리손, 프레드니솔론, 리멕솔론, 트리암시놀론, 플루오로메톨론/설파아세타마이드 나트륨, 텍사메타손/네오마이신, 텍사메타손/토브라마이신, 텍사메타손/네오마이신/폴리믹신 b, 로테프레드

놀/토브라마이신, 프레드니솔론/설파아세타마이드 나트륨, 바시트라신/하이드로코티손/네오마이신/폴리믹신 b, 하이드로코티손/네오마이신/폴리믹신 b, 클로르암페니콜/하이드로코티손/폴리믹신 b, 네오마이신/폴리믹신 b/프레드니솔론, 겐타마이신/프레드니솔론, 케토롤락/페닐에프린, 디펜하이드라민, 디펜하이드리네이트, 디사이클로민, 플라복세이트, 옥시부티딘, 티오토로피움, 히오스신, 스코폴라민(L-히오스신), 하이드록시진, 이프라트로피움, 피렌제핀, 솔리페나신, 다리페나신, 벤즈트로핀, 메베버린, 프로사이클리딘, 아클리디늄 브로마이드, 트리헥시페니딜/벤즈헥솔, 톨테로딘, 아세클리딘, 또는 임의의 이들의 조합이다. 일부 실시형태에서, 안과용 제제는 아세클리딘, 트로피카마이드, 필로카르핀, 또는 이들의 조합이다.

[0105]

일부 실시형태에서, 본원에 기재된 조성물은 상기 조성물의 중량 기준으로 안과용 제제, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 프로드럭 또는 염의 약 0.001% 내지 약 0.1%, 약 0.005% 내지 약 0.1%, 약 0.010% 내지 약 0.1%, 약 0.015% 내지 약 0.1%, 약 0.020% 내지 약 0.1%, 약 0.025% 내지 약 0.1%, 약 0.030% 내지 약 0.1%, 약 0.035% 내지 약 0.1%, 약 0.040% 내지 약 0.1%, 또는 약 0.045% 내지 약 0.1%의 안과용 제제의 농도를 갖는다. 일부 실시형태에서, 안과용 제제는 무스카린성 길항제이다. 일부 실시형태에서, 무스카린성 길항제는 아트로핀, 황산아트로핀, 노르아트로핀, 아트로핀-N-옥사이드, 트로핀, 트로프산, 히오스신, 스코폴라민, 트로피카마이드, 사이클로펜톨레이트, 피렌제핀, 호마트로핀, 또는 이들의 조합을 포함한다. 일부 실시형태에서, 무스카린성 길항제는 아트로핀 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염이다. 일부 실시형태에서, 무스카린성 길항제는 황산아트로핀이다. 일부 경우에, 안과용 제제는 아플리베르셉트, 라니비주맙, 페갑타닙, 사이클로펜톨레이트, 페닐에프린, 호마트로핀, 스코폴라민, 사이클로펜톨레이트/페닐에프린, 페닐에프린/스코폴라민, 트로피카마이드, 케토롤락/페닐에프린, 하이드록시암페타민/트로피카마이드, 시스테아민, 오크리플라스민, 미토마이신, 다피프라졸, 리도카인, 프로파라카인, 테트라카인, 베녹시네이트, 아지쓰로마이신, 바시트라신, 베시플록사신, 봉산, 클로르암페니콜, 시프로플록사신, 에리쓰로마이신, 간시클로버, 가티플록사신, 겐타마이신, 이독수리딘, 레보플록사신, 목시플록사신, 나타마이신, 노르플록사신, 오픈플록사신, 바시트라신/폴리믹신 b, 토브라마이신, 폴리믹신 b/트리메토프림, 포비돈 요오드, 트리플루리딘, 그라미시딘/네오마이신/폴리믹신 b, 설파아세타마이드 나트륨, 설피속사졸, 바시트라신/네오마이신/폴리믹신 b, 옥시테트라사이클린/폴리믹신 b, 페닐에프린/설파아세타마이드 나트륨, 비다라빈, 브롬페낙, 네파페낙, 케토롤락, 사이클로스포린, 플루르비프로펜, 수프로펜, 디클로페낙, 알카프타딘, 아젤라스틴, 베포타스틴, 크로몰린, 에메다스틴, 에피나스틴, 케토티펜, 레보카바스틴, 로독사미드, 네도크로밀, 나파졸린, 나파졸린/페니라민, 나파졸린/황산아연, 올로파타딘, 옥시메타졸린, 페미올라스트, 페닐에프린/황산아연, 테트라하이드로졸린, 테트라하이드로졸린/황산아연, 플루오레세인, 플루오레세인/프로파라카인, 베녹시네이트/플루오레세인, 인도사이닌 그린, 트립탄 블루, 아세틸콜린, 아프라콜로니딘, 베타솔롤, 비마토프로스트, 브리모니딘, 브린졸라미드, 브리모니딘/브린졸라미드, 카르바콜, 카르테올롤, 디메카를 브로마이드, 디피베롤린, 도르줄라마이드, 도르줄라마이드/티몰롤, 에코티오페이트 요오다이드, 에피네프린, 에피네프린/필로카르핀, 라타노프로스트, 레보부놀롤, 레보베타솔롤, 메티프라놀롤, 피소스티그민, 필로카르핀, 타플루프로스트, 티몰롤, 트라보프로스트, 우노프로스톤, 인공 눈물, 텍사메타손, 디플루프레드네이트, 플루오시놀론, 플루오로메톨론, 로테프레드놀, 메드리손, 프레드니솔론, 리벡솔론, 트리암시놀론, 플루오로메톨론/설파아세타마이드 나트륨, 텍사메타손/네오마이신, 텍사메타손/토브라마이신, 텍사메타손/네오마이신/폴리믹신 b, 로테프레드놀/토브라마이신, 프레드니솔론/설파아세타마이드 나트륨, 바시트라신/하이드로코티손/네오마이신/폴리믹신 b, 하이드로코티손/네오마이신/폴리믹신 b, 클로르암페니콜/하이드로코티손/폴리믹신 b, 네오마이신/폴리믹신 b/프레드니솔론, 겐타마이신/프레드니솔론, 케토롤락/페닐에프린, 디펜하이드라민, 디펜하이드리네이트, 디사이클로민, 플라복세이트, 옥시부티딘, 티오토로피움, 히오스신, 스코폴라민(L-히오스신), 하이드록시진, 이프라트로피움, 피렌제핀, 솔리페나신, 다리페나신, 벤즈트로핀, 메베버린, 프로사이클리딘, 아클리디늄 브로마이드, 트리헥시페니딜/벤즈헥솔, 톨테로딘, 아세클리딘, 또는 임의의 이들의 조합이다. 일부 실시형태에서, 안과용 제제는 아세클리딘, 트로피카마이드, 필로카르핀, 또는 이들의 조합이다.

[0106]

일부 실시형태에서, 본원에 기재된 조성물은 상기 조성물의 중량 기준으로 안과용 제제, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 프로드럭 또는 염의 약 0.001% 내지 약 0.095%, 약 0.005% 내지 약 0.095%, 약 0.010% 내지 약 0.095%, 약 0.015% 내지 약 0.095%, 약 0.020% 내지 약 0.095%, 약 0.025% 내지 약 0.095%, 약 0.030% 내지 약 0.095%, 약 0.035% 내지 약 0.095%, 또는 약 0.040% 내지 약 0.095%의 안과용 제제의 농도를 갖는다. 일부 실시형태에서, 안과용 제제는 무스카린성 길항제이다. 일부 실시형태에서, 무스카린성 길항제는 아트로핀, 황산아트로핀, 노르아트로핀, 아트로핀-N-옥사이드, 트로핀, 트로프산, 히오스신, 스코폴라민, 트로피카마이드, 사이클로펜톨레이트, 피렌제핀, 호마트로핀, 또는 이들의 조합을 포함한다. 일부 실시형태에서, 무스카린성 길항제는 아트로핀 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염이다. 일부 실시형태에서, 무스카린성 길항제는 황산아트로핀이다. 일부 경우에, 안과용 제제는 아플리베르셉트, 라니비주맙, 페갑타닙, 사이클로펜톨레이트, 페닐에프린, 호마트로핀, 스코폴라민, 사이클로펜톨레이트/페닐에프린, 페닐에프린/스코폴라민, 트로피카마이드, 케토롤락/페닐에프린, 하이드록시암페타민/트로피카마이드, 시스테아민, 오크리플라스민, 미토마이신, 다피프라졸, 리도카인, 프로파라카인, 테트라카인, 베녹시네이트, 아지쓰로마이신, 바시트라신, 베시플록사신, 봉산, 클로르암페니콜, 시프로플록사신, 에리쓰로마이신, 간시클로버, 가티플록사신, 겐타마이신, 이독수리딘, 레보플록사신, 목시플록사신, 나타마이신, 노르플록사신, 오픈플록사신, 바시트라신/폴리믹신 b, 토브라마이신, 폴리믹신 b/트리메토프림, 포비돈 요오드, 트리플루리딘, 그라미시딘/네오마이신/폴리믹신 b, 설파아세타마이드 나트륨, 설피속사졸, 바시트라신/네오마이신/폴리믹신 b, 옥시테트라사이클린/폴리믹신 b, 페닐에프린/설파아세타마이드 나트륨, 비다라빈, 브롬페낙, 네파페낙, 케토롤락, 사이클로스포린, 플루르비프로펜, 수프로펜, 디클로페낙, 알카프타딘, 아젤라스틴, 베포타스틴, 크로몰린, 에메다스틴, 에피나스틴, 케토티펜, 레보카바스틴, 로독사미드, 네도크로밀, 나파졸린, 나파졸린/페니라민, 나파졸린/황산아연, 올로파타딘, 옥시메타졸린, 페미올라스트, 페닐에프린/황산아연, 테트라하이드로졸린, 테트라하이드로졸린/황산아연, 플루오레세인, 플루오레세인/프로파라카인, 베녹시네이트/플루오레세인, 인도사이닌 그린, 트립탄 블루, 아세틸콜린, 아프라콜로니딘, 베타솔롤, 비마토프로스트, 브리모니딘, 브린졸라미드, 브리모니딘/브린졸라미드, 카르바콜, 카르테올롤, 디메카를 브로마이드, 디피베롤린, 도르줄라마이드, 도르줄라마이드/티몰롤, 에코티오페이트 요오다이드, 에피네프린, 에피네프린/필로카르핀, 라타노프로스트, 레보부놀롤, 레보베타솔롤, 메티프라놀롤, 피소스티그민, 필로카르핀, 타플루프로스트, 티몰롤, 트라보프로스트, 우노프로스톤, 인공 눈물, 텍사메타손, 디플루프레드네이트, 플루오시놀론, 플루오로메톨론, 로테프레드놀, 메드리손, 프레드니솔론, 리벡솔론, 트리암시놀론, 플루오로메톨론/설파아세타마이드 나트륨, 텍사메타손/네오마이신, 텍사메타손/토브라마이신, 텍사메타손/네오마이신/폴리믹신 b, 로테프레드놀/토브라마이신, 프레드니솔론/설파아세타마이드 나트륨, 바시트라신/하이드로코티손/네오마이신/폴리믹신 b, 하이드로코티손/네오마이신/폴리믹신 b, 클로르암페니콜/하이드로코티손/폴리믹신 b, 네오마이신/폴리믹신 b/프레드니솔론, 겐타마이신/프레드니솔론, 케토롤락/페닐에프린, 디펜하이드라민, 디펜하이드리네이트, 디사이클로민, 플라복세이트, 옥시부티딘, 티오토로피움, 히오스신, 스코폴라민(L-히오스신), 하이드록시진, 이프라트로피움, 피렌제핀, 솔리페나신, 다리페나신, 벤즈트로핀, 메베버린, 프로사이클리딘, 아클리디늄 브로마이드, 트리헥시페니딜/벤즈헥솔, 톨테로딘, 아세클리딘, 또는 임의의 이들의 조합이다. 일부 실시형태에서, 안과용 제제는 아세클리딘, 트로피카마이드, 필로카르핀, 또는 이들의 조합이다.

린, 호마트로핀, 스코폴라민, 사이클로펜톨레이트/페닐에프린, 페닐에프린/스코폴라민, 트로피카마이드, 케토롤락/페닐에프린, 하이드록시암페타민/트로피카마이드, 시스테아민, 오크리플라스민, 미토마이신, 다피프라졸, 리도카인, 프로파라카인, 테트라카인, 베녹시네이트, 아지쓰로마이신, 바시트라신, 베시플록사신, 봉산, 클로르암페니콜, 시프로플록사신, 에리쓰로마이신, 간시클로버, 가티플록사신, 겐타마이신, 이독수리딘, 레보플록사신, 목시플록사신, 나타마이신, 노르플록사신, 오픈플록사신, 바시트라신/폴리믹신 b, 토브라마이신, 폴리믹신 b/트리메토프림, 포비돈 요오드, 트리플루리딘, 그라미시딘/네오마이신/폴리믹신 b, 설파아세타마이드 나트륨, 설피속사졸, 바시트라신/네오마이신/폴리믹신 b, 옥시테트라사이클린/폴리믹신 b, 페닐에프린/설파아세타마이드 나트륨, 비다라빈, 브롬페낙, 네파페낙, 케토롤락, 사이클로스포린, 플루르비프로펜, 수프로펜, 디클로페낙, 알카프타딘, 아젤라스틴, 베포타스틴, 크로몰린, 에메다스틴, 에피나스틴, 케토티펜, 레보카바스틴, 로독사미드, 네도크로밀, 나파졸린, 나파졸린/페니라민, 나파졸린/황산아연, 올로파타딘, 옥시메타졸린, 페미콜라스트, 페닐에프린/황산아연, 테트라하이드로졸린, 테트라하이드로졸린/황산아연, 플루오레세인, 플루오레세인/프로파라카인, 베녹시네이트/플루오레세인, 인도사이닌 그린, 트립탄 블루, 아세틸콜린, 아프라콜로니딘, 베타솔롤, 비마토프로스트, 브리모니딘, 브린졸라미드, 브리모니딘/브린졸라미드, 카르바콜, 카르테올롤, 디메카를 브로마이드, 디피베프린, 도르졸라마이드, 도르졸라마이드/티몰롤, 에코티오페이트 요오다이드, 에피네프린, 에피네프린/필로카르핀, 라타노프로스트, 레보부놀롤, 레보베타솔롤, 메티프라놀롤, 피소스티그민, 필로카르핀, 타플루프로스트, 티몰롤, 트라보프로스트, 우노프로스톤, 인공 눈물, 텍사메타손, 디플루프레드네이트, 플루오시놀론, 플루오로메톨론, 로테프레드놀, 메드리손, 프레드니솔론, 리벵솔론, 트리암시놀론, 플루오로메톨론/설파아세타마이드 나트륨, 텍사메타손/네오마이신, 텍사메타손/토브라마이신, 텍사메타손/네오마이신/폴리믹신 b, 로테프레드놀/토브라마이신, 프레드니솔론/설파아세타마이드 나트륨, 바시트라신/하이드로코티손/네오마이신/폴리믹신 b, 하이드로코티손/네오마이신/폴리믹신 b, 클로르암페니콜/하이드로코티손/폴리믹신 b, 네오마이신/폴리믹신 b/프레드니솔론, 겐타마이신/프레드니솔론, 케토롤락/페닐에프린, 디펜하이드라민, 디펜하이드리네이트, 디사이클로민, 플라복세이트, 옥시부티닌, 티오토로피움, 히오스신, 스코폴라민(L-히오스신), 하이드록시진, 이프라트로피움, 피렌제핀, 솔리페나신, 다리페나신, 벤즈트로핀, 메베버린, 프로사이클리딘, 아클리디늄 브로마이드, 트리헥시페니딜/벤즈헥솔, 톨테로딘, 아세클리딘, 또는 임의의 이들의 조합이다. 일부 실시형태에서, 안과용 제제는 아세클리딘, 트로피카마이드, 필로카르핀, 또는 이들의 조합이다.

[0107] 일부 실시형태에서, 본원에 기재된 조성물은 상기 조성물의 중량 기준으로 안과용 제제, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 프로드럭 또는 염의 약 0.001% 내지 약 0.090%, 약 0.005% 내지 약 0.090%, 약 0.010% 내지 약 0.090%, 약 0.015% 내지 약 0.090%, 약 0.020% 내지 약 0.090%, 약 0.025% 내지 약 0.090%, 약 0.030% 내지 약 0.090%, 약 0.035% 내지 약 0.090%의 안과용 제제의 농도를 갖는다. 일부 실시형태에서, 안과용 제제는 무스카린성 길항제이다. 일부 실시형태에서, 무스카린성 길항제는 아트로핀, 황산아트로핀, 노르아트로핀, 아트로핀-N-옥사이드, 트로핀, 트로프산, 히오스신, 스코폴라민, 트로피카마이드, 사이클로펜톨레이트, 피렌제핀, 호마트로핀, 또는 이들의 조합을 포함한다. 일부 실시형태에서, 무스카린성 길항제는 아트로핀 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염이다. 일부 실시형태에서, 무스카린성 길항제는 황산아트로핀이다. 일부 경우에, 안과용 제제는 아플리베르셉트, 라니비주맙, 페갑타닙, 사이클로펜톨레이트, 페닐에프린, 호마트로핀, 스코폴라민, 사이클로펜톨레이트/페닐에프린, 페닐에프린/스코폴라민, 트로피카마이드, 케토롤락/페닐에프린, 하이드록시암페타민/트로피카마이드, 시스테아민, 오크리플라스민, 미토마이신, 다피프라졸, 리도카인, 프로파라카인, 테트라카인, 베녹시네이트, 아지쓰로마이신, 바시트라신, 베시플록사신, 봉산, 클로르암페니콜, 시프로플록사신, 에리쓰로마이신, 간시클로버, 가티플록사신, 겐타마이신, 이독수리딘, 레보플록사신, 목시플록사신, 나타마이신, 노르플록사신, 오픈플록사신, 바시트라신/폴리믹신 b, 토브라마이신, 폴리믹신 b/트리메토프림, 포비돈 요오드, 트리플루리딘, 그라미시딘/네오마이신/폴리믹신 b, 설파아세타마이드 나트륨, 설피속사졸, 바시트라신/네오마이신/폴리믹신 b, 옥시테트라사이클린/폴리믹신 b, 페닐에프린/설파아세타마이드 나트륨, 비다라빈, 브롬페낙, 네파페낙, 케토롤락, 사이클로스포린, 플루르비프로펜, 수프로펜, 디클로페낙, 알카프타딘, 아젤라스틴, 베포타스틴, 크로몰린, 에메다스틴, 에피나스틴, 케토티펜, 레보카바스틴, 로독사미드, 네도크로밀, 나파졸린, 나파졸린/페니라민, 나파졸린/황산아연, 올로파타딘, 옥시메타졸린, 페미콜라스트, 페닐에프린/황산아연, 테트라하이드로졸린, 테트라하이드로졸린/황산아연, 플루오레세인, 플루오레세인/프로파라카인, 베녹시네이트/플루오레세인, 인도사이닌 그린, 트립탄 블루, 아세틸콜린, 아프라콜로니딘, 베타솔롤, 비마토프로스트, 브리모니딘, 브린졸라미드, 브리모니딘/브린졸라미드, 카르바콜, 카르테올롤, 디메카를 브로마이드, 디피베프린, 도르졸라마이드, 도르졸라마이드/티몰롤, 에코티오페이트 요오다이드, 에피네프린, 에피네프린/필로카르핀, 라타노프로스트, 레보부놀롤, 레보베타솔롤, 메티프라놀롤, 피소스티그민, 필로카르핀, 타플루프로스트, 티몰롤, 트라보프로스트, 우노프로스톤, 인공 눈물, 텍사메타손, 디플루프레드네이트, 플루오시놀론, 플루오로메톨론, 로테프레드놀, 메드리손, 프

레드니솔론, 리멕솔론, 트리암시놀론, 플루오로메톨론/설파아세타마이드 나트륨, 텍사메타손/네오마이신, 텍사메타손/토브라마이신, 텍사메타손/네오마이신/폴리믹신 b, 로테프레드놀/토브라마이신, 프레드니솔론/설파아세타마이드 나트륨, 바시트라신/하이드로코티손/네오마이신/폴리믹신 b, 하이드로코티손/네오마이신/폴리믹신 b, 클로르암페니콜/하이드로코티손/폴리믹신 b, 네오마이신/폴리믹신 b/프레드니솔론, 겐타마이신/프레드니솔론, 케토롤락/페닐에프린, 디펜하이드라민, 디멘하이드리네이트, 디사이클로민, 플라복세이트, 옥시부티닌, 티오토로피움, 히오스신, 스코폴라민(L-히오스신), 하이드록시진, 이프라트로피움, 피렌제핀, 솔리페나신, 다리페나신, 벤즈트로핀, 메베버린, 프로사이클리딘, 아클리디늄 브로마이드, 트리헥시페니딜/벤즈헥솔, 톨테로딘, 아세클리딘, 또는 임의의 이들의 조합이다. 일부 실시형태에서, 안과용 제제는 아세클리딘, 트로피카마이드, 필로카르핀, 또는 이들의 조합이다.

[0108] 일부 실시형태에서, 본원에 기재된 조성물은 상기 조성물의 중량 기준으로 안과용 제제, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 프로드럭 또는 염의 약 0.001% 내지 약 0.085%, 약 0.005% 내지 약 0.085%, 약 0.010% 내지 약 0.085%, 약 0.015% 내지 약 0.085%, 약 0.020% 내지 약 0.085%, 약 0.025% 내지 약 0.085%, 약 0.030% 내지 약 0.085%, 약 0.035% 내지 약 0.085%의 안과용 제제의 농도를 갖는다. 일부 실시형태에서, 안과용 제제는 무스카린성 길항제이다. 일부 실시형태에서, 무스카린성 길항제는 아트로핀, 황산아트로핀, 노르아트로핀, 아트로핀-N-옥사이드, 트로핀, 트로프산, 히오스신, 스코폴라민, 트로피카마이드, 사이클로펜톨레이트, 피렌제핀, 호마트로핀, 또는 이들의 조합을 포함한다. 일부 실시형태에서, 무스카린성 길항제는 아트로핀 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염이다. 일부 실시형태에서, 무스카린성 길항제는 황산아트로핀이다. 일부 경우에, 안과용 제제는 아플리베르셉트, 라니비주맙, 폐갑타닙, 사이클로펜톨레이트, 페닐에프린, 호마트로핀, 스코폴라민, 사이클로펜톨레이트/페닐에프린, 페닐에프린/스코폴라민, 트로피카마이드, 케토롤락/페닐에프린, 하이드록시암페타민/트로피카마이드, 시스테아민, 오크리플라스민, 미토마이신, 다피프라졸, 리도카인, 프로파라카인, 테트라카인, 베녹시네이트, 아지쓰로마이신, 바시트라신, 베시플록사신, 봉산, 클로르암페니콜, 시프로플록사신, 에리쓰로마이신, 간시클로버, 가티플록사신, 겐타마이신, 이독수리딘, 레보플록사신, 목시플록사신, 나타마이신, 노르플록사신, 오픈록사신, 바시트라신/폴리믹신 b, 토브라마이신, 폴리믹신 b/트리메토프림, 포비돈 요오드, 트리플루리딘, 그라미시딘/네오마이신/폴리믹신 b, 설파아세타마이드 나트륨, 설파속사졸, 바시트라신/네오마이신/폴리믹신 b, 옥시테트라사이클린/폴리믹신 b, 페닐에프린/설파아세타마이드 나트륨, 비다라빈, 브롬페낙, 네파페낙, 케토롤락, 사이클로스포린, 플루르비프로펜, 수프로펜, 디클로페낙, 알카프타딘, 아젤라스틴, 베포타스틴, 크로몰린, 에메다스틴, 에피나스틴, 케토티펜, 레보카바스틴, 로독사미드, 네도크로밀, 나파졸린, 나파졸린/페니라민, 나파졸린/황산아연, 울로파타딘, 옥시메타졸린, 페미롤라스트, 페닐에프린/황산아연, 테트라하이드로졸린, 테트라하이드로졸린/황산아연, 플루오레세인, 플루오레세인/프로파라카인, 베녹시네이트/플루오레세인, 인도사이닌 그린, 트립탄 블루, 아세틸콜린, 아프라콜로니딘, 베타솔롤, 비마토프로스트, 브리모니딘, 브린졸라미드, 브리모니딘/브린졸라미드, 카르바콜, 카르테올롤, 디메카림 브로마이드, 디피베프린, 도르졸라마이드, 도르졸라마이드/티몰롤, 에코티오페이트 요오다이드, 에피네프린, 에피네프린/필로카르핀, 라타노프로스트, 레보부놀롤, 레보베타솔롤, 메티프라놀롤, 피소스티그민, 필로카르핀, 타플루프로스트, 티몰롤, 트라보프로스트, 우노프로스톤, 인공 눈물, 텍사메타손, 디플루프레드네이트, 플루오시놀론, 플루오로메톨론, 로테프레드놀, 메드리손, 프레드니솔론, 리멕솔론, 트리암시놀론, 플루오로메톨론/설파아세타마이드 나트륨, 텍사메타손/네오마이신, 텍사메타손/토브라마이신, 텍사메타손/네오마이신/폴리믹신 b, 로테프레드놀/토브라마이신, 프레드니솔론/설파아세타마이드 나트륨, 바시트라신/하이드로코티손/네오마이신/폴리믹신 b, 하이드로코티손/네오마이신/폴리믹신 b, 클로르암페니콜/하이드로코티손/폴리믹신 b, 네오마이신/폴리믹신 b/프레드니솔론, 겐타마이신/프레드니솔론, 케토롤락/페닐에프린, 디펜하이드라민, 디멘하이드리네이트, 디사이클로민, 플라복세이트, 옥시부티닌, 티오토로피움, 히오스신, 스코폴라민(L-히오스신), 하이드록시진, 이프라트로피움, 피렌제핀, 솔리페나신, 다리페나신, 벤즈트로핀, 메베버린, 프로사이클리딘, 아클리디늄 브로마이드, 트리헥시페니딜/벤즈헥솔, 톨테로딘, 아세클리딘, 또는 임의의 이들의 조합이다. 일부 실시형태에서, 안과용 제제는 아세클리딘, 트로피카마이드, 필로카르핀, 또는 이들의 조합이다.

[0109] 일부 실시형태에서, 본원에 기재된 조성물은 상기 조성물의 중량 기준으로 안과용 제제, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 프로드럭 또는 염의 약 0.001% 내지 약 0.080%, 약 0.005% 내지 약 0.080%, 약 0.010% 내지 약 0.080%, 약 0.015% 내지 약 0.080%, 약 0.020% 내지 약 0.080%, 약 0.025% 내지 약 0.080%, 약 0.030% 내지 약 0.080%, 약 0.035% 내지 약 0.080%의 안과용 제제의 농도를 갖는다. 일부 실시형태에서, 안과용 제제는 무스카린성 길항제이다. 일부 실시형태에서, 무스카린성 길항제는 아트로핀, 황산아트로핀, 노르아트로핀, 아트로핀-N-옥사이드, 트로핀, 트로프산, 히오스신, 스코폴라민, 트로피카마이드, 사이클로펜톨레이트, 피렌제핀, 호마트로핀, 또는 이들의 조합을 포함한다. 일부 실시형태에서, 무스카린성 길항제는 아트로핀 또는 이의 약제학적으로

로 허용 가능한 염이다. 일부 실시형태에서, 무스카린성 길항제는 황산아트로핀이다. 일부 경우에, 안과용 제제는 아플리베르셉트, 라니비주맙, 페갑타닙, 사이클로펜톨레이트, 페닐에프린, 호마트로핀, 스코폴라민, 사이클로펜톨레이트/페닐에프린, 페닐에프린/스코폴라민, 트로피카마이드, 케토롤락/페닐에프린, 하이드록시암페타민/트로피카마이드, 시스테아민, 오크리플라스민, 미토마이신, 다피프라졸, 리도카인, 프로파라카인, 테트라카인, 베녹시네이트, 아지쓰로마이신, 바시트라신, 베시플록사신, 붕산, 클로르암페니콜, 시프로플록사신, 에리쓰로마이신, 간시클로버, 가티플록사신, 겐타마이신, 이독수리딘, 레보플록사신, 목시플록사신, 나타마이신, 노르플록사신, 오픈록사신, 바시트라신/폴리믹신 b, 토브라마이신, 폴리믹신 b/트리메토프림, 포비돈 요오드, 트리플루리딘, 그라미시딘/네오마이신/폴리믹신 b, 설파아세타마이드 나트륨, 설피속사졸, 바시트라신/네오마이신/폴리믹신 b, 옥시테트라사이클린/폴리믹신 b, 페닐에프린/설파아세타마이드 나트륨, 비다라빈, 브롬페낙, 네파페낙, 케토롤락, 사이클로스포린, 플루르비프로펜, 수프로펜, 디클로페낙, 알카프타딘, 아젤라스틴, 베포타스틴, 크로몰린, 에메다스틴, 에피나스틴, 케토티펜, 레보카바스틴, 로독사미드, 네도크로밀, 나파졸린, 나파졸린/페니라민, 나파졸린/황산아연, 올로파타딘, 옥시메타졸린, 페미롤라스트, 페닐에프린/황산아연, 테트라하이드로졸린, 테트라하이드로졸린/황산아연, 플루오레세인, 플루오레세인/프로파라카인, 베녹시네이트/플루오레세인, 인도사이닌 그린, 트립탄 블루, 아세틸콜린, 아프라콜로니딘, 베타솔롤, 비마토프로스트, 브리모니딘, 브린졸라미드, 브리모니딘/브린졸라미드, 카르바콜, 카르테올롤, 디메카롬 브로마이드, 디피베프린, 도르졸라마이드, 도르졸라마이드/티몰롤, 에코티오페이트 요오다이드, 에피네프린, 에피네프린/필로카르핀, 라타노프로스트, 레보부놀롤, 레보베타솔롤, 메티프라놀롤, 피소스티그민, 필로카르핀, 타플루프로스트, 티몰롤, 트라보프로스트, 우노프로스톤, 인공 눈물, 텍사메타손, 디플루프레드네이트, 플루오시놀론, 플루오로메톨론, 로테프레드놀, 메드리손, 프레드니솔론, 리벡솔론, 트리암시놀론, 플루오로메톨론/설파아세타마이드 나트륨, 텍사메타손/네오마이신, 텍사메타손/토브라마이신, 텍사메타손/네오마이신/폴리믹신 b, 로테프레드놀/토브라마이신, 프레드니솔론/설파아세타마이드 나트륨, 바시트라신/하이드로코티손/네오마이신/폴리믹신 b, 하이드로코티손/네오마이신/폴리믹신 b, 클로르암페니콜/하이드로코티손/폴리믹신 b, 네오마이신/폴리믹신 b/프레드니솔론, 겐타마이신/프레드니솔론, 케토롤락/페닐에프린, 디펜하이드라민, 디펜하이드리네이트, 디사이클로민, 플라복세이트, 옥시부티닌, 티오토로피움, 히오스신, 스코폴라민(L-히오스신), 하이드록시진, 이프라트로피움, 피렌제핀, 솔리페나신, 다리페나신, 벤즈트로핀, 메베버린, 프로사이클리딘, 아클리니움 브로마이드, 트리헥시페니딜/벤즈헥솔, 톨테로딘, 아세클리딘, 또는 임의의 이들의 조합이다. 일부 실시형태에서, 안과용 제제는 아세클리딘, 트로피카마이드, 필로카르핀, 또는 이들의 조합이다.

[0110] 일부 실시형태에서, 본원에 기재된 조성물은 상기 조성물의 중량 기준으로 안과용 제제, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 프로드럭 또는 염의 약 0.001% 내지 약 0.075%, 약 0.005% 내지 약 0.075%, 약 0.010% 내지 약 0.075%, 약 0.015% 내지 약 0.075%, 약 0.020% 내지 약 0.075%, 약 0.025% 내지 약 0.075%, 약 0.030% 내지 약 0.075%, 약 0.035% 내지 약 0.075%의 안과용 제제의 농도를 갖는다. 일부 실시형태에서, 안과용 제제는 무스카린성 길항제이다. 일부 실시형태에서, 무스카린성 길항제는 아트로핀, 황산아트로핀, 노르아트로핀, 아트로핀-N-옥사이드, 트로핀, 트로프산, 히오스신, 스코폴라민, 트로피카마이드, 사이클로펜톨레이트, 피렌제핀, 호마트로핀, 또는 이들의 조합을 포함한다. 일부 실시형태에서, 무스카린성 길항제는 아트로핀 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염이다. 일부 실시형태에서, 무스카린성 길항제는 황산아트로핀이다. 일부 경우에, 안과용 제제는 아플리베르셉트, 라니비주맙, 페갑타닙, 사이클로펜톨레이트, 페닐에프린, 호마트로핀, 스코폴라민, 사이클로펜톨레이트/페닐에프린, 페닐에프린/스코폴라민, 트로피카마이드, 케토롤락/페닐에프린, 하이드록시암페타민/트로피카마이드, 시스테아민, 오크리플라스민, 미토마이신, 다피프라졸, 리도카인, 프로파라카인, 테트라카인, 베녹시네이트, 아지쓰로마이신, 바시트라신, 베시플록사신, 붕산, 클로르암페니콜, 시프로플록사신, 에리쓰로마이신, 간시클로버, 가티플록사신, 겐타마이신, 이독수리딘, 레보플록사신, 목시플록사신, 나타마이신, 노르플록사신, 오픈록사신, 바시트라신/폴리믹신 b, 토브라마이신, 폴리믹신 b/트리메토프림, 포비돈 요오드, 트리플루리딘, 그라미시딘/네오마이신/폴리믹신 b, 설파아세타마이드 나트륨, 설피속사졸, 바시트라신/네오마이신/폴리믹신 b, 옥시테트라사이클린/폴리믹신 b, 페닐에프린/설파아세타마이드 나트륨, 비다라빈, 브롬페낙, 네파페낙, 케토롤락, 사이클로스포린, 플루르비프로펜, 수프로펜, 디클로페낙, 알카프타딘, 아젤라스틴, 베포타스틴, 크로몰린, 에메다스틴, 에피나스틴, 케토티펜, 레보카바스틴, 로독사미드, 네도크로밀, 나파졸린, 나파졸린/페니라민, 나파졸린/황산아연, 올로파타딘, 옥시메타졸린, 페미롤라스트, 페닐에프린/황산아연, 테트라하이드로졸린, 테트라하이드로졸린/황산아연, 플루오레세인, 플루오레세인/프로파라카인, 베녹시네이트/플루오레세인, 인도사이닌 그린, 트립탄 블루, 아세틸콜린, 아프라콜로니딘, 베타솔롤, 비마토프로스트, 브리모니딘, 브린졸라미드, 브리모니딘/브린졸라미드, 카르바콜, 카르테올롤, 디메카롬 브로마이드, 디피베프린, 도르졸라마이드, 도르졸라마이드/티몰롤, 에코티오페이트 요오다이드, 에피네프린, 에피네프린/필로카르핀, 라타노프로스트, 레보부놀롤,

레보베타솔롤, 메티프라놀롤, 피소스티그민, 필로카르핀, 타플루프로스트, 티몰롤, 트라보프로스트, 우노프로스톤, 인공 눈물, 텍사메타손, 디플루프레드네이트, 플루오시놀론, 플루오로메톨론, 로테프레드놀, 메드리손, 프레드니솔론, 리벵솔론, 트리암시놀론, 플루오로메톨론/설파아세타마이드 나트륨, 텍사메타손/네오마이신, 텍사메타손/토브라마이신, 텍사메타손/네오마이신/폴리믹신 b, 로테프레드놀/토브라마이신, 프레드니솔론/설파아세타마이드 나트륨, 바시트라신/하이드로코티손/네오마이신/폴리믹신 b, 하이드로코티손/네오마이신/폴리믹신 b, 클로르암페니콜/하이드로코티손/폴리믹신 b, 네오마이신/폴리믹신 b/프레드니솔론, 겐타마이신/프레드니솔론, 케토롤락/페닐에프린, 디펜하이드라민, 디멘하이드리네이트, 디사이클로민, 플라복세이트, 옥시부티닌, 티오토로피움, 히오스신, 스코폴라민(L-히오스신), 하이드록시진, 이프라트로피움, 피렌제핀, 솔리페나신, 다리페나신, 벤즈트로핀, 메베버린, 프로사이클리딘, 아클리디늄 브로마이드, 트리헥시페니딜/벤즈헥솔, 톨테로딘, 아세클리딘, 또는 임의의 이들의 조합이다. 일부 실시형태에서, 안과용 제제는 아세클리딘, 트로피카마이드, 필로카르핀, 또는 이들의 조합이다.

[0111] 일부 실시형태에서, 본원에 기재된 조성물은 상기 조성물의 중량 기준으로 안과용 제제, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 프로드럭 또는 염의 약 0.001% 내지 약 0.070%, 약 0.005% 내지 약 0.070%, 약 0.010% 내지 약 0.070%, 약 0.015% 내지 약 0.070%, 약 0.020% 내지 약 0.070%, 약 0.025% 내지 약 0.070%, 약 0.030% 내지 약 0.070%, 약 0.035% 내지 약 0.070%의 안과용 제제의 농도를 갖는다. 일부 실시형태에서, 안과용 제제는 무스카린성 길항제이다. 일부 실시형태에서, 무스카린성 길항제는 아트로핀, 황산아트로핀, 노르아트로핀, 아트로핀-N-옥사이드, 트로핀, 트로프산, 히오스신, 스코폴라민, 트로피카마이드, 사이클로펜톨레이트, 피렌제핀, 호마트로핀, 또는 이들의 조합을 포함한다. 일부 실시형태에서, 무스카린성 길항제는 아트로핀 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염이다. 일부 실시형태에서, 무스카린성 길항제는 황산아트로핀이다. 일부 경우에, 안과용 제제는 아플리베르셉트, 라니비주맙, 폐갑타닙, 사이클로펜톨레이트, 페닐에프린, 호마트로핀, 스코폴라민, 사이클로펜톨레이트/페닐에프린, 페닐에프린/스코폴라민, 트로피카마이드, 케토롤락/페닐에프린, 하이드록시암페타민/트로피카마이드, 시스테아민, 오크리플라스민, 미토마이신, 다피프라졸, 리도카인, 프로파라카인, 테트라카인, 베녹시네이트, 아지쓰로마이신, 바시트라신, 베시플록사신, 붕산, 클로르암페니콜, 시프로플록사신, 에리쓰로마이신, 간시클로버, 가티플록사신, 겐타마이신, 이독수리딘, 레보플록사신, 목시플록사신, 나타마이신, 노르플록사신, 오픈록사신, 바시트라신/폴리믹신 b, 토브라마이신, 폴리믹신 b/트리메토프림, 포비돈 요오드, 트리플루리딘, 그라미시딘/네오마이신/폴리믹신 b, 설파아세타마이드 나트륨, 설파속사졸, 바시트라신/네오마이신/폴리믹신 b, 옥시테트라사이클린/폴리믹신 b, 페닐에프린/설파아세타마이드 나트륨, 비다라빈, 브롬페낙, 네파페낙, 케토롤락, 사이클로스포린, 플루르비프로펜, 수프로펜, 디클로페낙, 알카프타딘, 아젤라스틴, 베포타스틴, 크로몰린, 에메다스틴, 에피나스틴, 케토티펜, 레보카바스틴, 로독사미드, 네도크로밀, 나파졸린, 나파졸린/페니라민, 나파졸린/황산아연, 올로파타딘, 옥시메타졸린, 페미롤라스트, 페닐에프린/황산아연, 테트라하이드로졸린, 테트라하이드로졸린/황산아연, 플루오레세인, 플루오레세인/프로파라카인, 베녹시네이트/플루오레세인, 인도사이닌 그린, 트립탄 블루, 아세틸콜린, 아프라콜로니딘, 베타솔롤, 비마토프로스트, 브리모니딘, 브린졸라미드, 브리모니딘/브린졸라미드, 카르바콜, 카르테올롤, 디메카를 브로마이드, 디피베프린, 도르줄라마이드, 도르줄라마이드/티몰롤, 에코티오페이트 요오다이드, 에피네프린, 에피네프린/필로카르핀, 라타노프로스트, 레보부놀롤, 레보베타솔롤, 메티프라놀롤, 피소스티그민, 필로카르핀, 타플루프로스트, 티몰롤, 트라보프로스트, 우노프로스톤, 인공 눈물, 텍사메타손, 디플루프레드네이트, 플루오시놀론, 플루오로메톨론, 로테프레드놀, 메드리손, 프레드니솔론, 리벵솔론, 트리암시놀론, 플루오로메톨론/설파아세타마이드 나트륨, 텍사메타손/네오마이신, 텍사메타손/토브라마이신, 텍사메타손/네오마이신/폴리믹신 b, 로테프레드놀/토브라마이신, 프레드니솔론/설파아세타마이드 나트륨, 바시트라신/하이드로코티손/네오마이신/폴리믹신 b, 하이드로코티손/네오마이신/폴리믹신 b, 클로르암페니콜/하이드로코티손/폴리믹신 b, 네오마이신/폴리믹신 b/프레드니솔론, 겐타마이신/프레드니솔론, 케토롤락/페닐에프린, 디펜하이드라민, 디멘하이드리네이트, 디사이클로민, 플라복세이트, 옥시부티닌, 티오토로피움, 히오스신, 스코폴라민(L-히오스신), 하이드록시진, 이프라트로피움, 피렌제핀, 솔리페나신, 다리페나신, 벤즈트로핀, 메베버린, 프로사이클리딘, 아클리디늄 브로마이드, 트리헥시페니딜/벤즈헥솔, 톨테로딘, 아세클리딘, 또는 임의의 이들의 조합이다. 일부 실시형태에서, 안과용 제제는 아세클리딘, 트로피카마이드, 필로카르핀, 또는 이들의 조합이다.

[0112] 일부 실시형태에서, 본원에 기재된 조성물은 상기 조성물의 중량 기준으로 안과용 제제, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 프로드럭 또는 염의 약 0.001% 내지 약 0.065%, 약 0.005% 내지 약 0.065%, 약 0.010% 내지 약 0.065%, 약 0.015% 내지 약 0.065%, 약 0.020% 내지 약 0.065%, 약 0.025% 내지 약 0.065%, 약 0.030% 내지 약 0.065%, 약 0.035% 내지 약 0.065%의 안과용 제제의 농도를 갖는다. 일부 실시형태에서, 안과용 제제는 무스카린성 길항제이다. 일부 실시형태에서, 무스카린성 길항제는 아트로핀, 황산아트로핀, 노르아트로핀, 아트로핀-

N-옥사이드, 트로핀, 트로프산, 히오스신, 스코폴라민, 트로피카마이드, 사이클로펜톨레이트, 피렌제핀, 호마트로핀, 또는 이들의 조합을 포함한다. 일부 실시형태에서, 무스카린성 길항제는 아트로핀 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염이다. 일부 실시형태에서, 무스카린성 길항제는 황산아트로핀이다. 일부 경우에, 안과용 제제는 아플리베르셉트, 라니비주맙, 페갑타닙, 사이클로펜톨레이트, 페닐에프린, 호마트로핀, 스코폴라민, 사이클로펜톨레이트/페닐에프린, 페닐에프린/스코폴라민, 트로피카마이드, 케토롤락/페닐에프린, 하이드록시암페타민/트로피카마이드, 시스테아민, 오크리플라스민, 미토마이신, 다피프라졸, 리도카인, 프로파라카인, 테트라카인, 베녹시네이트, 아지쓰로마이신, 바시트라신, 베시플록사신, 봉산, 클로르암페니콜, 시프로플록사신, 에리쓰로마이신, 간시클로버, 가티플록사신, 겐타마이신, 이독수리딘, 레보플록사신, 목시플록사신, 나타마이신, 노르플록사신, 오픈록사신, 바시트라신/폴리믹신 b, 토브라마이신, 폴리믹신 b/트리메토프림, 포비돈 요오드, 트리플루리딘, 그라미시딘/네오마이신/폴리믹신 b, 설파아세타마이드 나트륨, 설피속사졸, 바시트라신/네오마이신/폴리믹신 b, 옥시테트라사이클린/폴리믹신 b, 페닐에프린/설파아세타마이드 나트륨, 비다라빈, 브롬페낙, 네파페낙, 케토롤락, 사이클로스포린, 플루르비프로펜, 수프로펜, 디클로페낙, 알카프타딘, 아젤라스틴, 베포타스틴, 크로몰린, 에메다스틴, 에피나스틴, 케토티펜, 레보카바스틴, 로독사미드, 네도크로밀, 나파졸린, 나파졸린/페니라민, 나파졸린/황산아연, 울로파타딘, 옥시메타졸린, 페미롤라스트, 페닐에프린/황산아연, 테트라하이드로졸린, 테트라하이드로졸린/황산아연, 플루오레세인, 플루오레세인/프로파라카인, 베녹시네이트/플루오레세인, 인도사이닌 그린, 트립탄 블루, 아세틸콜린, 아프라콜로니딘, 베타솔롤, 비마토프로스트, 브리모니딘, 브린졸라미드, 브리모니딘/브린졸라미드, 카르바콜, 카르테올롤, 디메카림 브로마이드, 디피베프린, 도르줄라마이드, 도르줄라마이드/티몰롤, 에코티오페이트 요오다이드, 에피네프린, 에피네프린/필로카르핀, 라타노프로스트, 레보부놀롤, 레보베타솔롤, 메티프라놀롤, 피소스티그민, 필로카르핀, 타플루프로스트, 티몰롤, 트라보프로스트, 우노프로스톤, 인공 눈물, 텍사메타손, 디플루프레드네이트, 플루오시놀론, 플루오로메톨론, 로테프레드놀, 메드리손, 프레드니솔론, 리멕솔론, 트리암시놀론, 플루오로메톨론/설파아세타마이드 나트륨, 텍사메타손/네오마이신, 텍사메타손/토브라마이신, 텍사메타손/네오마이신/폴리믹신 b, 로테프레드놀/토브라마이신, 프레드니솔론/설파아세타마이드 나트륨, 바시트라신/하이드로코티손/네오마이신/폴리믹신 b, 하이드로코티손/네오마이신/폴리믹신 b, 클로르암페니콜/하이드로코티손/폴리믹신 b, 네오마이신/폴리믹신 b/프레드니솔론, 겐타마이신/프레드니솔론, 케토롤락/페닐에프린, 디펜하이드라민, 디펜하이드리네이트, 디사이클로민, 플라복세이트, 옥시부티닌, 티오토로피움, 히오스신, 스코폴라민(L-히오스신), 하이드록시진, 이프라트로피움, 피렌제핀, 솔리페나신, 다리페나신, 벤즈트로핀, 메베버린, 프로사이클리딘, 아클리디늄 브로마이드, 트리헥시페니딜/벤즈헥솔, 톨테로딘, 아세클리딘, 또는 임의의 이들의 조합이다. 일부 실시형태에서, 안과용 제제는 아세클리딘, 트로피카마이드, 필로카르핀, 또는 이들의 조합이다.

[0113] 일부 실시형태에서, 본원에 기재된 조성물은 상기 조성물의 중량 기준으로 안과용 제제, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 프로드럭 또는 염의 약 0.001% 내지 약 0.060%, 약 0.005% 내지 약 0.060%, 약 0.010% 내지 약 0.060%, 약 0.015% 내지 약 0.060%, 약 0.020% 내지 약 0.060%, 약 0.025% 내지 약 0.060%, 약 0.030% 내지 약 0.060%, 약 0.035% 내지 약 0.060%의 안과용 제제의 농도를 갖는다. 일부 실시형태에서, 안과용 제제는 무스카린성 길항제이다. 일부 실시형태에서, 무스카린성 길항제는 아트로핀, 황산아트로핀, 노르아트로핀, 아트로핀-N-옥사이드, 트로핀, 트로프산, 히오스신, 스코폴라민, 트로피카마이드, 사이클로펜톨레이트, 피렌제핀, 호마트로핀, 또는 이들의 조합을 포함한다. 일부 실시형태에서, 무스카린성 길항제는 아트로핀 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염이다. 일부 실시형태에서, 무스카린성 길항제는 황산아트로핀이다. 일부 경우에, 안과용 제제는 아플리베르셉트, 라니비주맙, 페갑타닙, 사이클로펜톨레이트, 페닐에프린, 호마트로핀, 스코폴라민, 사이클로펜톨레이트/페닐에프린, 페닐에프린/스코폴라민, 트로피카마이드, 케토롤락/페닐에프린, 하이드록시암페타민/트로피카마이드, 시스테아민, 오크리플라스민, 미토마이신, 다피프라졸, 리도카인, 프로파라카인, 테트라카인, 베녹시네이트, 아지쓰로마이신, 바시트라신, 베시플록사신, 봉산, 클로르암페니콜, 시프로플록사신, 에리쓰로마이신, 간시클로버, 가티플록사신, 겐타마이신, 이독수리딘, 레보플록사신, 목시플록사신, 나타마이신, 노르플록사신, 오픈록사신, 바시트라신/폴리믹신 b, 토브라마이신, 폴리믹신 b/트리메토프림, 포비돈 요오드, 트리플루리딘, 그라미시딘/네오마이신/폴리믹신 b, 설파아세타마이드 나트륨, 설피속사졸, 바시트라신/네오마이신/폴리믹신 b, 옥시테트라사이클린/폴리믹신 b, 페닐에프린/설파아세타마이드 나트륨, 비다라빈, 브롬페낙, 네파페낙, 케토롤락, 사이클로스포린, 플루르비프로펜, 수프로펜, 디클로페낙, 알카프타딘, 아젤라스틴, 베포타스틴, 크로몰린, 에메다스틴, 에피나스틴, 케토티펜, 레보카바스틴, 로독사미드, 네도크로밀, 나파졸린, 나파졸린/페니라민, 나파졸린/황산아연, 울로파타딘, 옥시메타졸린, 페미롤라스트, 페닐에프린/황산아연, 테트라하이드로졸린, 테트라하이드로졸린/황산아연, 플루오레세인, 플루오레세인/프로파라카인, 베녹시네이트/플루오레세인, 인도사이닌 그린, 트립탄 블루, 아세틸콜린, 아프라콜로니딘, 베타솔롤, 비마토프로스트, 브리모니딘, 브린졸라미드,

브리모니딘/브린졸라미드, 카르바콜, 카르테올롤, 디메카를 브로마이드, 디피베프린, 도르졸라마이드, 도르졸라마이드/티몰롤, 에코티오페이트 요오다이드, 에피네프린, 에피네프린/필로카르핀, 라타노프로스트, 레보부놀롤, 레보베타솔롤, 메티프라놀롤, 피소스티그민, 필로카르핀, 타플루프로스트, 티몰롤, 트라보프로스트, 우노프로스톤, 인공 눈물, 텍사메타손, 디플루프레드네이트, 플루오시놀론, 플루오로메톨론, 로테프레드놀, 메드리손, 프레드니솔론, 리벵솔론, 트리암시놀론, 플루오로메톨론/설파아세타마이드 나트륨, 텍사메타손/네오마이신, 텍사메타손/토브라마이신, 텍사메타손/네오마이신/폴리믹신 b, 로테프레드놀/토브라마이신, 프레드니솔론/설파아세타마이드 나트륨, 바시트라신/하이드로코티손/네오마이신/폴리믹신 b, 하이드로코티손/네오마이신/폴리믹신 b, 클로르암페니콜/하이드로코티손/폴리믹신 b, 네오마이신/폴리믹신 b/프레드니솔론, 겐타마이신/프레드니솔론, 케토롤락/페닐에프린, 디펜하이드라민, 디멘하이드리네이트, 디사이클로민, 플라복세이트, 옥시부티닌, 티오토프로피움, 히오스신, 스코폴라민(L-히오스신), 하이드록시진, 이프라트로피움, 피렌제핀, 솔리페나신, 다리페나신, 벤즈트로핀, 메베버린, 프로사이클리딘, 아클리니움 브로마이드, 트리헥시페니딜/벤즈헥솔, 톨테로딘, 아세클리딘, 또는 임의의 이들의 조합이다. 일부 실시형태에서, 안과용 제제는 아세클리딘, 트로피카마이드, 필로카르핀, 또는 이들의 조합이다.

[0114] 일부 실시형태에서, 본원에 기재된 조성물은 상기 조성물의 중량 기준으로 안과용 제제, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 프로드럭 또는 염의 약 0.001% 내지 약 0.055%, 약 0.005% 내지 약 0.055%, 약 0.010% 내지 약 0.055%, 약 0.015% 내지 약 0.055%, 약 0.020% 내지 약 0.055%, 약 0.025% 내지 약 0.055%, 약 0.030% 내지 약 0.055%, 약 0.035% 내지 약 0.055%의 안과용 제제의 농도를 갖는다. 일부 실시형태에서, 안과용 제제는 무스카린성 길항제이다. 일부 실시형태에서, 무스카린성 길항제는 아트로핀, 황산아트로핀, 노르아트로핀, 아트로핀-N-옥사이드, 트로핀, 트로프산, 히오스신, 스코폴라민, 트로피카마이드, 사이클로펜톨레이트, 피렌제핀, 호마트로핀, 또는 이들의 조합을 포함한다. 일부 실시형태에서, 무스카린성 길항제는 아트로핀 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염이다. 일부 실시형태에서, 무스카린성 길항제는 황산아트로핀이다. 일부 경우에, 안과용 제제는 아플리베르셉트, 라니비주맙, 페갑타닙, 사이클로펜톨레이트, 페닐에프린, 호마트로핀, 스코폴라민, 사이클로펜톨레이트/페닐에프린, 페닐에프린/스코폴라민, 트로피카마이드, 케토롤락/페닐에프린, 하이드록시암페타민/트로피카마이드, 시스테아민, 오크리플라스민, 미토마이신, 다피프라졸, 리도카인, 프로파라카인, 테트라카인, 베녹시네이트, 아지쓰로마이신, 바시트라신, 베시플록사신, 붕산, 클로르암페니콜, 시프로플록사신, 에리쓰로마이신, 간시클로버, 가티플록사신, 겐타마이신, 이독수리딘, 레보플록사신, 목시플록사신, 나타마이신, 노르플록사신, 오픈록사신, 바시트라신/폴리믹신 b, 토브라마이신, 폴리믹신 b/트리메토프림, 포비돈 요오드, 트리플루리딘, 그라미시딘/네오마이신/폴리믹신 b, 설파아세타마이드 나트륨, 설파속사졸, 바시트라신/네오마이신/폴리믹신 b, 옥시테트라사이클린/폴리믹신 b, 페닐에프린/설파아세타마이드 나트륨, 비다라빈, 브롬페낙, 네파페낙, 케토롤락, 사이클로스포린, 플루르비프로펜, 수프로펜, 디클로페낙, 알카프타딘, 아젤라스틴, 베포타스틴, 크로몰린, 에메다스틴, 에피나스틴, 케토티펜, 레보카바스틴, 로독사미드, 네도크로밀, 나파졸린, 나파졸린/페니라민, 나파졸린/황산아연, 올로파타딘, 옥시메타졸린, 페미롤라스트, 페닐에프린/황산아연, 테트라하이드로졸린, 테트라하이드로졸린/황산아연, 플루오레세인, 플루오레세인/프로파라카인, 베녹시네이트/플루오레세인, 인도사이닌 그린, 트립탄 블루, 아세틸콜린, 아프라콜로니딘, 베타솔롤, 비마토프로스트, 브리모니딘, 브린졸라미드, 브리모니딘/브린졸라미드, 카르바콜, 카르테올롤, 디메카를 브로마이드, 디피베프린, 도르졸라마이드, 도르졸라마이드/티몰롤, 에코티오페이트 요오다이드, 에피네프린, 에피네프린/필로카르핀, 라타노프로스트, 레보부놀롤, 레보베타솔롤, 메티프라놀롤, 피소스티그민, 필로카르핀, 타플루프로스트, 티몰롤, 트라보프로스트, 우노프로스톤, 인공 눈물, 텍사메타손, 디플루프레드네이트, 플루오시놀론, 플루오로메톨론, 로테프레드놀, 메드리손, 프레드니솔론, 리벵솔론, 트리암시놀론, 플루오로메톨론/설파아세타마이드 나트륨, 텍사메타손/네오마이신, 텍사메타손/토브라마이신, 텍사메타손/네오마이신/폴리믹신 b, 로테프레드놀/토브라마이신, 프레드니솔론/설파아세타마이드 나트륨, 바시트라신/하이드로코티손/네오마이신/폴리믹신 b, 하이드로코티손/네오마이신/폴리믹신 b, 클로르암페니콜/하이드로코티손/폴리믹신 b, 네오마이신/폴리믹신 b/프레드니솔론, 겐타마이신/프레드니솔론, 케토롤락/페닐에프린, 디펜하이드라민, 디멘하이드리네이트, 디사이클로민, 플라복세이트, 옥시부티닌, 티오토프로피움, 히오스신, 스코폴라민(L-히오스신), 하이드록시진, 이프라트로피움, 피렌제핀, 솔리페나신, 다리페나신, 벤즈트로핀, 메베버린, 프로사이클리딘, 아클리니움 브로마이드, 트리헥시페니딜/벤즈헥솔, 톨테로딘, 아세클리딘, 또는 임의의 이들의 조합이다. 일부 실시형태에서, 안과용 제제는 아세클리딘, 트로피카마이드, 필로카르핀, 또는 이들의 조합이다.

[0115] 일부 실시형태에서, 본원에 기재된 조성물은 상기 조성물의 중량 기준으로 안과용 제제, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 프로드럭 또는 염의 약 0.001% 내지 약 0.050%, 약 0.005% 내지 약 0.050%, 약 0.010% 내지 약 0.050%, 약 0.015% 내지 약 0.050%, 약 0.020% 내지 약 0.050%, 약 0.025% 내지 약 0.050%, 약 0.030% 내지 약

0.050%, 약 0.035% 내지 약 0.050%, 약 0.040% 내지 약 0.050%, 또는 약 0.045% 내지 약 0.050%의 안과용 제제의 농도를 갖는다. 일부 경우에, 안과용 제제(예를 들어, 무스카린성 길항제)의 프로드럭은 안과학적 조성물의 투여 후에 안과용 제제(예를 들어, 무스카린성 길항제)로 화학적으로 전환된다. 비제한적인 예에서, 무스카린성 길항제 프로드럭은 눈물에서 하나 이상의 효소에 의해 절단 가능한 화학 결합을 갖는다. 일부 실시형태에서, 안과용 제제는 무스카린성 길항제이다. 일부 실시형태에서, 무스카린성 길항제는 아트로핀, 황산아트로핀, 노르아트로핀, 아트로핀-N-옥사이드, 트로핀, 트로프산, 히오스신, 스코폴라민, 트로피카마이드, 사이클로펜톨레이트, 피렌제핀, 호마트로핀, 또는 이들의 조합을 포함한다. 일부 실시형태에서, 무스카린성 길항제는 아트로핀 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염이다. 일부 실시형태에서, 무스카린성 길항제는 황산아트로핀이다. 본원에 기재된 것과 같이, 안과용 제제는 광학적으로 순수한 입체이성질체, 광학적으로 농후화된 입체이성질체, 및 입체이성질체의 라세미 혼합물을 포함한다. 예를 들어, 본원에 개시된 일부 안과학적 조성물은 아트로핀 또는 황산아트로핀을 포함하고, 아트로핀은 D-이성질체와 L-이성질체의 라세미 혼합물이고; 본원에 개시된 일부 안과학적 조성물은 아트로핀 또는 황산아트로핀을 포함하고, 아트로핀은 더 안과학적 활성인 L-이성질체를 선호하며 광학적으로 농후화된다. 일부 경우에, 안과용 제제는 아플리베르셉트, 라니비주맙, 페감타닙, 사이클로펜톨레이트, 페닐에프린, 호마트로핀, 스코폴라민, 사이클로펜톨레이트/페닐에프린, 페닐에프린/스코폴라민, 트로피카마이드, 케토롤락/페닐에프린, 하이드록시암페타민/트로피카마이드, 시스테아민, 오크리플라스민, 미토마이신, 다피프라졸, 리도카인, 프로파라카인, 테트라카인, 베녹시네이트, 아지쓰로마이신, 바시트라신, 베시플록사신, 봉산, 클로르암페니콜, 시프로플록사신, 에리쓰로마이신, 간시클로버, 가티플록사신, 젠타마이신, 이독수리딘, 레보플록사신, 목시플록사신, 나타마이신, 노르플록사신, 오픈록사신, 바시트라신/폴리믹신 b, 토브라마이신, 폴리믹신 b/트리메토프림, 포비돈 요오드, 트리플루리딘, 그라미시딘/네오마이신/폴리믹신 b, 설과아세타마이드 나트륨, 설피속사졸, 바시트라신/네오마이신/폴리믹신 b, 옥시테트라사이클린/폴리믹신 b, 페닐에프린/설과아세타마이드 나트륨, 비다라빈, 브롬페낙, 네파페낙, 케토롤락, 사이클로스포린, 플루르비프로펜, 수프로펜, 디클로페낙, 알카프타딘, 아젤라스틴, 베포타스틴, 크로몰린, 에메다스틴, 에피나스틴, 케토티펜, 레보카바스틴, 로독사미드, 네도크로밀, 나파졸린, 나파졸린/페니라민, 나파졸린/황산아연, 울로파타딘, 옥시메타졸린, 페미롤라스트, 페닐에프린/황산아연, 테트라하이드로졸린, 테트라하이드로졸린/황산아연, 플루오레세인, 플루오레세인/프로파라카인, 베녹시네이트/플루오레세인, 인도사이닌 그린, 트립탄 블루, 아세틸콜린, 아프라콜로니딘, 베타솔롤, 비마토프로스트, 브리모니딘, 브린졸라미드, 브리모니딘/브린졸라미드, 카르바콜, 카르테올롤, 디메카를 브로마이드, 디피베롤린, 도르졸라마이드, 도르졸라마이드/티몰롤, 에코티오페이트 요오다이드, 에피네프린, 에피네프린/필로카르핀, 라타노프로스트, 레보부놀롤, 레보베타솔롤, 메티프라놀롤, 피소스티그민, 필로카르핀, 타플루프로스트, 티몰롤, 트라보프로스트, 우노프로스톤, 인공 눈물, 텍사메타손, 디플루프레드네이트, 플루오시놀론, 플루오로메톨론, 로테프레드놀, 메드리손, 프레드니솔론, 리벡솔론, 트리암시놀론, 플루오로메톨론/설과아세타마이드 나트륨, 텍사메타손/네오마이신, 텍사메타손/토브라마이신, 텍사메타손/네오마이신/폴리믹신 b, 로테프레드놀/토브라마이신, 프레드니솔론/설과아세타마이드 나트륨, 바시트라신/하이드로코티손/네오마이신/폴리믹신 b, 하이드로코티손/네오마이신/폴리믹신 b, 클로르암페니콜/하이드로코티손/폴리믹신 b, 네오마이신/폴리믹신 b/프레드니솔론, 젠타마이신/프레드니솔론, 케토롤락/페닐에프린, 디펜하이드라민, 디펜하이드라미네이트, 디사이클로민, 플라복세이트, 옥시부티딘, 티오토로피움, 히오스신, 스코폴라민(L-히오스신), 하이드록시진, 이프라트로피움, 피렌제핀, 솔리페나신, 다리페나신, 벤즈트로핀, 메베버린, 프로사이클리딘, 아클리디늄 브로마이드, 트리헥시페니딜/벤즈헥솔, 톨테로딘, 아세클리딘, 또는 임의의 이들의 조합이다. 일부 실시형태에서, 안과용 제제는 아세클리딘, 트로피카마이드, 필로카르핀, 또는 이들의 조합이다.

[0116] 일부 실시형태에서, 본원에 기재된 조성물은 상기 조성물의 중량 기준으로 안과용 제제, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 프로드럭 또는 염의 약 0.001% 내지 약 0.045%, 약 0.005% 내지 약 0.045%, 약 0.010% 내지 약 0.045%, 약 0.015% 내지 약 0.045%, 약 0.020% 내지 약 0.045%, 약 0.025% 내지 약 0.045%, 약 0.030% 내지 약 0.045%, 약 0.035% 내지 약 0.045%, 또는 약 0.040% 내지 약 0.045%의 안과용 제제의 농도를 갖는다. 일부 실시형태에서, 안과용 제제는 무스카린성 길항제이다. 일부 실시형태에서, 무스카린성 길항제는 아트로핀, 황산아트로핀, 노르아트로핀, 아트로핀-N-옥사이드, 트로핀, 트로프산, 히오스신, 스코폴라민, 트로피카마이드, 사이클로펜톨레이트, 피렌제핀, 호마트로핀, 또는 이들의 조합을 포함한다. 일부 실시형태에서, 무스카린성 길항제는 아트로핀 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염이다. 일부 실시형태에서, 무스카린성 길항제는 황산아트로핀이다. 일부 경우에, 안과용 제제는 아플리베르셉트, 라니비주맙, 페감타닙, 사이클로펜톨레이트, 페닐에프린, 호마트로핀, 스코폴라민, 사이클로펜톨레이트/페닐에프린, 페닐에프린/스코폴라민, 트로피카마이드, 케토롤락/페닐에프린, 하이드록시암페타민/트로피카마이드, 시스테아민, 오크리플라스민, 미토마이신, 다피프라졸, 리도카인, 프로파라카인, 테트라카인, 베녹시네이트, 아지쓰로마이신, 바시트라신, 베시플록사신, 봉산, 클로르암페

니콜, 시프로플록사신, 에리쓰로마이신, 간시클로버, 가티플록사신, 겐타마이신, 이독수리딘, 레보플록사신, 목시플록사신, 나타마이신, 노르플록사신, 오픈플록사신, 바시트라신/폴리믹신 b, 토브라마이신, 폴리믹신 b/트리메토프림, 포비돈 요오드, 트리플루리딘, 그라미시딘/네오마이신/폴리믹신 b, 설파아세타마이드 나트륨, 설피속사졸, 바시트라신/네오마이신/폴리믹신 b, 옥시테트라사이클린/폴리믹신 b, 페닐에프린/설파아세타마이드 나트륨, 비다라빈, 브롬페낙, 네파페낙, 케토롤락, 사이클로스포린, 플루르비프로펜, 수프로펜, 디클로페낙, 알카프타딘, 아젤라스틴, 베포타스틴, 크로몰린, 에메다스틴, 에피나스틴, 케토티펜, 레보카바스틴, 로독사미드, 네도크로밀, 나파졸린, 나파졸린/페니라민, 나파졸린/황산아연, 올로파타딘, 옥시메타졸린, 페미롤라스트, 페닐에프린/황산아연, 테트라하이드로졸린, 테트라하이드로졸린/황산아연, 플루오레세인, 플루오레세인/프로파라카인, 베녹시네이트/플루오레세인, 인도사이닌 그린, 트립탄 블루, 아세틸콜린, 아프라콜로니딘, 베타솔롤, 비마토프로스트, 브리모니딘, 브린졸라미드, 브리모니딘/브린졸라미드, 카르바콜, 카르테올롤, 디메카렘 브로마이드, 디피베프린, 도르졸라마이드, 도르졸라마이드/티몰롤, 에코티오페이트 요오다이드, 에피네프린, 에피네프린/필로카르핀, 라타노프로스트, 레보부놀롤, 레보베타솔롤, 메티프라놀롤, 피소스티그민, 필로카르핀, 타플루프로스트, 티몰롤, 트라보프로스트, 우노프로스톤, 인공 눈물, 텍사메타손, 디플루프레드네이트, 플루오시놀론, 플루오로메톨론, 로테프레드놀, 메드리손, 프레드니솔론, 리벡솔론, 트리암시놀론, 플루오로메톨론/설파아세타마이드 나트륨, 텍사메타손/네오마이신, 텍사메타손/토브라마이신, 텍사메타손/네오마이신/폴리믹신 b, 로테프레드놀/토브라마이신, 프레드니솔론/설파아세타마이드 나트륨, 바시트라신/하이드로코티손/네오마이신/폴리믹신 b, 하이드로코티손/네오마이신/폴리믹신 b, 클로르암페니콜/하이드로코티손/폴리믹신 b, 네오마이신/폴리믹신 b/프레드니솔론, 겐타마이신/프레드니솔론, 케토롤락/페닐에프린, 디펜하이드라민, 디펜하이드리네이트, 디사이클로민, 플라복세이트, 옥시부티닌, 티오토피움, 히오스신, 스코폴라민(L-히오스신), 하이드록시진, 이프라트로피움, 피렌제핀, 솔리페나신, 다리페나신, 벤즈트로핀, 메베버린, 프로사이클리딘, 아클리디늄 브로마이드, 트리헥시페니딜/벤즈헥솔, 톨테로딘, 아세클리딘, 또는 임의의 이들의 조합이다. 일부 실시형태에서, 안과용 제제는 아세클리딘, 트로피카마이드, 필로카르핀, 또는 이들의 조합이다.

[0117] 일부 실시형태에서, 본원에 기재된 조성물은 상기 조성물의 중량 기준으로 안과용 제제, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 프로드럭 또는 염의 약 0.001% 내지 약 0.040%, 약 0.005% 내지 약 0.040%, 약 0.010% 내지 약 0.040%, 약 0.015% 내지 약 0.040%, 약 0.020% 내지 약 0.040%, 약 0.025% 내지 약 0.040%, 약 0.030% 내지 약 0.040%, 약 0.035% 내지 약 0.040%의 안과용 제제의 농도를 갖는다. 일부 실시형태에서, 안과용 제제는 무스카린성 길항제이다. 일부 실시형태에서, 무스카린성 길항제는 아트로핀, 황산아트로핀, 노르아트로핀, 아트로핀-N-옥사이드, 트로핀, 트로프산, 히오스신, 스코폴라민, 트로피카마이드, 사이클로펜톨레이트, 피렌제핀, 호마트로핀, 또는 이들의 조합을 포함한다. 일부 실시형태에서, 무스카린성 길항제는 아트로핀 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염이다. 일부 실시형태에서, 무스카린성 길항제는 황산아트로핀이다. 일부 경우에, 안과용 제제는 아플리베르셉트, 라니비주맙, 폐갑타닙, 사이클로펜톨레이트, 페닐에프린, 호마트로핀, 스코폴라민, 사이클로펜톨레이트/페닐에프린, 페닐에프린/스코폴라민, 트로피카마이드, 케토롤락/페닐에프린, 하이드록시암페타민/트로피카마이드, 시스테아민, 오크리플라스민, 미토마이신, 다피프라졸, 리도카인, 프로파라카인, 테트라카인, 베녹시네이트, 아지쓰로마이신, 바시트라신, 베시플록사신, 봉산, 클로르암페니콜, 시프로플록사신, 에리쓰로마이신, 간시클로버, 가티플록사신, 겐타마이신, 이독수리딘, 레보플록사신, 목시플록사신, 나타마이신, 노르플록사신, 오픈플록사신, 바시트라신/폴리믹신 b, 토브라마이신, 폴리믹신 b/트리메토프림, 포비돈 요오드, 트리플루리딘, 그라미시딘/네오마이신/폴리믹신 b, 설파아세타마이드 나트륨, 설피속사졸, 바시트라신/네오마이신/폴리믹신 b, 옥시테트라사이클린/폴리믹신 b, 페닐에프린/설파아세타마이드 나트륨, 비다라빈, 브롬페낙, 네파페낙, 케토롤락, 사이클로스포린, 플루르비프로펜, 수프로펜, 디클로페낙, 알카프타딘, 아젤라스틴, 베포타스틴, 크로몰린, 에메다스틴, 에피나스틴, 케토티펜, 레보카바스틴, 로독사미드, 네도크로밀, 나파졸린, 나파졸린/페니라민, 나파졸린/황산아연, 올로파타딘, 옥시메타졸린, 페미롤라스트, 페닐에프린/황산아연, 테트라하이드로졸린, 테트라하이드로졸린/황산아연, 플루오레세인, 플루오레세인/프로파라카인, 베녹시네이트/플루오레세인, 인도사이닌 그린, 트립탄 블루, 아세틸콜린, 아프라콜로니딘, 베타솔롤, 비마토프로스트, 브리모니딘, 브린졸라미드, 브리모니딘/브린졸라미드, 카르바콜, 카르테올롤, 디메카렘 브로마이드, 디피베프린, 도르졸라마이드, 도르졸라마이드/티몰롤, 에코티오페이트 요오다이드, 에피네프린, 에피네프린/필로카르핀, 라타노프로스트, 레보부놀롤, 레보베타솔롤, 메티프라놀롤, 피소스티그민, 필로카르핀, 타플루프로스트, 티몰롤, 트라보프로스트, 우노프로스톤, 인공 눈물, 텍사메타손, 디플루프레드네이트, 플루오시놀론, 플루오로메톨론, 로테프레드놀, 메드리손, 프레드니솔론, 리벡솔론, 트리암시놀론, 플루오로메톨론/설파아세타마이드 나트륨, 텍사메타손/네오마이신, 텍사메타손/토브라마이신, 텍사메타손/네오마이신/폴리믹신 b, 로테프레드놀/토브라마이신, 프레드니솔론/설파아세타마이드 나트륨, 바시트라신/하이드로코티손/네오마이신/폴리믹신 b, 하이드로코티손/네오마이신/폴리믹신 b,

클로르암페니콜/하이드로코티손/폴리믹신 b, 네오마이신/폴리믹신 b/프레드니솔론, 겐타마이신/프레드니솔론, 케토롤락/페닐에프린, 디펜하이드라민, 디멘하이드리네이트, 디사이클로민, 플라복세이트, 옥시부티닌, 티오토로피움, 히오스신, 스코폴라민(L-히오스신), 하이드록시진, 이프라트로피움, 피렌제핀, 솔리페나신, 다리페나신, 벤즈트로핀, 메베버린, 프로사이클리딘, 아클리디늄 브로마이드, 트리헥시페니딜/벤즈헥솔, 톨테로딘, 아세클리딘, 또는 임의의 이들의 조합이다. 일부 실시형태에서, 안과용 제제는 아세클리딘, 트로피카마이드, 필로카르핀, 또는 이들의 조합이다.

[0118]

일부 실시형태에서, 본원에 기재된 조성물은 상기 조성물의 중량 기준으로 안과용 제제, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 프로드럭 또는 염의 약 0.001% 내지 약 0.035%, 약 0.005% 내지 약 0.035%, 약 0.010% 내지 약 0.035%, 약 0.015% 내지 약 0.035%, 약 0.020% 내지 약 0.035%, 약 0.025% 내지 약 0.035%, 또는 약 0.030% 내지 약 0.035%의 안과용 제제의 농도를 갖는다. 일부 실시형태에서, 안과용 제제는 무스카린성 길항제이다. 일부 실시형태에서, 무스카린성 길항제는 아트로핀, 황산아트로핀, 노르아트로핀, 아트로핀-N-옥사이드, 트로핀, 트로프산, 히오스신, 스코폴라민, 트로피카마이드, 사이클로펜톨레이트, 피렌제핀, 호마트로핀, 또는 이들의 조합을 포함한다. 일부 실시형태에서, 무스카린성 길항제는 아트로핀 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염이다. 일부 실시형태에서, 무스카린성 길항제는 황산아트로핀이다. 일부 경우에, 안과용 제제는 아플리베르셉트, 라니비주맙, 페갑타닙, 사이클로펜톨레이트, 페닐에프린, 호마트로핀, 스코폴라민, 사이클로펜톨레이트/페닐에프린, 페닐에프린/스코폴라민, 트로피카마이드, 케토롤락/페닐에프린, 하이드록시암페타민/트로피카마이드, 시스테아민, 오크리플라스민, 미토마이신, 다피프라졸, 리도카인, 프로파라카인, 테트라카인, 베녹시네이트, 아지쓰로마이신, 바시트라신, 베시플록사신, 붕산, 클로르암페니콜, 시프로플록사신, 에리쓰로마이신, 간시클로버, 가티플록사신, 겐타마이신, 이독수리딘, 레보플록사신, 목시플록사신, 나타마이신, 노르플록사신, 오픈플록사신, 바시트라신/폴리믹신 b, 토브라마이신, 폴리믹신 b/트리메토프림, 포비돈 요오드, 트리플루리딘, 그라미시딘/네오마이신/폴리믹신 b, 설파아세타마이드 나트륨, 설피속사졸, 바시트라신/네오마이신/폴리믹신 b, 옥시테트라사이클린/폴리믹신 b, 페닐에프린/설파아세타마이드 나트륨, 비다라빈, 브롬페낙, 네파페낙, 케토롤락, 사이클로스포린, 플루르비프로펜, 수프로펜, 디클로페낙, 알카프타딘, 아젤라스틴, 베포타스틴, 크로몰린, 에메다스틴, 에피나스틴, 케토티펜, 레보카바스틴, 로독사미드, 네도크로밀, 나파졸린, 나파졸린/페니라민, 나파졸린/황산아연, 올로파타딘, 옥시메타졸린, 페미플라스트, 페닐에프린/황산아연, 테트라하이드로졸린, 테트라하이드로졸린/황산아연, 플루오레세인, 플루오레세인/프로파라카인, 베녹시네이트/플루오레세인, 인도사이닌 그린, 트립탄 블루, 아세틸콜린, 아프라콜로니딘, 베타솔롤, 비마토프로스트, 브리모니딘, 브린졸라미드, 브리모니딘/브린졸라미드, 카르바콜, 카르테올롤, 디메카름 브로마이드, 디피베프린, 도르졸라마이드, 도르졸라마이드/티몰롤, 에코티오페이트 요오다이드, 에피네프린, 에피네프린/필로카르핀, 라타노프로스트, 레보부놀롤, 레보베타솔롤, 메티프라놀롤, 피소스티그민, 필로카르핀, 타플루프로스트, 티몰롤, 트라보프로스트, 우노프로스톤, 인공 눈물, 텍사메타손, 디플루프레드네이트, 플루오시놀론, 플루오로메톨론, 로테프레드놀, 메드리손, 프레드니솔론, 리벡솔론, 트리암시놀론, 플루오로메톨론/설파아세타마이드 나트륨, 텍사메타손/네오마이신, 텍사메타손/토브라마이신, 텍사메타손/네오마이신/폴리믹신 b, 로테프레드놀/토브라마이신, 프레드니솔론/설파아세타마이드 나트륨, 바시트라신/하이드로코티손/네오마이신/폴리믹신 b, 하이드로코티손/네오마이신/폴리믹신 b, 클로르암페니콜/하이드로코티손/폴리믹신 b, 네오마이신/폴리믹신 b/프레드니솔론, 겐타마이신/프레드니솔론, 케토롤락/페닐에프린, 디펜하이드라민, 디멘하이드리네이트, 디사이클로민, 플라복세이트, 옥시부티닌, 티오토로피움, 히오스신, 스코폴라민(L-히오스신), 하이드록시진, 이프라트로피움, 피렌제핀, 솔리페나신, 다리페나신, 벤즈트로핀, 메베버린, 프로사이클리딘, 아클리디늄 브로마이드, 트리헥시페니딜/벤즈헥솔, 톨테로딘, 아세클리딘, 또는 임의의 이들의 조합이다. 일부 실시형태에서, 안과용 제제는 아세클리딘, 트로피카마이드, 필로카르핀, 또는 이들의 조합이다.

[0119]

일부 실시형태에서, 본원에 기재된 조성물은 상기 조성물의 중량 기준으로 안과용 제제, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 프로드럭 또는 염의 약 0.001% 내지 약 0.030%, 약 0.005% 내지 약 0.030%, 약 0.010% 내지 약 0.030%, 약 0.015% 내지 약 0.030%, 약 0.020% 내지 약 0.030%, 또는 약 0.025% 내지 약 0.030%의 안과용 제제의 농도를 갖는다. 일부 실시형태에서, 안과용 제제는 무스카린성 길항제이다. 일부 실시형태에서, 무스카린성 길항제는 아트로핀, 황산아트로핀, 노르아트로핀, 아트로핀-N-옥사이드, 트로핀, 트로프산, 히오스신, 스코폴라민, 트로피카마이드, 사이클로펜톨레이트, 피렌제핀, 호마트로핀, 또는 이들의 조합을 포함한다. 일부 실시형태에서, 무스카린성 길항제는 아트로핀 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염이다. 일부 실시형태에서, 무스카린성 길항제는 황산아트로핀이다. 일부 경우에, 안과용 제제는 아플리베르셉트, 라니비주맙, 페갑타닙, 사이클로펜톨레이트, 페닐에프린, 호마트로핀, 스코폴라민, 사이클로펜톨레이트/페닐에프린, 페닐에프린/스코폴라민, 트로피카마이드, 케토롤락/페닐에프린, 하이드록시암페타민/트로피카마이드, 시스테아민, 오크리플라스민, 미토

마이신, 다피프라졸, 리도카인, 프로프라카인, 테트라카인, 베녹시네이트, 아지쓰로마이신, 바시트라신, 베시플록사신, 봉산, 클로르암페니콜, 시프로플록사신, 에리쓰로마이신, 간시클로버, 가티플록사신, 겐타마이신, 이독수리딘, 레보플록사신, 목시플록사신, 나타마이신, 노르플록사신, 오픈플록사신, 바시트라신/폴리믹신 b, 토브라마이신, 폴리믹신 b/트리메토프림, 포비돈 요오드, 트리플루리딘, 그라미시딘/네오마이신/폴리믹신 b, 설파아세타마이드 나트륨, 설피속사졸, 바시트라신/네오마이신/폴리믹신 b, 옥시테트라사이클린/폴리믹신 b, 페닐에프린/설파아세타마이드 나트륨, 비다라빈, 브롬페낙, 네파페낙, 케토롤락, 사이클로소포린, 플루르비프로펜, 수프로펜, 디클로페낙, 알카프타딘, 아젤라스틴, 베포타스틴, 크로몰린, 에메다스틴, 에피나스틴, 케토티펜, 레보카바스틴, 로독사미드, 네도크로밀, 나파졸린, 나파졸린/페니라민, 나파졸린/황산아연, 울로파타딘, 옥시메타졸린, 페미롤라스트, 페닐에프린/황산아연, 테트라하이드로졸린, 테트라하이드로졸린/황산아연, 플루오레세인, 플루오레세인/프로프라카인, 베녹시네이트/플루오레세인, 인도사이닌 그린, 트립탄 블루, 아세틸콜린, 아프라콜로니딘, 베타솔롤, 비마토프로스트, 브리모니딘, 브린졸라미드, 브리모니딘/브린졸라미드, 카르바콜, 카르테올롤, 디메카를 브로마이드, 디피베페린, 도르졸라마이드, 도르졸라마이드/티몰롤, 에코티오페이트 요오다이드, 에피네프린, 에피네프린/필로카르핀, 라타노프로스트, 레보부놀롤, 레보베타솔롤, 메티프라놀롤, 피소스티그민, 필로카르핀, 타플루프로스트, 티몰롤, 트라보프로스트, 우노프로스톤, 인공 눈물, 텍사메타손, 디플루프레드네이트, 플루오시놀론, 플루오로메톨론, 로테프레드놀, 메드리손, 프레드니솔론, 리벵솔론, 트리암시놀론, 플루오로메톨론/설파아세타마이드 나트륨, 텍사메타손/네오마이신, 텍사메타손/토브라마이신, 텍사메타손/네오마이신/폴리믹신 b, 로테프레드놀/토브라마이신, 프레드니솔론/설파아세타마이드 나트륨, 바시트라신/하이드로코티손/네오마이신/폴리믹신 b, 하이드로코티손/네오마이신/폴리믹신 b, 클로르암페니콜/하이드로코티손/폴리믹신 b, 네오마이신/폴리믹신 b/프레드니솔론, 겐타마이신/프레드니솔론, 케토롤락/페닐에프린, 디펜하이드라민, 디펜하이드리네이트, 디사이클로민, 플라복세이트, 옥시부티닌, 티오토포움, 히오스신, 스코폴라민(L-히오스신), 하이드록시진, 이프라트로피움, 피렌제핀, 솔리페나신, 다리페나신, 벤즈트로핀, 메베버린, 프로사이클리딘, 아클리니움 브로마이드, 트리헥시페니딜/벤즈헥솔, 툴테로딘, 아세클리딘, 또는 임의의 이들의 조합이다. 일부 실시형태에서, 안과용 제제는 아세클리딘, 트로피카마이드, 필로카르핀, 또는 이들의 조합이다.

[0120] 일부 실시형태에서, 본원에 기재된 조성물은 상기 조성물의 중량 기준으로 안과용 제제, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 프로드럭 또는 염의 약 0.001% 내지 약 0.025%, 약 0.005% 내지 약 0.025%, 약 0.010% 내지 약 0.025%, 약 0.015% 내지 약 0.025%, 또는 약 0.020% 내지 약 0.025%의 안과용 제제의 농도를 갖는다. 일부 실시형태에서, 안과용 제제는 무스카린성 길항제이다. 일부 실시형태에서, 무스카린성 길항제는 아트로핀, 황산아트로핀, 노르아트로핀, 아트로핀-N-옥사이드, 트로핀, 트로프산, 히오스신, 스코폴라민, 트로피카마이드, 사이클로펜톨레이트, 피렌제핀, 호마트로핀, 또는 이들의 조합을 포함한다. 일부 실시형태에서, 무스카린성 길항제는 아트로핀 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염이다. 일부 실시형태에서, 무스카린성 길항제는 황산아트로핀이다. 일부 경우에, 안과용 제제는 아플리베르셉트, 라니비주맙, 폐갑타닙, 사이클로펜톨레이트, 페닐에프린, 호마트로핀, 스코폴라민, 사이클로펜톨레이트/페닐에프린, 페닐에프린/스코폴라민, 트로피카마이드, 케토롤락/페닐에프린, 하이드록시암페타민/트로피카마이드, 시스테아민, 오크리플라스민, 미토마이신, 다피프라졸, 리도카인, 프로프라카인, 테트라카인, 베녹시네이트, 아지쓰로마이신, 바시트라신, 베시플록사신, 봉산, 클로르암페니콜, 시프로플록사신, 에리쓰로마이신, 간시클로버, 가티플록사신, 겐타마이신, 이독수리딘, 레보플록사신, 목시플록사신, 나타마이신, 노르플록사신, 오픈플록사신, 바시트라신/폴리믹신 b, 토브라마이신, 폴리믹신 b/트리메토프림, 포비돈 요오드, 트리플루리딘, 그라미시딘/네오마이신/폴리믹신 b, 설파아세타마이드 나트륨, 설피속사졸, 바시트라신/네오마이신/폴리믹신 b, 옥시테트라사이클린/폴리믹신 b, 페닐에프린/설파아세타마이드 나트륨, 비다라빈, 브롬페낙, 네파페낙, 케토롤락, 사이클로소포린, 플루르비프로펜, 수프로펜, 디클로페낙, 알카프타딘, 아젤라스틴, 베포타스틴, 크로몰린, 에메다스틴, 에피나스틴, 케토티펜, 레보카바스틴, 로독사미드, 네도크로밀, 나파졸린, 나파졸린/페니라민, 나파졸린/황산아연, 울로파타딘, 옥시메타졸린, 페미롤라스트, 페닐에프린/황산아연, 테트라하이드로졸린, 테트라하이드로졸린/황산아연, 플루오레세인, 플루오레세인/프로프라카인, 베녹시네이트/플루오레세인, 인도사이닌 그린, 트립탄 블루, 아세틸콜린, 아프라콜로니딘, 베타솔롤, 비마토프로스트, 브리모니딘, 브린졸라미드, 브리모니딘/브린졸라미드, 카르바콜, 카르테올롤, 디메카를 브로마이드, 디피베페린, 도르졸라마이드, 도르졸라마이드/티몰롤, 에코티오페이트 요오다이드, 에피네프린, 에피네프린/필로카르핀, 라타노프로스트, 레보부놀롤, 레보베타솔롤, 메티프라놀롤, 피소스티그민, 필로카르핀, 타플루프로스트, 티몰롤, 트라보프로스트, 우노프로스톤, 인공 눈물, 텍사메타손, 디플루프레드네이트, 플루오시놀론, 플루오로메톨론, 로테프레드놀, 메드리손, 프레드니솔론, 리벵솔론, 트리암시놀론, 플루오로메톨론/설파아세타마이드 나트륨, 텍사메타손/네오마이신, 텍사메타손/토브라마이신, 텍사메타손/네오마이신/폴리믹신 b, 로테프레드놀/토브라마이신, 프레드니솔론/설파아세타마이드 나트륨, 바시트라신/하이드로코티손/네오마이신/폴

리믹신 b, 하이드로코티손/네오마이신/폴리믹신 b, 클로르암페니콜/하이드로코티손/폴리믹신 b, 네오마이신/폴리믹신 b/프레드니솔론, 겐타마이신/프레드니솔론, 케토롤락/페닐에프린, 디펜하이드라민, 디멘하이드리네이트, 디사이클로민, 플라복세이트, 옥시부티닌, 티오토로피움, 히오스신, 스코폴라민(L-히오스신), 하이드록시진, 이프라트로피움, 피렌제핀, 솔리페나신, 다리페나신, 벤즈트로핀, 메베버린, 프로사이클리딘, 아클리디늄 브로마이드, 트리헥시페니딜/벤즈헥솔, 툴테로딘, 아세클리딘, 또는 임의의 이들의 조합이다. 일부 실시형태에서, 안과용 제제는 아세클리딘, 트로피카마이드, 필로카르핀, 또는 이들의 조합이다.

[0121] 일부 실시형태에서, 본원에 기재된 조성물은 상기 조성물의 중량 기준으로 안과용 제제, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 프로드럭 또는 염의 약 0.001% 내지 약 0.020%, 약 0.005% 내지 약 0.020%, 약 0.010% 내지 약 0.020%, 또는 약 0.015% 내지 약 0.020%의 안과용 제제의 농도를 갖는다. 일부 실시형태에서, 안과용 제제는 무스카린성 길항제이다. 일부 실시형태에서, 무스카린성 길항제는 아트로핀, 황산아트로핀, 노르아트로핀, 아트로핀-N-옥사이드, 트로핀, 트로프산, 히오스신, 스코폴라민, 트로피카마이드, 사이클로펜톨레이트, 피렌제핀, 호마트로핀, 또는 이들의 조합을 포함한다. 일부 실시형태에서, 무스카린성 길항제는 아트로핀 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염이다. 일부 실시형태에서, 무스카린성 길항제는 황산아트로핀이다. 일부 경우에, 안과용 제제는 아플리베르셉트, 라니비주맙, 페갑타닙, 사이클로펜톨레이트, 페닐에프린, 호마트로핀, 스코폴라민, 사이클로펜톨레이트/페닐에프린, 페닐에프린/스코폴라민, 트로피카마이드, 케토롤락/페닐에프린, 하이드록시암페타민/트로피카마이드, 시스테아민, 오크리플라스민, 미토마이신, 다피프라졸, 리도카인, 프로파라카인, 테트라카인, 베녹시네이트, 아지쓰로마이신, 바시트라신, 베시플록사신, 봉산, 클로르암페니콜, 시프로플록사신, 에리쓰로마이신, 간시클로버, 가티플록사신, 겐타마이신, 이독수리딘, 레보플록사신, 목시플록사신, 나타마이신, 노르플록사신, 오픈플록사신, 바시트라신/폴리믹신 b, 토브라마이신, 폴리믹신 b/트리메토프림, 포비돈 요오드, 트리플루리딘, 그라미시딘/네오마이신/폴리믹신 b, 설파아세타마이드 나트륨, 설피속사졸, 바시트라신/네오마이신/폴리믹신 b, 옥시테트라사이클린/폴리믹신 b, 페닐에프린/설파아세타마이드 나트륨, 비다라빈, 브롬페낙, 네파페낙, 케토롤락, 사이클로소포린, 플루르비프로펜, 수프로펜, 디클로페낙, 알카프타딘, 아젤라스틴, 베포타스틴, 크로몰린, 에메다스틴, 에피나스틴, 케토티펜, 레보카바스틴, 로독사미드, 네도크로밀, 나파졸린, 나파졸린/페니라민, 나파졸린/황산아연, 올로파타딘, 옥시메타졸린, 페미몰라스트, 페닐에프린/황산아연, 테트라하이드로졸린, 테트라하이드로졸린/황산아연, 플루오레세인, 플루오레세인/프로파라카인, 베녹시네이트/플루오레세인, 인도사이닌 그린, 트립탄 블루, 아세틸콜린, 아프라콜로니딘, 베타솔롤, 비마토프로스트, 브리모니딘, 브린졸라미드, 브리모니딘/브린졸라미드, 카르바콜, 카르테올롤, 디메카림 브로마이드, 디피베프린, 도르졸라마이드, 도르졸라마이드/티몰롤, 에코티오페이트 요오다이드, 에피네프린, 에피네프린/필로카르핀, 라타노프로스트, 레보부놀롤, 레보베타솔롤, 메티프라놀롤, 피소스티그민, 필로카르핀, 타플루프로스트, 티몰롤, 트라보프로스트, 우노프로스톤, 인공 눈물, 텍사메타손, 디플루프레드네이트, 플루오시놀론, 플루오로메톨론, 로테프레드놀, 메드리손, 프레드니솔론, 리벡솔론, 트리암시놀론, 플루오로메톨론/설파아세타마이드 나트륨, 텍사메타손/네오마이신, 텍사메타손/토브라마이신, 텍사메타손/네오마이신/폴리믹신 b, 로테프레드놀/토브라마이신, 프레드니솔론/설파아세타마이드 나트륨, 바시트라신/하이드로코티손/네오마이신/폴리믹신 b, 하이드로코티손/네오마이신/폴리믹신 b, 클로르암페니콜/하이드로코티손/폴리믹신 b, 네오마이신/폴리믹신 b/프레드니솔론, 겐타마이신/프레드니솔론, 케토롤락/페닐에프린, 디펜하이드라민, 디멘하이드리네이트, 디사이클로민, 플라복세이트, 옥시부티닌, 티오토로피움, 히오스신, 스코폴라민(L-히오스신), 하이드록시진, 이프라트로피움, 피렌제핀, 솔리페나신, 다리페나신, 벤즈트로핀, 메베버린, 프로사이클리딘, 아클리디늄 브로마이드, 트리헥시페니딜/벤즈헥솔, 툴테로딘, 아세클리딘, 또는 임의의 이들의 조합이다. 일부 실시형태에서, 안과용 제제는 아세클리딘, 트로피카마이드, 필로카르핀, 또는 이들의 조합이다.

[0122] 일부 실시형태에서, 본원에 기재된 조성물은 상기 조성물의 중량 기준으로 안과용 제제, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 프로드럭 또는 염의 약 0.001% 내지 약 0.015%, 약 0.005% 내지 약 0.015%, 또는 약 0.010% 내지 약 0.015%의 안과용 제제의 농도를 갖는다. 일부 실시형태에서, 안과용 제제는 무스카린성 길항제이다. 일부 실시형태에서, 무스카린성 길항제는 아트로핀, 황산아트로핀, 노르아트로핀, 아트로핀-N-옥사이드, 트로핀, 트로프산, 히오스신, 스코폴라민, 트로피카마이드, 사이클로펜톨레이트, 피렌제핀, 호마트로핀, 또는 이들의 조합을 포함한다. 일부 실시형태에서, 무스카린성 길항제는 아트로핀 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염이다. 일부 실시형태에서, 무스카린성 길항제는 황산아트로핀이다. 일부 경우에, 안과용 제제는 아플리베르셉트, 라니비주맙, 페갑타닙, 사이클로펜톨레이트, 페닐에프린, 호마트로핀, 스코폴라민, 사이클로펜톨레이트/페닐에프린, 페닐에프린/스코폴라민, 트로피카마이드, 케토롤락/페닐에프린, 하이드록시암페타민/트로피카마이드, 시스테아민, 오크리플라스민, 미토마이신, 다피프라졸, 리도카인, 프로파라카인, 테트라카인, 베녹시네이트, 아지쓰로마이신, 바시트라신, 베시플록사신, 봉산, 클로르암페니콜, 시프로플록사신, 에리쓰로마이신, 간시클로버, 가티플

록사신, 겐타마이신, 이독수리딘, 레보플록사신, 목시플록사신, 나타마이신, 노르플록사신, 오픈록사신, 바시트라신/폴리믹신 b, 토브라마이신, 폴리믹신 b/트리메토프림, 포비돈 요오드, 트리플루리딘, 그라미시딘/네오마이신/폴리믹신 b, 설파아세타마이드 나트륨, 설피속사졸, 바시트라신/네오마이신/폴리믹신 b, 옥시테트라사이클린/폴리믹신 b, 페닐에프린/설파아세타마이드 나트륨, 비다라빈, 브롬페낙, 네파페낙, 케토롤락, 사이클로스포린, 플루르비프로펜, 수프로펜, 디클로페낙, 알카프타딘, 아젤라스틴, 베포타스틴, 크로몰린, 에메다스틴, 에피나스틴, 케토티펜, 레보카바스틴, 로독사미드, 네도크로밀, 나파졸린, 나파졸린/페니라민, 나파졸린/황산아연, 울로파타딘, 옥시메타졸린, 페미롤라스트, 페닐에프린/황산아연, 테트라하이드로졸린, 테트라하이드로졸린/황산아연, 플루오레세인, 플루오레세인/프로파라카인, 베녹시네이트/플루오레세인, 인도사이닌 그린, 트립탄 블루, 아세틸콜린, 아프라콜로니딘, 베타솔롤, 비마토프로스트, 브리모니딘, 브린졸라미드, 브리모니딘/브린졸라미드, 카르바콜, 카르테올롤, 디메카름 브로마이드, 디피베프린, 도르줄라마이드, 도르줄라마이드/티몰롤, 에코티오페이트 요오다이드, 에피네프린, 에피네프린/필로카르핀, 라타노프로스트, 레보부놀롤, 레보베타솔롤, 메티프라놀롤, 피소스티그민, 필로카르핀, 타플루프로스트, 티몰롤, 트라보프로스트, 우노프로스톤, 인공 눈물, 텍사메타손, 디플루프레드네이트, 플루오시놀론, 플루오로메톨론, 로테프레드놀, 메드리손, 프레드니솔론, 리벡솔론, 트리암시놀론, 플루오로메톨론/설파아세타마이드 나트륨, 텍사메타손/네오마이신, 텍사메타손/토브라마이신, 텍사메타손/네오마이신/폴리믹신 b, 로테프레드놀/토브라마이신, 프레드니솔론/설파아세타마이드 나트륨, 바시트라신/하이드로코티손/네오마이신/폴리믹신 b, 하이드로코티손/네오마이신/폴리믹신 b, 클로르암페니콜/하이드로코티손/폴리믹신 b, 네오마이신/폴리믹신 b/프레드니솔론, 겐타마이신/프레드니솔론, 케토롤락/페닐에프린, 디펜하이드라민, 디펜하이드리네이트, 디사이클로민, 플라복세이트, 옥시부티닌, 티오토로피움, 히오스신, 스코폴라민(L-히오스신), 하이드록시진, 이프라트로피움, 피렌제핀, 솔리페나신, 다리페나신, 벤즈트로핀, 메베버린, 프로사이클리딘, 아클리디늄 브로마이드, 트리헥시페니딜/벤즈헥솔, 톨테로딘, 아세클리딘, 또는 임의의 이들의 조합이다. 일부 실시형태에서, 안과용 제제는 아세클리딘, 트로피카마이드, 필로카르핀, 또는 이들의 조합이다.

[0123] 일부 실시형태에서, 본원에 기재된 조성물은 상기 조성물의 중량 기준으로 안과용 제제, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 프로드럭 또는 염의 약 0.001% 내지 약 0.010%, 약 0.005% 내지 약 0.010%, 또는 약 0.008% 내지 약 0.010%의 안과용 제제의 농도를 갖는다. 일부 실시형태에서, 안과용 제제는 무스카린성 길항제이다. 일부 실시형태에서, 무스카린성 길항제는 아트로핀, 황산아트로핀, 노르아트로핀, 아트로핀-N-옥사이드, 트로핀, 트로프산, 히오스신, 스코폴라민, 트로피카마이드, 사이클로펜톨레이트, 피렌제핀, 호마트로핀, 또는 이들의 조합을 포함한다. 일부 실시형태에서, 무스카린성 길항제는 아트로핀 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염이다. 일부 실시형태에서, 무스카린성 길항제는 황산아트로핀이다. 일부 경우에, 안과용 제제는 아플리베르셉트, 라니비주맙, 페갑타닙, 사이클로펜톨레이트, 페닐에프린, 호마트로핀, 스코폴라민, 사이클로펜톨레이트/페닐에프린, 페닐에프린/스코폴라민, 트로피카마이드, 케토롤락/페닐에프린, 하이드록시암페타민/트로피카마이드, 시스템아민, 오크리플라스민, 미토마이신, 다피프라졸, 리도카인, 프로파라카인, 테트라카인, 베녹시네이트, 아지쓰로마이신, 바시트라신, 베시플록사신, 봉산, 클로르암페니콜, 시프로플록사신, 에리쓰로마이신, 간시클로버, 가티플록사신, 겐타마이신, 이독수리딘, 레보플록사신, 목시플록사신, 나타마이신, 노르플록사신, 오픈록사신, 바시트라신/폴리믹신 b, 토브라마이신, 폴리믹신 b/트리메토프림, 포비돈 요오드, 트리플루리딘, 그라미시딘/네오마이신/폴리믹신 b, 설파아세타마이드 나트륨, 설피속사졸, 바시트라신/네오마이신/폴리믹신 b, 옥시테트라사이클린/폴리믹신 b, 페닐에프린/설파아세타마이드 나트륨, 비다라빈, 브롬페낙, 네파페낙, 케토롤락, 사이클로스포린, 플루르비프로펜, 수프로펜, 디클로페낙, 알카프타딘, 아젤라스틴, 베포타스틴, 크로몰린, 에메다스틴, 에피나스틴, 케토티펜, 레보카바스틴, 로독사미드, 네도크로밀, 나파졸린, 나파졸린/페니라민, 나파졸린/황산아연, 울로파타딘, 옥시메타졸린, 페미롤라스트, 페닐에프린/황산아연, 테트라하이드로졸린, 테트라하이드로졸린/황산아연, 플루오레세인, 플루오레세인/프로파라카인, 베녹시네이트/플루오레세인, 인도사이닌 그린, 트립탄 블루, 아세틸콜린, 아프라콜로니딘, 베타솔롤, 비마토프로스트, 브리모니딘, 브린졸라미드, 브리모니딘/브린졸라미드, 카르바콜, 카르테올롤, 디메카름 브로마이드, 디피베프린, 도르줄라마이드, 도르줄라마이드/티몰롤, 에코티오페이트 요오다이드, 에피네프린, 에피네프린/필로카르핀, 라타노프로스트, 레보부놀롤, 레보베타솔롤, 메티프라놀롤, 피소스티그민, 필로카르핀, 타플루프로스트, 티몰롤, 트라보프로스트, 우노프로스톤, 인공 눈물, 텍사메타손, 디플루프레드네이트, 플루오시놀론, 플루오로메톨론, 로테프레드놀, 메드리손, 프레드니솔론, 리벡솔론, 트리암시놀론, 플루오로메톨론/설파아세타마이드 나트륨, 텍사메타손/네오마이신, 텍사메타손/토브라마이신, 텍사메타손/네오마이신/폴리믹신 b, 로테프레드놀/토브라마이신, 프레드니솔론/설파아세타마이드 나트륨, 바시트라신/하이드로코티손/네오마이신/폴리믹신 b, 하이드로코티손/네오마이신/폴리믹신 b, 클로르암페니콜/하이드로코티손/폴리믹신 b, 네오마이신/폴리믹신 b/프레드니솔론, 겐타마이신/프레드니솔론,

케토롤락/페닐에프린, 디펜하이드라민, 디멘하이드리네이트, 디사이클로민, 플라복세이트, 옥시부티닌, 티오토로피움, 히오스신, 스코폴라민(L-히오스신), 하이드록시진, 이프라트로피움, 피렌제핀, 솔리페나신, 다리페나신, 벤즈트로핀, 메베버린, 프로사이클리딘, 아클리디늄 브로마이드, 트리헥시페니딜/벤즈헥솔, 톨테로딘, 아세클리딘, 또는 임의의 이들의 조합이다. 일부 실시형태에서, 안과용 제제는 아세클리딘, 트로피카마이드, 필로카르핀, 또는 이들의 조합이다.

[0124] 일부 실시형태에서, 본원에 기재된 조성물은 상기 조성물의 중량 기준으로 안과용 제제, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 프로드럭 또는 염의 약 0.001%, 0.005%, 0.010%, 0.015%, 0.020%, 0.025%, 0.030%, 0.035%, 0.040%, 0.045%, 0.050%, 0.055%, 0.060%, 0.065%, 0.070%, 0.075%, 0.080%, 0.085%, 0.090%, 0.095%, 또는 0.1%의 안과용 제제의 농도를 갖는다. 일부 실시형태에서, 본원에 기재된 조성물은 약 0.001% 내지 약 0.05%, 약 0.001% 내지 약 0.04%, 약 0.001% 내지 약 0.03%, 약 0.001% 내지 약 0.025%, 약 0.001% 내지 약 0.02%, 약 0.001% 내지 약 0.01%, 약 0.001% 내지 약 0.008%, 또는 약 0.001% 내지 약 0.005%의 안과용 제제의 농도를 갖는다. 일부 실시형태에서, 안과용 제제는 무스카린성 길항제이다. 일부 실시형태에서, 무스카린성 길항제는 아트로핀, 황산아트로핀, 노르아트로핀, 아트로핀-N-옥사이드, 트로핀, 트로프산, 히오스신, 스코폴라민, 트로피카마이드, 사이클로펜톨레이트, 피렌제핀, 호마트로핀, 또는 이들의 조합을 포함한다. 일부 실시형태에서, 무스카린성 길항제는 아트로핀 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염이다. 일부 실시형태에서, 무스카린성 길항제는 황산아트로핀이다. 일부 경우에, 안과용 제제는 아플리베르셉트, 라니비주맙, 폐갑타닙, 사이클로펜톨레이트, 페닐에프린, 호마트로핀, 스코폴라민, 사이클로펜톨레이트/페닐에프린, 페닐에프린/스코폴라민, 트로피카마이드, 케토롤락/페닐에프린, 하이드록시암페타민/트로피카마이드, 시스테아민, 옥크리플라스민, 미토마이신, 다피프라졸, 리도카인, 프로파라카인, 테트라카인, 베녹시네이트, 아지쓰로마이신, 바시트라신, 베시플록사신, 봉산, 클로르암페니콜, 시프로플록사신, 에리쓰로마이신, 간시클로버, 가티플록사신, 겐타마이신, 이독수리딘, 레보플록사신, 목시플록사신, 나타마이신, 노르플록사신, 오폴록사신, 바시트라신/폴리믹신 b, 토브라마이신, 폴리믹신 b/트리메토프림, 포비돈 요오드, 트리플루리딘, 그라미시딘/네오마이신/폴리믹신 b, 설파아세타마이드 나트륨, 설피속사졸, 바시트라신/네오마이신/폴리믹신 b, 옥시테트라사이클린/폴리믹신 b, 페닐에프린/설파아세타마이드 나트륨, 비다라빈, 브롬페낙, 네파페낙, 케토롤락, 사이클로스포린, 플루르비프로펜, 수프로펜, 디클로페낙, 알카프타딘, 아젤라스틴, 베포타스틴, 크로몰린, 에메다스틴, 에피나스틴, 케토티펜, 레보카바스틴, 로독사미드, 네도크로밀, 나파졸린, 나파졸린/페니라민, 나파졸린/황산아연, 올로파타딘, 옥시메타졸린, 페미콜라스트, 페닐에프린/황산아연, 테트라하이드로졸린, 테트라하이드로졸린/황산아연, 플루오레세인, 플루오레세인/프로파라카인, 베녹시네이트/플루오레세인, 인도사이닌 그린, 트립탄 블루, 아세틸콜린, 아프라콜로니딘, 베타솔롤, 비마토프로스트, 브리모니딘, 브린졸라미드, 브리모니딘/브린졸라미드, 카르바콜, 카르테올롤, 디메카를 브로마이드, 디피베페린, 도르졸라마이드, 도르졸라미드/티몰롤, 에코티오페이트 요오다이드, 에피네프린, 에피네프린/필로카르핀, 라타노프로스트, 레보부놀롤, 레보베타솔롤, 메티프라놀롤, 피소스티그민, 필로카르핀, 타플루프로스트, 티몰롤, 트라보프로스트, 우노프로스트, 인공 눈물, 텍사메타손, 디플루프레드네이트, 플루오시놀론, 플루오로메톨론, 로테프레드놀, 메드리손, 프레드니솔론, 리맥솔론, 트리암시놀론, 플루오로메톨론/설파아세타마이드 나트륨, 텍사메타손/네오마이신, 텍사메타손/토브라마이신, 텍사메타손/네오마이신/폴리믹신 b, 로테프레드놀/토브라마이신, 프레드니솔론/설파아세타마이드 나트륨, 바시트라신/하이드로코티손/네오마이신/폴리믹신 b, 하이드로코티손/네오마이신/폴리믹신 b, 클로르암페니콜/하이드로코티손/폴리믹신 b, 네오마이신/폴리믹신 b/프레드니솔론, 겐타마이신/프레드니솔론, 케토롤락/페닐에프린, 디펜하이드라민, 디멘하이드리네이트, 디사이클로민, 플라복세이트, 옥시부티닌, 티오토로피움, 히오스신, 스코폴라민(L-히오스신), 하이드록시진, 이프라트로피움, 피렌제핀, 솔리페나신, 다리페나신, 벤즈트로핀, 메베버린, 프로사이클리딘, 아클리디늄 브로마이드, 트리헥시페니딜/벤즈헥솔, 톨테로딘, 아세클리딘, 또는 임의의 이들의 조합이다. 일부 실시형태에서, 안과용 제제는 아세클리딘, 트로피카마이드, 필로카르핀, 또는 이들의 조합이다.

[0125] 어떤 특정 이론에 의해 구속되고자 바라지 않으면서, 개시된 안과학적 조성물에서 저농도의 안과용 제제(예를 들어, 무스카린성 길항제, 예컨대 아트로핀 또는 황산아트로핀)가 더 높은 농도의 안과용 제제(예를 들어, 무스카린성 길항제, 예컨대 아트로핀 또는 황산아트로핀)를 함유하는 안과학적 제형과 연관된 동공 확장으로부터의 눈부심 및 수용 소실로 인한 몽롱을 포함하는 눈 부작용을 감소시키거나 피하면서 이를 필요로 하는 개체에게 충분하고 지속적인 치료 이익을 제공한다는 것이 본원에서 고려된다.

[0126] **용액 안정성**

[0127] 일부 실시형태에서, 본원에 기재된 조성물은 완충액을 포함한다. 일부 실시형태에서, 완충액은 보레이트, 보레

이트-폴리올 착체, 포스페이트 완충제, 시트레이트 완충제, 아세테이트 완충제, 카보네이트 완충제, 유기 완충제, 아미노산 완충제, 또는 이들의 조합으로부터 선택된다. 일부 실시형태에서, 본원에 기재된 조성물은 중수소화 물을 포함하는 완충액을 포함한다. 일부 실시형태에서, 중수소화된 완충액은 중수소화 물 중에 제형화된 보레이트, 보레이트-폴리올 착체, 포스페이트 완충제, 시트레이트 완충제, 아세테이트 완충제, 카보네이트 완충제, 유기 완충제, 아미노산 완충제, 또는 이들의 조합으로부터 선택된다.

[0128] 일부 경우에, 보레이트는 붕산, 붕산의 염, 다른 약제학적으로 허용 가능한 보레이트, 및 이들의 조합을 포함한다. 일부 경우에, 붕산염은 붕산, 붕산나트륨, 붕산칼륨, 붕산칼슘, 붕산마그네슘, 붕산망간, 및 다른 이러한 보레이트 염을 포함한다.

[0129] 본원에 사용된 것과 같이, 용어 폴리올은 서로에 대해 트랜스 구성이 아닌 2개의 인접한 탄소 원자의 각각에서의 적어도 하나의 하이드록실 기를 갖는 임의의 화합물을 포함한다. 일부 실시형태에서, 생성된 착체가 수용성이고 약제학적으로 허용 가능한 한, 폴리올은 선형 또는 고리형, 치환된 또는 비치환되거나, 또는 이들의 혼합물이다. 일부 경우에, 폴리올의 예는 당, 당 알코올, 당 산 및 우론산을 포함한다. 일부 경우에, 폴리올은 만니톨, 글리세린, 자일리톨 및 소르비톨을 포함하지만, 이들로 제한되지는 않는다.

[0130] 일부 실시형태에서, 포스페이트 완충제는 인산; 알칼리 금속 포스페이트, 예컨대 인산수소이나트륨, 인산이수소나트륨, 인산삼나트륨, 인산수소이칼륨, 인산이수소칼륨 및 인산삼칼륨; 알칼리 토금속 포스페이트, 예컨대 인산칼슘, 인산수소칼슘, 인산이수소칼슘, 인산일마그네슘, 인산이마그네슘(인산수소마그네슘) 및 인산삼마그네슘; 인산암모늄, 예컨대 인산수소이암모늄 및 인산이수소암모늄; 또는 이들의 조합을 포함한다. 일부 경우에, 포스페이트 완충제는 무수물이다. 일부 경우에, 포스페이트 완충제는 수화물이다.

[0131] 일부 실시형태에서, 보레이트-폴리올 착체는 미국 특허 제6,503,497호에 기재된 것을 포함한다. 일부 경우에, 보레이트-폴리올 착체는 약 0.01 내지 약 2.0% w/v의 양의 보레이트, 및 약 0.01% 내지 약 5.0% w/v의 양의 하나 이상의 폴리올을 포함한다.

[0132] 일부 경우에, 시트레이트 완충제는 시트르산 및 시트르산나트륨을 포함한다. 일부 경우에, 시트레이트 완충제는 시트레이트를 포함한다. 일부 경우에, 시트레이트는 상기 조성물의 중량 기준으로 약 0.001% 내지 약 0.20%, 약 0.004% 내지 약 0.20%, 약 0.005% 내지 약 0.20%, 약 0.010% 내지 약 0.20%, 약 0.015% 내지 약 0.20%, 약 0.020% 내지 약 0.20%, 약 0.025% 내지 약 0.20%, 약 0.030% 내지 약 0.20%, 약 0.035% 내지 약 0.20%, 약 0.040% 내지 약 0.20%, 또는 약 0.045% 내지 약 0.20%의 농도로 안과학적 조성물에 존재한다. 일부 경우에, 시트레이트는 상기 조성물의 중량 기준으로 적어도 또는 약 0.001%, 0.002%, 0.003%, 0.004%, 0.005%, 0.006%, 0.007%, 0.008%, 0.009%, 0.010%, 0.020%, 0.030%, 0.040%, 0.050%, 0.060%, 0.070%, 0.080%, 0.090%, 0.10%, 0.20%, 0.30%, 또는 0.40%의 농도로 안과학적 조성물에 존재한다.

[0133] 일부 경우에, 아세테이트 완충제는 아세트산, 아세트산칼륨 및 아세트산나트륨을 포함한다.

[0134] 일부 경우에, 카보네이트 완충제는 중탄산나트륨 및 탄산나트륨을 포함한다.

[0135] 일부 경우에, 유기 완충제는 예를 들어 2-(N-모르폴리노)에탄선포산(MES), N-(2-아세트아미도)이미노디아세트산, N-(카바모일메틸)이미노디아세트산(ADA), 피페라진-N,N'-비스(2-에탄선포산(PIPES), N-(2-아세트아미도)-2-아미노에탄선포산(ACES), β-하이드록시-4-모르폴린프로판선포산, 3-모르폴리노-2-하이드록시프로판선포산(MOPSO), 콜라민 클로라이드, 3-(N-모르폴리노)프로판선포산(MOPS), N,N-비스(2-하이드록시에틸)-2-아미노에탄선포산(BES), 2-[(2-하이드록시-1,1-비스(하이드록시메틸)에틸)아미노]에탄선포산(TES), 4-(2-하이드록시에틸)-1-피페라진에탄선포산(HEPES), 3-(N,N-비스[2-하이드록시에틸]아미노)-2-하이드록시프로판선포산(DIPSO), 아세트아미도글리신, 3-{[1,3-디하이드록시-2-(하이드록시메틸)-2-프로판일]아미노}-2-하이드록시-1-프로판선포산(TAPSO), 피페라진-1,4-비스(2-하이드록시프로판선포산)(POPPO), 4-(2-하이드록시에틸)피페라진-1-(2-하이드록시프로판선포산) 수화물(HEPPSO), 3-[4-(2-하이드록시에틸)-1-피페라지닐]프로판선포산(HEPPS), 트리신, 글리신아미드, 비신 또는 N-트리스(하이드록시메틸)메틸-3-아미노프로판선포산 나트륨(TAPS); 글리신; 및 디에탄올아민(DEA)과 같은 Good의 Buffer를 포함한다.

[0136] 일부 경우에, 아미노산 완충제는 타우린, 아스파르트산 및 이들의 염(예를 들어, 칼륨 염 등), E-아미노카프로산, 및 기타를 포함한다.

[0137] 일부 실시형태에서, 시트레이트 완충제, 아세테이트 완충제, 또는 이들의 조합이 본질적으로 없는 조성물이 본원에 기재되어 있다. 일부 실시형태에서, 상기 조성물은 시트레이트 완충제, 아세테이트 완충제, 또는 이들의 조합이 실질적으로 없다. 일부 경우에, 상기 조성물은 검출 가능한 양의 시트레이트 완충제, 아세테이트

완충제, 또는 이들의 조합을 갖지 않는다.

- [0138] 일부 경우에, 본원에 기재된 조성물은 긴장성 조정제를 추가로 포함한다. 긴장성 조정제는 적용의 부위에서 삼투압 쇼크를 방지함으로써 국소 자극을 감소시키기 위해 안과학적 조성물과 같은 제제로 도입되는 물질이다. 일부 경우에, 대체적으로 특정 이온 농도 및 pH에서 안과학적 용액을 유지시키는 완충액 용액 및/또는 pH 조정제는 긴장성 조정제로서 여겨진다. 일부 경우에, 긴장성 조정제는 1가 양이온의 할라이드 염과 같은 다양한 염을 포함한다. 일부 경우에, 긴장성 조정제는 만니톨, 소르비톨, 텍스트로스, 수크로스, 우레아 및 글리세린을 포함한다. 일부 경우에, 적합한 긴장성 조정제는 염화나트륨, 질산나트륨, 황산나트륨, 중황산나트륨, 염화칼륨, 염화칼슘, 염화마그네슘, 염화아연, 아세트산칼륨, 아세트산나트륨, 중탄산나트륨, 탄산나트륨, 티오황산나트륨, 황산마그네슘, 인산수소이소나트륨, 인산이수소나트륨, 인산이수소칼륨, 텍스트로스, 만니톨, 소르비톨, 텍스트로스, 수크로스, 우레아, 프로필렌 글리콜, 글리세린, 또는 이들의 조합을 포함한다.
- [0139] 일부 경우에, 본원에 기재된 조성물에서의 긴장성 조정제의 농도는 약 0.5% 내지 약 2.0%이다. 일부 경우에, 본원에 기재된 조성물에서의 긴장성 조정제의 농도는 약 0.7% 내지 약 1.8%, 약 0.8% 내지 약 1.5%, 또는 약 1% 내지 약 1.3%이다. 일부 경우에, 긴장성 조정제의 농도는 약 0.6%, 0.7%, 0.8%, 0.9%, 1.0%, 1.1%, 1.2%, 1.3%, 1.4%, 1.5%, 1.6%, 1.7%, 1.8%, 또는 1.9%이다. 일부 경우에, 백분율은 중량 백분율이다.
- [0140] 일부 경우에, 본원에 기재된 조성물은 pH 조정제를 추가로 포함한다. 일부 실시형태에서, 사용된 pH 조정제는 산 또는 염기이다. 일부 실시형태에서, 염기는 산화물, 수산화물, 탄산염, 중탄산염 및 기타이다. 일부 경우에, 산화물은 금속 산화물, 예컨대 산화칼슘, 산화마그네슘 및 기타이고; 수산화물은 알칼리 금속 및 알칼리 토금속, 예컨대 수산화나트륨, 수산화칼륨, 수산화칼슘 및 기타 또는 이들의 중수소화된 균등물이고, 탄산염은 탄산나트륨, 중탄산나트륨, 중탄산칼륨 및 기타이다. 일부 경우에, 산은 광산 및 유기 산, 예컨대 염산, 질산, 인산, 아세트산, 시트르산, 푸마르산, 말산, 타르타르산 및 기타 또는 이들의 중수소화된 균등물이다. 일부 경우에, pH 조정제는 아세트산염, 중탄산염, 염화암모늄, 시트르산염, 인산염, 이들의 약제학적으로 허용 가능한 염 및 이들의 조합 또는 혼합물을 포함하지만, 이들로 제한되지는 않는다. 일부 실시형태에서, pH 조정제는 DCI 및 NaOD를 포함한다. 일부 실시형태에서, pH 조정제는 DCI, HCl, NaOH, NaOD, CD₃COOD, C₆D₈O₇, CH₃COOH, C₆H₈O₇, 또는 이들의 조합을 포함한다.
- [0141] 일부 경우에, pH 조정제는 상기 조성물의 중량 기준으로 약 0.001% 내지 약 0.20%, 약 0.004% 내지 약 0.20%, 약 0.005% 내지 약 0.20%, 약 0.010% 내지 약 0.20%, 약 0.015% 내지 약 0.20%, 약 0.020% 내지 약 0.20%, 약 0.025% 내지 약 0.20%, 약 0.030% 내지 약 0.20%, 약 0.035% 내지 약 0.20%, 약 0.040% 내지 약 0.20%, 또는 약 0.045% 내지 약 0.20%의 농도로 안과학적 조성물에 존재한다. 일부 경우에, pH 조정제는 상기 조성물의 중량 기준으로 적어도 또는 약 0.001%, 0.002%, 0.003%, 0.004%, 0.005%, 0.006%, 0.007%, 0.008%, 0.009%, 0.010%, 0.020%, 0.030%, 0.040%, 0.050%, 0.060%, 0.070%, 0.080%, 0.090%, 0.10%, 0.20%, 0.30%, 또는 0.40%의 농도로 안과학적 조성물에 존재한다. 일부 경우에, pH 조정제는 아세트산염, 중탄산염, 염화암모늄, 시트르산염, 인산염, 이들의 약제학적으로 허용 가능한 염 및 이들의 조합 또는 혼합물을 포함하지만, 이들로 제한되지는 않는다. 일부 실시형태에서, pH 조정제는 DCI 및 NaOD를 포함한다.
- [0142] 일부 경우에, pH 조정제는 시트레이트이다. 일부 경우에, 시트레이트는 상기 조성물의 중량 기준으로 약 0.001% 내지 약 0.20%, 약 0.004% 내지 약 0.20%, 약 0.005% 내지 약 0.20%, 약 0.010% 내지 약 0.20%, 약 0.015% 내지 약 0.20%, 약 0.020% 내지 약 0.20%, 약 0.025% 내지 약 0.20%, 약 0.030% 내지 약 0.20%, 약 0.035% 내지 약 0.20%, 약 0.040% 내지 약 0.20%, 또는 약 0.045% 내지 약 0.20%의 농도로 안과학적 조성물에 존재한다. 일부 경우에, 시트레이트는 상기 조성물의 중량 기준으로 적어도 또는 약 0.001%, 0.002%, 0.003%, 0.004%, 0.005%, 0.006%, 0.007%, 0.008%, 0.009%, 0.010%, 0.020%, 0.030%, 0.040%, 0.050%, 0.060%, 0.070%, 0.080%, 0.090%, 0.10%, 0.20%, 0.30%, 또는 0.40%의 농도로 안과학적 조성물에 존재한다.
- [0143] 일부 경우에, 본원에 기재된 조성물은 하나 이상의 인산나트륨 완충액을 추가로 포함한다. 예시적인 인산나트륨 완충액은 인산일나트륨(인산이수소나트륨), 인산이나트륨, 인산삼나트륨, 무수 인산일나트륨, 무수 인산이나트륨 및 무수 인산삼나트륨을 포함하지만, 이들로 제한되지는 않는다. 일부 경우에, 하나 이상의 인산나트륨 완충액의 인산나트륨은 인산일나트륨이다. 일부 경우에, 하나 이상의 인산나트륨 완충액의 인산나트륨은 인산이나트륨이다. 일부 경우에, 하나 이상의 인산나트륨 완충액의 인산나트륨은 무수이다. 일부 경우에, 하나 이상의 인산나트륨 완충액의 인산나트륨은 무수 인산일나트륨이다. 일부 경우에, 하나 이상의 인산나트륨 완충액의 인산나트륨은 무수 인산이나트륨이다.
- [0144] 인산나트륨의 농도는, 일부 실시형태에서, 상기 조성물의 중량 기준으로 약 0.001% 내지 약 0.20%, 약 0.004%

실시형태에서, 상기 조성물은 약 5.1 미만의 pH를 갖는다. 일부 실시형태에서, 상기 조성물은 약 5 미만의 pH를 갖는다. 일부 실시형태에서, 상기 조성물은 약 4.9 미만의 pH를 갖는다. 일부 실시형태에서, 상기 조성물은 약 4.8 미만의 pH를 갖는다. 일부 실시형태에서, 상기 조성물은 약 4.7 미만의 pH를 갖는다. 일부 실시형태에서, 상기 조성물은 약 4.6 미만의 pH를 갖는다. 일부 실시형태에서, 상기 조성물은 약 4.5 미만의 pH를 갖는다. 일부 실시형태에서, 상기 조성물은 약 4.4 미만의 pH를 갖는다. 일부 실시형태에서, 상기 조성물은 약 4.3 미만의 pH를 갖는다. 일부 실시형태에서, 상기 조성물은 약 4.2 미만의 pH를 갖는다. 일부 실시형태에서, 상기 조성물은 약 4.1 미만의 pH를 갖는다. 일부 실시형태에서, 상기 조성물은 약 4 미만의 pH를 갖는다. 일부 실시형태에서, pH는 저장 조건 하에 연장된 시간 기간 후 상기 조성물의 pH이다.

[0148]

[illegible]

[0149]

일부 경우에, 상기 조성물은 약 4 내지 약 8, 약 4.2 내지 약 7.9, 약 4.5 내지 약 7.8, 약 5 내지 약 7.5, 또는 약 5.5 내지 약 7의 초기 pH를 갖는다. 일부 실시형태에서, 상기 조성물은 약 8.0의 초기 pH를 갖는다. 일부 실시형태에서, 상기 조성물은 약 7.9의 초기 pH를 갖는다. 일부 실시형태에서, 상기 조성물은 약 7.8의 초기 pH를 갖는다. 일부 실시형태에서, 상기 조성물은 약 7.7의 초기 pH를 갖는다. 일부 실시형태에서, 상기 조성물은 약 7.6의 초기 pH를 갖는다. 일부 실시형태에서, 상기 조성물은 약 7.5의 초기 pH를 갖는다. 일부 실시형태에서, 상기 조성물은 약 7.4의 초기 pH를 갖는다. 일부 실시형태에서, 상기 조성물은 약 7.3의 초기 pH를 갖는다. 일부 실시형태에서, 상기 조성물은 약 7.2의 초기 pH를 갖는다. 일부 실시형태에서, 상기 조성물은 약 7.1의 초기 pH를 갖는다. 일부 실시형태에서, 상기 조성물은 약 7의 초기 pH를 갖는다. 일부 실시형태에서, 상기 조성물은 약 6.9의 초기 pH를 갖는다. 일부 실시형태에서, 상기 조성물은 약 6.8의 초기 pH를 갖는다. 일부 실시형태에서, 상기 조성물은 약 6.7의 초기 pH를 갖는다. 일부 실시형태에서, 상기 조성물은 약 6.6의 초기 pH를 갖는다. 일부 실시형태에서, 상기 조성물은 약 6.5의 초기 pH를 갖는다. 일부 실시형태에서, 상기 조성물은 약 6.4의 초기 pH를 갖는다. 일부 실시형태에서, 상기 조성물은 약 6.3의 초기 pH를 갖는다. 일부 실시형태에서, 상기 조성물은 약 6.2의 초기 pH를 갖는다. 일부 실시형태에서, 상기 조성물은 약 6.1의 초기 pH를 갖는다. 일부 실시형태에서, 상기 조성물은 약 6의 초기 pH를 갖는다. 일부 실시형태에서, 상기 조성물은 약 5.9의 초기 pH를 갖는다. 일부 실시형태에서, 상기 조성물은 약 5.8의 초기 pH를 갖는다. 일부 실시형태에서, 상기 조성물은 약 5.7의 초기 pH를 갖는다. 일부 실시형태에서, 상기 조성물은 약 5.6의 초기 pH를 갖는다. 일부 실시

형태에서, 상기 조성물은 약 5.5의 초기 pH를 갖는다. 일부 실시형태에서, 상기 조성물은 약 5.4의 초기 pH를 갖는다. 일부 실시형태에서, 상기 조성물은 약 5.3의 초기 pH를 갖는다. 일부 실시형태에서, 상기 조성물은 약 5.2의 초기 pH를 갖는다. 일부 실시형태에서, 상기 조성물은 약 5.1의 초기 pH를 갖는다. 일부 실시형태에서, 상기 조성물은 약 5의 초기 pH를 갖는다. 일부 실시형태에서, 상기 조성물은 약 4.9의 초기 pH를 갖는다. 일부 실시형태에서, 상기 조성물은 약 4.8의 초기 pH를 갖는다. 일부 실시형태에서, 상기 조성물은 약 4.7의 초기 pH를 갖는다. 일부 실시형태에서, 상기 조성물은 약 4.6의 초기 pH를 갖는다. 일부 실시형태에서, 상기 조성물은 약 4.5의 초기 pH를 갖는다. 일부 실시형태에서, 상기 조성물은 약 4.4의 초기 pH를 갖는다. 일부 실시형태에서, 상기 조성물은 약 4.3의 초기 pH를 갖는다. 일부 실시형태에서, 상기 조성물은 약 4.2의 초기 pH를 갖는다. 일부 실시형태에서, 상기 조성물은 약 4.1의 초기 pH를 갖는다. 일부 실시형태에서, 상기 조성물은 약 4의 초기 pH를 갖는다.

[illegible]

[0151] 일부 실시형태에서, 본원에 기재된 조성물의 pH는 상기 조성물의 안정성과 연관된다. 일부 실시형태에서, 안정한 조성물은 약 4 내지 약 8, 약 4.2 내지 약 7.9, 약 4.5 내지 약 7.8, 약 5 내지 약 7.5, 또는 약 5.5 내지 약 7의 pH를 포함한다. 일부 실시형태에서, 안정한 조성물은 약 8.0 미만의 pH를 포함한다. 일부 실시형태에서, 안정한 조성물은 약 7.9의 pH를 포함한다. 일부 실시형태에서, 안정한 조성물은 약 7.8의 pH를 포함한다. 일부 실시형태에서, 안정한 조성물은 약 7.7의 pH를 포함한다. 일부 실시형태에서, 안정한 조성물은 약 7.6의 pH를 포함한다. 일부 실시형태에서, 안정한 조성물은 약 7.5 미만의 pH를 갖는다. 일부 실시형태에서, 안정한 조성물은 약 7.4 미만의 pH를 갖는다. 일부 실시형태에서, 안정한 조성물은 약 7.3 미만의 pH를 갖는다. 일부 실시형태에서, 안정한 조성물은 약 7.2 미만의 pH를 갖는다. 일부 실시형태에서, 안정한 조성물은 약 7.1 미만의 pH를 갖는다. 일부 실시형태에서, 안정한 조성물은 약 7 미만의 pH를 갖는다. 일부 실시형태에서, 안정한 조성물은 약 6.9 미만의 pH를 갖는다. 일부 실시형태에서, 안정한 조성물은 약 6.8 미만의 pH를 갖는다. 일부 실시형태에서, 안정한 조성물은 약 6.7 미만의 pH를 갖는다. 일부 실시형태에서, 안정한 조성물은 약 6.6 미만의 pH를 갖는다. 일부 실시형태에서, 안정한 조성물은 약 6.5 미만의 pH를 갖는다. 일부 실시형태에서, 안정한 조성물은 약 6.4 미만의 pH를 갖는다. 일부 실시형태에서, 안정한 조성물은 약 6.3 미만의 pH를 갖는다. 일부 실시형태에서, 안정한 조성물은 약 6.2 미만의 pH를 갖는다. 일부 실시형태에서, 안정한 조성물은 약 6.1 미만의 pH를 갖

는다. 일부 실시형태에서, 안정한 조성물은 약 6 미만의 pH를 갖는다. 일부 실시형태에서, 안정한 조성물은 약 5.9 미만의 pH를 갖는다. 일부 실시형태에서, 안정한 조성물은 약 5.8 미만의 pH를 갖는다. 일부 실시형태에서, 안정한 조성물은 약 5.7 미만의 pH를 갖는다. 일부 실시형태에서, 안정한 조성물은 약 5.6 미만의 pH를 갖는다. 일부 실시형태에서, 안정한 조성물은 약 5.5 미만의 pH를 갖는다. 일부 실시형태에서, 안정한 조성물은 약 5.4 미만의 pH를 갖는다. 일부 실시형태에서, 안정한 조성물은 약 5.3 미만의 pH를 갖는다. 일부 실시형태에서, 안정한 조성물은 약 5.2 미만의 pH를 갖는다. 일부 실시형태에서, 안정한 조성물은 약 5.1 미만의 pH를 갖는다. 일부 실시형태에서, 안정한 조성물은 약 5 미만의 pH를 갖는다. 일부 실시형태에서, 안정한 조성물은 약 4.9 미만의 pH를 갖는다. 일부 실시형태에서, 안정한 조성물은 약 4.8 미만의 pH를 갖는다. 일부 실시형태에서, 안정한 조성물은 약 4.7 미만의 pH를 갖는다. 일부 실시형태에서, 안정한 조성물은 약 4.6 미만의 pH를 갖는다. 일부 실시형태에서, 안정한 조성물은 약 4.5 미만의 pH를 갖는다. 일부 실시형태에서, 안정한 조성물은 약 4.4 미만의 pH를 갖는다. 일부 실시형태에서, 안정한 조성물은 약 4.3 미만의 pH를 갖는다. 일부 실시형태에서, 안정한 조성물은 약 4.2 미만의 pH를 갖는다. 일부 실시형태에서, 안정한 조성물은 약 4.1 미만의 pH를 갖는다. 일부 실시형태에서, 안정한 조성물은 약 4 미만의 pH를 갖는다.

[0152] 일부 실시형태에서, 본원에 기재된 조성물의 pD는 상기 조성물의 안정성과 연관된다. 일부 실시형태에서, 안정한 조성물은 약 4 내지 약 8, 약 4.2 내지 약 7.9, 약 4.5 내지 약 7.8, 약 5 내지 약 7.5, 또는 약 5.5 내지 약 7의 pD를 포함한다. 일부 실시형태에서, 안정한 조성물은 약 8.0의 pD를 포함한다. 일부 실시형태에서, 안정한 조성물은 약 7.9의 pD를 포함한다. 일부 실시형태에서, 안정한 조성물은 약 7.8의 pD를 포함한다. 일부 실시형태에서, 안정한 조성물은 약 7.7의 pD를 포함한다. 일부 실시형태에서, 안정한 조성물은 약 7.6의 pD를 포함한다. 일부 실시형태에서, 안정한 조성물은 약 7.5 미만의 pH를 포함한다. 일부 실시형태에서, 안정한 조성물은 약 7.4 미만의 pH를 포함한다. 일부 실시형태에서, 안정한 조성물은 약 7.3 미만의 pH를 포함한다. 일부 실시형태에서, 안정한 조성물은 약 7.2 미만의 pH를 포함한다. 일부 실시형태에서, 안정한 조성물은 약 7.1 미만의 pH를 포함한다. 일부 실시형태에서, 안정한 조성물은 약 7 미만의 pH를 포함한다. 일부 실시형태에서, 안정한 조성물은 약 6.9 미만의 pH를 포함한다. 일부 실시형태에서, 안정한 조성물은 약 6.8 미만의 pH를 포함한다. 일부 실시형태에서, 안정한 조성물은 약 6.7 미만의 pH를 포함한다. 일부 실시형태에서, 안정한 조성물은 약 6.6 미만의 pH를 포함한다. 일부 실시형태에서, 안정한 조성물은 약 6.5 미만의 pH를 포함한다. 일부 실시형태에서, 안정한 조성물은 약 6.4 미만의 pH를 포함한다. 일부 실시형태에서, 안정한 조성물은 약 6.3 미만의 pH를 포함한다. 일부 실시형태에서, 안정한 조성물은 약 6.2 미만의 pH를 포함한다. 일부 실시형태에서, 안정한 조성물은 약 6.1 미만의 pH를 포함한다. 일부 실시형태에서, 안정한 조성물은 약 6 미만의 pH를 포함한다. 일부 실시형태에서, 안정한 조성물은 약 5.9 미만의 pH를 포함한다. 일부 실시형태에서, 안정한 조성물은 약 5.8 미만의 pH를 포함한다. 일부 실시형태에서, 안정한 조성물은 약 5.7 미만의 pH를 포함한다. 일부 실시형태에서, 안정한 조성물은 약 5.6 미만의 pH를 포함한다. 일부 실시형태에서, 안정한 조성물은 약 5.5 미만의 pH를 포함한다. 일부 실시형태에서, 안정한 조성물은 약 5.4 미만의 pD를 포함한다. 일부 실시형태에서, 안정한 조성물은 약 5.3 미만의 pD를 포함한다. 일부 실시형태에서, 안정한 조성물은 약 5.2 미만의 pD를 포함한다. 일부 실시형태에서, 안정한 조성물은 약 5.1 미만의 pD를 포함한다. 일부 실시형태에서, 안정한 조성물은 약 5 미만의 pD를 포함한다. 일부 실시형태에서, 안정한 조성물은 약 4.9 미만의 pD를 포함한다. 일부 실시형태에서, 안정한 조성물은 약 4.8 미만의 pD를 포함한다. 일부 실시형태에서, 안정한 조성물은 약 4.7 미만의 pD를 포함한다. 일부 실시형태에서, 안정한 조성물은 약 4.6 미만의 pD를 포함한다. 일부 실시형태에서, 안정한 조성물은 약 4.5 미만의 pD를 포함한다. 일부 실시형태에서, 안정한 조성물은 약 4.4 미만의 pD를 포함한다. 일부 실시형태에서, 안정한 조성물은 약 4.3 미만의 pD를 포함한다. 일부 실시형태에서, 안정한 조성물은 약 4.2 미만의 pD를 포함한다. 일부 실시형태에서, 안정한 조성물은 약 4.1 미만의 pD를 포함한다. 일부 실시형태에서, 안정한 조성물은 약 4 미만의 pD를 포함한다.

[0153] 본원에 어딘가 기재된 것과 같이, 일부 경우에, D₂O/수성 시스템은 무스카린성 길항제(예를 들어, 아트로핀)를 안정화시킨다. 일부 실시형태에서, 이는 동등한 순수하게 수성인 시스템 중의 반응성 종(예를 들어, -OH)의 농도와 비교하여 D₂O 수성 시스템 중의 반응성 종(예를 들어, -OD)의 더 낮은 농도로 인한다. 일부 경우에, D₂O/수성 시스템 중의 반응성 종(예를 들어, -OD)의 농도는 동등한 순수하게 수성인 시스템 중의 반응성 종(예를 들어, -OH)의 농도보다 약 1/3 낮다. 일부 경우에, 이는 D₂O의 H₂O보다 더 낮거나 더 적은 해리 상수로 인한다. 예를 들어, K_a(H₂O)는 1x10⁻¹⁴인 반면, K_a(D₂O)는 1x10⁻¹⁵이다. 그러므로, D₂O는 H₂O보다 약한 산이다. 일부 경우에, 염기 촉매화된 가수분해는 아트로핀으로부터의 트로핀 분해제의 존재로 이어진다. 일부 경우에, 트로핀 분해제 형성을 야기하는 반응성 종의 더 낮은 농도에 의해, 아트로핀 용액은 동등한 순수한 수성 시스템과 비교

하여 D₂O/수성 시스템에서 더 안정하다. 일부 실시형태에서, 중수소화 물에 의해 제형화된 안과학적 조성물은 H₂O에 의해 제형화된 안과학적 조성물에 비해 더 안정한 안과학적 조성물이 가능하게 한다.

[0154] 일부 실시형태에서, 중수소화 물의 존재는 완충액의 pKa를 이동시킨다. 일부 실시형태에서, 중수소화 물의 존재는 안과학적 조성물이 더 낮은 pH 시스템의 안정성을 모의하게 한다. 일부 경우에, 안과학적 조성물의 완충 능력은 저하되어서 더 빠른 pH 이동이 가능하게 한다. 일부 경우에, 안과학적 조성물의 저하된 완충 능력은 눈에 투여될 때 안과학적 조성물이 H₂O 중에 제형화된 안과학적 조성물과 비교하여 더 빠른 속도로 생리학적 pH에 도달하게 한다. 일부 경우에, 중수소화 물에 의해 제형화된 안과학적 조성물은 H₂O에 의해 제형화된 안과학적 조성물과 비교하여 눈에서의 더 적은 눈물 생성, 또는 더 적은 눈물 반사가 가능하게 한다.

[0155] 일부 경우에, 본원에 기재된 조성물은 소독제를 추가로 포함한다. 일부 경우에, 소독제는 중합체성 비구아나이드, 중합체성 4급 암모늄 화합물, 염소산염, 비스비구아나이드, 염소산염 화합물(예를 들어, 염소산칼륨, 염소산나트륨, 염소산칼슘, 염소산마그네슘, 또는 이들의 혼합물), 및 이들의 조합을 포함한다.

[0156] 일부 경우에, 본원에 기재된 조성물은 보존제를 추가로 포함한다. 일부 경우에, 보존제는 상기 조성물로 도입된 미생물의 성장을 방지하거나 이를 파괴하도록 본원에 기재된 조성물에 일정 농도로 첨가된다. 일부 경우에, 미생물은 박테리아(예를 들어, 프로테우스 미라빌리스(*Proteus mirabilis*), 세라티아 마르세센스(*Serratia marcescens*)), 바이러스(예를 들어, 단순 포진 바이러스(Herpes simplex virus), 헤르페스 조스터 바이러스(herpes zoster virus)), 진균(예를 들어, 속 푸사륨(*Fusarium*)으로부터의 진균), 효모(예를 들어, 칸디다 알비칸스(*Candida albicans*)), 기생충(예를 들어, 팔라스모뎀 종(*Plasmodium* spp.), 그나토스토마 종(*Gnathostoma* spp.)), 원생동물(예를 들어, 기아르디아 람블리아(*Giardia lamblia*)), 선충(예를 들어, 온코세르쿠스 볼볼루스(*Onchocercus volvulus*)), 벌레(예를 들어, 디로필라리아 이미티스(*Dirofilaria immitis*)), 및 /또는 아메바(예를 들어, 아칸타메오바(*Acanthameoba*))를 지칭한다.

[0157] 일부 경우에, 보존제의 농도는 약 0.0001% 내지 약 1%, 약 0.001% 내지 약 0.8%, 약 0.004% 내지 약 0.5%, 약 0.008% 내지 약 0.1%, 및 약 0.01% 내지 약 0.08%이다. 일부 경우에, 보존제의 농도는 약 0.001%, 0.002%, 0.003%, 0.004%, 0.005%, 0.006%, 0.008%, 0.009%, 0.009%, 0.01%, 0.015%, 0.02%, 0.025%, 0.03%, 0.04%, 0.05%, 0.06%, 0.07%, 0.08%, 0.09%, 0.1%, 0.2%, 0.3%, 0.4%, 0.5%, 0.6%, 0.7%, 0.8%, 0.9% 또는 1.0%이다.

[0158] 일부 실시형태에서, 보존제는 벤잘코늄 클로라이드, 세트리모늄, 과불산나트륨, 안정화된 옥시클로로 착체, SofZia(Alcon), 폴리쿼터늄-1, 클로로부타놀, 에데테이트 이나트륨 및 폴리헥사메틸렌 비구아나이드로부터 선택된다.

[0159] 본원에 기재된 것과 같은 안과학적 조성물은 일부 실시형태에서 보존제가 실질적으로 없다. 일부 경우에, 안과학적 조성물은 벤잘코늄 클로라이드 보존제가 실질적으로 없다. 일부 경우에, 상기 조성물은 검출 가능한 양의 벤잘코늄 클로라이드 보존제를 갖지 않는다. 일부 경우에, 상기 조성물은 검출 가능한 양의 벤잘코늄 클로라이드를 갖지 않는다. 일부 경우에, 상기 조성물은 세트리모늄, 과불산나트륨, 안정화된 옥시클로로 착체, SofZia, 폴리쿼터늄-1, 클로로부타놀, 에데테이트 이나트륨, 폴리헥사메틸렌 비구아나이드, 또는 이들의 조합으로부터 선택된 보존제가 실질적으로 없다. 일부 경우에, 상기 조성물은 검출 가능한 양의 보존제를 갖지 않는다. 일부 경우에, 상기 조성물은 임의의 보존제가 실질적으로 없다.

[0160] 일부 실시형태에서, 본원에 기재된 조성물은 플라스틱 용기에 저장된다. 일부 실시형태에서, 플라스틱 용기의 재료는 고밀도 폴리에틸렌(HDPE), 저밀도 폴리에틸렌(LDPE), 폴리에틸렌 테레프탈레이트(PET), 폴리비닐 클로라이드(PVC), 폴리프로필렌(PP), 폴리스티렌(PS), 불소 처리된 HDPE, 포스트 컨슈머 수지(PCR: post-consumer resin), K-수지(SBC) 또는 바이오플라스틱을 포함한다. 일부 실시형태에서, 플라스틱 용기의 재료는 LDPE를 포함한다.

[0161] 일부 실시형태에서, 본원에 기재된 조성물은 플라스틱 용기에 저장된다. 일부 실시형태에서, 플라스틱 용기에 저장된 조성물은 약 4 내지 약 8, 약 4.2 내지 약 7.9, 약 4.5 내지 약 7.9, 또는 약 4.9 내지 약 7.5의 pH를 갖는다. 일부 실시형태에서, 플라스틱 용기에 저장된 조성물은 약 7.9의 pH를 갖는다. 일부 실시형태에서, 플라스틱 용기에 저장된 조성물은 약 7.8의 pH를 갖는다. 일부 실시형태에서, 플라스틱 용기에 저장된 조성물은 약 7.7의 pH를 갖는다. 일부 실시형태에서, 플라스틱 용기에 저장된 조성물은 약 7.6의 pH를 갖는다. 일부 실시형태에서, 플라스틱 용기에 저장된 조성물은 약 7.5 미만의 pH를 갖는다. 일부 실시형태에서, 플라스틱 용기에 저장된 조성물은 약 7.4 미만의 pH를 갖는다. 일부 실시형태에서, 플라스틱 용기에 저장된 조성물은 약 7.3 미만

[illegible]

[0162]

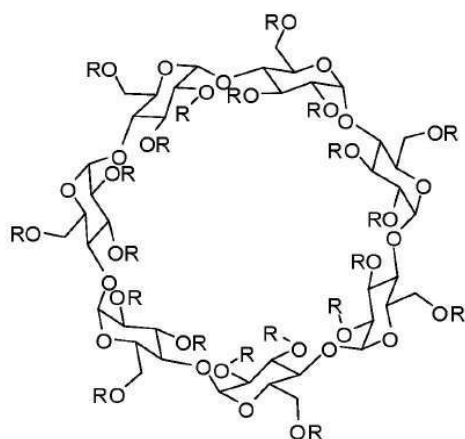
[illegible]

일부 실시형태에서, 플라스틱 용기에 저장된 조성물은 약 25℃, 약 40℃ 또는 약 60℃의 온도에서 안과용 제제의 농도에 기초하여 1차 분해제의 0.3% 미만을 포함한다. 일부 실시형태에서, 플라스틱 용기에 저장된 조성물은 약 25℃, 약 40℃ 또는 약 60℃의 온도에서 안과용 제제의 농도에 기초하여 1차 분해제의 0.2% 미만을 포함한다. 일부 실시형태에서, 플라스틱 용기에 저장된 조성물은 약 25℃, 약 40℃ 또는 약 60℃의 온도에서 안과용 제제의 농도에 기초하여 1차 분해제의 0.1% 미만을 포함한다.

[0170] 일부 실시형태에서, 플라스틱 용기에 저장된 조성물은 적어도 1주, 적어도 2주, 적어도 3주, 적어도 1개월, 적어도 2개월, 적어도 3개월, 적어도 4개월, 적어도 5개월, 적어도 6개월, 적어도 8개월, 적어도 10개월, 적어도 12개월, 적어도 18개월 또는 적어도 24개월의 기간 동안 안과용 제제의 농도에 기초하여 1차 분해제의 20% 미만을 포함한다. 일부 실시형태에서, 플라스틱 용기에 저장된 조성물은 적어도 1주, 적어도 2주, 적어도 3주, 적어도 1개월, 적어도 2개월, 적어도 3개월, 적어도 4개월, 적어도 5개월, 적어도 6개월, 적어도 8개월, 적어도 10개월, 적어도 12개월, 적어도 18개월 또는 적어도 24개월의 기간 동안 안과용 제제의 농도에 기초하여 1차 분해제의 15% 미만을 포함한다. 일부 실시형태에서, 플라스틱 용기에 저장된 조성물은 적어도 1주, 적어도 2주, 적어도 3주, 적어도 1개월, 적어도 2개월, 적어도 3개월, 적어도 4개월, 적어도 5개월, 적어도 6개월, 적어도 8개월, 적어도 10개월, 적어도 12개월, 적어도 18개월 또는 적어도 24개월의 기간 동안 안과용 제제의 농도에 기초하여 1차 분해제의 10% 미만을 포함한다. 일부 실시형태에서, 플라스틱 용기에 저장된 조성물은 적어도 1주, 적어도 2주, 적어도 3주, 적어도 1개월, 적어도 2개월, 적어도 3개월, 적어도 4개월, 적어도 5개월, 적어도 6개월, 적어도 8개월, 적어도 10개월, 적어도 12개월, 적어도 18개월 또는 적어도 24개월의 기간 동안 안과용 제제의 농도에 기초하여 1차 분해제의 5% 미만을 포함한다.

[illegible]

- [0172] 일부 실시형태에서, 본원에 기재된 조성물은 유리 용기에 저장된다. 일부 실시형태에서, 유리 용기는 예를 들어 I형, II형 또는 III형 유리 바이알과 같은 유리 바이알이다. 일부 실시형태에서, 유리 용기는 I형 유리 바이알이다. 일부 실시형태에서, I형 유리 바이알은 봉규산염 유리 바이알이다.
- [0173] 일부 실시형태에서, 유리 용기에 저장된 조성물은 약 7 초과의 pH를 갖는다. 일부 실시형태에서, 유리 용기에 저장된 조성물은 약 7.5 초과의 pH를 갖는다. 일부 실시형태에서, 유리 용기에 저장된 조성물은 약 8 초과의 pH를 갖는다. 일부 실시형태에서, 유리 용기에 저장된 조성물은 약 8.5 초과의 pH를 갖는다. 일부 실시형태에서, 유리 용기에 저장된 조성물은 약 9 초과의 pH를 갖는다.
- [0174] 일부 실시형태에서, 유리 용기에 저장된 조성물은 약 7 초과의 pD를 갖는다. 일부 실시형태에서, 유리 용기에 저장된 조성물은 약 7.5 초과의 pD를 갖는다. 일부 실시형태에서, 유리 용기에 저장된 조성물은 약 8 초과의 pD를 갖는다. 일부 실시형태에서, 유리 용기에 저장된 조성물은 약 8.5 초과의 pD를 갖는다. 일부 실시형태에서, 유리 용기에 저장된 조성물은 약 9 초과의 pD를 갖는다.
- [0175] 일부 실시형태에서, 유리 용기에 저장된 조성물은 약 25℃, 약 40℃ 또는 약 60℃의 온도에서 60% 미만의 효력을 갖는다. 일부 실시형태에서, 유리 용기에 저장된 조성물은 적어도 1주, 적어도 2주, 적어도 3주, 적어도 1개월, 적어도 2개월, 적어도 3개월, 적어도 4개월, 적어도 5개월, 적어도 6개월, 적어도 8개월, 적어도 10개월, 적어도 12개월, 적어도 18개월 또는 적어도 24개월의 기간 동안 60% 미만의 효력을 갖는다.
- [0176] 일부 실시형태에서, 유리 용기에 저장된 조성물은 플라스틱 용기에 저장된 조성물보다 덜 안정하다.
- [0177] 일부 실시형태에서, 상기 조성물은 암소 하에 저장된다. 일부 경우에, 상기 조성물은 광의 존재 하에 저장된다. 일부 경우에, 광은 실내 광, 방 광 또는 일광이다. 일부 경우에, 상기 조성물은 광의 존재 하에 저장되면서 안정하다.
- [0178] 일부 실시형태에서, 본원에 기재된 조성물은 수성 용액으로서 제형화된다. 일부 실시형태에서, 수성 용액은 안정한 수성 용액이다. 일부 경우에, 수성 용액은 상기 기재된 것과 같은 플라스틱 용기에 저장된다. 일부 경우에, 수성 용액은 유리 용기에 저장되지 않는다. 일부 경우에, 수성 용액은 암소에서 저장된다. 일부 경우에, 수성 용액은 광의 존재 하에 저장된다. 일부 경우에, 수성 용액은 광의 존재 하에 안정하다.
- [0179] 구체적인 실시형태에서, 안과학적으로 허용 가능한 제형은 대안적으로 사이클로텍스트린을 포함한다. 사이클로텍스트린은 각각 α -사이클로텍스트린, β -사이클로텍스트린 또는 γ -사이클로텍스트린이라 불리는 6개, 7개 또는 8개의 글루코피라노스 단위를 함유하는 사이클릭 올리고사카라이드이다. 사이클로텍스트린은 수용성을 향상시키는 친수성 외부 및 공동을 형성하는 소수성 내부를 갖는다. 수성 환경에서, 다른 분자의 소수성 부분은 대개 포접 화합물을 형성하기 위해 사이클로텍스트린의 소수성 공동에 들어간다. 추가적으로, 사이클로텍스트린은 또한 소수성 공동 내에 있지 않는 분자와 다른 유형의 비결합 상호작용을 할 수 있다. 사이클로텍스트린은 각각의 글루코피라노스 단위에 대한 3개의 유리 하이드록실 기, 또는 α -사이클로텍스트린에서 18개의 하이드록실 기, β -사이클로텍스트린에서 21개의 하이드록실 기 및 γ -사이클로텍스트린에서 24개의 하이드록실 기를 갖는다. 일부 실시형태에서, 이들 하이드록실 기 중 하나 이상은 하이드록시프로필 에테르, 설포네이트 및 설포알킬 에테르를 포함하는 매우 다양한 사이클로텍스트린 유도체를 형성하기 위해 임의의 다수의 시약과 반응한다. β -사이클로텍스트린 및 하이드록시프로필- β -사이클로텍스트린(HP β CD)의 구조가 하기 도시되어 있다.



R = H
 β -사이클로텍스트린

R = $\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_3$
하이드록시프로필 β -사이클로텍스트린

[0180]

[0181] 일부 실시형태에서, 본원에 기재된 약제학적 조성물에서의 사이클로텍스트린의 사용은 약물의 용해도를 개선한

다. 포접 화합물은 향상된 용해도의 많은 경우에 관여되지만; 사이클로텍스트린과 불용성 화합물 사이의 다른 상호작용은 용해도를 또한 개선한다. 하이드록시프로필-β-사이클로텍스트린(HPβCD)은 발열원 비함유 생성물로써 상업적으로 입수 가능하다. 이것은 물 중에 용이하게 용해하는 비흡습성 백색의 분말이다. HPβCD는 열적으로 안정하고, 중성 pH에서 분해하지 않는다. 이와 같이, 사이클로텍스트린은 조성물 또는 제형에서 치료제의 용해도를 개선한다. 따라서, 일부 실시형태에서, 사이클로텍스트린은 본원에 기재된 제형 내에 안과학적으로 허용 가능한 안과용 제제의 용해도를 증가시키도록 포함된다. 다른 실시형태에서, 사이클로텍스트린은 게다가 본원에 기재된 제형 내의 제어 방출 부형제으로서 작용한다.

[0182] 오직 예로서, 사용하기 위한 사이클로텍스트린 유도체는 α-사이클로텍스트린, β-사이클로텍스트린, γ-사이클로텍스트린, 하이드록시에틸-β-사이클로텍스트린, 하이드록시프로필-γ-사이클로텍스트린, 설페이트화된 β-사이클로텍스트린, 설페이트화된 α-사이클로텍스트린, 설포부틸 에테르 β-사이클로텍스트린을 포함한다.

[0183] 본원에 개시된 조성물 및 방법에 사용된 사이클로텍스트린의 농도는 물리화학적 특성, 약동학적 특성, 부작용 또는 불리한 사건, 제형 고려사항, 또는 치료학적 안과용 제제, 또는 이의 염 또는 프로드럭, 또는 조성물 중의 다른 부형제의 특성과 연관된 다른 인자에 따라 변한다. 이와 같이, 소정의 상황에서, 본원에 개시된 조성물 및 방법에 따라 사용된 사이클로텍스트린의 농도 또는 양은 필요에 따라 변할 것이다. 안과용 제제의 용해도를 증가시키고/시키거나 본원에 기재된 임의의 제형에서 제어 방출 부형제로서 기능하는 데 필요한 사이클로텍스트린의 양은, 사용될 때, 본원에 기재된 원칙, 실시예 및 교시내용을 사용하여 선택된다.

[0184] 본원에 개시된 안과학적으로 허용 가능한 제형에 유용한 다른 안정화제는 예를 들어 지방산, 지방 알코올, 알코올, 장쇄 지방산 에스테르, 장쇄 에테르, 지방산의 친수성 유도체, 폴리비닐 피롤리돈, 폴리비닐 에테르, 폴리비닐 알코올, 탄화수소, 소수성 중합체, 수분-흡수 중합체, 및 이들의 조합을 포함한다. 일부 실시형태에서, 안정화제의 아마이드 유사체가 또한 사용된다. 추가의 실시형태에서, 선택된 안정화제는 제형의 소수화도를 변경하거나, 제형 중의 다양한 성분의 혼합을 개선하거나, 제제에서 수분 수준을 제어하거나, 상의 이동성을 제어한다.

[0185] 다른 실시형태에서, 안정화제는 안과용 제제의 분해를 억제하기에 충분한 양으로 존재한다. 이러한 안정화제의 예는 글리세롤, 메티오닌, 모노티오글리세롤, EDTA, 아스코르브산, 폴리소르베이트 80, 폴리소르베이트 20, 아르기닌, 헤파린, 텍스트란 설페이트, 사이클로텍스트린, 펜토산 폴리설페이트 및 다른 헤파리노사이드, 2가 양이온, 예컨대 마그네슘 및 아연, 또는 이들의 조합을 포함하지만, 이들로 제한되지는 않는다. 일부 실시형태에서, 안정화제는 EDTA이다.

[0186] 안정화제는, 일부 실시형태에서, 약 0.001%, 0.005%, 0.010%, 0.015%, 0.020%, 0.025%, 0.030%, 0.035%, 0.040%, 0.045%, 0.050%, 0.055%, 0.060%, 0.065%, 0.070%, 0.075%, 0.080%, 0.085%, 0.090%, 0.095%, 0.1%, 0.2%, 0.3%, 0.4%, 0.5%, 0.6%, 0.7%, 0.8%, 0.9%, 1.0%, 1.5%, 2.0%, 2.5%, 또는 3.0%로 상기 조성물에 존재한다. 일부 실시형태에서, 안정화제는 약 0.001% 내지 약 0.05%, 약 0.001% 내지 약 0.04%, 약 0.001% 내지 약 0.03%, 약 0.001% 내지 약 0.025%, 약 0.001% 내지 약 0.02%, 약 0.001% 내지 약 0.01%, 약 0.001% 내지 약 0.008%, 또는 약 0.001% 내지 약 0.005%로 상기 조성물에 존재한다. 일부 경우에, 백분율은 중량 백분율이다.

[0187] 일부 실시형태에서, EDTA는 약 0.001%, 0.005%, 0.010%, 0.015%, 0.020%, 0.025%, 0.030%, 0.035%, 0.040%, 0.045%, 0.050%, 0.055%, 0.060%, 0.065%, 0.070%, 0.075%, 0.080%, 0.085%, 0.090%, 0.095%, 0.1%, 0.2%, 0.3%, 0.4%, 0.5%, 0.6%, 0.7%, 0.8%, 0.9%, 1.0%, 1.5%, 2.0%, 2.5%, 또는 3.0%로 상기 조성물에 존재한다. 일부 실시형태에서, EDTA는 약 0.01% 내지 약 0.05%, 약 0.01% 내지 약 0.04%, 약 0.01% 내지 약 0.03%, 약 0.01% 내지 약 0.025%, 약 0.01% 내지 약 0.02%, 약 0.001% 내지 약 0.01%, 약 0.001% 내지 약 0.008%, 또는 약 0.001% 내지 약 0.005%로 상기 조성물에 존재한다. 일부 경우에, 백분율은 중량 백분율이다.

[0188] 안과학적으로 허용 가능한 제형을 위한 추가의 유용한 안정화제는 단백질 응집의 속도를 감소시킴으로써 안과학적 제형의 안정성을 향상시키기 위해 하나 이상의 응집방지 첨가제를 포함한다. 선택된 응집방지 첨가제는 안과용 제제, 예를 들어 무스카린성 길항제(예를 들어, 아트로핀 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염)가 노출되는 조건의 성질에 따라 달라진다. 예를 들어, 아지테이션 및 열 스트레스를 겪는 소정의 제형은 동결건조 및 재구성을 겪은 제형과 상이한 응집방지 첨가제를 요한다. 유용한 항응집 첨가제는 오직 예로서 우레아, 구아니딘 염화물, 단순한 아미노산, 예컨대 글리신 또는 아르기닌, 당, 폴리알코올, 폴리소르베이트, 중합체, 예컨대 폴리에틸렌 글리콜 및 텍스트란, 알킬 사카라이드, 예컨대 알킬 글리코사이드, 및 계면활성제를 포함한다.

[0189] 다른 유용한 제형은 선택적으로 필요한 경우 화학 안정성을 향상시키기 위해 하나 이상의 안과학적으로 허용 가

능한 항산화제를 포함한다. 적합한 항산화제는 오직 예로서 아스코르브산, 메티오닌, 티오향산나트륨 및 메타중아황산나트륨을 포함한다. 일 실시형태에서, 항산화제는 금속 킬레이트화제, 티올 함유 화합물 및 다른 일반 안정화제로부터 선택된다.

[0190] 또 다른 유용한 조성물은 물리적 안정성을 향상시키도록 또는 다른 목적을 위해 하나 이상의 안과학적으로 허용 가능한 계면활성제를 포함한다. 적합한 비이온성 계면활성제는 폴리옥시에틸렌 지방산 글리세라이드 및 식물성 오일, 예를 들어 폴리옥시에틸렌(60) 수소화된 캐스터유; 및 폴리옥시에틸렌 알킬에테르 및 알킬페닐 에테르, 예를 들어 옥톡시놀 10, 옥톡시놀 40을 포함하지만, 이들로 제한되지는 않는다.

[0191] 일부 실시형태에서, 본원에 기재된 안과학적으로 허용 가능한 약제학적 제형은 저장 조건(예를 들어, 실온) 하에 임의의 적어도 약 1일, 적어도 약 2일, 적어도 약 3일, 적어도 약 4일, 적어도 약 5일, 적어도 약 6일, 적어도 약 1주, 적어도 약 2주, 적어도 약 3주, 적어도 약 4주, 적어도 약 5주, 적어도 약 6주, 적어도 약 7주, 적어도 약 8주, 적어도 약 3개월, 적어도 약 4개월, 적어도 약 5개월 또는 적어도 약 6개월의 기간에 걸쳐 화합물 분해(예를 들어, 30% 미만의 분해, 25% 미만의 분해, 20% 미만의 분해, 15% 미만의 분해, 10% 미만의 분해, 8% 미만의 분해, 5% 미만의 분해, 3% 미만의 분해, 2% 미만의 분해, 또는 5% 미만의 분해)와 관련하여 안정하다. 다른 실시형태에서, 본원에 기재된 제형은 적어도 약 1주의 걸쳐 화합물 분해와 관련하여 안정하다. 적어도 약 1개월의 기간에 걸쳐 화합물 분해와 관련하여 안정한 제형이 본원에 또한 기재되어 있다.

[0192] 다른 실시형태에서, 계면활성제 및/또는 완충제가 안정성을 위한 최적 pH에서 생성물을 유지시키도록 추가 계면활성제(동시계면활성제) 및/또는 완충제는 본원에 이전에 기재된 약제학적으로 허용 가능한 비히클 중 하나 이상과 조합된다. 적합한 동시계면활성제는 a) 천연 및 합성 친유성 물질, 예를 들어 인지질, 콜레스테롤 및 콜레스테롤 지방산 에스테르 및 이들의 유도체; b) 예를 들어, 폴리옥시에틸렌 지방 알코올 에스테르, 소르비탄 지방산 에스테르(Spans), 폴리옥시에틸렌 소르비탄 지방산 에스테르(예를 들어, 폴리옥시에틸렌 (20) 소르비탄 모노올레이트(Tween 80), 폴리옥시에틸렌 (20) 소르비탄 모노스테아레이트(Tween 60), 폴리옥시에틸렌 (20) 소르비탄 모노라우레이트(Tween 20) 및 다른 Tween, 소르비탄 에스테르, 글리세롤 에스테르, 예를 들어 Myrj 및 글리세롤 트리아세테이트(트리아세틴), 폴리에틸렌 글리콜, 세틸 알코올, 세토스테아릴 알코올, 스테아릴 알코올, 폴리소르베이트 80, 폴록사머, 폴록사민, 폴리옥시에틸렌 캐스터유 유도체(예를 들어, Cremophor[®] RH40, Cremophor A25, Cremophor A20, Cremophor[®] EL) 및 다른 Cremophor, 설포숙시네이트, 알킬 설페이트(SLS); PEG 글리세릴 지방산 에스테르, 예컨대 PEG-8 글리세릴 카프릴레이트/카프레이트(Labrasol), PEG-4 글리세릴 카프릴레이트/카프레이트(Labrafac Hydro WL 1219), PEG-32 글리세릴 라우레이트(Gelucire 444/14), PEG-6 글리세릴 모노 올레이트(Labrafil M 1944 CS), PEG-6 글리세릴 리놀레이트(Labrafil M 2125 CS); 프로필렌 글리콜 모노-지방산 및 디-지방산 에스테르, 예컨대 프로필렌 글리콜 라우레이트, 프로필렌 글리콜 카프릴레이트/카프레이트; Brij[®] 700, 아스코르빌-6-팔미테이트, 스테아릴아민, 황산 라우릴 나트륨, 폴리옥시에틸렌글리세롤 트리이리신올레이트, 및 이들의 임의의 조합 또는 혼합물일 수 있는 비이온성 계면활성제; c) 비제한적인 예로서 칼슘 카복시메틸셀룰로스, 나트륨 카복시메틸셀룰로스, 나트륨 설포숙시네이트, 디옥틸, 나트륨 알기네이트, 알킬 폴리옥시에틸렌 설페이트, 황산 라우릴 나트륨, 트리에탄올아민 스테아레이트, 라우르산 칼륨, 담즙염, 및 이들의 임의의 조합 또는 혼합물; 및 d) 양이온성 계면활성제, 예컨대 세틸트리메틸암모늄 브로마이드 및 라우릴디메틸벤질-염화암모늄을 포함하는 음이온성 계면활성제를 포함하지만, 이들로 제한되지는 않는다.

[0193] 추가의 실시형태에서, 하나 이상의 동시계면활성제가 본 개시내용의 안과학적으로 허용 가능한 제형에 사용될 때, 이들은 예를 들어 약제학적으로 허용 가능한 비히클과 조합되고, 예를 들어 약 0.1% 내지 약 20%, 약 0.5% 내지 약 10%의 범위의 양으로 최종 제형에 존재한다.

[0194] 일 실시형태에서, 계면활성제는 0 내지 20의 HLB 값을 갖는다. 추가 실시형태에서, 계면활성제는 0 내지 3, 4 내지 6, 7 내지 9, 8 내지 18, 13 내지 15, 10 내지 18의 HLB 값을 갖는다.

[0195] **pH**

[0196] 일부 실시형태에서, 본원에 기재된 조성물의 pH는 (예를 들어, 완충액 및/또는 pH 조정제의 사용에 의해) 약 4 내지 약 8, 약 4.2 내지 약 7.9, 약 4.5 내지 약 7.5, 또는 약 5 내지 약 7의 안과학적으로 상용성인 pH 범위로 조정된다. 일부 실시형태에서, 안과학적 조성물은 약 5.0 내지 약 7.0의 pH를 갖는다. 일부 실시형태에서, 안과학적 조성물은 약 5.5 내지 약 7.0의 pH를 갖는다. 일부 실시형태에서, 안과학적 조성물은 약 6.0 내지 약 7.0

의 pH를 갖는다.

- [0197] 일부 실시형태에서, 유용한 제형은 하나 이상의 pH 조정제 또는 완충제를 포함한다. 적합한 pH 조정제 또는 완충액은 아세테이트, 바이카보네이트, 염화암모늄, 시트레이트, 포스페이트, 아세테이트, 바이카보네이트, 염화암모늄, 시트레이트, 포스페이트의 중수소화된 형태, 이들의 약제학적으로 허용 가능한 염 및 이들의 조합 또는 혼합물을 포함하지만, 이들로 제한되지는 않는다. 일부 실시형태에서, pH 조정제 또는 완충액은 중수소화된 염산(DCl), 중수소화된 수산화나트륨(NaOD), 중수소화된 아세트산(CD₃COOD), 또는 중수소화된 시트르산(C₆D₈O₇)을 포함한다.
- [0198] 일 실시형태에서, 하나 이상의 완충액이 본 개시내용의 제형에 사용될 때, 이들은 예를 들어 약제학적으로 허용 가능한 비히클과 조합되고, 예를 들어 약 0.1% 내지 약 20%, 약 0.5% 내지 약 10%의 범위의 양으로 최종 제형에 존재한다. 본 개시내용의 소정의 실시형태에서, 겔 제형에 포함된 완충액의 양은 겔 제형의 pH가 신체의 자연 완충 시스템을 방해하지 않는 양이다.
- [0199] 일 실시형태에서, 희석제는 더 안정한 환경을 제공하므로 화합물을 안정화시키도록 또한 사용된다. 일부 경우에, (pH 제어 또는 유지를 또한 제공하는) 완충 용액에 용해된 염은 비제한적인 예로서 포스페이트 완충 식염수 용액을 포함하는 당해 분야에서의 희석제로서 사용된다. 일부 실시형태에서, 본 개시내용의 pH 및 pD는 수성 완충액에 의해 보정된 전극을 사용하여 시스템의 겔보기 (측정된) pH에 기초한다. 100% D₂O 시스템의 경우에 겔보기 pH는 대략 0.44 단위에 의해 상기 시스템의 pD (-log₁₀[물 중양성자 농도]) 미만일 것이다. 100% H₂O 시스템의 경우에, 겔보기 pH는 상기 시스템의 pH(-log₁₀[물 양성자 농도])이다. 혼합된 H₂O/D₂O 시스템의 경우에, 겔보기 pH는 H₂O와 D₂O 사이의 속도에 따라 대략 0 내지 0.44 단위만큼 상기 시스템의 pH보다 낮다.
- [0200] 일부 실시형태에서, pD는 문헌[Glasoe *et al.*, "Use of glass electrodes to measure acidities in deuterium oxide," J. Physical Chem. 64(1): 188-190 (1960)]에 개시된 식에 따라 계산된다. 일부 실시형태에서, pD는 pD = pH + 0.4로서 계산되고, 여기서 pH는 중수소화 물(예를 들어, D₂O)을 포함하는 용액 중에 제형화된 안과학적 조성물의 측정된 또는 관찰된 pH이다.
- [0201] 일부 실시형태에서, 본원에 기재된 안과학적 조성물, 겔 또는 연고 조성물은 약 4 내지 약 8, 약 4.5 내지 약 8, 약 4.9 내지 약 7.9, 약 5.4 내지 약 7.9, 약 5.9 내지 약 7.9, 약 6.4 내지 약 7.9, 또는 약 7.4 내지 약 7.9의 pH를 갖는다. 일부 실시형태에서, 본원에 기재된 안과학적 조성물, 겔 또는 연고 조성물은 약 4.5 내지 7.5, 약 5.0 내지 약 7.5, 약 5.5 내지 약 7.5, 약 6.0 내지 약 7.5, 또는 약 7.0 내지 약 7.5의 pH를 갖는다. 일부 실시형태에서, 본원에 기재된 안과학적 조성물, 겔 또는 연고 조성물은 약 4.5 내지 7.0, 약 5.0 내지 약 7.0, 약 5.5 내지 약 7.0, 약 6.0 내지 약 7.0, 또는 약 6.5 내지 약 7.0의 pH를 갖는다. 일부 실시형태에서, 본원에 기재된 안과학적 조성물, 겔 또는 연고 조성물은 약 4.9 내지 7.4, 약 5.4 내지 약 7.4, 약 5.9 내지 약 7.4, 약 6.4 내지 약 7.4, 또는 약 6.9 내지 약 7.4의 pH를 갖는다. 일부 실시형태에서, 본원에 기재된 안과학적 조성물, 겔 또는 연고 조성물은 약 4.5 내지 6.5, 약 5.0 내지 약 6.5, 약 5.5 내지 약 6.5, 또는 약 6.0 내지 약 6.5의 pH를 갖는다. 일부 실시형태에서, 본원에 기재된 안과학적 조성물, 겔 또는 연고 조성물은 약 4.9 내지 6.9, 약 5.4 내지 약 6.9, 약 5.9 내지 약 6.9, 또는 약 6.4 내지 약 6.9의 pH를 갖는다. 일부 실시형태에서, 본원에 기재된 안과학적 조성물, 겔 또는 연고 조성물은 4.5 내지 6.0, 약 5.0 내지 약 6.0, 또는 약 5.5 내지 약 6.0의 pH를 갖는다. 일부 실시형태에서, 본원에 기재된 안과학적 조성물, 겔 또는 연고 조성물은 약 4.9 내지 6.4, 약 5.4 내지 약 6.4, 또는 약 5.9 내지 약 6.4의 pH를 갖는다. 일부 실시형태에서, 본원에 기재된 안과학적 조성물, 겔 또는 연고 조성물은 약 4.5 내지 5.5, 또는 약 5.0 내지 약 5.5의 pH를 갖는다. 일부 실시형태에서, 본원에 기재된 안과학적 조성물, 겔 또는 연고 조성물은 약 4.9 내지 5.9, 또는 약 5.4 내지 약 5.9의 pH를 갖는다. 일부 실시형태에서, 본원에 기재된 안과학적 조성물, 겔 또는 연고 조성물은 약 4.5 내지 5.0의 pH를 갖는다. 일부 실시형태에서, 본원에 기재된 안과학적 조성물, 겔 또는 연고 조성물은 약 4.9 내지 5.4의 pH를 갖는다.
- [0202] 일부 실시형태에서, 안과학적 조성물은 안과학적 조성물이다. 일부 경우에, 안과학적 조성물 조성물은 약 4 내지 약 8, 약 4.2 내지 약 7.9, 약 4.5 내지 약 7.8, 약 5 내지 약 7.5, 또는 약 5.5 내지 약 7의 pH를 갖는다. 일부 실시형태에서, 안과학적 조성물 조성물은 약 8.0의 pH를 갖는다. 일부 실시형태에서, 안과학적 조성물 조성물은 약 7.9의 pH를 갖는다. 일부 실시형태에서, 안과학적 조성물 조성물은 약 7.8의 pH를 갖는다. 일부 실시형태에서, 안과학적 조성물 조성물은 약 7.7의 pH를 갖는다. 일부 실시형태에서, 안과학적 조성물 조성물은 약 7.6의 pH를 갖는다. 일부 실시형태에서, 안과학적 조성물 조성물은 약 7.5의 pH를 갖는다. 일부 실시형태에서, 안과학적 조성물 조성물은 약 7.4의 pH를 갖는다. 일부 실시형태에서, 안과학적 조성물 조성물은 약 7.3의 pH를 갖는다. 일부

[illegible]

[0203]

[illegible]

는다. 일부 실시형태에서, 안과학적 수성 조성물은 약 4의 초기 pH를 갖는다.

[0204]

[illegible]

[0205]

일부 실시형태에서, 본원에 기재된 안과학적 조성물의 pH는 안과학적 조성물의 안정성과 연관된다. 일부 실시형태에서, 안정한 조성물은 약 4 내지 약 8, 약 4.2 내지 약 7.9, 약 4.5 내지 약 7.8, 약 5 내지 약 7.5, 또는 약 5.5 내지 약 7의 pH를 포함한다. 일부 실시형태에서, 안정한 조성물은 약 8.0 미만의 pH를 포함한다. 일부 실시형태에서, 안정한 조성물은 약 7.9의 pH를 포함한다. 일부 실시형태에서, 안정한 조성물은 약 7.8의 pH를 포함한다. 일부 실시형태에서, 안정한 조성물은 약 7.7의 pH를 포함한다. 일부 실시형태에서, 안정한 조성물은 약 7.6의 pH를 포함한다. 일부 실시형태에서, 안정한 조성물은 약 7.5 미만의 pH를 갖는다. 일부 실시형태에서, 안정한 조성물은 약 7.4 미만의 pH를 갖는다. 일부 실시형태에서, 안정한 조성물은 약 7.3 미만의 pH를 갖는다. 일부 실시형태에서, 안정한 조성물은 약 7.2 미만의 pH를 갖는다. 일부 실시형태에서, 안정한 조성물은 약 7.1 미만의 pH를 갖는다. 일부 실시형태에서, 안정한 조성물은 약 7 미만의 pH를 갖는다. 일부 실시형태에서, 안정한 조성물은 약 6.9 미만의 pH를 갖는다. 일부 실시형태에서, 안정한 조성물은 약 6.8 미만의 pH를 갖는다. 일부 실시형태에서, 안정한 조성물은 약 6.7 미만의 pH를 갖는다. 일부 실시형태에서, 안정한 조성물은 약 6.6 미만의 pH를 갖는다. 일부 실시형태에서, 안정한 조성물은 약 6.5 미만의 pH를 갖는다. 일부 실시형태에서, 안정한 조성물은 약 6.4 미만의 pH를 갖는다. 일부 실시형태에서, 안정한 조성물은 약 6.3 미만의 pH를 갖는다. 일부 실시형태에서, 안정한 조성물은 약 6.2 미만의 pH를 갖는다. 일부 실시형태에서, 안정한 조성물은 약 6.1 미만의 pH를 갖는다. 일부 실시형태에서, 안정한 조성물은 약 6 미만의 pH를 갖는다. 일부 실시형태에서, 안정한 조성물은 약 5.9 미만의 pH를 갖는다. 일부 실시형태에서, 안정한 조성물은 약 5.8 미만의 pH를 갖는다. 일부 실시형태에서, 안정한 조성물은 약 5.7 미만의 pH를 갖는다. 일부 실시형태에서, 안정한 조성물은 약 5.6 미만의 pH를 갖는다. 일부 실시형태에서, 안정한 조성물은 약 5.5 미만의 pH를 갖는다. 일부 실시형태에서, 안정한 조성물은 약 5.4 미만의 pH를 갖는다. 일부 실시형태에서, 안정한 조성물은 약 5.3 미만의 pH를 갖는다.

의 pH를 갖는다. 일부 실시형태에서, 안정한 조성물은 약 5.2 미만의 pH를 갖는다. 일부 실시형태에서, 안정한 조성물은 약 5.1 미만의 pH를 갖는다. 일부 실시형태에서, 안정한 조성물은 약 5 미만의 pH를 갖는다. 일부 실시형태에서, 안정한 조성물은 약 4.9 미만의 pH를 갖는다. 일부 실시형태에서, 안정한 조성물은 약 4.8 미만의 pH를 갖는다. 일부 실시형태에서, 안정한 조성물은 약 4.7 미만의 pH를 갖는다. 일부 실시형태에서, 안정한 조성물은 약 4.6 미만의 pH를 갖는다. 일부 실시형태에서, 안정한 조성물은 약 4.5 미만의 pH를 갖는다. 일부 실시형태에서, 안정한 조성물은 약 4.4 미만의 pH를 갖는다. 일부 실시형태에서, 안정한 조성물은 약 4.3 미만의 pH를 갖는다. 일부 실시형태에서, 안정한 조성물은 약 4.2 미만의 pH를 갖는다. 일부 실시형태에서, 안정한 조성물은 약 4.1 미만의 pH를 갖는다. 일부 실시형태에서, 안정한 조성물은 약 4 미만의 pH를 갖는다.

[0206] 일부 실시형태에서, D₂O/수성 시스템은 무스카린성 길항제(예를 들어, 아트로핀)를 안정화시킨다. 일부 실시형태에서, 이는 동등한 순수하게 수성인 시스템 중의 반응성 종(예를 들어, -OH)의 농도와 비교하여 D₂O/수성 시스템 중의 반응성 종(예를 들어, -OD)의 더 낮은 농도로 인한다. 일부 경우에, D₂O/수성 시스템 중의 반응성 종(예를 들어, -OD)의 농도는 동등한 순수하게 수성인 시스템 중의 반응성 종(예를 들어, -OH)의 농도보다 약 1/3 낮다. 일부 경우에, 이는 D₂O의 H₂O보다 더 낮거나 더 적은 해리 상수로 인한다. 예를 들어, K_a(H₂O)는 1×10^{-14} 인 반면, K_a(D₂O)는 1×10^{-15} 이다. 그러므로, D₂O는 H₂O보다 약한 산이다. 일부 경우에, 염기 촉매화된 가수분해는 아트로핀으로부터의 트로핀 분해제의 존재로 이어진다. 일부 경우에, 트로핀 분해제 형성을 야기하는 반응성 종의 더 낮은 농도에 의해, 아트로핀 용액은 동등한 순수하게 수성인 시스템과 비교하여 D₂O/수성 시스템에서 더 안정하다. 일부 실시형태에서, 중수소화 물에 의해 제형화된 안과학적 조성물은 H₂O에 의해 제형화된 안과학적 조성물에 비해 더 안정한 안과학적 조성물이 가능하게 한다.

[0207] 일부 실시형태에서, 중수소화 물의 존재는 완충액의 pK_a를 이동시킨다. 일부 실시형태에서, 중수소화 물의 존재는 안과학적 조성물이 더 낮은 pH 시스템의 안정성을 모의하게 한다. 일부 경우에, 안과학적 조성물의 완충 능력은 저하되어서 더 빠른 pH 이동이 가능하게 한다. 일부 경우에, 안과학적 조성물의 저하된 완충 능력은 눈에 투여될 때 안과학적 조성물이 H₂O 중에 제형화된 안과학적 조성물과 비교하여 더 빠른 속도로 생리학적 pH에 도달하게 한다. 일부 경우에, 중수소화 물에 의해 제형화된 안과학적 조성물은 H₂O에 의해 제형화된 안과학적 조성물과 비교하여 눈에서의 더 적은 눈물 생성, 또는 더 적은 눈물 반사가 가능하게 한다.

[0208] 일부 실시형태에서, 본원에 기재된 안과학적 겔 또는 연고 조성물은 약 4, 약 4.1, 약 4.2, 약 4.3, 약 4.4, 약 4.5, 약 4.6, 약 4.7, 약 4.8, 약 4.9, 약 5.0, 약 5.1, 약 5.2, 약 5.3, 약 5.4, 약 5.5, 약 5.6, 약 5.7, 약 5.8, 약 5.9, 약 6.0, 약 6.1, 약 6.2, 약 6.3, 약 6.4, 약 6.5, 약 6.6, 약 6.7, 약 6.8, 약 6.9, 약 7.0, 약 7.1, 약 7.2, 약 7.3, 약 7.4, 약 7.5, 약 7.6, 약 7.7, 약 7.8, 또는 약 7.9의 pH를 갖는다.

[0209] 일부 실시형태에서, 본원에 기재된 안과학적 수성, 겔, 또는 연고 조성물의 pH는 본원에 기재된 안과학적 제형의 평균(예를 들어, 여과 또는 무균 혼합 또는 열 처리 및/또는 오토클레이빙(예를 들어, 최종 평균에 의해)에 적합하다. 본 개시내용에 사용된 것과 같이, 용어 "수성 조성물"은 D₂O에 기초한 조성물을 포함한다.

[0210] 일부 실시형태에서, 본원에 기재된 약제학적 제형은 임의의 적어도 약 1일, 적어도 약 2일, 적어도 약 3일, 적어도 약 4일, 적어도 약 5일, 적어도 약 6일, 적어도 약 1주, 적어도 약 2주, 적어도 약 3주, 적어도 약 4주, 적어도 약 5주, 적어도 약 6주, 적어도 약 7주, 적어도 약 8주, 적어도 약 1개월, 적어도 약 2개월, 적어도 약 3개월, 적어도 약 4개월, 적어도 약 5개월, 적어도 약 6개월, 적어도 약 7개월, 적어도 약 8개월, 적어도 약 9개월, 적어도 약 10개월, 적어도 약 11개월, 적어도 약 12개월, 적어도 약 18개월, 적어도 약 24개월, 적어도 약 3년, 적어도 약 4년, 적어도 약 5년, 적어도 약 6년, 적어도 약 7년, 적어도 약 8년, 적어도 약 9년, 적어도 약 10년, 또는 이것 초과 기간에 걸쳐 pH와 관련하여 안정하다. 다른 실시형태에서, 본원에 기재된 제형은 적어도 약 1주의 걸쳐 pH와 관련하여 안정하다. 다른 실시형태에서, 본원에 기재된 제형은 적어도 약 2주의 걸쳐 pH와 관련하여 안정하다. 다른 실시형태에서, 본원에 기재된 제형은 적어도 약 3주의 걸쳐 pH와 관련하여 안정하다. 다른 실시형태에서, 본원에 기재된 제형은 적어도 약 1개월의 걸쳐 pH와 관련하여 안정하다. 적어도 약 2개월, 적어도 약 3개월, 적어도 약 4개월, 적어도 약 5개월, 적어도 약 6개월, 적어도 약 12개월, 적어도 약 18개월, 적어도 약 2년, 또는 초과 기간에 걸쳐 pH와 관련하여 안정한 제형이 본원에 또한 기재되어 있다.

[0211] 수성 용액 용량-대-용량 균일성

- [0212] 통상적인 안과학적 수성 용액은 점안제 병에 패키징되고 방울로서 투여된다. 예를 들어, 안과학적 수성 용액의 단일 투여(즉, 단일 용량)는 환자의 눈으로 단일 방울, 2개의 방울, 3개의 방울 또는 이것 초과를 포함한다. 일부 실시형태에서, 본원에 기재된 안과학적 수성 용액의 하나의 용량은 점안제 병으로부터 수성 용액 조성물의 하나의 방울이다.
- [0213] 일부 실시형태에서, 방울은 적어도 또는 약 10 마이크로리터(μl), 15 μl , 20 μl , 25 μl , 30 μl , 35 μl , 40 μl , 45 μl , 50 μl , 75 μl , 100 μl , 125 μl , 150 μl , 또는 150 μl 초과를 포함한다. 일부 실시형태에서, 방울은 약 10 μl 내지 약 100 μl , 약 10 μl 내지 약 75 μl , 약 10 μl 내지 약 50 μl , 약 20 μl 내지 약 100 μl , 약 25 μl 내지 약 75 μl , 약 50 μl 내지 약 75 μl , 또는 약 50 μl 내지 약 100 μl 를 포함한다.
- [0214] 일부 경우에, 본원에 기재된 것은 용량-대-용량 균일한 농도를 제공하는 안과학적 수성 조성물을 포함한다. 일부 경우에, 용량-대-용량 균일한 농도는 하나의 용량에서 다른 용량으로 상당한 약물 변동을 제시하지 않는다. 일부 경우에, 용량-대-용량 균일한 농도는 하나의 용량에서 다른 용량으로 일관된 약물 함량을 제공한다.
- [0215] 일부 실시형태에서, 상기 조성물은 50% 미만의 용량-대-용량 안과용 제제 농도 변동을 갖는다. 일부 실시형태에서, 상기 조성물은 40% 미만의 용량-대-용량 안과용 제제 농도 변동을 갖는다. 일부 실시형태에서, 상기 조성물은 30% 미만의 용량-대-용량 안과용 제제 농도 변동을 갖는다. 일부 실시형태에서, 상기 조성물은 20% 미만의 용량-대-용량 안과용 제제 농도 변동을 갖는다. 일부 실시형태에서, 상기 조성물은 10% 미만의 용량-대-용량 안과용 제제 농도 변동을 갖는다. 일부 실시형태에서, 상기 조성물은 5% 미만의 용량-대-용량 안과용 제제 농도 변동을 갖는다.
- [0216] 일부 실시형태에서, 용량-대-용량 안과용 제제 농도 변동은 10의 연속 용량에 기초한다. 일부 실시형태에서, 용량-대-용량 안과용 제제 농도 변동은 8의 연속 용량에 기초한다. 일부 실시형태에서, 용량-대-용량 안과용 제제 농도 변동은 5의 연속 용량에 기초한다. 일부 실시형태에서, 용량-대-용량 안과용 제제 농도 변동은 3의 연속 용량에 기초한다. 일부 실시형태에서, 용량-대-용량 안과용 제제 농도 변동은 2의 연속 용량에 기초한다.
- [0217] 비침전하는 제형은 약물을 균일하게 분산시키도록 흔들기를 요하지 않아야 한다. "노셰이크" 제형은 환자의 흔들기 행동이 투여된 약물의 양의 주요한 가변성 원천이라는 단순한 이유로 흔들기를 요하는 제형에 비해 잠재적으로 유리하다. 라벨에 명확히 표기된 흔들기에 대한 설명에도 불구하고 용량 투여 전에 흔들는 것으로 요하는 안과학적 조성물을 환자가 대개 흔들지 않거나 흔들는 것을 잊는다고 보고되어 있다. 다른 한편, 제품을 흔들는 환자에 대해서도, 제품을 균일하게 하는 강도 및/또는 기간에서 흔들기가 충분한지를 결정하는 것이 보통 가능하지 않다. 일부 실시형태에서, 본원에 기재된 안과학적 겔 조성물 및 안과학적 연고 조성물은 본원에 기재된 용량-대-용량 균일성을 유지시키는 "노셰이크" 제형이다.
- [0218] 용량-대-용량 균일성을 평가하기 위해, 안과학적 수성 조성물, 안과학적 겔 조성물 또는 안과학적 연고 조성물을 함유하는 드랍 병 또는 드랍 관은 시험의 시작 전에 최소 12시간 동안 똑바로 저장된다. 이 생성물의 추천된 투여를 모의하기 위해, 연장된 시간 기간 동안 미리 결정된 시간 간격으로 또는 병 또는 관에 생성물이 남지 않을 때까지 미리 결정된 수의 방울 또는 스트립은 각각의 상업적 병 또는 관으로부터 분배된다. 모든 방울 및 스트립을 타르를 바른 유리 바이알에 분배하고, 캡핑하고, 분석까지 실온에서 저장하였다. 역상 HPLC 방법을 사용하여 나타난 방울에서의 아트로핀과 같은 무스카린성 길항제의 농도를 결정한다.
- [0219] **수성 용액 점도**
- [0220] 일부 실시형태에서, 상기 조성물은 약 20°C에서 약 10 내지 약 50,000 cps의 브룩필드 RVDV 점도 및 1 초⁻¹의 전단 속도를 갖는다. 일부 실시형태에서, 상기 조성물은 약 20°C에서 약 100 내지 약 40,000 cps의 브룩필드 RVDV 점도 및 1 초⁻¹의 전단 속도를 갖는다. 일부 실시형태에서, 상기 조성물은 약 20°C에서 약 500 내지 약 30,000 cps의 브룩필드 RVDV 점도 및 1 초⁻¹의 전단 속도를 갖는다. 일부 실시형태에서, 상기 조성물은 약 20°C에서 약 1000 내지 약 20,000 cps의 브룩필드 RVDV 점도 및 1 초⁻¹의 전단 속도를 갖는다. 일부 실시형태에서, 상기 조성물은 약 20°C에서 약 2000 내지 약 10,000 cps의 브룩필드 RVDV 점도 및 1 초⁻¹의 전단 속도를 갖는다. 일부 실시형태에서, 상기 조성물은 약 20°C에서 약 4000 내지 약 8000 cps의 브룩필드 RVDV 점도 및 1 초⁻¹의 전단 속도를 갖는다.
- [0221] 일부 실시형태에서, 안과학적 수성 제형은 약 500 내지 50,000 센티포아즈, 약 750 내지 50,000 센티포아즈; 약 1000 내지 50,000 센티포아즈; 약 1000 내지 40,000 센티포아즈; 약 2000 내지 30,000 센티포아즈; 약 3000 내

지 20,000 센티포아즈; 약 4000 내지 10,000 센티포아즈, 또는 약 5000 내지 8000 센티포아즈의 점도를 제공하기에 충분한 점도 향상제를 포함한다.

[0222] 일부 실시형태에서, 본원에 기재된 조성물은 체온에서 저점도 조성물이다. 일부 실시형태에서, 저점도 조성물은 약 1% 내지 약 10%의 점도 향상제(예를 들어, 폴리옥시에틸렌-폴리옥시프로필렌 공중합체와 같은 겔화 성분)를 함유한다. 일부 실시형태에서, 저점도 조성물은 약 2% 내지 약 10%의 점도 향상제(예를 들어, 폴리옥시에틸렌-폴리옥시프로필렌 공중합체와 같은 겔화 성분)를 함유한다. 일부 실시형태에서, 저점도 조성물은 약 5% 내지 약 10%의 점도 향상제(예를 들어, 폴리옥시에틸렌-폴리옥시프로필렌 공중합체와 같은 겔화 성분)를 함유한다. 일부 실시형태에서, 저점도 조성물은 점도 향상제(예를 들어, 폴리옥시에틸렌-폴리옥시프로필렌 공중합체와 같은 겔화 성분)가 실질적으로 없다. 일부 실시형태에서, 본원에 기재된 저점도 안과용 제제 조성물은 약 100 cP 내지 약 10,000 cP의 겔보기 점도를 제공한다. 일부 실시형태에서, 본원에 기재된 저점도 안과용 제제 조성물은 약 500 cP 내지 약 10,000 cP의 겔보기 점도를 제공한다. 일부 실시형태에서, 본원에 기재된 저점도 안과용 제제 조성물은 약 1000 cP 내지 약 10,000 cP의 겔보기 점도를 제공한다.

[0223] 삼투도

[0224] 일부 실시형태에서, 본원에 개시된 조성물은 눈의 이온 균형을 파괴하지 않도록 제형화된다. 일부 실시형태에서, 본원에 개시된 조성물은 눈과 동일하거나 실질적으로 동일한 이온 균형을 갖는다. 일부 실시형태에서, 본원에 개시된 조성물은 눈의 이온 균형을 파괴하지 않는다.

[0225] 본원에 사용된 것과 같이, "실제 삼투도/삼투압농도" 또는 "전달 가능한 삼투도/삼투압농도"는 겔화제 및/또는 증점제(예를 들어, 폴리옥시에틸렌-폴리옥시프로필렌 공중합체, 카복시메틸셀룰로스 또는 기타)를 제외한 안과용 제제 및 모든 부형제의 삼투도/삼투압농도를 측정함으로써 결정된 것과 같은 조성물의 삼투도/삼투압농도를 의미한다. 본원에 개시된 조성물의 실제 삼투도는 적합한 방법, 예를 들어 문헌[Viegas et. al., Int. J. Pharm., 1998, 160, 157-162]에 기재된 것과 같은 어느점 내림 방법에 의해 측정된다. 일부 경우에, 본원에 개시된 조성물의 실제 삼투도는 더 높은 온도에서 조성물의 삼투도의 결정이 가능하게 하는 증기압 삼투계(예를 들어, 증기압 삼투계 방법)에 의해 측정된다. 일부 경우에, 증기압 내림 방법은 더 높은 온도에서 겔화제(예를 들어, 열가역적 중합체)를 포함하는 조성물의 삼투도의 결정이 가능하게 하고, 여기서 겔화제는 겔의 형태이다.

[0226] 일부 실시형태에서, 표적 작용 부위(예를 들어, 눈)에서의 삼투도는 본원에 기재된 조성물의 전달된 삼투도와 대략 동일하다. 일부 실시형태에서, 본원에 기재된 조성물은 약 150 mOsm/ℓ 내지 약 500 mOsm/ℓ, 약 250 mOsm/ℓ 내지 약 500 mOsm/ℓ, 약 250 mOsm/ℓ 내지 약 350 mOsm/ℓ, 약 280 mOsm/ℓ 내지 약 370 mOsm/ℓ, 또는 약 250 mOsm/ℓ 내지 약 320 mOsm/ℓ의 전달 가능한 삼투도를 갖는다.

[0227] 본원에 개시된 안과학적 조성물의 실제 삼투압농도는 약 100 mOsm/kg 내지 약 1000 mOsm/kg, 약 200 mOsm/kg 내지 약 800 mOsm/kg, 약 250 mOsm/kg 내지 약 500 mOsm/kg, 또는 약 250 mOsm/kg 내지 약 320 mOsm/kg, 또는 약 250 mOsm/kg 내지 약 350 mOsm/kg, 또는 약 280 mOsm/kg 내지 약 320 mOsm/kg이다. 일부 실시형태에서, 본원에 기재된 조성물은 약 100 mOsm/ℓ 내지 약 1000 mOsm/ℓ, 약 200 mOsm/ℓ 내지 약 800 mOsm/ℓ, 약 250 mOsm/ℓ 내지 약 500 mOsm/ℓ, 약 250 mOsm/ℓ 내지 약 350 mOsm/ℓ, 약 250 mOsm/ℓ 내지 약 320 mOsm/ℓ, 또는 약 280 mOsm/ℓ 내지 약 320 mOsm/ℓ의 실제 삼투도를 갖는다.

[0228] 일부 실시형태에서, 적합한 삼투도 조정제는 임의의 약제학적으로 허용 가능한 당, 염 또는 이들의 임의의 조합 또는 혼합물, 예컨대 비제한적인 예로서 텍스트로스, 글리세린, 만니톨, 소르비톨, 염화나트륨, 및 다른 전해질을 포함하지만, 이들로 제한되지는 않는다. 일부 경우에, 긴장성 조정제는 염화나트륨, 질산나트륨, 황산나트륨, 중황산나트륨, 염화칼륨, 염화칼슘, 염화마그네슘, 염화아연, 아세트산칼륨, 아세트산나트륨, 중탄산나트륨, 탄산나트륨, 티오황산나트륨, 황산마그네슘, 인산수소이소나트륨, 인산이소소나트륨, 인산이소소칼륨, 텍스트로스, 만니톨, 소르비톨, 텍스트로스, 수크로스, 우레아, 프로필렌 글리콜, 글리세린, 또는 이들의 조합으로부터 선택된다.

[0229] 일부 경우에, 삼투도 조정제는 약 0.01% 내지 약 3.0%로 상기 조성물에 존재한다. 일부 경우에, 삼투도 조정제는 약 0.7% 내지 약 1.8%, 약 0.8% 내지 약 1.5%, 또는 약 1% 내지 약 1.3%로 상기 조성물에 존재한다. 일부 경우에, 삼투도 조정제는 약 0.01 중량% 내지 약 1.0 중량%, 약 0.05 중량% 내지 약 1.5 중량%, 약 0.075 중량% 내지 약 2.0 중량%, 또는 약 0.1 중량% 내지 약 3.0 중량%로 상기 조성물에 존재한다. 일부 경우에, 삼투도 조정제는 약 0.6%, 0.7%, 0.8%, 0.9%, 1.0%, 1.1%, 1.2%, 1.3%, 1.4%, 1.5%, 1.6%, 1.7%, 1.8%, 또는 1.9%로 상기 조성물에 존재한다. 일부 경우에, 삼투도 조정제는 약 0.001%, 0.002%, 0.003%, 0.004%, 0.005%, 0.006%,

0.008%, 0.009%, 0.009%, 0.01%, 0.015%, 0.02%, 0.025%, 0.03%, 0.04%, 0.05%, 0.06%, 0.07%, 0.08%, 0.09%, 0.1%, 0.2%, 0.3%, 0.4%, 0.5%, 0.6%, 0.7%, 0.8%, 0.9%, 1.0%, 2.0%, 3.0%, 4.0%, 또는 4.0% 초과로 상기 조성물에 존재한다. 일부 경우에, 백분율은 중량 백분율이다.

[0230] 일부 실시형태에서, 삼투도 조정제는 염화나트륨이다. 일부 경우에, 염화나트륨은 약 0.01% 내지 약 3.0%로 상기 조성물에 존재한다. 일부 경우에, 염화나트륨은 약 0.7% 내지 약 1.8%, 약 0.8% 내지 약 1.5%, 또는 약 1% 내지 약 1.3%로 상기 조성물에 존재한다. 일부 경우에, 염화나트륨은 약 0.01 중량% 내지 약 1.0 중량%, 약 0.05 중량% 내지 약 1.5 중량%, 약 0.075 중량% 내지 약 2.0 중량%, 또는 약 0.1 중량% 내지 약 3.0 중량%로 상기 조성물에 존재한다. 일부 경우에, 염화나트륨은 약 0.6%, 0.7%, 0.8%, 0.9%, 1.0%, 1.1%, 1.2%, 1.3%, 1.4%, 1.5%, 1.6%, 1.7%, 1.8%, 또는 1.9%로 상기 조성물에 존재한다. 일부 경우에, 염화나트륨은 약 0.001%, 0.002%, 0.003%, 0.004%, 0.005%, 0.006%, 0.008%, 0.009%, 0.009%, 0.01%, 0.015%, 0.02%, 0.025%, 0.03%, 0.04%, 0.05%, 0.06%, 0.07%, 0.08%, 0.09%, 0.1%, 0.2%, 0.3%, 0.4%, 0.5%, 0.6%, 0.7%, 0.8%, 0.9%, 1.0%, 2.0%, 3.0%, 4.0%, 또는 4.0% 초과로 상기 조성물에 존재한다. 일부 경우에, 백분율은 중량 백분율이다.

[0231] 일부 실시형태에서, 본원에 기재된 안과학적 조성물은 조성물의 삼투압농도가 허용 가능한 범위가 되게 하는 데 필요한 양으로 하나 이상의 염을 포함한다. 이러한 염은 나트륨, 칼륨 또는 암모늄 양이온 및 클로라이드, 시트레이트, 아스코르베이트, 보레이트, 포스페이트, 바이카보네이트, 설페이트, 티오설페이트 또는 바이설파이트 음이온을 갖는 것을 포함하고; 적합한 염은 염화나트륨, 염화칼륨, 티오황산나트륨, 중아황산나트륨 및 황산암모늄을 포함한다.

[0232] 멸균성

[0233] 일부 실시형태에서, 상기 조성물은 멸균된다. 인간에서 사용하기 위한 본원에 개시된 약제학적 조성물의 멸균을 위한 수단 및 공정이 본원에 개시된 실시형태 내에 포함된다. 목표는 감염 야기 미생물이 비교적 없는 안전한 약제학적 생성물을 제공하는 것이다. 미국 식약청은 <http://www.fda.gov/cder/guidance/5882fn1.htm>에서 이용 가능한 간행물 "Guidance for Industry: Sterile Drug Products Produced by Aseptic Processing"(본원에 그 전체가 참고로 포함됨)에서 규제 가이드라인을 제공하였다.

[0234] 본원에 사용된 것과 같이, 멸균은 생성물 또는 패키징에 존재하는 미생물을 파괴하거나 제거하도록 사용된 공정을 의미한다. 물체 및 조성물의 멸균에 이용 가능한 임의의 적합한 방법이 사용된다. 미생물의 불활화를 위한 이용 가능한 방법은 극도의 열, 치사 화학물질 또는 감마 방사선의 적용을 포함하지만, 이들로 제한되지는 않는다. 일부 실시형태에서, 안과학적 제형의 제조를 위한 공정은 그 제형을 열 멸균, 화학 멸균, 방사선 멸균 또는 여과 멸균으로부터 선택된 멸균 방법으로 처리하는 것을 포함한다. 사용된 방법은 멸균되는 장치 또는 조성물의 성질에 따라 크게 달라진다. 많은 멸균 방법의 상세한 설명은 Lippincott, Williams & Wilkins에 의해 공개된 문헌[Remington: The Science and Practice of Pharmacy]의 40장에 주어지고, 이 대상과 관련하여 참고로 포함된다.

[0235] 여과

[0236] 여과 멸균은 용액으로부터 미생물을 제거하지만 파괴하지 않도록 사용된 방법이다. 막 필터는 감열성 용액을 여과하도록 사용된다. 이러한 필터는 혼합된 셀룰로스성 에스테르(MCE), 폴리비닐리덴 플루오라이드(PVF; PVDF로도 공지됨), 또는 폴리테트라플루오로에틸렌(PTFE)의 얇고 강하고 균질한 중합체이고, 0.1 내지 0.22 μm 의 범위의 기공 크기를 갖는다. 다양한 특징의 용액은 상이한 필터 막을 사용하여 선택적으로 여과된다. 예를 들어, PVF 및 PTFE 막은 유기 용매를 여과하는 데 잘 적합하지만, 수성 용액은 PVF 또는 MCE 막을 통해 여과된다. 필터 장치는 주사기에 부착된 단일 사용현장 일회용 필터에서 제조 플랜트에서 사용하기 위한 상업용 스케일 필터까지의 범위의 많은 스케일에서 사용하기 위해 이용 가능하다. 막 필터는 오토클레이브 또는 화학 멸균에 의해 멸균된다. 막 여과 시스템의 검증은 표준화된 프로토콜(Microbiological Evaluation of Filters for Sterilizing Liquids, Vol 4, No. 3. Washington, D.C: Health Industry Manufacturers Association, 1981)에 따라 수행되고, 브레운디모나스 디미누타(*Brevundimonas diminuta*)(ATCC 19146)와 같은 대단히 작은 미생물의 알려진 분량(약 $10^7/\text{cm}^2$)에 의한 막 필터의 도전을 수반한다.

[0237] 약제학적 조성물은 선택적으로 막 필터를 통해 통과함으로써 멸균된다. 나노입자(미국 특허 제6,139,870호) 또는 다층 베시클(Richard et al., International Journal of Pharmaceutics (2006), 312(1-2):144-50)을 포함하는 제형은 이의 체계화된 구조를 파괴하지 않으면서 0.22 μm 필터를 통한 여과에 의해 멸균에 처리 가능하다.

[0238] 일부 실시형태에서, 본원에 개시된 방법은 여과 멸균에 의해 제형(또는 이의 성분)을 멸균하는 것을 포함한다.

열경화성 중합체를 포함하는 안과학적 겔 조성물에서, 여과는 본원에 기재된 제형의 겔 온도(Tgel)보다 (예를 들어, 약 5℃) 아래에서 및 (예를 들어, 100 cP의 이론적 값 아래에서) 연동 펌프를 사용하여 합당한 시간에 여과가 가능하게 하는 점도로 수행된다.

[0239] 따라서, 멸균 공정 동안 중합체성 성분(예를 들어, 열경화성 물질 및/또는 다른 점도 향상제) 및/또는 안과용 제제의 분해를 방지하는 안과학적 제형의 멸균을 위한 방법이 본원에 제공된다. 일부 실시형태에서, 안과용 제제(예를 들어, 무스카린성 길항제, 에킨대 아트로핀 또는 황산아트로핀)의 분해는 완충액 성분에 대한 특이적 pH 범위 및 제형에서의 점도 향상제의 특정 비율의 사용을 통해 감소되거나 제거된다. 일부 실시형태에서, 적절한 점도 향상제 또는 열경화성 중합체의 선택은 여과에 의해 본원에 기재된 제형의 멸균이 가능하게 한다. 일부 실시형태에서, 제형에 대한 특정 pH 범위와 조합된 적절한 열경화성 중합체 또는 다른 점도 향상제의 사용은 치료제 또는 중합체성 부형제의 실질적인 무 분해에 의해 기재된 제형의 고온 멸균이 가능하게 한다. 본원에 제공된 멸균 방법의 이점은 소정의 경우에 제형이 멸균 단계 동안 안과용 제제 및/또는 부형제 및/또는 점도 향상제의 어떠한 소실 없이 오토클레이빙을 통해 최종 멸균으로 처리되고, 미생물 및/또는 발열원이 실질적으로 없게 한다는 것이다.

[0240] 방사선 멸균

[0241] 방사선 멸균의 하나의 이점은 열 분해 또는 다른 손상 없이 많은 유형의 생성물을 멸균하는 능력이다. 흔히 사용된 방사선은 베타 방사선 또는 대안적으로 ⁶⁰Co 소스로부터의 감마 방사선이다. 감마 방사선의 침투 능력은 용액을 포함하는 많은 생성물 유형, 조성물 및 불균질한 혼합물의 멸균에서 이의 사용이 가능하게 한다. 방사선의 살균 효과는 감마 방사선과 생물학적 거대분자의 상호작용으로부터 생긴다. 이 상호작용은 하전된 중 및 자유-라디칼을 생성시킨다. 후속하는 화학 반응, 에킨대 재배열 및 가교결합공정은 이들 생물학적 거대분자에 대한 정상 기능을 소실시킨다. 본원에 기재된 제형은 또한 선택적으로 베타 조사를 사용하여 멸균된다.

[0242] 열에 의한 멸균

[0243] 많은 방법은 높은 열의 적용에 의해 멸균에 이용 가능하다. 하나의 방법은 포화 증기 오토클레이브의 사용을 통해서이다. 이 방법에서, 적어도 121℃의 온도에서의 포화된 증기는 멸균되는 물체가 접촉하게 한다. 열의 전달은 직접적으로 멸균되는 물체의 경우에 미생물에 대한 것이거나, 간접적으로 멸균되는 수성 용액의 벌크를 가열함으로써 미생물에 대한 것이다. 이 방법은 이것이 멸균 공정에서 가요성, 안전성 및 경제를 허용하면서 광범위하게 실행된다.

[0244] 에틸렌 옥사이드에 의한 멸균

[0245] 일부 실시형태에서, 본원에 개시된 방법은 에틸렌 옥사이드(EtO) 멸균을 사용하여 제형(또는 이의 성분)을 멸균하는 것을 포함한다. 일부 경우에, 에틸렌 옥사이드 멸균을 위한 방법은 멸균제 또는 멸균 물질을 사용하여 챔버 또는 멸균 유닛을 주사하는 것을 포함한다. 일부 경우에, 멸균제 또는 멸균 물질은 가스 멸균제이다. 일부 경우에, 멸균제 또는 멸균 물질은 에틸렌 옥사이드이다. 일부 경우에, 가스 멸균제는 에틸렌 옥사이드이다.

[0246] 미생물

[0247] 일부 실시형태에서, 상기 조성물은 미생물이 실질적으로 없다. 허용 가능한 생물부담 또는 멸균성 수준은 비제한적인 예로서 미국 약전 <111>장 이하 참조(United States Pharmacopeia Chapters <111> et seq)를 포함하는 치료학적으로 허용 가능한 조성물을 정의하는 적용 가능한 표준에 기초한다. 예를 들면, 허용 가능한 멸균성(예를 들어, 생물부담) 수준은 제형의 그램당 약 10 콜로니 형성 단위(cfu), 제형의 그램당 약 50 cfu, 제형의 그램당 약 100 cfu, 제형의 그램당 약 500 cfu 또는 제형의 그램당 약 1000 cfu를 포함한다. 일부 실시형태에서, 제형에 대한 허용 가능한 생물부담 수준 또는 멸균성은 10 cfu/mL 미만, 50 cfu/mL 미만, 500 cfu/mL 미만 또는 1000 cfu/mL 미만의 미생물제를 포함한다. 게다가, 허용 가능한 생물부담 수준 또는 멸균성은 규정된 불쾌한 미생물제의 배제를 포함한다. 예에 의해, 규정된 불쾌한 미생물제는 에스체리치아 콜라이(E. 콜라이), 살모넬라 종, 슈도모나스 아에루기노사(P. 아에루기노사) 및/또는 다른 특정 미생물제를 포함하지만, 이들로 제한되지는 않는다.

[0248] 멸균성 보장 품질 관리, 품질 보장 및 검증 과정의 중요한 성분은 멸균성 시험의 방법이다. 멸균성 시험은, 오직 예로서, 2개의 방법에 의해 수행된다. 처음은 직접 접촉이고, 여기서 시험되는 조성물의 샘플은 성장 배지에 첨가되고 21일까지의 시간 기간 동안 항온처리된다. 성장 배지의 혼탁도는 오염을 나타낸다. 이 방법의 단점은 민감도를 감소시키는 벌크 재료의 작은 샘플링 크기 및 시각 관찰에 기초한 미생물 성장의 검출을 포함한다. 대

안적인 방법은 막 여과 멸균성 시험이다. 이 방법에서, 생성물의 부피는 작은 막 필터 페이지를 통해 통과한다. 이후, 필터 페이지를 미생물의 성장을 촉진하도록 배지에 배치한다. 이 방법은 전체 벌크 생성물이 샘플링되면서 더 큰 민감도의 이점을 갖는다. 상업적으로 입수 가능한 Millipore Steritest 멸균성 시험 시스템은 막 여과 멸균성 시험에 의한 결정을 위해 선택적으로 사용된다. 크립 또는 연고의 여과 시험을 위해 Steritest 필터 시스템 번호 TLHVSL210을 사용한다. 에멀션 또는 점성 생성물의 여과 시험을 위해 Steritest 필터 시스템 번호 TLAREM210 또는 TDAREM210을 사용한다. 프리필드 주사기의 여과 시험을 위해 Steritest 필터 시스템 번호 TTHASY210을 사용한다. 에어로졸 또는 폼으로서 분배된 재료의 여과 시험을 위해 Steritest 필터 시스템 번호 TTHVA210을 사용한다. 앰플 또는 바이알 중의 가용성 분말의 여과 시험을 위해 Steritest 필터 시스템 번호 TTHADA210 또는 TTHADV210을 사용한다.

[0249] E. 콜라이 및 살모넬라에 대한 시험은 30℃ 내지 35℃에서 24시간 내지 72시간 동안 항온처리된 락토스 브로스의 사용, 18시간 내지 24시간 동안 MacConkey 및/또는 EMB 한천 중의 항온처리, 및/또는 Rappaport 배지의 사용을 포함한다. P. 아에루기노사의 검출을 위한 시험은 NAC 한천의 사용을 포함한다. 미국 약전 <62>장은 규정된 불쾌한 미생물에 대한 시험 절차를 추가로 열거한다.

[0250] 소정의 실시형태에서, 본원에 기재된 안과학적 제형은 제형의 그램당 약 60개 미만의 콜로니 형성 단위(CFU), 약 50개 미만의 콜로니 형성 단위, 약 40개 미만의 콜로니 형성 단위, 또는 약 30개 미만의 콜로니 형성 단위의 미생물제를 갖는다. 소정의 실시형태에서, 본원에 기재된 안과학적 제형은 눈과 등장성으로도 제형화된다.

[0251] 내독소

[0252] 멸균 공정의 추가 양태는 미생물(이하, "생성물")의 사멸로부터의 부산물의 제거이다. 디피로게네이션(depyrogenation)의 과정은 샘플로부터 발열원을 제거한다. 발열원은 면역 반응을 유도하는 내독소 또는 외독소이다. 내독소의 예는 그람-음성 박테리아의 세포벽에서 발견된 리포폴리사카라이드(LPS) 분자이다. 오토클레이빙 또는 에틸렌 옥사이드에 의한 처리와 같은 멸균 절차가 박테리아를 사멸하지만, LPS 잔류물은 패혈증 쇼크와 같은 전염증성 면역 반응을 유도한다. 내독소의 분자 크기가 널리 변하므로, 내독소의 존재는 "내독소 단위"(EU)로 표현된다. 1의 EU는 100 피코그램의 E. 콜라이 LPS와 동등하다. 일부 경우에, 인간은 5 EU/kg(체중)만큼 적은 반응을 발생시킨다. 생물부담(예를 들어, 미생물 한계) 및/또는 멸균성(예를 들어, 내독소 수준)은 당해 분야에 인정된 것과 같은 임의의 단위로 표현된다. 소정의 실시형태에서, 본원에 기재된 안과학적 조성물은 종래에 허용 가능한 내독소 수준(예를 들어, 5 EU/kg(대상체의 체중))과 비교할 때 더 낮은 내독소 수준(예를 들어, 4 EU/kg(대상체의 체중) 미만)을 함유한다. 일부 실시형태에서, 안과학적 제형은 약 5 EU/kg(대상체의 체중) 미만을 갖는다. 다른 실시형태에서, 안과학적 제형은 약 4 EU/kg(대상체의 체중) 미만을 갖는다. 추가 실시형태에서, 안과학적 제형은 약 3 EU/kg(대상체의 체중) 미만을 갖는다. 추가 실시형태에서, 안과학적 제형은 약 2 EU/kg(대상체의 체중) 미만을 갖는다.

[0253] 일부 실시형태에서, 안과학적 제형은 약 5 EU/제형의 kg 미만을 갖는다. 다른 실시형태에서, 안과학적 제형은 약 4 EU/제형의 kg 미만을 갖는다. 추가 실시형태에서, 안과학적 제형은 약 3 EU/제형의 kg 미만을 갖는다. 일부 실시형태에서, 안과학적 제형은 약 2 EU/생성물의 kg 미만을 갖는다. 다른 실시형태에서, 안과학적 제형은 약 1 EU/생성물의 kg 미만을 갖는다. 추가 실시형태에서, 안과학적 제형은 약 0.2 EU/생성물의 kg 미만을 갖는다. 일부 실시형태에서, 안과학적 제형은 약 5 EU/단위 또는 생성물의 g 미만을 갖는다. 다른 실시형태에서, 안과학적 제형은 약 4 EU/단위 또는 생성물의 g 미만을 갖는다. 추가 실시형태에서, 안과학적 제형은 약 3 EU/단위 또는 생성물의 g 미만을 갖는다. 일부 실시형태에서, 안과학적 제형은 약 5 EU/단위 또는 생성물의 mg 미만을 갖는다. 다른 실시형태에서, 안과학적 제형은 약 4 EU/단위 또는 생성물의 mg 미만을 갖는다. 추가 실시형태에서, 안과학적 제형은 약 3 EU/단위 또는 생성물의 mg 미만을 갖는다. 소정의 실시형태에서, 본원에 기재된 안과학적 제형은 약 1 내지 약 5 EU/제형의 mL를 함유한다. 소정의 실시형태에서, 본원에 기재된 안과학적 제형은 약 2 내지 약 5 EU/제형의 mL, 약 3 내지 약 5 EU/제형의 mL, 또는 약 4 내지 약 5 EU/제형의 mL를 함유한다.

[0254] 소정의 실시형태에서, 본원에 기재된 안과학적 조성물은 종래에 허용 가능한 내독소 수준(예를 들어, 0.5 EU/제형의 mL)과 비교할 때 더 낮은 내독소 수준(예를 들어, 0.5 EU/제형의 mL 미만)을 함유한다. 일부 실시형태에서, 안과학적 제형은 약 0.5 EU/제형의 mL 미만을 갖는다. 다른 실시형태에서, 안과학적 제형은 약 0.4 EU/제형의 mL 미만을 갖는다. 추가 실시형태에서, 안과학적 제형은 약 0.2 EU/제형의 mL 미만을 갖는다.

[0255] 발열원 검출은, 오직 예로서, 몇몇 방법에 의해 수행된다. 멸균성에 대한 적합한 시험은 미국 약전(USP) <71> 멸균성 시험(23판, 1995)에 기재된 시험을 포함한다. 토끼 발열원 시험 및 리물루스 아메바사이트 용해물(Limulus ameocyte lysate) 시험은 둘 모두 미국 약전 <85>장 및 <151>장(USP23/NF 18, Biological Tests,

The United States Pharmacopeial Convention, Rockville, MD, 1995)에 규정되어 있다. 대안적인 발열원 검정은 단핵구 활성화-사이토카인 검정에 기초하여 개발되었다. 품질 관리 분야에 적합한 균일한 세포주가 개발되었고, 토끼 발열원 시험 및 리물루스 아메보사이트 라이세이트 시험을 통과한 샘플에서 발열원성을 검출하는 능력을 입증하였다(Taktak et al, J. Pharm. Pharmacol. (1990), 43:578-82). 추가 실시형태에서, 안과학적 제형은 디피로게네이션으로 처리된다. 추가의 실시형태에서, 안과학적 제형의 제조를 위한 공정은 발열원성에 대해 제형을 시험하는 것을 포함한다. 소정의 실시형태에서, 본원에 기재된 제형은 발열원이 실질적으로 없다.

[0256] **안과학적 점액 침투 입자(MPP) 조성물**

[0257] 점액-침투 입자(MPP)는 점액(예를 들어, 인간 점액)을 빠르게 횡단하는 입자이다. 일부 경우에, MPP는 약 200 nm 내지 500 nm의 입자 크기를 갖는 나노입자로 이루어진다. 일부 경우에, 나노입자는 점액 침투제로 추가로 코팅된다. 일부 경우에, 본원에 기재된 조성물은 점액 침투를 위해 MPP와 제형화된다. 일부 경우에, 본원에 기재된 안과용 제제 조성물은 점액 침투를 위해 MPP와 제형화된다. 일부 경우에, 안과용 제제는 무스카린성 길항제이다. 일부 경우에, 안과용 제제는 아플리베르셉트, 라니비주맙, 페갑타닙, 사이클로펜톨레이트, 페닐에프린, 호마트로핀, 스코폴라민, 사이클로펜톨레이트/페닐에프린, 페닐에프린/스코폴라민, 트로피카마이드, 케토롤락/페닐에프린, 하이드록시암페타민/트로피카마이드, 시스테아민, 오크리플라스민, 미토마이신, 다피프라졸, 리도카인, 프로파라카인, 테트라카인, 베녹시네이트, 아지쓰로마이신, 바시트라신, 베시플록사신, 봉산, 클로르암페니콜, 시프로플록사신, 에리쓰로마이신, 간시클로버, 가티플록사신, 겐타마이신, 이독수리딘, 레보플록사신, 목시플록사신, 나타마이신, 노르플록사신, 오픈플록사신, 바시트라신/폴리믹신 b, 토브라마이신, 폴리믹신 b/트리메토프림, 포비돈 요오드, 트리플루리딘, 그라미시딘/네오마이신/폴리믹신 b, 설파아세타마이드 나트륨, 설피속사졸, 바시트라신/네오마이신/폴리믹신 b, 옥시테트라사이클린/폴리믹신 b, 페닐에프린/설파아세타마이드 나트륨, 비다라빈, 브롬페낙, 네파페낙, 케토롤락, 사이클로스포린, 플루르비프로펜, 수프로펜, 디클로페낙, 알카프타딘, 아젤라스틴, 베포타스틴, 크로몰린, 에메다스틴, 에피나스틴, 케토티펜, 레보카바스틴, 로독사미드, 네도크로밀, 나파졸린, 나파졸린/페니라민, 나파졸린/황산아연, 울로파타딘, 옥시메타졸린, 페미롤라스트, 페닐에프린/황산아연, 테트라하이드로졸린, 테트라하이드로졸린/황산아연, 플루오레세인, 플루오레세인/프로파라카인, 베녹시네이트/플루오레세인, 인도사이닌 그린, 트립탄 블루, 아세틸콜린, 아프라콜로니딘, 베타솔롤, 비마토프로스트, 브리모니딘, 브린졸라미드, 브리모니딘/브린졸라미드, 카르바콜, 카르테올롤, 디메카를브로마이드, 디피베프린, 도르졸라마이드, 도르졸라마이드/티몰롤, 에코티오페이트 요오다이드, 에피네프린, 에피네프린/필로카르핀, 라타노프로스트, 레보부놀롤, 레보베타솔롤, 메티프라놀롤, 피소스티그민, 필로카르핀, 타플루프로스트, 티몰롤, 트라보프로스트, 우노프로스톤, 인공 눈물, 텍사메타손, 디플루프레드네이트, 플루오시놀론, 플루오로메톨론, 로테프레드놀, 메드리손, 프레드니솔론, 리벵솔론, 트리암시놀론, 플루오로메톨론/설파아세타마이드 나트륨, 텍사메타손/네오마이신, 텍사메타손/토브라마이신, 텍사메타손/네오마이신/폴리믹신 b, 로테프레드놀/토브라마이신, 프레드니솔론/설파아세타마이드 나트륨, 바시트라신/하이드로코티손/네오마이신/폴리믹신 b, 하이드로코티손/네오마이신/폴리믹신 b, 클로르암페니콜/하이드로코티손/폴리믹신 b, 네오마이신/폴리믹신 b/프레드니솔론, 겐타마이신/프레드니솔론, 케토롤락/페닐에프린, 디펜하이드라민, 디펜하이드리네이트, 디사이클로민, 플라복세이트, 옥시부티닌, 티오프로피움, 히오스신, 스코폴라민(L-히오스신), 하이드록시진, 이프라트로피움, 피렌제핀, 솔리페나신, 다리페나신, 벤즈트로핀, 메베버린, 프로사이클리딘, 아클리디늄 브로마이드, 트리헥시페니딜/벤즈헥솔 또는 톨테로딘을 포함한다. 일부 경우에, 무스카린성 길항제는 아트로핀 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염이다. 일부 경우에, 무스카린성 길항제는 황산아트로핀이다. 일부 경우에, 본원에 기재된 아트로핀 조성물은 점액 침투를 위해 MPP와 제형화된다. 비제한적인 예에서, Kala Pharmaceuticals, Inc.(02453 메사추세츠주 왓엄 100 비버 스트리트 #201)로부터 개선된 조성물에 사용을 위한 MMP를 얻는다.

[0258] 일부 경우에, 본원에 기재된 무스카린성 길항제 조성물은 점액 침투를 위해 MPP와 제형화된다. 일부 경우에, 무스카린성 길항제는 아트로핀, 황산아트로핀, 노르아트로핀, 아트로핀-N-옥사이드, 트로핀, 트로프산, 아트로핀 메토니트레이트, 디펜하이드라민, 디펜하이드리네이트, 디사이클로민, 플라복세이트, 옥시부티닌, 티오프로피움, 히오스신, 스코폴라민(L-히오스신), 하이드록시진, 이프라트로피움, 트로피카마이드, 사이클로펜톨레이트, 피렌제핀, 호마트로핀, 솔리페나신, 다리페나신, 벤즈트로핀, 메베버린, 프로사이클리딘, 아클리디늄 브로마이드, 트리헥시페니딜/벤즈헥솔 또는 톨테로딘을 포함한다. 일부 경우에, 무스카린성 길항제는 아트로핀 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염이다. 일부 경우에, 무스카린성 길항제는 황산아트로핀이다. 일부 경우에, 본원에 기재된 아트로핀 조성물은 점액 침투를 위해 MPP와 제형화된다. 비제한적인 예에서, Kala Pharmaceuticals, Inc.(02453 메사추세츠주 왓엄 100 비버 스트리트 #201)로부터 개선된 조성물에 사용을 위한 MMP를 얻는다.

[0259] 일부 실시형태에서, 나노입자는 임의의 적합한 재료, 예컨대 유기 재료, 무기 재료, 중합체, 또는 이들의 조합을 포함한다. 일부 경우에, 나노입자는 예를 들어 금속(예를 들어, Ag, Au, Pt, Fe, Cr, Co, Ni, Cu, Zn 및 다

른 전이 금속), 반도체(예를 들어, 규소, 규소 화합물 및 합금, 카드뮴 셀레나이드, 카드뮴 셀파이드, 인듐 아르세나이드 및 인듐 포스파이드), 또는 절연체(예를 들어, 세라믹, 예컨대 산화규소)와 같은 무기 재료로 이루어진다. 일부 경우에, 나노입자는 유기 재료, 예컨대 합성 중합체 및/또는 천연 중합체를 포함한다. 합성 중합체의 예는 분해 불가능한 중합체, 예컨대 폴리메타크릴레이트 및 분해 가능한 중합체, 예컨대 폴리락트산, 폴리글리콜산 및 이들의 공중합체를 포함한다. 천연 중합체의 예는 히알루론산, 키토산 및 콜라겐을 포함한다.

[0260] 일부 실시형태에서, 나노입자는 점액 침투제로 코팅된다. 일부 경우에, 점액 침투제는 임의의 적합한 재료, 예컨대 소수성 재료, 친수성 재료, 및/또는 양친성 재료를 포함한다. 일부 경우에, 점액 침투제는 중합체이다. 일부 경우에, 중합체는 합성 중합체(즉, 자연에서 생성되지 않는 중합체)이다. 다른 실시형태에서, 중합체는 천연 중합체(예를 들어, 단백질, 폴리사카라이드, 고무)이다. 소정의 실시형태에서, 중합체는 표면 활성 중합체이다. 소정의 실시형태에서, 중합체는 비이온성 중합체이다. 소정의 실시형태에서, 중합체는 비이온성 블록 공중합체이다. 일부 실시형태에서, 중합체는 이중블록 공중합체, 삼중블록 공중합체이고, 예를 들어 예를 들어 여기서 하나의 블록은 소수성 중합체이고, 다른 블록은 친수성 중합체이다. 일부 실시형태에서, 중합체는 하전되거나 비하전된다.

[0261] 적합한 중합체의 추가 예는 폴리아민, 폴리에테르, 폴리아미드, 폴리에스테르, 폴리카바메이트, 폴리우레아, 폴리카보네이트, 폴리스티렌, 폴리이미드, 폴리설폰, 폴리우레탄, 폴리아세틸렌, 폴리에틸렌, 폴리에틸렌이민, 폴리이소시아네이트, 폴리아크릴레이트, 폴리메타크릴레이트, 폴리아크릴로니트릴 및 폴리아크릴레이트를 포함하지만, 이들로 제한되지는 않는다. 특정 중합체의 비제한적인 예는 폴리(카프로락톤)(PCL), 에틸렌 비닐 아세테이트 중합체(EVA), 폴리(락트산)(PLA), 폴리(L-락트산)(PLLA), 폴리(글리콜산)(PGA), 폴리(락트산-코-글리콜산)(PLGA), 폴리(L-락트산-코-글리콜산)(PLLGA), 폴리(D,L-락타이드)(PDLA), 폴리(L-락타이드)(PLLA), 폴리(D,L-락타이드-코-카프로락톤), 폴리(D,L-락타이드-코-카프로락톤-코-글리콜라이드), 폴리(D,L-락타이드-코-PEO-코-D,L-락타이드), 폴리(D,L-락타이드-코-PPO-코-D,L-락타이드), 폴리알킬 시아노아크릴레이트, 폴리우레탄, 폴리-L-리신(PLL), 하이드록시프로필 메타크릴레이트(HPMA), 폴리(에틸렌 글리콜), 폴리-L-글루탐산, 폴리(하이드록시 산), 폴리엔하이드라이드, 폴리오르토에스테르, 폴리(에스테르 아미드), 폴리아미드, 폴리(에스테르 에테르), 폴리카보네이트, 폴리알킬렌, 예컨대 폴리에틸렌 및 폴리프로필렌, 폴리알킬렌 글리콜, 예컨대 폴리(에틸렌 글리콜)(PEG), 폴리알킬렌 옥사이드(PEO), 폴리알킬렌 테레프탈레이트, 예컨대 폴리(에틸렌 테레프탈레이트), 폴리비닐 알코올(PVA), 폴리비닐 에테르, 폴리비닐 에스테르, 예컨대 폴리(비닐 아세테이트), 폴리비닐 할라이드, 예컨대 폴리(비닐 클로라이드)(PVC), 폴리비닐피롤리돈, 폴리실록산, 폴리스티렌(PS), 폴리우레탄, 유도체화된 셀룰로스, 예컨대 알킬 셀룰로스, 하이드록시알킬 셀룰로스, 셀룰로스 에테르, 셀룰로스 에스테르, 니트로 셀룰로스, 하이드록시프로필셀룰로스, 카복시메틸셀룰로스, 아크릴산의 중합체, 예컨대 폴리(메틸(메트)아크릴레이트)(PMMA), 폴리(에틸(메트)아크릴레이트), 폴리(부틸(메트)아크릴레이트), 폴리(이소부틸(메트)아크릴레이트), 폴리(헥실(메트)아크릴레이트), 폴리(이소데실(메트)아크릴레이트), 폴리(라우릴(메트)아크릴레이트), 폴리(페닐(메트)아크릴레이트), 폴리(메틸 아크릴레이트), 폴리(이소프로필 아크릴레이트), 폴리(이소부틸 아크릴레이트), 폴리(옥타데실 아크릴레이트)(공동으로 본원에서 "폴리아크릴산"이라 칭해짐), 및 이들의 공중합체 및 혼합물, 폴리디옥사논 및 이의 공중합체, 폴리하이드록시알카노에이트, 폴리프로필렌 푸마레이트, 폴리옥시메틸렌, 폴록사머, 폴리(오르토)에스테르, 폴리(부티르산), 폴리(발레르산), 폴리(락타이드-코-카프로락톤) 및 트리메틸렌 카보네이트, 폴리비닐피롤리돈을 포함한다.

[0262] 일부 경우에, 안과용 제제(예를 들어, 무스카린성 길항제, 예컨대 아트로핀 또는 황산아트로핀)는 상기 조성물의 중량 기준으로 안과용 제제, 또는 약제학적으로 허용 가능한 프로드럭 또는 염의 약 0.001 중량% 내지 약 0.05 중량%, 약 0.005% 내지 약 0.050%, 약 0.010% 내지 약 0.050%, 약 0.015% 내지 약 0.050%, 약 0.020% 내지 약 0.050%, 약 0.025% 내지 약 0.050%, 약 0.030% 내지 약 0.050%, 약 0.035% 내지 약 0.050%, 약 0.040% 내지 약 0.050%, 또는 약 0.045% 내지 약 0.050%의 농도로 MPP 제형에 존재한다. 일부 경우에, 추가 물질, 예컨대 완충액, pH 조정제, 및/또는 보존제는 MPP 제형에서 제형화된다.

[0263] 일부 경우에, 안과용 제제-MPP 조성물은 임의의 적합한 방법을 사용하여 제형화된다. 일부 실시형태에서, 밀링 공정은 마이크로미터 내지 나노미터 크기 범위의 입자를 형성하도록 고체 재료의 크기를 감소시키도록 사용된다. 일부 경우에, 건식 및 습식 밀링 공정, 예컨대 제트 밀링, 저온-밀링, 볼 밀링, 매질 밀링 및 균질화는 공지되어 있고 본원에 기재된 방법에 사용된다. 일반적으로, 습식 밀링 공정에서, 나노입자로서 사용되는 재료의 현탁액은 입자 크기를 감소시키도록 부형제와 함께 또는 이것 없이 밀링 매질과 혼합된다. 건식 밀링은 나노입자로서 사용되는 재료가 입자 크기를 감소시키도록 부형제와 함께 또는 이것 없이 밀링 매질과 혼합되는 공정이다. 저온-밀링 공정에서, 나노입자로서 사용되는 재료의 현탁액은 냉각된 온도 하에 부형제와 함께 또는 이

것 없이 밀링 매질과 혼합된다.

[0264] 일부 실시형태에서, 임의의 적합한 분쇄 매질은 밀링에 사용된다. 일부 실시형태에서, 세라믹 및/또는 중합체 재료 및/또는 금속을 사용한다. 적합한 재료의 예는 산화지르코늄, 탄화규소, 산화규소, 질화규소, 규산지르코늄, 산화이트륨, 유리, 알루미늄, 알파-알루미늄, 산화알루미늄, 폴리스티렌, 폴리(메틸 메타크릴레이트), 티탄, 강을 포함한다. 일부 경우에, 분쇄 매질은 임의의 적합한 크기를 갖는다. 예를 들어, 분쇄 매질은 적어도 약 0.1 mm, 적어도 약 0.2 mm, 적어도 약 0.5 mm, 적어도 약 0.8 mm, 적어도 약 1 mm, 적어도 약 2 mm, 또는 적어도 약 5 mm의 평균 직경을 갖는다. 일부 경우에, 분쇄 매질은 약 5 mm 이하, 약 2 mm 이하, 약 1 mm 이하, 약 0.8 이하, 약 0.5 mm 이하, 또는 약 0.2 mm 이하의 평균 직경을 갖는다. 상기 언급된 범위의 조합이 또한 가능하다(예를 들어, 적어도 약 0.5 밀리미터 및 약 1 mm 이하의 평균 직경). 다른 범위가 또한 가능하다.

[0265] 일부 실시형태에서, 임의의 적합한 용매는 밀링에 사용된다. 일부 경우에, 용매의 선택은 다른 인자들 중에서 밀링되는 고체 재료(예를 들어, 무스카린성 길항제, 예컨대 아트로핀), 사용된 안정화제/점액 침투제의 특정 유형(예를 들어, 입자가 점액 침투가 되게 하는 것), 사용된 분쇄 재료와 같은 인자에 따라 달라진다. 일부 경우에, 적합한 용매는 고체 재료 또는 분쇄 재료를 실질적으로 용해하지 않지만, 안정화제/점액 침투제를 적합한 정도로 용해시키는 것이다. 용매의 비제한적인 예는 물, 완충 용액, 다른 수성 용액, 알코올(예를 들어, 에탄올, 메탄올, 부타놀), 및 선택적으로 다른 성분, 예컨대 약제학적 부형제, 중합체, 약제학적 물질, 염, 보존제, 점도 조절제, 긴장성 조절제, 맛 마스킹제, 향산화제, pH 조절제, 및 다른 약제학적 부형제를 포함하는 이들의 혼합물을 포함하지만, 이들로 제한되지는 않는다. 다른 실시형태에서, 유기 용매가 사용된다. 일부 경우에, 약제학적 제제(예를 들어, 무스카린성 길항제, 예컨대 아트로핀)는 이들 용매 또는 다른 용매에서의 임의의 적합한 용해도, 예컨대 수성 용해도에 대해 상기 기재된 범위 중 하나 이상에서의 용해도 또는 코팅 용액 중의 용해도를 갖는다.

[0266] 일부 경우에, MPP는 W02013/166385호에 기재된 것과 같은 MPP이다. 일부 경우에, MPP는 문헌[Lai *et al.*, "Rapid transport of large polymeric nanoparticles in fresh undiluted human mucus," *PNAS* 104(5):1482-1487 (2007)]에 기재된 것과 같은 MPP이다. 일부 경우에, 안과용 제제-MPP 조성물은 W02013/166385호에 기재된 것과 같은 방법을 사용하여 제형화된다. 일부 경우에, 안과용 제제-MPP 조성물은 문헌[Lai *et al.*, "Rapid transport of large polymeric nanoparticles in fresh undiluted human mucus," *PNAS* 104(5):1482-1487 (2007)]에 기재된 것과 같은 방법을 사용하여 제형화된다. 일부 경우에, 안과용 제제는 무스카린성 길항제, 예컨대 아트로핀 또는 황산아트로핀이다.

[0267] 안과학적 겔 조성물

[0268] 겔은 다양한 방식으로 정의된다. 예를 들어, 미국 약전은 액체에 의해 상호침투된 작은 무기 입자 또는 큰 유기 분자로 이루어진 현탁액 중 어느 하나로 이루어진 반고체 시스템으로서 겔을 정의한다. 겔은 단일-상 또는 2상 시스템을 포함한다. 단일-상 겔은 분산된 거대분자와 액체 사이에 명확한 경계가 존재하지 않는 방식으로 액체를 통해 균일하게 분포된 유기 거대분자로 이루어진다. 일부 단일-상 겔은 합성 거대분자(예를 들어, 카보머) 또는 천연 겔(예를 들어, 트라가칸트)으로부터 제조된다. 일부 실시형태에서, 단일-상 겔은 일반적으로 수성이지만, 또한 알코올 및 오일을 사용하여 제조될 것이다. 2상 겔은 작은 별개의 입자의 망상구조로 이루어진다.

[0269] 일부 실시형태에서, 겔은 또한 소수성 또는 친수성인 것으로 분류된다. 소정의 실시형태에서, 소수성 겔의 비제한적인 예의 기제는 콜로이드성 실리카, 또는 알루미늄 또는 아연 비누에 의해 겔화된 폴리에틸렌 또는 지방 오일을 갖는 액체 파라핀을 포함한다. 그에 반해서, 친수성 겔의 비제한적인 예의 기제는 적합한 겔화제(예를 들어, 트라가칸트, 전분, 셀룰로스 유도체, 카복시비닐중합체 및 마그네슘-알루미늄 실리케이트)에 의해 겔화된 물, 글리세롤 또는 프로필렌 글리콜을 포함한다. 소정의 실시형태에서, 본원에 개시된 조성물의 레올로지는 유사 플라스틱, 플라스틱, 요변성 또는 확장성이다.

[0270] 일부 실시형태에서, 안과학적 조성물은 안과학적 겔이고, 안과학적으로 허용 가능한 담체는 물 및 적어도 하나의 점도-향상제를 포함한다. 일부 실시형태에서, 점도-향상제는 셀룰로스계 중합체, 폴리옥시에틸렌-폴리옥시프로필렌 삼중블록 공중합체, 텍스트란계 중합체, 폴리비닐 알코올, 텍스트린, 폴리비닐피롤리돈, 폴리알킬렌 글리콜s, 키토산, 콜라겐, 젤라틴, 히알루론산, 또는 이들의 조합으로부터 선택된다.

[0271] 일부 실시형태에서, 본원에 기재된 안과학적 겔 조성물은 이것(예를 들어, 실온에서) 국소로 투여되기 전에 겔화된 상태에서 반고체 또는 id이다. 예를 들어, 이러한 겔을 위한 적합한 점도-향상제는 오직 예로서 겔화제 및 현탁제를 포함한다. 일 실시형태에서, 향상된 점도 제형은 완충액을 포함하지 않는다. 다른 실시형태에서,

향상된 점도 제형은 약제학적으로 허용 가능한 완충액을 포함한다. 염화나트륨 또는 다른 긴장성 물질은 필요한 긴장성을 조정하기 위해 선택적으로 사용된다.

[0272] 오직 예로서, 안과학적으로 허용 가능한 점도 물질은 하이드록시프로필 메틸셀룰로스, 하이드록시에틸 셀룰로스, 폴리비닐피롤리돈, 카복시메틸 셀룰로스, 폴리비닐 알코올, 황산 콘드로이틴 나트륨, 나트륨 히알уро네이트를 포함한다. 표적화된 눈 부위와 상용성인 다른 점도 향상제는 아카시아(아라비아 검), 한천, 알루미늄 마그네슘 실리케이트, 알긴산나트륨, 스테아르산나트륨, 블래더랙, 벤토나이트, 카보머, 카라기난, 카보폴, 잔탄, 셀룰로스, 미정질 셀룰로스(MCC), 세라토니아, 키틴, 카복시메틸화된 키토산, 콘드루스, 텍스트로스, 푸르셀라란, 젤라틴, 가티 검, 구아 검, 핵토라이트, 락토스, 수크로스, 말토덱스트린, 만니톨, 소르비톨, 꿀, 옥수수 전분, 밀 전분, 쌀 전분, 감자 전분, 젤라틴, 스테르콜리스 검, 잔탄 검, 검 트라가칸트, 에틸 셀룰로스, 에틸하이드록시에틸 셀룰로스, 에틸메틸 셀룰로스, 메틸 셀룰로스, 하이드록시에틸 셀룰로스, 하이드록시에틸메틸 셀룰로스, 하이드록시프로필 셀룰로스, 폴리(하이드록시에틸 메타크릴레이트), 옥시폴리젤라틴, 펙틴, 폴리겔린, 포비돈, 프로필렌 카보네이트, 메틸 비닐 에테르/말레산 무수물 공중합체(PVM/MA), 폴리(메톡시에틸 메타크릴레이트), 폴리(메톡시에톡시에틸 메타크릴레이트), 하이드록시프로필 셀룰로스, 하이드록시프로필메틸-셀룰로스(HPMC), 나트륨 카복시메틸-셀룰로스(CMC), 이산화규소, 폴리비닐피롤리돈(PVP: 포비돈), Splenda®(텍스트로스, 말토덱스트린 및 수크랄로스) 또는 이들의 조합을 포함하지만, 이들로 제한되지는 않는다. 구체적인 실시형태에서, 점도-향상 부형제는 MCC와 CMC의 조합이다. 다른 실시형태에서, 점도-향상제는 카복시메틸화된 키토산, 또는 키틴, 및 알기네이트의 조합이다. 키틴 및 알기네이트와 본원에 개시된 안과용 제제의 조합은 제어 방출 제형으로서 작용하여서, 제형으로부터 안과용 제제의 확산을 제한한다. 더욱이, 카복시메틸화된 키토산 및 알기네이트의 조합은 눈에서 안과용 제제의 투과성을 증가시키는 것을 돕도록 선택적으로 사용된다.

[0273] 일부 실시형태에서, 약 0.1 mM 및 약 100 mM의 안과용 제제, 약제학적으로 허용 가능한 점도 물질, 및 주사용수를 포함하는 향상된 점도 제형이 있고, 물 중의 점도 물질의 농도는 약 100 내지 약 100,000 cP의 최종 점도로 향상된 점도 제형을 제공하기에 충분하다. 소정의 실시형태에서, 겔의 점도는 약 100 내지 약 50,000 cP, 약 100 cP 내지 약 1,000 cP, 약 500 cP 내지 약 1500 cP, 약 1000 cP 내지 약 3000 cP, 약 2000 cP 내지 약 8,000 cP, 약 4,000 cP 내지 약 50,000 cP, 약 10,000 cP 내지 약 500,000 cP, 약 15,000 cP 내지 약 1,000,000 cP의 범위이다. 다른 실시형태에서, 훨씬 더 점성인 매질이 원해질 때, 생체적합성 겔은 안과용 제제의 중량 기준으로 적어도 약 35%, 적어도 약 45%, 적어도 약 55%, 적어도 약 65%, 적어도 약 70%, 적어도 약 75%, 또는 훨씬 적어도 약 80%를 포함한다. 고도로 농축된 샘플에서, 생체적합성 향상된 점도 제형은 안과용 제제의 중량 기준으로 적어도 약 25%, 적어도 약 35%, 적어도 약 45%, 적어도 약 55%, 적어도 약 65%, 적어도 약 75%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90% 또는 적어도 약 95% 또는 초과를 포함한다.

[0274] 일 실시형태에서, 약제학적으로 허용 가능한 향상된 점도의 안과학적으로 허용 가능한 제형은 적어도 하나의 안과용 제제 및 적어도 하나의 겔화제를 포함한다. 겔 제형의 제조에 사용하기에 적합한 겔화제는 셀룰로스, 셀룰로스 유도체, 셀룰로스 에테르(예를 들어, 카복시메틸셀룰로스, 에틸셀룰로스, 하이드록시에틸셀룰로스, 하이드록시메틸셀룰로스, 하이드록시프로필메틸셀룰로스, 하이드록시프로필셀룰로스, 메틸셀룰로스), 구아 검, 잔탄 검, 로커스트 콩 검, 알기네이트(예를 들어, 알긴산), 실리케이트, 전분, 트라가칸트, 카복시비닐 중합체, 카라기난, 파라핀, 페트콜라툼 및 이들의 임의의 조합 또는 혼합물을 포함하지만, 이들로 제한되지는 않는다. 일부 다른 실시형태에서, 하이드록시프로필메틸셀룰로스(Methocel®)는 겔화제로서 사용된다. 소정의 실시형태에서, 본원에 기재된 점도 향상제는 본원에 제시된 겔 제형을 위한 겔화제로서 또한 사용된다.

[0275] 일부 실시형태에서, 본원에 기재된 안과학적 겔 조성물은 인시츄 겔 제형이다. 일부 경우에, 인시츄 겔 형성은 눈 생체이용성, 각막 점막흡착, 리소솜 상호작용 및 이온성 겔화, 개선된 각막 흡수, 열 겔화, 또는 이들의 조합을 개선하는 안과학적 조성물의 증가된 각막전 잔류 시간에 기초한다. 일부 경우에, 인시츄 겔 제형은 pH, 온도, 이온, UV 또는 용매 교환에 의해 활성화된다.

[0276] 일부 경우에, 안과학적 겔 조성물은 안과용 제제, 예컨대 무스카린성 길항제 및 하나 이상의 겔화제를 포함한다. 일부 경우에, 겔화제는 폴록사머(예를 들어, 폴록사머 407), 테트로닉, 에틸(하이드록시에틸) 셀룰로스, 셀룰로스 아세테이트 프탈레이트(CAP), 카보폴(예를 들어, Carbopol 1342P NF, Carbopol 980 NF), 알기네이트(예를 들어, 저 아세틸 젤란 검(Gelrite®)), 젤란, 히알루론산, 플루로닉(예를 들어, Pluronic F-127), 키토산, 폴리비닐 알코올(PVA), 폴리비닐피롤리돈(PVP), 텍스트란, 하이드록시 프로필 메틸 셀룰로스(HPMC), 하이드록시에틸셀룰로스(HEC), 메틸셀룰로스(MC), 티올화된 자일로글루칸, 폴리메타크릴산(PMMA), 폴리에틸렌 글리콜(PEG), 슈도라텍스, 자일로글루칸, 또는 이들의 조합을 포함하지만, 이들로 제한되지는 않는다.

- [0277] 일부 경우에, 인시츄 겔 형성은 투과 향상제를 추가로 포함한다. 일부 경우에, 투과 향상제는 계면활성제(예를 들어, 비이온성 계면활성제), 벤잘코늄 클로라이드, EDTA, 표면-활성 헥테로글리코사이드, 칼슘 킬레이터, 하이드록실 프로필 베타 사이클로덱스트린(HP 베타 CD), 담즙염, 및 기타를 포함한다. 일부 경우에, 투과 향상제는 EDTA이다. 일부 실시형태에서, EDTA는 약 0.001%, 0.005%, 0.010%, 0.015%, 0.020%, 0.025%, 0.030%, 0.035%, 0.040%, 0.045%, 0.050%, 0.055%, 0.060%, 0.065%, 0.070%, 0.075%, 0.080%, 0.085%, 0.090%, 0.095%, 0.1%, 0.2%, 0.3%, 0.4%, 0.5%, 0.6%, 0.7%, 0.8%, 0.9%, 1.0%, 1.5%, 2.0%, 2.5%, 또는 3.0%로 상기 조성물에 존재한다. 일부 실시형태에서, EDTA는 약 0.001% 내지 약 0.05%, 약 0.001% 내지 약 0.04%, 약 0.001% 내지 약 0.03%, 약 0.001% 내지 약 0.025%, 약 0.001% 내지 약 0.02%, 약 0.001% 내지 약 0.01%, 약 0.001% 내지 약 0.008%, 또는 약 0.001% 내지 약 0.005%로 상기 조성물에 존재한다. 일부 경우에, 백분율은 중량 백분율이다.
- [0278] 일부 실시형태에서, 다른 겔 제형은 특정 안과용 제제, 다른 약제학적 물질 또는 사용된 부형제/첨가제에 따라 유용하고, 그러므로 본 개시내용의 범위 내에 해당하는 것으로 여겨진다. 예를 들어, 다른 상업적으로 입수 가능한 글리세린계 겔, 글리세린-유래 화합물, 접합된, 또는 가교결합된 겔, 매트릭스, 하이드로겔, 및 중합체뿐만 아니라 젤라틴 및 이의 유도체, 알기네이트, 및 알기네이트계 겔, 및 심지어 다양한 자연적 및 합성 하이드로겔 및 하이드로겔-유래 화합물은 모두 본원에 기재된 안과용 제제 제형에서 유용한 것으로 기대된다. 일부 실시형태에서, 안과학적으로 허용 가능한 겔은 알기네이트 하이드로겔 SAF®-Gel(ConvaTec, 뉴저지주 프린스턴), Duoderm® Hydroactive Gel(ConvaTec), Nu-gel ®(Johnson & Johnson Medical, 텍사스주 알링턴); Carrasyn® (V) Acemannan Hydrogel(Carrington Laboratories, Inc., 텍사스주 어빙); 글리세린 겔 Elta® Hydrogel(Swiss-American Products, Inc., 텍사스주 달라스) 및 K-Y® 멸균 (Johnson & Johnson)을 포함하지만, 이들로 제한되지는 않는다. 추가의 실시형태에서, 생분해성 생체적합성 겔은 본원에 개시되고 기재된 안과학적으로 허용 가능한 제형에 존재하는 화합물을 또한 나타낸다.
- [0279] 일부 실시형태에서, 점도-향상제는 셀룰로스 겔, 알킬셀룰로스, 하이드록실-알킬 셀룰로스, 하이드록실-알킬 알킬셀룰로스, 카복시-알킬 셀룰로스, 또는 이들의 조합으로부터 선택된 셀룰로오스계 중합체이다. 일부 실시형태에서, 점도-향상제는 하이드록실-알킬 알킬셀룰로스이다. 일부 실시형태에서, 점도-향상제는 하이드록시프로필 메틸셀룰로스이다.
- [0280] 소정의 실시형태에서, 향상된 점도 제형은 실온과 체온(예를 들어, 약 42°C 이하의 심한 열을 갖는 개체를 포함) 사이의 상 전이를 특징으로 한다. 일부 실시형태에서, 상 전이는 체온 1°C 아래에서, 체온 2°C 아래에서, 체온 3°C 아래에서, 체온 4°C 아래에서, 체온 6°C 아래에서, 체온 8°C 아래에서, 또는 체온 10°C 아래에서 발생한다. 일부 실시형태에서, 상 전이는 체온 약 15°C 아래에서, 체온 약 20°C 아래에서, 또는 체온 약 25°C 아래에서 발생한다. 구체적인 실시형태에서, 본원에 기재된 제형의 겔화 온도(Tgel)는 약 20°C, 약 25°C, 또는 약 30°C이다. 소정의 실시형태에서, 본원에 기재된 제형의 겔화 온도(Tgel)는 약 35°C, 또는 약 40°C이다. 체온의 정의 내에 열(약 42°C 이하)을 갖는 개체를 포함하는 건강한 개체, 또는 비건강한 개체의 체온이 포함된다. 일부 실시형태에서, 본원에 기재된 약제학적 조성물은 대략 실온에서 액체이고, 실온에서 또는 대략 실온에서 투여된다.
- [0281] 공중합체 폴리옥시프로필렌 및 폴리옥시에틸렌(예를 들어, 폴리옥시에틸렌-폴리옥시프로필렌 삼중블록 공중합체)은 수성 용액으로 혼합될 때 열경화성 겔을 형성한다. 이들 중합체는 체온에 가까운 온도에서 액체 상태에서 겔 상태로 변하는 능력을 가지고, 따라서 표적화된 눈 부위에 적용된 유용한 제형이 가능하게 한다. 액체 상태-대-겔 상태 상 전이는 용액 중의 중합체 농도 및 성분에 따라 달라진다.
- [0282] 일부 실시형태에서, 본원에 기재된 임의의 제형에서의 열경화성 중합체의 양은 제형의 총 중량의 약 10%, 약 15%, 약 20%, 약 25%, 약 30%, 약 35%, 또는 약 40%이다. 일부 실시형태에서, 본원에 기재된 임의의 제형에서의 열경화성 중합체의 양은 제형의 총 중량의 약 10%, 약 11%, 약 12%, 약 13%, 약 14%, 약 15%, 약 16%, 약 17%, 약 18%, 약 19%, 약 20%, 약 21%, 약 22%, 약 23%, 약 24%, 또는 약 25%이다. 일부 실시형태에서, 본원에 기재된 임의의 제형에서의 열경화성 중합체(예를 들어, 폴록사머 407)의 양은 제형의 총 중량의 약 7.5%이다. 일부 실시형태에서, 본원에 기재된 임의의 제형에서의 열경화성 중합체(예를 들어, 폴록사머 407)의 양은 제형의 총 중량의 약 10%이다. 일부 실시형태에서, 본원에 기재된 임의의 제형에서의 열경화성 중합체(예를 들어, 폴록사머 407)의 양은 제형의 총 중량의 약 11%이다. 일부 실시형태에서, 본원에 기재된 임의의 제형에서의 열경화성 중합체(예를 들어, 폴록사머 407)의 양은 제형의 총 중량의 약 12%이다. 일부 실시형태에서, 본원에 기재된 임의의 제형에서의 열경화성 중합체(예를 들어, 폴록사머 407)의 양은 제형의 총 중량의 약 13%이다. 일부 실시형태에서, 본원에 기재된 임의의 제형에서의 열경화성 중합체(예를 들어, 폴록사머 407)의 양은 제형의 총 중량의 약 14%이다. 일부 실시형태에서, 본원에 기재된 임의의 제형에서의 열경화성 중합체(예를 들어, 폴록사머 407)

의 양은 제형의 총 중량의 약 15%이다. 일부 실시형태에서, 본원에 기재된 임의의 제형에서의 열경화성 중합체(예를 들어, 폴록사머 407)의 양은 제형의 총 중량의 약 16%이다. 일부 실시형태에서, 본원에 기재된 임의의 제형에서의 열경화성 중합체(예를 들어, 폴록사머 407)의 양은 제형의 총 중량의 약 17%이다. 일부 실시형태에서, 본원에 기재된 임의의 제형에서의 열경화성 중합체(예를 들어, 폴록사머 407)의 양은 제형의 총 중량의 약 18%이다. 일부 실시형태에서, 본원에 기재된 임의의 제형에서의 열경화성 중합체(예를 들어, 폴록사머 407)의 양은 제형의 총 중량의 약 19%이다. 일부 실시형태에서, 본원에 기재된 임의의 제형에서의 열경화성 중합체(예를 들어, 폴록사머 407)의 양은 제형의 총 중량의 약 20%이다. 일부 실시형태에서, 본원에 기재된 임의의 제형에서의 열경화성 중합체(예를 들어, 폴록사머 407)의 양은 제형의 총 중량의 약 21%이다. 일부 실시형태에서, 본원에 기재된 임의의 제형에서의 열경화성 중합체(예를 들어, 폴록사머 407)의 양은 제형의 총 중량의 약 23%이다. 일부 실시형태에서, 본원에 기재된 임의의 제형에서의 열경화성 중합체(예를 들어, 폴록사머 407)의 양은 제형의 총 중량의 약 25%이다. 일부 실시형태에서, 본원에 기재된 임의의 제형에서의 증점제(예를 들어, 겔화제)의 양은 제형의 총 중량의 약 1%, 약 5%, 약 10%, 또는 약 15%이다. 일부 실시형태에서, 본원에 기재된 임의의 제형에서의 증점제(예를 들어, 겔화제)의 양은 제형의 총 중량의 약 0.5%, 약 1%, 약 1.5%, 약 2%, 약 2.5%, 약 3%, 약 3.5%, 약 4%, 약 4.5%, 또는 약 5%이다.

[0283] 대안적인 실시형태에서, 서모겔은 PEG-PLGA-PEG 삼중블록 공중합체이다(Jeong et al, Nature (1997), 388:860-2; Jeong et al, J. Control. Release (2000), 63:155-63; Jeong et al, Adv. Drug Delivery Rev. (2002), 54:37-51). 중합체는 약 5% w/w 내지 약 40% w/w의 농도에 걸쳐 졸-겔 거동을 나타냈다. 원하는 특성에 따라, PLGA 공중합체에서의 락타이드/글리콜라이드 몰비는 약 1:1 내지 약 20:1의 범위이다. 생성된 공중합체는 물 중에 가용성이고, 실온에서 자유-유동 액체를 형성하지만, 체온에서 하이드로겔을 형성한다. 상업적으로 입수 가능한 PEG-PLGA-PEG 삼중블록 공중합체는 Boehringer Ingelheim에 의해 제조된 RESOMER RGP t50106이다. 이 재료는 50:50 폴리(DL-락타이드-코-글리콜라이드)의 PLGA 공중합체로 이루어지고, 10% w/w의 PEG이고, 약 6000의 분자량을 갖는다.

[0284] 추가 생분해성 열가소성 폴리에스테르는 AtriGel®(Atrix Laboratories, Inc.에 의해 제공됨) 및/또는 미국 특허 제5,324,519호; 미국 특허 제4,938,763호; 미국 특허 제5,702,716호; 미국 특허 제5,744,153호; 및 미국 특허 제5,990,194호에 개시된 것을 포함하고; 적합한 생분해성 열가소성 폴리에스테르는 열가소성 중합체로서 개시된다. 적합한 생분해성 열가소성 폴리에스테르의 예는 폴리락타이드, 폴리글리콜라이드, 폴리카프로락톤, 이들의 공중합체, 이들의 삼원중합체, 및 임의의 이들의 조합을 포함한다. 일부 이러한 실시형태에서, 적합한 생분해성 열가소성 폴리에스테르는 폴리락타이드, 폴리글리콜라이드, 이들의 공중합체, 이들의 삼원중합체, 또는 이들의 조합이다. 일 실시형태에서, 생분해성 열가소성 폴리에스테르는 카복시 말단 기를 갖는 50/50 폴리(DL-락타이드-코-글리콜라이드)이고; 상기 조성물의 약 30 중량% 내지 약 40 중량%로 존재하고; 약 23,000 내지 약 45,000의 평균 분자량을 갖는다. 대안적으로, 다른 실시형태에서, 생분해성 열가소성 폴리에스테르는 카복시 말단 기가 없는 75/25 폴리(DL-락타이드-코-글리콜라이드)이고; 조성물의 약 40 중량% 내지 약 50 중량%로 존재하고; 약 15,000 내지 약 24,000의 평균 분자량을 갖는다. 추가의 또는 대안적인 실시형태에서, 폴리(DL-락타이드-코-글리콜라이드)의 말단 기는 중합의 방법에 따라 하이드록실, 카복실 또는 에스테르이다. 락트산 또는 글리콜산의 중축합은 말단 하이드록실 및 카복실 기를 갖는 중합체를 제공한다. 물, 락트산 또는 글리콜산에 의한 사이클릭 락타이드 또는 글리콜라이드 단량체의 개환 중합은 동일한 말단 기를 갖는 중합체를 제공한다. 그러나, 메탄올, 에탄올 또는 1-도데칸올과 같은 일작용성 알코올에 의한 사이클릭 단량체의 개환은 1개의 하이드록실 기 및 1개의 에스테르 말단 기를 갖는 중합체를 제공한다. 1,6-헥산디올 또는 폴리에틸렌 글리콜과 같은 디올에 의한 사이클릭 단량체의 개환 중합은 오직 하이드록실 말단 기를 갖는 중합체를 제공한다.

[0285] 열경화성 겔의 중합체 시스템이 감소된 온도에서 더 완전히 용해하므로, 가용화의 방법은 필요한 양의 중합체를 감소된 온도에서 사용되는 물의 양에 첨가하는 것을 포함한다. 일반적으로 진탕에 의해 중합체를 습윤시킨 후, 혼합물은 캡핑되고 중합체를 용해시키기 위해 약 0°C 내지 10°C에서 차가운 챔버에서 또는 써모스테틱 용기에 배치된다. 혼합물은 열경화성 겔 중합체의 더 신속한 용해를 가져오도록 교반되거나 진탕된다. 안과용 제제 및 다양한 첨가제, 예컨대 완충액, 염 및 보존제는 후속하여 첨가되고 용해된다. 일부 경우에, 약제학적 물질은 물 중에 불용성이면 현탁된다. pH는 적절한 완충제의 첨가에 의해 조절된다.

[0286] 안과학적 연구 조성물

[0287] 연고는 피부 또는 점막에 대한 외부 적용에 의도된 높은 점도로 가장 흔히 유리질인, 두꺼운 오일(예를 들어, 오일 80% 내지 물 20%)인 균질하고, 점성인, 반고체 제제이다. 연고는 이것이 함유하는 물의 최대 양을 정의하는 물 수를 갖는다. 이것은 에몰리언트로서 사용되거나, 보호, 치료 또는 예방 목적을 위해 피부에 대한 활성

성분의 적용을 위해 사용되고, 여기서 일정 정도의 폐색이 요망된다. 연고는 다양한 신체 표면에 국소로 사용된다. 이는 피부 및 눈(안연고), 음문, 항문 및 코의 점막을 포함한다.

- [0288] 연고의 비히클은 연고 기재로서 공지되어 있다. 기재의 선택은 연고에 대한 임상 적응증에 따라 달라진다. 상이한 유형의 연고 기재는 탄화수소 기재, 예를 들어 경질 파라핀, 연질 파라핀, 미정질 왁스 및 세레신; 흡수 기재, 예를 들어 양모지, 비즈왁스; 수용성 기재, 예를 들어 마크로콜 200, 300, 400; 유화 기재, 예를 들어 유화 왁스, 세트리마이드; 식물성 오일, 예를 들어 올리브유, 코코넛유, 참깨유, 아몬드유 및 땅콩유이다.
- [0289] 피부 분비에 의해 비혼화성, 혼화성 또는 유화 가능한 제제를 제공하기 위해 소수성, 친수성, 또는 물-유화 기제를 사용하여 연고를 제형화한다. 일부 실시형태에서, 이들은 또한 탄화수소(지방), 흡수, 물 제거 가능 또는 수용성 기재로부터 유래된다. 활성제는 기재에 분산되고, 나중에 이들은 표적 부위(예를 들어, 막, 피부 등)로 약물 침투 후 분할된다.
- [0290] 본 개시내용은 장애 또는 질환을 효과적으로 치료하기 위한 충분한 용량-대-용량 균일성으로 저농도의 약물을 연고로 혼입하는 것이 때때로 어렵다는 것을 인식한다. 일부 실시형태에서, 폴리(에틸렌-글리콜), 폴리에톡실레이트화된 캐스터유(Cremophor®EL), 12개 내지 20개의 탄소 원자를 갖는 알코올 또는 상기 성분 중 2종 이상의 혼합물은 연고 기재에서, 특히 유성 및 탄화수소 성분을 실질적으로 포함하는 연고 기재에서 유효량의 안과학적 약물, 특히 아스코마이신 및 스타우로스포린 유도체를 분산하고/하거나 용해시키기 위한 효과적인 부형제이고, 생성된 연고는 피부 및 눈 조직에 의해 훌륭히 관용된다.
- [0291] 본 개시내용은 상기 조성물이 눈 표면, 특히 상기 환자의 공막에 국소로 투여될 때 본원에 기재된 연고 조성물에 혼입된 안과학적 약물, 예컨대 무스카린성 길항제(예를 들어, 아트로핀 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염)가 환자에서 맥락막 및/또는 망막을 표적화한다는 것을 추가로 인식한다. 일부 실시형태에서, 안과학적 연고 조성물은 안과학적 약물, 연고 기재 및 폴리(에틸렌-글리콜), 폴리에톡실레이트화된 캐스터유, 12개 내지 20개의 탄소 원자를 갖는 알코올 및 상기 성분 중 2종 이상의 혼합물로부터 선택된 상기 약물을 연고 기재에 분산하고/하거나 용해하기 위한 물질을 포함한다.
- [0292] 일부 실시형태에서, 연고 기재는 안과학적으로 허용 가능한 오일 및 지방 기재, 예컨대 천연 왁스, 예를 들어 백색 및 황색 비즈 왁스, 카나우바 왁스, 울 왁스(양모지), 정제된 라놀린, 무수 라놀린; 석유 왁스, 예를 들어 경질 파라핀, 미정질 왁스; 탄화수소, 예를 들어 액체 파라핀, 백색 및 황색 연질 파라핀, 백색 석유, 황색 석유; 또는 이들의 조합을 포함한다.
- [0293] 상기 언급된 오일 및 지방 기재는 예를 들어 영국 약전, 2001판, 또는 유럽 약전, 제3판에 더 자세히 기재되어 있다.
- [0294] 일부 실시형태에서, 연고 기재는 조성물의 총 중량을 기준으로 약 50 내지 약 95 중량%, 바람직하게는 70 내지 90 중량%의 양으로 존재한다.
- [0295] 바람직한 연고 기재는 더 바람직하게는 액체 파라핀과 조합된 상기 표시된 것과 같은 하나 이상의 천연 왁스, 바람직하게는 울 왁스(양모지), 및 상기 표시된 것과 같은 하나 이상의 탄화수소, 바람직하게는 연질 파라핀 또는 석유 중 하나 이상의 조합을 포함한다.
- [0296] 상기 언급된 연고 기재의 특수 실시형태는 예를 들어 5 내지 17 중량부의 양모지, 및 50 내지 65 중량부의 백색 석유뿐만 아니라 20 내지 30 중량부의 액체 파라핀을 포함한다.
- [0297] 일부 실시형태에서, 안과학적 약물을 연고 기재에 분산하고/하거나 용해하기 위한 물질은 폴리(에틸렌-글리콜), 폴리에톡실레이트화된 캐스터유, 12개 내지 20개의 탄소 원자를 갖는 알코올 및 상기 성분 중 2종 이상의 혼합물로부터 선택된다. 그 물질은 바람직하게는 전체 반고체 안과학적 조성물의 중량 기준으로 1 내지 20%, 더 바람직하게는 1 내지 10%의 양으로 사용된다.
- [0298] 12개 내지 20개의 탄소 원자를 갖는 알코올은 특히 스테아릴 알코올($C_{18}H_{37}OH$), 세틸 알코올($C_{16}H_{33}OH$) 및 이들의 혼합물을 포함한다. 소위 세토스테아릴 알코올, 스테아릴 및 세틸 알코올로 실질적으로 이루어지고 바람직하게는 스테아릴 알코올의 40 중량% 이상, 및 적어도 90 중량%에 이르는 스테아릴 알코올 및 세틸 알코올의 합을 포함하는 고체 알코올의 혼합물, 및 바람직하게는 유화제의 7 중량% 이상의 양으로 80 중량% 이상의 세틸스테아릴 알코올 및 유화제, 특히 나트륨 세토스테아릴 설페이트 및/또는 황산 라우릴 나트륨을 포함하는 조성물이 바람직하다.

- [0299] 폴리에톡실레이트화된 캐스터유는 천연 또는 수소화된 캐스터유 및 에틸렌 글리콜의 반응 생성물이다. 일부 경우에, 이러한 생성물은 예를 들어 German Auslegeschriften 1,182,388 및 1,518,819에 개시된 방법에 따라 생성물로부터의 유리 폴리에틸렌 글리콜의 선택적 제거에 의해 예를 들어 약 1:30 내지 약 1:60의 물 비로 예를 들어 천연 또는 수소화된 캐스터유 또는 이의 분획과 에틸렌 옥사이드의 반응에 의해 공지된 방식으로 얻는다. 분자량(증기 삼투압측정기에 의해) = 약 1630, 비누화 번호 = 약 65 내지 70, 산 번호 = 약 2, 요오드 번호 = 약 28 내지 32 및 nD 25 = 약 1.471을 갖는 상표명 Cremophor®EL 하에 상업적으로 입수 가능한 생성물이 특히 적합하고 바람직하다. 예를 들어, 하기 특징을 나타내는 수소화된 캐스터유 및 에틸렌 옥사이드의 반응 생성물인 Nikkol®HCO-60은 이 카테고리에서 사용하기에 또한 적합하다: 산 번호 = 약 0.3; 비누화 번호 = 약 47.4; 하이드록시 값 = 약 42.5. pH (5%) = 약 4.6; 색상 APHA = 약 40; m.p. = 약 36.0°C; 어는점 = 약 32.4°C; H2O 함량(%, KF) = 약 0.03.
- [0300] 폴리(에틸렌-글리콜)은 일부 실시형태에서 본 개시내용에 따른 연고 기재에 안과학적 약물을 분산시키고/시키거나 용해시키기 위한 물질로서 사용된다. 적합한 폴리(에틸렌-글리콜)은 통상적으로 일반식 H-(OCH₂-CH₂)_nOH(여기서, 지수 n은 통상적으로 4 내지 230의 범위이고, 평균 분자량은 약 200 내지 약 10000의 범위임)의 중합체성 화합물의 혼합물이다. 바람직하게는 n은 약 6 내지 약 22의 수이고, 수 분자량은 약 300 내지 약 1000이고, 더 바람직하게는 n은 약 6 내지 약 13의 범위이고, 수 분자량은 약 300 내지 약 600이고, 가장 바람직하게는 n은 약 8.5 내지 약 9의 값을 갖고, 상대 분자량은 약 400이다. 적합한 폴리(에틸렌-글리콜), 예를 들어 약 200, 300, 400, 600, 1000, 1500, 2000, 3000, 4000, 6000, 8000 및 10000의 평균 분자량을 갖는 폴리(에틸렌-글리콜)은 용이하게 상업적으로 입수 가능하다.
- [0301] 상기 문단에 기재된 특히 바람직한 유형인 폴리(에틸렌-글리콜)은 바람직하게는 전체 반고체 안과학적 조성물의 중량 기준으로 1 내지 10%, 더 바람직하게는 1 내지 5%의 양으로 사용된다.
- [0302] 본 개시내용에 따른 조성물의 특히 바람직한 실시형태는 폴리(에틸렌-글리콜), 폴리에톡실레이트화된 캐스터유 및 바람직하게는 상기 성분의 혼합물로부터 선택된 연고 기재 중에 약물을 분산하고/하거나 용해시키기 위한 물질을 포함한다.
- [0303] **겔/연고 점도**
- [0304] 일부 실시형태에서, 상기 조성물은 약 20°C에서 약 10,000 내지 약 300,000 cps의 브룩필드 RVDV 점도 및 1 초⁻¹의 전단 속도를 갖는다. 일부 실시형태에서, 상기 조성물은 약 20°C에서 약 15,000 내지 약 200,000 cps의 브룩필드 RVDV 점도 및 1 초⁻¹의 전단 속도를 갖는다. 일부 실시형태에서, 상기 조성물은 약 20°C에서 약 50,000 내지 약 150,000 cps의 브룩필드 RVDV 점도 및 1 초⁻¹의 전단 속도를 갖는다. 일부 실시형태에서, 상기 조성물은 약 20°C에서 약 70,000 내지 약 130,000 cps의 브룩필드 RVDV 점도 및 1 초⁻¹의 전단 속도를 갖는다. 일부 실시형태에서, 상기 조성물은 약 20°C에서 약 90,000 내지 약 110,000 cps의 브룩필드 RVDV 점도 및 1 초⁻¹의 전단 속도를 갖는다.
- [0305] 일부 실시형태에서, 안과학적 겔 제형은 약 500 내지 1,000,000 센티포아즈, 약 750 내지 1,000,000 센티포아즈; 약 1000 내지 1,000,000 센티포아즈; 약 1000 내지 400,000 센티포아즈; 약 2000 내지 100,000 센티포아즈; 약 3000 내지 50,000 센티포아즈; 약 4000 내지 25,000 센티포아즈; 약 5000 내지 20,000 센티포아즈; 또는 약 6000 내지 15,000 센티포아즈의 점도를 제공하기에 충분한 점도 향상제를 함유한다. 일부 실시형태에서, 안과학적 겔 제형은 약 50,000 내지 1,000,000 센티포아즈의 점도를 제공하기에 충분한 점도 향상제를 함유한다.
- [0306] 일부 실시형태에서, 본원에 기재된 조성물은 체온에서 저점도 조성물이다. 일부 실시형태에서, 저점도 조성물은 약 1% 내지 약 10%의 점도 향상제(예를 들어, 폴리옥시에틸렌-폴리옥시프로필렌 공중합체와 같은 겔화 성분)를 함유한다. 일부 실시형태에서, 저점도 조성물은 약 2% 내지 약 10%의 점도 향상제(예를 들어, 폴리옥시에틸렌-폴리옥시프로필렌 공중합체와 같은 겔화 성분)를 함유한다. 일부 실시형태에서, 저점도 조성물은 약 5% 내지 약 10%의 점도 향상제(예를 들어, 폴리옥시에틸렌-폴리옥시프로필렌 공중합체와 같은 겔화 성분)를 함유한다. 일부 실시형태에서, 저점도 조성물은 점도 향상제(예를 들어, 폴리옥시에틸렌-폴리옥시프로필렌 공중합체와 같은 겔화 성분)가 실질적으로 없다. 일부 실시형태에서, 본원에 기재된 저점도 안과용 제제 조성물은 약 100 cP 내지 약 10,000 cP의 겔보기 점도를 제공한다. 일부 실시형태에서, 본원에 기재된 저점도 안과용 제제 조성물은 약 500 cP 내지 약 10,000 cP의 겔보기 점도를 제공한다. 일부 실시형태에서, 본원에 기재된 저점도 안과용 제제

조성물은 약 1000 cP 내지 약 10,000 cP의 겔보기 점도를 제공한다.

[0307] 일부 실시형태에서, 본원에 기재된 조성물은 체온에서 점성 조성물이다. 일부 실시형태에서, 점성 조성물은 약 10% 내지 약 25%의 점도 향상제(예를 들어, 겔화 성분, 예컨대 폴리옥시에틸렌-폴리옥시프로필렌 공중합체)를 함유한다. 일부 실시형태에서, 점성 조성물은 약 14% 내지 약 22%의 점도 향상제(예를 들어, 겔화 성분, 예컨대 폴리옥시에틸렌-폴리옥시프로필렌 공중합체)를 함유한다. 일부 실시형태에서, 점성 조성물은 약 15% 내지 약 21%의 점도 향상제(예를 들어, 겔화 성분, 예컨대 폴리옥시에틸렌-폴리옥시프로필렌 공중합체)를 함유한다. 일부 실시형태에서, 본원에 기재된 점성 안과학적 조성물은 약 100,000 cP 내지 약 1,000,000 cP의 겔보기 점도를 제공한다. 일부 실시형태에서, 본원에 기재된 점성 안과학적 조성물은 약 150,000 cP 내지 약 500,000 cP의 겔보기 점도를 제공한다. 일부 실시형태에서, 본원에 기재된 점성 안과학적 조성물은 약 250,000 cP 내지 약 500,000 cP의 겔보기 점도를 제공한다. 일부 이러한 실시형태에서, 점성 안과학적 조성물은 실온에서 액체이고, 대략 실온과 체온(예를 들어, 약 42°C 이하의 심한 열을 갖는 개체를 포함) 사이에서 겔이다. 일부 실시형태에서, 점성 안과학적 조성물은 본원에 기재된 안과학적 질환 또는 병태의 치료를 위한 단일치료로서 투여된다.

[0308] 일부 실시형태에서, 본원에 제시된 겔 제형의 점도는 기재된 임의의 수단에 의해 측정된다. 예를 들어, 일부 실시형태에서, LVDV-II+CP Cone Plate Viscometer 및 Cone Spindle CPE-40은 본원에 기재된 겔 제형의 점도를 계산하도록 사용된다. 다른 실시형태에서, Brookfield(스핀들 및 컵) 점도계는 본원에 기재된 겔 제형의 점도를 계산하도록 사용된다. 일부 실시형태에서, 본원에 언급된 점도 범위는 실온에서 측정된다. 다른 실시형태에서, 본원에 언급된 점도 범위는 체온(예를 들어, 건강한 인간의 평균 체온)에서 측정된다.

[0309] 겔/연고 용량-대-용량 균일성

[0310] 통상적인 안과학적 겔은 점안제 병에서 패키징되고 방울로서 투여된다. 예를 들어, 안과학적 겔의 단일 투여(즉, 단일 용량)는 환자의 눈에 대한 단일 방울, 2개의 방울, 3개의 방울 또는 이것 초과를 포함한다. 더욱이, 통상적인 안과학적 연고는 연고의 스트립이 전달되는 분배 노즐에 의해 관 또는 다른 스퀴징 가능한 용기로 패키징된다. 예를 들어, 안과학적 연고의 단일 투여(즉, 단일 용량)는 환자의 눈에 대한 단일 스트립 또는 다수의 스트립을 포함한다. 일부 실시형태에서, 본원에 기재된 안과학적 겔의 하나의 용량은 점안제 병으로부터의 겔 조성물의 하나의 방울이다. 일부 실시형태에서, 안과학적 연고의 하나의 용량은 분산 관의 노즐을 통해 분배된 연고 조성물의 하나의 스트립이다.

[0311] 일부 경우에, 본원에 기재된 것은 용량-대-용량 균일한 농도를 제공하는 안과학적 겔 조성물을 포함한다. 일부 경우에, 용량-대-용량 균일한 농도는 하나의 용량에서 다른 용량으로 상당한 약물 변동을 제시하지 않는다. 일부 경우에, 용량-대-용량 균일한 농도는 하나의 용량에서 다른 용량으로 일관된 약물 함량을 제공한다.

[0312] 일부 경우에, 본원에 기재된 것은 용량-대-용량 균일한 농도를 제공하는 안과학적 연고 조성물을 포함한다. 일부 경우에, 용량-대-용량 균일한 농도는 하나의 용량에서 다른 용량으로 상당한 약물 변동을 제시하지 않는다. 일부 경우에, 용량-대-용량 균일한 농도는 하나의 용량에서 다른 용량으로 일관된 약물 함량을 제공한다.

[0313] 일부 실시형태에서, 상기 조성물은 50% 미만의 용량-대-용량 안과용 제제 농도 변동을 갖는다. 일부 실시형태에서, 상기 조성물은 40% 미만의 용량-대-용량 안과용 제제 농도 변동을 갖는다. 일부 실시형태에서, 상기 조성물은 30% 미만의 용량-대-용량 안과용 제제 농도 변동을 갖는다. 일부 실시형태에서, 상기 조성물은 20% 미만의 용량-대-용량 안과용 제제 농도 변동을 갖는다. 일부 실시형태에서, 상기 조성물은 10% 미만의 용량-대-용량 안과용 제제 농도 변동을 갖는다. 일부 실시형태에서, 상기 조성물은 5% 미만의 용량-대-용량 안과용 제제 농도 변동을 갖는다.

[0314] 일부 실시형태에서, 용량-대-용량 안과용 제제 농도 변동은 10의 연속 용량에 기초한다. 일부 실시형태에서, 용량-대-용량 안과용 제제 농도 변동은 8의 연속 용량에 기초한다. 일부 실시형태에서, 용량-대-용량 안과용 제제 농도 변동은 5의 연속 용량에 기초한다. 일부 실시형태에서, 용량-대-용량 안과용 제제 농도 변동은 3의 연속 용량에 기초한다. 일부 실시형태에서, 용량-대-용량 안과용 제제 농도 변동은 2의 연속 용량에 기초한다.

[0315] 비침전하는 제형은 약물을 균일하게 분산시키도록 흔들기를 요하지 않아야 한다. "노셰이크" 제형은 환자의 흔들기 행동이 투여된 약물의 양의 주요한 가변성 원천이라는 단순한 이유로 흔들기를 요하는 제형에 비해 잠재적으로 유리하다. 라벨에 명확히 표기된 흔들기에 대한 설명에도 불구하고 용량 투여 전에 흔드는 것으로 요하는 안과학적 조성물을 환자가 대개 흔들지 않거나 흔드는 것을 잊는다고 보고되어 있다. 다른 한편, 제품을 흔드는 환자에 대해서도, 제품을 균일하게 하는 강도 및/또는 기간에서 흔들기가 충분한지를 결정하는 것이 보통 가능하지 않다. 일부 실시형태에서, 본원에 기재된 안과학적 겔 조성물 및 안과학적 연고 조성물은 본원에 기재된

용량-대-용량 균일성을 유지시키는 "노쉐이크" 제형이다.

- [0316] 용량-대-용량 균일성을 평가하기 위해, 안과학적 수성 조성물, 안과학적 겔 조성물 또는 안과학적 연고 조성물을 함유하는 드랍 병 또는 드랍 관은 시험의 시작 전에 최소 12시간 동안 똑바로 저장된다. 이 생성물의 추천된 투여를 모의하기 위해, 연장된 시간 기간 동안 미리 결정된 시간 간격으로 또는 병 또는 관에 생성물이 남지 않을 때까지 미리 결정된 수의 방울 또는 스트립은 각각의 상업적 병 또는 관으로부터 분배된다. 모든 방울 및 스트립을 타르를 바른 유리 바이알에 분배하고, 캡핑하고, 분석까지 실온에서 저장하였다. 역상 HPLC 방법을 사용하여 나타난 방울에서의 아트로핀과 같은 무스카린성 길항제의 농도를 결정한다.
- [0317] **치료 방법**
- [0318] 상기 기재된 것과 같은 안과학적 조성물의 유효량을 이를 필요로 하는 개체의 눈에 투여함으로써 근시 발생을 정지시키거나 근시의 진행을 느리게 하는 방법이 본원에 개시되어 있다. 상기 기재된 것과 같은 안과학적 조성물의 유효량을 이를 필요로 하는 개체의 눈에 투여함으로써 근시 발생을 예방하는 방법이 본원에 또한 개시된다.
- [0319] 일부 실시형태에서, 본원에 기재된 안과학적 수성 제형은 점안제 병으로서 패키징되고 방울로서 투여된다. 예를 들어, 안과학적 수성 제형의 단일 투여(즉, 단일 용량)는 환자의 눈에 대한 단일 방울, 2개 방울, 3개 방울 또는 이것 초과를 포함한다. 일부 실시형태에서, 본원에 기재된 안과학적 겔 제형은 점안제 병으로서 패키징되고 방울로서 투여된다. 예를 들어, 안과학적 겔의 단일 투여(즉, 단일 용량)는 환자의 눈에 대한 단일 방울, 2개의 방울, 3개의 방울 또는 이것 초과를 포함한다. 일부 실시형태에서, 본원에 기재된 안과학적 연고 제형은 연고의 스트립이 전달되는 분배 노즐에 의해 관 또는 다른 스퀴징 가능한 용기로 패키징된다. 예를 들어, 안과학적 연고의 단일 투여(즉, 단일 용량)는 환자의 눈에 대한 단일 스트립 또는 다수의 스트립을 포함한다. 일부 실시형태에서, 본원에 기재된 안과학적 수성 제형의 하나의 용량은 점안제 병으로부터 수성 조성물의 하나의 방울이다. 일부 실시형태에서, 본원에 기재된 안과학적 겔의 하나의 용량은 점안제 병으로부터의 겔 조성물의 하나의 방울이다. 일부 실시형태에서, 안과학적 연고의 하나의 용량은 분산 관의 노즐을 통해 분배된 연고 조성물의 하나의 스트립이다. 일부 실시형태에서, 안과학적 조성물은 주사용 제형으로서 제형화되지 않는다.
- [0320] 일부 실시형태에서, 안과학적 조성물은 전근시, 근시, 근시의 진행의 치료, 또는 근시의 진행의 느려짐을 위한 안과학적 용액으로서 제형화된다.
- [0321] 개시된 방법의 일부 실시형태에서, 안과학적 조성물은 제1 사용 전에 실온 아래에서 저장된다. 개시된 방법의 일부 실시형태에서, 안과학적 조성물은 제1 사용 전에 약 2℃ 내지 약 10℃에서 저장된다. 개시된 방법의 일부 실시형태에서, 안과학적 조성물은 제1 사용 전에 약 2℃, 약 3℃, 약 4℃, 약 5℃, 약 6℃, 약 7℃, 약 8℃, 약 9℃, 또는 약 10℃에서 저장된다. 개시된 방법의 일부 실시형태에서, 안과학적 조성물은 제1 사용 전에 약 4℃ 내지 약 8℃에서 저장된다.
- [0322] 개시된 방법의 일부 실시형태에서, 안과학적 조성물은 제1 사용 후에 실온에서 저장된다. 개시된 방법의 일부 실시형태에서, 안과학적 조성물은 제1 사용 후에 약 16℃ 내지 약 26℃에서 저장된다. 개시된 방법의 일부 실시형태에서, 안과학적 조성물은 제1 사용 후에 약 16℃, 약 17℃, 약 18℃, 약 19℃, 약 20℃, 약 21℃, 약 22℃, 약 23℃, 약 24℃, 약 25℃, 또는 약 26℃에서 저장된다.
- [0323] 일부 실시형태에서, 안과학적 수성 제형을 하기와 같이 투여한다: 투여되는 눈의 하부 눈꺼풀을 당기고, 미리 결정된 양의 수성 제형(예를 들어, 1 방울 내지 3 방울)을 눈꺼풀의 내부에 적용한다. 오염 및/또는 손상을 피하도록 분배 기구의 안과학적 선단은 어떤 표면도 건드리지 않는다.
- [0324] 일부 실시형태에서, 안과학적 겔 제형을 하기와 같이 투여한다: 투여되는 눈의 하부 눈꺼풀을 당기고, 미리 결정된 양의 겔(예를 들어, 1 방울 내지 3 방울)을 눈꺼풀의 내부에 적용한다. 오염 및/또는 손상을 피하도록 분배 기구의 안과학적 선단은 어떤 표면도 건드리지 않는다.
- [0325] 일부 실시형태에서, 안과학적 연고 제형을 하기와 같이 투여한다: 투여되는 눈의 하부 눈꺼풀을 당기고, 적은 양의 연고(대략 0.25 인치)를 눈꺼풀의 내부에 적용한다. 오염 및/또는 손상을 피하도록 분배 기구의 안과학적 선단은 어떤 표면도 건드리지 않는다.
- [0326] 일부 실시형태에서, 안과학적 조성물은 연장된 시간 기간에 걸쳐 미리 결정된 시간 간격으로 투여된다. 일부 실시형태에서, 안과학적 조성물은 매일 1회 투여된다. 일부 실시형태에서, 안과학적 조성물은 격일 투여된다. 일부 실시형태에서, 안과학적 조성물은 1주, 2주, 1개월, 2개월, 3개월, 6개월, 1년, 2년, 3년, 4년, 5년, 6년, 7

년, 8년, 9년, 10년, 11년, 또는 12년 내지 15년에 걸쳐 투여된다.

- [0327] 일부 실시형태에서, 안과학적 조성물은 50% 미만, 40% 미만, 30% 미만, 20% 미만, 10% 미만, 또는 5% 미만의 용량-대-용량 안과용 제제 농도 변동을 갖는 용량으로 투여된다.
- [0328] 조성물이 이를 필요로 하는 개체에게 투여되는 횟수는 의학 전문가의 결정, 장애, 장애의 중증도, 및 제형에 대한 개체의 반응에 따라 달라진다. 일부 실시형태에서, 본원에 개시된 조성물은 경증의 급성 병태를 갖는 이를 필요로 하는 개체에게 1회 초과 투여된다. 일부 실시형태에서, 본원에 개시된 조성물은 보통의 또는 심각한 급성 병태를 갖는 이를 필요로 하는 개체에게 1회 초과 투여된다. 환자의 컨디션이 개선하지 않는 경우에, 의사의 결정 시 안과용 제제의 투여는 만성적으로, 즉 환자의 질환 또는 병태의 증상을 개선하거나 달리 제어하거나 제한하기 위해 환자의 삶의 기간 내내를 포함하여 연장된 시간 기간 동안 투여된다.
- [0329] 환자의 컨디션이 개선하지 않는 경우에, 의사의 결정 시 안과용 제제의 투여는 만성적으로, 즉 환자의 질환 또는 병태의 증상을 개선하거나 달리 제어하거나 제한하기 위해 환자의 삶의 기간 내내를 포함하여 연장된 시간 기간 동안 투여된다.
- [0330] 환자의 상태가 개선하지 않는 경우에, 의사의 결정 시 안과용 제제의 투여는 지속적으로 주어지고; 대안적으로, 투여되는 약물의 용량은 소정의 시간 길이(즉, "약물 휴약") 동안 일시적으로 감소되거나 일시적으로 중단된다. 약물 휴약의 길이는 오직 예로서 2일, 3일, 4일, 5일, 6일, 7일, 10일, 12일, 15일, 20일, 28일, 35일, 50일, 70일, 100일, 120일, 150일, 180일, 200일, 250일, 280일, 300일, 320일, 350일, 및 365일을 포함하여 2일 내지 1년 사이에 변한다. 약물 휴약 동안 용량 감소는 오직 예로서 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 및 100%를 포함하는 10% 내지 100%이다.
- [0331] 환자의 안과학적 병태의 개선이 발생하면, 필요한 경우 유지 안과용 제제 용량이 투여된다. 후속하여, 투여의 투여량 또는 빈도, 또는 둘 모두는 개선된 질환, 장애 또는 병태가 보유되는 수준으로 증상의 함수로서 선택적으로 감소한다. 소정의 실시형태에서, 환자는 임의의 증상 재발 시 장기간 기준으로 간헐 치료를 요한다.
- [0332] 이러한 양에 상응하는 안과용 제제의 양은, 예를 들어 투여되는 특정 안과용 제제, 투여 경로, 치료되는 병태, 치료되는 표적 부위, 및 치료되는 대상체 또는 숙주를 포함하는, 경우를 둘러싸는 특정 상황에 따라 특정 화합물, 질환 병태 및 이의 중증도와 같은 인자에 따라 달라질 것이다. 원하는 용량은 단일 용량에서 또는 동시에 (또는 짧은 시간 기간에 걸쳐) 또는 적절한 간격으로 투여되는 분할 용량으로 제시된다.
- [0333] 일부 실시형태에서, 초기 투여는 특정 안과용 제제이고, 후속하는 투여는 상이한 제형 또는 안과용 제제이다.
- [0334] **유체-분배 장치**
- [0335] 소정의 실시형태에서, 본원에 기재된 것은 저장소 및 저장소에 고정된 분배 선단을 포함하는 유체-분배 장치, 및 본원에 기재된 조성물을 포함하는 안과학적 생성물을 포함하고, 상기 조성물은 분배 선단으로부터 이를 필요로 하는 개체의 눈으로 분배된다. 일부 경우에, 저장소에서의 조성물은 실질적으로 무보존제이다. 다른 경우에, 저장소에서의 조성물은 보존제를 포함하지만, 분배 선단으로부터 분배 전에 여과되고, 분배된 조성물은 실질적으로 무보존제이다.
- [0336] 일부 실시형태에서, 안과학적 조성물은 무스카린성 길항제를 포함한다. 일부 경우에, 안과학적 생성물은 저장소 및 저장소에 고정된 분배 선단; 및 저장소 내의 약 0.001 중량% 내지 약 0.05 중량%의 무스카린성 길항제 및 약 4.2 내지 약 7.9의 pH의 중수소화 물을 포함하는 안과학적 조성물을 포함하는 유체-분배 장치를 포함하고; 안과학적 조성물은 분배 선단으로부터 이를 필요로 하는 개체의 눈으로 분배되고, 분배된 안과학적 조성물은 실질적으로 무보존제이다.
- [0337] 일부 실시형태에서, 안과학적 조성물은 안과용 제제를 포함한다. 일부 경우에, 안과학적 생성물은 저장소 및 저장소에 고정된 분배 선단; 및 저장소 내의 안과용 제제 및 약 4 내지 약 8의 pH의 중수소화 물을 포함하는 안과학적 조성물을 포함하는 유체-분배 장치를 포함하고; 안과용 제제는 무스카린성 길항제가 아니고, 일중항 산소수명을 연장하지 않고, 안과학적 조성물은 분배 선단으로부터 이를 필요로 하는 개체의 눈으로 분배되고, 분배된 안과학적 조성물은 실질적으로 무보존제이다.
- [0338] 일부 실시형태에서, 안과학적 조성물은 단일-용량 용기로부터 분배된다. 일부 실시형태에서, 안과학적 조성물은 단일용량 시스템을 사용하여 분배된다. 일부 실시형태에서, 안과학적 조성물은 다용량 용기로부터 분배된다. 일부 실시형태에서, 단일-용량 용기 또는 다용량 용기는 일회용이다. 일부 실시형태에서, 안과학적 조성물은 애플로서 제공된 단일-용량 또는 다용량 용기로부터 분배된다. 일부 실시형태에서, 안과학적 조성물은 무스카린성

길항제(예를 들어, 아트로핀 또는 황산아트로핀)를 포함하는 안과학적 제형을 함유하는 제1 용기로부터 분배되고, 제1 용기는 일회용 단일-용량 용기 또는 다용량 용기, 및 제1 용기를 둘러싸고 하나 이상의 완충제를 포함하는 제2 용기로서 구성된다. 일부 경우에, 용기에서의 안과학적 조성물은 실질적으로 무보존제이다. 일부 경우에, 용기에서의 안과학적 조성물은 보존제를 포함하지만, 분배 전에 여과되고, 분배된 안과학적 조성물은 실질적으로 무보존제이다.

[0339] 일부 실시형태에서, 용기는 중합체 재료, 예를 들어, 폴리비닐 클로라이드(PVC) 플라스틱 또는 비-PVC 플라스틱을 포함한다. 일부 경우에, 용기는 고밀도 폴리에틸렌(HDPE), 저밀도 폴리에틸렌(LDPE), 폴리에틸렌 테레프탈레이트(PET), 폴리비닐 클로라이드(PVC), 폴리프로필렌(PP), 폴리스티렌(PS), 불소 처리된 HDPE, 포스트 컨슈머 수지(PCR), K-수지(SBC) 또는 바이오플라스틱을 포함한다. 일부 실시형태에서, 저장소의 재료는 에틸렌 비닐 아세테이트(EVA) 및 블록 공중합체, 예컨대 Kraton®을 포함한다. 일부 경우에, 용기는 고밀도 폴리에틸렌(HDPE)을 포함한다. 일부 경우에, 용기는 저밀도 폴리에틸렌(LDPE)을 포함한다. 일부 경우에, 용기는 폴리에틸렌 테레프탈레이트(PET)를 포함한다. 일부 경우에, 용기는 폴리프로필렌(PP)을 포함한다. 일부 경우에, 용기는 폴리스티렌(PS)을 포함한다. 일부 경우에, 저장소의 재료는 에틸렌 비닐 아세테이트(EVA)를 포함한다.

[0340] 본원에 사용된 것과 같이, 용어 "실질적으로 무보존제" 또는 "보존제가 실질적으로 없는"은 보존제의 약 1% 미만, 약 0.5% 미만, 약 0.4% 미만, 약 0.3% 미만, 약 0.2% 미만, 약 0.1% 미만, 약 0.01% 미만, 또는 약 0.001% 미만 중 하나를 갖는 것으로서 조성물을 지칭한다. 일부 경우에, 상기 용어는 0%의 보존제를 갖는 것, 또는 무보존제로서의 조성물을 지칭한다.

[0341] 일부 실시형태에서, 저장소는 중합체 재료, 예를 들어, 폴리비닐 클로라이드(PVC) 플라스틱 또는 비-PVC 플라스틱을 포함한다. 일부 경우에, 저장소의 재료는 고밀도 폴리에틸렌(HDPE), 저밀도 폴리에틸렌(LDPE), 폴리에틸렌 테레프탈레이트(PET), 폴리비닐 클로라이드(PVC), 폴리프로필렌(PP), 폴리스티렌(PS), 불소 처리된 HDPE, 포스트 컨슈머 수지(PCR), K-수지(SBC) 또는 바이오플라스틱을 포함한다. 일부 실시형태에서, 저장소의 재료는 에틸렌 비닐 아세테이트(EVA) 및 블록 공중합체, 예컨대 Kraton®을 포함한다. 일부 경우에, 저장소의 재료는 고밀도 폴리에틸렌(HDPE)을 포함한다. 일부 경우에, 저장소의 재료는 저밀도 폴리에틸렌(LDPE)을 포함한다. 일부 경우에, 저장소의 재료는 폴리에틸렌 테레프탈레이트(PET)를 포함한다. 일부 경우에, 저장소의 재료는 폴리프로필렌(PP)을 포함한다. 일부 경우에, 저장소의 재료는 폴리스티렌(PS)을 포함한다. 일부 경우에, 저장소의 재료는 에틸렌 비닐 아세테이트(EVA)를 포함한다.

[0342] 일부 경우에, 저장소는 가소화제를 추가로 포함한다. 예시적인 가소화제는 프탈레이트 에스테르 예컨대 디-2-에틸헥실프탈레이트(DEHP), 모노-(2-에틸헥실) 프탈레이트(MEHP) 및 트리에틸헥실트리멜리테이트(TEHTM); 시트레이트 에스테르, 예컨대 아세틸트리-n-헥실 시트레이트, 아세틸트리-n-(헥실/옥틸/데실) 시트레이트, 아세틸트리-n-(옥틸/데실) 시트레이트 및 n-부틸트리-n-헥실 시트레이트; 및 비-프탈레이트 가소화제, 예컨대 TEHTM, 디(이소노닐) 사이클로헥산-1,2-디카복실레이트(DINCH) 또는 n-부틸트리-n-헥실 시트레이트의 패밀리를 포함한다.

[0343] 일부 실시형태에서, 저장소는 저장소에 프레스함으로써 안과학적 조성물을 분배하도록 적어도 부분적으로 탄성적으로 변형 가능하다.

[0344] 일부 실시형태에서, 저장소는 유리를 포함한다.

[0345] 일부 실시형태에서, 저장소는 본원에 기재된 조성물의 다중 단위 용량을 저장한다.

[0346] 일부 실시형태에서, 본원에 기재된 유체-분배 장치는 다용량 유체-분배 장치이다.

[0347] 일부 실시형태에서, 본원에 기재된 유체-분배 장치는 무보존제 또는 실질적으로 무보존제 조성물의 저장이 가능하게 한다. 일부 경우에, 유체-분배 장치는 다용량 무보존제 장치이다.

[0348] 일부 경우에, Aptar Pharma(AptarGroup)로부터의 유체-분배 장치는 본원에 기재된 조성물의 전달에 사용된다. 일부 경우에, 상기 조성물은 무보존제이다.

[0349] 일부 경우에, Nemera La Verpilliere S.A.S.로부터의 유체-분배 장치는 본원에 기재된 조성물의 전달에 사용된다. 일부 경우에, 미국 특허 제8,986,266호 및/또는 제8,863,998호에 기재된 것과 같은 유체-분배 장치는 본원에 기재된 조성물의 전달에 사용된다. 일부 경우에, 상기 조성물은 무보존제이다.

[0350] 일부 경우에, CIS Pharma로부터의 유체-분배 장치는 본원에 기재된 조성물의 전달에 사용된다. 일부 경우에, 상

기 조성물은 무보존제이다.

- [0351] 일부 실시형태에서, 본원에 기재된 유체-분배 장치는 무화기, 펌프 또는 미스터를 선택적으로 포함한다. 이러한 경우에, 기계적 시스템, 예컨대 펌프, 미스터 또는 분무기는 본원에 기재된 조성물의 전달을 촉진하고 선택적으로 용량 균일성을 촉진하도록(예를 들어, 각각의 투여 사이에, 과도한 약물 부피를 최소화하기 위해, 그리고/또는 액적 균일성을 향상시키기 위해) 유체-분배 장치로 혼입된다. 추가 경우에, 기계적 시스템, 예컨대 펌프, 미스터 또는 분무기는 눈에 전달된 약물의 양을 향상시키고/시키거나 최적화하도록 유체-분배 장치로 혼입된다.
- [0352] 일부 경우에, Aero Pump GMBH(Adelphi Healthcare Packaging)로부터의 분무기 및/또는 펌프 시스템은 본원에 기재된 유체-분배 장치 및 조성물과 사용된다. 일부 경우에, Aero Pump GMBH로부터의 다중-투여량 유체-분배 장치는 본원에 기재된 조성물의 전달에 사용된다. 일부 경우에, 미국 특허 공보 2016/279663호 및/또는 2015/076174호(Aero Pump GMBH)에 기재된 것과 같은 유체-분배 장치는 본원에 기재된 유체-분배 장치 및 조성물과 사용된다.
- [0353] 일부 실시형태에서, Eyenovia, Inc.로부터의 유체-분배 장치는 본원에 기재된 조성물의 전달에 사용된다. 일부 경우에, 미국 특허 및 특허 공보 제9,539,604호, 제9,087,145호, 제9,463,486호 또는 제2012/143152호에 기재된 전달 시스템 및/또는 성분 중 하나 이상을 포함하는 유체-분배 장치는 본원에 기재된 조성물의 전달에 사용된다.
- [0354] 일부 경우에, Kedalion Therapeutics로부터의 전달 시스템 및/또는 성분 중 하나 이상을 포함하는 유체-분배 장치는 본원에 기재된 조성물의 전달에 사용된다.
- [0355] 일부 경우에, Aptar Pharma(예를 들어, 펌프 분배 시스템)로부터의 전달 시스템 및/또는 성분 중 하나 이상을 포함하는 유체-분배 장치는 본원에 기재된 조성물의 전달에 사용된다.
- [0356] 일부 실시형태에서, 유체-분배 장치는 내부 필터 또는 막을 선택적으로 포함한다. 일부 경우에, 내부 필터 또는 막은 개체의 눈으로 안과학적 조성물을 분배하기 전에 안과학적 조성물로부터 보존제를 제거할 수 있는 위치에서 유체-분배 장치 내에 위치한다. 일부 경우에, 보존제는 벤잘코늄 클로라이드, 세트리모늄, 과붕산나트륨, 안정화된 옥시클로로 착체, SofZia, 폴리쿼터늄-1, 클로로부타놀, 에데테이트 이나트륨, 폴리헥사메틸렌 비구아나이드, 또는 이들의 조합으로부터 선택된다. 일부 경우에, 내부 필터 또는 막은 개체의 눈으로 안과학적 조성물을 분배하기 전에 안과학적 조성물로부터 벤잘코늄 클로라이드, 세트리모늄, 과붕산나트륨, 안정화된 옥시클로로 착체, SofZia, 폴리쿼터늄-1, 클로로부타놀, 에데테이트 이나트륨, 폴리헥사메틸렌 비구아나이드, 또는 이들의 조합으로부터 선택된 보존제를 제거할 수 있는 위치에서 유체-분배 장치 내에 위치한다. 일부 경우에, 내부 필터 또는 막은 개체의 눈으로 안과학적 조성물을 분배하기 전에 안과학적 조성물로부터 벤잘코늄 클로라이드(BAK, BAC 또는 BKC)로부터 선택된 보존제를 제거할 수 있는 위치에서 유체-분배 장치 내에 위치한다. 일부 경우에, 분배 선단을 저장소에 연결하는 연결점에 내부 필터 또는 막이 위치한다. 다른 경우에, 분배 선단 내에 내부 필터 또는 막이 위치한다.
- [0357] 일부 경우에, 내부 필터 또는 막은 개체의 눈으로 안과학적 조성물을 분배하기 전에 안과학적 조성물로부터 미생물 및/또는 내독소를 제거할 수 있는 위치에서 유체-분배 장치 내에 위치한다. 일부 경우에, 분배 선단을 저장소에 연결하는 연결점에 내부 필터 또는 막이 위치한다. 다른 경우에, 분배 선단 내에 내부 필터 또는 막이 위치한다. 일부 경우에, 안과학적 조성물은 무보존제 조성물이다.
- [0358] 일부 경우에, 내부 필터 또는 막은 셀룰로스 아세테이트, 셀룰로스 니트레이트, 나일론, 폴리에테르 설펜(PES), 폴리프로필렌(PP), 폴리비닐 디플루오라이드(PVDF), 실리콘, 폴리카보네이트, 또는 이들의 조합을 포함한다.
- [0359] 일부 실시형태에서, TearClear로부터의 필터 시스템은 본원에 기재된 유체-분배 장치 및 조성물과 사용된다. 일부 경우에, TearClear로부터의 필터 시스템은 본원에 기재된 조성물로부터 인시츄로 보존제를 제거하고, 예를 들어 상기 조성물이 필터로부터 통과하고 개체의 눈에 분배되면서 필터 시스템은 상기 조성물로부터 보존제를 제거하는 유체-분배 장치 내에 있다.
- [0360] 일부 경우에, 분배된 조성물은 약 1% 미만, 약 0.5% 미만, 약 0.4% 미만, 약 0.3% 미만, 약 0.2% 미만, 약 0.1% 미만, 약 0.01% 미만, 약 0.001% 미만, 또는 약 0.0001% 미만의 보존제 중 하나를 포함한다. 일부 경우에, 분배된 조성물은 무보존제이다.
- [0361] 일부 경우에, 본원에 기재된 유체-분배 장치로부터 분배된 액적 부피는 약 0.1 μl 내지 약 50 μl 이다. 일부 경우에, 액적 부피는 약 0.1 μl 내지 약 40 μl , 약 0.5 μl 내지 약 30 μl , 약 1 μl 내지 약 30 μl , 약 5 μl 내지

약 20 μL , 약 10 μL 내지 약 20 μL , 약 5 μL 내지 약 40 μL , 약 5 μL 내지 약 30 μL , 약 6 μL 내지 약 8 μL , 약 6 μL 내지 약 7 μL , 약 7 μL 내지 약 8 μL , 약 10 μL 내지 약 40 μL , 또는 약 10 μL 내지 약 30 μL 중 하나이다. 일부 경우에, 본원에 기재된 유체-분배 장치로부터 분배된 액적 부피는 약 0.1 μL , 약 0.2 μL , 약 0.3 μL , 약 0.4 μL , 약 0.5 μL , 약 1 μL , 약 5 μL , 약 6 μL , 약 7 μL , 약 8 μL , 약 9 μL , 약 10 μL , 약 20 μL , 약 30 μL , 약 40 μL , 또는 약 50 μL 이다.

[0362] 일부 실시형태에서, 액적의 선형 크기 또는 직경은 구형일 때 약 1 내지 100 마이크로미터 미만이다. 일부 경우에, 액적의 선형 크기 또는 직경은 약 20 내지 100 마이크로미터, 약 1 내지 20 마이크로미터, 1 내지 15 마이크로미터, 1 내지 10 마이크로미터, 8 내지 20 마이크로미터, 8 내지 15 마이크로미터, 8 내지 12 마이크로미터, 또는 1 내지 5 마이크로미터이다. 에어로졸 또는 미스트의 맥락에서, 액적의 크기는 예를 들어 1 내지 5 마이크로미터, 1 내지 10 마이크로미터, 10 마이크로미터 미만, 10 마이크로미터 초과, 또는 100 마이크로미터 이하이다.

[0363] 일부 경우에, 액적의 직경은 식 $V = 4\pi r^3$ 을 사용하여 계산되고, 여기서 직경 = $2r$ 이다.

[0364] 일부 경우에, 유체-분배 장치는 본원에 기재된 점도를 갖는 본원에 기재된 조성물을 분배하기에 적합하다. 일부 경우에, 상기 조성물은 500 cP 이하, 600 cP 이하, 1000 cP 이하, 10,000 cP 이하, 또는 50,000 cP 이하의 점도를 갖는다.

[0365] 일부 경우에, 본원에 기재된 유체-분배 장치는 액적의 분출된 질량의 적어도 60%, 70%, 80%, 85%, 90%, 95%, 또는 99%가 개체의 눈에 침착되게 촉진한다. 일부 경우에, 본원에 기재된 유체-분산 장치는 액적의 분출된 질량의 적어도 70%가 개체의 눈에 침착되게 촉진한다. 일부 경우에, 본원에 기재된 유체-분산 장치는 액적의 분출된 질량의 적어도 80%가 개체의 눈에 침착되게 촉진한다. 일부 경우에, 본원에 기재된 유체-분산 장치는 액적의 분출된 질량의 적어도 90%가 개체의 눈에 침착되게 촉진한다. 일부 경우에, 본원에 기재된 유체-분산 장치는 액적의 분출된 질량의 적어도 95%가 개체의 눈에 침착되게 촉진한다. 일부 경우에, 본원에 기재된 유체-분산 장치는 액적의 분출된 질량의 적어도 99%가 개체의 눈에 침착되게 촉진한다.

[0366] 키트/제조 물품

[0367] 본 개시내용은 또한 근시 진행을 예방하거나 정지시키기 위한 키트를 제공한다. 이러한 키트는 일반적으로 본원에 개시된 안과학적 조성물, 및 키트의 사용 설명 중 하나 이상을 포함할 것이다. 본 개시내용은 또한 근시를 갖거나 갖는 것으로 의심되거나 근시를 진행할 위험에 있는 인간과 같은 포유류에서 질환, 기능이상 또는 장애의 증상을 치료하거나, 약화하거나, 감소하거나, 개선하기 위한 약제의 제조에서의 안과학적 조성물 중 하나 이상의 용도를 고려한다.

[0368] 일부 실시형태에서, 키트는 하나 이상의 용기, 예컨대 바이알, 관, 및 기타를 수용하도록 구획화된 캐리어, 패키징 또는 용기를 포함하고, 용기(들)의 각각은 본원에 기재된 방법에 사용되는 별개의 부재 중 하나를 포함한다. 적합한 용기는 예를 들어 병, 바이알, 주사기 및 시험관을 포함한다. 다른 실시형태에서, 용기는 다양한 재료, 예컨대 유리 또는 플라스틱으로부터 형성된다.

[0369] 본원에 제공된 제조 물품은 패키징 재료를 함유한다. 약제학적 생성물을 패키징하는 데 사용하기 위한 패키징 재료가 또한 본원에 제시된다. 예를 들어, 미국 특허 제5,323,907호, 미국 특허 제5,052,558호 및 미국 특허 제5,033,252호를 참조한다. 약제학적 패키징 재료의 예는 드랍 병, 관, 펌프, 백, 바이알, 용기, 주사기, 병, 및 선택된 제형 및 투여 및 치료의 의도된 방식에 적합한 임의의 패키징 재료를 포함하지만, 이들로 제한되지는 않는다. 본원에 제공된 안과학적 조성물의 넓은 어레이는 눈에 대한 안과용 제제의 제어 방출 투여에 의해 이익인 임의의 질환, 장애 또는 병태에 대한 다양한 치료인 것으로 고려된다.

[0370] 일부 실시형태에서, 키트는 각각의 상업적 관점 및 사용자 관점으로부터 바람직한 하나 이상의 다양한 재료(예컨대, 린스, 와이프, 및/또는 장치)를 각각 갖는 하나 이상의 추가 용기를 포함한다. 이러한 재료는 또한 내용물 및/또는 사용 설명을 열거한 라벨 및 사용 설명을 갖는 패키지 인서트를 포함한다. 일련의 설명이 선택적으로 포함된다. 추가의 실시형태에서, 라벨은 용기 상에 있거나 이와 연관된다. 더욱 추가의 실시형태에서, 라벨을 형성하는 철자, 숫자 또는 다른 부호가 용기 자체에 부착되거나, 몰딩되거나, 에칭될 때 라벨은 용기 상에 있고; 예를 들어 이것이 패키지 인서트로서 용기를 또한 보유하는 리셉터클 또는 캐리어 내에 존재할 때 라벨은 용기와 연관된다. 다른 실시형태에서, 라벨은 내용물이 특정 치료학적 분야에 사용된다는 것을 나타내도록 사용된다. 또 다른 실시형태에서, 라벨은 또한 예컨대 본원에 기재된 방법에서 내용물의 사용을 위한 지시를 나타낸다.

[0371] 소정의 실시형태에서, 안과학적 조성물은 본원에 제공된 화합물을 함유하는 하나 이상의 단위 투여 형태를 함유하는 분배기 장치에 제시된다. 추가의 실시형태에서, 분배기 장치는 투여 설명서가 동반된다. 다른 추가의 실시형태에서, 분배기는 또한 의약품의 제조, 사용 또는 판매를 규제하는 정부 기관이 규정한 형태의 용기와 연관된 공지가 동반되고, 이 공지는 인간 투여 또는 수의학적 투여를 위한 약물의 형태의 기관에 의한 허가를 반영한다. 다른 실시형태에서, 이러한 공지는 예를 들어 처방 약물에 대한 미국 식약청이 허가한 라벨링 또는 허가 제품 인서트이다. 또 다른 실시형태에서, 상용성 약제학적 담체에서 제형화된 본원에 제공된 화합물을 함유하는 조성물이 또한 제조되고, 적절한 용기에 배치되고, 표시된 적응증의 치료에 대해 라벨링된다.

[0372] **실시예**

[0373] **실시예 1 - 안과학적 제형**

[0374] 안과학적 제형의 제조를 위한 예시적인 조성물은 표 1 내지 표 18에 기재되어 있다. 표 19는 안과학적 제형 #1 내지 안과학적 제형 #20의 조성을 보여준다.

표 1

성분	농도 (중량%)
아트로핀 또는 아트로핀의 약제학적으로 허용 가능한 염	0.001-0.50 (중량%)
완충제 및/또는 pH 조정제(예를 들어, 보레이트, 시트레이트 및/또는 DCI, 시트레이트)	pH = 4.2-7.9 에 대해 적량 및 0.004 중량%-0.20 중량%에 대해 적량
보존제(예를 들어, 벤잘코늄 클로라이드, 세트리모늄 과붕산나트륨 등)	0.001-0.10 (중량%)
긴장성 및/또는 삼투도 조정제(예를 들어, NaCl, 만니톨 등)	0.5-2.0 중량%까지 적량
중수소화 물	100 중량%까지 적량

[0375]

표 2

성분	농도 (중량%)
아트로핀 또는 아트로핀의 약제학적으로 허용 가능한 염	0.001-0.50 (중량%)
완충제 및/또는 pH 조정제(예를 들어, 보레이트, 시트레이트 및/또는 DCI, 시트레이트)	pH = 4.2-7.9 에 대해 적량 및 0.004 중량%-0.20 중량%에 대해 적량
보존제(예를 들어, 벤잘코늄 클로라이드, 세트리모늄 과붕산나트륨 등)	0%
긴장성 및/또는 삼투도 조정제(예를 들어, NaCl, 만니톨 등)	0.5-2.0 중량%까지 적량
중수소화 물	100 중량%까지 적량

[0376]

표 3

성분	농도 (중량%)
아트로핀	0.001-0.50 (중량%)
완충제(무수 인산일나트륨, 무수 인산이나트륨) 및/또는 pH 조정제(예를 들어, 보레이트 및/또는 DCI)	pH=4.2-7.9 에 대해 적량. 0.004 중량%-0.20 중량%에 대해 s.
보존제(예를 들어, 벤잘코늄 클로라이드, 세트리모늄 과붕산나트륨 등)	0%
긴장성 및/또는 삼투도 조정제(예를 들어, NaCl, 만니톨 등)	0.5-2.0 중량%까지 적량
중수소화 물	100 중량%까지 적량

[0377]

표 4

성분	농도 (중량%)
아트로핀	0.001-0.50 (중량%)
완충제(무수 인산일나트륨, 무수 인산이나트륨) 및/또는 pH 조정제(예를 들어, 보레이트 및/또는 DCI)	pH=4.2-7.9 에 대해 적량. 0.004 중량%-0.20 중량%에 대해 s.
보존제(예를 들어, 벤잘코늄 클로라이드, 세트리모늄 과붕산나트륨 등)	0%
긴장성 및/또는 삼투도 조정제(예를 들어, NaCl, 만니톨 등)	0.5-2.0 중량%까지 적량
안정화제(예를 들어, EDTA)	0.01-0.50 (중량%)
중수소화 물	100 중량%까지 적량

[0378]

표 5

성분	농도 (중량%)
아트로핀 또는 아트로핀의 약제학적으로 허용 가능한 염	0.001-0.50 (중량%)
완충제 및/또는 pH 조정제(예를 들어, 보레이트, 시트레이트 및/또는 DCI, 시트레이트)	pH = 4.2-7.9 에 대해 적량 및 0.004 중량%-0.20 중량%에 대해 적량
보존제(예를 들어, 벤잘코늄 클로라이드, 세트리모늄 과붕산나트륨 등)	0%
긴장성 및/또는 삼투도 조정제(예를 들어, NaCl, 만니톨 등)	0.5-2.0 중량%까지 적량
물(H ₂ O) : 중수소화 물(D ₂ O)	99:1-1:99

[0379]

표 6

성분	농도 (중량%)
아트로핀 또는 아트로핀의 약제학적으로 허용 가능한 염	0.001-0.50 (중량%)
완충제 및/또는 pH 조정제(예를 들어, 보레이트, 시트레이트 및/또는 DCI, 시트레이트)	pH = 4.2-7.9 에 대해 적량 및 0.004 중량%-0.20 중량%에 대해 적량
보존제(예를 들어, 벤잘코늄 클로라이드, 세트리모늄 과붕산나트륨 등)	0%
긴장성 및/또는 삼투도 조정제(예를 들어, NaCl, 만니톨 등)	0.5-2.0 중량%까지 적량
물(H ₂ O) : 중수소화 물(D ₂ O)	10:90-30:70

[0380]

표 7

성분	농도 (중량%)
아트로핀 또는 아트로핀의 약제학적으로 허용 가능한 염	0.001-0.50 (중량%)
완충제 및/또는 pH 조정제(예를 들어, 보레이트, 시트레이트 및/또는 DCI, 시트레이트)	pH = 4.2-7.9 에 대해 적량 및 0.004 중량%-0.20 중량%에 대해 적량
보존제(예를 들어, 벤잘코늄 클로라이드, 세트리모늄 과붕산나트륨 등)	0%
긴장성 및/또는 삼투도 조정제(예를 들어, NaCl, 만니톨 등)	0.5-2.0 중량%까지 적량
물(H ₂ O) : 중수소화 물(D ₂ O)	40:60-60:40

[0381]

표 8

성분	농도 (중량%)
아트로핀 또는 아트로핀의 약제학적으로 허용 가능한 염	0.001-0.50 (중량%)
완충제 및/또는 pH 조정제(예를 들어, 보레이트, 시트레이트 및/또는 DCI, 시트레이트)	pH = 4.2-7.9 에 대해 적량 및 0.004 중량%-0.20 중량%에 대해 적량
보존제(예를 들어, 벤잘코늄 클로라이드, 세트리모늄 과붕산나트륨 등)	0%
긴장성 및/또는 삼투도 조정제(예를 들어, NaCl, 만니톨 등)	0.5-2.0 중량%까지 적량
물(H ₂ O) : 중수소화 물(D ₂ O)	40:60-20:80

[0382]

표 9

성분	농도 (중량%)
아트로핀 또는 아트로핀의 약제학적으로 허용 가능한 염	0.001-0.50 (중량%)
완충제 및/또는 pH 조정제(예를 들어, 보레이트, 시트레이트 및/또는 DCI, 시트레이트)	pH = 4.2-7.9 에 대해 적량 및 0.004 중량%-0.20 중량%에 대해 적량
보존제(예를 들어, 벤잘코늄 클로라이드, 세트리모늄 과붕산나트륨 등)	0%
긴장성 및/또는 삼투도 조정제(예를 들어, NaCl, 만니톨 등)	0.5-2.0 중량%까지 적량
물(H ₂ O) : 중수소화 물(D ₂ O)	10:90-20:80

[0383]

표 10

성분	농도 (중량%)
아트로핀 또는 아트로핀의 약제학적으로 허용 가능한 염	0.001-0.10 (중량%)
완충제 및/또는 pH 조정제(예를 들어, 보레이트, 시트레이트 및/또는 DCI, 시트레이트)	pH = 4.2-7.9 에 대해 적량 및 0.004 중량%-0.20 중량%에 대해 적량
보존제(예를 들어, 벤잘코늄 클로라이드, 세트리모늄 과붕산나트륨 등)	0.001-0.10 (중량%)
긴장성 및/또는 삼투도 조정제(예를 들어, NaCl, 만니톨 등)	0.5-2.0 중량%까지 적량
중수소화 물	100 중량%까지 적량

[0384]

표 11

성분	농도 (중량%)
아트로핀 또는 아트로핀의 약제학적으로 허용 가능한 염	0.001-0.10 (중량%)
완충제 및/또는 pH 조정제(예를 들어, 보레이트, 시트레이트 및/또는 DCI, 시트레이트)	pH = 4.2-7.9 에 대해 적량 및 0.004 중량%-0.20 중량%에 대해 적량
보존제(예를 들어, 벤잘코늄 클로라이드, 세트리모늄 과붕산나트륨 등)	0%
긴장성 및/또는 삼투도 조정제(예를 들어, NaCl, 만니톨 등)	0.5-2.0 중량%까지 적량
중수소화 물	100 중량%까지 적량

[0385]

표 12

성분	농도 (중량%)
아트로핀	0.001-0.10 (중량%)
완충제(무수 인산일나트륨, 무수 인산이나트륨) 및/또는 pH 조정제(예를 들어, 보레이트 및/또는 DCI)	pH=4.2-7.9 에 대해 적량. 0.004 중량%-0.20 중량%에 대해 s.
보존제(예를 들어, 벤잘코늄 클로라이드, 세트리모늄 과붕산나트륨 등)	0%
긴장성 및/또는 삼투도 조정제(예를 들어, NaCl, 만니톨 등)	0.5-2.0 중량%까지 적량
중수소화 물	100 중량%까지 적량

[0386]

표 13

성분	농도 (중량%)
아트로핀	0.001-0.10 (중량%)
완충제(무수 인산일나트륨, 무수 인산이나트륨) 및/또는 pH 조정제(예를 들어, 보레이트 및/또는 DCI)	pH = 4.2-7.9 에 대해 적량 및 0.004 중량%-0.20 중량%에 대해 적량
보존제(예를 들어, 벤잘코늄 클로라이드, 세트리모늄 과붕산나트륨 등)	0%
긴장성 및/또는 삼투도 조정제(예를 들어, NaCl, 만니톨 등)	0.5-2.0 중량%까지 적량
안정화제(예를 들어, EDTA)	0.01-0.50 (중량%)
중수소화 물	100 중량%까지 적량

[0387]

표 14

성분	농도 (중량%)
아트로핀 또는 아트로핀의 약제학적으로 허용 가능한 염	0.001-0.10 (중량%)
완충제 및/또는 pH 조정제(예를 들어, 보레이트, 시트레이트 및/또는 DCl, 시트레이트)	pH = 4.2-7.9 에 대해 적량 및 0.004 중량%-0.20 중량%에 대해 적량
보존제(예를 들어, 벤잘코늄 클로라이드, 세트리모늄 과붕산나트륨 등)	0%
긴장성 및/또는 삼투도 조정제(예를 들어, NaCl, 만니톨 등)	0.5-2.0 중량%까지 적량
물(H ₂ O) : 중수소화 물(D ₂ O)	99:1-1:99

[0388]

표 15

성분	농도 (중량%)
아트로핀 또는 아트로핀의 약제학적으로 허용 가능한 염	0.001-0.10 (중량%)
완충제 및/또는 pH 조정제(예를 들어, 보레이트, 시트레이트 및/또는 DCl, 시트레이트)	pH = 4.2-7.9 에 대해 적량 및 0.004 중량%-0.20 중량%에 대해 적량
보존제(예를 들어, 벤잘코늄 클로라이드, 세트리모늄 과붕산나트륨 등)	0%
긴장성 및/또는 삼투도 조정제(예를 들어, NaCl, 만니톨 등)	0.5-2.0 중량%까지 적량
물(H ₂ O) : 중수소화 물(D ₂ O)	10:90-30:70

[0389]

표 16

성분	농도 (중량%)
아트로핀 또는 아트로핀의 약제학적으로 허용 가능한 염	0.001-0.10 (중량%)
완충제 및/또는 pH 조정제(예를 들어, 보레이트, 시트레이트 및/또는 DCl, 시트레이트)	pH = 4.2-7.9 에 대해 적량 및 0.004 중량%-0.20 중량%에 대해 적량
보존제(예를 들어, 벤잘코늄 클로라이드, 세트리모늄 과붕산나트륨 등)	0%
긴장성 및/또는 삼투도 조정제(예를 들어, NaCl, 만니톨 등)	0.5-2.0 중량%까지 적량
물(H ₂ O) : 중수소화 물(D ₂ O)	40:60-60:40

[0390]

표 17

성분	농도 (중량%)
아트로핀 또는 아트로핀의 약제학적으로 허용 가능한 염	0.001-0.10 (중량%)
완충제 및/또는 pH 조정제(예를 들어, 보레이트, 시트레이트 및/또는 DCl, 시트레이트)	pH = 4.2-7.9 에 대해 적량 및 0.004 중량%-0.20 중량%에 대해 적량
보존제(예를 들어, 벤잘코늄 클로라이드, 세트리모늄 과붕산나트륨 등)	0%
긴장성 및/또는 삼투도 조정제(예를 들어, NaCl, 만니톨 등)	0.5-2.0 중량%까지 적량
물(H ₂ O) : 중수소화 물(D ₂ O)	40:60-20:80

[0391]

표 18

성분	농도 (중량%)
아트로핀 또는 아트로핀의 약제학적으로 허용 가능한 염	0.001-0.10 (중량%)
완충제 및/또는 pH 조정제(예를 들어, 보레이트, 시트레이트 및/또는 DCI, 시트레이트)	pH = 4.2-7.9 에 대해 적량 및 0.004 중량%-0.20 중량%에 대해 적량
보존제(예를 들어, 벤잘코늄 클로라이드, 세트리모늄 과붕산나트륨 등)	0%
긴장성 및/또는 삼투도 조정제(예를 들어, NaCl, 만니톨 등)	0.5-2.0 중량%까지 적량
물(H ₂ O) : 중수소화 물(D ₂ O)	10:90-20:80

[0392]

표 19

안과학적 제형 #1-#20 의 조성

시스템	안과학적 제형	아트로핀 (% w/v)	BAK (% w/v)	완충액 중*	DTA (% w/v)	% D ₂ O (% v/v)	25°C에서의 pH
0.01SYD-BAK	#1	0.01	0	시트레이트	0	100	5.59
0.03SYD	#2	0.03	0	시트레이트	0	100	5.60
0.01SYD	#3	0.01	0.01	시트레이트	0	100	5.60
0.01SYD-BAK + Pho	#4	0.01	0	포스페이트	0	100	5.51
0.01SYD-BAK + Pho +EDTA	#5	0.01	0	포스페이트	0.1	100	5.49
0.01SYD 80% D ₂ O	#6	0.01	0.01	시트레이트	0	80	5.74
0.01SYD 50% D ₂ O	#7	0.01	0.01	시트레이트	0	50	5.59
0.01SYD 25% D ₂ O	#8	0.01	0.01	시트레이트	0	25	5.49
0.01SYD 10% D ₂ O	#9	0.01	0.01	시트레이트	0	10	5.45
0.03SYD 50% D ₂ O	#10	0.03	0.01	시트레이트	0	50	5.54
0.01SYD -BAK 50% D ₂ O	#11	0.01	0	시트레이트	0	50	5.55
0.01SYD -BAK +Pho +EDTA 50% D ₂ O	#12	0.01	0	포스페이트	0.1	50	5.61
0.01SYD 0% D ₂ O pH 5.3	#13	0.01	0.01	시트레이트	0	0	5.30
0.01SYD-BAK 0% D ₂ O pH 5.3	#14	0.01	0	시트레이트	0	0	5.30
0.03SYD-BAK 0% D ₂ O pH 5.3	#15	0.03	0	시트레이트	0	0	5.32
0.01SYD 0% D ₂ O pH 6.0	#16	0.01	0.01	시트레이트	0	0	6.02
0.01SYD-BAK 0% D ₂ O pH 5.6	#17	0.01	0	시트레이트	0	0	5.63
0.01SYD-BAK 0% D ₂ O pH 6.0	#18	0.01	0	시트레이트	0	0	6.03
0.01SYD -BAK 100% D ₂ O pH* 4.9	#19	0.01	0	시트레이트	0	100	4.94
0.01SYD -BAK 100% D ₂ O pH* 5.2	#20	0.01	0	시트레이트	0	100	5.24

* 일부 실시형태에서, 시트르산은 0.04% w/v 에서 첨가되고, pH는 적절한 용매 중에 NaOH 또는 HCl 에 의해 조정된다. 그 제형은 0.9% (w/v) NaCl 과 등장성으로 제조된다. 일부 경우에, 포스페이트 완충액은 0.044% 무수 인산일나트륨 + 0.863% 무수 인산이나트륨 및 적절한 용매 중에 NaOH 또는 HCl 에 의해 조정된 pH 로 이루어진다. 그 제형은 일부 실시형태에서 0.04% (w/v) NaCl 과 등장성으로 제조된다.

[0393]

[0394] 실시예 2 - D.O 중에 0.1%, 0.03% 및 0.01% 아트로핀을 함유하는 수성 용액 제형의 제조

[0395] **스톡 1% 용액**

[0396] 100 mL 용액에서, 1 그램의 아트로핀 및 0.77 g의 NaCl(및 바람직하게는 이의 건조 상태에서 다른 성분/구성성분)을 100 mL의 주사용 멸균 중수소화 물과 동등하기에 충분한 분량과 함께 첨가한다. 모든 고체 분말이 용해하고 용액이 가시적인 입자 없이 깨끗해질 때까지 용액을 핫 플레이트에서 교반 막대를 갖는 적절히 크기화된 비이커에서 혼합한다. 다음에, 교반 막대를 제거하고, 용액을 필터 병에 붓고, 멸균 병으로 0.22 마이크론 폴리에테르설폰 막 필터를 통해 진공 여과시킨다. 필터 상부를 멸균 스톡 병으로부터 제거하고, 스톡 병을 멸균 병 캡에 의해 저장을 위해 캡핑한다.

[0397] **희석된 0.1% 용액**

[0398] 3.0 mL의 1% 용액을 0.1% 용액을 생성하기 위해 주사용 멸균 0.9% 염화나트륨 USP(예를 들어, 0.9% 염화나트륨 주사, USP)의 총 30 mL를 달성하기에 충분한 분량으로 합한다. 용액을 완전히 혼합한다. 용액의 pH를 기록한다. 주사기의 선단에 0.22 마이크론 필터를 배치하고, 별개의 멸균 용기에 용액을 분취한다.

[0399] **희석된 0.01% 용액**

[0400] 3.0 mL의 0.1% 용액을 0.01% 용액을 생성하기 위해 주사용 멸균 0.9% 염화나트륨 USP(예를 들어, 0.9% 염화나트륨 주사, USP)의 총 30 mL를 달성하기에 충분한 분량으로 합한다. 용액을 완전히 혼합한다. 용액의 pH를 기록한다. 주사기의 선단에 0.22 마이크론 필터를 배치하고, 별개의 멸균 용기에 용액을 분취한다.

[0401] **희석된 0.03% 용액**

[0402] 3.0 mL의 0.1% 용액을 0.03% 용액을 생성하기 위해 주사용 멸균 0.9% 염화나트륨 USP(예를 들어, 0.9% 염화나트륨 주사, USP)의 총 10 mL를 달성하기에 충분한 분량으로 합한다. 용액을 완전히 혼합한다. 용액의 pH를 기록한다. 주사기의 선단에 0.22 마이크론 필터를 배치하고, 별개의 멸균 용기에 용액을 분취한다.

[0403] 실시예 3 - 안정성 분석

[0404] 5개의 0.1% 황산아트로핀 용액을 1% 황산아트로핀 스톡 용액(실시예 2에 기재된 것과 같은 제법)으로부터 제조한다. 5개의 용액의 pH는 각각 용액 1 내지 용액 5에 대해 5.87, 5.97, 5.90, 6.24 및 6.16이다. 각각의 용액을 완전히 혼합한다. 0.22 마이크론 필터를 주사기의 선단에 배치하고, 용액을 표 20에 따라 별개의 멸균 용기에 분취한다.

표 20

용기 충전 아웃라인

용기의 유형	용기 중의 0.01% 황산아트로핀 약물 생성물의 부피	충전된 전체 용기
멸균 점안제	5-mL	12
멸균 유리 바이알	5-mL	12

[0405]

[0406] 이후, 안정성 분석을 위해 샘플을 상이한 조건에서 저장한다. 2개월 이하의 상이한 시점에 샘플을 분석한다. 저장 조건은 75% 상대 습도로 40℃(RH)(샘플은 3일 후 2℃ 내지 8℃ 조건으로부터 옮겨짐), 60% RH로 25℃, 및 60℃를 포함한다. 시점은 1주, 2주, 1개월 및 2개월이다. 각각의 시점에, 각각의 저장된 조건으로부터 하나의 플라스틱 점안제(LDPE 플라스틱) 및 하나의 유리 바이알을 제거하고 주위 조건과 평형화하도록 허용된다. 평형화되면, 플라스틱 점안제 및 유리 바이알 둘 모두를 3회 도립시킨다. 드롭퍼를 통해 점적 방식으로 HPLC 바이알로 점안제 중의 용액을 옮긴다. 유리 바이알 중의 용액을 유리 Pasteur 피펫을 사용하여 HPLC 바이알로 분취한다. 이후, 표 21에 열거된 UPLC 방법을 사용하여 순도 및 효력에 대해 샘플을 시험한다.

표 21

UPLC 방법 매개변수

매개변수	조건
칼럼	EMD, Hiber HR PurospherSTAR C-18, 100 x 2.1 mm, 2 μ m
이동상/희석제	87:13, 50 mM 인산칼륨: 아세트니트릴, pH 3.5
흐름	등용매
유속	0.5 mL/분
검출 파장	210 nm
칼럼 온도	30 $\pm$ 3 $^{\circ}$ C
오토샘플러 온도	5 $\pm$ 3 $^{\circ}$ C
실행 시간	6.0 분
주입 부피	10 μ L*
니틀 세척 용액	90/10 물: 아세트니트릴

* 100 μ g/mL 공칭에서 민감도를 유지시키도록 원래의 방법으로부터 변형됨.

[0407]

[0408] 0.10% 황산아트로핀 용액 및 아레니우스 기반 유통기한 예측에 대한 안정성 데이터가 결정된다.

[0409]

실시예 4 - 안과학적 제형 #1 내지 #20의 안정성 분석

[0410]

실시예 3에 기재된 방법을 사용하여 안과학적 제형 #1 내지 #20에 대해 안정성을 분석하였다. 아트로핀 분해의 주요 경로는 트로프산을 형성하기 위해 염기-촉매화된 가수분해이다. 트로프산의 형성은 많은 경우에 제형의 유통기한 제한 인자이다. 각각의 안과학적 제형 #1 내지 #20에 대한 시간에 걸친 트로프산의 형성에 관한 데이터가 분석되었고, 트로프산 형성에 대한 1차 속도 상수가 계산되었다. 데이터는 도 1에 도시되어 있고, 시간에 대한 $\ln(A_0/A_t)$ 의 선도로 이루어지고, 여기서 A_0 는 아트로핀의 초기 농도이고, A_t 는 시간 t 에서의 농도이다. 아트로핀의 초기 농도로부터 트로프산 농도의 증가를 통제함으로써 시간 t 에서의 농도가 밀접히 근사화되었다. 1차 속도 상수는 선의 경사도에 의해 주어진다(도 1).

[0411]

실시예 5 - 트로프산 형성의 동역학

[0412]

트로프산 형성의 1차 속도 상수가 결정되었고, 안과학적 제형 #1 내지 #20에 대한 pH 측정과 상관된다. 충분한 완충액은 시간에 따라 pH를 일정하게 유지시키도록 각각의 안과학적 제형 #1 내지 #20에 존재하였다. 안과학적 제형 #1 내지 #20의 pH는 실시예 4에 따라 다수의 시점에서 측정되었고, 더 정확한 값을 생성하기 위해 평균화되었다. 이 데이터는 동역학 모델로 적합화되고, 아트로핀 농도와 관련하여 1차인 것으로 발견되었다. 도 2 내지 도 3은 1차 속도 상수가 25 $^{\circ}$ C(k25/mo) 및 40 $^{\circ}$ C(k40/mo)의 각각에서 각각의 안과학적 제형 #1 내지 #20에 대해 결정된다는 것을 보여준다.

[0413]

실시예 6 - 트로프산 형성 속도 상수에 대한 pH의 효과

[0414]

안과학적 제형 #13 내지 #18(황산아트로핀 가수분해)에 대한 트로프산 형성에 대한 1차 속도 상수의 log가 발견되었다. 많은 경우에, 트로프산 형성에 대한 1차 속도 상수는 조성물에 대한 유통기한 제한 인자이다. 데이터는 트로프산 형성에 대한 1차 속도 상수의 log가 pH에 의한 선형 관계를 따른다는 것을 보여준다. 데이터는 또한 트로프산 형성에 대한 1차 속도 상수의 log가 대략 1(25 $^{\circ}$ C 데이터의 경우에 0.92, 및 40 $^{\circ}$ C 데이터의 경우에 0.97)의 기울기를 갖는다는 것을 보여주고, 이는 트로프산이 특정 염기 촉매화된 분해에 의해 생성된다는 것을 나타낸다(도 4).

[0415]

실시예 7 - 트로프산 형성의 속도에 대한 D₂O/H₂O 혼합물에서의 D₂O의 효과

[0416]

D₂O/H₂O 혼합물에서의 안정성을 비교하기 위해, 제형 사이의 pH의 차이가 조정될 필요가 있었다. 분해 속도가 하이드록사이드/듀테록사이드 이온 농도에 비례하므로, 5.6의 pH를 사용하여 표준 측정된 pH에 대한 1차 차수 상수를 조정하였다. 겉보기 (측정된) pH의 pH 차이를 조정한 후, 트로프산 형성에 대한 1차 속도 상수는 제형 중의 D₂O의 양(% 부피)과 선형 관계를 갖는 것으로 발견되었다(도 5).

[0417] **실시예 8 - 안과학적 조성물에서의 인지된 pH에 대한 D₂O/H₂O 비의 효과**

[0418] 안과학적 조성물에서 산화중수소 물(D₂O) 대 물(H₂O) 비의 효과가 제시된다. 100% 물의 경우에, 측정된 pH는 하이드로늄 이온 농도의 음의 log 10인 실제 $-\log_{10}[\text{H}^+]$ 에 상응한다. 종 H^+ 가 용액으로 존재하지 않고, 실제로 H₃O⁺인 것으로 고려된다. 100% 산화중수소의 경우에 측정된 pH는 표현 $\text{pD}=\text{pH}+0.41$ 에 의해 pD(듀테로늄 이온 농도의 음의 log 10, $[\text{D}_3\text{O}^+]$)와 상관될 수 있다. 예를 들어, 100% H₂O에 대해 1개 및 100% D₂O에 대해 다른 1개로 황산아트로핀의 2개의 용액이 5.6의 측정된 pH에서 제형화되면, 눈에 대한 투여 시, 전자는 pH 5.60으로 환자에 의해 인지되는 반면, 후자는 pD 6.01에서 및 눈의 생리학적 pH에 더 가깝게(눈물액 pH는 7.0에 가까움) 덜 산성인 것으로 인지된다. 이것이 안과학적 방울로서 산화중수소 용액을 받는 환자에 어떻게 영향을 미치는지의 면에서, 많은 경우에 눈에서의 관용성의 면에서 적절한 인자는 pD인데, 이것이 그 용액이 눈물 필름의 생리학적 pH에 얼마나 가까운지를 정의하기 때문이다. 이상적으로는 안과학적 용액은 각막 눈물 필름의 생리학적 pH(대략 pH 7.0)에 가능한 가까워야 한다.

[0419] H₂O 및 D₂O의 중간 조성물에 대해 효과적인 pH는 하이드로늄 및 듀테로늄 이온의 합으로 이루어질 것이고, 이는 트로프산으로의 아트로핀의 분해의 속도에 영향을 미치는 촉매 종인 OH⁻ 및 OD⁻의 합 농도를 계산하도록 사용될 수 있다. 제1 근사에, 더 많은 물이 산화중수소 시스템에 첨가되면서 측정된 pH로부터 0.41 pH 단위 오프셋은 선형으로 감소하는 것으로 추정될 수 있다(도 6).

[0420] 이는 도 5에 도시된 증가하는 D₂O 함량에 의한 분해의 속도의 선형 감소와 일치한다. 이러한 방식으로, D₂O/H₂O 시스템의 pD/pH가 추정되고(도 6), 트로프산 형성의 속도에 대한 이의 효과가 또한 추정된다. 도 7은 트로프산의 형성의 속도 및 안과학적 조성물(예를 들어, 점안제)의 인지된 pH에 대한 증가하는 D₂O 함량의 효과로 이루어진 관찰을 조합한다. 이 데이터에 도시된 것과 같이, D₂O 함량을 증가시키는 것은 염기-촉매화된 분해에 반직관적인 점안제의 인지된 pH를 또한 증가시키면서 더 안정한 제형을 생성시켰다.

[0421] **실시예 9 - 안과학적 제형 #1 내지 #20의 전체 평가**

[0422] 이 실시예는 실시예 1에 제시된 안과학적 제형 #1 내지 #20의 pH 및 유통기한 안정성의 평가를 보여준다.

[0423] *안과학적 제형 #1 내지 #12*

[0424] 도 2는 각각의 안과학적 제형 #1 내지 #12가, 이의 속도 상수가 각각 아트로핀 농도 및 속도 상수에 기초하여 결정된 검정색 "25℃에서의 2년 유통기한" 선 아래이면서, 25℃에서의 24개월 안정성에 대한 기준을 충족한다는 것을 보여준다. 산화중수소(D₂O) 대 물(H₂O)의 적어도 50% v/v 조성물을 갖는 10개의 시험된 안과학적 제형(예를 들어, 안과학적 제형 #1 내지 #7 및 #10 내지 #11) 중 9개가 40℃에서 6개월의 공통으로 적용된 가속된 안정성 기준을 통과하였지만, 산화중수소 대 물의 50% v/v 미만의 조성물을 갖는 시험된 안과학적 제형(예를 들어, 안과학적 제형 #8 및 #9)은 안정성 기준에서 40℃에서 6개월을 통과하지 않았다. 이 데이터는 D₂O 대 H₂O의 적어도 50:50 혼합물을 갖는 안과학적 제형이 (예를 들어, 5.6에 가까운 측정된 pH에 제형화된 조성물에서) 강한 임상 후보라는 것을 나타낸다. 예를 들어, 제형의 측정된 pH가 낮아질 때 조성물이 50:50보다 더 낮은 D₂O 함량에서 제형화될 수 있다고 고려된다. 차트의 상부에 걸쳐 제시된 숫자("40℃에서 6개월을 충족하는 최대 pH")가 안과학적 제형이 조정될 수 있고 (예를 들어, 0.0140 k/mo 바로 아래에 두꺼운 수평 검정색 선에 의해 그래프에서 표시된 것처럼) 40℃에서 6개월에서 저장에 대한 안정성 기준을 여전히 충족하는 최대 pH를 나타낸다는 것에 유의한다. 데이터는 시트르산 완충액이 감소된 트로프산 형성의 면에서 포스페이트 완충액 시스템보다 유의미하게 더 양호하다는 것을 또한 나타낸다. 제형 1 및 제형 3(둘 모두 100% D₂O)의 비교는 BAK가 분해의 속도에 영향을 갖지 않는다는 것을 나타냈다.

[0425] *안과학적 제형 #13 내지 #20*

[0426] 도 3은 안과학적 제형 중의 BAK의 존재 또는 부재가 (예를 들어, H₂O 시스템 중에서) 유통기한에 비교적 적은 영향을 갖는다는 것을 제시한다. 상기 안과학적 제형 #1 내지 #12에 의한 경우처럼, 6개월에서의 분해가 강하게 온도 의존적이고, 시장에서 분별없는 온도 변동을 경험한 생성물은 생성물 리콜을 상당히 덜 경험하면서 "6개월 유통기한에 대한 최대 k" 선에 의해 표시된 것보다 적은 트로프산 형성 상수를 갖는 안과학적 제형이 고도로 바

람직하다. 볼 수 있는 것처럼, 오직 5.6의 측정된 pH에서 제형화되면 산화중수소 시스템(예를 들어, 안과학적 제형 #19 및 #20)은 이 요건을 충족할 것이고, 산화중수소를 포함하지 않고 물을 포함하는 도 3에 제시된 다른 시험된 안과학적 제형(예를 들어, 안과학적 제형 #13 내지 #18)은 40℃ 유통기한 기준에서 더 엄격한 6개월을 충족하도록 더 낮은 pH로 지정될 필요가 있을 것이다.

[0427] **실시예 10 - 활성화 에너지에 대한 산화중수소 함량의 효과**

[0428] 이전의 작업은 트로프산 형성의 동역학이 온도와 아레니우스 관계에 일치한다는 것을 나타냈다. 이 연구에서 오직 2개의 온도에서 데이터가 측정되었지만, 40℃ 및 25℃에서의 1차 속도 상수의 비는 활성화 에너지의 지수에 비례하는 값을 생성시켜야 한다. 더 큰 k_2/k_1 비는 시스템에 대한 더 큰 활성화 에너지를 나타낸다.

[0429] 이 분석을 사용한 결과는 도 8에 도시되어 있다. 볼 수 있는 것처럼, 산란장치에도 불구하고, 분해 반응은 순수한 산화중수소(99% 신뢰 수준에서 유의미함)보다 순수한 물에서 유의미하게 더 높은 E_a 를 가졌다. 흥미롭게도, 임의의 중간 조성물에서 활성화 에너지는 100% 산화중수소와 유사한 것으로 나타났다. 결과적으로, 산화중수소를 아트로핀의 용액에 첨가하는 것의 다른 이점은 트로프산에 대한 분해 반응이 6개월에서 온도의 증가에 의해 훨씬 덜 영향을 받게 된다는 것이다. 100% H₂O 시스템에 대해 15℃ 온도 차이(25℃ 내지 40℃)에서 트로프산에 대한 분해의 속도가 12배 증가하고, D2O를 함유하는 시스템에 대한 비교에 의해 증가가 불과 8배였다.

[0430] **실시예 11. 트로프산 형성의 속도에 대한 pH 및 온도의 효과(100% D2O)**

[0431] pH에 대한 $\log(k)$ 의 선도가 생성되었다. 도 9는 pH에 대한 $\log(k)$ 의 선도가 D2O 시스템 및 H2O 시스템 둘 모두에 대해 1의 기울기로 선형이라는 것을 보여주는데, 이는 반응이 산화중수소 및 물 시스템 둘 모두에서 특정 염기 촉매화된다는 것을 의미한다. 분해는 또한 용매 시스템 둘 모두에서 아레니우스 동역학을 따랐다(1/온도에 대한 $\ln(k)$ 의 선형 선도).

[0432] 이전의 보고서는 H2O에 의한 D2O 중의 완충액 시스템의 희석의 효과가 선형 pH 감소를 생성시킨다는 것을 추가로 입증한다(Practical corrections for p(H,D) measurements in mixed H2O/D2O biological buffer, Kenneth A. Robinson, Anal. Methods, 2017, 9, 2744-2750). 이는 완충액 시스템에 존재하는 산 또는 염기의 pKa뿐만 아니라 pH 프로브(pH*)에 의해 생성된 측정의 오프셋에 대한 산화중수소 함량의 효과로 인한다. 100% D2O에서 이 효과는 수성 완충액을 사용하여 보정된 전극에 대해 0.41 pH 단위이다. 상기 인용된 논문은, D2O/완충액 시스템이 물에 의해 희석되면서, 상기 시스템이 효과적으로 100% 물에 도달할 때 0.41 단위에서 0으로 이의 오프셋의 선형 감소가 있다는 것을 확인시켜준다. 이는 임의의 물:산화중수소 혼합물에 대한 효과적인 산도(양성자 및 하이드로늄 이온의 농도)의 계산이 가능하게 하였다.

[0433] **실시예 12- 1% 황산아트로핀 (Bausch + Lomb) 샘플 분석**

[0434] 1% 황산아트로핀 샘플은 Bausch + Lomb(로트 198421)로부터 얻는다. 비교를 위해 1% 황산아트로핀 약물 생성물의 pH는 순수 용액뿐만 아니라 비히클을 사용하여 현재의 공칭 농도(0.01% 황산아트로핀)로 희석된 샘플에서 결정된다. 추가적으로 샘플은 방법 희석제에 의해 공칭 농도로 희석된다. RP-UPLC 방법(표 21)을 사용하여 공칭 농도로 희석된 샘플 둘 모두를 분석한다.

[0435] **실시예 13 - 용량 균일성 (10-용량)**

[0436] 용량-대-용량 균일성을 평가하기 위해, 안과학적 수성 조성물을 함유하는 드랍 병은 시험의 시작 전에 미리 결정된 시간 기간(예를 들어, 12시간) 동안 똑바로 저장된다. 생성물의 추천된 투여를 모의하기 위해, 미리 결정된 간격(예를 들어, 연속으로, 1분마다, 10분마다, 시간마다 또는 24시간마다)으로 각각의 병에서 10 방울의 수성 조성물을 분배한다. 모든 방울을 타르를 바른 유리 바이알에 분배하고, 캡핑하고, 분석까지 실온에서 저장하였다. 역상 HPLC 방법을 사용하여 나타난 방울에서의 아트로핀의 농도를 결정한다.

[0437] **실시예 14 - 용량 균일성 (5-용량)**

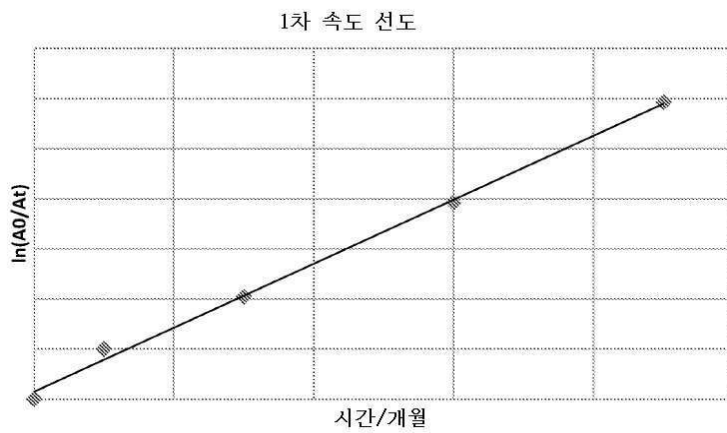
[0438] 용량-대-용량 균일성을 평가하기 위해, 안과학적 수성 조성물을 함유하는 드랍 병은 시험의 시작 전에 미리 결정된 시간 기간(예를 들어, 12시간) 동안 똑바로 저장된다. 생성물의 추천된 투여를 모의하기 위해, 미리 결정된 간격(예를 들어, 연속으로, 1분마다, 10분마다, 시간마다 또는 24시간마다)으로 각각의 병에서 5 방울의 수성 조성물을 분배한다. 모든 방울을 타르를 바른 유리 바이알에 분배하고, 캡핑하고, 분석까지 실온에서 저장하였다. 역상 HPLC 방법을 사용하여 나타난 방울에서의 아트로핀의 농도를 결정한다.

[0439] **실시예 15 - 용량 균일성 (2-용량)**

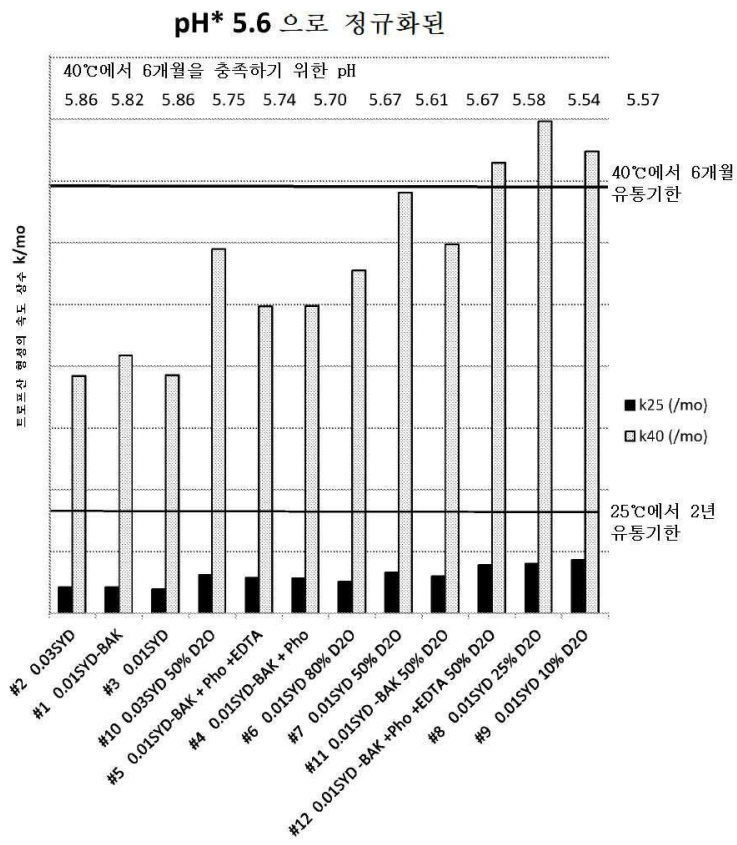
- [0440] 용량-대-용량 균일성을 평가하기 위해, 안과학적 수성 조성물을 함유하는 드랍 병은 시험의 시작 전에 미리 결정된 시간 기간(예를 들어, 12시간) 동안 똑바로 저장된다. 생성물의 추천된 투여를 모의하기 위해, 미리 결정된 간격(예를 들어, 연속으로, 1분마다, 10분마다, 시간마다 또는 24시간마다)으로 각각의 병에서 2 방울의 수성 조성물을 분배한다. 모든 방울을 타르를 바른 유리 바이알에 분배하고, 캡핑하고, 분석까지 실온에서 저장하였다. 역상 HPLC 방법을 사용하여 나타난 방울에서의 아트로핀의 농도를 결정한다.
- [0441] **실시예 16 - 유통기한 및 활성화 에너지의 제형 안정성 비교 및 결정**
- [0442] 이 실험에 황산아트로핀 일수화물(MP Bio; 로트 번호 7825K) 및 트로프산(Sigma Aldrich; 로트 번호 STBD6457V)을 사용한다. $t = 0$, 2주 및 4주에 실시예 1에 기재된 것과 같은 다양한 제형을 분석한다. 시험되는 조건은 75% 상대 습도(RH)로 40℃, 60% RH로 25℃, 및 60℃를 포함한다. RP-HPLC 방법은 분석을 수행하기 위해 사용된다.
- [0443] 황산아트로핀 순도, 트로프산 분해, 황산아트로핀 효력, 및 pH 및 pD 안정성을 결정한다. 유통기한 및 활성화 에너지를 결정하기 위해 데이터가 또한 사용된다.
- [0444] **실시예 17 - 기니아 피그에서의 안과학적 승인에 대한 pH의 효과**
- [0445] 기니아 피그의 코호트에 본원에 기재된 상이한 pH 값을 갖는 50 μ l의 안과학적 제형을 투여한다. 예를 들어, H₂O 또는 중수소화 물(예를 들어, D₂O)을 포함하는 안과학적 제형을 동물에게 투여한다. 안과학적 제형의 인정을 평가하도록 미리 결정된 시간 간격으로 동물 행동을 기록한다.
- [0446] **실시예 18 - 생체내 토끼 눈 조사 시험**
- [0447] 본원에 개시된 예시적인 조성물은 이의 안전성 프로파일을 평가하기 위해 토끼 눈 자극 시험으로 처리된다. 시험 조성물은 뉴질랜드 토끼에서 눈 자극 시험에 대해 시험되었다(예를 들어, 문헌[Abraham M H, et al., *Draize rabbit eye test compatibility with eye irritation thresholds in humans: a quantitative structure-activity relationship analysis*. Toxicol Sci. 2003 December; 76(2):384-91. Epub 2003 Sep. 26; see also Gettings S D et al., *A comparison of low volume, Draize and in vitro eye irritation test data. III. Surfactant-based formulations*. Food Chem Toxicol. 1998 March; 36(3):209-31 참조). 연구는 오른쪽 눈으로 단일 눈 투여 및 3마리의 토끼의 각각의 왼쪽 눈에서 이의 위약의 동일한 부피를 수반한다. 있다면 눈 자극의 징후/증상에 유의하여 설치 후 4시간, 24시간, 48시간 및 72시간 동안 조성물의 설치에 바로 및 설치 후 토끼를 조사한다. 시험 조성물은 토끼 눈의 각막, 홍채 및 결막망에서 자극의 신호가 없음을 나타낸다.
- [0448] **실시예 19 - 기니아 피그에서의 안과학적 수성 제형의 생체내 시험**
- [0449] 초점 박탈 근시(FDM: focus deprivation myopia)는 하나의 눈을 덮도록 라텍스 쉴드를 사용하여 달성된다. 탈초점-유발 근시에 대해, 라텍스-제조 페이스마스크는 동물의 머리 주위에 고무-밴드에 의해 제자리에 위치하여서, 양눈, 코, 입 및 귀가 자유롭게 노출되게 한다. -4.00 D 렌즈는 플라스틱 렌즈 프레임에 접촉된다. 이후, 렌즈의 광학 중심을 눈동자 중심과 정렬한 후 렌즈 프레임을 페브릭 후크-앤-루프 패스너에 의해 하나의 눈 주위에 페이스마스크에 부착한다. 렌즈를 벗기고, 매일 적어도 1회 물-습윤된 거즈에 의해 양측에 세정한 후, 페이스마스크에 재부착하였다. 실험 기간 동안 모든 동물을 12시간 조명(500 Lux) 및 12시간 암소의 사이클에서 유지시킨다.
- [0450] 3주령의 기니아 피그의 코호트를 FDM(페이스마스크 벌레 외눈) 또는 탈초점-유발 근시(-4.00 D 렌즈 벌레 외눈) 및 대조군 그룹에 무작위로 배정한다. FDM 그룹을 안과학적 수성 제형, 안과학적 담체(안과학적 제제 없이) 또는 FDM-단독에 의해 치료한다. 탈초점-유발 근시 그룹을 안과학적 수성 제형, 안과학적 담체(안과학적 제제 없이) 또는 탈초점-단독에 의해 치료한다. 대조군 그룹을 안과학적 수성 제형, 안과학적 담체(안과학적 제제 없이), 또는 비처리에 의해 치료한다. 치료 전에 및 치료의 11일에 개별 동물의 양눈에서 눈 생물측정 매개변수를 측정한다.
- [0451] 본 개시내용의 바람직한 실시형태가 본원에 도시되고 기재되어 있지만, 이러한 실시형태가 오직 예에 의해 제공된다. 본원에 기재된 실시형태에 대한 다양한 대안이 본 개시내용을 실행하는 데 선택적으로 사용된다. 하기 청구항이 본 개시내용의 범위를 정의하고, 이 청구항 및 이의 등가물의 범위 내의 방법 및 구조가 이로써 다뤄진다고 의도된다.

도면

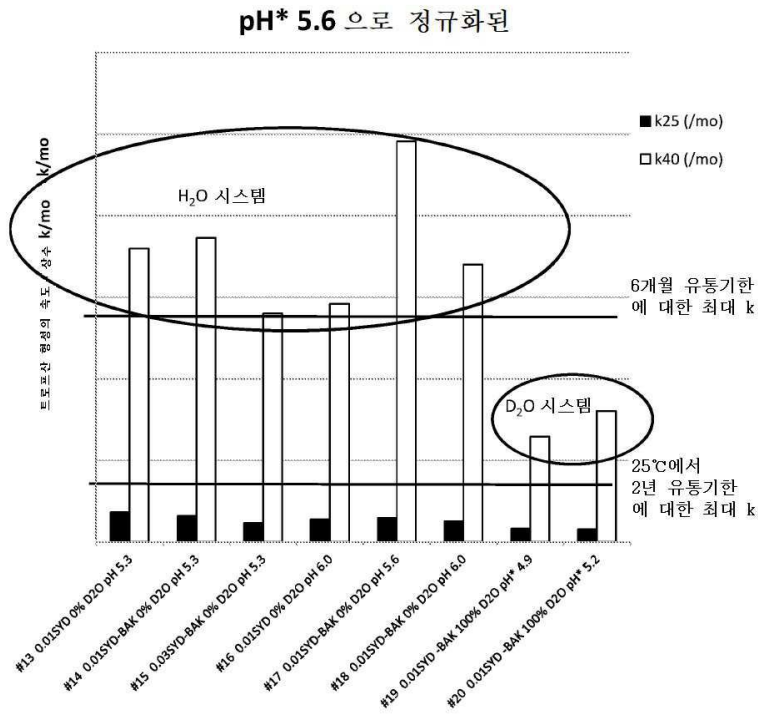
도면1



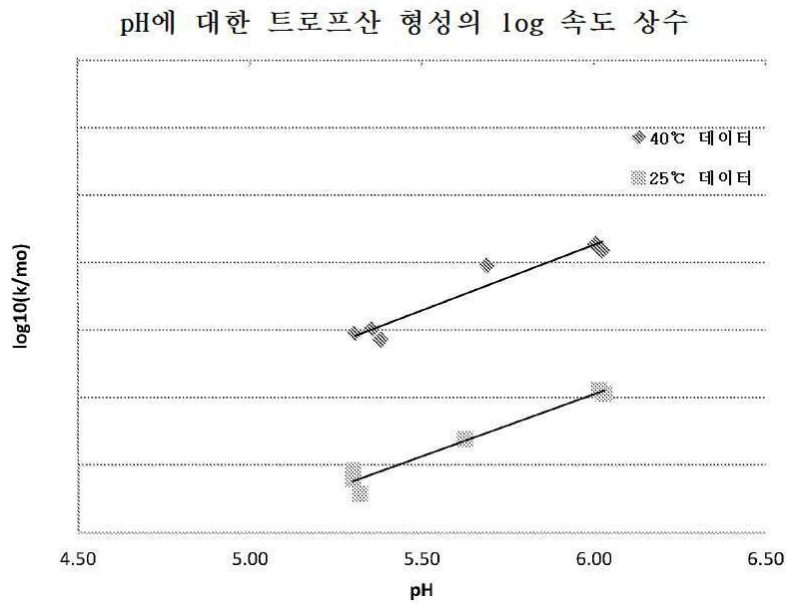
도면2



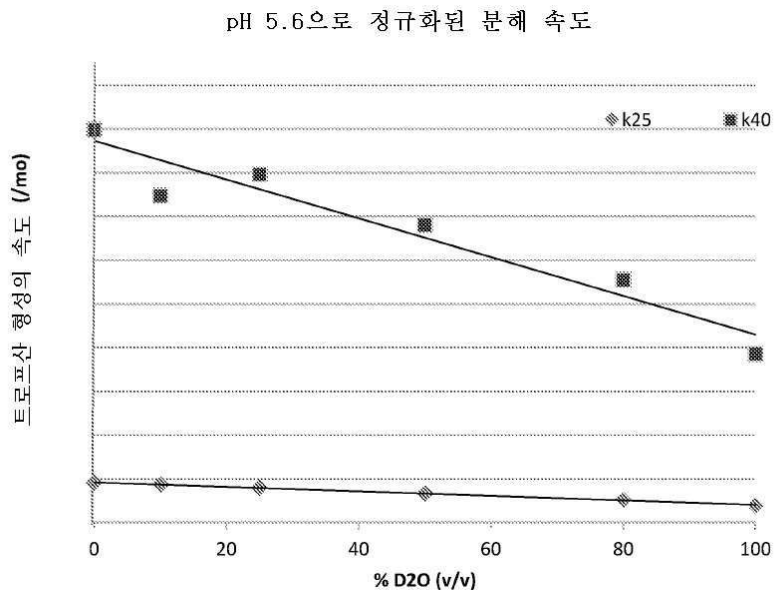
도면3



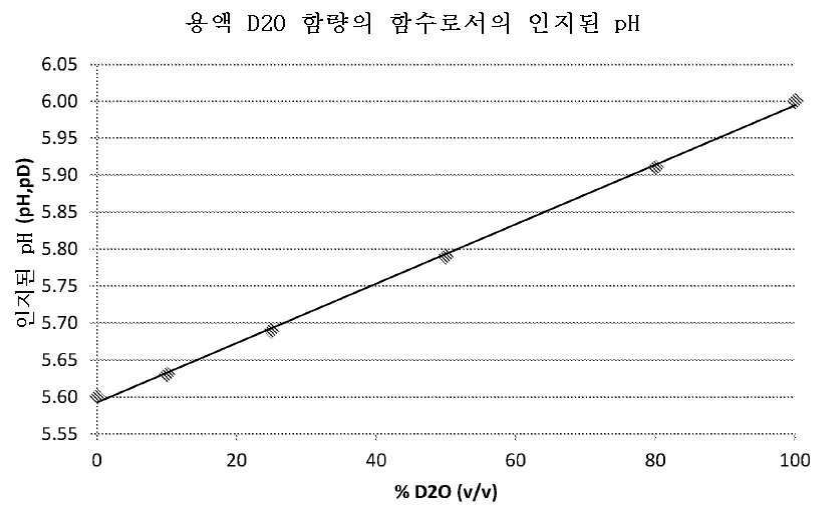
도면4



도면5

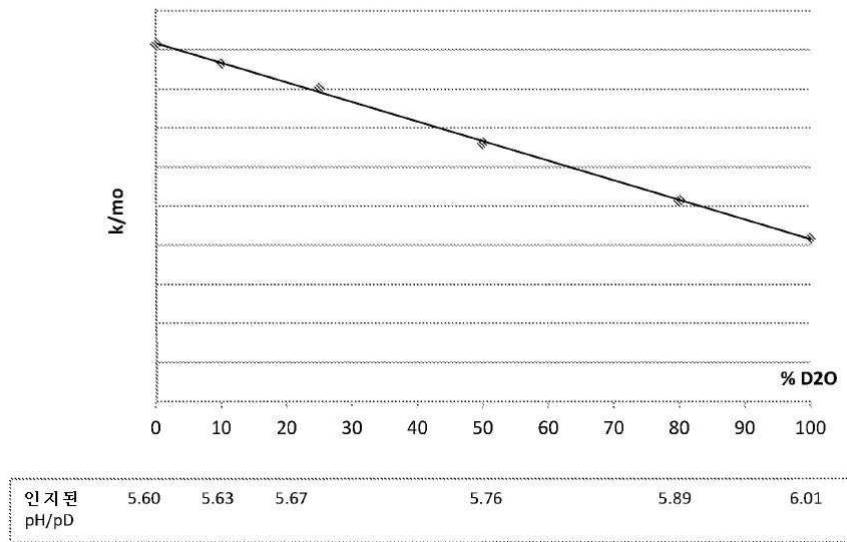


도면6



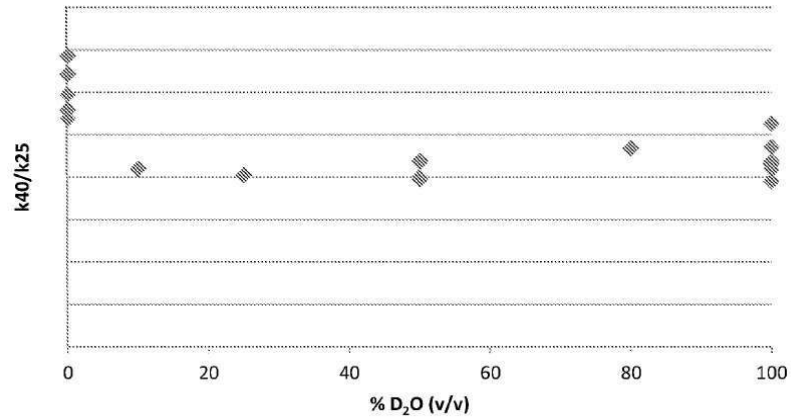
도면7

% D2O (v/v)의 함수로서의 트로프산 형성의 25℃ 속도 상수.
5.6의 측정된 pH로 조정된 k



도면8

1차 속도 상수의 비



도면9

