



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 115397392 A

(43) 申请公布日 2022. 11. 25

(21) 申请号 202080094414.9

(22) 申请日 2020.12.04

(30) 优先权数据

62/944,074 2019.12.05 US

63/077,196 2020.09.11 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2022.07.25

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/US2020/063218 2020.12.04

(87) PCT国际申请的公布数据

W02021/113580 EN 2021.06.10

(71) 申请人 VANDA制药公司

地址 美国华盛顿

(72) 发明人 U·科特雷卡 D·法德科

(74) 专利代理机构 中国贸促会专利商标事务所
有限公司 11038

专利代理师 谭玮

(51) Int.Cl.

A61K 9/00 (2006.01)

A61K 31/53 (2006.01)

A61K 47/02 (2006.01)

A61K 47/10 (2006.01)

A61K 47/14 (2006.01)

A61K 47/38 (2006.01)

A61K 47/22 (2006.01)

A61K 47/44 (2017.01)

A61K 47/32 (2006.01)

A61P 27/02 (2006.01)

A61P 27/04 (2006.01)

A61P 37/08 (2006.01)

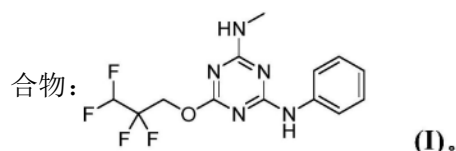
权利要求书6页 说明书35页

(54) 发明名称

眼用药物组合物

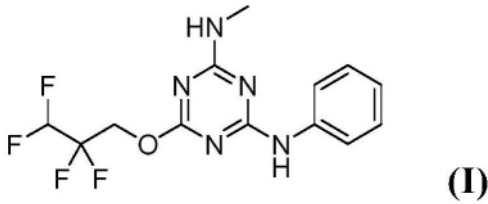
(57) 摘要

本发明提供了式(I)的化合物的眼用药物组



1. 一种眼用药物组合物,其包含

(a) 式I的化合物或其药学上可接受的酸加成盐,其在所述组合物中的浓度有效治疗眼科疾病或病症,



(b) 水,

(c) 增溶剂,

(d) 共溶剂,和

(e) 抗氧化剂体系。

2. 根据权利要求1所述的眼用组合物,其中所述组合物包含式I的化合物。

3. 根据权利要求1所述的眼用组合物,其中所述组合物包含式I的化合物的药学上可接受的酸加成盐。

4. 根据权利要求1所述的眼用组合物,其中所述增溶剂是表面活性剂。

5. 根据权利要求4所述的眼用组合物,其中所述增溶剂是非离子型表面活性剂。

6. 根据权利要求1所述的眼用组合物,其中所述增溶剂是聚氧乙烯脂肪酸酯、聚氧乙烯氢化蓖麻油、聚氧乙烯聚氧丙烯二醇、聚氧乙烯硬脂酸酯、聚氧乙烯羟基硬脂酸酯、泊洛沙姆、聚维酮或它们的组合。

7. 根据权利要求1所述的眼用组合物,其中所述增溶剂是聚(氧乙烯)脱水山梨糖醇单油酸酯、聚(氧乙烯)脱水山梨糖醇单硬脂酸酯、聚(氧乙烯)脱水山梨糖醇单棕榈酸酯、聚(氧乙烯)脱水山梨糖醇单月桂酸酯、聚(氧乙烯)脱水山梨糖醇三油酸酯、聚(氧乙烯)脱水山梨糖醇三硬脂酸酯、聚氧乙烯氢化蓖麻油10、聚氧乙烯氢化蓖麻油35(即,聚氧乙烯35蓖麻油)、聚氧乙烯氢化蓖麻油40、聚氧乙烯氢化蓖麻油50、聚氧乙烯氢化蓖麻油60、聚氧乙烯(160)聚氧丙烯(30)二醇、聚氧乙烯(42)聚氧丙烯(67)二醇、聚氧乙烯(54)聚氧丙烯(39)二醇、聚氧乙烯(196)聚氧丙烯(67)二醇、聚氧乙烯(20)聚氧丙烯(20)二醇、聚氧乙烯40硬脂酸酯、聚氧乙烯15羟基硬脂酸酯、聚维酮K30、聚维酮K90、泊洛沙姆407、泊洛沙姆188或它们的组合。

8. 根据权利要求7所述的眼用组合物,其中所述增溶剂是聚氧乙烯35蓖麻油、聚氧乙烯40硬脂酸酯或它们的组合。

9. 根据权利要求8所述的眼用组合物,其中所述增溶剂是聚氧乙烯35蓖麻油。

10. 根据权利要求8所述的眼用组合物,其中所述增溶剂是聚氧乙烯40硬脂酸酯。

11. 根据权利要求1所述的眼用组合物,其中所述共溶剂是水溶性的有机溶剂。

12. 根据权利要求1所述的眼用组合物,其中所述共溶剂是丙二醇、聚乙二醇、甘油、乙醇或苯甲醇中的一种或多种。

13. 根据权利要求12所述的眼用组合物,其中所述聚乙二醇是PEG-400、PEG-300、PEG-4000或PEG-8000中的一种或多种。

14. 根据权利要求1所述的眼用组合物,其中所述共溶剂是丙二醇或PEG-400中的一种

或多种。

15. 根据权利要求14所述的眼用组合物,其中所述共溶剂是丙二醇。

16. 根据权利要求14所述的眼用组合物,其中所述共溶剂是PEG-400。

17. 根据权利要求1所述的眼用组合物,其中所述抗氧化剂体系包含亚硫酸氢钠、焦亚硫酸钠、硫代硫酸钠或其水合物、亚硫酸钠、硫酸钠、抗坏血酸棕榈酸酯、乙二胺四乙酸(EDTA)或其盐、柠檬酸或其盐或抗坏血酸或其盐中的一种或多种。

18. 根据权利要求17所述的眼用组合物,其中所述抗氧化剂体系包含EDTA。

19. 根据权利要求17所述的眼用组合物,其中所述抗氧化剂体系包含硫代硫酸钠五水合物。

20. 根据权利要求17所述的眼用组合物,其中所述抗氧化剂体系包含抗坏血酸棕榈酸酯。

21. 根据权利要求17所述的眼用组合物,其中所述抗氧化剂体系包含抗坏血酸棕榈酸酯和EDTA二钠或其水合物。

22. 根据权利要求17所述的眼用组合物,其中所述抗氧化剂体系包含硫代硫酸钠五水合物和EDTA二钠或其水合物。

23. 根据权利要求1所述的眼用组合物,所述眼用组合物进一步包含张度剂。

24. 根据权利要求23所述的眼用组合物,其中所述张度剂是氯化钠、氯化钾、右旋糖、甘露醇或甘油。

25. 根据权利要求24所述的眼用组合物,其中所述张度剂是氯化钠。

26. 根据权利要求1所述的眼用组合物,所述眼用组合物进一步包含粘度剂。

27. 根据权利要求26所述的眼用组合物,其中所述粘度剂是羟乙基纤维素(HEC)、羟丙基甲基纤维素(HPMC)(5cps、4000cps、15000cps);羟丙甲纤维素、甲基纤维素、羧甲基纤维素(CMC)钠(即,CMC钠)、聚乙烯醇(PVA)、聚乙烯基吡咯烷酮(PVP;或聚维酮)、聚维酮K30、聚维酮K90、卡波姆940、卡波姆974P、卡波姆980、聚维酮K30、聚维酮K90、结冷胶或黄原胶。

28. 根据权利要求27所述的眼用组合物,其中所述粘度剂是羧甲基纤维素(CMC)钠。

29. 根据权利要求1所述的眼用组合物,所述眼用组合物进一步包含缓冲剂。

30. 根据权利要求29所述的眼用组合物,其中所述缓冲剂是磷酸盐缓冲剂、柠檬酸盐缓冲剂、乙酸盐缓冲剂或硼酸盐缓冲剂。

31. 根据权利要求30所述的眼用组合物,其中所述缓冲剂是磷酸盐缓冲剂。

32. 根据权利要求31所述的眼用组合物,其中所述磷酸盐缓冲剂包含磷酸二氢钠和磷酸氢二钠。

33. 根据权利要求1-32中的任一项所述的眼用组合物,其中所述组合物具有在范围4.0-8.0内的pH。

34. 根据权利要求33所述的眼用组合物,其中所述组合物具有在范围6.5-7.5内的pH。

35. 根据权利要求1-32中的任一项所述的眼用组合物,其中所述组合物具有在范围200-600(mOsm/kg)内的同渗质量摩尔浓度。

36. 根据权利要求35所述的眼用组合物,其中所述组合物具有在范围250-350(mOsm/kg)内的同渗质量摩尔浓度。

37. 根据权利要求1-32中的任一项所述的眼用组合物,其中基于式I的化合物,式(I)的

化合物或其药学上可接受的酸加成盐以0.005-0.1% (w/v) 的浓度存在。

38. 根据权利要求1-32中的任一项所述的眼用组合物,其中所述抗氧化剂体系以0.01-0.6% (w/v) 的浓度存在。

39. 根据权利要求1-32中的任一项所述的眼用组合物,其中在密闭容器中储存至少6个月、至少12个月、至少18个月、至少24个月之后,或在所述组合物的商业上可接受的失效日期之前,相对于式I的化合物的量,所述组合物含有不超过0.2% (通过HPLC) 的任何单一杂质。

40. 根据权利要求39所述的眼用药物组合物,其中在密闭容器中储存之后在所述组合物的商业上可接受的失效日期之前,相对于式I的化合物的量,所述组合物含有不超过0.2% (通过HPLC) 的任何单一杂质。

41. 根据权利要求40所述的眼用药物组合物,其中所述在密闭容器中的储存是在约20-75°C范围内的温度下。

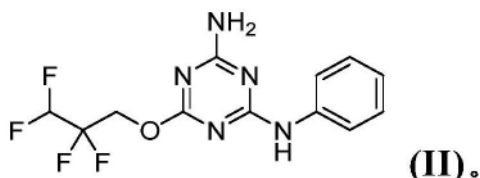
42. 根据权利要求40或权利要求41所述的眼用药物组合物,其中所述在密闭容器中的储存是在具有约25-80%的相对湿度的气氛中。

43. 根据权利要求40或41中的任一项所述的眼用药物组合物,其中所述在密闭容器中的储存是在25°C的温度下在具有60%的相对湿度的气氛中;或在40°C的温度下在具有75%的相对湿度的气氛中;或在25°C的温度下在具有40%的相对湿度的气氛中;或在40°C的温度下在具有25%的相对湿度的气氛中。

44. 根据权利要求43所述的眼用药物组合物,其中所述密闭容器是带盖的玻璃小瓶。

45. 根据权利要求43所述的眼用药物组合物,其中所述密闭容器是带盖的LDPE瓶。

46. 根据权利要求1-32中的任一项所述的眼用组合物,其中在密闭容器中储存至少6个月、至少12个月、至少18个月、至少24个月之后,或在所述组合物的商业上可接受的失效日期之前,相对于式I的化合物的量,所述组合物含有不超过0.5%、优选不超过0.2% (通过HPLC) 的式II的化合物;



47. 根据权利要求46所述的眼用药物组合物,其中在密闭容器中储存之后在所述组合物的商业上可接受的失效日期之前,相对于式I的化合物的量,所述组合物含有不超过0.5%、优选不超过0.2% (通过HPLC) 的式II的化合物。

48. 根据权利要求47所述的眼用药物组合物,其中所述在密闭容器中的储存是在约20-75°C范围内的温度下。

49. 根据权利要求47或权利要求48所述的眼用药物组合物,其中所述在密闭容器中的储存是在具有约25-80%的相对湿度的气氛中。

50. 根据权利要求47或权利要求48所述的眼用药物组合物,其中所述在密闭容器中的储存是在25°C的温度下在具有60%的相对湿度的气氛中;或在40°C的温度下在具有75%的相对湿度的气氛中;或在25°C的温度下在具有40%的相对湿度的气氛中;或在40°C的温度下在具有25%的相对湿度的气氛中。

51. 根据权利要求50所述的眼用药物组合物,其中所述密闭容器是带盖的玻璃小瓶。

52. 根据权利要求50所述的眼用药物组合物,其中所述密闭容器是带盖的LDPE瓶。

53. 根据权利要求1-32中的任一项所述的眼用组合物,其中在密闭容器中储存至少6个月、至少12个月、至少18个月、至少24个月之后,或在所述组合物的商业上可接受的失效日期之前,相对于式I的化合物的量,所述组合物含有不超过2.0%、优选不超过1.0% (通过HPLC)的总杂质。

54. 根据权利要求53所述的眼用药物组合物,其中在密闭容器中储存之后在所述组合物的商业上可接受的失效日期之前,相对于式I的化合物的量,所述组合物含有不超过2.0%、优选不超过1.0% (通过HPLC)的总杂质。

55. 根据权利要求54所述的眼用药物组合物,其中所述在密闭容器中的储存是在约20-75°C范围内的温度下。

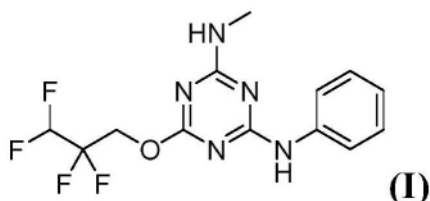
56. 根据权利要求54或权利要求55所述的眼用药物组合物,其中所述在密闭容器中的储存是在具有约25-80%的相对湿度的气氛中。

57. 根据权利要求54或55中的任一项所述的眼用药物组合物,其中所述在密闭容器中的储存是在25°C的温度下在具有60%的相对湿度的气氛中;或在40°C的温度下在具有75%的相对湿度的气氛中;或在25°C的温度下在具有40%的相对湿度的气氛中;或在40°C的温度下在具有25%的相对湿度的气氛中。

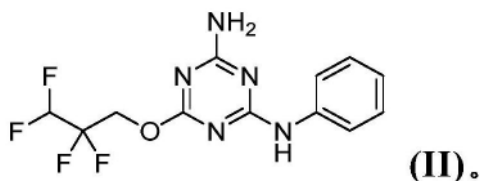
58. 根据权利要求57所述的眼用药物组合物,其中所述密闭容器是带盖的玻璃小瓶。

59. 根据权利要求57所述的眼用药物组合物,其中所述密闭容器是带盖的LDPE瓶。

60. 一种水性眼用组合物,在密闭容器中储存至少6个月、至少12个月、至少18个月、至少24个月之后,或在所述组合物的商业上可接受的失效日期之前,其包含式I的化合物:



和相对于式I的化合物的量不超过0.5%、优选不超过0.2% (通过HPLC)的式II的化合物



61. 根据权利要求60所述的水性眼用组合物,其中在密闭容器中储存之后在所述组合物的商业上可接受的失效日期之前,相对于式I的化合物的量,所述组合物包含不超过0.5%、优选不超过0.2% (通过HPLC)的式II的化合物。

62. 根据权利要求61所述的水性眼用组合物,其中所述在密闭容器中的储存是在约20-75°C范围内的温度下。

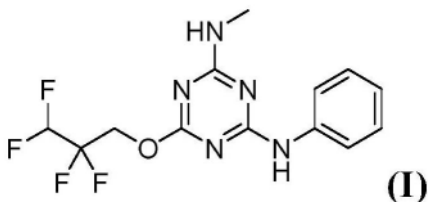
63. 根据权利要求61或权利要求62所述的水性眼用组合物,其中所述在密闭容器中的储存是在具有约25-80%的相对湿度的气氛中。

64. 根据权利要求61或62中的任一项所述的水性眼用组合物,其中所述在密闭容器中的储存是在25°C的温度下在具有60%的相对湿度的气氛中;或在40°C的温度下在具有75%的相对湿度的气氛中;或在25°C的温度下在具有40%的相对湿度的气氛中;或在40°C的温度下在具有25%的相对湿度的气氛中。

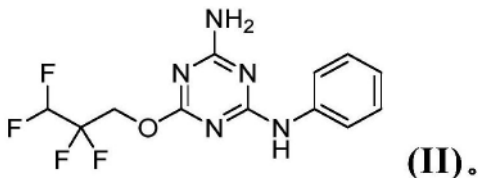
65. 根据权利要求64所述的水性眼用组合物,其中所述密闭容器是带盖的玻璃小瓶。

66. 根据权利要求64所述的水性眼用组合物,其中所述密闭容器是带盖的LDPE瓶。

67. 一种水性眼用组合物,其包含式I的化合物和抗氧化剂体系,



其中在将所述组合物在密闭容器中储存至少6个月、至少12个月、至少18个月、至少24个月,或在所述组合物的商业上可接受的失效日期之前,存在于所述组合物中的式II的化合物的量不会增加超过200%,如通过HPLC所测量的



68. 根据权利要求67所述的水性眼用组合物,其中所述组合物在密闭容器中的储存是在所述组合物的商业上可接受的失效日期之前。

69. 根据权利要求67或权利要求68所述的水性眼用组合物,其中所述组合物在密闭容器中的储存是在约20-75°C范围内的温度下。

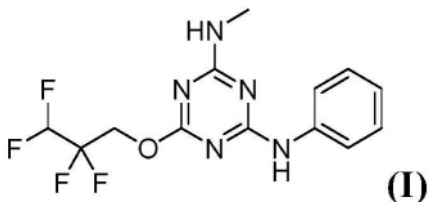
70. 根据权利要求67或权利要求68所述的水性眼用组合物,其中所述组合物在密闭容器中的储存是在具有约25-80%的相对湿度的气氛中。

71. 根据权利要求67或权利要求68所述的水性眼用组合物,其中所述在密闭容器中的储存是在25°C的温度下在具有60%的相对湿度的气氛中;或在40°C的温度下在具有75%的相对湿度的气氛中;或在25°C的温度下在具有40%的相对湿度的气氛中;或在40°C的温度下在具有25%的相对湿度的气氛中。

72. 根据权利要求71所述的眼用药物组合物,其中所述密闭容器是带盖的玻璃小瓶。

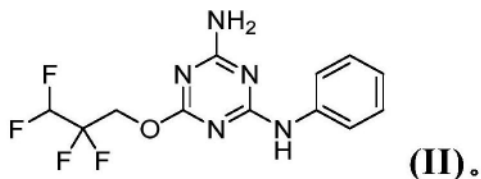
73. 根据权利要求71所述的眼用药物组合物,其中所述密闭容器是带盖的LDPE瓶。

74. 一种水性眼用组合物,其包含式I的化合物和抗氧化剂体系,



其中在将所述组合物在密闭容器中储存至少6个月、至少12个月、至少18个月、至少24个月,或在所述组合物的商业上可接受的失效日期之前,所述抗氧化剂体系的存在量足以将存在于所述组合物中的式II的化合物的量相对于式I的化合物的量维持在或低于

0.5%、优选在或低于0.2% (通过HPLC)



75. 根据权利要求74所述的水性眼用组合物,其中所述组合物在密闭容器中的储存是在所述组合物的商业上可接受的失效日期之前。

76. 根据权利要求74或权利要求75所述的水性眼用组合物,其中所述组合物在密闭容器中的储存是在约20-75°C范围内的温度下。

77. 根据权利要求74或权利要求75所述的水性眼用组合物,其中所述组合物在密闭容器中的储存是在具有约25-80%的相对湿度的气氛中。

78. 根据权利要求74或权利要求75所述的水性眼用组合物,其中所述在密闭容器中的储存是在25°C的温度下在具有60%的相对湿度的气氛中;或在40°C的温度下在具有75%的相对湿度的气氛中;或在25°C的温度下在具有40%的相对湿度的气氛中;或在40°C的温度下在具有25%的相对湿度的气氛中。

79. 根据权利要求78所述的眼用药物组合物,其中所述密闭容器是带盖的玻璃小瓶。

80. 根据权利要求78所述的眼用药物组合物,其中所述密闭容器是带盖的LDPE瓶。

81. 根据权利要求60、67或74中的任一项所述的眼用药物组合物,其中通过HPLC是通过HPLC面积%。

82. 根据权利要求60、67或74中的任一项所述的眼用药物组合物,其中通过HPLC是通过HPLC重量%。

眼用药物组合物

[0001] 相关申请的交叉引用

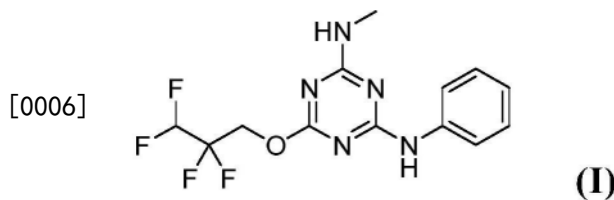
[0002] 本申请要求2019年12月5日提交的美国临时申请号62/944,074和2020年9月11日提交的美国临时申请号63/077,196的优先权。这些申请中的每一篇的公开内容通过引用整体并入本文。

技术领域

[0003] 本公开内容涉及眼用药物组合物。

[0004] 背景

[0005] 化合物N²-甲基-N⁴-苯基-6-(2,2,3,3-四氟丙氧基)-1,3,5-三嗪-2,4-二胺(式I的化合物)是囊性纤维化跨膜传导调节因子(CFTR)的活化剂并已经描述于例如W02017112951中。也参见,S.Lee,等人,J.Med.Chem.2017;60,3,1210-1218,其描述了式I的化合物的眼施用以增加小鼠的泪液量。W02017112951也描述了CFTR活化剂的施用可用于治疗干眼障碍。



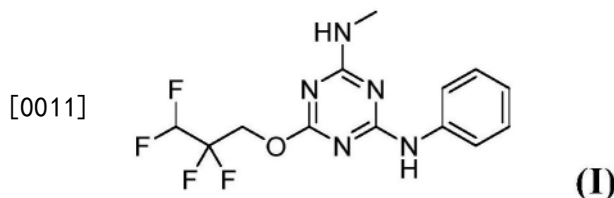
[0007] 需要开发活化囊性纤维化跨膜传导调节因子的合适药物制剂,其用于非全身治疗眼科疾病或障碍,包括干眼障碍。最特别地,需要适合眼施用的式I的化合物及其酸加成盐的储存稳定的眼用药物组合物。

发明内容

[0008] 本发明提供了式I的化合物及其药学上可接受的酸加成盐的储存稳定的眼用药物组合物。

[0009] 在某些方面,本发明提供了眼用药物组合物,其包含

[0010] (a) 式I的化合物或其药学上可接受的酸加成盐,



[0012] 其在所述组合物中的浓度有效治疗眼科疾病或病症,

[0013] (b) 水,

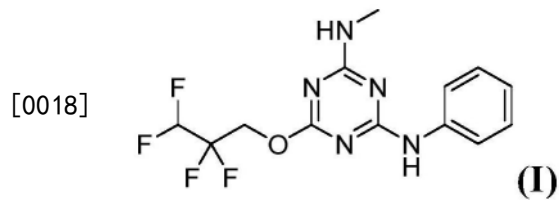
[0014] (c) 增溶剂,

[0015] (d) 共溶剂,和

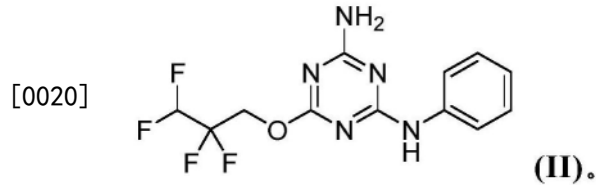
[0016] (e) 抗氧化剂体系。

[0017] 在其它方面,本发明提供了水性眼用组合物,在密闭容器中储存至少6个月、至少

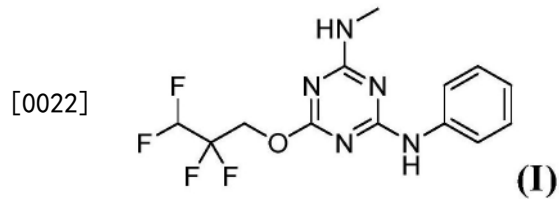
12个月、至少18个月、至少24个月之后,或在所述组合物的商业上可接受的失效日期之前,其包含式I的化合物:



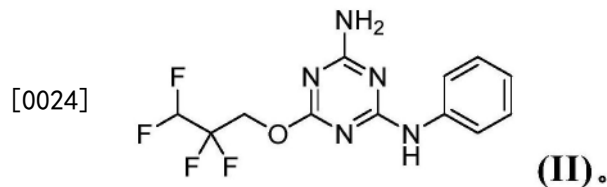
[0019] 和相对于式I的化合物的量不超过0.5%、优选不超过0.2% (通过HPLC) 的式II的化合物,



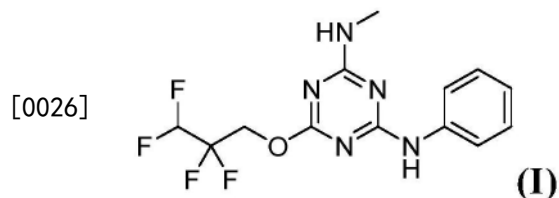
[0021] 在其它方面,本发明提供了水性眼用组合物,其包含式I的化合物和抗氧化剂体系:



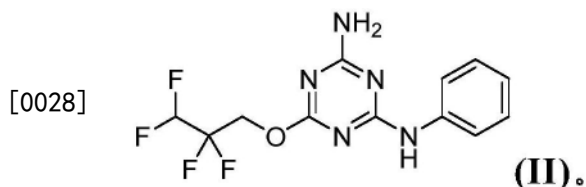
[0023] 其中在将所述组合物在密闭容器中储存至少6个月、至少12个月、至少18个月、至少24个月后,或在所述组合物的商业上可接受的失效日期之前,存在于所述组合物中的式II的化合物的量不会增加超过200%,如通过HPLC所测量的



[0025] 在再其它方面,本发明提供了水性眼用组合物,其包含式I的化合物和抗氧化剂体系,



[0027] 其中在将所述组合物在密闭容器中储存至少6个月、至少12个月、至少18个月、至少24个月后,或在所述组合物的商业上可接受的失效日期之前,所述抗氧化剂体系的存在量足以将存在于所述组合物中的式II的化合物的量相对于式I的化合物的量维持在或低于0.5%、优选在或低于0.2% (通过HPLC)



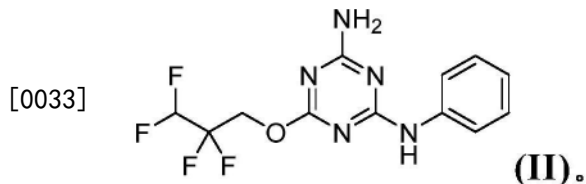
具体实施方式

[0029] 通过参考形成本公开内容的一部分的以下详细描述,可以理解本发明。本发明不限于本文描述和/或显示的具体方法、条件或参数,并且本文使用的术语仅用于通过示例描述特定实施方案的目的,且无意限制要求保护的发明。

[0030] 与本申请关联使用的科学和技术术语应当具有本领域普通技术人员通常理解的含义,除非在本文中另外定义。

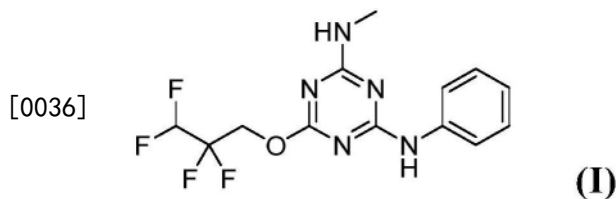
[0031] 式I的化合物是具有差水溶性(在水中 $<0.01\text{mg/mL}$)的高亲脂化合物。

[0032] 在开发用于眼施用的式I的化合物时,产生意外的降解杂质N²-苯基-6-(2,2,3,3-四氟丙氧基)-1,3,5-三嗪-2,4-二胺(式II的化合物):



[0034] 令人惊奇地,在式I的化合物的强制降解(forced degradation)研究期间不形成式II的化合物。相反,在储存期间形成式II的化合物。通过在本文所述的新型眼用溶液组合物中包含本文所述的“抗氧化剂体系”,减缓和/或消除式II的化合物的形成。

[0035] 在某些方面,本发明提供了眼用药物组合物,其包含式I的化合物或其药学上可接受的酸加成盐。在某些实施方案中,所述眼用药物组合物包含式I的化合物。在其它实施方案中,所述眼用药物组合物包含式I的化合物的药学上可接受的酸加成盐。



[0037] 本文所用的式I的化合物的药学上可接受的酸加成盐表示式I的化合物的酸加成盐。药学上可接受的酸加成盐是本领域技术人员已知的。式I化合物的这样的盐的例子描述于W02017112951。

[0038] 在某些方面,式I的化合物或其药学上可接受的酸加成盐以有效治疗眼科疾病或病症的浓度存在于所述组合物中。本文中使用的术语“眼科疾病或病症”表示眼的任何疾病或病症。

[0039] 本发明的组合物包含有效治疗眼科疾病或病症的浓度的式I的化合物。在这点上有效的式I的化合物的浓度将根据受试者的特征和状况以及眼科疾病或病症而变化。

[0040] 在某些实施方案中,所述眼科疾病或病症是干眼障碍。“干眼障碍”(或“干眼”)表示一组异质性障碍,它们具有泪液量减少和泪液高同渗容积摩尔浓度(hyperosmolarity)

的共同特征,这导致眼睛表面的炎症。干眼的症状包括眼睛不适和视觉障碍。眼睛不适可以包括眼睛中的刺痛、灼热或发痒的感觉;眼睛内部或周围的粘液;和眼睛发红。视觉障碍可以包括对光的敏感性;难以佩戴接触镜片;和夜间驾驶困难。干眼的征象包括角膜上皮细胞损伤。在某些实施方案中,所述干眼障碍是舍格伦综合征。

[0041] 在某些实施方案中,所述眼科疾病或病症是变应性结膜炎。

[0042] 在某些实施方案中,基于式I的化合物,式I的化合物或其药学上可接受的酸加成盐在本发明的组合物中的浓度是从约0.5% (w/v) 至约0.005% (w/v)。

[0043] 在其它实施方案中,基于式I的化合物,式I的化合物或其药学上可接受的酸加成盐在本发明的组合物中的浓度是从约0.2% (w/v) 至约0.01% (w/v)。

[0044] 在其它实施方案中,式I的化合物或其药学上可接受的酸加成盐在本发明的组合物中的浓度是从约0.1% (w/v) 至约0.005% (w/v)。

[0045] 在某些实施方案中,基于式I的化合物,式I的化合物或其药学上可接受的酸加成盐在本发明的组合物中的浓度是约0.034% (w/v)。

[0046] 在其它实施方案中,基于式I的化合物,式I的化合物或其药学上可接受的酸加成盐在本发明的组合物中的浓度是0.034% (w/v)。

[0047] 在某些实施方案中,基于式I的化合物,式I的化合物或其药学上可接受的酸加成盐在本发明的组合物中的浓度是约0.01% (w/v)。

[0048] 在其它实施方案中,基于式I的化合物,式I的化合物或其药学上可接受的酸加成盐在本发明的组合物中的浓度是0.01% (w/v)。

[0049] 在某些方面,本发明的眼用药物组合物包含水。在某些实施方案中,所述水是无菌水。

[0050] 在某些方面,本发明的眼用药物组合物包含增溶剂。增溶剂是辅助式I的化合物的溶解的赋形剂。

[0051] 在某些实施方案中,所述增溶剂是表面活性剂。

[0052] 在某些实施方案中,所述增溶剂是阴离子型表面活性剂。

[0053] 在其它实施方案中,所述增溶剂是阳离子型表面活性剂。

[0054] 在再其它实施方案中,所述增溶剂是非离子型表面活性剂。

[0055] 在某些实施方案中,所述增溶剂是聚氧乙烯脂肪酯、聚氧乙烯氢化蓖麻油、聚氧乙烯聚氧丙烯二醇、聚氧乙烯硬脂酸酯、聚氧乙烯羟基硬脂酸酯、泊洛沙姆或聚维酮。

[0056] 在某些实施方案中,所述增溶剂是聚(氧乙烯)脱水山梨糖醇单油酸酯、聚(氧乙烯)脱水山梨糖醇单硬脂酸酯、聚(氧乙烯)脱水山梨糖醇单棕榈酸酯、聚(氧乙烯)脱水山梨糖醇单月桂酸酯、聚(氧乙烯)脱水山梨糖醇三油酸酯或聚(氧乙烯)脱水山梨糖醇三硬脂酸酯。

[0057] 在某些实施方案中,所述增溶剂是聚氧乙烯氢化蓖麻油10、聚氧乙烯氢化蓖麻油35(即,聚氧乙烯35蓖麻油)、聚氧乙烯氢化蓖麻油40、聚氧乙烯氢化蓖麻油50或聚氧乙烯氢化蓖麻油60。

[0058] 在某些实施方案中,所述增溶剂是聚氧乙烯(160)聚氧丙烯(30)二醇、聚氧乙烯(42)聚氧丙烯(67)二醇、聚氧乙烯(54)聚氧丙烯(39)二醇、聚氧乙烯(196)聚氧丙烯(67)二醇或聚氧乙烯(20)聚氧丙烯(20)二醇。

- [0059] 在某些实施方案中,所述增溶剂是聚氧乙烯40硬脂酸酯、聚氧乙烯15羟基硬脂酸酯、聚维酮K30、聚维酮K90、泊洛沙姆407或泊洛沙姆188。
- [0060] 在某些实施方案中,所述增溶剂是聚氧乙烯40硬脂酸酯。
- [0061] 在其它实施方案中,所述增溶剂是聚氧乙烯35蓖麻油。
- [0062] 在某些实施方案中,在本发明的眼用药物组合物中增溶剂的量的范围为从约1% (w/v) 至约15% (w/v)。
- [0063] 在其它实施方案中,在本发明的眼用药物组合物中增溶剂的量的范围为从约4% (w/v) 至约8% (w/v)。
- [0064] 在某些方面,所述眼用药物组合物包含聚氧乙烯40硬脂酸酯。在某些实施方案中,所述眼用药物组合物包含约5% (w/v) 的聚氧乙烯40硬脂酸酯。在某些实施方案中,所述眼用药物组合物包含5% (w/v) 的聚氧乙烯40硬脂酸酯。
- [0065] 在某些实施方案中,所述眼用药物组合物包含约7% (w/v) 的聚氧乙烯40硬脂酸酯。在某些实施方案中,所述眼用药物组合物包含7% (w/v) 的聚氧乙烯40硬脂酸酯。
- [0066] 在某些方面,所述眼用药物组合物包含聚氧乙烯35蓖麻油。在某些实施方案中,所述眼用药物组合物包含约5% (w/v) 的聚氧乙烯35蓖麻油。在某些实施方案中,所述眼用药物组合物包含5% (w/v) 的聚氧乙烯35蓖麻油。
- [0067] 在某些实施方案中,所述眼用药物组合物包含约7% (w/v) 的聚氧乙烯35蓖麻油。在某些实施方案中,所述眼用药物组合物包含7% (w/v) 的聚氧乙烯35蓖麻油。
- [0068] 在某些方面,本发明的眼用药物组合物包含共溶剂。共溶剂是适合用于眼用组合物中的除水以外的溶剂。
- [0069] 在某些实施方案中,所述共溶剂是水溶性的有机溶剂。
- [0070] 在其它实施方案中,所述共溶剂是水可混溶的有机溶剂。
- [0071] 在其它实施方案中,所述共溶剂是聚乙二醇、丙二醇、甘油、乙醇、苯甲醇或其混合物。
- [0072] 在某些实施方案中,所述共溶剂是PEG-300、PEG-400、PEG-4000、PEG-8000或其混合物。
- [0073] 在某些实施方案中,所述共溶剂是PEG-400。
- [0074] 在其它实施方案中,所述共溶剂是丙二醇。
- [0075] 在某些实施方案中,所述共溶剂是PEG-400和丙二醇的混合物。
- [0076] 在某些实施方案中,在本发明的眼用药物组合物中的共溶剂的量的范围为从约0.5% (w/v) 至约10% (w/v)。
- [0077] 在某些实施方案中,在本发明的眼用药物组合物中的共溶剂的量的范围为从约1% (w/v) 至约3% (w/v)。
- [0078] 在某些方面,本发明的眼用药物组合物包含PEG,例如,PEG-400。在某些实施方案中,本发明的眼用药物组合物包含约1% (w/v) PEG-400。在其它实施方案中,本发明的眼用药物组合物包含1% (w/v) PEG-400。
- [0079] 在某些方面,本发明的眼用药物组合物包含丙二醇。在某些实施方案中,本发明的眼用药物组合物包含约1% (w/v) 丙二醇。在其它实施方案中,本发明的眼用药物组合物包含1% (w/v) 丙二醇。

[0080] 在某些实施方案中,本发明的眼用药物组合物包含约1% (w/v) PEG-400和约1% (w/v) 丙二醇。在其它实施方案中,本发明的眼用药物组合物包含1% (w/v) PEG-400和1% (w/v) 丙二醇。

[0081] 在某些方面,本发明的眼用药物组合物包含“抗氧化剂体系”。抗氧化剂体系是赋形剂或赋形剂组合,其减少和/或消除在储存后本发明的眼用组合物中式I的化合物的降解产物的形成。尽管不希望受限于任何特定的机理理论,本发明的抗氧化剂体系减少和/或消除本发明的眼用组合物中式I的化合物的氧化降解产物的形成。N-脱甲基化是氧化降解过程的一个例子。

[0082] 在某些实施方案中,所述抗氧化剂体系包含亚硫酸氢钠、焦亚硫酸钠、硫代硫酸钠或其水合物、亚硫酸钠、硫酸钠、抗坏血酸棕榈酸酯、乙二胺四乙酸(EDTA)或其盐、或柠檬酸或其盐、抗坏血酸或其盐、或这些化合物的组合。

[0083] 在某些实施方案中,所述抗氧化剂体系包含EDTA二钠或其水合物,诸如、例如,EDTA二钠二水合物。

[0084] 在其它实施方案中,所述抗氧化剂体系包含硫代硫酸钠五水合物。

[0085] 在其它实施方案中,所述抗氧化剂体系包含抗坏血酸棕榈酸酯。

[0086] 在某些实施方案中,所述抗氧化剂体系包含EDTA二钠或其水合物和硫代硫酸钠五水合物的组合。

[0087] 在其它实施方案中,所述抗氧化剂体系包含EDTA二钠或其水合物和抗坏血酸棕榈酸酯的组合。

[0088] 在某些实施方案中,在本发明的眼用药物组合物中的抗氧化剂体系的量的范围为从约0.01% (w/v) 至约0.6% (w/v)。

[0089] 在某些实施方案中,在本发明的眼用药物组合物中的抗氧化剂体系的量的范围为从约0.05% (w/v) 至约0.5% (w/v)。

[0090] 在某些实施方案中,在本发明的眼用药物组合物中的抗氧化剂体系包含约0.01% (w/v) 至约0.40% (w/v) EDTA二钠或其水合物。

[0091] 在某些实施方案中,在本发明的眼用药物组合物中的抗氧化剂体系包含约0.05% (w/v) 至约0.20% (w/v) EDTA二钠或其水合物。

[0092] 在某些实施方案中,在本发明的眼用药物组合物中的抗氧化剂体系包含约0.10% (w/v) EDTA二钠或其水合物。

[0093] 在某些实施方案中,在本发明的眼用药物组合物中的抗氧化剂体系包含0.10% (w/v) EDTA二钠或其水合物。

[0094] 在某些实施方案中,在本发明的眼用药物组合物中的抗氧化剂体系包含约0.01% (w/v) 至约0.40% (w/v) 硫代硫酸钠五水合物。

[0095] 在某些实施方案中,在本发明的眼用药物组合物中的抗氧化剂体系包含约0.05% (w/v) 至约0.25% (w/v) 硫代硫酸钠五水合物。

[0096] 在某些实施方案中,在本发明的眼用药物组合物中的抗氧化剂体系包含约0.20% (w/v) 硫代硫酸钠五水合物。

[0097] 在某些实施方案中,在本发明的眼用药物组合物中的抗氧化剂体系包含0.20% (w/v) 硫代硫酸钠五水合物。

- [0098] 在某些实施方案中,在本发明的眼用药物组合物中的抗氧化剂体系包含约0.01% (w/v) 至约0.10% (w/v) 抗坏血酸棕榈酸酯。
- [0099] 在某些实施方案中,在本发明的眼用药物组合物中的抗氧化剂体系包含约0.01% (w/v) 至约0.04% (w/v) 抗坏血酸棕榈酸酯。
- [0100] 在某些实施方案中,在本发明的眼用药物组合物中的抗氧化剂体系包含约0.02% (w/v) 抗坏血酸棕榈酸酯。
- [0101] 在某些实施方案中,在本发明的眼用药物组合物中的抗氧化剂体系包含0.02% (w/v) 抗坏血酸棕榈酸酯。
- [0102] 在某些实施方案中,在本发明的眼用药物组合物中的抗氧化剂体系包含约0.01% (w/v) 至约0.40% (w/v) EDTA二钠或其水合物和约0.01% (w/v) 至约0.40% (w/v) 硫代硫酸钠五水合物。
- [0103] 在某些实施方案中,在本发明的眼用药物组合物中的抗氧化剂体系包含约0.05% (w/v) 至约0.20% (w/v) EDTA二钠或其水合物和约0.05% (w/v) 至约0.25% (w/v) 硫代硫酸钠五水合物。
- [0104] 在某些实施方案中,在本发明的眼用药物组合物中的抗氧化剂体系包含约0.10% (w/v) EDTA二钠或其水合物和约0.20% (w/v) 硫代硫酸钠五水合物。
- [0105] 在某些实施方案中,在本发明的眼用药物组合物中的抗氧化剂体系包含0.10% (w/v) EDTA二钠或其水合物和0.20% (w/v) 硫代硫酸钠五水合物。
- [0106] 在某些实施方案中,在本发明的眼用药物组合物中的抗氧化剂体系包含约0.01% (w/v) 至约0.40% (w/v) EDTA二钠或其水合物和约0.01% (w/v) 至约0.10% (w/v) 抗坏血酸棕榈酸酯。
- [0107] 在某些实施方案中,在本发明的眼用药物组合物中的抗氧化剂体系包含约0.05% (w/v) 至约0.20% (w/v) EDTA二钠或其水合物和约0.01% (w/v) 至约0.04% (w/v) 抗坏血酸棕榈酸酯。
- [0108] 在某些实施方案中,在本发明的眼用药物组合物中的抗氧化剂体系包含约0.10% (w/v) EDTA二钠或其水合物和约0.02% (w/v) 抗坏血酸棕榈酸酯。
- [0109] 在某些实施方案中,在本发明的眼用药物组合物中的抗氧化剂体系包含0.10% (w/v) EDTA二钠或其水合物和0.02% (w/v) 抗坏血酸棕榈酸酯。
- [0110] 在某些方面,本发明的眼用药物组合物进一步包含张度剂(tonicity agent)。张度剂是调节眼用组合物的同渗质量摩尔浓度的赋形剂。
- [0111] 在某些实施方案中,所述张度剂是氯化钠、氯化钾、右旋糖、甘露醇或甘油。
- [0112] 在某些实施方案中,所述张度剂是氯化钠。
- [0113] 在本发明的眼用组合物中的张度剂的量将是足以将组合物的同渗质量摩尔浓度调节至从约200mOsm/kg至约600mOsm/kg的范围内的同渗质量摩尔浓度的量。根据美国药典(USP) <785>测量同渗质量摩尔浓度。
- [0114] 在某些实施方案中,在本发明的眼用组合物中的张度剂的量将是足以使所述组合物的同渗质量摩尔浓度落在从约250mOsm/kg至约350mOsm/kg的范围内的量。
- [0115] 在其它实施方案中,在本发明的眼用组合物中的张度剂的量将是足以将所述组合物的同渗质量摩尔浓度从约280mOsm/kg调至约320mOsm/kg的量。

[0116] 在某些实施方案中,存在于本发明的眼用组合物中的张度剂的量是从约0.01% (w/v) 至约0.5% (w/v) 的量。

[0117] 在某些方面,本发明的眼用药物组合物进一步包含粘度剂(viscosity agent)。粘度剂是增加所述组合物的粘度的赋形剂。

[0118] 在某些实施方案中,所述粘度剂是羟乙基纤维素(HEC)、羟丙基甲基纤维素(HPMC)(5cps、4000cps、15000cps);羟丙甲纤维素、甲基纤维素、羧甲基纤维素(CMC)钠(即,CMC钠;例如,Ceko1 150)、聚乙烯醇(PVA)、聚乙烯基吡咯烷酮(PVP;或聚维酮)、聚维酮K30、聚维酮K90、卡波姆940、卡波姆974P、卡波姆980、聚维酮K30、聚维酮K90、结冷胶或黄原胶。

[0119] 在某些实施方案中,所述粘度剂是羧甲基纤维素(CMC)钠。

[0120] 在某些实施方案中,存在于本发明的眼用组合物中的粘度剂的量是足以将所述组合物的粘度从约2cP调至约60cP的量。使用旋转流变仪/粘度计(例如,Brookfield粘度计,型号:LVDV-E,具有轮轴和增强型UL适配器组件,具有水套)测量粘度;在测量期间将样品温度维持在 $25.0 \pm 0.1^\circ\text{C}$ 。

[0121] 在其它实施方案中,所述粘度剂以约0.05% (w/v) 至约0.5% (w/v) 的量存在于本发明的眼用组合物中。

[0122] 在某些方面,本发明的眼用药物组合物进一步包含缓冲体系。缓冲体系是缓冲所述组合物的pH的赋形剂或赋形剂的组合。缓冲体系包含酸及其共轭碱。

[0123] 在某些实施方案中,所述缓冲体系是磷酸盐缓冲剂、柠檬酸盐缓冲剂、乙酸盐缓冲剂或硼酸盐缓冲剂。

[0124] 在某些实施方案中,所述缓冲体系是磷酸盐缓冲剂。

[0125] 在其中所述缓冲体系是磷酸盐缓冲剂的某些实施方案中,所述缓冲体系包含磷酸二氢钠(sodium dihydrogen phosphate)(也被称作磷酸二氢钠(monosodium phosphate)或磷酸二氢钠(sodium phosphate monobasic))和磷酸氢二钠(disodium phosphate)(也被称作磷酸氢二钠(sodium hydrogen phosphate)或磷酸氢二钠(sodium phosphate dibasic))。

[0126] 在某些实施方案中,所述缓冲体系是柠檬酸盐缓冲剂。

[0127] 在其中所述缓冲体系是柠檬酸盐缓冲剂的某些实施方案中,所述缓冲体系包含柠檬酸钠和柠檬酸。

[0128] 在某些实施方案中,所述缓冲体系是乙酸盐缓冲剂。

[0129] 在其中所述缓冲体系是乙酸盐缓冲剂的某些实施方案中,所述缓冲体系包含乙酸钠和乙酸。

[0130] 在其它实施方案中,所述缓冲体系是硼酸盐缓冲剂。

[0131] 在其中所述缓冲体系是硼酸盐缓冲剂的某些实施方案中,所述缓冲体系包含硼酸钠和硼酸。

[0132] 在某些实施方案中,所述缓冲体系以从约0.01% (w/v) 至约0.5% (w/v) 的量存在于本发明的眼用组合物中。

[0133] 在某些实施方案中,本发明的眼用药物组合物的pH是在约4.0至约8.0范围内。根据美国药典(USP) <791>测量pH。在 $25 \pm 2^\circ\text{C}$ 进行测量。

[0134] 在其它实施方案中,本发明的眼用药物组合物的pH是在约6.0至约8.0范围内。

[0135] 在其它实施方案中,本发明的眼用药物组合物的pH是在约6.5至约7.5范围内。

[0136] 在其它实施方案中,本发明的眼用药物组合物的pH是在约6.8至约7.4范围内。

[0137] 在某些实施方案中,本发明的眼用药物组合物可以进一步包含抗微生物剂。抗微生物剂是抑制所述眼用药物组合物中的微生物生长的赋形剂。

[0138] 在某些实施方案中,所述抗微生物剂是苯扎氯铵(BAK)、三氯叔丁醇、苄索氯铵、硝酸苯汞、醋酸苯汞或硫柳汞(thimerisol)。

[0139] 在某些方面,相对于式I的化合物的量,本发明的眼用药物组合物含有不超过0.5%(通过HPLC)的任何单一杂质。

[0140] 本文中使用的短语“通过HPLC”是指使用高效液相色谱法确定列举的量。

[0141] 在某些实施方案中,“通过HPLC”是指“通过HPLC面积%”。在这些实施方案中,将对应于HPLC色谱图中所讨论的分析物的响应曲线下面积(其中使用监测264nm波长的紫外检测器生成HPLC色谱图)与对应于式I的化合物的响应曲线下面积进行对比。在这些实施方案中,在检测器对目标分析物的响应随样品中分析物的浓度线性变化的条件下获得HPLC色谱图。此外,在杂质峰彼此分离以及与式I的化合物的峰分离的条件下获得HPLC色谱图。

[0142] 例如,在如上所述通过HPLC分析样品后,当任何单一杂质的峰下面积不大于式I的化合物的峰下面积的0.2%时,相对于式I的化合物的量,组合物含有不超过0.2%(通过HPLC面积%)的任何单一杂质。

[0143] 在其它实施方案中,“通过HPLC”是指“通过HPLC重量%”。在这些实施方案中,将对应于HPLC色谱中所讨论的分析物的响应曲线下面积与从含有已知重量的式I的化合物的标准品产生的HPLC色谱图中的式I的化合物的响应曲线下面积进行对比。在相同条件下获得分析物样品和标准样品的HPLC色谱图(例如,使用监测264nm波长的紫外检测器生成HPLC色谱图)。此外,在这些实施方案中,在检测器对目标分析物的响应随样品中分析物的浓度线性变化的条件下获得HPLC色谱图。此外,在杂质峰彼此分离以及与式I的化合物的峰分离的条件下获得HPLC色谱图。

[0144] 例如,在如上所述通过HPLC分析样品后,当样品中任何单一杂质的重量不大于式I的化合物的量的0.2重量%时,相对于式I的化合物的量,组合物含有不超过0.2%(通过HPLC重量%)的任何单一杂质。

[0145] 本文中使用的术语“杂质”表示存在于所述组合物中并且是(或可能是)式I的化合物的降解产物的化合物。

[0146] 在某些实施方案中,相对于式I的化合物的量,本发明的眼用药物组合物含有不超过0.5%(通过HPLC)的任何单一杂质。

[0147] 在某些实施方案中,相对于式I的化合物的量,本发明的眼用药物组合物含有不超过0.4%(通过HPLC)的任何单一杂质。

[0148] 在某些实施方案中,相对于式I的化合物的量,本发明的眼用药物组合物含有不超过0.3%(通过HPLC)的任何单一杂质。

[0149] 在某些实施方案中,相对于式I的化合物的量,本发明的眼用药物组合物含有不超过0.2%(通过HPLC)的任何单一杂质。

[0150] 在某些实施方案中,相对于式I的化合物的量,本发明的眼用药物组合物含有不超过0.1%(通过HPLC)的任何单一杂质。

[0151] 在其它方面,在密闭容器中储存至少6个月、至少12个月、至少18个月、至少24个月之后,或在所述组合物的商业上可接受的失效日期之前,相对于式I的化合物的量,本发明的眼用药物组合物含有不超过0.5% (通过HPLC) 的任何单一杂质。

[0152] 在其它方面,在密闭容器中储存至少6个月、至少12个月、至少18个月、至少24个月之后,或在所述组合物的商业上可接受的失效日期之前,相对于式I的化合物的量,本发明的眼用药物组合物含有不超过0.4% (通过HPLC) 的任何单一杂质。

[0153] 在其它方面,在密闭容器中储存至少6个月、至少12个月、至少18个月、至少24个月之后,或在所述组合物的商业上可接受的失效日期之前,相对于式I的化合物的量,本发明的眼用药物组合物含有不超过0.3% (通过HPLC) 的任何单一杂质。

[0154] 在其它方面,在密闭容器中储存至少6个月、至少12个月、至少18个月、至少24个月之后,或在所述组合物的商业上可接受的失效日期之前,相对于式I的化合物的量,本发明的眼用药物组合物含有不超过0.2% (通过HPLC) 的任何单一杂质。

[0155] 在其它方面,在密闭容器中储存至少6个月、至少12个月、至少18个月、至少24个月之后,或在所述组合物的商业上可接受的失效日期之前,相对于式I的化合物的量,本发明的眼用药物组合物含有不超过0.1% (通过HPLC) 的任何单一杂质。

[0156] 在本文所述的本发明的某些实施方案中,“在密闭容器中储存”表示在带盖的玻璃小瓶(vial)中储存。在本文所述的本发明的其它实施方案中,“在密闭容器中储存”表示在具有Flurotec包被的丁基橡胶塞和铝密封件的USP 1型玻璃小瓶中储存。

[0157] 在本文所述的本发明的某些实施方案中,“在密闭容器中储存”表示在带盖的低密度聚乙烯(LDPE)瓶中储存。在本文所述的本发明的其它实施方案中,“在密闭容器中储存”表示在具有HDPE盖的LDPE瓶中储存。

[0158] 如本文中使用的,关于药物成品剂型的制造批次的术语“失效日期”表示特定时间段的末尾,在所述特定时间段中监管机构已确信从所述批次分配的产品可以预期在指定的储存条件下保持足够稳定(即保持足够的强度、质量和纯度)以待调剂,使得可以与从所述批次中分配的产品一起传达失效日期。

[0159] 本文中使用的术语“商业上可接受的失效日期”表示这样的失效日期:其持续时间足够长以促进药物制造的有效分布,通常是等于或大于6至12个月的时间段,并且,更优选等于或大于18至24个月的阶段。用于确定稳定性和使监管机构确信药物的最终剂型在失效日期之前将保持足够稳定的方法是本领域已知的。

[0160] 在某些实施方案中,所述组合物在密闭容器中的储存是在约20-75°C范围内的温度下。

[0161] 在其它实施方案中,在密闭容器中的储存是在约2-8°C范围内的温度下。

[0162] 在其它实施方案中,在密闭容器中的储存是在约5-50°C范围内的温度下。

[0163] 在再其它实施方案中,在密闭容器中的储存是在约15-50°C范围内的温度下。

[0164] 在其它实施方案中所述组合物在密闭容器中的储存是在具有约25-80%的相对湿度的气氛中。

[0165] 在其它实施方案中,在密闭容器中的储存是在25°C的温度下在具有60%的相对湿度的气氛中;或在40°C的温度下在具有75%的相对湿度的气氛中;或在25°C的温度下在具有40%的相对湿度的气氛中;或在40°C的温度下在具有25%的相对湿度的气氛中。

[0166] 在其它实施方案中,在储存在密闭容器中在约20-75℃范围内的温度下储存至少6个月、至少12个月、至少18个月、至少24个月之后,或在所述组合物的商业上可接受的失效日期之前,相对于式I的化合物的量,本发明的眼用药物组合物含有不超过0.5%、不超过0.4%、不超过0.3%、不超过0.2%或不超过0.1% (通过HPLC) 的任何单一杂质。

[0167] 在其它实施方案中,在储存在密闭容器中在约20-75℃范围内的温度下在具有约25-80%的相对湿度的气氛中储存至少6个月、至少12个月、至少18个月、至少24个月之后,或在所述组合物的商业上可接受的失效日期之前,相对于式I的化合物的量,本发明的眼用药物组合物含有不超过0.5%、不超过0.4%、不超过0.3%、不超过0.2%或不超过0.1% (通过HPLC) 的任何单一杂质。

[0168] 在其它实施方案中,在储存在密闭容器中在25℃的温度下在具有60%的相对湿度的气氛中储存至少6个月、至少12个月、至少18个月、至少24个月之后,或在所述组合物的商业上可接受的失效日期之前,相对于式I的化合物的量,本发明的眼用药物组合物含有不超过0.5%、不超过0.4%、不超过0.3%、不超过0.2%或不超过0.1% (通过HPLC) 的任何单一杂质。

[0169] 在其它实施方案中,在储存在密闭玻璃小瓶中在25℃的温度下在具有60%的相对湿度的气氛中储存至少6个月、至少12个月、至少18个月、至少24个月之后,或在所述组合物的商业上可接受的失效日期之前,相对于式I的化合物的量,本发明的眼用药物组合物含有不超过0.5%、不超过0.4%、不超过0.3%、不超过0.2%或不超过0.1% (通过HPLC) 的任何单一杂质。

[0170] 在其它实施方案中,在储存在密闭容器中在40℃的温度下在具有75%的相对湿度的气氛中储存至少6个月、至少12个月、至少18个月、至少24个月之后,或在所述组合物的商业上可接受的失效日期之前,相对于式I的化合物的量,本发明的眼用药物组合物含有不超过0.5%、不超过0.4%、不超过0.3%、不超过0.2%或不超过0.1% (通过HPLC) 的任何单一杂质。

[0171] 在其它实施方案中,在储存在密闭玻璃小瓶中在40℃的温度下在具有75%的相对湿度的气氛中储存至少6个月、至少12个月、至少18个月、至少24个月之后,或在所述组合物的商业上可接受的失效日期之前,相对于式I的化合物的量,本发明的眼用药物组合物含有不超过0.5%、不超过0.4%、不超过0.3%、不超过0.2%或不超过0.1% (通过HPLC) 的任何单一杂质。

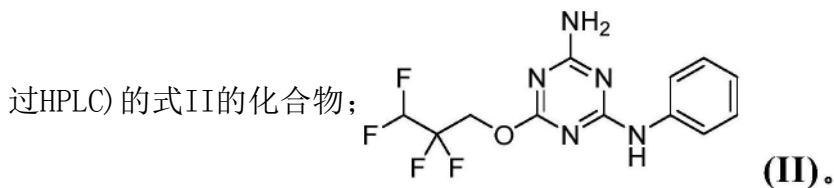
[0172] 在其它实施方案中,在储存在密闭容器中在25℃的温度下在具有40%的相对湿度的气氛中储存至少6个月、至少12个月、至少18个月、至少24个月之后,或在所述组合物的商业上可接受的失效日期之前,相对于式I的化合物的量,本发明的眼用药物组合物含有不超过0.5%、不超过0.4%、不超过0.3%、不超过0.2%或不超过0.1% (通过HPLC) 的任何单一杂质。

[0173] 在其它实施方案中,在储存在密闭LDPE瓶中在25℃的温度下在具有40%的相对湿度的气氛中储存至少6个月、至少12个月、至少18个月、至少24个月之后,或在所述组合物的商业上可接受的失效日期之前,相对于式I的化合物的量,本发明的眼用药物组合物含有不超过0.5%、不超过0.4%、不超过0.3%、不超过0.2%或不超过0.1% (通过HPLC) 的任何单一杂质。

[0174] 在其它实施方案中,在储存在密闭容器中在40°C的温度下在具有25%的相对湿度的气氛中储存至少6个月、至少12个月、至少18个月、至少24个月之后,或在所述组合物的商业上可接受的失效日期之前,相对于式I的化合物的量,本发明的眼用药物组合物含有不超过0.5%、不超过0.4%、不超过0.3%、不超过0.2%或不超过0.1% (通过HPLC) 的任何单一杂质。

[0175] 在其它实施方案中,在储存在密闭LDPE瓶中在40°C的温度下在具有25%的相对湿度的气氛中储存至少6个月、至少12个月、至少18个月、至少24个月之后,或在所述组合物的商业上可接受的失效日期之前,相对于式I的化合物的量,本发明的眼用药物组合物含有不超过0.5%、不超过0.4%、不超过0.3%、不超过0.2%或不超过0.1% (通过HPLC) 的任何单一杂质。

[0176] 在某些方面,相对于式I的化合物的量,本发明的眼用组合物含有不超过0.5% (通



[0177] 在某些实施方案中,相对于式I的化合物的量,本发明的眼用组合物含有不超过0.4% (通过HPLC) 的式II的化合物。

[0178] 在某些实施方案中,相对于式I的化合物的量,本发明的眼用组合物含有不超过0.3% (通过HPLC) 的式II的化合物。

[0179] 在某些实施方案中,相对于式I的化合物的量,本发明的眼用组合物含有不超过0.2% (通过HPLC) 的式II的化合物。

[0180] 在某些实施方案中,相对于式I的化合物的量,本发明的眼用组合物含有不超过0.1% (通过HPLC) 的式II的化合物。

[0181] 在某些实施方案中,在密闭容器中储存至少6个月、至少12个月、至少18个月、至少24个月之后,或在所述组合物的商业上可接受的失效日期之前,相对于式I的化合物的量,本发明的眼用药物组合物含有不超过0.5% (通过HPLC) 的式II的化合物。

[0182] 在某些实施方案中,在密闭容器中储存至少6个月、至少12个月、至少18个月、至少24个月之后,或在所述组合物的商业上可接受的失效日期之前,相对于式I的化合物的量,本发明的眼用药物组合物含有不超过0.4% (通过HPLC) 的式II的化合物。

[0183] 在某些实施方案中,在密闭容器中储存至少6个月、至少12个月、至少18个月、至少24个月之后,或在所述组合物的商业上可接受的失效日期之前,相对于式I的化合物的量,本发明的眼用药物组合物含有不超过0.3% (通过HPLC) 的式II的化合物。

[0184] 在某些实施方案中,在密闭容器中储存至少6个月、至少12个月、至少18个月、至少24个月之后,或在所述组合物的商业上可接受的失效日期之前,相对于式I的化合物的量,本发明的眼用药物组合物含有不超过0.2% (通过HPLC) 的式II的化合物。

[0185] 在某些实施方案中,在密闭容器中储存至少6个月、至少12个月、至少18个月、至少24个月之后,或在所述组合物的商业上可接受的失效日期之前,相对于式I的化合物的量,本发明的眼用药物组合物含有不超过0.1% (通过HPLC) 的式II的化合物。

[0186] 在某些实施方案中,在密闭容器中的储存是在约20-75°C范围内的温度下。

[0187] 在其它实施方案中,在密闭容器中的储存是在约15-50℃范围内的温度下。

[0188] 在再其它实施方案中,在密闭容器中的储存是在约5-50℃范围内的温度下。

[0189] 在其它实施方案中,在密闭容器中的储存是在具有约25-80%的相对湿度的气氛中。

[0190] 在其它实施方案中,在密闭容器中的储存是在25℃的温度下在具有60%的相对湿度的气氛中;或在40℃的温度下在具有75%的相对湿度的气氛中;或在25℃的温度下在具有40%的相对湿度的气氛中;或在40℃的温度下在具有25%的相对湿度的气氛中。

[0191] 在某些实施方案中,所述密闭容器是带盖的玻璃小瓶。

[0192] 在其它实施方案中,所述密闭容器是带盖的LDPE瓶。

[0193] 在其它实施方案中,在储存在密闭容器中在约20-75℃范围内的温度下储存至少6个月、至少12个月、至少18个月、至少24个月之后,或在所述组合物的商业上可接受的失效日期之前,相对于式I的化合物的量,本发明的眼用药物组合物含有不超过0.5%、不超过0.4%、不超过0.3%、不超过0.2%或不超过0.1% (通过HPLC) 的式II的化合物。

[0194] 在其它实施方案中,在储存在密闭容器中在约20-75℃范围内的温度下在具有约25-80%的相对湿度的气氛中储存至少6个月、至少12个月、至少18个月、至少24个月之后,或在所述组合物的商业上可接受的失效日期之前,相对于式I的化合物的量,本发明的眼用药物组合物含有不超过0.5%、不超过0.4%、不超过0.3%、不超过0.2%或不超过0.1% (通过HPLC) 的式II的化合物。

[0195] 在其它实施方案中,在储存在密闭容器中在25℃的温度下在具有60%的相对湿度的气氛中储存至少6个月、至少12个月、至少18个月、至少24个月之后,或在所述组合物的商业上可接受的失效日期之前,相对于式I的化合物的量,本发明的眼用药物组合物含有不超过0.5%、不超过0.4%、不超过0.3%、不超过0.2%或不超过0.1% (通过HPLC) 的式II的化合物。

[0196] 在其它实施方案中,在储存在密闭玻璃小瓶中在25℃的温度下在具有60%的相对湿度的气氛中储存至少6个月、至少12个月、至少18个月、至少24个月之后,或在所述组合物的商业上可接受的失效日期之前,相对于式I的化合物的量,本发明的眼用药物组合物含有不超过0.5%、不超过0.4%、不超过0.3%、不超过0.2%或不超过0.1% (通过HPLC) 的式II的化合物。

[0197] 在其它实施方案中,在储存在密闭容器中在40℃的温度下在具有75%的相对湿度的气氛中储存至少6个月、至少12个月、至少18个月、至少24个月之后,或在所述组合物的商业上可接受的失效日期之前,相对于式I的化合物的量,本发明的眼用药物组合物含有不超过0.5%、不超过0.4%、不超过0.3%、不超过0.2%或不超过0.1% (通过HPLC) 的式II的化合物。

[0198] 在其它实施方案中,在储存在密闭玻璃小瓶中在40℃的温度下在具有75%的相对湿度的气氛中储存至少6个月、至少12个月、至少18个月、至少24个月之后,或在所述组合物的商业上可接受的失效日期之前,相对于式I的化合物的量,本发明的眼用药物组合物含有不超过0.5%、不超过0.4%、不超过0.3%、不超过0.2%或不超过0.1% (通过HPLC) 的式II的化合物。

[0199] 在其它实施方案中,在储存在密闭容器中在25℃的温度下在具有40%的相对湿度

的气氛中储存至少6个月、至少12个月、至少18个月、至少24个月之后,或在所述组合物的商业上可接受的失效日期之前,相对于式I的化合物的量,本发明的眼用药物组合物含有不超过0.5%、不超过0.4%、不超过0.3%、不超过0.2%或不超过0.1% (通过HPLC) 的式II的化合物。

[0200] 在其它实施方案中,在储存在密闭LDPE瓶中在25°C的温度下在具有40%的相对湿度的气氛中储存至少6个月、至少12个月、至少18个月、至少24个月之后,或在所述组合物的商业上可接受的失效日期之前,相对于式I的化合物的量,本发明的眼用药物组合物含有不超过0.5%、不超过0.4%、不超过0.3%、不超过0.2%或不超过0.1% (通过HPLC) 的式II的化合物。

[0201] 在其它实施方案中,在储存在密闭容器中在40°C的温度下在具有25%的相对湿度的气氛中储存至少6个月、至少12个月、至少18个月、至少24个月之后,或在所述组合物的商业上可接受的失效日期之前,相对于式I的化合物的量,本发明的眼用药物组合物含有不超过0.5%、不超过0.4%、不超过0.3%、不超过0.2%或不超过0.1% (通过HPLC) 的式II的化合物。

[0202] 在其它实施方案中,在储存在密闭LDPE瓶中在40°C的温度下在具有25%的相对湿度的气氛中储存至少6个月、至少12个月、至少18个月、至少24个月之后,或在所述组合物的商业上可接受的失效日期之前,相对于式I的化合物的量,本发明的眼用药物组合物含有不超过0.5%、不超过0.4%、不超过0.3%、不超过0.2%或不超过0.1% (通过HPLC) 的式II的化合物。

[0203] 在其它方面,相对于式I的化合物的量,本发明的眼用组合物含有不超过2.0% (通过HPLC) 的总杂质。在如前所述通过HPLC分析样品后,当杂质的峰下面积的总和不大于式I的化合物的峰下面积的2.0%时,相对于式I的化合物的量,组合物含有不超过2.0% (通过HPLC) 的总杂质。

[0204] 在其它方面,相对于式I的化合物的量,本发明的眼用组合物含有不超过1.5% (通过HPLC) 的总杂质。

[0205] 在其它方面,相对于式I的化合物的量,本发明的眼用组合物含有不超过1.0% (通过HPLC) 的总杂质。

[0206] 在其它方面,相对于式I的化合物的量,本发明的眼用组合物含有不超过0.5% (通过HPLC) 的总杂质。

[0207] 在某些实施方案中,在密闭容器中储存至少6个月、至少12个月、至少18个月、至少24个月之后,或在所述组合物的商业上可接受的失效日期之前,相对于式I的化合物的量,本发明的眼用组合物含有不超过2.0% (通过HPLC) 的总杂质。

[0208] 在某些实施方案中,在密闭容器中储存至少6个月、至少12个月、至少18个月、至少24个月之后,或在所述组合物的商业上可接受的失效日期之前,相对于式I的化合物的量,本发明的眼用组合物含有不超过1.5% (通过HPLC) 的总杂质。

[0209] 在某些实施方案中,在密闭容器中储存至少6个月、至少12个月、至少18个月、至少24个月之后,或在所述组合物的商业上可接受的失效日期之前,相对于式I的化合物的量,本发明的眼用组合物含有不超过1.0% (通过HPLC) 的总杂质。

[0210] 在某些实施方案中,在密闭容器中储存至少6个月、至少12个月、至少18个月、至少

24个月之后,或在所述组合物的商业上可接受的失效日期之前,相对于式I的化合物的量,本发明的眼用组合物含有不超过0.5% (通过HPLC) 的总杂质。

[0211] 在某些实施方案中,在密闭容器中的储存是在约20-75°C范围内的温度下。

[0212] 在其它实施方案中,在密闭容器中的储存是在约2-8°C范围内的温度下。

[0213] 在其它实施方案中,在密闭容器中的储存是在约5-50°C范围内的温度下。

[0214] 在再其它实施方案中,在密闭容器中的储存是在约15-50°C范围内的温度下。

[0215] 在其它实施方案中,在密闭容器中的储存是在具有约25-80%的相对湿度的气氛中。

[0216] 在其它实施方案中,在密闭容器中的储存是在25°C的温度下在具有60%的相对湿度的气氛中;或在40°C的温度下在具有75%的相对湿度的气氛中;或在25°C的温度下在具有40%的相对湿度的气氛中;或在40°C的温度下在具有25%的相对湿度的气氛中。

[0217] 在某些实施方案中,所述密闭容器是带盖的玻璃小瓶。

[0218] 在其它实施方案中,所述密闭容器是带盖的LDPE瓶。

[0219] 在其它实施方案中,在储存在密闭容器中在约20-75°C范围内的温度下储存至少6个月、至少12个月、至少18个月、至少24个月之后,或在所述组合物的商业上可接受的失效日期之前,相对于式I的化合物的量,本发明的眼用组合物含有不超过2.0%、不超过1.5%、不超过1.0%或不超过0.5% (通过HPLC) 的总杂质。

[0220] 在其它实施方案中,在储存在密闭容器中在约20-75°C范围内的温度下在具有约25-80%的相对湿度的气氛中储存至少6个月、至少12个月、至少18个月、至少24个月之后,或在所述组合物的商业上可接受的失效日期之前,相对于式I的化合物的量,本发明的眼用组合物含有不超过2.0%、不超过1.5%、不超过1.0%或不超过0.5% (通过HPLC) 的总杂质。

[0221] 在其它实施方案中,在储存在密闭容器中在25°C的温度下在具有60%的相对湿度的气氛中储存至少6个月、至少12个月、至少18个月、至少24个月之后,或在所述组合物的商业上可接受的失效日期之前,相对于式I的化合物的量,本发明的眼用组合物含有不超过2.0%、不超过1.5%、不超过1.0%或不超过0.5% (通过HPLC) 的总杂质。

[0222] 在其它实施方案中,在储存在密闭玻璃小瓶中在25°C的温度下在具有60%的相对湿度的气氛中储存至少6个月、至少12个月、至少18个月、至少24个月之后,或在所述组合物的商业上可接受的失效日期之前,相对于式I的化合物的量,本发明的眼用组合物含有不超过2.0%、不超过1.5%、不超过1.0%或不超过0.5% (通过HPLC) 的总杂质。

[0223] 在其它实施方案中,在储存在密闭容器中在40°C的温度下在具有75%的相对湿度的气氛中储存至少6个月、至少12个月、至少18个月、至少24个月之后,或在所述组合物的商业上可接受的失效日期之前,相对于式I的化合物的量,本发明的眼用组合物含有不超过2.0%、不超过1.5%、不超过1.0%或不超过0.5% (通过HPLC) 的总杂质。

[0224] 在其它实施方案中,在储存在密闭玻璃小瓶中在40°C的温度下在具有75%的相对湿度的气氛中储存至少6个月、至少12个月、至少18个月、至少24个月之后,或在所述组合物的商业上可接受的失效日期之前,相对于式I的化合物的量,本发明的眼用组合物含有不超过2.0%、不超过1.5%、不超过1.0%或不超过0.5% (通过HPLC) 的总杂质。

[0225] 在其它实施方案中,在储存在密闭容器中在25°C的温度下在具有40%的相对湿度的气氛中储存至少6个月、至少12个月、至少18个月、至少24个月之后,或在所述组合物的商

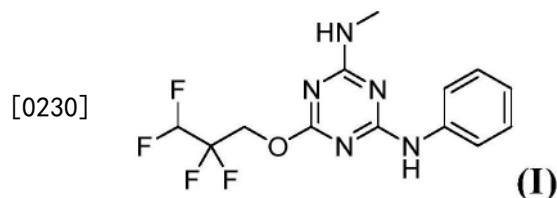
业上可接受的失效日期之前,相对于式I的化合物的量,本发明的眼用组合物含有不超过2.0%、不超过1.5%、不超过1.0%或不超过0.5% (通过HPLC) 的总杂质。

[0226] 在其它实施方案中,在储存在密闭LDPE瓶中在25℃的温度下在具有40%的相对湿度的气氛中储存至少6个月、至少12个月、至少18个月、至少24个月之后,或在所述组合物的商业上可接受的失效日期之前,相对于式I的化合物的量,本发明的眼用组合物含有不超过2.0%、不超过1.5%、不超过1.0%或不超过0.5% (通过HPLC) 的总杂质。

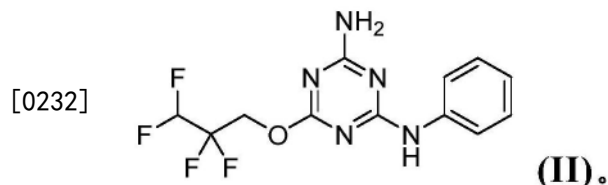
[0227] 在其它实施方案中,在储存在密闭容器中在40℃的温度下在具有25%的相对湿度的气氛中储存至少6个月、至少12个月、至少18个月、至少24个月之后,或在所述组合物的商业上可接受的失效日期之前,相对于式I的化合物的量,本发明的眼用组合物含有不超过2.0%、不超过1.5%、不超过1.0%或不超过0.5% (通过HPLC) 的总杂质。

[0228] 在其它实施方案中,在储存在密闭LDPE瓶中在40℃的温度下在具有25%的相对湿度的气氛中储存至少6个月、至少12个月、至少18个月、至少24个月之后,或在所述组合物的商业上可接受的失效日期之前,相对于式I的化合物的量,本发明的眼用组合物含有不超过2.0%、不超过1.5%、不超过1.0%或不超过0.5% (通过HPLC) 的总杂质。

[0229] 在某些方面,本公开内容涉及水性眼用药物组合物,其包含式I的化合物:



[0231] 和相对于式I的化合物的量不超过0.5% (通过HPLC) 的式II的化合物



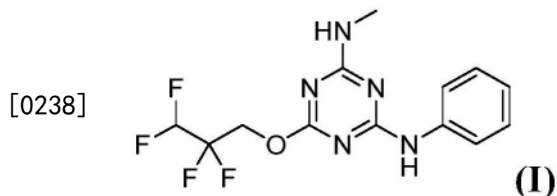
[0233] 在某些实施方案中,本公开内容涉及水性眼用药物组合物,其包含式I的化合物和相对于式I的化合物的量不超过0.4% (通过HPLC) 的式II的化合物。

[0234] 在某些实施方案中,本公开内容涉及水性眼用药物组合物,其包含式I的化合物和相对于式I的化合物的量不超过0.3% (通过HPLC) 的式II的化合物。

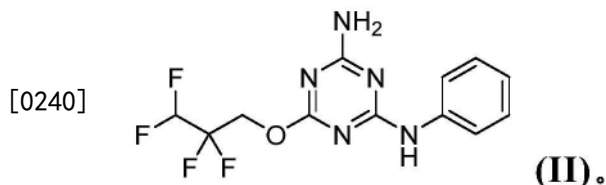
[0235] 在某些实施方案中,本公开内容涉及水性眼用药物组合物,其包含式I的化合物和相对于式I的化合物的量不超过0.2% (通过HPLC) 的式II的化合物。

[0236] 在某些实施方案中,本公开内容涉及水性眼用药物组合物,其包含式I的化合物和相对于式I的化合物的量不超过0.1% (通过HPLC) 的式II的化合物。

[0237] 在某些方面,本公开内容涉及水性眼用药物组合物,在将所述组合物在密闭容器中储存至少6个月、至少12个月、至少18个月、至少24个月之后,或在所述组合物的商业上可接受的失效日期之前,其包含式I的化合物:



[0239] 和相对于式I的化合物的量不超过0.5% (通过HPLC) 的式II的化合物



[0241] 在某些实施方案中,本公开内容涉及水性眼用药物组合物,在将所述组合物在密闭容器中储存至少6个月、至少12个月、至少18个月、至少24个月之后,或在所述组合物的商业上可接受的失效日期之前,其包含式I的化合物和相对于式I的化合物的量不超过0.4% (通过HPLC) 的式II的化合物。

[0242] 在某些实施方案中,本公开内容涉及水性眼用药物组合物,在将所述组合物在密闭容器中储存至少6个月、至少12个月、至少18个月、至少24个月之后,或在所述组合物的商业上可接受的失效日期之前,其包含式I的化合物和相对于式I的化合物的量不超过0.3% (通过HPLC) 的式II的化合物。

[0243] 在某些实施方案中,本公开内容涉及水性眼用药物组合物,在将所述组合物在密闭容器中储存至少6个月、至少12个月、至少18个月、至少24个月之后,或在所述组合物的商业上可接受的失效日期之前,其包含式I的化合物和相对于式I的化合物的量不超过0.2% (通过HPLC) 的式II的化合物。

[0244] 在某些实施方案中,本公开内容涉及水性眼用药物组合物,在将所述组合物在密闭容器中储存至少6个月、至少12个月、至少18个月、至少24个月之后,或在所述组合物的商业上可接受的失效日期之前,其包含式I的化合物和相对于式I的化合物的量不超过0.1% (通过HPLC) 的式II的化合物。

[0245] 在某些实施方案中,在密闭容器中的储存是在约20-75°C范围内的温度下。

[0246] 在其它实施方案中,在密闭容器中的储存是在约2-8°C范围内的温度下。

[0247] 在其它实施方案中,在密闭容器中的储存是在约5-50°C范围内的温度下。

[0248] 在再其它实施方案中,在密闭容器中的储存是在约15-50°C范围内的温度下。

[0249] 在其它实施方案中,在密闭容器中的储存是在具有约25-80%的相对湿度的气氛中。

[0250] 在其它实施方案中,在密闭容器中的储存是在25°C的温度下在具有60%的相对湿度的气氛中;或在40°C的温度下在具有75%的相对湿度的气氛中;或在25°C的温度下在具有40%的相对湿度的气氛中;或在40°C的温度下在具有25%的相对湿度的气氛中。

[0251] 在某些实施方案中,所述密闭容器是带盖的玻璃小瓶。

[0252] 在其它实施方案中,所述密闭容器是带盖的LDPE瓶。

[0253] 在某些实施方案中,在储存在密闭容器中在约20-75°C范围内的温度下储存至少6个月、至少12个月、至少18个月、至少24个月之后,或在所述组合物的商业上可接受的失效

日期之前,所述水性眼用药物组合物包含式I的化合物和不超过0.5%、不超过0.4%、不超过0.3%、不超过0.2%或不超过0.1% (通过HPLC) 的式II的化合物。

[0254] 在某些实施方案中,在储存在密闭容器中在约20-75℃范围内的温度下在具有约25-80%的相对湿度的气氛中储存至少6个月、至少12个月、至少18个月、至少24个月之后,或在所述组合物的商业上可接受的失效日期之前,所述水性眼用药物组合物包含式I的化合物和不超过0.5%、不超过0.4%、不超过0.3%、不超过0.2%或不超过0.1% (通过HPLC) 的式II的化合物。

[0255] 在某些实施方案中,在储存在密闭容器中在25℃的温度下在具有60%的相对湿度的气氛中储存至少6个月、至少12个月、至少18个月、至少24个月之后,或在所述组合物的商业上可接受的失效日期之前,所述水性眼用药物组合物包含式I的化合物和不超过0.5%、不超过0.4%、不超过0.3%、不超过0.2%或不超过0.1% (通过HPLC) 的式II的化合物。

[0256] 在某些实施方案中,在储存在密闭玻璃小瓶中在25℃的温度下在具有60%的相对湿度的气氛中储存至少6个月、至少12个月、至少18个月、至少24个月之后,或在所述组合物的商业上可接受的失效日期之前,所述水性眼用药物组合物包含式I的化合物和不超过0.5%、不超过0.4%、不超过0.3%、不超过0.2%或不超过0.1% (通过HPLC) 的式II的化合物。

[0257] 在某些实施方案中,在储存在密闭容器中在40℃的温度下在具有75%的相对湿度的气氛中储存至少6个月、至少12个月、至少18个月、至少24个月之后,或在所述组合物的商业上可接受的失效日期之前,所述水性眼用药物组合物包含式I的化合物和不超过0.5%、不超过0.4%、不超过0.3%、不超过0.2%或不超过0.1% (通过HPLC) 的式II的化合物。

[0258] 在某些实施方案中,在储存在密闭玻璃小瓶中在40℃的温度下在具有75%的相对湿度的气氛中储存至少6个月、至少12个月、至少18个月、至少24个月之后,或在所述组合物的商业上可接受的失效日期之前,所述水性眼用药物组合物包含式I的化合物和不超过0.5%、不超过0.4%、不超过0.3%、不超过0.2%或不超过0.1% (通过HPLC) 的式II的化合物。

[0259] 在某些实施方案中,在储存在密闭容器中在25℃的温度下在具有40%的相对湿度的气氛中储存至少6个月、至少12个月、至少18个月、至少24个月之后,或在所述组合物的商业上可接受的失效日期之前,所述水性眼用药物组合物包含式I的化合物和不超过0.5%、不超过0.4%、不超过0.3%、不超过0.2%或不超过0.1% (通过HPLC) 的式II的化合物。

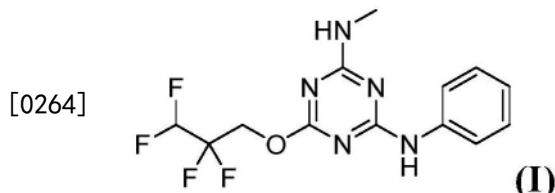
[0260] 在某些实施方案中,在储存在密闭LDPE瓶中在25℃的温度下在具有40%的相对湿度的气氛中储存至少6个月、至少12个月、至少18个月、至少24个月之后,或在所述组合物的商业上可接受的失效日期之前,所述水性眼用药物组合物包含式I的化合物和不超过0.5%、不超过0.4%、不超过0.3%、不超过0.2%或不超过0.1% (通过HPLC) 的式II的化合物。

[0261] 在某些实施方案中,在储存在密闭容器中在40℃的温度下在具有25%的相对湿度的气氛中储存至少6个月、至少12个月、至少18个月、至少24个月之后,或在所述组合物的商业上可接受的失效日期之前,所述水性眼用药物组合物包含式I的化合物和不超过0.5%、不超过0.4%、不超过0.3%、不超过0.2%或不超过0.1% (通过HPLC) 的式II的化合物。

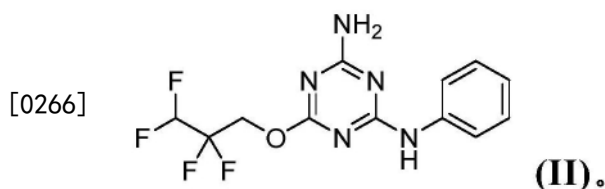
[0262] 在某些实施方案中,在储存在密闭LDPE瓶中在40℃的温度下在具有25%的相对湿

度的气氛中储存至少6个月、至少12个月、至少18个月、至少24个月之后,或在所述组合物的商业上可接受的失效日期之前,所述水性眼用药物组合物包含式I的化合物和不超过0.5%、不超过0.4%、不超过0.3%、不超过0.2%或不超过0.1% (通过HPLC) 的式II的化合物。

[0263] 在其它方面,本公开内容涉及水性眼用药物组合物,其包含式I的化合物和抗氧化剂体系,



[0265] 其中在将所述组合物储存在密闭容器中后,在所述组合物的商业上可接受的失效日期之前,存在于所述组合物中式II的化合物的量不会增加超过200%,如通过HPLC所测量的



[0267] 本文中使用的短语“不会增加超过200%,如通过HPLC所测量的”是指,从所述组合物的最初储存至储存的所述组合物的商业上可接受的失效日期末尾,如通过HPLC所测量的,相对于式I的化合物的量,式II的化合物的量不会增加超过200%。可以如下确定式II的化合物的量在储存后是否增加:在储存之前通过HPLC分析组合物,在储存之后通过HPLC分析组合物,并对比储存之前式II的量与储存之后式II的量。此外,如前面讨论的,使用监测264nm波长的紫外检测器生成HPLC色谱图。此外,在检测器对目标分析物的响应随样品中分析物的浓度线性变化的条件下获得HPLC色谱图。此外,在杂质峰彼此分离以及与式I的化合物的峰分离的条件下获得HPLC色谱图。

[0268] 在某些实施方案中,本公开内容涉及水性眼用药物组合物,其包含式I的化合物和抗氧化剂体系,其中在将所述组合物储存在密闭容器中后,在所述组合物的商业上可接受的失效日期之前,存在于所述组合物中的式II的化合物的量不会增加超过100%,如通过HPLC所测量的。

[0269] 在某些实施方案中,本发明的水性眼用药物组合物包含式I的化合物和抗氧化剂体系,其中在将所述组合物在密闭容器中储存至少6个月、至少12个月、至少18个月、至少24个月,或在所述组合物的商业上可接受的失效日期之前,存在于所述组合物中的式II的化合物的量不会增加超过200%,如通过HPLC所测量的。

[0270] 在其它实施方案中,本发明的水性眼用药物组合物包含式I的化合物和抗氧化剂体系,其中在将所述组合物在密闭容器中储存至少6个月、至少12个月、至少18个月、至少24个月,或在所述组合物的商业上可接受的失效日期之前,存在于所述组合物中的式II的化合物的量不会增加超过100%,如通过HPLC所测量的。

[0271] 在某些实施方案中,在密闭容器中的储存是在约20-75°C范围内的温度下。

- [0272] 在其它实施方案中,在密闭容器中的储存是在约2-8℃范围内的温度下。
- [0273] 在其它实施方案中,在密闭容器中的储存是在约5-50℃范围内的温度下。
- [0274] 在再其它实施方案中,在密闭容器中的储存是在约15-50℃范围内的温度下。
- [0275] 在其它实施方案中,在密闭容器中的储存是在具有约25-80%的相对湿度的气氛中。
- [0276] 在其它实施方案中,在密闭容器中的储存是在25℃的温度下在具有60%的相对湿度的气氛中;或在40℃的温度下在具有75%的相对湿度的气氛中;或在25℃的温度下在具有40%的相对湿度的气氛中;或在40℃的温度下在具有25%的相对湿度的气氛中。
- [0277] 在某些实施方案中,所述密闭容器是带盖的玻璃小瓶。
- [0278] 在其它实施方案中,所述密闭容器是带盖的LDPE瓶。
- [0279] 在某些实施方案中,本发明的水性眼用药物组合物包含式I的化合物和抗氧化剂体系,其中在将所述组合物储存在密闭容器中在约20-75℃范围内的温度下储存至少6个月、至少12个月、至少18个月、至少24个月,或在所述组合物的商业上可接受的失效日期之前,存在于所述组合物中的式II的化合物的量不会增加超过200%、或超过100%,如通过HPLC所测量的。
- [0280] 在某些实施方案中,本发明的水性眼用药物组合物包含式I的化合物和抗氧化剂体系,其中在将所述组合物储存在密闭容器中在约20-75℃范围内的温度下在具有约25-80%的相对湿度的气氛中储存至少6个月、至少12个月、至少18个月、至少24个月,或在所述组合物的商业上可接受的失效日期之前,存在于所述组合物中的式II的化合物的量不会增加超过200%、或超过100%,如通过HPLC所测量的。
- [0281] 在某些实施方案中,本发明的水性眼用药物组合物包含式I的化合物和抗氧化剂体系,其中在将所述组合物储存在密闭容器中在25℃的温度下在具有60%的相对湿度的气氛中储存至少6个月、至少12个月、至少18个月、至少24个月,或在所述组合物的商业上可接受的失效日期之前,存在于所述组合物中的式II的化合物的量不会增加超过200%、或超过100%,如通过HPLC所测量的。
- [0282] 在某些实施方案中,本发明的水性眼用药物组合物包含式I的化合物和抗氧化剂体系,其中在将所述组合物储存在密闭玻璃小瓶中在25℃的温度下在具有60%的相对湿度的气氛中储存至少6个月、至少12个月、至少18个月、至少24个月,或在所述组合物的商业上可接受的失效日期之前,存在于所述组合物中的式II的化合物的量不会增加超过200%、或超过100%,如通过HPLC所测量的。
- [0283] 在某些实施方案中,本发明的水性眼用药物组合物包含式I的化合物和抗氧化剂体系,其中在将所述组合物储存在密闭容器中在40℃的温度下在具有75%的相对湿度的气氛中储存至少6个月、至少12个月、至少18个月、至少24个月,或在所述组合物的商业上可接受的失效日期之前,存在于所述组合物中的式II的化合物的量不会增加超过200%、或超过100%,如通过HPLC所测量的。
- [0284] 在某些实施方案中,本发明的水性眼用药物组合物包含式I的化合物和抗氧化剂体系,其中在将所述组合物储存在密闭玻璃小瓶中在40℃的温度下在具有75%的相对湿度的气氛中储存至少6个月、至少12个月、至少18个月、至少24个月,或在所述组合物的商业上可接受的失效日期之前,存在于所述组合物中的式II的化合物的量不会增加超过200%、

或超过100%，如通过HPLC所测量的。

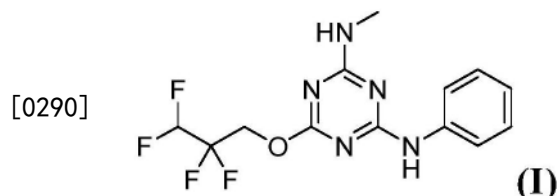
[0285] 在某些实施方案中，本发明的水性眼用药物组合物包含式I的化合物和抗氧化剂体系，其中在将所述组合物储存在密闭容器中在25℃的温度下在具有40%的相对湿度的气氛中储存至少6个月、至少12个月、至少18个月、至少24个月后，或在所述组合物的商业上可接受的失效日期之前，存在于所述组合物中的式II的化合物的量不会增加超过200%、或超过100%，如通过HPLC所测量的。

[0286] 在某些实施方案中，本发明的水性眼用药物组合物包含式I的化合物和抗氧化剂体系，其中在将所述组合物储存在密闭玻璃小瓶中在25℃的温度下在具有40%的相对湿度的气氛中储存至少6个月、至少12个月、至少18个月、至少24个月后，或在所述组合物的商业上可接受的失效日期之前，存在于所述组合物中的式II的化合物的量不会增加超过200%、或超过100%，如通过HPLC所测量的。

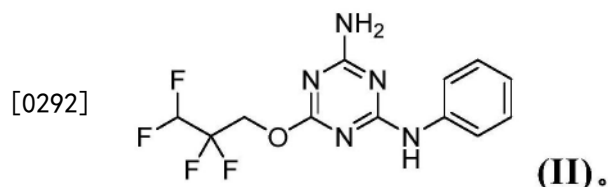
[0287] 在某些实施方案中，本发明的水性眼用药物组合物包含式I的化合物和抗氧化剂体系，其中在将所述组合物储存在密闭容器中在40℃的温度下在具有25%的相对湿度的气氛中储存至少6个月、至少12个月、至少18个月、至少24个月后，或在所述组合物的商业上可接受的失效日期之前，存在于所述组合物中的式II的化合物的量不会增加超过200%、或超过100%，如通过HPLC所测量的。

[0288] 在某些实施方案中，本发明的水性眼用药物组合物包含式I的化合物和抗氧化剂体系，其中在将所述组合物储存在密闭LDPE瓶中在40℃的温度下在具有25%的相对湿度的气氛中储存至少6个月、至少12个月、至少18个月、至少24个月后，或在所述组合物的商业上可接受的失效日期之前，存在于所述组合物中的式II的化合物的量不会增加超过200%、或超过100%，如通过HPLC所测量的。

[0289] 在某些方面，本公开内容涉及水性眼用组合物，其包含式I的化合物和抗氧化剂体系，



[0291] 其中在将所述组合物储存在密闭容器中后，相对于式I的化合物的量，所述抗氧化剂体系的存在量足以将存在于所述组合物中的式II的化合物的量维持在或低于0.5% (通过HPLC)



[0293] 在某些实施方案中，本公开内容涉及水性眼用组合物，其包含式I的化合物和抗氧化剂体系，其中在将所述组合物储存在密闭容器中后，相对于式I的化合物的量，所述抗氧化剂体系的存在量足以将存在于所述组合物中的式II的化合物的量维持在或低于0.4% (通过HPLC)。

[0294] 在某些实施方案中,本公开内容涉及水性眼用组合物,其包含式I的化合物和抗氧化剂体系,其中在将所述组合物储存在密闭容器中后,相对于式I的化合物的量,所述抗氧化剂体系的存在量足以将存在于所述组合物中的式II的化合物的量维持在或低于0.3% (通过HPLC)。

[0295] 在某些实施方案中,本公开内容涉及水性眼用组合物,其包含式I的化合物和抗氧化剂体系,其中在将所述组合物储存在密闭容器中后,相对于式I的化合物的量,所述抗氧化剂体系的存在量足以将存在于所述组合物中的式II的化合物的量维持在或低于0.2% (通过HPLC)。

[0296] 在某些实施方案中,本公开内容涉及水性眼用组合物,其包含式I的化合物和抗氧化剂体系,其中在将所述组合物储存在密闭容器中后,相对于式I的化合物的量,所述抗氧化剂体系的存在量足以将存在于所述组合物中的式II的化合物的量维持在或低于0.1% (通过HPLC)。

[0297] 在某些实施方案中,所述储存持续至少6个月、至少12个月、至少18个月、至少24个月,或在所述组合物的商业上可接受的失效日期之前。

[0298] 在某些实施方案中,在密闭容器中的储存是在约20-75°C范围内的温度下。

[0299] 在其它实施方案中,在密闭容器中的储存是在约2-8°C范围内的温度下。

[0300] 在其它实施方案中,在密闭容器中的储存是在约5-50°C范围内的温度下。

[0301] 在再其它实施方案中,在密闭容器中的储存是在约15-50°C范围内的温度下。

[0302] 在其它实施方案中,在密闭容器中的储存是在具有约25-80%的相对湿度的气氛中。

[0303] 在其它实施方案中,在密闭容器中的储存是在25°C的温度下在具有60%的相对湿度的气氛中;或在40°C的温度下在具有75%的相对湿度的气氛中;或在25°C的温度下在具有40%的相对湿度的气氛中;或在40°C的温度下在具有25%的相对湿度的气氛中。

[0304] 在某些实施方案中,所述密闭容器是带盖的玻璃小瓶。

[0305] 在其它实施方案中,所述密闭容器是带盖的LDPE瓶。

[0306] 在某些实施方案中,所述水性眼用药物组合物包含式I的化合物和抗氧化剂体系,其中在将所述组合物储存在密闭容器中在约20-75°C范围内的温度下储存至少6个月、至少12个月、至少18个月、至少24个月,或在所述组合物的商业上可接受的失效日期之前,相对于式I的化合物的量,所述抗氧化剂体系的存在量足以将存在于所述组合物中的式II的化合物的量维持在或低于0.5%、0.4%、0.3%、0.2%或0.1% (通过HPLC)。

[0307] 在某些实施方案中,所述水性眼用药物组合物包含式I的化合物和抗氧化剂体系,其中在将所述组合物储存在密闭容器中在约20-75°C范围内的温度下在具有约25-80%的相对湿度的气氛中储存至少6个月、至少12个月、至少18个月、至少24个月,或在所述组合物的商业上可接受的失效日期之前,相对于式I的化合物的量,所述抗氧化剂体系的存在量足以将存在于所述组合物中的式II的化合物的量维持在或低于0.5%、0.4%、0.3%、0.2%或0.1% (通过HPLC)。

[0308] 在某些实施方案中,所述水性眼用药物组合物包含式I的化合物和抗氧化剂体系,其中在将所述组合物储存在密闭容器中在25°C的温度下在具有60%的相对湿度的气氛中储存至少6个月、至少12个月、至少18个月、至少24个月,或在所述组合物的商业上可接受

的失效日期之前,相对于式I的化合物的量,所述抗氧化剂体系的存在量足以将存在于所述组合物中的式II的化合物的量维持在或低于0.5%、0.4%、0.3%、0.2%或0.1% (通过HPLC)。

[0309] 在某些实施方案中,所述水性眼用药物组合物包含式I的化合物和抗氧化剂体系,其中在将所述组合物储存在密闭玻璃小瓶中在25℃的温度下在具有60%的相对湿度的气氛中储存至少6个月、至少12个月、至少18个月、至少24个月后,或在所述组合物的商业上可接受的失效日期之前,相对于式I的化合物的量,所述抗氧化剂体系的存在量足以将存在于所述组合物中的式II的化合物的量维持在或低于0.5%、0.4%、0.3%、0.2%或0.1% (通过HPLC)。

[0310] 在某些实施方案中,所述水性眼用药物组合物包含式I的化合物和抗氧化剂体系,其中在将所述组合物储存在密闭容器中在40℃的温度下在具有75%的相对湿度的气氛中储存至少6个月、至少12个月、至少18个月、至少24个月后,或在所述组合物的商业上可接受的失效日期之前,相对于式I的化合物的量,所述抗氧化剂体系的存在量足以将存在于所述组合物中的式II的化合物的量维持在或低于0.5%、0.4%、0.3%、0.2%或0.1% (通过HPLC)。

[0311] 在某些实施方案中,所述水性眼用药物组合物包含式I的化合物和抗氧化剂体系,其中在将所述组合物储存在密闭玻璃小瓶中在40℃的温度下在具有75%的相对湿度的气氛中储存至少6个月、至少12个月、至少18个月、至少24个月后,或在所述组合物的商业上可接受的失效日期之前,相对于式I的化合物的量,所述抗氧化剂体系的存在量足以将存在于所述组合物中的式II的化合物的量维持在或低于0.5%、0.4%、0.3%、0.2%或0.1% (通过HPLC)。

[0312] 在某些实施方案中,所述水性眼用药物组合物包含式I的化合物和抗氧化剂体系,其中在将所述组合物储存在密闭容器中在25℃的温度下在具有40%的相对湿度的气氛中储存至少6个月、至少12个月、至少18个月、至少24个月后,或在所述组合物的商业上可接受的失效日期之前,相对于式I的化合物的量,所述抗氧化剂体系的存在量足以将存在于所述组合物中的式II的化合物的量维持在或低于0.5%、0.4%、0.3%、0.2%或0.1% (通过HPLC)。

[0313] 在某些实施方案中,所述水性眼用药物组合物包含式I的化合物和抗氧化剂体系,其中在将所述组合物储存在密闭LDPE瓶中在25℃的温度下在具有40%的相对湿度的气氛中储存至少6个月、至少12个月、至少18个月、至少24个月后,或在所述组合物的商业上可接受的失效日期之前,相对于式I的化合物的量,所述抗氧化剂体系的存在量足以将存在于所述组合物中的式II的化合物的量维持在或低于0.5%、0.4%、0.3%、0.2%或0.1% (通过HPLC)。

[0314] 在某些实施方案中,所述水性眼用药物组合物包含式I的化合物和抗氧化剂体系,其中在将所述组合物储存在密闭容器中在40℃的温度下在具有25%的相对湿度的气氛中储存至少6个月、至少12个月、至少18个月、至少24个月后,或在所述组合物的商业上可接受的失效日期之前,相对于式I的化合物的量,所述抗氧化剂体系的存在量足以将存在于所述组合物中的式II的化合物的量维持在或低于0.5%、0.4%、0.3%、0.2%或0.1% (通过HPLC)。

[0315] 在某些实施方案中,所述水性眼用药物组合物包含式I的化合物和抗氧化剂体系,其中在将所述组合物储存在密闭LDPE瓶中在40°C的温度下在具有25%的相对湿度的气氛中储存至少6个月、至少12个月、至少18个月、至少24个月后,或在所述组合物的商业上可接受的失效日期之前,相对于式I的化合物的量,所述抗氧化剂体系的存在量足以将存在于所述组合物中的式II的化合物的量维持在或低于0.5%、0.4%、0.3%、0.2%或0.1% (通过HPLC)。

[0316] 在某些实施方案中,将本公开内容的水性眼用药物组合物单独包装在预灭菌的透明30μL至50μL滴管诸如40μL滴管中。

[0317] 在某些实施方案中,将本公开内容的水性眼用药物组合物提供在试剂盒中,所述试剂盒包含式(I)的化合物眼用溶液的小瓶。在某些实施方案中,所述试剂盒包含3-10个小瓶,例如,4或5个小瓶,所述小瓶含有2-5mL(例如,3或4mL)作为0.03-0.04%(例如,0.034%)眼用溶液的式(I)的化合物。每个小瓶每天给药一次。

[0318] 在某些实施方案中,将本公开内容的水性眼用药物组合物储存在15°C至30°C(59°F至86°F)之间。

[0319] 在某些实施方案中,本公开内容的水性眼用药物组合物的剂量是每天每只眼睛一滴。

[0320] 实施例

[0321] 提供以下实施例以提供对本文所述主题的更好理解。这些实施例不应当视作限制所述的主体。应当理解,本文描述的实施例和实施方案仅用于例证目的,并且考虑到它们的各种改变或变化将是本领域技术人员显而易见的,并且将被包括在本发明的范围内,并且可以在不背离本发明的范围的情况下做出。

[0322] HPLC方法:

[0323] 使用配备监测264nm的紫外检测器的Agilent HPLC体系进行HPLC分析。

[0324] 在使用Welch 4.6mm x 50mm ghostbuster柱、Phenomenex C8、4.0mm×3.0mm前置柱和Halo C8、4.6mm×150mm、2.7μm分析柱的体系上进行色谱分离。将柱加热器维持在40°C,且流速是1.0mL/min。

[0325] 使用梯度洗脱样品,所述梯度包含在13分钟中0-20%洗脱液B的线性梯度,随后是在27分钟中20-90%洗脱液B,随后是在5min中90-0%洗脱液B,并在100%A保持5分钟,总运行时间为50分钟。

[0326] 洗脱液A是在去离子水中的0.05%高氯酸。通过将0.5mL的高氯酸(70%ACS试剂级)与1000mL去离子水混合,制备洗脱液A。将溶液在使用前脱气。

[0327] 洗脱液B是乙腈/甲醇(80/20),并通过将800mL的乙腈(HPLC级)与200mL的甲醇(HPLC级)混合来制备。

[0328] 通过将740mL的DI水与260mL的ACN混合来制备空白溶液。

[0329] 通过将900mL的去离子水(DI水)与100mL的乙腈(ACN)混合,制备稀释液。

[0330] 如下制备式I的化合物的储备标准溶液:准确地称量大约 34.0 ± 3 mg的式I参比标准物到100mL容量瓶中,加入约50mL的ACN以溶解,如果必要的话声处理以溶解式(I)的化合物,并然后用ACN稀释至刻度线。

[0331] 如下制备式I的工作标准溶液:将5.0mL的储备标准溶液加入25mL容量瓶中并用稀

释液稀释至刻度线。该标准物具有约68 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 的式I标称浓度。如下计算工作标准溶液中的式I浓度或Cstd (以微克/毫升为单位) :将储备标准溶液中的式I浓度 (Wstd (mg) /100mL) 乘以: (1) 用于制备储备标准溶液的式 (I) 化合物参比标准物的重量%纯度 (纯度), (2) 5mL/25mL的稀释因子, 其为储备标准溶液的体积除以工作标准溶液的体积, 和 (3) μg 至mg换算因子1000 $\mu\text{g}/\text{mg}$ 。该关系由以下方程式显示:

$$[0332] \quad Cstd \left(\frac{\mu\text{g}}{\text{mL}} \right) = \frac{Wstd}{100 \text{ mL}} \times \text{纯度} \times 5.0 \frac{\text{mL}}{25\text{mL}} \times 1000 \mu\text{g}/\text{mg}, \text{其中 } Wstd \text{ 是式}$$

(I) 化合物参比标准物的重量 (mg), 且纯度是式I参比标准物的纯度。

[0333] 以与工作标准溶液相同的方式制备检验标准溶液。

[0334] 如下制备定量限 (LOQ) 溶液:将2.0mL的工作标准物加入100mL容量瓶中,并用空白溶液稀释至刻度线。将2.5mL的得到的混合物加入50mL容量瓶中,并用空白溶液稀释至刻度线。

[0335] 如下制备样品溶液:将4.0mL的本发明的组合物加入20mL容量瓶中,加入4mL的ACN,声处理10分钟,并然后用稀释液稀释至刻度线。样品溶液具有68 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 的式 (I) 的化合物的标称浓度。

[0336] 通过工作标准溶液的注射包围 (bracket) 样品溶液注射。

[0337] 如下计算标签声明 (label claim) 的百分比 (标签声明是式I的标签浓度):

$$[0338] \quad \%LC = \frac{Aspl}{Astd} \times \frac{(Cstd)(DV)}{(Vspl)(1000)(LC)} \times 100$$

[0339] 其中:

[0340] Aspl=样品中式I的峰面积;

[0341] Astd=在两次包围工作标准溶液注射 (bracketing working standard injections) 中的式I的平均峰面积;

[0342] Cstd=工作标准溶液的浓度 ($\mu\text{g}/\text{mL}$);

[0343] DV-样品的稀释体积;20mL;

[0344] Vspl=样品体积,4.0mL;

[0345] LC=标签声明,0.34mg/mL;和

[0346] 1000=换算 $\mu\text{g}/\text{mg}$ 。

[0347] 如下计算%杂质 (重量%)

$$[0348] \quad \%IMP = \frac{Aimp}{Astd} \times \frac{(Cstd)(DV)}{(Vspl)(1000)(LC)(RRF)} \times 100$$

[0349] 其中:

[0350] Aimp=样品中各种杂质的峰面积;

[0351] Astd=在两次包围工作标准溶液注射中的式I的平均峰面积;

[0352] Cstd=工作标准溶液的浓度 ($\mu\text{g}/\text{mL}$);

[0353] DV-样品的稀释体积;20mL;

[0354] Vspl=样品体积,4.0mL;

[0355] LC=标签声明,0.34mg/mL;

[0356] 1000=换算 $\mu\text{g}/\text{mg}$;和

[0357] RRF=各种杂质的相对响应因子(对于式II,=1.00)。

[0358] %总杂质=%各种杂质的总和。

[0359] 实施例1.

[0360] 确定式I的化合物在各种物质中的溶解度。

[0361] 这些研究表明,式I具有差水溶性(在水中 $<0.01\text{mg}/\text{mL}$),并且在所检查的溶剂中,在聚乙二醇400中的溶解度最高(14.5 mg/mL),其次是丙二醇(4.96 mg/mL)、蓖麻油(1.09 mg/mL)、7%聚氧乙烯40硬脂酸酯在水中的溶液(0.62 mg/mL)和5%聚氧乙烯35蓖麻油在水中的溶液(0.48 mg/mL)。溶解度结果如下表所示:

[0362] 表A:式I的溶解度评价

样品名称	溶解度(mg/mL)
纯化水	ND
pH 3.0缓冲液	ND
pH 4.0缓冲液	ND
pH 5.0缓冲液	ND
pH 6.0缓冲液	ND
pH 6.5缓冲液	ND
pH 7.0缓冲液	ND
pH 7.4缓冲液	ND
pH 8.0缓冲液	ND
pH 8.5缓冲液	ND
聚乙二醇400 (PEG-400)	14.5
丙二醇 (PG)	4.96
甘油	0.10
矿物油	0.04
蓖麻油	1.09
1%聚山梨酯-80在水中	0.10
0.5%羟丙甲纤维素在水中	ND
1.4%聚乙烯醇在水中	0.01
0.2%泊洛沙姆在水中	0.01
0.5%聚氧乙烯40氢化蓖麻油在水中	0.07
7%聚氧乙烯40硬脂酸酯在水中	0.62
5%聚氧乙烯35蓖麻油在水中	0.48
0.5%CMC钠在水中	0.00

[0364] *ND-未检测到(具有紫外检测器的HPLC)

[0365] 实施例2.

[0366] 使用不同量的抗坏血酸棕榈酸酯和EDTA进行实验。

[0367] 还评价了聚氧乙烯40硬脂酸酯作为式I的增溶剂。

[0368]		样品4	样品5	样品7	样品8	样品9	样品20
--------	--	-----	-----	-----	-----	-----	------

成分	%w/v	%w/v	%w/v	%w/v	%w/v	%w/v
式I	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01
聚氧乙烯35蓖麻油	5.0	5.0	5.0			
	样品 4	样品 5	样品 7	样品 8	样品 9	样品 20
成分	% w/v	% w/v	% w/v	% w/v	% w/v	% w/v
聚氧乙烯 40 硬脂酸酯				7.0	7.0	7.0
PEG-400	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0
丙二醇	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0
氯化钠	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2
CMC 钠 (Cekol 150)	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3
抗坏血酸棕榈酸酯		0.02	0.02		0.02	0.02
EDTA 二钠二水合物			0.25			0.25
磷酸盐缓冲液 pH 7.4	定容至 100 mL	定容至 100 mL	定容至 100 mL	定容至 100 mL	定容至 100 mL	定容至 100 mL

[0369]

[0370] 在50℃的加速稳定性数据指示,在这些组合物中,抗坏血酸棕榈酸酯和EDTA的组合改善了组合物的稳定性。

[0371] 发现在组合物中含有抗坏血酸棕榈酸酯(0.02%w/v)和EDTA二钠二水合物(0.25%w/v)的组合物在所有储存条件(即,25℃/60%RH和40℃/75%RH)和包装构型[即,玻璃小瓶和LDPE容器]在高达研究持续期间的3个月内是稳定的。

[0372] 实施例3.

[0373] 与制剂中的不同水平的EDTA二钠二水合物(0.05%-0.20%)一起,评价了硫代硫酸钠五水合物(STS)(即,0.0%-0.2%w/v)。

[0374]

	样品909	样品910	样品911	样品912	样品913	样品914
成分	%w/v	%w/v	%w/v	%w/v	%w/v	%w/v
式I	0.034	0.034	0.034	0.034	0.034	0.034
聚氧乙烯35蓖麻油	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	5.0
聚氧乙烯40硬脂酸酯	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0	N/A
PEG-400	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0
丙二醇	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0
氯化钠	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05
CMC钠(Cekol 150)	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3

	样品 909	样品 910	样品 911	样品 912	样品 913	样品 914
成分	% w/v	% w/v	% w/v	% w/v	% w/v	% w/v
硫代硫酸钠五水合物	N/A	N/A	N/A	0.2	0.2	N/A
抗坏血酸棕榈酸酯	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	0.02
EDTA 二钠二水合物	0.20	0.10	0.05	0.05	0.10	0.10
磷酸二氢钠一水合物	0.0262	0.0262	0.0262	0.0262	0.0262	0.0262
无水磷酸氢二钠	0.115	0.115	0.115	0.115	0.115	0.115
注射用水	QS 至 100 mL	QS 至 100 mL	QS 至 100 mL	QS 至 100 mL	QS 至 100 mL	QS 至 100 mL

[0376] 含有硫代硫酸钠五水合物 (0.2%) 和 EDTA 二钠二水合物 (0.1%) 的组合物在所有储存条件在玻璃小瓶 (即, 2-8°C、25°C/60%RH、40°C/75%RH) 和 LDPE (即, 2-8°C、25°C/40%RH、40°C/25%RH) 包装容器中在高达研究持续期间的 3 个月内是稳定的。

[0377] 实施例 4.

[0378] 可以使用常规技术制备本发明的组合物。例如, 通过在搅拌下将式 I 加入 PEG-400 和丙二醇的混合物中, 制备式 I 的化合物在 PEG-400 和丙二醇中的溶液。将得到的溶液与聚氧乙烯 40 硬脂酸酯和在组合物中使用的水的一部分的溶液混合。将得到的溶液与水、磷酸二氢钠一水合物、无水磷酸氢二钠、CMC 钠、氯化钠、硫代硫酸钠五水合物和 EDTA 二钠二水合物的溶液混合以产生最终溶液, 将其通过过滤 (0.2 μ m PES 过滤器) 除菌。将过滤的溶液在无菌条件下装入小瓶中并密封。将所述组合物包装在 5-mL、20mm、USP I 型、透明玻璃小瓶 (用二氧化硅涂布过) 中, 所述玻璃小瓶具有 20mm 灰色塞子和 20mm 易拉密封盖 (Flip-off Seals)。

[0379] 所述组合物包含下述成分:

成分	% w/v
式 I	0.034
聚氧乙烯 40 硬脂酸酯	5.00
PEG-400	1.00
丙二醇	1.00
氯化钠	0.05

成分	% w/v
CMC 钠 (Cekol 150)	0.30
硫代硫酸钠五水合物	0.20
EDTA 二钠二水合物	0.10
磷酸二氢钠一水合物	0.0262
无水磷酸氢二钠	0.115
注射用水	QS 至 100mL

[0382] 在该组合物中使用的式 I 的化合物掺有约 2% 的式 II 的化合物。所述组合物是稳定的, 如下表所示:

试验参数	最初	3 个月		
		2-8℃	25℃ /60% RH	40℃ /75% RH
外观	澄清、无色溶液	澄清、 无色 溶液	澄清、 无色溶 液	澄清、 无色溶 液
通过 HPLC 测 定	94.3%	94.1%	94.9%	94.8%
降解产物 -HPLC				
式 II	1.77%	1.78%	1.79%	1.80%
总降解产 物 (>0.05%)	2.2%	2.2%	2.2%	2.2%
硫代硫酸 钠含量	97.5%	98.3%	98.1%	97.5%
EDTA 钠 含量	100.4%	99.6%	99.7%	99.4%
pH	7.0	7.1	7.1	7.0
同渗质量 摩尔浓度	300 mOsm/kg			
微粒和外 来物	1. ≥10μm: 2 个 颗粒/ml 2. ≥25μm: 1 个 颗粒/ml 3. ≥50μm: 0 个 颗粒/ml			

试验参数	最初	3 个月		
粘度	5.3 cps			
无菌度	满足 USP<71> 要求			

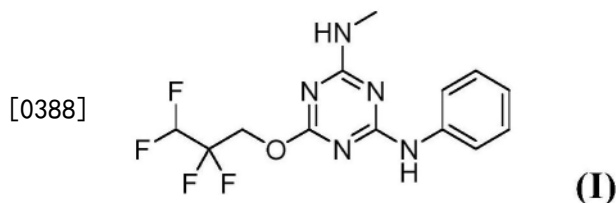
[0383]

[0384]

[0385] 在某些实施方案中,本公开内容涉及下述方面:

[0386] 方面1.一种眼用药物组合物,其包含

[0387] (a) 式I的化合物或其药学上可接受的酸加成盐,其在所述组合物中的浓度有效治疗眼科疾病或病症,



[0389] (b) 水,

[0390] (c) 增溶剂,

[0391] (d) 共溶剂, 和

[0392] (e) 抗氧化剂体系。

[0393] 方面2. 方面1的眼用组合物, 其中所述组合物包含式I的化合物。

[0394] 方面3. 方面1的眼用组合物, 其中所述组合物包含式I的化合物的药学上可接受的酸加成盐。

[0395] 方面4. 上述方面中的任一个的眼用组合物, 其中所述增溶剂是表面活性剂。

[0396] 方面5. 上述方面中的任一个的眼用组合物, 其中所述增溶剂是非离子型表面活性剂。

[0397] 方面6. 上述方面中的任一个的眼用组合物, 其中所述增溶剂是聚氧乙烯脂肪酸酯、聚氧乙烯氢化蓖麻油、聚氧乙烯聚氧丙烯二醇、聚氧乙烯硬脂酸酯、聚氧乙烯羟基硬脂酸酯、泊洛沙姆、聚维酮或它们的组合。

[0398] 方面7. 上述方面中的任一个的眼用组合物, 其中所述增溶剂是聚(氧乙烯)脱水山梨糖醇单油酸酯、聚(氧乙烯)脱水山梨糖醇单硬脂酸酯、聚(氧乙烯)脱水山梨糖醇单棕榈酸酯、聚(氧乙烯)脱水山梨糖醇单月桂酸酯、聚(氧乙烯)脱水山梨糖醇三油酸酯、聚(氧乙烯)脱水山梨糖醇三硬脂酸酯、聚氧乙烯氢化蓖麻油10、聚氧乙烯氢化蓖麻油35(即, 聚氧乙烯35蓖麻油)、聚氧乙烯氢化蓖麻油40、聚氧乙烯氢化蓖麻油50、聚氧乙烯氢化蓖麻油60、聚氧乙烯(160)聚氧丙烯(30)二醇、聚氧乙烯(42)聚氧丙烯(67)二醇、聚氧乙烯(54)聚氧丙烯(39)二醇、聚氧乙烯(196)聚氧丙烯(67)二醇、聚氧乙烯(20)聚氧丙烯(20)二醇、聚氧乙烯40硬脂酸酯、聚氧乙烯15羟基硬脂酸酯、聚维酮K30、聚维酮K90、泊洛沙姆407、泊洛沙姆188或它们的组合。

[0399] 方面8. 方面7的眼用组合物, 其中所述增溶剂是聚氧乙烯35蓖麻油、聚氧乙烯40硬脂酸酯或它们的组合。

[0400] 方面9. 方面8的眼用组合物, 其中所述增溶剂是聚氧乙烯35蓖麻油。

[0401] 方面10. 方面8的眼用组合物, 其中所述增溶剂是聚氧乙烯40硬脂酸酯。

[0402] 方面11. 上述方面中的任一个的眼用组合物, 其中所述共溶剂是水溶性的有机溶剂。

[0403] 方面12. 上述方面中的任一个的眼用组合物, 其中所述共溶剂是丙二醇、聚乙二醇、甘油、乙醇或苯甲醇中的一种或多种。

[0404] 方面13. 方面12的眼用组合物, 其中所述聚乙二醇是PEG-400、PEG-300、PEG-4000或PEG-8000中的一种或多种。

[0405] 方面14. 上述方面中的任一个的眼用组合物, 其中所述共溶剂是丙二醇或PEG-400中的一种或多种。

- [0406] 方面15.方面14的眼用组合物,其中所述共溶剂是丙二醇。
- [0407] 方面16.方面14的眼用组合物,其中所述共溶剂是PEG-400。
- [0408] 方面17.上述方面中的任一个的眼用组合物,其中所述抗氧化剂体系包含亚硫酸氢钠、焦亚硫酸钠、硫代硫酸钠或其水合物、亚硫酸钠、硫酸钠、抗坏血酸棕榈酸酯、乙二胺四乙酸(EDTA)或其盐、柠檬酸或其盐或抗坏血酸或其盐中的一种或多种。
- [0409] 方面18.方面17的眼用组合物,其中所述抗氧化剂体系包含EDTA。
- [0410] 方面19.方面17的眼用组合物,其中所述抗氧化剂体系包含硫代硫酸钠五水合物。
- [0411] 方面20.方面17的眼用组合物,其中所述抗氧化剂体系包含抗坏血酸棕榈酸酯。
- [0412] 方面21.方面17的眼用组合物,其中所述抗氧化剂体系包含抗坏血酸棕榈酸酯和EDTA二钠或其水合物。
- [0413] 方面22.方面17的眼用组合物,其中所述抗氧化剂体系包含硫代硫酸钠五水合物和EDTA二钠或其水合物。
- [0414] 方面23.上述方面中的任一个的眼用组合物,所述眼用组合物进一步包含张度剂。
- [0415] 方面24.方面23的眼用组合物,其中所述张度剂是氯化钠、氯化钾、右旋糖、甘露醇或甘油。
- [0416] 方面25.方面24的眼用组合物,其中所述张度剂是氯化钠。
- [0417] 方面26.上述方面中的任一个的眼用组合物,所述眼用组合物进一步包含粘度剂。
- [0418] 方面27.方面26的眼用组合物,其中所述粘度剂是羟乙基纤维素(HEC)、羟丙基甲基纤维素(HPMC)(5cps、4000cps、15000cps);羟丙甲纤维素、甲基纤维素、羧甲基纤维素(CMC)钠(即,CMC钠)、聚乙烯醇(PVA)、聚乙烯基吡咯烷酮(PVP;或聚维酮)、聚维酮K30、聚维酮K90、卡波姆940、卡波姆974P、卡波姆980、聚维酮K30、聚维酮K90、结冷胶或黄原胶。
- [0419] 方面28.方面27的眼用组合物,其中所述粘度剂是羧甲基纤维素(CMC)钠。
- [0420] 方面29.上述方面中的任一个的眼用组合物,所述眼用组合物进一步包含缓冲剂。
- [0421] 方面30.方面29的眼用组合物,其中所述缓冲剂是磷酸盐缓冲剂、柠檬酸盐缓冲剂、乙酸盐缓冲剂或硼酸盐缓冲剂
- [0422] 方面31.方面30的眼用组合物,其中所述缓冲剂是磷酸盐缓冲剂。
- [0423] 方面32.方面31的眼用组合物,其中所述磷酸盐缓冲剂包含磷酸二氢钠和磷酸氢二钠。
- [0424] 方面33.上述方面中的任一个的眼用组合物,其中所述组合物具有在范围4.0-8.0内的pH。
- [0425] 方面34.方面33的眼用组合物,其中所述组合物具有在范围6.5-7.5内的pH。
- [0426] 方面35.上述方面中的任一个的眼用组合物,其中所述组合物具有在范围200-600(mOsm/kg)内的同渗质量摩尔浓度。
- [0427] 方面36.方面35的眼用组合物,其中所述组合物具有在范围250-350(mOsm/kg)内的同渗质量摩尔浓度。
- [0428] 方面37.上述方面中的任一个的眼用组合物,其中基于式I的化合物,式(I)的化合物或其药学上可接受的酸加成盐以0.005-0.1%(w/v)的浓度存在。
- [0429] 方面38.上述方面中的任一个的眼用组合物,其中所述抗氧化剂体系以0.01-0.6%(w/v)的浓度存在。

[0430] 方面39. 上述方面中的任一个的眼用组合物, 其中在密闭容器中储存至少6个月、至少12个月、至少18个月、至少24个月之后, 或在所述组合物的商业上可接受的失效日期之前, 相对于式I的化合物的量, 所述组合物含有不超过0.2% (通过HPLC) 的任何单一杂质。

[0431] 方面40. 方面39的眼用药物组合物, 其中在密闭容器中储存之后在所述组合物的商业上可接受的失效日期之前, 相对于式I的化合物的量, 所述组合物含有不超过0.2% (通过HPLC) 的任何单一杂质。

[0432] 方面41. 方面40的眼用药物组合物, 其中所述在密闭容器中的储存是在约20-75°C范围内的温度下。

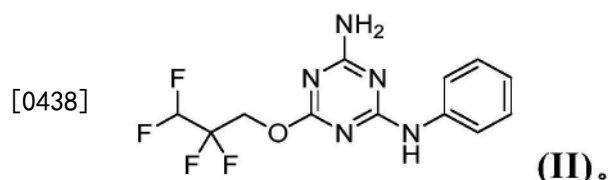
[0433] 方面42. 方面40或方面41的眼用药物组合物, 其中所述在密闭容器中的储存是在具有约25-80%的相对湿度的气氛中。

[0434] 方面43. 方面40-42中的任一个的眼用药物组合物, 其中所述在密闭容器中的储存是在25°C的温度下在具有60%的相对湿度的气氛中; 或在40°C的温度下在具有75%的相对湿度的气氛中; 或在25°C的温度下在具有40%的相对湿度的气氛中; 或在40°C的温度下在具有25%的相对湿度的气氛中。

[0435] 方面44. 方面40-43中的任一个的眼用药物组合物, 其中所述密闭容器是带盖的玻璃小瓶。

[0436] 方面45. 方面40-43中的任一个的眼用药物组合物, 其中所述密闭容器是带盖的LDPE瓶。

[0437] 方面46. 上述方面中的任一个的眼用组合物, 其中在密闭容器中储存至少6个月、至少12个月、至少18个月、至少24个月之后, 或在所述组合物的商业上可接受的失效日期之前, 相对于式I的化合物的量, 所述组合物含有不超过0.5%、优选不超过0.2% (通过HPLC) 的式II的化合物;



[0439] 方面47. 方面46的眼用药物组合物, 其中在密闭容器中储存之后在所述组合物的商业上可接受的失效日期之前, 相对于式I的化合物的量, 所述组合物含有不超过0.5%、优选不超过0.2% (通过HPLC) 的式II的化合物。

[0440] 方面48. 方面47的眼用药物组合物, 其中所述在密闭容器中的储存是在约20-75°C范围内的温度下。

[0441] 方面49. 方面47或方面48的眼用药物组合物, 其中所述在密闭容器中的储存是在具有约25-80%的相对湿度的气氛中。

[0442] 方面50. 方面47-49中的任一个的眼用药物组合物, 其中所述在密闭容器中的储存是在25°C的温度下在具有60%的相对湿度的气氛中; 或在40°C的温度下在具有75%的相对湿度的气氛中; 或在25°C的温度下在具有40%的相对湿度的气氛中; 或在40°C的温度下在具有25%的相对湿度的气氛中。

[0443] 方面51. 方面47-50中的任一个的眼用药物组合物, 其中所述密闭容器是带盖的玻璃小瓶。

[0444] 方面52.方面47-50中的任一个的眼用药物组合物,其中所述密闭容器是带盖的LDPE瓶。

[0445] 方面53.上述方面中的任一个的眼用组合物,其中在密闭容器中储存至少6个月、至少12个月、至少18个月、至少24个月之后,或在所述组合物的商业上可接受的失效日期之前,相对于式I的化合物的量,所述组合物含有不超过2.0%、优选不超过1.0% (通过HPLC)的总杂质。

[0446] 方面54.方面53的眼用药物组合物,其中在密闭容器中储存之后在所述组合物的商业上可接受的失效日期之前,相对于式I的化合物的量,所述组合物含有不超过2.0%、优选不超过1.0% (通过HPLC)的总杂质。

[0447] 方面55.方面54的眼用药物组合物,其中所述在密闭容器中的储存是在约20-75°C范围内的温度下。

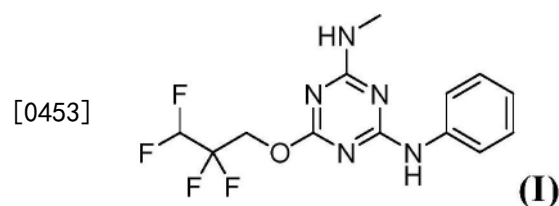
[0448] 方面56.方面54或方面55的眼用药物组合物,其中所述在密闭容器中的储存是在具有约25-80%的相对湿度的气氛中。

[0449] 方面57.方面54-56中的任一个的眼用药物组合物,其中所述在密闭容器中的储存是在25°C的温度下在具有60%的相对湿度的气氛中;或在40°C的温度下在具有75%的相对湿度的气氛中;或在25°C的温度下在具有40%的相对湿度的气氛中;或在40°C的温度下在具有25%的相对湿度的气氛中。

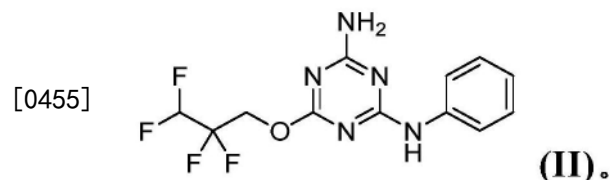
[0450] 方面58.方面54-57中的任一个的眼用药物组合物,其中所述密闭容器是带盖的玻璃小瓶。

[0451] 方面59.方面54-57中的任一个的眼用药物组合物,其中所述密闭容器是带盖的LDPE瓶。

[0452] 方面60.一种水性眼用组合物,在密闭容器中储存至少6个月、至少12个月、至少18个月、至少24个月之后,或在所述组合物的商业上可接受的失效日期之前,其包含式I的化合物:



[0454] 和相对于式I的化合物的量不超过0.5%、优选不超过0.2% (通过HPLC)的式II的化合物,



[0456] 方面61.方面60的水性眼用组合物,其中在密闭容器中储存之后在所述组合物的商业上可接受的失效日期之前,相对于式I的化合物的量,所述组合物包含不超过0.5%、优选不超过0.2% (通过HPLC)的式II的化合物。

[0457] 方面62.方面61的水性眼用组合物,其中所述在密闭容器中的储存是在约20-75°C

范围内的温度下。

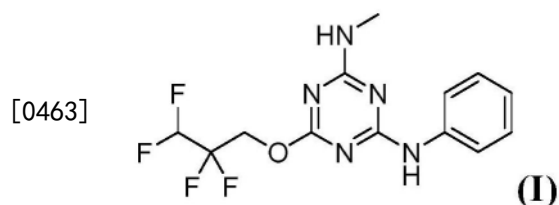
[0458] 方面63. 方面61或方面62的水性眼用组合物,其中所述在密闭容器中的储存是在具有约25-80%的相对湿度的气氛中。

[0459] 方面64. 方面61-63中的任一个的水性眼用组合物,其中所述在密闭容器中的储存是在25°C的温度下在具有60%的相对湿度的气氛中;或在40°C的温度下在具有75%的相对湿度的气氛中;或在25°C的温度下在具有40%的相对湿度的气氛中;或在40°C的温度下在具有25%的相对湿度的气氛中。

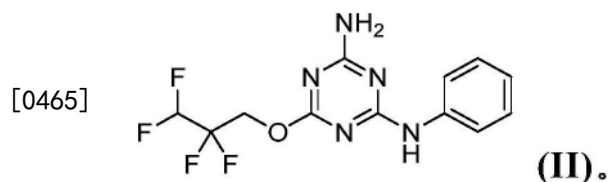
[0460] 方面65. 方面61-64中的任一个的水性眼用组合物,其中所述密闭容器是带盖的玻璃小瓶。

[0461] 方面66. 方面61-64中的任一个的水性眼用组合物,其中所述密闭容器是带盖的LDPE瓶。

[0462] 方面67. 一种水性眼用组合物,其包含式I的化合物和抗氧化剂体系,



[0464] 其中在将所述组合物在密闭容器中储存至少6个月、至少12个月、至少18个月、至少24个月后,或在所述组合物的商业上可接受的失效日期之前,存在于所述组合物中的式II的化合物的量不会增加超过200%,如通过HPLC所测量的



[0466] 方面68. 方面67的水性眼用组合物,其中所述组合物在密闭容器中的储存是在所述组合物的商业上可接受的失效日期之前。

[0467] 方面69. 方面67或方面68的水性眼用组合物,其中所述组合物在密闭容器中的储存是在约20-75°C范围内的温度下。

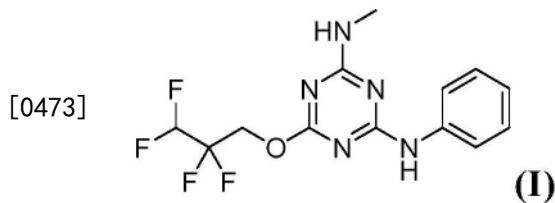
[0468] 方面70. 方面67-69中的任一个的水性眼用组合物,其中所述组合物在密闭容器中的储存是在具有约25-80%的相对湿度的气氛中。

[0469] 方面71. 方面67-70中的任一个的水性眼用组合物,其中所述在密闭容器中的储存是在25°C的温度下在具有60%的相对湿度的气氛中;或在40°C的温度下在具有75%的相对湿度的气氛中;或在25°C的温度下在具有40%的相对湿度的气氛中;或在40°C的温度下在具有25%的相对湿度的气氛中。

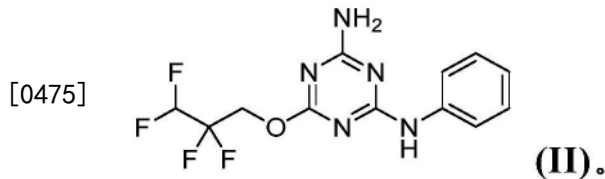
[0470] 方面72. 方面67-71中的任一个的眼用药物组合物,其中所述密闭容器是带盖的玻璃小瓶。

[0471] 方面73. 方面67-71中的任一个的眼用药物组合物,其中所述密闭容器是带盖的LDPE瓶。

[0472] 方面74. 一种水性眼用组合物,其包含式I的化合物和抗氧化剂体系,



[0474] 其中在将所述组合物在密闭容器中储存至少6个月、至少12个月、至少18个月、至少24个月后,或在所述组合物的商业上可接受的失效日期之前,相对于式I的化合物的量,存在于所述组合物中的所述抗氧化剂体系的存在量足以将式II的化合物的量维持在或低于0.5%、优选在或低于0.2% (通过HPLC)



[0476] 方面75.方面74的水性眼用组合物,其中所述组合物在密闭容器中的储存是在所述组合物的商业上可接受的失效日期之前。

[0477] 方面76.方面74或方面75的水性眼用组合物,其中所述组合物在密闭容器中的储存是在约20-75℃范围内的温度下。

[0478] 方面77.方面74-76中的任一个的水性眼用组合物,其中所述组合物在密闭容器中的储存是在具有约25-80%的相对湿度的气氛中。

[0479] 方面78.方面74-77中的任一个的水性眼用组合物,其中所述在密闭容器中的储存是在25℃的温度下在具有60%的相对湿度的气氛中;或在40℃的温度下在具有75%的相对湿度的气氛中;或在25℃的温度下在具有40%的相对湿度的气氛中;或在40℃的温度下在具有25%的相对湿度的气氛中。

[0480] 方面79.方面74-78中的任一个的眼用药物组合物,其中所述密闭容器是带盖的玻璃小瓶。

[0481] 方面80.方面74-78中的任一个的眼用药物组合物,其中所述密闭容器是带盖的LDPE瓶。

[0482] 方面81.方面39-80中的任一个的眼用药物组合物,其中通过HPLC是通过HPLC面积%。

[0483] 方面82.方面39-80中的任一个的眼用药物组合物,其中通过HPLC是通过HPLC重量%。