



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 118453493 A

(43) 申请公布日 2024.08.09

(21) 申请号 202410210163.6

A61K 45/00 (2006.01)

(22) 申请日 2016.05.27

A61K 47/02 (2006.01)

(30) 优先权数据

62/168,538 2015.05.29 US

A61P 27/02 (2006.01)

(62) 分案原申请数据

201680043657.3 2016.05.27

(71) 申请人 西德奈克西斯公司

地址 美国加利福尼亚州

(72) 发明人 格雷戈里·I·奥斯特罗夫

肯尼斯·J·威德 大卫·S·贝克

(74) 专利代理机构 北京安信方达知识产权代理

有限公司 11262

专利代理人 徐爱文 武晶晶

(51) Int.Cl.

A61K 9/00 (2006.01)

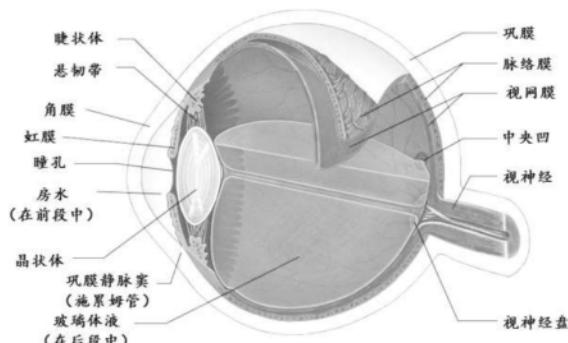
权利要求书2页 说明书61页 附图1页

(54) 发明名称

D₂O稳定化的药物制剂

(57) 摘要

本文提供了一种在氘化水中配制的眼用组合物。本文还公开了通过向有需要的个体的眼睛施用有效量的本文所述眼用组合物来治疗、改善或减轻眼科病况或疾病的方法。



1. 一种包含眼用剂和氘化水的眼用组合物,其pD为约4至约8,其中所述眼用剂不是毒蕈碱拮抗剂,并且其中所述眼用剂不延长单线态氧寿命。

2. 如权利要求1所述的眼用组合物,其中所述眼用剂包括阿柏西普、雷珠单抗、培加尼布、环喷托酯、苯福林、后马托品、东莨菪碱、环喷托酯/苯福林、苯福林/东莨菪碱、托吡卡胺、酮咯酸/苯福林、羟苯丙胺/托吡卡胺、半胱胺、奥克纤溶酶、丝裂霉素、达哌唑、利多卡因、丙美卡因、丁卡因、丁氧普鲁卡因、阿奇霉素、杆菌肽、贝西沙星、硼酸、氯霉素、环丙沙星、红霉素、更昔洛韦、加替沙星、庆大霉素、碘苷、左氧氟沙星、莫西沙星、纳他霉素、诺氟沙星、氧氟沙星、杆菌肽/多粘菌素b、妥布霉素、多粘菌素b/甲氧苄啶、聚维酮碘、曲氟尿苷、短杆菌肽/新霉素/多粘菌素b、磺胺醋酰钠、磺胺异噁唑、杆菌肽/新霉素/多粘菌素b、土霉素/多粘菌素b、苯福林/磺胺醋酰钠、阿糖腺苷、溴芬酸、奈帕芬胺、酮咯酸、环孢菌素、氟比洛芬、舒洛芬、双氯芬酸、阿卡他定、氮草斯汀、贝他斯汀、色甘酸、依美斯汀、依匹斯汀、酮替芬、左卡巴斯汀、洛度沙胺、奈多罗米、萘甲唑啉、萘甲唑啉/非尼拉敏、萘甲唑啉/硫酸锌、奥洛他定、羟甲唑啉、吡嘧司特、苯福林、苯福林/硫酸锌、四氢唑啉、四氢唑啉/硫酸锌、荧光素、荧光素/丙美卡因、丁氧普鲁卡因/荧光素、吲哚菁绿、台盼蓝、乙酰胆碱、安普乐定、倍他洛尔、比马前列素、溴莫尼定、布林佐胺、溴莫尼定/布林佐胺、卡巴胆碱、卡替洛尔、地美溴铵、地匹福林、多佐胺、多佐胺/噻吗洛尔、依可碘酯、肾上腺素、肾上腺素/毛果芸香碱、拉坦前列素、左布诺洛尔、左倍他洛尔、美替洛尔、毒扁豆碱、毛果芸香碱、他氟前列素、噻吗洛尔、曲伏前列素、乌诺前列酮、人造泪液、地塞米松、二氟泼尼酯、氟轻松、氟米龙、氯替泼诺、甲羟松、泼尼松龙、利美索龙、曲安西龙、氟米龙/磺胺醋酰钠、地塞米松/新霉素、地塞米松/妥布霉素、地塞米松/新霉素/多粘菌素b、氯替泼诺/妥布霉素、泼尼松龙/磺胺醋酰钠、杆菌肽/氢化可的松/新霉素/多粘菌素b、氢化可的松/新霉素/多粘菌素b、氯霉素/氢化可的松/多粘菌素b、新霉素/多粘菌素b/泼尼松龙、庆大霉素/泼尼松龙、酮咯酸/苯福林、苯海拉明、茶苯海明、双环维林、黄酮哌酯、奥昔布宁、噻托溴铵、莨菪碱、scopolamine (L-莨菪碱)、羟嗪、异丙托铵、哌仑西平、索利那新、达非那新、苯扎托品、美贝维林、丙环定、阿地溴铵、三己芬迪/苯海索、托特罗定或其任何组合。

3. 如权利要求1或2所述的眼用组合物,其中在储存条件下在延长的时间段后,基于初始浓度,所述眼用组合物包含以下至少之一:约80%、约85%、约90%、约95%、约97%、约98%或约99%的所述眼用剂。

4. 如权利要求1-3中任一项所述的眼用组合物,其中在储存条件下在延长的时间段后,所述眼用组合物具有以下之一的pD:小于约8、小于约7.5、小于约7、小于约6.5、小于约6、小于约5.5、小于约5、小于约4.5或小于约4。

5. 如权利要求1-4中任一项所述的眼用组合物,其中在储存条件下在延长的时间段后,所述眼用组合物还具有以下之一的效力:至少80%、至少85%、至少90%、至少93%、至少95%、至少97%、至少98%、至少99%。

6. 如权利要求1-5中任一项所述的眼用组合物,其中所述延长的时间段为以下之一:约1周、约2周、约3周、约1个月、约2个月、约3个月、约4个月、约5个月、约6个月、约8个月、约10个月、约12个月、约18个月、约24个月、约36个月、约4年或约5年。

7. 如权利要求1-6中任一项所述的眼用组合物,其中所述储存条件具有约16°C至约30

°C或约20°C至约25°C的储存温度。

8. 如权利要求1-7中任一项所述的眼用组合物,其中所述眼用剂以约0.001wt%至约20wt%的浓度存在于制剂中。

9. 如权利要求1所述的眼用组合物,其中所述眼用组合物进一步包含摩尔渗透压浓度调节剂、防腐剂、缓冲剂、张力调节剂、pD调节剂或其组合。

10. 如权利要求9所述的眼用组合物,其中所述摩尔渗透压浓度调节剂为氯化钠。

D₂O稳定化的药物制剂

[0001] 本申请是申请日为2016年05月27日、申请号为201680043657.3、发明名称为“D₂O稳定化的药物制剂”的中国专利申请(其对应PCT申请的申请日为2016年05月27日、申请号为(PCT/US2016/034823)的分案申请。

[0002] 交叉引用

[0003] 本申请要求于2015年5月29日提交的美国临时专利申请系列号62/168,538的权益,该美国临时申请在此通过引用整体并入本文。

背景技术

[0004] 药物制剂的有效期基于活性成分的降解。

发明内容

[0005] 本文提供了D₂O稳定化的药物组合物和制剂。

[0006] 根据一个方面,本文公开的眼用组合物包含眼用剂和氘化水,其pD为约4至约8。

[0007] 根据另一方面,本文公开的眼用组合物包含眼用剂和氘化水,其pD为约4至约8,其中该眼用剂不是毒蕈碱拮抗剂,并且其中该眼用剂不延长单线态氧寿命。

[0008] 在一些实施方案中,所述眼用剂包括阿柏西普(也称为VEGF Trap)、雷珠单抗、培加尼布、环喷托酯、苯福林、后马托品、东莨菪碱、环喷托酯/苯福林、苯福林/东莨菪碱、托吡卡胺、酮咯酸/苯福林、羟苯丙胺/托吡卡胺、半胱胺、奥克纤溶酶、丝裂霉素、达哌唑、利多卡因、丙美卡因、丁卡因、丁氧普鲁卡因、阿奇霉素、杆菌肽、贝西沙星、硼酸、氯霉素、环丙沙星、红霉素、更昔洛韦、加替沙星、庆大霉素、碘苷、左氧氟沙星、莫西沙星、纳他霉素、诺氟沙星、氧氟沙星、杆菌肽/多粘菌素b、妥布霉素、多粘菌素b/甲氧苄啶、聚维酮碘、曲氟尿苷、短杆菌肽/新霉素/多粘菌素b、磺胺醋酰钠、磺胺异噁唑、杆菌肽/新霉素/多粘菌素b、土霉素/多粘菌素b、苯福林/磺胺醋酰钠、阿糖腺苷、溴芬酸、奈帕芬胺、酮咯酸、环孢菌素、氟比洛芬、舒洛芬、双氯芬酸、阿卡他定、氮草斯汀、贝他斯汀、色甘酸、依美斯汀、依匹斯汀、酮替芬、左卡巴斯汀、洛度沙胺、奈多罗米、萘甲唑啉、萘甲唑啉/非尼拉敏、萘甲唑啉/硫酸锌、奥洛他定、羟甲唑啉、吡嘧司特、苯福林、苯福林/硫酸锌、四氢唑啉、四氢唑啉/硫酸锌、荧光素、荧光素/丙美卡因、丁氧普鲁卡因/荧光素、吲哚菁绿、台盼蓝、乙酰胆碱、安普乐定、倍他洛尔、比马前列素、溴莫尼定、布林佐胺、溴莫尼定/布林佐胺、卡巴胆碱、卡替洛尔、地美溴铵、地匹福林、多佐胺、多佐胺/噻吗洛尔、依可碘酯、肾上腺素、肾上腺素/毛果芸香碱、拉坦前列素、左布诺洛尔、左倍他洛尔、美替洛尔、毒扁豆碱、毛果芸香碱、他氟前列素、噻吗洛尔、曲伏前列素、乌诺前列酮、人造泪液、地塞米松、二氟泼尼酯、氟轻松、氟米龙、氯替泼诺、甲羟松、泼尼松龙、利美索龙、曲安西龙、氟米龙/磺胺醋酰钠、地塞米松/新霉素、地塞米松/妥布霉素、地塞米松/新霉素/多粘菌素b、氯替泼诺/妥布霉素、泼尼松龙/磺胺醋酰钠、杆菌肽/氢化可的松/新霉素/多粘菌素b、氢化可的松/新霉素/多粘菌素b、氯霉素/氢化可的松/多粘菌素b、新霉素/多粘菌素b/泼尼松龙、庆大霉素/泼尼松龙、酮咯酸/苯福林、苯海拉明、茶苯海明、双环维林、黄酮哌酯、奥昔布宁、噻托溴铵、莨菪碱、scopolamine(L-莨菪碱)、羟

嗪、异丙托铵、哌仑西平、索利那新、达非那新、苯扎托品、美贝维林、丙环定、阿地溴铵、三己芬迪/苯海索、托特罗定或其任何组合。

[0009] 在一些实施方案中，在储存条件下在延长的时间段后，基于初始浓度，所述眼用组合物包含至少约80%的眼用剂。在一些实施方案中，在储存条件下在延长的时间段后，基于初始浓度，所述眼用组合物包含至少约85%的眼用剂。在一些实施方案中，在储存条件下在延长的时间段后，基于初始浓度，所述眼用组合物包含至少约90%的眼用剂。在一些实施方案中，在储存条件下在延长的时间段后，基于初始浓度，所述眼用组合物包含至少约95%的眼用剂。在一些实施方案中，在储存条件下在延长的时间段后，基于初始浓度，所述眼用组合物包含至少约97%的眼用剂。在一些实施方案中，在储存条件下在延长的时间段后，基于初始浓度，所述眼用组合物包含至少约98%的眼用剂。在一些实施方案中，在储存条件下在延长的时间段后，基于初始浓度，所述眼用组合物包含至少约99%的眼用剂。

[0010] 在一些实施方案中，在储存条件下在延长的时间段后，所述眼用组合物具有小于约8的pD。在一些实施方案中，在储存条件下在延长的时间段后，所述眼用组合物具有小于约7.5的pD。在一些实施方案中，在储存条件下在延长的时间段后，所述眼用组合物具有小于约7的pD。在一些实施方案中，在储存条件下在延长的时间段后，所述眼用组合物具有小于约6.5的pD。在一些实施方案中，在储存条件下在延长的时间段后，所述眼用组合物具有小于约6的pD。在一些实施方案中，在储存条件下在延长的时间段后，所述眼用组合物具有小于约5.5的pD。在一些实施方案中，在储存条件下在延长的时间段后，所述眼用组合物具有小于约5的pD。在一些实施方案中，在储存条件下在延长的时间段后，所述眼用组合物具有小于约4.5的pD。在一些实施方案中，在储存条件下在延长的时间段后，所述眼用组合物具有小于约4的pD。

[0011] 在一些实施方案中，所述眼用组合物的pD比所测量的pH高约0.4个单位。

[0012] 在一些实施方案中，在储存条件下在延长的时间段后，所述眼用组合物还具有至少80%的效力。在一些实施方案中，在储存条件下在延长的时间段后，所述眼用组合物还具有至少85%的效力。在一些实施方案中，在储存条件下在延长的时间段后，所述眼用组合物还具有至少90%的效力。在一些实施方案中，在储存条件下在延长的时间段后，所述眼用组合物还具有至少93%的效力。在一些实施方案中，在储存条件下在延长的时间段后，所述眼用组合物还具有至少95%的效力。在一些实施方案中，在储存条件下在延长的时间段后，所述眼用组合物还具有至少97%的效力。在一些实施方案中，在储存条件下在延长的时间段后，所述眼用组合物还具有至少98%的效力。在一些实施方案中，在储存条件下在延长的时间段后，所述眼用组合物还具有至少99%的效力。

[0013] 在一些实施方案中，所述延长的时间段为约1周。在一些实施方案中，延长的时间段为约2周。在一些实施方案中，所述延长的时间段为约3周。在一些实施方案中，所述延长的时间段为约1个月。在一些实施方案中，所述延长的时间段为约2个月。在一些实施方案中，所述延长的时间段为约3个月。在一些实施方案中，所述延长的时间段为约4个月。在一些实施方案中，所述延长的时间段为约5个月。在一些实施方案中，所述延长的时间段为约6个月。在一些实施方案中，所述延长的时间段为约8个月。在一些实施方案中，所述延长的时间段为约10个月。在一些实施方案中，所述延长的时间段为约12个月。在一些实施方案中，所述延长的时间段为约18个月。在一些实施方案中，所述延长的时间段为约24个月。在一些

实施方案中,所述延长的时间段为约36个月。在一些实施方案中,所述延长的时间段为约4年。在一些实施方案中,所述延长的时间段为约5年。

[0014] 在一些实施方案中,如权利要求1-44中任一项所述的眼用组合物,其中所述储存条件具有约16°C至约30°C或约20°C至约25°C的储存温度。在一些实施方案中,所述储存条件具有约60%的相对湿度。在一些实施方案中,如权利要求1-45中任一项所述的眼用组合物,其中所述储存条件具有约75%的相对湿度。

[0015] 在一些实施方案中,所述眼用组合物为水溶液的形式。

[0016] 在一些实施方案中,所述眼用剂以约0.001wt %至约20wt %的浓度存在于制剂中。

[0017] 在一些实施方案中,所述眼用组合物进一步包含摩尔渗透压浓度调节剂。在一些实施方案中,该摩尔渗透压浓度调节剂为氯化钠。

[0018] 在一些实施方案中,所述眼用组合物进一步包含防腐剂。在一些实施方案中,所述防腐剂选自苯扎氯铵、西曲铵、过硼酸钠、稳定化的氧基氯复合物、SofZia、聚季铵盐-1、氯丁醇、依地酸二钠、聚六亚甲基双胍或其组合。

[0019] 在一些实施方案中,所述眼用组合物进一步包含缓冲剂。在一些实施方案中,所述缓冲剂选自硼酸盐、硼酸盐-多元醇复合物、磷酸盐缓冲剂、柠檬酸盐缓冲剂、乙酸盐缓冲剂、碳酸盐缓冲剂、有机缓冲剂、氨基酸缓冲剂或其组合。

[0020] 在一些实施方案中,所述眼用组合物进一步包含张力调节剂。在一些实施方案中,所述张力调节剂选自氯化钠、硝酸钠、硫酸钠、硫酸氢钠、氯化钾、氯化钙、氯化镁、氯化锌、乙酸钾、乙酸钠、碳酸氢钠、碳酸钠、硫代硫酸钠、硫酸镁、磷酸氢二钠、磷酸二氢钠、磷酸二氢钾、右旋糖、甘露醇、山梨醇、葡萄糖、蔗糖、尿素、丙二醇、甘油或其组合。

[0021] 在一些实施方案中,所述眼用组合物储存在塑料容器中。

[0022] 在一些实施方案中,所述眼用组合物具有小于50%的剂量间眼用剂浓度变化。在一些实施方案中,所述眼用组合物具有小于40%的剂量间眼用剂浓度变化。在一些实施方案中,所述眼用组合物具有小于30%的剂量间眼用剂浓度变化。在一些实施方案中,所述眼用组合物具有小于20%的剂量间眼用剂浓度变化。在一些实施方案中,所述眼用组合物具有小于10%的剂量间眼用剂浓度变化。在一些实施方案中,所述眼用组合物具有小于5%的剂量间眼用剂浓度变化。

[0023] 在一些实施方案中,所述剂量间眼用剂浓度变化基于10个连续的剂量。在一些实施方案中,所述剂量间眼用剂浓度变化基于8个连续的剂量。在一些实施方案中,所述剂量间眼用剂浓度变化基于5个连续的剂量。在一些实施方案中,所述剂量间眼用剂浓度变化基于3个连续的剂量。在一些实施方案中,所述剂量间眼用剂浓度变化基于2个连续的剂量。

[0024] 在一些实施方案中,所述眼用组合物具有约4至约8的pD。在一些实施方案中,所述眼用组合物具有约4.5至约7.5的pD。在一些实施方案中,所述眼用组合物具有约5至约7.0的pD。在一些实施方案中,所述眼用组合物具有约6至约7.0的pD。

[0025] 在一些实施方案中,所述眼用组合物进一步包含pD调节剂。

[0026] 在一些实施方案中,所述眼用组合物进一步包含药学上可接受的载体。在一些实施方案中,该药学上可接受的载体进一步包含至少一种粘度增强剂。在一些实施方案中,该粘度增强剂选自基于纤维素的聚合物、聚氧乙烯-聚氧丙烯三嵌段共聚物、基于葡聚糖的聚合物、聚乙烯醇、糊精、聚乙烯吡咯烷酮、聚亚烷基二醇、壳聚糖、胶原、明胶、透明质酸或其

组合。

[0027] 在一些实施方案中,所述眼用组合物包含少于60%的H₂O。在一些实施方案中,所述眼用组合物包含少于55%的H₂O。在一些实施方案中,所述眼用组合物包含少于50%的H₂O。在一些实施方案中,所述眼用组合物包含少于45%的H₂O。在一些实施方案中,所述眼用组合物包含少于40%的H₂O。在一些实施方案中,所述眼用组合物包含少于35%的H₂O。在一些实施方案中,所述眼用组合物包含少于30%的H₂O。在一些实施方案中,所述眼用组合物包含少于25%的H₂O。在一些实施方案中,所述眼用组合物包含少于20%的H₂O。在一些实施方案中,所述眼用组合物包含少于15%的H₂O。

[0028] 在一些实施方案中,所述眼用组合物包含少于10%的H₂O。在一些实施方案中,所述眼用组合物包含少于8%的H₂O。在一些实施方案中,所述眼用组合物包含少于6%的H₂O。在一些实施方案中,所述眼用组合物包含少于5%的H₂O。在一些实施方案中,所述眼用组合物包含少于4%的H₂O。在一些实施方案中,所述眼用组合物包含少于3%的H₂O。在一些实施方案中,所述眼用组合物包含少于2%的H₂O。在一些实施方案中,所述眼用组合物包含少于1%的H₂O。在一些实施方案中,所述眼用组合物包含少于0.5%的H₂O。在一些实施方案中,所述眼用组合物包含少于0.1%的H₂O。在一些实施方案中,所述眼用组合物包含0%的H₂O。

[0029] 在一些实施方案中,所述眼用组合物被配制为用于治疗眼科病况或疾病的眼用溶液。

[0030] 在一些实施方案中,所述眼用剂不是阿托品。在一些实施方案中,所述眼用剂不是硫酸阿托品。在一些实施方案中,所述眼用剂不是毒蕈碱拮抗剂。

[0031] 在一些实施方案中,所述眼用剂不是 α -氨基-羧酸或 α -羟基-羧酸。在一些实施方案中,所述眼用剂不是盐酸贝那替嗪。

[0032] 在一些实施方案中,所述眼用剂猝灭组合物中光生成的单线态氧种类。在一些实施方案中,所述眼用组合物未用氧饱和。在一些实施例中,所述眼用组合物不包含光敏剂。

[0033] 在一些实施方案中,所述眼用剂溶解在所述眼用组合物中。在一些实施例中,所述眼用剂悬浮于所述眼用组合物中。

[0034] 根据另一个方面,治疗眼科病况或疾病的方法包括向有需要的个体的眼睛施用有效量的本发明公开的眼用组合物。根据另一个方面,改善或减轻眼科病况或疾病的方法包括向有需要的个体的眼睛施用有效量的本发明公开的眼用组合物。

[0035] 在一些实施方案中,所述眼用组合物在延长的时间段内以预定的时间间隔施用。在一些实施方案中,所述眼用组合物一天施用一次。在一些实施方案中,所述眼用组合物每天施用一次。在一些实施方案中,所述眼用组合物每隔一天施用一次。在一些实施方案中,所述眼用组合物在1周、2周、1个月、2个月、3个月、6个月、1年、2年、3年、4年、5年、6年、7年、8年、9年、10年、11年或12-15年内施用。在一些实施方案中,所述眼用组合物仅施用一次。

[0036] 在一些实施方案中,所述眼用组合物在首次使用前储存在低于室温的温度下。在一些实施方案中,所述眼用组合物在首次使用前储存在约2°C至约10°C。在一些实施方案中,所述眼用组合物在首次使用前储存在约4°C至约8°C。

[0037] 在一些实施方案中,所述眼用组合物在首次使用前储存在室温下。在一些实施方案中,所述眼用组合物在首次使用前储存在约16°C至约26°C。

[0038] 在一些实施方案中,所述眼用组合物在首次使用后储存在低于室温的温度下。在

一些实施方案中,所述眼用组合物在首次使用后储存在约2°C至约10°C。在一些实施方案中,所述眼用组合物在首次使用后储存在约4°C至约8°C。

[0039] 在一些实施方案中,所述眼用组合物在首次使用后储存在室温下。在一些实施方案中,所述眼用组合物在首次使用后储存在约16°C至约26°C。

[0040] 通过以下详细描述,本文所述方法和组合物的其他特征和技术效果将变得显而易见。然而,应当理解,该详细描述和特定实施例虽然指示特定的实施方案,但仅以说明的方式给出。

附图说明

[0041] 本发明的新颖特征在所附的权利要求书中具体阐述。通过参考以下对利用本发明原理的说明性实施方案加以阐述的详细描述以及附图,将获得对本发明的特征和优点的更好的理解,在这些附图中:

[0042] 图1示出了眼睛解剖学的概念图示。

具体实施方式

[0043] 本发明认识到稳定性和眼睛耐受性是配制眼用组合物时要考虑的参数。在一些情况下,为了延长眼用组合物的保质期或稳定性,随后降低该组合物的pH。在一些情况下,降低的pH降低或防止碱催化的水解,从而使活性剂稳定。然而,在一些情况下,pH降低的制剂导致眼睛耐受性较差,因为酸性制剂刺激眼睛,导致泪液产生。在这样的情况下,泪液然后稀释所述组合物并且/或者将组合物洗出眼外,由此降低眼用组合物的有效性。

[0044] 另外,本发明认识到,氘化水使眼用组合物稳定。在一些情况下,与H₂O相比,氘化水为弱酸,于是氘化水包含较低浓度的反应性种类(例如-OD),在一些情况下该反应性种类导致眼用组合物中活性剂的碱催化的水解。因此,在一些情况下,与包含H₂O的组合物相比,包含氘化水的组合物导致碱催化的水解减少。在一些情况下,氘化水进一步降低了眼用组合物的缓冲能力,从而导致眼中较少的泪反射。

[0045] 本文公开了包含眼用剂和氘化水的眼用组合物,其pD为约4至约8。本文还公开了包含眼用剂和氘化水的眼用溶液,其pD为约4至约8。本文进一步公开了治疗眼科病况或疾病的方法,其包括向有需要的个体的眼睛施用有效量的下文描述的眼用组合物或眼用溶液。另外,本文公开了改善或减轻眼科病况或疾病的方法,其包括向有需要的个体的眼睛施用有效量的下文描述的眼用组合物或眼用溶液。

[0046] 眼用剂

[0047] 本文公开了在氘化水的存在下配制的药物组合物。如本文所用的,氘化水是指D₂O、DHO、重水和/或氧化氘。在一些情况下,所述药物组合物是含有一种或多种眼用剂的眼用组合物。在一些情况下,所述眼用组合物被配制为水溶液、凝胶或软膏。

[0048] 在一些实施方案中,在所述眼用组合物中使用的眼用剂易于通过水解而降解。在一些实施方案中,在所述眼用组合物中使用的眼用剂易于通过碱催化的水解而降解。

[0049] 在一些实施方案中,所述眼用剂包括抗血管生成眼用剂、散瞳药、抗散瞳药、眼用麻醉药、眼用抗感染药、眼用抗炎药、眼用抗组胺药和减充血药、眼科诊断剂、眼科青光眼药、眼用润滑剂和灌洗剂、眼用类固醇、眼用类固醇结合抗感染药或眼科手术剂。

[0050] 在一些实施方案中,在氘化水的存在下配制的眼用组合物包含抗血管生成眼用剂、散瞳药、抗散瞳药、眼用麻醉药、眼用抗感染药、眼用抗炎药、眼用抗组胺药和减充血药、眼科诊断剂、眼科青光眼药、眼用润滑剂和灌洗剂、眼用类固醇、眼用类固醇结合抗感染药、眼科手术剂,或其组合。

[0051] 抗血管生成眼用剂是阻止通过被称为新血管形成的过程生成新血管的血管内皮生长因子(VEGF)拮抗剂。在一些情况下,抗血管生成眼用剂用来抑制年龄相关性黄斑变性中的新血管形成。在一些情况下,抗血管生成眼用剂用来治疗糖尿病黄斑水肿、糖尿病视网膜病变或黄斑水肿。在一些实施方案中,黄斑水肿是眼睛黄斑或眼睛负责中央视觉的区域的肿胀或增厚。在一些实施方案中,糖尿病视网膜病变是指对视网膜中的血管的损害。示例性抗血管生成眼用剂包括但不限于阿柏西普(也称为VEGF Trap)(例如Eylea)、雷珠单抗(例如Lucentis)或培加尼布(例如Macugen)。

[0052] 在一些实施方案中,在氘化水的存在下配制的眼用组合物包含抗血管生成眼用剂,例如阿柏西普(也称为VEGF Trap)、雷珠单抗或培加尼布。在一些实施方案中,在氘化水的存在下配制的眼用组合物包含阿柏西普(也称为VEGF Trap)、雷珠单抗、培加尼布或其组合。

[0053] 散瞳药是扩张眼睛瞳孔的药剂。在一些情况下,散瞳药用来治疗眼睛干燥、发红或瘙痒,葡萄膜炎,有机磷中毒,或炎性眼睛病况,如虹膜炎和睫状体炎。示例性散瞳药包括但不限于环喷托酯(例如,Cyclogyl,Ak-Pentolate,Cylate,Ocu-Pentolate或Pentolair)、苯福林(例如,AK-Dilate,AK-Nefrin,Altafrin,Isopto Frin,Mydfrin,Neo-synephrine Ophthalmic,Neofrin,Ocu-Phrin,Prefrin或Refresh Redness Relief)、后马托品(例如,Homatropaire,Isopto Homatropine)、东莨菪碱(例如Isopto Hyoscine)、环喷托酯/苯福林(例如Cyclomydril)、苯福林/东莨菪碱(例如Murocoll 2)、托吡卡胺(例如Mydral,Ocu-Tropic或Tropicacyl)、酮咯酸/苯福林(例如Omidria)或羟苯丙胺/托吡卡胺(例如Paremyd)。

[0054] 在一些实施方案中,在氘化水的存在下配制的眼用组合物包含散瞳药,例如环喷托酯、苯福林、后马托品、东莨菪碱、环喷托酯/苯福林、苯福林/东莨菪碱、托吡卡胺、酮咯酸/苯福林或羟苯丙胺/托吡卡胺。在一些实施方案中、在氘化水的存在下配制的眼用组合物包含环喷托酯、苯福林、后马托品、东莨菪碱、环喷托酯/苯福林、苯福林/东莨菪碱、托吡卡胺、酮咯酸/苯福林、羟苯丙胺/托吡卡胺,或其组合。在一些实施方案中、在氘化水的存在下配制的眼用组合物不包含阿托品、硫酸阿托品、去甲阿托品、阿托品-N-氧化物、托品、托品酸或甲硝阿托品。在一些实施方案中,在氘化水的存在下配制的眼用组合物不包含阿托品。在一些实施方案中,在氘化水的存在下配制的眼用组合物不包含硫酸阿托品。

[0055] 抗散瞳药是减少瞳孔大小的药剂。示例性的抗散瞳药包括但不限于半胱胺(例如Cystaran)、奥克纤溶酶(例如Jetrea)、丝裂霉素(例如Mitosol)或达哌唑(例如Rev-Eyes)。

[0056] 在一些实施方案中,在氘化水的存在下配制的眼用组合物包含抗散瞳药,例如半胱胺、奥克纤溶酶、丝裂霉素或达哌唑。在一些实施方案中,在氘化水的存在下配制的眼用组合物包含半胱胺、奥克纤溶酶、丝裂霉素、达哌唑或其组合。

[0057] 眼用麻醉药是阻断眼睛中神经末梢的疼痛信号的局部麻醉剂。示例性的眼用麻醉药包括但不限于利多卡因(例如Akten)、丙美卡因(例如Alcaine,Ocu-Caine,Ophthetic或

Parcaine)、丁卡因(例如Altacaine, Opticaine或TetraVisc)或丁氧普鲁卡因(或奥布卡因)(例如Novesine, Novesin)。

[0058] 在一些实施方案中,在氯化水的存在下配制的眼用组合物包含眼用麻醉药,例如利多卡因、丙美卡因、丁卡因或丁氧普鲁卡因。在一些实施方案中,在氯化水的存在下配制的眼用组合物包含利多卡因、丙美卡因、丁卡因、丁氧普鲁卡因或其组合。

[0059] 眼用抗感染药是包含抗生素和/或抗病毒剂的眼用制剂。在一些实施方案中,眼用抗感染药用来治疗睑炎、睑缘结膜炎、CMV视网膜炎、结膜炎、角膜溃疡、眼干燥或发红、树状单纯疱疹性角膜炎、疱疹性角膜炎、麦粒肿、角膜炎、角膜结膜炎、新生儿结膜炎或沙眼,或者在手术过程中使用。示例性的眼用抗感染药包括但不限于阿奇霉素(例如Azasite)、杆菌肽(例如AK-Tracin, Ocu-Tracin)、贝西沙星(例如Besivance)、硼酸(例如Collyrium Fresh)、氯霉素(例如, AK-Chlor, 眼用氯霉素, Chloroptic, Ocu-Chlor)、环丙沙星(例如Ciloxan)、红霉素(例如Ciloxan, Ilotycin, Roymycin)、更昔洛韦(例如Vitrasert, Zirgan)、加替沙星(例如Zymar, Zymaxid)、庆大霉素(例如, Garamycin ophthalmic, Genoptic, Gentacidin, Gentak, Gentasol, Ocu-Mycin)、碘昔(例如Herplex)、左氧氟沙星(例如Iquix, Quixin)、莫西沙星(例如Vigamox, Moxeza)、纳他霉素(例如Natacyn)、诺氟沙星(例如, Chibroxin)、氧氟沙星(例如Ocuflox)、杆菌肽/多粘菌素b(例如Polysporin ophthalmic, AK-Poly-Bac, Polycin-B, Polytracin ophthalmic)、妥布霉素(例如Tobrex, AK-Tob, Tomycline)、多粘菌素b/甲氧苄啶(例如Polytrim)、聚维酮碘(例如Betadine眼用溶液)、曲氟尿苷(例如Viroptic)、短杆菌肽/新霉素/多粘菌素b(例如, AK-Spore, AK-Spore软膏, Neocidin眼用溶液)、磺胺醋酰钠(例如AK-Sulf, Bleph-10, Cetamide, Isopto Cetamide)、磺胺异噁唑(例如Gantrisin ophthalmic)、杆菌肽/新霉素/多粘菌素b(例如Neocidin, Neocin, Ocu-Spore-B, Ocutricin)、土霉素/多粘菌素b(例如, Terak, 四霉素与多粘菌素B硫酸盐)、苯福林/磺胺醋酰钠(例如Vasosulf)或阿糖腺苷(例如Vira-A)。

[0060] 在一些实施方案中,在氯化水的存在下配制的眼用组合物包含眼用抗感染药,例如阿奇霉素、杆菌肽、贝西沙星、硼酸、氯霉素、环丙沙星、红霉素、更昔洛韦、加替沙星、庆大霉素、碘昔、左氧氟沙星、莫西沙星、纳他霉素、诺氟沙星、氧氟沙星、杆菌肽/多粘菌素b、妥布霉素、多粘菌素b/甲氧苄啶、聚维酮碘、曲氟尿苷、短杆菌肽/新霉素/多粘菌素b、磺胺醋酰钠、磺胺异噁唑、杆菌肽/新霉素/多粘菌素b、土霉素/多粘菌素b、苯福林/磺胺醋酰钠或阿糖腺苷。在一些实施方案中、在氯化水的存在下配制的眼用组合物包含阿奇霉素、杆菌肽、贝西沙星、硼酸、氯霉素、环丙沙星、红霉素、更昔洛韦、加替沙星、庆大霉素、碘昔、左氧氟沙星、莫西沙星、那他霉素、诺氟沙星、氧氟沙星、杆菌肽/多粘菌素b、妥布霉素、多粘菌素b/甲氧苄啶、聚维酮碘、曲氟尿苷、短杆菌肽/新霉素/多粘菌素b、磺胺醋酰钠、磺胺异噁唑、杆菌肽/新霉素/多粘菌素b、土霉素/多粘菌素b、苯福林/磺胺醋酰钠、阿糖腺苷或其组合。

[0061] 眼用抗炎药是减轻眼睛的疼痛和/或炎症的药剂。在一些实施方案中,眼用抗炎药用来治疗结膜炎、角膜溃疡、角膜结膜炎、干燥性角膜结膜炎、术后眼内压升高、术后眼部炎症或季节性变应性结膜炎。在一些实施方案中,使用眼用抗炎药来抑制术中瞳孔缩小。在一些情况下,在角膜屈光手术过程中使用眼用抗炎药。示例性眼用抗炎药包括但不限于溴芬酸(例如Bromday, Xibrom)、奈帕芬胺(例如Nevanac)、酮咯酸(例如Acular, Acular LS, Acular PF, Acuvail)、环孢菌素(例如Restasis)、氟比洛芬(例如Ocufen)、舒洛芬(例如

Profenal)或双氯芬酸(例如Voltaren ophthalmic)。

[0062] 在一些实施方案中,在氘化水的存在下配制的眼用组合物包含眼用抗炎药,例如溴芬酸、奈帕芬胺、酮咯酸、环孢菌素、氟比洛芬、舒洛芬或双氯芬酸。在一些实施方案中,在氘化水的存在下配制的眼用组合物包含溴芬酸、奈帕芬胺、酮咯酸、环孢菌素、氟比洛芬、舒洛芬、双氯芬酸或其组合。

[0063] 眼用抗组胺药是阻断导致例如眼睛流泪、发红、瘙痒等的组胺受体的抗组胺药。眼用减充血药是缓解眼睛发红的拟交感神经药剂。示例性眼用抗组胺药和减充血药包括但不限于阿卡他定(例如Lastacraft)、氮草斯汀(例如Optivar)、贝他斯汀(例如Bepreve)、色甘酸(例如Opticrom,Crolom)、依美斯汀(例如Emadine)、依匹斯汀(例如,Elestat)、酮替芬(例如Alaway,Zaditor,Claritin Eye,Zyrtec Itchy滴眼剂)、左卡巴斯汀(例如Livostin)、洛度沙胺(例如Alomide)、奈多罗米(例如Alocril)、萘甲唑啉(例如AK-Con,Albalon,All Clear,Allerest滴眼剂,Allersol,Clear Eyes,Ocu-Zoline,VasoClear,Vasocon)、萘甲唑啉/非尼拉敏(例如,Visine-A,Opcon-A,Eye Allergy Relief)、萘甲唑啉/硫酸锌(例如Clear Eyes ACR,VasoClear A)、奥洛他定(例如Patanol,Pataday,Pazeo)、羟甲唑啉(例如OcuClear)、吡嘧司特(例如Alamast)、苯福林(例如AK-Dilate,AK-Nefrin,Altafrin,Isopto Frin,Mydfrin,Neofrin,Ocu-Phrin,Prefrin,Refresh redness Relief)、苯福林/硫酸锌(例如Zincfrin)、四氢唑啉(例如Visine original,Altazine,Geneyes,Opti-Clear,Optigene 3)或四氢唑啉/硫酸锌(例如Visine totality多症状缓解剂)。

[0064] 在一些实施方案中,在氘化水的存在下配制的眼用组合物包含眼用抗组胺药和减充血药,例如阿卡他定、氮草斯汀、贝他斯汀、色甘酸、依美斯汀、依匹斯汀、酮替芬、左卡巴斯汀、洛度沙胺、奈多罗米、萘甲唑啉、萘甲唑啉/非尼拉敏、萘甲唑啉/硫酸锌、奥洛他定、羟甲唑啉、吡嘧司特、苯福林、苯福林/硫酸锌、四氢唑啉或四氢唑啉/硫酸锌。在一些实施方案中、在氘化水的存在下配制的眼用组合物包含阿卡他定、氮草斯汀、贝他斯汀、色甘酸、依美斯汀、依匹斯汀、酮替芬、左卡巴斯汀、洛度沙胺、奈多罗米、萘甲唑啉、萘甲唑啉/非尼拉敏、萘甲唑啉/硫酸锌、奥洛他定、羟甲唑啉、吡嘧司特、苯福林、苯福林/硫酸锌、四氢唑啉、四氢唑啉/硫酸锌或其组合。

[0065] 眼科诊断剂是诊断性荧光素血管造影术或视网膜和虹膜脉管系统血管镜检查使用的荧光分子。示例性的诊断剂包括但不限于荧光素(例如AK-Fluor,BioGlo,Ful-Glo)、荧光素/丙美卡因(例如Flucaine,Fluoracaine)、丁氧普鲁卡因/荧光素(例如Flurox)、吲哚菁绿(例如IC-Green)或台盼蓝(例如MembraneBlue,VisinBlue)。

[0066] 在一些实施方案中,在氘化水的存在下配制的眼用组合物包含眼科诊断剂,例如荧光素、荧光素/丙美卡因、丁氧普鲁卡因/荧光素、吲哚菁绿或台盼蓝。在一些实施方案中,在氘化水的存在下配制的眼用组合物包含荧光素、荧光素/丙美卡因、丁氧普鲁卡因/荧光素、吲哚菁绿、台盼蓝或其组合。

[0067] 眼科青光眼药是降低青光眼的眼压的药剂。在一些情况下,眼科青光眼药还用来治疗眼内高压、术后眼内压升高或产生瞳孔缩小。示例性的青光眼药包括但不限于乙酰胆碱(例如Miochol-E)、安普乐定(例如Iopidine)、倍他洛尔(例如Betoptic,Betoptic S)、比马前列素(例如Lumigan)、溴莫尼定(例如Alphagan,Alphagan P)、布林佐胺(例如

Azopt)、溴莫尼定/布林佐胺(例如Simbrinza)、卡巴胆碱(例如Carbastat,Carboptic, Isopto Carbachol,Miosstat)、卡替洛尔(例如Ocupress)、地美溴铵(例如Humorsol Ocumeter)、地匹福林(例如,Propine)、多佐胺(例如Trusopt)、多佐胺/噻吗洛尔(例如Cosopt,Cosopt PF,Combigan)、依可碘酯(例如碘二乙氧磷酰硫胆碱)、肾上腺素(例如Epifrin,Epinal,Eppy/N,Glaucon)、肾上腺素/毛果芸香碱(例如,E-Pilo-1,Epilo-2, P1E1,P2E1,P3E1,P4E1,P6E1)、拉坦前列素(例如Xalatan)、左布诺洛尔(例如AK-Beta, Betagan)、左倍他洛尔(例如,Betaxon)、美替洛尔(例如OptiPranolol)、毒扁豆碱(例如眼用硫酸毒扁豆碱)、毛果芸香碱(例如Isopto Carpine,Ocu-Carpine,Pilopine HS, Pilostat)、他氟前列素(例如Ziopatan)、噻吗洛尔(例如Betimol,Timoptic Ocudose, Istalol,Timoptic,Timoptic-XE)、曲伏前列素(例如Travatan,Travatan Z,Izba)或乌诺前列酮(例如Rescula)。

[0068] 在一些实施方案中,在氘化水的存在下配制的眼用组合物包含眼科青光眼药,例如乙酰胆碱、安普乐定、倍他洛尔、比马前列素、溴莫尼定、布林佐胺、溴莫尼定/布林佐胺、卡巴胆碱、卡替洛尔、地美溴铵、地匹福林、多佐胺、多佐胺/噻吗洛尔、依可碘酯、肾上腺素、肾上腺素/毛果芸香碱、拉坦前列素、左布诺洛尔、左倍他洛尔、美替洛尔、毒扁豆碱、毛果芸香碱、他氟前列素、噻吗洛尔、曲伏前列素或乌诺前列酮。在一些实施方案中,在氘化水的存下配制的眼用组合物包含乙酰胆碱、安普乐定、倍他洛尔、比马前列素、溴莫尼定、布林佐胺、溴莫尼定/布林佐胺、卡巴胆碱、卡替洛尔、地美溴铵、地匹福林、多佐胺、多佐胺/噻吗洛尔、依可碘酯、肾上腺素、肾上腺素/毛果芸香碱、拉坦前列素、左布诺洛尔、左倍他洛尔、美替洛尔、毒扁豆碱、毛果芸香碱、他氟前列素、噻吗洛尔、曲伏前列素、乌诺前列酮或其组合。

[0069] 在一些实施方案中,眼用润滑剂和灌洗剂用来治疗干眼和/或发炎的眼睛。示例性的眼用润滑剂和灌洗剂包括但不限于来自Hypotears、System Balance、FreshKote、GenTeal、TheraTears、Lacrisert、Tears Again、Laci-Lube S.O.P、Systane、Oasis Tears、Artificial Tears、Celluvisc、Clear Eyes CLR、Comfort Tears、Dry Eye Relief、Isopto Tears、Liquitears、Lubricant Eye drops、Lubrifresh PM、Moisture Drops、Murocel、Opti-Free Rewetting Drops、Optive、Puralube Tears、Refresh、Soothe、Sterilube、Tears Naturale、Tears Renew、Ultra Fresh或Visine Tears的人造泪液。在一些实施方案中,人造泪液制剂包括羧甲基纤维素、聚乙烯醇、羟丙基甲基纤维素、羟丙基纤维素和透明质酸。

[0070] 在一些实施方案中,在氘化水的存在下配制的眼用组合物包含眼用润滑剂和灌洗剂,例如人造泪液。在一些实施方案中,在氘化水的存在下配制的眼用组合物包含人造泪液。

[0071] 在一些实施方案中,眼用类固醇用来治疗结膜炎、睫状体炎、糖尿病黄斑水肿、眼睛干燥/发红/瘙痒、睫毛稀少症、虹膜炎、角膜炎、黄斑水肿、术后眼部炎症、红斑痤疮、季节性变应性结膜炎、类固醇反应性炎性病况、颤动脉炎、葡萄膜炎或玻璃体切除术。示例性眼用类固醇包括但不限于地塞米松(例如Ozurdex,AK-Dex,Decadron Ocumeter,Dexasol, Maxidex,Ocu-Dex)、二氟泼尼酯(例如Durezol)、氟轻松(例如Retisert,Iluvien)、氟米龙(例如、FML Forte Liquifilm,Flarex,Fluor-Op,FML,FML S.O.P.)、氯替泼诺(例如Alrex, Lotemax)、甲羟松(HMS)、泼尼松龙(例如AK-Pred,Econopred,Econopred Plus,Inflamase

Forte, Inflamase Mild, Omnipred, Pred Forte, Prednisol)、利美索龙(例如Vexol)或曲安西龙(例如Triesence, Trivaris)。

[0072] 在一些实施方案中,在氘化水的存在下配制的眼用组合物包含眼用类固醇,例如地塞米松、二氟泼尼酯、氟轻松、氟米龙、氯替泼诺、甲羟松、泼尼松龙、利美索龙或曲安西龙。在一些实施方案中,在氘化水的存在下配制的眼用组合物包含地塞米松、二氟泼尼酯、氟轻松、氟米龙、氯替泼诺、甲羟松、泼尼松龙、利美索龙、曲安西龙或其组合。

[0073] 示例性眼用类固醇结合抗感染药包括但不限于氟米龙/磺胺醋酰钠(例如FML-S Liquifilm)、地塞米松/新霉素(例如Neo-Decadron, AK-Neo-Dex, Neo-Decadron Ocumeter, Neo-Dex, Neo-Dexair)、地塞米松/妥布霉素(例如TobraDex, Tobradex ST)、地塞米松/新霉素/多粘菌素b(例如Neo-Poly-Dex, Maxitrol, AK-Trol, Dexacidin, Dexacine, Dexasporin, Methadex, Ocu-Trol)、氯替泼诺/妥布霉素(例如Zylet)、泼尼松龙/磺胺醋酰钠(例如Blephamide, Blephamide S.O.P., AK-Cide, Cetapred, Isopto Cetapred, Metimyd, Ocu-Lone C, Vasocidin)、杆菌肽/氢化可的松/新霉素/多粘菌素b(例如,Cortisporin眼用软膏,Cortomycin眼软膏, Neo-Poly-Bac, Neotrinic HC, Triple Antibiotic HC眼用软膏)、氢化可的松/新霉素/多粘菌素b(例如,Cortisporin眼用悬浮液,Cortomycin悬浮液)、氯霉素/氢化可的松/多粘菌素b(例如Ophthocort)、新霉素/多粘菌素b/泼尼松龙(例如Poly Pred)或庆大霉素/泼尼松龙(例如Pred-G, Pred-G S.O.P.)。

[0074] 在一些实施方案中,在氘化水的存在下配制的眼用组合物包含眼用类固醇结合抗感染药,例如氟米龙/磺胺醋酰钠、地塞米松/新霉素、地塞米松/妥布霉素、地塞米松/新霉素/多粘菌素b、氯替泼诺/妥布霉素、泼尼松龙/磺胺醋酰钠、杆菌肽/氢化可的松/新霉素/多粘菌素b、氢化可的松/新霉素/多粘菌素b、氯霉素/氢化可的松/多粘菌素b、新霉素/多粘菌素b/泼尼松龙或庆大霉素/泼尼松龙。在一些实施方案中,在氘化水的存在下配制的眼用组合物包含氟米龙/磺胺醋酰钠、地塞米松/新霉素、地塞米松/妥布霉素、地塞米松/新霉素/多粘菌素b、氯替泼诺/妥布霉素、泼尼松龙/磺胺醋酰钠、杆菌肽/氢化可的松/新霉素/多粘菌素b、氢化可的松/新霉素/多粘菌素b、氯霉素/氢化可的松/多粘菌素b、新霉素/多粘菌素b/泼尼松龙、庆大霉素/泼尼松龙或其组合。

[0075] 示例性的手术剂包括但不限于酮咯酸/苯福林(例如Omidria)。

[0076] 在一些实施方案中,在氘化水的存在下配制的眼用组合物包含眼科手术剂,例如酮咯酸/苯福林。在一些实施方案中,在氘化水的存在下配制的眼用组合物包含酮咯酸/苯福林。

[0077] 在一些实施方案中,在氘化水的存在下配制的眼用组合物包含苯海拉明、茶苯海明、双环维林、黄酮哌酯、奥昔布宁、噻托溴铵、莨菪碱、scopolamine(L-莨菪碱)、羟嗪、异丙托铵、哌仑西平、索利那新、达非那新、苯扎托品、美贝维林、丙环定、阿地溴铵、三己芬迪/苯海索、托特罗定或其任何组合。

[0078] 在一些实施方案中,在氘化水的存在下配制的眼用组合物包含阿柏西普(也称为VEGF Trap)、雷珠单抗、培加尼布、环喷托酯、苯福林、后马托品、东莨菪碱、环喷托酯/苯福林、苯福林/东莨菪碱、托吡卡胺、酮咯酸/苯福林、羟苯丙胺/托吡卡胺、半胱胺、奥克纤溶酶、丝裂霉素、达哌唑、利多卡因、丙美卡因、丁卡因、丁氧普鲁卡因、阿奇霉素、杆菌肽、贝西沙星、硼酸、氯霉素、环丙沙星、红霉素、更昔洛韦、加替沙星、庆大霉素、碘昔、左氧氟沙星、

莫西沙星、纳他霉素、诺氟沙星、氧氟沙星、杆菌肽/多粘菌素b、妥布霉素、多粘菌素b/甲氧苄啶、聚维酮碘、曲氟尿苷、短杆菌肽/新霉素/多粘菌素b、磺胺醋酰钠、磺胺异噁唑、杆菌肽/新霉素/多粘菌素b、土霉素/多粘菌素b、苯福林/磺胺醋酰钠、阿糖腺苷、溴芬酸、奈帕芬胺、酮咯酸、环孢菌素、氟比洛芬、舒洛芬、双氯芬酸、阿卡他定、氮草斯汀、贝他斯汀、色甘酸、依美斯汀、依匹斯汀、酮替芬、左卡巴斯汀、洛度沙胺、奈多罗米、萘甲唑啉、萘甲唑啉/非尼拉敏、萘甲唑啉/硫酸锌、奥洛他定、羟甲唑啉、吡嘧司特、苯福林、苯福林/硫酸锌、四氢唑啉、四氢唑啉/硫酸锌、荧光素、荧光素/丙美卡因、丁氧普鲁卡因/荧光素、吲哚菁绿、台盼蓝、乙酰胆碱、安普乐定、倍他洛尔、比马前列素、溴莫尼定、布林佐胺、溴莫尼定/布林佐胺、卡巴胆碱、卡替洛尔、地美溴铵、地匹福林、多佐胺、多佐胺/噻吗洛尔、依可碘酯、肾上腺素、肾上腺素/毛果芸香碱、拉坦前列素、左布诺洛尔、左倍他洛尔、美替洛尔、毒扁豆碱、毛果芸香碱、他氟前列素、噻吗洛尔、曲伏前列素、乌诺前列酮、人造泪液、地塞米松、二氟泼尼酯、氟轻松、氟米龙、氯替泼诺、甲羟松、泼尼松龙、利美索龙、曲安西龙、氟米龙/磺胺醋酰钠、地塞米松/新霉素、地塞米松/妥布霉素、地塞米松/新霉素/多粘菌素b、氯替泼诺/妥布霉素、泼尼松龙/磺胺醋酰钠、杆菌肽/氢化可的松/新霉素/多粘菌素b、氢化可的松/新霉素/多粘菌素b、氯霉素/氢化可的松/多粘菌素b、新霉素/多粘菌素b/泼尼松龙、庆大霉素/泼尼松龙、酮咯酸/苯福林、苯海拉明、茶苯海明、双环维林、黄酮哌酯、奥昔布宁、噻托溴铵、莨菪碱、scopolamine (L-莨菪碱)、羟嗪、异丙托铵、哌仑西平、索利那新、达非那新、苯扎托品、美贝维林、丙环定、阿地溴铵、三己芬迪/苯海索、托特罗定或其任何组合。

[0079] 眼用组合物

[0080] 本文提供了用于治疗眼科病症或病况的眼用组合物，其中该眼用组合物用氘化水配制。在一些方面，该眼用组合物在不同的温度下、在不同的相对湿度下是稳定的，并且相对于眼用剂具有至少80%的效力。在另外的方面，该眼用组合物具有降低的缓冲能力。在这样的情况下，该眼用组合物在施用到眼睛中时降低的缓冲能力使得该眼用组合物达到生理pH的速率比在H₂O中配制的等效眼用制剂或溶液更快。

[0081] 在一些方面，本文描述了不具有剂量间变化的眼用组合物。在一些方面，本文描述了一种眼用组合物，其在不同的温度下、在不同的相对湿度下是稳定的，并且相对于眼用剂具有至少80%的效力。

[0082] 在其他方面，本文所述包括将眼用组合物配制成眼用凝胶或眼用软膏。例如，本文所述的一些眼用凝胶或眼用软膏允许期望的剂量间均匀性、提高的稳定性、降低或受限的全身暴露或其组合。

[0083] 眼用溶液组合物或制剂

[0084] 在某些实施方案中，本文公开了一种配制成水溶液的眼用组合物。在一些实施方案中，该眼用组合物包含眼用剂和氘化水。如本文所用的，氘化水是指D₂O、DHO、重水和/或氧化氘。

[0085] 在一些实施方案中，在储存条件下在延长的时间段内，所述组合物包含至少约80%的眼用剂。在一些实施方案中，在储存条件下在延长的时间段内，所述组合物包含至少约81%的眼用剂。在一些实施方案中，在储存条件下在延长的时间段内，所述组合物包含至少约82%的眼用剂。在一些实施方案中，在储存条件下在延长的时间段内，所述组合物包含至少约83%的眼用剂。在一些实施方案中，在储存条件下在延长的时间段内，所述组合物包

[0087] 在一些实施方案中,所述延长的时间段为至少1周。在一些实施方案中,所述延长的时间段为至少2周。在一些实施方案中,所述延长的时间段为至少3周。在一些实施方案中,所述延长的时间段为至少1个月。在一些实施方案中,所述延长的时间段为至少2个月。在一些实施方案中,所述延长的时间段为至少3个月。在一些实施方案中,所述延长的时间段为至少4个月。在一些实施方案中,所述延长的时间段为至少5个月。在一些实施方案中,所述延长的时间段为至少6个月。在一些实施方案中,所述延长的时间段为至少7个月。在一些实施方案中,所述延长的时间段为至少8个月。在一些实施方案中,所述延长的时间段为至少9个月。在一些实施方案中,所述延长的时间段为至少10个月。在一些实施方案中,所述延长的时间段为至少11个月。在一些实施方案中,所述延长的时间段为至少12个月(即1年)。在一些实施方案中,所述延长的时间段为至少18个月(即1.5年)。在一些实施方案中,所述延长的时间段为至少24个月(即2年)。在一些实施方案中,所述延长的时间段为至少36个月(即3年)。所述延长的时间段为至少3年。在一些实施方案中,所述延长的时间段为至少5年、6年、7年、8年、9年、10年、15年、30年或更长。

[0088] 在一些实施方案中,所述储存条件的温度为约2°C至约70°C。在一些实施方案中,所述储存条件的温度为约2°C至约65°C、约8°C至约65°C、约10°C至约65°C、约25°C至约65°C、约30°C至约60°C、约35°C至约55°C或约40°C至约50°C。在一些实施方案中,所述储存条件的温度为约2°C至约10°C。在一些实施方案中,所述储存条件的温度为约20°C至约26°C。在一些实施方案中,所述储存条件的温度为约25°C。在一些实施方案中,所述储存条件的温度为约40°C。在一些实施方案中,所述储存条件的温度为约60°C。

[0089] 在一些实施方案中,所述储存条件的相对湿度为约50%至约80%,或约60%至约75%。在一些实施方案中,所述储存条件的相对湿度为约60%。在一些实施方案中,所述储存条件的相对湿度为约75%。

[0090] 在一些实施方案中,所述组合物包含少于60%的H₂O。在一些实施方案中,所述组合物包含少于55%的H₂O。在一些实施方案中,所述组合物包含少于50%的H₂O。在一些实施方案中,所述组合物包含少于45%的H₂O。在一些实施方案中,所述组合物包含少于40%的H₂O。在一些实施方案中,所述组合物包含少于35%的H₂O。在一些实施方案中,所述组合物包含少于30%的H₂O。在一些实施方案中,所述组合物包含少于25%的H₂O。在一些实施方案中,所述组合物包含少于20%的H₂O。在一些实施方案中,所述组合物包含少于15%的H₂O。在一些实施方案中,所述组合物包含少于10%的H₂O。在一些实施方案中,所述组合物包含少于9%的H₂O。在一些实施方案中,所述组合物包含少于8%的H₂O。在一些实施方案中,所述组合物包含少于7%的H₂O。在一些实施方案中,所述组合物包含少于6%的H₂O。

[0091] 在一些实施方案中,所述组合物包含少于5%的H₂O到少于0.1%的H₂O。在一些实施方案中,所述组合物包含少于5%的H₂O。在一些实施方案中,所述组合物包含少于4.5%的H₂O。在一些实施方案中,所述组合物包含少于4%的H₂O。在一些实施方案中,所述组合物包含少于3.5%的H₂O。在一些实施方案中,所述组合物包含少于3%的H₂O。在一些实施方案中,所述组合物包含少于2.5%的H₂O。在一些实施方案中,所述组合物包含少于2%的H₂O。在一些实施方案中,所述组合物包含少于1.5%的H₂O。在一些实施方案中,所述组合物包含少于1%的H₂O。在一些实施方案中,所述组合物包含少于0.5%的H₂O。在一些实施方案中,所述组合物包含少于0.4%的H₂O。在一些实施方案中,所述组合物包含少于0.3%的H₂O。在一些实

施方案中,所述组合物包含少于0.2%的H₂O。在一些实施方案中,所述组合物包含少于0.1%的H₂O。在一些实施方案中,所述组合物包含0%的H₂O。

[0092] 在一些实施方案中,所述组合物具有约3至约9、约4至约8、约4.5至约7.8、约5至约7.5或约5.5至约7的pD。在一些实施方案中,所述组合物具有小于约8的pD。在一些实施方案中,所述组合物具有小于约7.9的pD。在一些实施方案中,所述组合物具有小于约7.8的pD。在一些实施方案中,所述组合物具有小于约7.7的pD。在一些实施方案中,所述组合物具有小于约7.6的pD。在一些实施方案中,所述组合物具有小于约7.5的pD。在一些实施方案中,所述组合物具有小于约7.4的pD。在一些实施方案中,所述组合物具有小于约7.3的pD。在一些实施方案中,所述组合物具有小于约7.2的pD。在一些实施方案中,所述组合物具有小于约7.1的pD。在一些实施方案中,所述组合物具有小于约7的pD。在一些实施方案中,所述组合物具有小于约6.9的pD。在一些实施方案中,所述组合物具有小于约6.8的pD。在一些实施方案中,所述组合物具有小于约6.7的pD。在一些实施方案中,所述组合物具有小于约6.6的pD。在一些实施方案中,所述组合物具有小于约6.5的pD。在一些实施方案中,所述组合物具有小于约6.4的pD。在一些实施方案中,所述组合物具有小于约6.3的pD。在一些实施方案中,所述组合物具有小于约6.2的pD。在一些实施方案中,所述组合物具有小于约6.1的pD。在一些实施方案中,所述组合物具有小于约6的pD。在一些实施方案中,所述组合物具有小于约5.9的pD。在一些实施方案中,所述组合物具有小于约5.8的pD。在一些实施方案中,所述组合物具有小于约5.7的pD。在一些实施方案中,所述组合物具有小于约5.6的pD。在一些实施方案中,所述组合物具有小于约5.5的pD。在一些实施方案中,所述组合物具有小于约5.4的pD。在一些实施方案中,所述组合物具有小于约5.3的pD。在一些实施方案中,所述组合物具有小于约5.2的pD。在一些实施方案中,所述组合物具有小于约5.1的pD。在一些实施方案中,所述组合物具有小于约5的pD。在一些实施方案中,所述组合物具有小于约4.9的pD。在一些实施方案中,所述组合物具有小于约4.8的pD。在一些实施方案中,所述组合物具有小于约4.7的pD。在一些实施方案中,所述组合物具有小于约4.6的pD。在一些实施方案中,所述组合物具有小于约4.5的pD。在一些实施方案中,所述组合物具有小于约4.4的pD。在一些实施方案中,所述组合物具有小于约4.3的pD。在一些实施方案中,所述组合物具有小于约4.2的pD。在一些实施方案中,所述组合物具有小于约4.1的pD。在一些实施方案中,所述组合物具有小于约4的pD。在一些实施方案中,所述组合物具有小于约3.9的pD。在一些实施方案中,所述组合物具有小于约3.8的pD。在一些实施方案中,所述组合物具有小于约3.7的pD。在一些实施方案中,所述组合物具有小于约3.6的pD。在一些实施方案中,所述组合物具有小于约3.5的pD。

[0093] 在一些实施方案中,包含氘化水的组合物具有相比于包含H₂O的等效组合物降低的缓冲能力。如本文别处所述,在一些实施方案中,降低的缓冲能力允许包含氘化水的组合物以比包含H₂O的组合物更快的速率正常化至生理pH。在一些实施方案中,降低的缓冲能力允许该组合物相比于包含H₂O的等效组合物诱导更少的泪反射。

[0094] 在一些情况下,包含氘化水的组合物使眼用剂稳定。在一些实施方案中,这是由于与等效H₂O水性系统中反应性种类(例如-OH)的浓度相比,D₂O水性系统中反应性种类(例如-OD)的浓度更低。在一些情况下,碱催化导致存在来自眼用剂的降解物。在一些情况下,在引起降解物形成的反应性物质的浓度较低时,眼用溶液在D₂O水性系统中比在等效H₂O水性系

统中更稳定。在一些实施方案中,相对于用H₂O配制的眼用组合物,用氘化水配制的眼用组合物允许更稳定的眼用组合物。

[0095] 在一些实施方案中,在储存条件下在延长的时间段后,基于眼用剂的浓度,所述组合物包含少于20%的主要降解物。在一些实施方案中,在储存条件下在延长的时间段后,基于眼用剂的浓度,所述组合物包含少于15%的主要降解物。在一些实施方案中,在储存条件下在延长的时间段后,基于眼用剂的浓度,所述组合物包含少于10%的主要降解物。在一些实施方案中,在储存条件下在延长的时间段后,基于眼用剂的浓度,所述组合物包含少于5%的主要降解物。在一些实施方案中,在储存条件下在延长的时间段后,基于眼用剂的浓度,所述组合物包含少于2.5%的主要降解物。在一些实施方案中,在储存条件下在延长的时间段后,基于眼用剂的浓度,所述组合物包含少于2.0%的主要降解物。在一些实施方案中,在储存条件下在延长的时间段后,基于眼用剂的浓度,所述组合物包含少于1.5%的主要降解物。在一些实施方案中,在储存条件下在延长的时间段后,基于眼用剂的浓度,所述组合物包含少于1.0%的主要降解物。在一些实施方案中,在储存条件下在延长的时间段后,基于眼用剂的浓度,所述组合物包含少于0.5%的主要降解物。在一些实施方案中,在储存条件下在延长的时间段后,基于眼用剂的浓度,所述组合物包含少于0.4%的主要降解物。在一些实施方案中,在储存条件下在延长的时间段后,基于眼用剂的浓度,所述组合物包含少于0.3%的主要降解物。在一些实施方案中,在储存条件下在延长的时间段后,基于眼用剂的浓度,所述组合物包含少于0.2%的主要降解物。在一些实施方案中,在储存条件下在延长的时间段后,基于眼用剂的浓度,所述组合物包含少于0.1%的主要降解物。

[0096] 在一些实施方案中,所述组合物在用UV照射时不延长单线态氧寿命。在一些情况下,本文所述的一种或多种眼用剂在用UV照射时不延长单线态氧寿命。在一些情况下,本文所述的一种或多种眼用剂是自由基清除剂,其猝灭组合物内光生成的单线态氧种类。在一些情况下,一种或多种选自以下的眼用剂不会在用UV照射时延长单线态氧寿命或猝灭组合物内光生成的单态氧种类:阿柏西普、雷珠单抗、培加尼布、环喷托酯、苯福林、后马托品、东莨菪碱、环喷托酯/苯福林、苯福林/东莨菪碱、托吡卡胺、酮咯酸/苯福林、羟苯丙胺/托吡卡胺、半胱胺、奥克纤溶酶、丝裂霉素、达哌唑、利多卡因、丙美卡因、丁卡因、丁氧普鲁卡因、阿奇霉素、杆菌肽、贝西沙星、硼酸、氯霉素、环丙沙星、红霉素、更昔洛韦、加替沙星、庆大霉素、碘苷、左氧氟沙星、莫西沙星、纳他霉素、诺氟沙星、氧氟沙星、杆菌肽/多粘菌素b、妥布霉素、多粘菌素b/甲氧苄啶、聚维酮碘、曲氟尿苷、短杆菌肽/新霉素/多粘菌素b、磺胺醋酰钠、磺胺异噁唑、杆菌肽/新霉素/多粘菌素b、土霉素/多粘菌素b、苯福林/磺胺醋酰钠、阿糖腺苷、溴芬酸、奈帕芬胺、酮咯酸、环孢菌素、氟比洛芬、舒洛芬、双氯芬酸、阿卡他定、氮草斯汀、贝他斯汀、色甘酸、依美斯汀、依匹斯汀、酮替芬、左卡巴斯汀、洛度沙胺、奈多罗米、萘甲唑啉、萘甲唑啉/非尼拉敏、萘甲唑啉/硫酸锌、奥洛他定、羟甲唑啉、吡嘧司特、苯福林、苯福林/硫酸锌、四氢唑啉、四氢唑啉/硫酸锌、荧光素、荧光素/丙美卡因、丁氧普鲁卡因/荧光素、吲哚菁绿、台盼蓝、乙酰胆碱、安普乐定、倍他洛尔、比马前列素、溴莫尼定、布林佐胺、溴莫尼定/布林佐胺、卡巴胆碱、卡替洛尔、地美溴铵、地匹福林、多佐胺、多佐胺/噻吗洛尔、依可碘酯、肾上腺素、肾上腺素/毛果芸香碱、拉坦前列素、左布洛芬、左倍他洛尔、美替洛尔、毒扁豆碱、毛果芸香碱、他氟前列素、噻吗洛尔、曲伏前列素、乌诺前列酮、人造泪液、地塞米松、二氟泼尼酯、氟轻松、氟米龙、氯替泼诺、甲羟松、泼尼松龙、利美索龙、曲安西龙、氟

米龙/磺胺醋酰钠、地塞米松/新霉素、地塞米松/妥布霉素、地塞米松/新霉素/多粘菌素b、氯替泼诺/妥布霉素、泼尼松龙/磺胺醋酰钠、杆菌肽/氢化可的松/新霉素/多粘菌素b、氢化可的松/新霉素/多粘菌素b、氯霉素/氢化可的松/多粘菌素b、新霉素/多粘菌素b/泼尼松龙、庆大霉素/泼尼松龙、酮咯酸/苯福林、苯海拉明、茶苯海明、双环维林、黄酮哌酯、奥昔布宁、噻托溴铵、莨菪碱、scopolamine (L-莨菪碱)、羟嗪、异丙托铵、哌仑西平、索利那新、达非那新、苯扎托品、美贝维林、丙环定、阿地溴铵、三己芬迪/苯海索和托特罗定。在一些情况下,所述眼用剂不是 α -氨基-羧酸或 α -羧基-羧酸。在一些情况下,所述眼用剂不是盐酸贝那替嗪。在一些情况下,所述眼用组合物未用氧饱和。在其他情况下,所述眼用组合物不包含光敏剂。

[0097] 眼用剂浓度

[0098] 在一些实施方案中,按组合物的重量计,本文所述的组合物具有以下浓度的眼用剂:约0.001%至约20%、约0.005%至约10%、约0.010%至约5%、约0.015%至约1%、约0.020%至约0.5%、约0.025%至约0.1%、约0.030%至约0.050%、约0.035%至约0.050%、约0.040%至约0.050%或约0.045%至约0.050%的眼用剂或其药学上可接受的前药或盐。在一些情况下,在施用眼用组合物后,眼用剂的前药以化学方式转化为眼用剂。在非限制性实例中,该眼用前药具有可被泪液中的一种或多种酶切割的化学键。在一些实施方案中,所述眼用剂是阿柏西普(也称为VEGF Trap)、雷珠单抗、培加尼布、环喷托酯、苯福林、后马托品、东莨菪碱、环喷托酯/苯福林、苯福林/东莨菪碱、托吡卡胺、酮咯酸/苯福林、羟苯丙胺/托吡卡胺、半胱胺、奥克纤溶酶、丝裂霉素、达哌唑、利多卡因、丙美卡因、丁卡因、丁氧普鲁卡因、阿奇霉素、杆菌肽、贝西沙星、硼酸、氯霉素、环丙沙星、红霉素、更昔洛韦、加替沙星、庆大霉素、碘苷、左氧氟沙星、莫西沙星、纳他霉素、诺氟沙星、氧氟沙星、杆菌肽/多粘菌素b、妥布霉素、多粘菌素b/甲氧苄啶、聚维酮碘、曲氟尿苷、短杆菌肽/新霉素/多粘菌素b、磺胺醋酰钠、磺胺异噁唑、杆菌肽/新霉素/多粘菌素b、土霉素/多粘菌素b、苯福林/磺胺醋酰钠、阿糖腺苷、溴芬酸、奈帕芬胺、酮咯酸、环孢菌素、氟比洛芬、舒洛芬、双氯芬酸、阿卡他定、氮草斯汀、贝他斯汀、色甘酸、依美斯汀、依匹斯汀、酮替芬、左卡巴斯汀、洛度沙胺、奈多罗米、萘甲唑啉、萘甲唑啉/非尼拉敏、萘甲唑啉/硫酸锌、奥洛他定、羟甲唑啉、毗嘧司特、苯福林、苯福林/硫酸锌、四氢唑啉、四氢唑啉/硫酸锌、荧光素、荧光素/丙美卡因、丁氧普鲁卡因/荧光素、吲哚菁绿、台盼蓝、乙酰胆碱、安普乐定、倍他洛尔、比马前列素、溴莫尼定、布林佐胺、溴莫尼定/布林佐胺、卡巴胆碱、卡替洛尔、地美溴铵、地匹福林、多佐胺、多佐胺/噻吗洛尔、依可碘酯、肾上腺素、肾上腺素/毛果芸香碱、拉坦前列素、左布洛芬、左倍他洛尔、美替洛尔、毒扁豆碱、毛果芸香碱、他氟前列素、噻吗洛尔、曲伏前列素、乌诺前列酮、人造泪液、地塞米松、二氟泼尼酯、氟轻松、氟米龙、氯替泼诺、甲羟松、泼尼松龙、利美索龙、曲安西龙、氟米龙/磺胺醋酰钠、地塞米松/新霉素、地塞米松/妥布霉素、地塞米松/新霉素/多粘菌素b、氯替泼诺/妥布霉素、泼尼松龙/磺胺醋酰钠、杆菌肽/氢化可的松/新霉素/多粘菌素b、氢化可的松/新霉素/多粘菌素b、氯霉素/氢化可的松/多粘菌素b、新霉素/多粘菌素b/泼尼松龙、庆大霉素/泼尼松龙、酮咯酸/苯福林、苯海拉明、茶苯海明、双环维林、黄酮哌酯、奥昔布宁、噻托溴铵、莨菪碱、scopolamine (L-莨菪碱)、羟嗪、异丙托铵、哌仑西平、索利那新、达非那新、苯扎托品、美贝维林、丙环定、阿地溴铵、三己芬迪/苯海索或托特罗定。

[0099] 如本文所述,所述眼用剂包括光学纯的立体异构体、光学富集的立体异构体和立体异构体的外消旋混合物。例如,本文公开的一些眼用组合物包含D-和L-异构体的外消旋混合物;并且本文公开的一些眼用组合物包括为有利于眼科活性L-异构体而光学富集的。

[0100] 水溶液稳定性

[0101] 在一些实施方案中,本文所述的组合物包含缓冲液。在一些实施方案中,缓冲液选自硼酸盐、硼酸盐-多元醇复合物、磷酸盐缓冲剂、柠檬酸盐缓冲剂、乙酸盐缓冲剂、碳酸盐缓冲剂、有机缓冲剂、氨基酸缓冲剂或其组合。在一些实施方案中,本文所述的组合物包含含有氘化水的缓冲液。在一些实施方案中,氘化缓冲液选自在氘化水中配制的硼酸盐、硼酸盐-多元醇复合物、磷酸盐缓冲剂、柠檬酸盐缓冲剂、乙酸盐缓冲剂、碳酸盐缓冲剂、有机缓冲剂、氨基酸缓冲剂或其组合。

[0102] 在一些情况下,硼酸盐包括硼酸、硼酸的盐、其他药学上可接受的硼酸盐及其组合。在一些情况下,硼酸盐包括硼酸、硼酸钠、硼酸钾、硼酸钙、硼酸镁、硼酸锰以及其他这样的硼酸盐。

[0103] 如本文所用的,术语多元醇包括在相对于彼此不呈反式构型的两个相邻碳原子的每一个上具有至少一个羟基的任何化合物。在一些情况下,多元醇是链状或环状、取代或未取代的,或其混合物,只要所得复合物是水溶性的并且是药学上可接受的即可。在一些情况下,多元醇的实例包括:糖、糖醇、糖酸和糖醛酸。在一些情况下,多元醇包括但不限于:甘露醇、甘油、木糖醇和山梨醇。

[0104] 在一些实施方案中,磷酸盐缓冲剂包括磷酸;碱金属磷酸盐,诸如磷酸氢二钠、磷酸二氢钠、磷酸三钠、磷酸氢二钾、磷酸二氢钾和磷酸三钾;碱土金属磷酸盐,诸如磷酸钙、磷酸氢钙、磷酸二氢钙、磷酸二氢镁、磷酸二镁(磷酸氢镁)和磷酸三镁;磷酸铵,诸如磷酸氢二铵和磷酸二氢铵;或其组合。在一些情况下,磷酸盐缓冲剂为酸酐。在一些情况下,磷酸盐缓冲剂为水合物。

[0105] 在一些实施方案中,硼酸盐-多元醇复合物包括在美国专利号6,503,497中描述的那些。在一些情况下,硼酸盐-多元醇复合物包含约0.01%w/v至约2.0%w/v的量的硼酸盐以及约0.01%w/v至约5.0%w/v的量的一种或多种多元醇。

[0106] 在一些情况下,柠檬酸盐缓冲剂包括柠檬酸和柠檬酸钠。

[0107] 在一些情况下,乙酸盐缓冲剂包括乙酸、乙酸钾和乙酸钠。

[0108] 在一些情况下,碳酸盐缓冲剂包括碳酸氢钠和碳酸钠。

[0109] 在一些情况下,有机缓冲剂包括Good缓冲液,诸如2-(N-吗啉基)乙磺酸(MES)、N-(2-乙酰胺基)亚氨基二乙酸、N-(氨基甲酰基甲基)亚氨基二乙酸(ADA)、哌嗪-N,N'-双(2-乙磺酸)(PIPES)、N-(2-乙酰胺基)-2-氨基乙磺酸(ACES)、β-羟基-4-吗啉丙磺酸、3-吗啉基-2-羟基丙磺酸(MOPS)、胆胺氯化物、3-(N-吗啉基)丙磺酸(MOPS)、N,N-双(2-羟乙基)-2-氨基乙磺酸(BES)、2-[2-羟基-1,1-双(羟甲基)乙基]氨基]乙磺酸(TES)、4-(2-羟乙基)-1-哌嗪乙磺酸(HEPES)、3-(N,N-双[2-羟乙基]氨基)-2-羟基丙磺酸(DIPSO)、乙酰胺基甘氨酸、3-{[1,3-二羟基-2-(羟甲基)-2-丙基]氨基}-2-羟基-1-丙磺酸(TAPSO)、哌嗪-1,4-双(2-羟基丙磺酸)(POPSO)、4-(2-羟乙基)哌嗪-1-(2-羟基丙磺酸)水合物(HEPPSO)、3-[4-(2-羟乙基)-1-哌嗪基]丙磺酸(HEPPS)、N-三(羟甲基)甲基甘氨酸(tricine)、甘氨酰胺、N,N-二羟乙基甘氨酸(bicine)或N-三(羟甲基)甲基-3-氨基丙磺酸钠(TAPS);甘氨酸;

以及二乙醇胺(DEA)。

[0110] 在一些情况下,氨基酸缓冲剂包括牛磺酸、天冬氨酸及其盐(例如钾盐等)、E-氨基己酸等。

[0111] 在一些情况下,本文所述的组合物进一步包含张力调节剂。张力调节剂是引入到诸如眼用组合物的制剂中以通过在施加部位处阻止渗透休克来减少局部刺激的试剂。在一些情况下,将眼用溶液宽泛地维持在特定离子浓度和pD下的缓冲溶液和/或pD调节剂被视为张力调节剂。在一些情况下,张力调节剂包括各种盐,诸如单价阳离子的卤盐。在一些情况下,张力调节剂包括甘露醇、山梨醇、右旋糖、蔗糖、尿素和甘油。在一些情况下,合适的张力调节剂包括氯化钠、硝酸钠、硫酸钠、硫酸氢钠、氯化钾、氯化钙、氯化镁、氯化锌、乙酸钾、乙酸钠、碳酸氢钠、碳酸钠、硫代硫酸钠、硫酸镁、磷酸氢二钠、磷酸二氢钠、磷酸二氢钾、右旋糖、甘露醇、山梨醇、葡萄糖、蔗糖、尿素、丙二醇、甘油或其组合。

[0112] 在一些情况下,本文所述的组合物中张力调节剂的浓度为约0.5%至约2.0%。在一些情况下,本文所述的组合物中张力调节剂的浓度为约0.7%至约1.8%、约0.8%至约1.5%,或约1%至约1.3%。在一些情况下,张力调节剂的浓度为约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%或1.9%。在一些情况下,所述百分比为重量百分比。

[0113] 在一些情况下,本文所述的组合物进一步包含pD调节剂。在一些实施方案中,所用的pD调节剂为酸或碱。在一些实施方案中,该碱为氧化物、氢氧化物、碳酸盐、碳酸氢盐等。在一些情况下,该氧化物为金属氧化物,如氧化钙、氧化镁等;氢氧化物为碱金属和碱土金属的氢氧化物,如氢氧化钠、氢氧化钾、氢氧化钙等或它们的氘化等效物,而碳酸盐为碳酸钠、碳酸氢钠、碳酸氢钾等。在一些情况下,该酸为无机酸和有机酸,如盐酸、硝酸、磷酸、乙酸、柠檬酸、富马酸、苹果酸、酒石酸等或它们的氘化等效物。在一些情况下,该pD调节剂包括但不限于乙酸盐、碳酸氢盐、氯化铵、柠檬酸盐、磷酸盐、其药学上可接受的盐及其组合或混合物。在一些实施方案中,该pD调节剂包括DC1和NaOD。

[0114] 在一些情况下,所述组合物具有约3至约9、约4至约8、约4.5至约7.8、约5至约7.5或约5.5至约7的pD。在一些实施方案中,该组合物具有小于约8的pD。在一些实施方案中,该组合物具有小于约7.9的pD。在一些实施方案中,该组合物具有小于约7.8的pD。在一些实施方案中,该组合物具有小于约7.7的pD。在一些实施方案中,该组合物具有小于约7.6的pD。在一些实施方案中,该组合物具有小于约7.5的pD。在一些实施方案中,该组合物具有小于约7.4的pD。在一些实施方案中,该组合物具有小于约7.3的pD。在一些实施方案中,该组合物具有小于约7.2的pD。在一些实施方案中,该组合物具有小于约7.1的pD。在一些实施方案中,该组合物具有小于约7的pD。在一些实施方案中,该组合物具有小于约6.9的pD。在一些实施方案中,该组合物具有小于约6.8的pD。在一些实施方案中,该组合物具有小于约6.7的pD。在一些实施方案中,该组合物具有小于约6.6的pD。在一些实施方案中,该组合物具有小于约6.5的pD。在一些实施方案中,该组合物具有小于约6.4的pD。在一些实施方案中,该组合物具有小于约6.3的pD。在一些实施方案中,该组合物具有小于约6.2的pD。在一些实施方案中,该组合物具有小于约6.1的pD。在一些实施方案中,该组合物具有小于约6的pD。在一些实施方案中,该组合物具有小于约5.9的pD。在一些实施方案中,该组合物具有小于约5.8的pD。在一些实施方案中,该组合物具有小于约5.7的pD。在一些实施方案中,该组合物具有

小于约5.6的pD。在一些实施方案中，该组合物具有小于约5.5的pD。在一些实施方案中，该组合物具有小于约5.4的pD。在一些实施方案中，该组合物具有小于约5.3的pD。在一些实施方案中，该组合物具有小于约5.2的pD。在一些实施方案中，该组合物具有小于约5.1的pD。在一些实施方案中，该组合物具有小于约5.0的pD。在一些实施方案中，该组合物具有小于约4.9的pD。在一些实施方案中，该组合物具有小于约4.8的pD。在一些实施方案中，该组合物具有小于约4.7的pD。在一些实施方案中，该组合物具有小于约4.6的pD。在一些实施方案中，该组合物具有小于约4.5的pD。在一些实施方案中，该组合物具有小于约4.4的pD。在一些实施方案中，该组合物具有小于约4.3的pD。在一些实施方案中，该组合物具有小于约4.2的pD。在一些实施方案中，该组合物具有小于约4.1的pD。在一些实施方案中，该组合物具有小于约4.0的pD。在一些实施方案中，该组合物具有小于约3.9的pD。在一些实施方案中，该组合物具有小于约3.8的pD。在一些实施方案中，该组合物具有小于约3.7的pD。在一些实施方案中，该组合物具有小于约3.6的pD。在一些实施方案中，该组合物具有小于约3.5的pD。在一些实施方案中，该pD为在储存条件下在延长的时间段后所述组合物的pD。

方案中,该组合物具有约3.6的初始pD。在一些实施方案中,该组合物具有约3.5的初始pD。

[0116] 在一些实施方案中,本文所述的组合物的pD与该组合物的稳定性有关。在一些实施方案中,稳定的组合物具有约3至约9、约4至约8、约4.5至约7.8、约5至约7.5或约5.5至约7的pD。在一些实施方案中,稳定的组合物具有小于约8的pD。在一些实施方案中,稳定的组合物具有小于约7.9的pD。在一些实施方案中,稳定的组合物具有小于约7.8的pD。在一些实施方案中,稳定的组合物具有小于约7.7的pD。在一些实施方案中,稳定的组合物具有小于约7.6的pD。在一些实施方案中,稳定的组合物具有小于约7.5的pD。在一些实施方案中,稳定的组合物具有小于约7.4的pD。在一些实施方案中,稳定的组合物具有小于约7.3的pD。在一些实施方案中,稳定的组合物具有小于约7.2的pD。在一些实施方案中,稳定的组合物具有小于约7.1的pD。在一些实施方案中,稳定的组合物具有小于约7的pD。在一些实施方案中,稳定的组合物具有小于约6.9的pD。在一些实施方案中,稳定的组合物具有小于约6.8的pD。在一些实施方案中,稳定的组合物具有小于约6.7的pD。在一些实施方案中,稳定的组合物具有小于约6.6的pD。在一些实施方案中,稳定的组合物具有小于约6.5的pD。在一些实施方案中,稳定的组合物具有小于约6.4的pD。在一些实施方案中,稳定的组合物具有小于约6.3的pD。在一些实施方案中,稳定的组合物具有小于约6.2的pD。在一些实施方案中,稳定的组合物具有小于约6.1的pD。在一些实施方案中,稳定的组合物具有小于约6的pD。在一些实施方案中,稳定的组合物具有小于约5.9的pD。在一些实施方案中,稳定的组合物具有小于约5.8的pD。在一些实施方案中,稳定的组合物具有小于约5.7的pD。在一些实施方案中,稳定的组合物具有小于约5.6的pD。在一些实施方案中,稳定的组合物具有小于约5.5的pD。在一些实施方案中,稳定的组合物具有小于约5.4的pD。在一些实施方案中,稳定的组合物具有小于约5.3的pD。在一些实施方案中,稳定的组合物具有小于约5.2的pD。在一些实施方案中,稳定的组合物具有小于约5.1的pD。在一些实施方案中,稳定的组合物具有小于约5的pD。在一些实施方案中,稳定的组合物具有小于约4.9的pD。在一些实施方案中,稳定的组合物具有小于约4.8的pD。在一些实施方案中,稳定的组合物具有小于约4.7的pD。在一些实施方案中,稳定的组合物具有小于约4.6的pD。在一些实施方案中,稳定的组合物具有小于约4.5的pD。在一些实施方案中,稳定的组合物具有小于约4.4的pD。在一些实施方案中,稳定的组合物具有小于约4.3的pD。在一些实施方案中,稳定的组合物具有小于约4.2的pD。在一些实施方案中,稳定的组合物具有小于约4.1的pD。在一些实施方案中,稳定的组合物具有小于约4的pD。在一些实施方案中,稳定的组合物具有小于约3.9的pD。在一些实施方案中,稳定的组合物具有小于约3.8的pD。在一些实施方案中,稳定的组合物具有小于约3.7的pD。在一些实施方案中,稳定的组合物具有小于约3.6的pD。在一些实施方案中,稳定的组合物具有小于约3.5的pD。

[0117] 如本文别处所述,在一些情况下,D₂O水性系统使眼用组合物稳定。在一些实施方案中,这是由于与等效H₂O水性系统中反应性种类(例如-OH)的浓度相比,D₂O水性系统中反应性种类(例如-OD)的浓度更低。在一些情况下,D₂O水性系统中反应性种类(例如-OD)的浓度比等效H₂O水性系统中反应性种类(例如-OH)的浓度低约三分之一。在一些情况下,这是由于D₂O的离解常数低于或小于H₂O。例如,K_a(H₂O)为1x10⁻¹⁴,而K_a(D₂O)为1x10⁻¹⁵。因此,D₂O是比H₂O更弱的酸。在一些情况下,碱催化水解导致存在来自眼用剂的降解物。在一些情况下,在引起降解物形成的反应性物质的浓度较低时,眼用溶液在D₂O水性系统中比在等效H₂O

水性系统中更稳定。在一些实施方案中,相对于用H₂O配制的眼用组合物,用氘化水配制的眼用组合物允许更稳定的眼用组合物。

[0118] 在一些实施方案中,氘化水的存在改变了缓冲液的pKa。在一些实施方案中,氘化水的存在允许眼用组合物模拟更低pH的系统的稳定性。在一些情况下,眼用组合物的缓冲能力得以降低,从而允许pH的更快改变。在一些情况下,眼用组合物在施用于眼中时降低的缓冲能力允许该眼用组合物以比在H₂O中配制的眼用组合物更快的速率达到生理pH。在一些情况下,与用H₂O配制的眼用组合物相比,用氘化水配制的眼用组合物允许在眼中更少的眼泪产生或更少的泪反射。

[0119] 在一些情况下,本文所述的组合物进一步包含消毒剂。在一些情况下,消毒剂包括聚合双胍、聚合季铵化合物、亚氯酸盐、二双胍、亚氯酸盐化合物(例如亚氯酸钾、亚氯酸钠、亚氯酸钙、亚氯酸镁或其混合物)及其组合。

[0120] 在一些情况下,本文所述的组合物进一步包含防腐剂。在一些情况下,防腐剂以一定浓度添加至本文所述的组合物中,以防止引入至该组合物中的微生物的生长或破坏该微生物。在一些情况下,微生物是指细菌(例如奇异变形杆菌(*Proteus mirabilis*)、粘质沙雷氏菌(*Serratia marcesens*))、病毒(例如单纯疱疹病毒、带状疱疹病毒)、真菌(例如来自镰孢(*Fusarium*)属的真菌)、酵母(例如白色假丝酵母(*Candida albicans*))、寄生虫(例如疟原虫(*Plasmodium* spp.)、颤口线虫(*Gnathostoma* spp.))、原生动物(例如兰伯贾第虫(*Giardia lamblia*))、线虫(例如盘尾丝虫(*Onchocercus volvulus*))、蠕虫(例如犬恶丝虫(*Dirofilaria immitis*))和/或阿米巴(例如棘阿米巴属(*Acanthameoba*))。

[0121] 在一些情况下,防腐剂的浓度为约0.0001%至约1%、约0.001%至约0.8%、约0.004%至约0.5%、约0.008%至约0.1%以及约0.01%至约0.08%。在一些情况下,防腐剂的浓度为约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%或1.0%。

[0122] 在一些实施方案中,防腐剂选自苯扎氯铵、西曲铵、过硼酸钠、稳定化的氨基氯复合物、SofZia(Alcon)、聚季铵盐-1、氯丁醇、依地酸二钠和聚六亚甲基双胍。

[0123] 在一些实施方案中,本文所述的组合物储存在塑料容器中。在一些实施方案中,该塑料容器的材料包括高密度聚乙烯(HDPE)、低密度聚乙烯(LDPE)、聚对苯二甲酸乙二醇酯(PET)、聚氯乙烯(PVC)、聚丙烯(PP)、聚苯乙烯(PS)、氟处理的HDPE、消费后再生(post-consumer)树脂(PCR)、K-树脂(SBC)或生物塑料。在一些实施方案中,该塑料容器的材料包括LDPE。

[0124] 在一些实施方案中,本文所述的组合物储存在塑料容器中。在一些实施方案中,储存在塑料容器中的组合物具有约3至约9、约4至约8、约4.5至约7.9或约4.9至约7.5的pD。在一些实施方案中,储存在塑料容器中的组合物具有小于约8的pD。在一些实施方案中,储存在塑料容器中的组合物具有小于约7.9的pD。在一些实施方案中,储存在塑料容器中的组合物具有小于约7.8的pD。在一些实施方案中,储存在塑料容器中的组合物具有小于约7.7的pD。在一些实施方案中,储存在塑料容器中的组合物具有小于约7.6的pD。在一些实施方案中,储存在塑料容器中的组合物具有小于约7.5的pD。在一些实施方案中,储存在塑料容器中的组合物具有小于约7.4的pD。

[0125] 在一些实施方案中，在储存条件下在延长的时间段后，储存在塑料容器中的组合物具有至少80%的效力。在一些实施方案中，在储存条件下在延长的时间段后，储存在塑料容器中的组合物具有至少85%的效力。在一些实施方案中，在储存条件下在延长的时间段后，储存在塑料容器中的组合物具有至少90%的效力。在一些实施方案中，在储存条件下在延长的时间段后，储存在塑料容器中的组合物具有至少93%的效力。在一些实施方案中，在储存条件下在延长的时间段后，储存在塑料容器中的组合物具有至少95%的效力。在一些实施方案中，在储存条件下在延长的时间段后，储存在塑料容器中的组合物具有至少97%的效力。在一些实施方案中，在储存条件下在延长的时间段后，储存在塑料容器中的组合物具有至少98%的效力。在一些实施方案中，在储存条件下在延长的时间段后，储存在塑料容

器中的组合物具有至少99%的效力。在一些情况下，该储存条件包括约2°C、4°C、8°C、10°C、15°C、20°C、约25°C、约40°C或约60°C的温度。在一些情况下，该延长的时间段为至少1周、至少2周、至少3周、至少1个月、至少2个月、至少3个月、至少4个月、至少5个月、至少6个月、至少8个月、至少10个月、至少12个月、至少18个月、至少24个月、至少36个月、至少3年、至少4年、至少5年或更长。

[0126] 在一些实施方案中，储存在塑料容器中的组合物在约25°C、约40°C或约60°C的温度下具有至少80%的效力。在一些实施方案中，储存在塑料容器中的组合物在约25°C、约40°C或约60°C的温度下具有至少85%的效力。在一些实施方案中，储存在塑料容器中的组合物在约25°C、约40°C或约60°C的温度下具有至少90%的效力。在一些实施方案中，储存在塑料容器中的组合物在约25°C、约40°C或约60°C的温度下具有至少93%的效力。在一些实施方案中，储存在塑料容器中的组合物在约25°C、约40°C或约60°C的温度下具有至少95%的效力。在一些实施方案中，储存在塑料容器中的组合物在约25°C、约40°C或约60°C的温度下具有至少97%的效力。在一些实施方案中，储存在塑料容器中的组合物在约25°C、约40°C或约60°C的温度下具有至少98%的效力。在一些实施方案中，储存在塑料容器中的组合物在约25°C、约40°C或约60°C的温度下具有至少99%的效力。

少2个月、至少3个月、至少4个月、至少5个月、至少6个月、至少8个月、至少10个月、至少12个月、至少18个月、至少24个月、至少36个月、至少3年、至少4年、至少5年或更长的时间段内具有至少99%的效力。

[0128] 在一些实施方案中,在储存条件下在延长的时间段后,基于眼用剂的浓度,储存在塑料容器中的组合物包含少于20%的主要降解物。在一些实施方案中,在储存条件下在延长的时间段后,基于眼用剂的浓度,储存在塑料容器中的组合物包含少于15%的主要降解物。在一些实施方案中,在储存条件下在延长的时间段后,基于眼用剂的浓度,储存在塑料容器中的组合物包含少于10%的主要降解物。在一些实施方案中,在储存条件下在延长的时间段后,基于眼用剂的浓度,储存在塑料容器中的组合物包含少于5%的主要降解物。

[0129] 在一些实施方案中,在储存条件下在延长的时间段后,基于眼用剂的浓度,储存在塑料容器中的组合物包含少于2.5%的主要降解物到少于0.1%的主要降解物。在一些实施方案中,在储存条件下在延长的时间段后,基于眼用剂的浓度,储存在塑料容器中的组合物包含少于2.5%的主要降解物。在一些实施方案中,在储存条件下在延长的时间段后,基于眼用剂的浓度,储存在塑料容器中的组合物包含少于2.0%的主要降解物。在一些实施方案中,在储存条件下在延长的时间段后,基于眼用剂的浓度,储存在塑料容器中的组合物包含少于1.5%的主要降解物。在一些实施方案中,在储存条件下在延长的时间段后,基于眼用剂的浓度,储存在塑料容器中的组合物包含少于1.0%的主要降解物。在一些实施方案中,在储存条件下在延长的时间段后,基于眼用剂的浓度,储存在塑料容器中的组合物包含少于0.5%的主要降解物。在一些实施方案中,在储存条件下在延长的时间段后,基于眼用剂的浓度,储存在塑料容器中的组合物包含少于0.4%的主要降解物。在一些实施方案中,在储存条件下在延长的时间段后,基于眼用剂的浓度,储存在塑料容器中的组合物包含少于0.3%的主要降解物。在一些实施方案中,在储存条件下在延长的时间段后,基于眼用剂的浓度,储存在塑料容器中的组合物包含少于0.2%的主要降解物。在一些实施方案中,在储存条件下在延长的时间段后,基于眼用剂的浓度,储存在塑料容器中的组合物包含少于0.1%的主要降解物。在一些情况下,储存条件包含约25°C、约40°C或约60°C的温度。在一些情况下,所述延长的时间段为至少1周、至少2周、至少3周、至少1个月、至少2个月、至少3个月、至少4个月、至少5个月、至少6个月、至少8个月、至少10个月、至少12个月、至少18个月、至少24个月、至少36个月、至少3年、至少4年、至少5年或更长。

[0130] 在一些实施方案中,基于眼用剂的浓度,储存在塑料容器中的组合物在约25°C、约40°C或约60°C的温度下包含少于20%的主要降解物。在一些实施方案中,基于眼用剂的浓度,储存在塑料容器中的组合物在约25°C、约40°C或约60°C的温度下包含少于15%的主要降解物。在一些实施方案中,基于眼用剂的浓度,储存在塑料容器中的组合物在约25°C、约40°C或约60°C的温度下包含少于10%的主要降解物。在一些实施方案中,基于眼用剂的浓度,储存在塑料容器中的组合物在约25°C、约40°C或约60°C的温度下包含少于5%的主要降解物。

[0131] 在一些实施方案中,基于眼用剂的浓度,储存在塑料容器中的组合物在约25°C、约40°C或约60°C的温度下包含少于2.5%的主要降解物到少于0.1%的主要降解物。在一些实施方案中,基于眼用剂的浓度,储存在塑料容器中的组合物在约25°C、约40°C或约60°C的温度下包含少于2.5%的主要降解物。在一些实施方案中,基于眼用剂的浓度,储存在塑料容

至少3个月、至少4个月、至少5个月、至少6个月、至少8个月、至少10个月、至少12个月、至少18个月或至少24个月的时间段内包含少于1.0%的主要降解物。在一些实施方案中，基于眼用剂的浓度，储存在塑料容器中的组合物在至少1周、至少2周、至少3周、至少1个月、至少2个月、至少3个月、至少4个月、至少5个月、至少6个月、至少8个月、至少10个月、至少12个月、至少18个月或至少24个月的时间段内包含少于0.5%的主要降解物。在一些实施方案中，基于眼用剂的浓度，储存在塑料容器中的组合物在至少1周、至少2周、至少3周、至少1个月、至少2个月、至少3个月、至少4个月、至少5个月、至少6个月、至少8个月、至少10个月、至少12个月、至少18个月或至少24个月的时间段内包含少于0.4%的主要降解物。在一些实施方案中，基于眼用剂的浓度，储存在塑料容器中的组合物在至少1周、至少2周、至少3周、至少1个月、至少2个月、至少3个月、至少4个月、至少5个月、至少6个月、至少8个月、至少10个月、至少12个月、至少18个月或至少24个月的时间段内包含少于0.3%的主要降解物。在一些实施方案中，基于眼用剂的浓度，储存在塑料容器中的组合物在至少1周、至少2周、至少3周、至少1个月、至少2个月、至少3个月、至少4个月、至少5个月、至少6个月、至少8个月、至少10个月、至少12个月、至少18个月或至少24个月的时间段内包含少于0.2%的主要降解物。在一些实施方案中，基于眼用剂的浓度，储存在塑料容器中的组合物在至少1周、至少2周、至少3周、至少1个月、至少2个月、至少3个月、至少4个月、至少5个月、至少6个月、至少8个月、至少10个月、至少12个月、至少18个月或至少24个月的时间段内包含少于0.1%的主要降解物。

[0134] 在一些实施方案中，本文所述的组合物储存在玻璃容器中。在一些实施方案中，该玻璃容器为玻璃小瓶，诸如例如，I型、II型或III型玻璃小瓶。在一些实施方案中，该玻璃容器为I型玻璃小瓶。在一些实施方案中，该I型玻璃小瓶为硼硅酸盐玻璃小瓶。

[0135] 在一些实施方案中，储存在玻璃容器中的组合物具有高于约7的pD。在一些实施方案中，储存在玻璃容器中的组合物具有高于约7.5的pD。在一些实施方案中，储存在玻璃容器中的组合物具有高于约8的pD。在一些实施方案中，储存在玻璃容器中的组合物具有高于约8.5的pD。在一些实施方案中，储存在玻璃容器中的组合物具有高于约9的pD。

[0136] 在一些实施方案中，储存在玻璃容器中的组合物在约25°C、约40°C或约60°C的温度下具有低于60%的效力。在一些实施方案中，储存在玻璃容器中的组合物在至少1周、至少2周、至少3周、至少1个月、至少2个月、至少3个月、至少4个月、至少5个月、至少6个月、至少8个月、至少10个月、至少12个月、至少18个月、至少24个月、至少36个月、至少3年、至少4年、至少5年或更长的时间段内具有低于60%的效力。

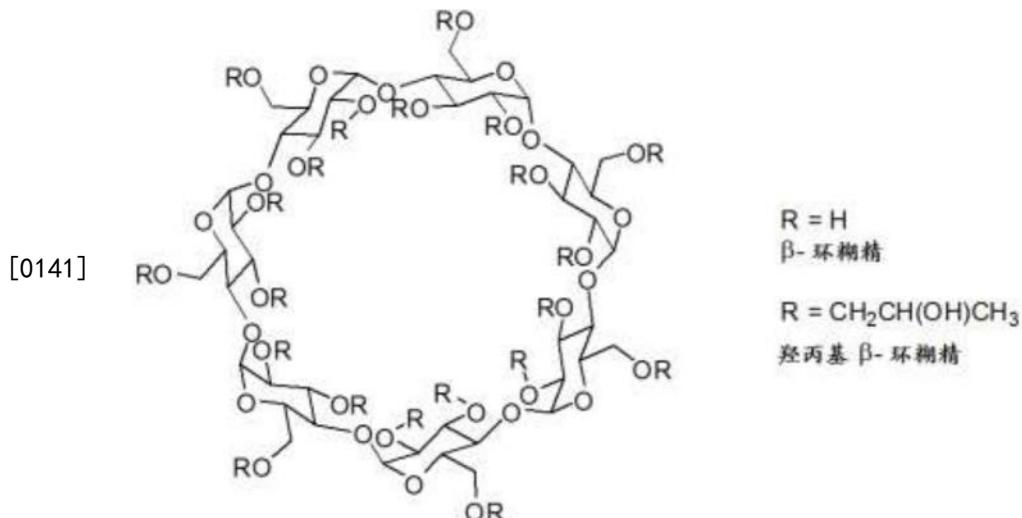
[0137] 在一些实施方案中，储存在玻璃容器中的组合物不如储存在塑料容器中的组合物稳定。

[0138] 在一些实施方案中，所述组合物储存在暗处。在一些情况下，所述组合物在光的存在下储存。在一些情况下，光为户内光、室内光或阳光。在一些情况下，所述组合物在光的存在下储存时稳定。

[0139] 在一些实施方案中，本文所述的组合物被配制成水溶液。在一些实施方案中，该水溶液为稳定水溶液。在一些情况下，该水溶液储存在如上所述的塑料容器中。在一些情况下，该水溶液不储存在玻璃容器中。在一些情况下，该水溶液储存在暗处。在一些情况下，该水溶液在光的存在下储存。在一些情况下，该水溶液在光的存在下稳定。

[0140] 在特定实施方案中，眼科上可接受的制剂备选地包含环糊精。环糊精是含有6、7或

8个吡喃葡萄糖单元的环状寡糖，分别被称作 α -环糊精、 β -环糊精或 γ -环糊精。环糊精具有增强水溶性的亲水外部和形成腔的疏水内部。在水性环境中，其他分子的疏水部分通常进入环糊精的疏水腔以形成包合物。另外，环糊精还能够与不在疏水腔内部的分子发生其他类型的非键合相互作用。环糊精的每个吡喃葡萄糖单元具有三个游离羟基，或者在 α -环糊精上具有18个羟基，在 β -环糊精上具有21个羟基，而在 γ -环糊精上具有24个羟基。在一些情况下，这些羟基中的一个或多个与许多试剂中的任一种反应以形成很多种环糊精衍生物，包括羟丙基醚、磺酸盐和磺基烷基醚。以下示出了 β -环糊精和羟丙基- β -环糊精(HP β CD)的结构。



[0142] 在一些实施方案中，在本文所述的药物组合物中使用环糊精改善了药物的溶解性。包合物与增强溶解性的许多情况有关；然而，环糊精与不溶性化合物之间的其他相互作用也改善了溶解性。羟丙基- β -环糊精(HP β CD)作为无热原产品可商购获得。其为易溶于水的不吸湿性白色粉末。HP β CD是热稳定的，并且在中性pH下不降解。因此，环糊精改善了治疗剂在组合物或制剂中的溶解性。因此，在一些实施方案中，包含环糊精以提高眼科上可接受的眼用剂在本文所述制剂内的溶解度。另外，在其他实施方案中，环糊精在本文所述的制剂内充当控制释放赋形剂。

[0143] 仅举例而言，使用的环糊精衍生物包括 α -环糊精、 β -环糊精、 γ -环糊精、羟乙基- β -环糊精、羟丙基- γ -环糊精、硫酸化 β -环糊精、硫酸化 α -环糊精、磺丁基醚 β -环糊精。

[0144] 在本文公开的组合物和方法中使用的环糊精的浓度根据生理化学性质、药代动力学性质、副作用或不良事件、制剂考虑因素或与治疗性眼用剂或其盐或前药或与组合物中其他赋形剂的性质有关的其他因素而变化。因此，在某些情况下，在根据本文公开的组合物和方法中使用的环糊精的浓度或量将根据需要而变化。在使用时，利用本文所述的原理、实例和教导来选择在本文所述的任何制剂中提高眼用剂的溶解度和/或起到控制释放赋形剂作用所需的环糊精的量。

[0145] 在本文公开的眼科上可接受的制剂中有用的其他稳定剂包括，例如，脂肪酸、脂肪醇、醇、长链脂肪酸酯、长链醚、脂肪酸的亲水性衍生物、聚乙烯吡咯烷酮、聚乙烯醚、聚乙烯醇、烃、疏水性聚合物、吸湿聚合物及其组合。在一些实施方案中，还使用稳定剂的酰胺类似物。在其他实施方案中，所选稳定剂改变制剂的疏水性，改善制剂中各种组分的混合，控制配方中的水分含量，或控制相的流动性。

[0146] 在其他实施方案中,稳定剂以足以抑制眼用剂降解的量存在。这样的稳定剂的实例包括但不限于:甘油、甲硫氨酸、硫代甘油、EDTA、抗坏血酸、聚山梨醇酯80、聚山梨醇酯20、精氨酸、肝素、硫酸葡聚糖、环糊精、戊聚糖多硫酸酯和其他类肝素、二价阳离子如镁和锌或其组合。

[0147] 对于眼科上可接受的制剂有用的其他稳定剂包括一种或多种抗聚集添加剂,以通过降低蛋白质聚集率增强眼用制剂的稳定性。所选的抗聚集添加剂取决于眼用剂所暴露的病况的性质。例如,经历搅拌和热应力的某些制剂与经历冻干和重建的制剂需要不同的抗聚集添加剂。仅举例而言,有用的抗聚集添加剂包括尿素、胍氯化物、简单氨基酸(诸如甘氨酸或精氨酸)、糖、多元醇、聚山梨醇酯、聚合物(诸如聚乙二醇和葡聚糖)、烷基糖(诸如烷基糖苷)和表面活性剂。

[0148] 在需要的情况下,其他有用的制剂任选地包含一种或多种眼科上可接受的抗氧化剂以增强化学稳定性。仅举例而言,合适的抗氧化剂包括抗坏血酸、甲硫氨酸、硫代硫酸钠和焦亚硫酸钠。在一个实施方案中,抗氧化剂选自金属螯合剂、含硫醇的化合物和其他一般稳定剂。

[0149] 其他有用的组合物包含一种或多种眼科上可接受的表面活性剂以增强物理稳定性或用于其他目的。合适的非离子型表面活性剂包括但不限于聚氧乙烯脂肪酸甘油酯和植物油,例如聚氧乙烯(60)氢化蓖麻油;以及聚氧乙烯烷基醚和烷基苯基醚,例如,辛苯聚醇10、辛苯聚醇40。

[0150] 在一些实施方案中,本文所述的眼科上可接受的药物制剂在储存条件(例如室温)下在至少约1天、至少约2天、至少约3天、至少约4天、至少约5天、至少约6天、至少约1周、至少约2周、至少约3周、至少约4周、至少约5周、至少约6周、至少约7周、至少约8周、至少约3个月、至少约4个月、至少约5个月、至少约6个月、至少约12个月、至少约18个月、至少约24个月、至少约36个月、至少约3年、至少约4年、至少约5年或至少约10年中的任何时间段内化合物降解方面稳定(例如少于30%降解、少于25%降解、少于20%降解、少于15%降解、少于10%降解、少于8%降解、少于5%降解、少于3%降解、少于2%降解或少于5%降解)。在其他实施方案中,本文所述的制剂在至少约1周的时间段内关于化合物降解稳定。本文还描述了在至少约1个月的时间段内关于化合物降解稳定的制剂。

[0151] 在其他实施方案中,额外的表面活性剂(共表面活性剂)和/或缓冲剂与本文之前所述的一种或多种药学上可接受的媒介物组合,以使该表面活性剂和/或缓冲剂将产品维持在关于稳定性的最佳pD。合适的共表面活性剂包括但不限于:a)天然和合成的亲脂剂,例如磷脂、胆固醇和胆固醇脂肪酸酯及其衍生物;b)非离子型表面活性剂,其包括例如聚氧乙烯脂肪醇酯、失水山梨醇脂肪酸酯(Span)、聚氧乙烯失水山梨醇脂肪酸酯(例如,聚氧乙烯(20)失水山梨醇单油酸酯(吐温80)、聚氧乙烯(20)失水山梨醇单硬脂酸酯(吐温60)、聚氧乙烯(20)失水山梨醇单月桂酸酯(吐温20)和其他吐温)、失水山梨醇酯、甘油酯(例如Myrij和三乙酸甘油酯(三醋精))、聚乙二醇、十六烷醇、十八十六醇(cetostearyl alcohol)、十八烷醇、聚山梨醇酯80、泊洛沙姆(poloxamer)、泊洛沙胺(poloxamine)、聚氧乙烯蓖麻油衍生物(例如Cremophor[®] RH40、Cremphor A25、Cremphor A20、Cremophor[®] EL)和其他Cremophor、磺基琥珀酸酯、烷基硫酸酯(SLS);PEG甘油脂肪酸酯,诸如PEG-8甘油辛酸酯/癸酸酯(Labrasol)、PEG-4甘油辛酸酯/癸酸酯(Labrafac Hydro WL 1219)、PEG-32甘油月桂

酸酯(Gelucire 444/14)、PEG-6甘油单油酸酯(Labrafil M 1944CS)、PEG-6甘油亚油酸酯(Labrafil M 2125CS);丙二醇单脂肪酸酯和丙二醇二脂肪酸酯,诸如丙二醇月桂酸酯、丙二醇辛酸酯/癸酸酯;Brij[®] 700、抗坏血酸基-6-棕榈酸酯、十八胺、月桂基硫酸钠、聚氧乙烯甘油三蓖麻油酸酯及其任意组合或混合物;c)阴离子型表面活性剂,包括但不限于羧甲基纤维素钙、羧甲基纤维素钠、碘基琥珀酸钠、二辛基、海藻酸钠、烷基聚氧乙烯硫酸酯、月桂基硫酸钠、三乙醇胺硬脂酸酯、月桂酸钾、胆盐及其任意组合或混合物;以及d)阳离子型表面活性剂,诸如十六烷基三甲基溴化铵和十二烷基二甲基苄基-氯化铵。

[0152] 在又一个实施方案中,当一种或多种共表面活性剂在本发明的眼科上可接受的制剂中使用时,它们例如与药学上可接受的媒介物组合,并以例如在约0.1%至约20%、约0.5%至约10%范围内的量存在于最终制剂中。

[0153] 在一个实施方案中,所述表面活性剂具有0至20的HLB值。在其他实施方案中,所述表面活性剂具有0至3、4至6、7至9、8至18、13至15、10至18的HLB值。

[0154] pD

[0155] 在一些实施方案中,将本文所述的组合物的pD调节(例如,通过使用缓冲液和/或pD调节剂)至在约3至约9、约4至约8、约4.5至约7.5或约5至约7范围内的眼科相容pD。在一些实施方案中,该眼用组合物具有约5.0至约7.0的pD。在一些实施方案中,该眼用组合物具有约5.5至约7.0的pD。在一些实施方案中,该眼用组合物具有约6.0至约7.0的pD。

[0156] 在一些实施方案中,有用的制剂包含一种或多种pD调节剂或缓冲剂。合适的pD调节剂或缓冲液包括但不限于乙酸盐、碳酸氢盐、氯化铵、柠檬酸盐、磷酸盐、氘化形式的乙酸盐、碳酸氢盐、氯化铵、柠檬酸盐、磷酸盐、其药学上可接受的盐及其组合或混合物。在一些实施方案中,pD调节剂或缓冲液包括氘化盐酸(DCl)、氘化氢氧化钠(NaOD)、氘化乙酸(CD₃COOD)或氘化柠檬酸(C₆D₈O₇)。

[0157] 在一个实施方案中,当一种或多种缓冲液在本发明的制剂中使用时,它们例如与药学上可接受的媒介物组合,并以例如在约0.1%至约20%、约0.5%至约10%范围内的量存在于最终制剂中。在本发明的某些实施方案中,凝胶制剂中包含的缓冲液的量为使得该凝胶制剂的pD不干扰身体的天然缓冲系统的量。

[0158] 在一个实施方案中,还使用稀释剂来稳定化合物,因为它们提供了更稳定的环境。在本领域中使用溶于缓冲溶液的盐(其也提供pD控制或维持)作为稀释剂,包括但不限于磷酸盐缓冲盐水溶液。

[0159] 在一些实施方案中,根据Glasoe等人,“Use of glass electrodes to measure acidities in deuterium oxide,”J.Physical Chem.64(1):188-190(1960)中公开的公式计算pD。在一些实施方案中,pD计算为pD=pH*+0.4,其中pH*为在包含氘化水(例如D₂O)的溶液中配制的眼用组合物的测量或观察到的pH。

[0160] 在一些实施方案中,本文所述的眼用水性、凝胶或软膏组合物具有约3至约9、约4至约8、约4.5至约8、约4.9至约7.9、约5.4至约7.9、约5.9至约7.9、约6.4至约7.9或约7.4至约7.9的pD。在一些实施方案中,本文所述的眼用水性、凝胶或软膏组合物具有约4.5-7.5、约5.0至约7.5、约5.5至约7.5、约6.0至约7.5或约7.0至约7.5的pD。

[0161] 在一些实施方案中,本文所述的眼用水性、凝胶或软膏组合物具有约4.5-7.0、约5.0至约7.0、约5.5至约7.0、约6.0至约7.0或约6.5至约7.0的pD。在一些实施方案中,本文

所述的眼用水性、凝胶或软膏组合物具有约4.9-7.4、约5.4至约7.4、约5.9至约7.4、约6.4至约7.4或约6.9至约7.4的pD。在一些实施方案中，本文所述的眼用水性、凝胶或软膏组合物具有约4.5-6.5、约5.0至约6.5、约5.5至约6.5或约6.0至约6.5的pD。在一些实施方案中，本文所述的眼用水性、凝胶或软膏组合物具有约4.9-6.9、约5.4至约6.9、约5.9至约6.9或约6.4至约6.9的pD。在一些实施方案中，本文所述的眼用水性、凝胶或软膏组合物具有约4.5-6.0、约5.0至约6.0或约5.5至约6.0的pD。在一些实施方案中，本文所述的眼用水性、凝胶或软膏组合物具有约4.9-6.4、约5.4至约6.4或约5.9至约6.4的pD。在一些实施方案中，本文所述的眼用水性、凝胶或软膏组合物具有约4.5-5.5或约5.0至约5.5的pD。在一些实施方案中，本文所述的眼用水性、凝胶或软膏组合物具有约4.9-5.9或约5.4至约5.9的pD。在一些实施方案中，本文所述的眼用水性、凝胶或软膏组合物具有约4.5-5.0的pD。在一些实施方案中，本文所述的眼用水性、凝胶或软膏组合物具有约4.9-5.4的pD。

[0162] 在一些实施方案中，所述眼用组合物为眼用水性组合物。在一些情况下，该眼用水性组合物具有约3至约9、约4至约8、约4.5至约7.8、约5至约7.5或约5.5至约7的pD。在一些实施方案中，该眼用水性组合物具有约8的pD。在一些实施方案中，该眼用水性组合物具有约7.9的pD。在一些实施方案中，该眼用水性组合物具有约7.8的pD。在一些实施方案中，该眼用水性组合物具有约7.7的pD。在一些实施方案中，该眼用水性组合物具有约7.6的pD。在一些实施方案中，该眼用水性组合物具有约7.5的pD。在一些实施方案中，该眼用水性组合物具有约7.4的pD。在一些实施方案中，该眼用水性组合物具有约7.3的pD。在一些实施方案中，该眼用水性组合物具有约7.2的pD。在一些实施方案中，该眼用水性组合物具有约7.1的pD。在一些实施方案中，该眼用水性组合物具有约7的pD。在一些实施方案中，该眼用水性组合物具有约6.9的pD。在一些实施方案中，该眼用水性组合物具有约6.8的pD。在一些实施方案中，该眼用水性组合物具有约6.7的pD。在一些实施方案中，该眼用水性组合物具有约6.6的pD。在一些实施方案中，该眼用水性组合物具有约6.5的pD。在一些实施方案中，该眼用水性组合物具有约6.4的pD。在一些实施方案中，该眼用水性组合物具有约6.3的pD。在一些实施方案中，该眼用水性组合物具有约6.2的pD。在一些实施方案中，该眼用水性组合物具有约6.1的pD。在一些实施方案中，该眼用水性组合物具有约6的pD。在一些实施方案中，该眼用水性组合物具有约5.9的pD。在一些实施方案中，该眼用水性组合物具有约5.8的pD。在一些实施方案中，该眼用水性组合物具有约5.7的pD。在一些实施方案中，该眼用水性组合物具有约5.6的pD。在一些实施方案中，该眼用水性组合物具有约5.5的pD。在一些实施方案中，该眼用水性组合物具有约5.4的pD。在一些实施方案中，该眼用水性组合物具有约5.3的pD。在一些实施方案中，该眼用水性组合物具有约5.2的pD。在一些实施方案中，该眼用水性组合物具有约5.1的pD。在一些实施方案中，该眼用水性组合物具有约5的pD。在一些实施方案中，该眼用水性组合物具有约4.9的pD。在一些实施方案中，该眼用水性组合物具有约4.8的pD。在一些实施方案中，该眼用水性组合物具有约4.7的pD。在一些实施方案中，该眼用水性组合物具有约4.6的pD。在一些实施方案中，该眼用水性组合物具有约4.5的pD。在一些实施方案中，该眼用水性组合物具有约4.4的pD。在一些实施方案中，该眼用水性组合物具有约4.3的pD。在一些实施方案中，该眼用水性组合物具有约4.2的pD。在一些实施方案中，该眼用水性组合物具有约4.1的pD。在一些实施方案中，该眼用水性组合物具有约4的pD。在一些实施方案中，该眼用水性组合物具有约3.9的pD。在一些实施方案中，该眼用水性组合物

具有约3.8的pD。在一些实施方案中，该眼用水性组合物具有约3.7的pD。在一些实施方案中，该眼用水性组合物具有约3.6的pD。在一些实施方案中，该眼用水性组合物具有约3.5的pD。在一些实施方案中，该pD为该眼用水性组合物的初始pD。在一些实施方案中，该pD为在储存条件下在延长的时间段后该眼用水性组合物的pD。

[0164] 在一些情况下,所述眼用水性组合物具有约3至约9、约4至约8、约4.5至约7.8、约5至约7.5或约5.5至约7的pD。在一些实施方案中,该眼用水性组合物具有小于约8的pD。在一些实施方案中,该眼用水性组合物具有小于约7.9的pD。在一些实施方案中,该眼用水性组

[0165] 在一些实施方案中，本文描述的眼用水性组合物的pD与该眼用水性组合物的稳定性相关。在一些实施方案中，稳定的组合物具有约3至约9、约4至约8、约4.5至约7.8、约5至约7.5或约5.5至约7的pD。在一些实施方案中，稳定的组合物具有小于约8的pD。在一些实施方案中，稳定的组合物具有小于约7.9的pD。在一些实施方案中，稳定的组合物具有小于约7.8的pD。在一些实施方案中，稳定的组合物具有小于约7.7的pD。在一些实施方案中，稳定的组合物具有小于约7.6的pD。在一些实施方案中，稳定的组合物具有小于约7.5的pD。在一些实施方案中，稳定的组合物具有小于约7.4的pD。在一些实施方案中，稳定的组合物具有小于约7.3的pD。在一些实施方案中，稳定的组合物具有小于约7.2的pD。在一些实施方案中，稳定的组合物具有小于约7.1的pD。在一些实施方案中，稳定的组合物具有小于约7的pD。

pD。在一些实施方案中，稳定的组合物具有小于约6.9的pD。在一些实施方案中，稳定的组合物具有小于约6.8的pD。在一些实施方案中，稳定的组合物具有小于约6.7的pD。在一些实施方案中，稳定的组合物具有小于约6.6的pD。在一些实施方案中，稳定的组合物具有小于约6.5的pD。在一些实施方案中，稳定的组合物具有小于约6.4的pD。在一些实施方案中，稳定的组合物具有小于约6.3的pD。在一些实施方案中，稳定的组合物具有小于约6.2的pD。在一些实施方案中，稳定的组合物具有小于约6.1的pD。在一些实施方案中，稳定的组合物具有小于约6.0的pD。在一些实施方案中，稳定的组合物具有小于约5.9的pD。在一些实施方案中，稳定的组合物具有小于约5.8的pD。在一些实施方案中，稳定的组合物具有小于约5.7的pD。在一些实施方案中，稳定的组合物具有小于约5.6的pD。在一些实施方案中，稳定的组合物具有小于约5.5的pD。在一些实施方案中，稳定的组合物具有小于约5.4的pD。在一些实施方案中，稳定的组合物具有小于约5.3的pD。在一些实施方案中，稳定的组合物具有小于约5.2的pD。在一些实施方案中，稳定的组合物具有小于约5.1的pD。在一些实施方案中，稳定的组合物具有小于约5.0的pD。在一些实施方案中，稳定的组合物具有小于约4.9的pD。在一些实施方案中，稳定的组合物具有小于约4.8的pD。在一些实施方案中，稳定的组合物具有小于约4.7的pD。在一些实施方案中，稳定的组合物具有小于约4.6的pD。在一些实施方案中，稳定的组合物具有小于约4.5的pD。在一些实施方案中，稳定的组合物具有小于约4.4的pD。在一些实施方案中，稳定的组合物具有小于约4.3的pD。在一些实施方案中，稳定的组合物具有小于约4.2的pD。在一些实施方案中，稳定的组合物具有小于约4.1的pD。在一些实施方案中，稳定的组合物具有小于约4.0的pD。

[0166] 在一些实施方案中，稳定的组合物具有小于约3.9的pD。在一些实施方案中，稳定的组合物具有小于约3.8的pD。在一些实施方案中，稳定的组合物具有小于约3.7的pD。在一些实施方案中，稳定的组合物具有小于约3.6的pD。在一些实施方案中，稳定的组合物具有小于约3.5的pD。

[0167] 在一些实施方案中，D₂O水性系统使眼用剂稳定。在一些实施方案中，这是由于与等效H₂O水性系统中反应性种类(例如-OH)的浓度相比，D₂O水性系统中反应性种类(例如-OD)的浓度更低。在一些情况下，D₂O水性系统中反应性种类(例如-OD)的浓度比等效H₂O水性系统中反应性种类(例如-OH)的浓度低约三分之一。在一些情况下，这是由于D₂O的离解常数比H₂O更低或更小。例如，K_a(H₂O)为1×10⁻¹⁴，而K_a(D₂O)为1×10⁻¹⁵。因此，D₂O是比H₂O更弱的酸。在一些情况下，碱催化导致存在来自眼用剂的降解物。在一些情况下，在引起降解物形成的反应性物质的浓度较低时，眼用溶液在D₂O水性系统中比在等效H₂O水性系统中更稳定。在一些实施方案中，相对于用H₂O配制的眼用组合物，用氘化水配制的眼用组合物允许更稳定的眼用组合物。

[0168] 在一些实施方案中，氘化水的存在改变了缓冲液的pKa。在一些实施方案中，氘化水的存在允许眼用组合物模拟更低pH的系统的稳定性。在一些情况下，眼用组合物的缓冲能力得以降低，从而允许pH的更快改变。在一些情况下，眼用组合物在施用于眼中时降低的缓冲能力允许该眼用组合物以比在H₂O中配制的眼用组合物更快的速率达到生理pH。在一些情况下，与用H₂O配制的眼用组合物相比，用氘化水配制的眼用组合物允许在眼中更少的眼泪产生或更少的泪反射。

[0169] 在一些实施方案中，本文所述的眼用凝胶或软膏组合物具有约3.5、约3.6、约3.7、

约3.8、约3.9、约4、约4.1、约4.2、约4.3、约4.4、约4.5、约4.6、约4.7、约4.8、约4.9、约5.0、约5.1、约5.2、约5.3、约5.4、约5.5、约5.6、约5.7、约5.8、约5.9、约6.0、约6.1、约6.2、约6.3、约6.4、约6.5、约6.6、约6.7、约6.8、约6.9、约7.0、约7.1、约7.2、约7.3、约7.4、约7.5、约7.6、约7.7、约7.8或约7.9的pD。

[0170] 在一些实施方案中,本文所述的眼用水性、凝胶或软膏组合物的pD适于本文所述的眼用制剂的灭菌(例如,通过过滤或无菌混合或热处理和/或高压灭菌(例如,最终灭菌))。如在本公开内容中所用的,术语“水性组合物”包括基于D₂O的组合物。

[0171] 在一些实施方案中,本文所述的药物制剂在以下任一时间段内就pD而言是稳定的:至少约1天、至少约2天、至少约3天、至少约4天、至少约5天、至少约6天、至少约1周、至少约2周、至少约3周、至少约4周、至少约5周、至少约6周、至少约7周、至少约8周、至少约1个月、至少约2个月、至少约3个月、至少约4个月、至少约5个月、至少约6个月、至少约7个月、至少约8个月、至少约9个月、至少约10个月、至少约11个月、至少约12个月、至少约18个月、至少约24个月、至少约3年、至少约4年、至少约5年、至少约6年、至少约7年、至少约8年、至少约9年、至少约10年、至少约15年、至少约20年、至少约30年或更长的时间段。在其他实施方案中,本文所述的制剂在至少约1周的时间段内就pD而言是稳定的。在其他实施方案中,本文所述的制剂在至少约2周的时间段内就pD而言是稳定的。在其他实施方案中,本文所述的制剂在至少约3周的时间段内就pD而言是稳定的。在其他实施方案中,本文所述的制剂在至少约1个月的时间段内就pD而言是稳定的。本文还描述了在以下时间段内就pD而言稳定的制剂:至少约2个月、至少约3个月、至少约4个月、至少约5个月、至少约6个月、至少约12个月、至少约18个月、至少约2年或更长的时间段。

[0172] 水溶液剂量间均匀性

[0173] 典型的眼用水溶液被包装在滴眼瓶中并以液滴的形式施用。例如,眼用水溶液的单一施用(即单一剂量)包括向患者眼中施用一滴、两滴、三滴或更多滴。在一些实施方案中,本文所述的眼用水溶液的一个剂量为来自滴眼瓶的一滴水溶液组合物。

[0174] 在一些情况下,本文所述包括提供剂量间均匀浓度的眼用水性组合物。在一些情况下,剂量间均匀浓度不呈现剂量间药物含量的显著变化。在一些情况下,剂量间均匀浓度提供了剂量间一致的药物含量。

[0175] 在一些实施方案中,所述组合物具有小于50%的剂量间眼用剂浓度变化。在一些实施方案中,所述组合物具有小于40%的剂量间眼用剂浓度变化。在一些实施方案中,所述组合物具有小于30%的剂量间眼用剂浓度变化。在一些实施方案中,所述组合物具有小于20%的剂量间眼用剂浓度变化。在一些实施方案中,所述组合物具有小于10%的剂量间眼用剂浓度变化。在一些实施方案中,所述组合物具有小于5%的剂量间眼用剂浓度变化。

[0176] 在一些实施方案中,所述剂量间眼用剂浓度变化基于10个连续的剂量。在一些实施方案中,所述剂量间眼用剂浓度变化基于8个连续的剂量。在一些实施方案中,所述剂量间眼用剂浓度变化基于5个连续的剂量。在一些实施方案中,所述剂量间眼用剂浓度变化基于3个连续的剂量。在一些实施方案中,所述剂量间眼用剂浓度变化基于2个连续的剂量。

[0177] 非沉降制剂应该不需要摇动来使药物均匀分散。“不需摇动”制剂比需要摇动的制剂潜在有利,简单原因在于患者的摇动行为是药物给药量的可变性的主要来源。已报道,尽管关于摇动的说明明确标注在标签上,但患者在施用剂量之前经常不摇动或忘记摇动他们

需要摇动的眼用组合物。另一方面,即使对于摇动产品的那些患者,通常不能确定摇动的强度和/或持续时间是否足以使产品变均匀。在一些实施方案中,本文所述的眼用凝胶组合物和眼用软膏组合物是维持本文所述的剂量间均匀性的“不需摇动”制剂。

[0178] 为了评估剂量间均匀性,在测试开始之前,将含有眼用水性组合物、眼用凝胶组合物或眼用软膏组合物的滴瓶或管直立储存最少12小时。为了模拟这些产品的推荐给药,以预定的时间间隔从每个市售瓶或管中分配预定数目的滴或条持续延长的时间段,或直到瓶或管中不留下产品为止。将所有的滴和条分配至配衡的玻璃小瓶中,加盖,并储存在室温下直到进行分析。使用反相HPLC方法测定在所表示的滴中眼用剂的浓度。

[0179] 水溶液粘度

[0180] 在一些实施方案中,所述组合物在约20°C下具有约10cp至约50,000cp的Brookfield RVDV粘度,并具有 1s^{-1} 的剪切速率。在一些实施方案中,所述组合物在约20°C下具有约100cp至约40,000cp的Brookfield RVDV粘度,并具有 1s^{-1} 的剪切速率。在一些实施方案中,所述组合物在约20°C下具有约500cp至约30,000cp的Brookfield RVDV粘度,并具有 1s^{-1} 的剪切速率。在一些实施方案中,所述组合物在约20°C下具有约1000cp至约20,000cp的Brookfield RVDV粘度,并具有 1s^{-1} 的剪切速率。在一些实施方案中,所述组合物在约20°C下具有约2000cp至约10,000cp的Brookfield RVDV粘度,并具有 1s^{-1} 的剪切速率。在一些实施方案中,所述组合物在约20°C下具有约4000cp至约8,000cp的Brookfield RVDV粘度,并具有 1s^{-1} 的剪切速率。

[0181] 在一些实施方案中,所述眼用水性制剂含有足以提供约500至50,000厘泊、约750至50,000厘泊、约1000至50,000厘泊、约1000至40,000厘泊、约2000至30,000厘泊、约3000至20,000厘泊、约4000至10,000厘泊或约5000至8000厘泊的粘度增强剂。

[0182] 在一些实施方案中,本文所述的组合物在体温下为低粘度组合物。在一些实施方案中,低粘度组合物含有约1%至约10%的粘度增强剂(例如胶凝组分,诸如聚氧乙烯-聚氧丙烯共聚物)。在一些实施方案中,低粘度组合物含有约2%至约10%的粘度增强剂(例如胶凝组分,诸如聚氧乙烯-聚氧丙烯共聚物)。在一些实施方案中,低粘度组合物含有约5%至约10%的粘度增强剂(例如胶凝组分,诸如聚氧乙烯-聚氧丙烯共聚物)。在一些实施方案中,低粘度组合物基本不含粘度增强剂(例如胶凝组分,诸如聚氧乙烯-聚氧丙烯共聚物)。在一些实施方案中,本文所述的低粘度眼用剂组合物提供约100cP至约10,000cP的表观粘度。在一些实施方案中,本文所述的低粘度眼用剂组合物提供约500cP至约10,000cP的表观粘度。在一些实施方案中,本文所述的低粘度眼用剂组合物提供约1000cP至约10,000cP的表观粘度。

[0183] 容量摩尔渗透压浓度

[0184] 在一些实施方案中,本文公开的组合物被配制为不破坏眼睛的离子平衡。在一些实施方案中,本文公开的组合物具有与眼睛相同或基本相同的离子平衡。在一些实施方案中,本文公开的组合物不破坏眼睛的离子平衡。

[0185] 如本文所用的,“实际容量摩尔渗透压浓度(osmolarity)/重量摩尔渗透压浓度(osmolality)”或“可递送的容量摩尔渗透压浓度/重量摩尔渗透压浓度”意指如通过测量眼用剂和除了胶凝剂和/或增稠剂(例如聚氧乙烯-聚氧丙烯共聚物、羧甲基纤维素等)之外的所有赋形剂的容量摩尔渗透压浓度/重量摩尔渗透压浓度而确定的,组合物的容量摩尔

渗透压浓度/重量摩尔渗透压浓度。本文公开的组合物的实际容量摩尔渗透压浓度通过合适的方法,例如,如在Viegas等人,Int.J.Pharm.,1998,160,157-162中描述的冰点降低法进行测量。在一些情况下,本文公开的组合物的实际容量摩尔渗透压浓度通过允许在较高温度下测定组合物的容量摩尔渗透压浓度的蒸气压渗透压测定法(例如蒸气压降低法)进行测量。在一些情况下,蒸气压降低法允许在较高温度下测定包含胶凝剂(例如热可逆性聚合物)的组合物的容量摩尔渗透压浓度,其中该胶凝剂为凝胶形式。

[0186] 在一些实施方案中,在目标作用部位(例如眼)的容量摩尔渗透压浓度与本文所述的组合物的递送容量摩尔渗透压浓度大致相同。在一些实施方案中,本文所述的组合物具有约150m0sm/L至约500m0sm/L、约250m0sm/L至约500m0sm/L、约250m0sm/L至约350m0sm/L、约280m0sm/L至约370m0sm/L或约250m0sm/L至约320m0sm/L的可递送容量摩尔渗透压浓度。

[0187] 本文公开的眼用组合物的实际重量摩尔渗透压浓度为约100m0sm/kg至约1000m0sm/kg,约200m0sm/kg至约800m0sm/kg,约250m0sm/kg至约500m0sm/kg,或约250m0sm/kg至约320m0sm/kg,或约250m0sm/kg至约350m0sm/kg,或约280m0sm/kg至约320m0sm/kg。在一些实施方案中,本文所述的组合物具有约100m0sm/L至约1000m0sm/L、约200m0sm/L至约800m0sm/L、约250m0sm/L至约500m0sm/L、约250m0sm/L至约350m0sm/L、约250m0sm/L至约320m0sm/L或约280m0sm/L至约320m0sm/L的实际容量摩尔渗透压浓度。

[0188] 在一些实施方案中,合适的张力调节剂包括但不限于任何药学上可接受的糖、盐或其任意组合或混合物,诸如但不限于右旋糖、甘油、甘露醇、山梨醇、氯化钠和其他电解质。在一些情况下,张力调节剂选自氯化钠、硝酸钠、硫酸钠、硫酸氢钠、氯化钾、氯化钙、氯化镁、氯化锌、乙酸钾、乙酸钠、碳酸氢钠、碳酸钠、硫代硫酸钠、硫酸镁、磷酸氢二钠、磷酸二氢钠、磷酸二氢钾、右旋糖、甘露醇、山梨醇、葡萄糖、蔗糖、尿素、丙二醇、甘油或其组合。

[0189] 在一些实施方案中,本文所述的眼用组合物包含使组合物的重量摩尔渗透压浓度处于可接受范围内所需的量的一种或多种盐。这样的盐包括具有钠、钾或铵阳离子以及氯离子、柠檬酸根、抗坏血酸根、硼酸根、磷酸根、碳酸氢根、硫酸根、硫代硫酸根或亚硫酸氢根阴离子的那些盐;合适的盐包括氯化钠、氯化钾、硫代硫酸钠、亚硫酸氢钠和硫酸铵。

[0190] 无菌性

[0191] 在一些实施方案中,所述组合物经灭菌。本文公开的实施方案内包括为了在人类中使用而对本文公开的药物组合物进行灭菌的手段和过程。目标是提供安全的药物产品,相对地不含导致感染的微生物。美国食品和药品管理局(U.S.Food and Drug Administration)已经在<http://www.fda.gov/cder/guidance/5882fn1.htm>可获得的出版物“*Guidance for Industry: Sterile Drug Products Produced by Aseptic Processing*”中提供了规章指导,该出版物通过引用而全文并入本文。

[0192] 如本文所用的,灭菌意指用来破坏或去除产品或包装中存在的微生物的过程。使用可用于目标和组合物的灭菌的任何合适的方法。可用于微生物的灭活的方法包括但不限于施加极端热、致死性化学品或 γ 辐射。在一些实施方案中,用于制备眼用制剂的过程包括使制剂经受选自热灭菌、化学灭菌、辐射灭菌或过滤除菌的灭菌方法。所用方法在很大程度上取决于待灭菌的装置或组合物的性质。许多灭菌方法的详细说明在由Lippincott, Williams&Wilkins出版的Remington:*The Science and Practice of Pharmacy*的第40章中给出,并且其关于该主题的内容通过引用而并入本文。

[0193] 过滤

[0194] 过滤除菌是用来从溶液中去除但不破坏微生物的方法。使用膜过滤器过滤热敏性溶液。这样的过滤器为混合的纤维素酯(MCE)、聚偏二氟乙烯(PVF;也称作PVDF)或聚四氟乙烯(PTFE)的薄的强均匀性聚合物，并具有在0.1-0.22 μm 范围内的孔径。任选地使用不同的过滤膜过滤具有不同特征的溶液。例如，PVF和PTFE膜很适合过滤有机溶剂，而水溶液则通过PVF或MCE膜进行过滤。过滤器装置可供在从附接至注射器的单使用点一次性过滤器到用于制造厂中的商业规模过滤器范围内的许多规模上使用。膜过滤器通过高压灭菌器或化学灭菌法进行灭菌。膜过滤系统的验证遵循标准化方案(Microbiological Evaluation of Filters for Sterilizing Liquids, Vol 4, No. 3, Washington, D.C: Health Industry Manufacturers Association, 1981)而进行，并涉及用已知量(约 $10^7/\text{cm}^2$)的异常小的微生物如缺陷短波单胞菌(Brevundimonas diminuta) (ATCC 19146)攻击膜过滤器。

[0195] 药物组合物任选地通过穿过膜过滤器进行除菌。包含纳米粒子(美国专利号6,139,870)或多层囊泡(Richard等人, International Journal of Pharmaceutics (2006), 312(1-2):144-50)的制剂适合于通过穿过0.22 μm 过滤器过滤除菌而不破坏其组织化结构。

[0196] 在一些实施方案中，本文公开的方法包括借助于过滤除菌使制剂(或其组分)灭菌。在包含热固性聚合物的眼用凝胶组合物中，在比本文所述制剂的凝胶温度(T_{gel})低(例如，约5°C)的温度下，并且采用允许用蠕动泵在合理时间内过滤的粘度(例如低于100cP的理论值)进行过滤。

[0197] 因此，本文提供了眼用制剂的灭菌方法，该方法防止聚合组分(例如热固性和/或其他粘度增强剂)和/或眼用剂在灭菌过程期间的降解。在一些实施方案中，通过使用用于缓冲液组分的特定pD范围和制剂中粘度增强剂的特定比例来减少或消除眼用剂的降解。在一些实施方案中，适当的粘度增强剂或热固性聚合物的选择允许本文所述制剂通过过滤除菌。在一些实施方案中，适当的热固性聚合物或其他粘度增强剂与用于制剂的特定pD范围的组合使用允许所述制剂的高温灭菌，而治疗剂或聚合赋形剂基本不降解。本文提供的灭菌方法的优点在于，在某些情况下，制剂经受经由高压灭菌的最终灭菌，而在灭菌步骤期间眼用剂和/或赋形剂和/或粘度增强剂没有任何损失，并且使其基本不含微生物和/或致热原。

[0198] 辐射灭菌

[0199] 辐射灭菌的一个优点是使多种类型的产品灭菌而没有热降解或其他损伤的能力。常用的辐射是 β 辐射或可替代的来自 ^{60}Co 源的 γ 辐射。 γ 辐射的穿透能力允许其用于包括溶液、组合物和非均匀混合物在内的许多产品类型的灭菌。辐射的杀菌作用由 γ 辐射与生物大分子的相互作用而产生。该相互作用生成带电荷物质和自由基。随后的化学反应，诸如重排和交联过程，导致这些生物大分子的正常功能的损失。本文所述的制剂也任选地使用 β 辐射进行灭菌。

[0200] 热灭菌

[0201] 许多方法可用于通过施加高热进行灭菌。一种方法是通过使用饱和蒸气高压灭菌器。在该方法中，使至少121°C的温度的饱和蒸气接触待灭菌的物体。在待灭菌的物体的情况下使热直接转移至微生物，或通过加热待灭菌的水溶液主体使热间接转移至微生物。该方法得到广泛使用，因为其使灭菌过程具有灵活性、安全性和经济性。

[0202] 微生物

[0203] 在一些实施方案中,所述组合物基本不含微生物。可接受的生物负载或无菌性水平基于定义治疗上可接受的组合物的适用标准,包括但不限于美国药典(United States Pharmacopeia)第<1111>章及以下等。例如,可接受的无菌性(例如生物负载)水平包括约10个菌落形成单位(cfu)/克制剂、约50cfu/克制剂、约100cfu/克制剂、约500cfu/克制剂或约1000cfu/克制剂。在一些实施方案中,对于制剂可接受的生物负载水平或无菌性包括少于10cfu/mL微生物剂、少于50cfu/mL微生物剂、少于500cfu/mL微生物剂或少于1000cfu/mL微生物剂。另外,可接受的生物负载水平或无菌性包括排除指定的不良微生物剂。举例而言,指定的不良微生物剂包括但不限于大肠杆菌(E.coli)、沙门氏菌(Salmonella sp.)、绿脓杆菌(Pseudomonas aeruginosa,P.aeruginosa)和/或其他特定微生物剂。

[0204] 无菌性保证质量控制、质量保证和验证过程的重要部分是无菌性测试的方法。仅举例而言,无菌性测试通过两种方法进行。第一种是直接接种,其中将待测组合物的样品添加至生长培养基中,并温育最长21天的一段时间。生长培养基的浊度指示污染。该方法的缺点包括主体材料的小的取样大小(这降低了灵敏度),以及基于目测的微生物生长的检测。一种替代方法是膜过滤无菌性测试。在该方法中,使一定体积的产品穿过小的膜滤纸。随后将滤纸置于培养基中以促进微生物生长。因为对整个主体产品进行取样,所以该方法具有更大灵敏度的优点。市售的Millipore Steritest无菌性测试系统任选地用于通过膜过滤无菌性测试进行测定。对于乳膏或软膏的过滤测试,使用Steritest过滤器系统No.TLHVSL210。对于乳液或粘性产品的过滤测试,使用Steritest过滤器系统No.TLAREM210或TDAREM210。对于预填充注射器的过滤测试,使用Steritest过滤器系统No.TTHASY210。对于分配为气溶胶或泡沫的材料的过滤测试,使用Steritest过滤器系统No.TTHVA210。对于安瓿或小瓶中的可溶性粉末的过滤测试,使用Steritest过滤器系统No.TTHADA210或TTHADV210。

[0205] 对大肠杆菌和沙门氏菌的测试包括使用在30-35°C下温育24-72小时的乳糖肉汤、在MacConkey和/或EMB琼脂中温育18-24小时,和/或使用Rappaport培养基。用于检测绿脓杆菌的测试包括使用NAC琼脂。美国药典第<62>章进一步列举了针对指定的不良微生物的测试程序。

[0206] 在某些实施方案中,本文所述的眼用制剂具有少于约60个菌落形成单位(CFU)、少于约50个菌落形成单位、少于约40个菌落形成单位或少于约30个菌落形成单位的微生物剂/制剂。在某些实施方案中,本文所述的眼用制剂被配制成与眼等渗。

[0207] 内毒素

[0208] 灭菌过程的另一方面是去除因杀死微生物而产生的副产物(下文中称为“产物”)。去热原的过程从样品中去除致热原。致热原是诱导免疫应答的内毒素或外毒素。内毒素的一个实例为在革兰氏阴性细菌的细胞壁中发现的脂多糖(LPS)分子。尽管灭菌程序如高压灭菌或环氧乙烷处理杀死了细菌,但LPS残留物诱导促炎性免疫应答,诸如脓毒性休克。因为内毒素的分子大小变化很大,所以内毒素的存在以“内毒素单位”(EU)表示。一个EU等同于100皮克的大肠杆菌LPS。在一些情况下,人类对低至5EU/kg体重发生应答。生物负载(例如微生物限度)和/或无菌性(例如内毒素水平)以本领域公认的任何单位表示。在某些实施方案中,与常规可接受的内毒素水平(例如,5EU/kg受试者体重)相比,本文所述的眼用组合

物含有更低的内毒素水平(例如<4EU/kg受试者体重)。在一些实施方案中,该眼用制剂具有小于约5EU/kg受试者体重。在其他实施方案中,该眼用制剂具有小于约4EU/kg受试者体重。在其他实施方案中,该眼用制剂具有小于约3EU/kg受试者体重。在其他实施方案中,该眼用制剂具有小于约2EU/kg受试者体重。

[0209] 在一些实施方案中,该眼用制剂具有小于约5EU/kg制剂。在其他实施方案中,该眼用制剂具有小于约4EU/kg制剂。在其他实施方案中,该眼用制剂具有小于约3EU/kg制剂。在一些实施方案中,该眼用制剂具有小于约5EU/g产品。在其他实施方案中,该眼用制剂具有小于约1EU/kg产品。在其他实施方案中,该眼用制剂具有小于约0.2EU/kg产品。在一些实施方案中,该眼用制剂具有小于约5EU/g单元或产品。在其他实施方案中,该眼用制剂具有小于约3EU/g单元或产品。在一些实施方案中,该眼用制剂具有小于约5EU/mg单元或产品。在其他实施方案中,该眼用制剂具有小于约3EU/mg单元或产品。在某些实施方案中,本文所述的眼用制剂含有约1至约5EU/mL制剂。在某些实施方案中,本文所述的眼用制剂含有约2至约5EU/mL制剂、约3至约5EU/mL制剂或约4至约5EU/mL制剂。

[0210] 在某些实施方案中,与常规可接受的内毒素水平(例如,0.5EU/mL制剂)相比,本文所述的眼用组合物含有更低的内毒素水平(例如<0.5EU/mL制剂)。在一些实施方案中,该眼用制剂具有小于约0.5EU/mL制剂。在其他实施方案中,该眼用制剂具有小于约0.4EU/mL制剂。在其他实施方案中,该眼用制剂具有小于约0.2EU/mL制剂。

[0211] 仅举例而言,通过几种方法进行致热原检测。适于无菌性的测试包括美国药典(USP)<71>Sterility Tests(第23版,1995)中所述的测试。兔致热原测试和鲎变形细胞溶解物测试均在美国药典第<85>章和第<151>章(USP23/NF 18, Biological Tests, The United States Pharmacopeial Convention, Rockville, MD, 1995)中有详细说明。已经基于单核细胞活化-细胞因子测定开发了替代性致热原测定。已经开发了适于质量控制应用的均匀细胞系,并且已经证明了该均匀细胞系检测通过兔致热原测试和鲎变形细胞溶解物测试(Taktak等人,J.Pharm.Pharmacol.(1990),43:578-82)的样品中的致热性的能力。在另一个实施方案中,对眼用制剂进行去热原。在又一个实施方案中,眼用制剂的制备过程包括测试制剂的致热性。在某些实施方案中,本文所述的制剂基本不含致热原。

[0212] 眼用剂-粘液渗透粒子(MPP)组合物

[0213] 粘液渗透粒子(MPP)为快速穿过粘液(例如人类粘液)的粒子。在一些情况下,MPP包括粒径为约200nm至500nm的纳米粒子。在一些情况下,该纳米粒子进一步涂覆有粘液渗透剂。在一些情况下,本文所述的组合物与MPP配制在一起以供粘液渗透。在一些情况下,本文公开的眼用组合物与MPP配制在一起以供粘液渗透。在一些实施方案中,眼用剂包括阿柏西普(也称为VEGF Trap)、雷珠单抗、培加尼布、环喷托酯、苯福林、后马托品、东莨菪碱、环喷托酯/苯福林、苯福林/东莨菪碱、托吡卡胺、酮咯酸/苯福林、羟苯丙胺/托吡卡胺、半胱胺、奥克纤溶酶、丝裂霉素、达哌唑、利多卡因、丙美卡因、丁卡因、丁氧普鲁卡因、阿奇霉素、杆菌肽、贝西沙星、硼酸、氯霉素、环丙沙星、红霉素、更昔洛韦、加替沙星、庆大霉素、碘苷、左氧氟沙星、莫西沙星、纳他霉素、诺氟沙星、氧氟沙星、杆菌肽/多粘菌素b、妥布霉素、多粘菌素b/甲氧苄啶、聚维酮碘、曲氟尿苷、短杆菌肽/新霉素/多粘菌素b、磺胺醋酰钠、磺胺异

噁唑、杆菌肽/新霉素/多粘菌素b、土霉素/多粘菌素b、苯福林/磺胺醋酰钠、阿糖腺苷、溴芬酸、奈帕芬胺、酮咯酸、环孢菌素、氟比洛芬、舒洛芬、双氯芬酸、阿卡他定、氮草斯汀、贝他斯汀、色甘酸、依美斯汀、依匹斯汀、酮替芬、左卡巴斯汀、洛度沙胺、奈多罗米、萘甲唑啉、萘甲唑啉/非尼拉敏、萘甲唑啉/硫酸锌、奥洛他定、羟甲唑啉、吡嘧司特、苯福林、苯福林/硫酸锌、四氢唑啉、四氢唑啉/硫酸锌、荧光素、荧光素/丙美卡因、丁氧普鲁卡因/荧光素、吲哚菁绿、台盼蓝、乙酰胆碱、安普乐定、倍他洛尔、比马前列素、溴莫尼定、布林佐胺、溴莫尼定/布林佐胺、卡巴胆碱、卡替洛尔、地美溴铵、地匹福林、多佐胺、多佐胺/噻吗洛尔、依可碘酯、肾上腺素、肾上腺素/毛果芸香碱、拉坦前列素、左布诺洛尔、左倍他洛尔、美替洛尔、毒扁豆碱、毛果芸香碱、他氟前列素、噻吗洛尔、曲伏前列素、乌诺前列酮、人造泪液、地塞米松、二氟泼尼酯、氟轻松、氟米龙、氯替泼诺、甲羟松、泼尼松龙、利美索龙、曲安西龙、氟米龙/磺胺醋酰钠、地塞米松/新霉素、地塞米松/妥布霉素、地塞米松/新霉素/多粘菌素b、氯替泼诺/妥布霉素、泼尼松龙/磺胺醋酰钠、杆菌肽/氢化可的松/新霉素/多粘菌素b、氢化可的松/新霉素/多粘菌素b、氯霉素/氢化可的松/多粘菌素b、新霉素/多粘菌素b/泼尼松龙、庆大霉素/泼尼松龙、酮咯酸/苯福林、苯海拉明、茶苯海明、双环维林、黄酮哌酯、奥昔布宁、噻托溴铵、莨菪碱、scopolamine (L-莨菪碱)、羟嗪、异丙托铵、哌仑西平、索利那新、达非那新、苯扎托品、美贝维林、丙环定、阿地溴铵、三己芬迪/苯海索、托特罗定或其任何组合。在非限制性实例中，用于在所公开的组合物中使用的MMP从Kala Pharmaceuticals, Inc. (100 Beaver Street#201, Waltham, MA 02453) 获得。

[0214] 在一些实施方案中，所述纳米粒子包括任何合适的材料，诸如有机材料、无机材料、聚合物或其组合。在一些情况下，该纳米粒子包括无机材料，诸如例如，金属(例如，Ag、Au、Pt、Fe、Cr、Co、Ni、Cu、Zn和其他过渡金属)、半导体(例如，硅、硅化合物和合金、硒化镉、硫化镉、砷化铟和磷化铟)或绝缘体(例如，陶瓷，诸如氧化硅)。在一些情况下，该纳米粒子包括有机材料，诸如合成聚合物和/或天然聚合物。合成聚合物的实例包括不可降解的聚合物如聚甲基丙烯酸酯和可降解的聚合物如聚乳酸、聚乙醇酸及其共聚物。天然聚合物的实例包括透明质酸、壳聚糖和胶原。

[0215] 在一些实施方案中，所述纳米粒子涂覆有粘液渗透剂。在一些情况下，该粘液渗透剂包括任何合适的材料，诸如疏水性材料、亲水性材料和/或两亲性材料。在一些情况下，该粘液渗透剂为聚合物。在一些情况下，该聚合物为合成聚合物(即，不是天然产生的聚合物)。在其他实施方案中，该聚合物为天然聚合物(例如，蛋白质、多糖、橡胶)。在某些实施方案中，该聚合物为表面活性聚合物。在某些实施方案中，该聚合物为非离子型聚合物。在某些实施方案中，该聚合物为非离子型嵌段共聚物。在一些实施方案中，该聚合物为二嵌段共聚物、三嵌段共聚物，例如，其中一个嵌段为疏水性聚合物而另一个嵌段为亲水性聚合物。在一些情况下，该聚合物带电荷或不带电荷。

[0216] 合适的聚合物的其他实例包括但不限于多胺、聚醚、聚酰胺、聚酯、聚氨基甲酸酯、聚脲、聚碳酸酯、聚苯乙烯、聚酰亚胺、聚砜、聚氨酯、聚乙炔、聚乙烯、聚乙烯亚胺、聚异氰酸酯、聚丙烯酸酯、聚甲基丙烯酸酯、聚丙烯腈和聚芳酯。具体聚合物的非限制性实例包括聚(己内酯) (PCL)、乙烯乙酸乙烯酯聚合物(EVA)、聚(乳酸) (PLA)、聚(L-乳酸) (PLLA)、聚(乙醇酸) (PGA)、聚(乳酸-共-乙醇酸) (PLGA)、聚(L-乳酸-共-乙醇酸) (PLLGA)、聚(D,L-丙交酯) (PDLA)、聚(L-丙交酯) (PLLA)、聚(D,L-丙交酯-共-己内酯)、聚(D,L-丙交酯-共-己内

酯-共-乙交酯)、聚(D,L-丙交酯-共-PEO-共-D,L-丙交酯)、聚(D,L-丙交酯-共-PP0-共-D,L-丙交酯)、聚氰基丙烯酸烷基酯、聚氨酯、聚-L-赖氨酸(PLL)、甲基丙烯酸羟丙酯(HPMA)、聚(乙二醇)、聚-L-谷氨酸、聚(羟基酸)、聚酸酐、聚原酸酯、聚(酯酰胺)、聚酰胺、聚(酯醚)、聚碳酸酯、聚亚烷基(诸如聚乙烯和聚丙烯)、聚亚烷基二醇(诸如聚(乙二醇)(PEG))、聚亚烷基氧化物(PEO)、聚亚烷基对苯二甲酸酯(诸如聚(乙烯对苯二甲酸酯))、聚乙烯醇(PVA)、聚乙烯醚、聚乙烯酯(诸如聚(乙酸乙烯酯))、聚乙烯卤化物(诸如聚(氯乙烯)(PVC))、聚乙烯吡咯烷酮、聚硅氧烷、聚苯乙烯(PS)、聚氨酯、衍生的纤维素(诸如烷基纤维素、羟烷基纤维素、纤维素醚、纤维素酯、硝酸纤维素、羟丙基纤维素、羧甲基纤维素)、丙烯酸的聚合物(诸如聚((甲基)丙烯酸甲酯)(PMMA)、聚((甲基)丙烯酸乙酯)、聚((甲基)丙烯酸丁酯)、聚((甲基)丙烯酸异丁酯)、聚((甲基)丙烯酸己酯)、聚((甲基)丙烯酸异癸酯)、聚((甲基)丙烯酸月桂酯)、聚((甲基)丙烯酸苯酯)、聚(丙烯酸甲酯)、聚(丙烯酸异丙酯)、聚(丙烯酸异丁酯)、聚(丙烯酸十八酯)(在本文中统称为“聚丙烯酸”))及其共聚物和混合物、聚二噁烷酮及其共聚物、聚羟基脂肪酸酯、聚(丙烯富马酸酯)、聚甲醛、泊洛沙姆、聚(原酸)酯(poly(ortho)ester)、聚(丁酸)、聚(戊酸)、聚(丙交酯-共-己内酯)和三亚甲基碳酸酯、聚乙烯吡咯烷酮。

[0217] 在一些情况下,按组合物的重量计,眼用剂以下列浓度存在于MPP制剂中:约0.001wt%至约20wt%、约0.01%至约15%、约0.05%至约10%、约0.1%至约5%或约0.5%至约1%的眼用剂或其药学上可接受的前药或盐。在一些情况下,将另外的试剂如缓冲液、pD调节剂和/或防腐剂配制在MPP制剂中。

[0218] 在一些情况下,使用任何合适的方法配制眼用剂-MPP组合物。在一些实施方案中,使用研磨法减小固体材料的大小以形成在微米至纳米大小范围内的粒子。干磨和湿磨法(诸如喷射研磨、冷冻研磨、球磨、介质研磨和均质化)是已知的并在本文所述的方法中使用。通常,在湿磨法中,将待用作纳米粒子的材料的悬浮液与具有或不具有赋形剂的研磨介质混合以减小粒径。干磨是其中待用作纳米粒子的材料与具有或不具有赋形剂的研磨介质混合以减小粒径的方法。在冷冻研磨法中,在冷却温度下将待用作纳米粒子的材料的悬浮液与具有或不具有赋形剂的研磨介质混合。

[0219] 在一些实施方案中,任何合适的研磨介质都用于研磨。在一些实施方案中,使用陶瓷和/或聚合材料和/或金属。合适材料的实例包括氧化锆、碳化硅、氧化硅、氮化硅、硅酸锆、氧化钇、玻璃、氧化铝(alumina)、 α -氧化铝(alpha-alumina)、氧化铝(aluminum oxide)、聚苯乙烯、聚(甲基丙烯酸甲酯)、钛、钢。在一些实施方案中,研磨介质具有任何合适的大小。例如,研磨介质具有至少约0.1mm、至少约0.2mm、至少约0.5mm、至少约0.8mm、至少约1mm、至少约2mm或至少约5mm的平均直径。在一些情况下,研磨介质具有小于或等于约5mm、小于或等于约2mm、小于或等于约1mm、小于或等于约0.8、小于或等于约0.5mm或小于或等于约0.2mm的平均直径。上述范围的组合也是可能的(例如,至少约0.5毫米和小于或等于约1mm的平均直径)。其他范围也是可能的。

[0220] 在一些实施方案中,任何合适的溶剂都用于研磨。在一些情况下,溶剂的选择取决于以下因素:诸如所研磨的固体材料、所用的稳定剂/粘液渗透剂(例如,使得粒子粘液渗透的粘液渗透剂)的特定类型、所用的研磨材料以及其他因素。合适的溶剂是基本不溶解固体材料或研磨材料,但在适当程度上溶解稳定剂/粘液渗透剂的溶剂。溶剂的非限制性实例包

括水、缓冲溶液、其他水溶液、醇(例如,乙醇、甲醇、丁醇)及其混合物,任选地包括其他组分,诸如药物赋形剂、聚合物、药物剂、盐、防腐剂、粘度调节剂、张力调节剂、掩味剂、抗氧化剂、pD调节剂和其他药物赋形剂。在其他实施方案中,使用有机溶剂。在一些实施方案中,药物剂在这些或其他溶剂中具有任何合适的溶解度,诸如对于水溶解度或对于在涂覆溶液中的溶解度具有在一个或多个上述范围内的溶解度。

[0221] 在一些情况下,MPP为如W02013/166385中所述的MPP。在一些情况下,MPP为如Lai等人,“Rapid transport of large polymeric nanoparticles in fresh undiluted human mucus,”PNAS104(5):1482-1487(2007)中所述的MPP。在一些情况下,眼用剂-MPP组合物使用如W02013/166385中所述的方法进行配制。在一些情况下,眼用剂-MPP组合物使用如Lai等人,“Rapid transport of large polymeric nanoparticles in fresh undiluted human mucus,”PNAS104(5):1482-1487(2007)中所述的方法进行配制。

[0222] 眼用凝胶组合物

[0223] 以多种方式定义凝胶。例如,美国药典将凝胶定义为由无机小粒子构成的悬浮液或由液体互相渗透的有机大分子组成的半固体系统。凝胶包括单相或两相系统。单相凝胶由以在所分散的大分子与液体之间不存在明显边界的方式均匀分布在整个液体中的有机大分子组成。一些单相凝胶由合成大分子(例如卡波姆)或由天然树胶(例如黄芪胶)制备。在一些实施方案中,单相凝胶通常是水性的,但也将使用醇和油制得。两相凝胶由小的离散粒子的网络组成。

[0224] 在一些实施方案中,凝胶也分类为疏水性或亲水性的。在某些实施方案中,疏水性凝胶的非限制性实例的基质包括具有与硅胶或铝或锌皂一起胶凝的聚乙烯或脂肪油的液体石蜡。相比之下,亲水性凝胶的非限制性实例的基质包括与合适的胶凝剂(例如,黄芪胶、淀粉、纤维素衍生物、羧基乙烯基聚合物和镁-铝硅酸盐)一起胶凝的水、甘油或丙二醇。在某些实施方案中,本文公开的组合物的流变学是假塑性、塑性、触变性或膨胀性的。

[0225] 在一些实施方案中,所述眼用组合物为眼用凝胶,并且其中眼科上可接受的载体包含氘化水和至少一种粘度增强剂。在一些实施方案中,该粘度增强剂选自基于纤维素的聚合物、聚氧乙烯-聚氧丙烯三嵌段共聚物、基于葡聚糖的聚合物、聚乙烯醇、糊精、聚乙烯吡咯烷酮、聚亚烷基二醇、壳聚糖、胶原、明胶、透明质酸或其组合。

[0226] 在一些实施方案中,本文所述的眼用凝胶组合物在局部施用之前(例如在室温下)为半固体或呈胶凝状态。例如,仅举例而言,用于这类凝胶的合适的粘度增强剂包括胶凝剂和悬浮剂。在一个实施方案中,增强粘度制剂不包含缓冲液。在其他实施方案中,增强粘度制剂包含药学上可接受的缓冲液。如果必要的话,任选地使用氯化钠或其他张力剂来调节张力。

[0227] 仅举例而言,眼科上可接受的粘度剂包括羟丙基甲基纤维素、羟乙基纤维素、聚乙稀吡咯烷酮、羧甲基纤维素、聚乙烯醇、硫酸软骨素钠、透明质酸钠。与目标眼部位相容的其他粘度增强剂包括但不限于阿拉伯胶(阿拉伯树胶)、琼脂、硅酸铝镁、海藻酸钠、硬脂酸钠、墨角藻、膨润土、卡波姆(carbomer)、角叉菜胶、卡波普(Carbopol)、黄原胶、纤维素、微晶纤维素(MCC)、长角豆胶(ceratonia)、甲壳质、羧甲基壳聚糖、角叉菜(chondrus)、右旋糖、红藻胶、明胶、印度树胶(Ghatti gum)、瓜尔胶、锂蒙脱石、乳糖、蔗糖、麦芽糊精、甘露醇、山梨醇、蜂蜜、玉米淀粉、小麦淀粉、米淀粉、马铃薯淀粉、明胶、梧桐胶、黄多糖胶、黄芪胶、乙基

纤维素、乙基羟乙基纤维素、乙基甲基纤维素、甲基纤维素、羟乙基纤维素、羟乙基甲基纤维素、羟丙基纤维素、聚(甲基丙烯酸羟乙酯)、氧化聚明胶、果胶、聚明胶肽、聚维酮、碳酸丙烯酯、甲基乙烯基醚/马来酸酐共聚物(PVM/MA)、聚(甲基丙烯酸甲氧基乙酯)、聚(甲基丙烯酸甲氧基乙氧基乙酯)、羟丙基纤维素、羟丙基甲基-纤维素(HPMC)、羧甲基-纤维素钠(CMC)、二氧化硅、聚乙烯吡咯烷酮(PVP:聚维酮)、Splenda®(右旋糖、麦芽糊精和三氯蔗糖)或其组合。在特定实施方案中，粘度增强赋形剂是MCC和CMC的组合。在另一个实施方案中，粘度增强剂是羧甲基壳聚糖或甲壳质和海藻酸盐的组合。甲壳质和海藻酸盐与本文公开的眼用剂的组合充当控制释放制剂，限制了眼用剂从制剂的扩散。此外，任选地使用羧甲基壳聚糖和海藻酸盐的组合来帮助增加眼用剂在眼中的摩尔渗透压浓度。

[0228] 在一些实施方案中为增强粘度制剂，其包含约0.1mM至约100mM的眼用剂、药学上可接受的粘度剂和注射用水，该粘度剂在水中的浓度足以提供具有约100cP至约100,000cP的最终粘度的增强粘度制剂。在某些实施方案中，凝胶的粘度在约100cP至约50,000cP、约100cP至约1,000cP、约500cP至约1500cP、约1000cP至约3000cP、约2000cP至约8,000cP、约4,000cP至约50,000cP、约10,000cP至约500,000cP、约15,000cP至约1,000,000cP的范围内。在其他实施方案中，当需要甚至更有粘性的介质时，生物相容性凝胶包含至少约35%、至少约45%、至少约55%、至少约65%、至少约70%、至少约75%或甚至至少约80% (重量)左右的眼用剂。在高度浓缩的样品中，生物相容性增强粘度制剂包含至少约25%、至少约35%、至少约45%、至少约55%、至少约65%、至少约75%、至少约85%、至少约90%或至少约95% (重量)或更多的眼用剂。

[0229] 在一个实施方案中，药学上可接受的增强粘度的眼科上可接受的制剂包含至少一种眼用剂和至少一种胶凝剂。用于制备凝胶制剂的合适的胶凝剂包括但不限于纤维素、纤维素衍生物、纤维素醚(例如，羧甲基纤维素、乙基纤维素、羟乙基纤维素、羟甲基纤维素、羟丙基甲基纤维素、羟丙基纤维素、甲基纤维素)、瓜尔胶、黄原胶、刺槐豆胶、海藻酸盐(例如海藻酸)、硅酸盐、淀粉、黄芪胶、羧基乙烯基聚合物、角叉菜胶、石蜡、凡士林及其任意组合或混合物。在一些其他实施方案中，使用羟丙基甲基纤维素(Methocel®)作为胶凝剂。在某些实施方案中，还使用本文所述的粘度增强剂作为用于本文所示的凝胶制剂的胶凝剂。

[0230] 在一些实施方案中，本文所述的眼用凝胶组合物为原位凝胶制剂。在一些情况下，原位凝胶形成基于眼用组合物的增加的角膜前停留时间，这改善了眼部生物利用度、角膜粘膜粘附、溶酶体相互作用和离子胶凝、改善的角膜吸收、热胶凝或其组合。在一些情况下，原位凝胶制剂由pH、温度、离子、UV或溶剂交换来活化。

[0231] 在一些情况下，所述眼用凝胶组合物包含眼用剂和一种或多种胶凝剂。在一些情况下，该胶凝剂包括但不限于泊洛沙姆(例如泊洛沙姆407)、季酮酸(tetronics)、乙基(羟乙基)纤维素、邻苯二甲酸乙酸纤维素(CAP)、卡波普(例如卡波普1342P NF、卡波普980NF)、海藻酸盐(例如低乙酰基结冷胶(Gelrite®))、结冷胶、透明质酸、pluronic(例如Pluronic F-127)、壳聚糖、聚乙烯醇(PVA)、聚乙烯吡咯烷酮(PVP)、葡聚糖、羟丙基甲基纤维素(HPMC)、羟乙基纤维素(HEC)、甲基纤维素(MC)、巯基化木葡聚糖、聚甲基丙烯酸(PMMA)、聚乙二醇(PEG)、假乳胶(pseudolatexe)、木葡聚糖或其组合。

[0232] 在一些情况下，原位凝胶形成进一步包括渗透增强剂。在一些情况下，该渗透增强

剂包括表面活性剂(例如非离子型表面活性剂)、苯扎氯铵、EDTA、表面活性杂糖昔(heteroglycoside)、钙螯合剂、羟丙基 β 环糊精(HP β CD)、胆盐等。

[0233] 在一些实施方案中,根据使用的特定眼用剂、其他药物剂或赋形剂/添加剂,其他凝胶制剂是有用的,并因此被视为落入本发明的范围内。例如,预期其他市售的基于甘油的凝胶、甘油衍生的化合物、结合或交联凝胶、基质、水凝胶和聚合物以及明胶及其衍生物、海藻酸盐和基于海藻酸盐的凝胶,以及甚至各种天然和合成水凝胶以及水凝胶衍生的化合物,均可用于本文所述的眼用剂制剂中。在一些实施方案中,眼科上可接受的凝胶包括但不限于海藻酸盐水凝胶**SAF®-Gel** (Convatec, Princeton, N.J.)、**Duoderm® Hydroactive Gel** (Convatec)、**Nu-gel®** (Johnson&Johnson Medical, Arlington, Tex.) ; **Carrasyn® (V) Acemannan Hydrogel** (Carrington Laboratories, Inc., Irving, Tex.) ; 甘油凝胶**Elta® Hydrogel** (Swiss-American Products, Inc., Dallas, Tex.) 和**K-Y® Sterile** (Johnson&Johnson)。在其他实施方案中,可生物降解的生物相容性凝胶也代表存在于本文所述和公开的眼科上可接受的制剂中的化合物。

[0234] 在一些实施方案中,所述粘度增强剂为基于纤维素的聚合物,其选自纤维素胶、烷基纤维素、羟基-烷基纤维素、羟基-烷基烷基纤维素、羧基-烷基纤维素或其组合。在一些实施方案中,该粘度增强剂为羟基-烷基烷基纤维素。在一些实施方案中,该粘度增强剂为羟丙基甲基纤维素。

[0235] 在某些实施方案中,所述增强粘度制剂的特征是在室温与体温(包括严重发热的个体,例如最高约42°C)之间的相变。在一些实施方案中,相变在低于体温1°C、低于体温2°C、低于体温3°C、低于体温4°C、低于体温6°C、低于体温8°C或低于体温10°C的温度下发生。在一些实施方案中,相变在低于体温约15°C、低于体温约20°C或低于体温约25°C的温度下发生。在特定实施方案中,本文所述的制剂的胶凝温度(Tgel)为约20°C、约25°C或约30°C。在某些实施方案中,本文所述的制剂的胶凝温度(Tgel)为约35°C或约40°C。体温的定义内包括健康个体或不健康个体的体温,包括发热(最高约42°C)个体的体温。在一些实施方案中,本文所述的药物组合物在大约室温下为液体并且在室温或大约室温下施用。

[0236] 聚氧丙烯和聚氧乙烯共聚物(例如聚氧乙烯-聚氧丙烯三嵌段共聚物)在并入水溶液中时形成热固性凝胶。这些聚合物具有在接近体温的温度下从液态变为凝胶态的能力,因此允许施加于目标眼部位的有用制剂。液态至凝胶态的相变取决于溶液中的聚合物浓度和成分。

[0237] 在一些实施方案中,本文所述的任何制剂中的热固性聚合物的量为制剂总重量的约10%、约15%、约20%、约25%、约30%、约35%或约40%。在一些实施方案中,本文所述的任何制剂中的热固性聚合物的量为制剂总重量的约10%、约11%、约12%、约13%、约14%、约15%、约16%、约17%、约18%、约19%、约20%、约21%、约22%、约23%、约24%或约25%。在一些实施方案中,本文所述的任何制剂中的热固性聚合物(例如泊洛沙姆407)的量为制剂总重量的约7.5%。在一些实施方案中,本文所述的任何制剂中的热固性聚合物(例如泊洛沙姆407)的量为制剂总重量的约10%。在一些实施方案中,本文所述的任何制剂中的热固性聚合物(例如泊洛沙姆407)的量为制剂总重量的约11%。在一些实施方案中,本文所述的任何制剂中的热固性聚合物(例如泊洛沙姆407)的量为制剂总重量的约12%。在一

些实施方案中,本文所述的任何制剂中的热固性聚合物(例如泊洛沙姆407)的量为制剂总重量的约13%。在一些实施方案中,本文所述的任何制剂中的热固性聚合物(例如泊洛沙姆407)的量为制剂总重量的约14%。在一些实施方案中,本文所述的任何制剂中的热固性聚合物(例如泊洛沙姆407)的量为制剂总重量的约15%。在一些实施方案中,本文所述的任何制剂中的热固性聚合物(例如泊洛沙姆407)的量为制剂总重量的约16%。在一些实施方案中,本文所述的任何制剂中的热固性聚合物(例如泊洛沙姆407)的量为制剂总重量的约17%。在一些实施方案中,本文所述的任何制剂中的热固性聚合物(例如泊洛沙姆407)的量为制剂总重量的约18%。在一些实施方案中,本文所述的任何制剂中的热固性聚合物(例如泊洛沙姆407)的量为制剂总重量的约19%。在一些实施方案中,本文所述的任何制剂中的热固性聚合物(例如泊洛沙姆407)的量为制剂总重量的约20%。在一些实施方案中,本文所述的任何制剂中的热固性聚合物(例如泊洛沙姆407)的量为制剂总重量的约21%。在一些实施方案中,本文所述的任何制剂中的热固性聚合物(例如泊洛沙姆407)的量为制剂总重量的约23%。在一些实施方案中,本文所述的任何制剂中的热固性聚合物(例如泊洛沙姆407)的量为制剂总重量的约25%。在一些实施方案中,本文所述的任何制剂中的增稠剂(例如胶凝剂)的量为制剂总重量的约1%、约5%、约10%或约15%。在一些实施方案中,本文所述的任何制剂中的增稠剂(例如胶凝剂)的量为制剂总重量的约0.5%、约1%、约1.5%、约2%、约2.5%、约3%、约3.5%、约4%、约4.5%或约5%。

[0238] 在替代实施方案中,所述热凝胶为PEG-PLGA-PEG三嵌段共聚物(Jeong等人,Nature(1997),388:860-2;Jeong等人,J.Control.Release(2000),63:155-63;Jeong等人,Adv.Drug Delivery Rev.(2002),54:37-51)。该聚合物在约5%w/w至约40%w/w的浓度内表现出溶胶-凝胶表现。根据期望的性质,PLGA共聚物中的丙交酯/乙交酯的摩尔比在约1:1至约20:1的范围内。所得共聚物可溶于水,并在室温下形成自由流动的液体,但在体温下形成水凝胶。市售的PEG-PLGA-PEG三嵌段共聚物是由Boehringer Ingelheim生产的RESOMER RGP t50106。该材料由50:50聚(DL-丙交酯-共-乙交酯)的PLGA共聚物和10%w/w的PEG组成,且具有约6000的分子量。

[0239] 其他可生物降解的热塑性聚酯包括AtriGel®(由Atrix Laboratories, Inc.提供)和/或在例如美国专利号5,324,519、4,938,763、5,702,716、5,744,153和5,990,194中公开的那些;其中合适的可生物降解的热塑性聚酯公开为热塑性聚合物。合适的可生物降解的热塑性聚酯的实例包括聚丙交酯、聚乙交酯、聚己内酯、其共聚物、其三元聚合物及其任意组合。在一些这样的实施方案中,合适的可生物降解的热塑性聚酯为聚丙交酯、聚乙交酯、其共聚物、其三元聚合物或其组合。在一个实施方案中,可生物降解的热塑性聚酯为具有羧基端基的50/50聚(DL-丙交酯-共-乙交酯);以组合物的约30wt.%至约40wt.%存在;并且具有约23,000至约45,000的平均分子量。或者,在另一个实施方案中,可生物降解的热塑性聚酯为没有羧基端基的75/25聚(DL-丙交酯-共-乙交酯);以组合物的约40wt.%至约50wt.%存在;并且具有约15,000至约24,000的平均分子量。在进一步或替代的实施方案中,根据聚合方法,聚(DL-丙交酯-共-乙交酯)的端基为羟基、羧基或酯。乳酸或乙醇酸的缩聚提供了具有末端羟基和羧基的聚合物。环状丙交酯或乙交酯单体与水、乳酸或乙醇酸的开环聚合提供了具有相同端基的聚合物。然而,环状单体与单官能醇如甲醇、乙醇或1-十二醇的开环提供了具有一个羟基和一个酯端基的聚合物。环状单体与二醇如1,6-己二醇或聚

乙二醇的开环聚合提供了仅具有羟基端基的聚合物。

[0240] 由于热固性凝胶的聚合物体系在降低的温度下溶解更完全,因此增溶方法包括在降低的温度下向待使用的一定量的水中添加所需量的聚合物。通常在通过摇动润湿聚合物后,将混合物加盖并置于约0-10°C下的冷却室或恒温容器中以溶解聚合物。搅拌或摇动混合物以使热固性凝胶聚合物更快溶解。随后添加并溶解眼用剂和各种添加剂,诸如缓冲液、盐和防腐剂。在一些情况下,如果药物剂不溶于水,则使其悬浮。通过添加合适的缓冲剂调节pD。

[0241] 眼用软膏组合物

[0242] 软膏是旨在外用于皮肤或粘膜的均匀粘性半固体制剂,最常见的是具有高粘度的脂性稠油(例如80%油-20%水)。软膏具有定义其含有的最大水量的水值(water number)。它们用作润肤剂或用于将活性成分施加于皮肤以用于保护、治疗或预防目的,并且其中封阻(occlusion)的程度是期望的。软膏在多个身体表面上局部使用。这些包括眼睛(眼软膏)、外阴、肛门和鼻的皮肤和粘膜。

[0243] 软膏的媒介物被称为软膏基质。基质的选择取决于软膏的临床适应证。不同类型的软膏基质为:烃基质,例如硬石蜡、软石蜡、微晶蜡和地蜡;吸收基质,例如羊毛脂、蜂蜡;水溶性基质,例如聚乙二醇200、300、400;乳化基质,例如乳化蜡、西曲溴铵;植物油,例如橄榄油、椰子油、芝麻油、杏仁油和花生油。

[0244] 使用疏水性、亲水性或水乳化基质配制软膏以提供与皮肤分泌物不混溶、混溶或可乳化的制剂。在一些情况下,软膏也来源于烃(脂肪)、吸收、水可去除或水溶性基质。活性剂分散于基质中,随后在药物渗透至目标部位(例如膜、皮肤等)后分开。

[0245] 在一些实施方案中,聚(乙二醇)、聚乙氧基蓖麻油(**Cremophor®EL**)、具有12-20个碳原子的醇或所述组分中两种或更多种的混合物是用于在软膏基质中(具体为在基本包含油性和烃组分的软膏基质中)分散和/或溶解有效量的眼用药物(具体为子囊霉素(ascomycin)和星形孢菌素(staurosporine)衍生物)的有效赋形剂,并且皮肤和眼组织对所得软膏很好地耐受。

[0246] 本发明进一步认识到,当组合物局部施用于眼睛表面(具体为所述患者的巩膜)时,并入本文所述的软膏组合物中的眼用药物靶向患者的脉络膜和/或视网膜。在一些实施方案中,眼用软膏组合物包含眼用药物、软膏基质和用于将所述药物分散和/或溶解在软膏基质中的试剂,该试剂选自聚(乙二醇)、聚乙氧基蓖麻油、具有12-20个碳原子的醇和所述组分中两种或更多种的混合物。

[0247] 在一些实施方案中,软膏基质包括眼科上可接受的油和脂肪基质,诸如天然蜡,例如白色和黄色蜂蜡、巴西棕榈蜡、羊毛蜡(羊毛脂)、纯化的羊毛脂、无水羊毛脂;石油蜡,例如硬石蜡、微晶蜡;烃,例如液体石蜡、白色和黄色软石蜡、白凡士林、黄凡士林;或其组合。

[0248] 以上提及的油和脂肪基质在例如英国药典(British Pharmacopoeia)第2001版或欧洲药典(European Pharmacopoeia)第3版中更详细地描述。

[0249] 基于组合物的总重量,软膏基质以约50%至约95%,优选70%至90%(重量)的量存在。

[0250] 优选的软膏基质包含一种或多种天然蜡(如上文所示的蜡),优选羊毛蜡(羊毛脂)与一种或多种烃(如上文所示的烃),优选软石蜡或凡士林,更优选与液体石蜡的组合中的

一种或多种组合。

[0251] 上述的软膏基质的具体实施方案包含例如5-17重量份的羊毛脂和50-65重量份的白凡士林以及20-30重量份的液体石蜡。

[0252] 用于将眼用药物分散和/或溶解在软膏基质中的试剂选自聚(乙二醇)、聚乙氧基蓖麻油、具有12-20个碳原子的醇和所述组分中两种或更多种的混合物。按整个半固体眼用组合物的重量计,该试剂优选以1-20百分比、更优选1-10百分比的量使用。

[0253] 具有12-20个碳原子的醇具体包括十八烷醇($C_{18}H_{37}OH$)、十六烷醇($C_{16}H_{33}OH$)及其混合物。优选所谓的十六十八醇,基本由十八烷醇和十六烷醇组成且优选包含不少于40重量%的十八烷醇并且十八烷醇和十六烷醇的总量达到至少90重量%的固体醇的混合物,以及包含不少于80重量%的十六十八醇和乳化剂(特别是十六十八烷基硫酸钠和/或月桂基硫酸钠,优选的量为不少于7重量%的乳化剂)的组合物。

[0254] 聚乙氧基蓖麻油是天然或氢化蓖麻油与乙二醇的反应产物。这样的产物以已知方式获得,例如通过天然或氢化蓖麻油或其部分与环氧乙烷以例如约1:30至约1:60的摩尔比反应,并且根据例如German Auslegeschriften 1,182,388和1,518,819中公开的方法从产物中任选地去除游离的聚乙二醇组分。尤其适合并优选的是以商品名Cremophor[®]EL市售的产品,其分子量(通过蒸汽渗透压测定法)=约1630、皂化数=约65-70,酸数=约2,碘数=约28-32且nD 25=约1.471。适用于该类别的还有,例如,Nikkol[®]HC0-60,其为氢化蓖麻油与环氧乙烷的反应产物,表现出以下特征:酸数=约0.3;皂化数=约47.4;羟基值=约42.5;pH(5%)=约4.6;颜色APHA=约40;m.p.=约36.0°C;凝固点=约32.4°C;H2O含量(% ,KF)=约0.03。

[0255] 根据本发明,聚(乙二醇)在一些实施方案中用作用于将眼用药物分散和/或溶解于软膏基质中的试剂。合适的聚(乙二醇)通常为通式H-(OCH₂-CH₂)_nOH的聚合化合物的混合物,其中下标n通常在4-230的范围内,并且平均分子量为约200至约10000。优选地,n为约6至约22的数字并且平均分子量在约300与约1000之间,更优选地,n在约6至约13的范围内并且平均分子量为约300至约600,最优选地,n具有约8.5至约9的值并且相对分子量为约400。合适的聚(乙二醇)易商购获得,例如平均分子量为约200、300、400、600、1000、1500、2000、3000、4000、6000、8000和10000的聚(乙二醇)。

[0256] 聚(乙二醇),特别是上述段落中所述的优选类型,优选以整个半固体眼用组合物的1-10重量%,更优选1-5重量%的量使用。

[0257] 根据本公开内容的组合物的特别优选的实施方案包含用于将药物分散和/或溶解于软膏基质中的试剂,该试剂选自聚(乙二醇)、聚乙氧基蓖麻油并且优选所述组分的混合物。

[0258] 凝胶/软膏粘度

[0259] 在一些实施方案中,所述组合物在约20°C下具有约10,000cp至约300,000cp的Brookfield RVDV粘度,并具有1s⁻¹的剪切速率。在一些实施方案中,所述组合物在约20°C下具有约15,000cp至约200,000cp的Brookfield RVDV粘度,并具有1s⁻¹的剪切速率。在一些实施方案中,所述组合物在约20°C下具有约50,000cp至约150,000cp的Brookfield RVDV粘度,并具有1s⁻¹的剪切速率。在一些实施方案中,所述组合物在约20°C下具有约70,000cp至约130,000cp的Brookfield RVDV粘度,并具有1s⁻¹的剪切速率。在一些实施方案中,所述组

合物在约20°C下具有约90,000cp至约110,000cp的Brookfield RVDV粘度，并具有 1s^{-1} 的剪切速率。

[0260] 在一些实施方案中，所述眼用凝胶制剂含有足以提供以下粘度的粘度增强剂：约500至1,000,000厘泊、约750至1,000,000厘泊、约1000至1,000,000厘泊、约1000至400,000厘泊、约2000至100,000厘泊、约3000至50,000厘泊、约4000至25,000厘泊、约5000至20,000厘泊，或约6000至15,000厘泊。在一些实施方案中，该眼用凝胶制剂含有足以提供约50,000至1,000,000厘泊的粘度增强剂。

[0261] 在一些实施方案中，本文所述的组合物在体温下为低粘度组合物。在一些实施方案中，低粘度组合物含有约1%至约10%的粘度增强剂（例如胶凝组分，诸如聚氧乙烯-聚氧丙烯共聚物）。在一些实施方案中，低粘度组合物含有约2%至约10%的粘度增强剂（例如胶凝组分，诸如聚氧乙烯-聚氧丙烯共聚物）。在一些实施方案中，低粘度组合物含有约5%至约10%的粘度增强剂（例如胶凝组分，诸如聚氧乙烯-聚氧丙烯共聚物）。在一些实施方案中，低粘度组合物基本不含粘度增强剂（例如胶凝组分，诸如聚氧乙烯-聚氧丙烯共聚物）。在一些实施方案中，本文所述的低粘度眼用剂组合物提供了约100cP至约10,000cP的表观粘度。在一些实施方案中，本文所述的低粘度眼用剂组合物提供了约500cP至约10,000cP的表观粘度。在一些实施方案中，本文所述的低粘度眼用剂组合物提供了约1000cP至约10,000cP的表观粘度。

[0262] 在一些实施方案中，本文所述的组合物在体温下为粘性组合物。

[0263] 在一些实施方案中，粘性组合物含有约10%至约25%的粘度增强剂（例如胶凝组分，诸如聚氧乙烯-聚氧丙烯共聚物）。在一些实施方案中，粘性组合物含有约14%至约22%的粘度增强剂（例如胶凝组分，诸如聚氧乙烯-聚氧丙烯共聚物）。在一些实施方案中，粘性组合物含有约15%至约21%的粘度增强剂（例如胶凝组分，诸如聚氧乙烯-聚氧丙烯共聚物）。在一些实施方案中，本文所述的粘性眼用组合物提供了约100,000cP至约1,000,000cP的表观粘度。在一些实施方案中，本文所述的粘性眼用组合物提供了约150,000cP至约500,000cP的表观粘度。在一些实施方案中，本文所述的粘性眼用组合物提供了约250,000cP至约500,000cP的表观粘度。在一些这样的实施方案中，粘性眼用组合物在室温下为液体，并且大约在室温与体温（包括严重发热，例如最高约42°C的个体）之间的温度下胶凝。在一些实施方案中，粘性眼用组合物作为单一疗法施用以治疗本文所述的眼科疾病或病况。

[0264] 在一些实施方案中，本文所示的凝胶制剂的粘度通过所述的任何方式来测量。例如，在一些实施方案中，使用LVDV-II+CP Cone Plate Viscometer和Cone Spindle CPE-40来计算本文所述的凝胶制剂的粘度。在其他实施方案中，使用Brookfield（轴和杯）粘度计来计算本文所述的凝胶制剂的粘度。在一些实施方案中，本文提及的粘度范围在室温下测量。在其他实施方案中，本文提及的粘度范围在体温下（例如，在健康人的平均体温下）测量。

[0265] 凝胶/软膏剂量间均匀性

[0266] 典型的眼用凝胶被包装在滴眼瓶中并以液滴的形式施用。例如，眼用凝胶的单一施用（即单一剂量）包括向患者眼中施用一滴、两滴、三滴或更多滴。此外，典型的眼用软膏被包装在具有分配喷嘴（通过该喷嘴递送软膏条）的管或其他可挤压容器中。例如，眼用软膏的单一施用（即单一剂量）包括向患者眼中施用一条或多条。在一些实施方案中，本文所

述的眼用凝胶的一个剂量为来自滴眼瓶的一滴凝胶组合物。在一些实施方案中,眼用软膏的一个剂量为通过分散管的喷嘴分配的一条软膏组合物。

[0267] 在一些情况下,本文所述包括提供剂量间均匀浓度的眼用凝胶组合物。在一些情况下,剂量间均匀浓度不呈现剂量间药物含量的显著变化。在一些情况下,剂量间均匀浓度提供了剂量间一致的药物含量。

[0268] 在一些情况下,本文所述包括提供剂量间均匀浓度的眼用软膏组合物。在一些情况下,剂量间均匀浓度不呈现剂量间药物含量的显著变化。在一些情况下,剂量间均匀浓度提供了剂量间一致的药物含量。

[0269] 在一些实施方案中,所述组合物具有小于50%的剂量间眼用剂浓度变化。在一些实施方案中,所述组合物具有小于40%的剂量间眼用剂浓度变化。在一些实施方案中,所述组合物具有小于30%的剂量间眼用剂浓度变化。在一些实施方案中,所述组合物具有小于20%的剂量间眼用剂浓度变化。在一些实施方案中,所述组合物具有小于10%的剂量间眼用剂浓度变化。在一些实施方案中,所述组合物具有小于5%的剂量间眼用剂浓度变化。

[0270] 在一些实施方案中,所述剂量间眼用剂浓度变化基于10个连续的剂量。在一些实施方案中,所述剂量间眼用剂浓度变化基于8个连续的剂量。在一些实施方案中,所述剂量间眼用剂浓度变化基于5个连续的剂量。在一些实施方案中,所述剂量间眼用剂浓度变化基于3个连续的剂量。在一些实施方案中,所述剂量间眼用剂浓度变化基于2个连续的剂量。

[0271] 非沉降制剂应该不需要摇动来使药物均匀分散。“不需摇动”制剂比需要摇动的制剂潜在有利,简单原因在于患者的摇动行为是药物给药量的可变性的主要来源。已报道,尽管摇动的说明明确标注在标签上,但患者在施用剂量之前经常不摇动或忘记摇动他们需要摇动的眼用组合物。另一方面,即使对于摇动产品的那些患者,通常不能确定摇动的强度和/或持续时间是否足以使产品变均匀。在一些实施方案中,本文所述的眼用凝胶组合物和眼用软膏组合物是维持本文所述的剂量间均匀性的“不需摇动”制剂。

[0272] 为了评估剂量间均匀性,在测试开始之前,将含有眼用水性组合物、眼用凝胶组合物或眼用软膏组合物的滴瓶或管直立储存最少12小时。为了模拟这些产品的推荐给药,以预定的时间间隔从每个市售瓶或管分配预定数目的滴或条持续延长的时间段,或直到瓶或管中不留下产品为止。将所有的滴和条分配至配衡的玻璃小瓶中,加盖,并储存在室温下直到进行分析。使用反相HPLC方法测定在所表示的滴中眼用剂的浓度。

[0273] 治疗方法

[0274] 本文公开了通过向有需要的个体的眼睛施用有效量的以上描述的眼用组合物来治疗一种或多种眼科病况或疾病的方法。本文还公开了通过向有需要的个体的眼睛施用有效量的以上描述的眼用组合物来改善或减轻一种或多种眼科病况或疾病的方法。

[0275] 在一些实施方案中,所述眼科病况或疾病包括与眼睑、泪器或眼眶(图1)有关的病况或疾病。在一些实施方案中,泪器包括用于产生并排出泪液的眼眶结构。在一些实施方案中,泪器包含负责产生泪液的泪腺、将流体运送到眼睛表面的分泌导管、泪小管、泪囊和鼻泪管。在一些实施方案中,眼眶包括眼睛及其相关附件。在一些实施方案中,针对与眼睑、泪器或眼眶相关的病况或疾病,将本文所述的眼用组合物施用至有需要的个体的眼睛。

[0276] 在一些实施方式中,所述眼科病况或疾病包括与结膜、巩膜、角膜、虹膜或睫状体(图1)相关的病况或疾病。结膜线衬于眼睑内侧并覆盖巩膜。巩膜,或眼白,是不透明的、纤

维状、保护性眼睛外层。角膜是覆盖虹膜、瞳孔和前房的眼睛的透明前部。虹膜是眼睛中薄的圆形结构，负责控制瞳孔的直径和大小，因而控制到达视网膜的光量。睫状体包括睫状肌，睫状肌控制晶状体的形状和睫状体上皮，睫状体上皮产生房水。在一些实施方案中，针对与结膜、巩膜、角膜、虹膜或睫状体相关的病况或疾病，将本文所述的眼用组合物施用至有需要的个体的眼睛。

[0277] 在一些实施方案中，所述眼科病况或疾病包括与脉络膜或视网膜(图1)相关的病况或疾病。脉络膜也称为头绪膜或脉络层，是含有结缔组织的眼睛血管层，位于视网膜与巩膜之间。视网膜是眼睛的第三层，也是内层，是光敏组织层。在一些实施方案中，针对与脉络膜或视网膜相关的病况或疾病，将本文所述的眼用组合物施用至有需要的个体的眼睛。

[0278] 在一些实施方案中，所述眼科病况或疾病包括与晶状体(图1)相关的病况或疾病。晶状体是眼睛中透明的双凸面结构，与角膜一起有助于折射光线以聚焦在视网膜上。在一些实施方案中，针对与晶状体相关的病况或疾病，将本文所述的眼用组合物施用至有需要的个体的眼睛。

[0279] 在一些实施方案中，所述眼科病况或疾病包括但不限于棘阿米巴角膜炎、贝尔麻痹、眼睑皮肤松弛症、睑炎、睑板腺囊肿、白内障、睫状体炎、巨细胞病毒(CMV)视网膜炎、脉络膜视网膜炎症、结膜炎(例如变态反应相关结膜炎或感染引起的结膜炎)、新生儿结膜炎、角膜新血管形成、角膜溃疡、皮炎、糖尿病视网膜病变、干眼综合征、泪腺炎、泪管狭窄、眼内炎、溢泪、巩膜外层炎、眼脓疱病、睫毛稀少症、Fuchs营养不良(也称为Fuchs角膜内皮营养不良或FCED)、青光眼、远视、虹膜炎、角膜结膜炎、干燥性角膜结膜炎、黄斑变性(例如Stargardt病)、黄斑营养不良、黄斑水肿(例如糖尿病黄斑水肿)、近视、眼高压、罗阿丝虫病、眼红斑痤疮、盘尾丝虫病(或称河盲症或Robles病)、视神经炎和视神经病、角膜炎(例如细菌性角膜炎、真菌性角膜炎、寄生性角膜炎或病毒性角膜炎)、睑裂斑和翼状胬肉、瞳孔缩小的产生、巩膜炎、类固醇反应性炎性病况、麦粒肿(或睑腺炎)、颞动脉炎、Thygeson浅层点状角膜病变(TSPK)、沙眼、有机磷中毒、基底细胞癌、鳞状细胞癌、皮脂腺癌、恶性黑素瘤、眼眶淋巴瘤、葡萄膜炎、葡萄膜黑素瘤、视网膜母细胞瘤、髓上皮瘤或原发性眼内淋巴瘤。在一些实施方案中，病毒性角膜炎包括眼疱疹或疱疹性角膜炎，或树状单纯疱疹性角膜炎。

[0280] 在一些实施方案中，引起病毒性眼睛感染的病毒包括单纯疱疹病毒、EB病毒或流感病毒。

[0281] 在一些实施方案中，引起真菌性眼睛感染的真菌包括少孢节丛孢(Arthrobotrys oligospora)、杂色曲霉(Aspergillus versicolor)、假丝酵母(Candida)、枝孢(Cladosporium)、不规则头梗霉(Cephaliophora irregularis)、外瓶霉(Exophiala)、镰孢(Fusarium)(例如腐皮镰孢(Fusarium solani))、茎点霉(Phoma)或丝孢菌(Scedosporium)(例如Scedosporium prolificans)。

[0282] 在一些实施方案中，引起细菌性眼睛感染的细菌包括沙眼衣原体(*Chlamydia trachomatis*)、脑膜炎奈瑟球菌(*N.meningitidis*)、金黄色葡萄球菌(*Staphylococcus aureus*)、表皮葡萄球菌(*S.epidermidis*)、肺炎链球菌(*S.pneumoniae*)、链球菌属的种(*Streptococcus spp.*)或绿脓杆菌。

[0283] 在一些实施方案中，引起眼睛感染的寄生虫包括蠕形螨(*Demodex*)、利什曼原虫(*Leishmania*)、线虫如罗阿丝虫(*Loa loa*)、蚋(*Simulium*)、刚地弓形虫(*Toxoplasma*

gondii) 或弓蛔虫 (Toxocara)。

[0284] 在一些实施方案中,眼科病况或疾病是指需要手术的病况或疾病。在一些实施方案中,在手术之前、期间或之后或针对手术有关的并发症施用一种或多种眼用组合物。示例手术包括激光眼部手术、白内障手术、青光眼手术、管道成形术、屈光手术、角膜手术、玻璃体切除术、眼肌肉手术和眼整形手术。在一些实施例中,手术相关的并发症包括术后增加的眼内压和术后眼部炎症。

[0285] 在一些实施方案中,眼科病况或疾病是指需要诊断剂辅助以便进行可视化的病况或疾病。在一些实施方案中,一种或多种眼用组合物作为用于可视化的诊断剂施用。

[0286] 在一些实施方案中,眼用组合物作为正常或常规眼睛检查程序的一部分施用。在一些实施例中,该正常或常规的眼睛检查程序是眼睛检查。在一些实施方案中,在眼科检查期间施用包含散瞳药的眼用组合物以扩张瞳孔。

[0287] 在一些实施方案中,本文所述的眼用水性制剂被包装在滴眼瓶中并以液滴的形式施用。例如,眼用水性制剂的单一施用(即单一剂量)包括向患者眼中施用一滴、两滴、三滴或更多滴。在一些实施方案中,本文所述的眼用凝胶制剂被包装在滴眼瓶中并以液滴的形式施用。例如,眼用凝胶的单一施用(即单一剂量)包括向患者眼中施用一滴、两滴、三滴或更多滴。在一些实施方案中,本文所述的眼用软膏制剂被包装在具有分配喷嘴(通过该喷嘴递送软膏条)的管或其他可挤压容器中。例如,眼用软膏的单一施用(即单一剂量)包括向患者眼中施用一条或多条。在一些实施方案中,本文所述的眼用水性制剂的一个剂量为来自滴眼瓶的一滴水性组合物。在一些实施方案中,本文所述的眼用凝胶的一个剂量为来自滴眼瓶的一滴凝胶组合物。在一些实施方案中,眼用软膏的一个剂量为通过分散管的喷嘴分配的一条软膏组合物。

[0288] 在所公开的方法的一些实施方案中,在首次使用前,将眼用组合物储存在低于室温的温度下。在所公开的方法的一些实施方案中,在首次使用前,将眼用组合物储存在约2°C至约10°C。在所公开的方法的一些实施方案中,在首次使用前,将眼用组合物储存在约2°C、约3°C、约4°C、约5°C、约6°C、约7°C、约8°C、约9°C或约10°C下。在所公开的方法的一些实施方案中,在首次使用前,将眼用组合物储存在约4°C至约8°C。

[0289] 在所公开的方法的一些实施方案中,在首次使用后,将眼用组合物储存在室温下。在所公开的方法的一些实施方案中,在首次使用后,将眼用组合物储存在约16°C至约26°C。在所公开的方法的一些实施方案中,在首次使用后,将眼用组合物储存在约16°C、约17°C、约18°C、约19°C、约20°C、约21°C、约22°C、约23°C、约24°C、约25°C或约26°C下。

[0290] 在一些实施方案中,所述眼用水性制剂如下施用:下拉将要施用的下眼睑并向眼睑内部施加预定量的水性制剂(例如1-3滴)。分配机构的眼用尖端不接触任何表面以避免污染和/或损伤。

[0291] 在一些实施方案中,所述眼用凝胶制剂如下施用:下拉将要施用的下眼睑并向眼睑内部施加预定量的凝胶(例如1-3滴)。分配机构的眼用尖端不接触任何表面以避免污染和/或损伤。

[0292] 在一些实施方案中,所述眼用软膏制剂如下施用:下拉将要施用的下眼睑并向眼睑内部施加少量的软膏(约0.25英寸)。分配机构的眼用尖端不接触任何表面以避免污染和/或损伤。

[0293] 在一些实施方案中,所述眼用组合物在延长的时间段内以预定的时间间隔施用。在一些实施方案中,该眼用组合物一天施用一次。在一些实施方案中,该眼用组合物每天施用一次。在一些实施方案中,该眼用组合物每隔一天施用一次。在一些实施方案中,该眼用组合物在1周、2周、1个月、2个月、3个月、6个月、1年、2年、3年、4年、5年、6年、7年、8年、9年、10年、11年或12-15年内施用。在一些实施方案中,该眼用组合物仅施用一次。

[0294] 在一些实施方案中,所述眼用组合物以剂量间眼用剂浓度变化小于50%、小于40%、小于30%、小于20%、小于10%或小于5%的剂量施用。

[0295] 向有需要的个体施用组合物的次数取决于医疗专业人员的判断、病症、病症的严重程度以及个体对制剂的反应。在一些实施方案中,向患有轻度急性病况的有需要的个体施用本文公开的组合物一次。在一些实施方案中,向患有中度或重度急性病况的有需要的个体施用本文公开的组合物多于一次。在患者的病情没有改善的情况下,根据医生的判断,长期(即,在延长的时间段,包括患者生命的整个持续时间)施用眼用剂,以减轻或以其他方式控制或限制患者的疾病或病况的症状。

[0296] 在患者的病情没有改善的情况下,根据医生的判断,长期(即,在延长的时间段,包括患者生命的整个持续时间)施用眼用剂,以减轻或以其他方式控制或限制患者的疾病或病况的症状。

[0297] 在患者的状况确实得到改善的情况下,根据医生的判断,继续给予眼用剂的施用;或者,将所施用的药物的剂量暂时减少或暂时暂停某一时间长度(即“休药期”)。休药期的长度在2天与1年之间不等,仅举例而言,包括2天、3天、4天、5天、6天、7天、10天、12天、15天、20天、28天、35天、50天、70天、100天、120天、150天、180天、200天、250天、280天、300天、320天、350天和365天。休药期期间的剂量减少为10%-100%,仅举例而言,包括10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%和100%。

[0298] 一旦患者的眼睛病况发生改善,则如有必要,施用眼用剂的维持剂量。随后,任选地根据症状将施用的剂量或频率或两者降低至保持疾病、病症或病况改善的水平。在某些实施方案中,一旦有任何症状复发,则患者需要长期的间歇治疗。

[0299] 对于这样的量的眼用剂的量将依赖于诸如具体化合物、疾病病况及其严重程度等因素,根据关于该病例的具体情况而变化,这些具体情况包括例如施用的具体眼用剂、给药途径、所治疗的病况、所治疗的目标区域和所治疗的受试者或宿主。所需剂量以单一剂量或作为同时(或在短时间段内)或以适当间隔施用的分开的剂量提供。

[0300] 在一些实施方案中,初始施用的是特定的眼用剂,而随后施用的是不同的制剂或眼用剂。

[0301] 药剂盒/制品

[0302] 本发明还提供了用于治疗一种或多种本文描述的眼科病况或疾病的药剂盒。这样的药剂盒通常包含一种或多种本文公开的眼用组合物和关于使用该药剂盒的说明。本发明还涉及一种或多种眼用组合物在制备用于缓和、减轻或改善一种或多种本文所述眼科病况或疾病的症状的药物中的用途。

[0303] 在一些实施方案中,药剂盒包括载具、包装或被区室化为接纳一个或多个容器如小瓶、管等的容器,每个容器包含将在本文所述的方法中使用的一个单独要素。合适的容器

包括,例如,瓶、小瓶、注射器和试管。在其他实施方案中,容器由诸如玻璃或塑料的多种材料形成。

[0304] 本文提供的制品含有包装材料。本文还提供了用于包装药物产品的包装材料。参见例如美国专利号5,323,907、5,052,558和5,033,252。药物包装材料的实例包括但不限于滴瓶、管、泵、包、小瓶、容器、注射器、瓶和适于所选制剂以及预期给药和治疗方式的任何包装材料。涉及本文提供的宽范围的眼用组合物,其用于针对通过眼用剂向眼睛的控制释放施用而获益的任何疾病、病症或病况的多种治疗。

[0305] 在一些实施方案中,药剂盒包括一或多个附加容器,每个附加容器具有从商业和用户角度考虑对于使用本文所述制剂而言所期望的一种或多种不同材料(诸如冲洗剂、擦拭巾和/或装置)。这样的材料也包括列出内容物的标签和/或使用说明以及具有使用说明的包装插页。任选地包括一组说明。在另一个实施方案中,标签处于容器上或与容器相关联。在又一个实施方案中,当构成标签的字母、数字或其他字符附着、模制或蚀刻在容器本身上时,该标签处于容器上;当标签存在于也容纳容器的接纳器或托架内(例如作为包装插页)时,该标签与该容器相关联。在其他实施方案中,使用标签来指示内容物将用于具体治疗应用。在又一个实施方案中,标签也指示关于内容物例如在本文所述方法中的使用的指导。

[0306] 在某些实施方案中,所述眼用组合物在含有一个或多个单位剂型的分配器装置中提供,该单位剂型含有本文提供的化合物。在另一个实施方案中,该分配器装置伴随有给药说明。在又一个实施方案中,该分配器也伴随有由监管药物的制造、使用或销售的政府机构所规定形式的、与容器相关联的公告,该公告反映出该机构批准用于人类或兽医给药的药物形式。在另一个实施方案中,该公告例如是由美国食品和药品管理局批准用于处方药物的标记或已批准的产品插页。在又一个实施方案中,还制备了含有在相容性药物载体中配制的本文提供的化合物的组合物,将该组合物置于适当容器中,并标出用于治疗所示出的病况。

[0307] 术语

[0308] 除非另外定义,否则本文使用的所有技术和科学术语具有与所请求保护的主题所属领域的技术人员通常理解的相同的含义。应当理解,前面的一般描述和下面的详细描述仅是示例性和解释性的,并不限制所请求保护的任何主题。在本申请中,除非另有具体说明,否则单数的使用包括复数。必须指出,如说明书和所附权利要求书中所使用的,单数形式“一种”、“一个”和“该”包括复数指代物,除非上下文另有明确说明。在本申请中,“或”的使用意味着“和/或”,除非另有说明。此外,术语“包括”以及其他形式如“包括”、“包含”和“含有”的使用不是限制性的。

[0309] 如本文所用,范围和量表示为“约”特定值或范围。“约”还包括确切的量。因此,“约5 μg ”是指“约5 μg ”以及“5 μg ”。通常,术语“约”包括预期在实验误差内的量。

[0310] 本文使用的章节标题仅用于组织目的,不应被解释为限制所描述的主题。本申请中引用的所有文件或部分文件(包括但不限于专利、专利申请、文章、书籍、手册和论文)都明确地通过引用全部并入本文以用于任何目的。

[0311] 如本文所包括的,术语“受试者”和“个体”可互换使用。这些术语均不被解释为要求医务专业人员(例如医生、护士、医师助理、护理员、临终关怀工作人员)的监督。

[0312] 本发明提供了包括但不限于以下实施方式：

[0313] 1. 一种包含眼用剂和氘化水的眼用组合物，其pD为约4至约8，其中所述眼用剂不是毒蕈碱拮抗剂，并且其中所述眼用剂不延长单线态氧寿命。

[0314] 2. 如实施方式1所述的眼用组合物，其中所述眼用剂包括阿柏西普、雷珠单抗、培加尼布、环喷托酯、苯福林、后马托品、东莨菪碱、环喷托酯/苯福林、苯福林/东莨菪碱、托吡卡胺、酮咯酸/苯福林、羟苯丙胺/托吡卡胺、半胱胺、奥克纤溶酶、丝裂霉素、达哌唑、利多卡因、丙美卡因、丁卡因、丁氧普鲁卡因、阿奇霉素、杆菌肽、贝西沙星、硼酸、氯霉素、环丙沙星、红霉素、更昔洛韦、加替沙星、庆大霉素、碘苷、左氧氟沙星、莫西沙星、纳他霉素、诺氟沙星、氧氟沙星、杆菌肽/多粘菌素b、妥布霉素、多粘菌素b/甲氧苄啶、聚维酮碘、曲氟尿苷、短杆菌肽/新霉素/多粘菌素b、磺胺醋酰钠、磺胺异噁唑、杆菌肽/新霉素/多粘菌素b、土霉素/多粘菌素b、苯福林/磺胺醋酰钠、阿糖腺苷、溴芬酸、奈帕芬胺、酮咯酸、环孢菌素、氟比洛芬、舒洛芬、双氯芬酸、阿卡他定、氮䓬斯汀、贝他斯汀、色甘酸、依美斯汀、依匹斯汀、酮替芬、左卡巴斯汀、洛度沙胺、奈多罗米、萘甲唑啉、萘甲唑啉/非尼拉敏、萘甲唑啉/硫酸锌、奥洛他定、羟甲唑啉、吡嘧司特、苯福林、苯福林/硫酸锌、四氢唑啉、四氢唑啉/硫酸锌、荧光素、荧光素/丙美卡因、丁氧普鲁卡因/荧光素、吲哚菁绿、台盼蓝、乙酰胆碱、安普乐定、倍他洛尔、比马前列素、溴莫尼定、布林佐胺、溴莫尼定/布林佐胺、卡巴胆碱、卡替洛尔、地美溴铵、地匹福林、多佐胺、多佐胺/噻吗洛尔、依可碘酯、肾上腺素、肾上腺素/毛果芸香碱、拉坦前列素、左布诺洛尔、左倍他洛尔、美替洛尔、毒扁豆碱、毛果芸香碱、他氟前列素、噻吗洛尔、曲伏前列素、乌诺前列酮、人造泪液、地塞米松、二氟泼尼酯、氟轻松、氟米龙、氯替泼诺、甲羟松、泼尼松龙、利美索龙、曲安西龙、氟米龙/磺胺醋酰钠、地塞米松/新霉素、地塞米松/妥布霉素、地塞米松/新霉素/多粘菌素b、氯替泼诺/妥布霉素、泼尼松龙/磺胺醋酰钠、杆菌肽/氢化可的松/新霉素/多粘菌素b、氢化可的松/新霉素/多粘菌素b、氯霉素/氢化可的松/多粘菌素b、新霉素/多粘菌素b/泼尼松龙、庆大霉素/泼尼松龙、酮咯酸/苯福林、苯海拉明、茶苯海明、双环维林、黄酮哌酯、奥昔布宁、噻托溴铵、莨菪碱、scopolamine (L-莨菪碱)、羟嗪、异丙托铵、哌仑西平、索利那新、达非那新、苯扎托品、美贝维林、丙环定、阿地溴铵、三己芬迪/苯海索、托特罗定或其任何组合。

[0315] 3. 如实施方式1或2所述的眼用组合物，其中在储存条件下在延长的时间段后，基于初始浓度，所述眼用组合物包含以下至少之一：约80%、约85%、约90%、约95%、约97%、约98%或约99%的所述眼用剂。

[0316] 4. 如实施方式1-3中任一项所述的眼用组合物，其中在储存条件下在延长的时间段后，所述眼用组合物具有以下之一的pD：小于约8、小于约7.5、小于约7、小于约6.5、小于约6、小于约5.5、小于约5、小于约4.5或小于约4。

[0317] 5. 如实施方式1-4中任一项所述的眼用组合物，其中在储存条件下在延长的时间段后，所述眼用组合物还具有以下之一的效力：至少80%、至少85%、至少90%、至少93%、至少95%、至少97%、至少98%、至少99%。

[0318] 6. 如实施方式1-5中任一项所述的眼用组合物，其中所述延长的时间段为以下之一：约1周、约2周、约3周、约1个月、约2个月、约3个月、约4个月、约5个月、约6个月、约8个月、约10个月、约12个月、约18个月、约24个月、约36个月、约4年或约5年。

[0319] 7. 如实施方式1-6中任一项所述的眼用组合物，其中所述储存条件具有约16°C至

约30°C或约20°C至约25°C的储存温度。

[0320] 8. 如实施方式1-7中任一项所述的眼用组合物,其中所述眼用剂以约0.001wt %至约20wt %的浓度存在于制剂中。

[0321] 9. 如实施方式1所述的眼用组合物,其中所述眼用组合物进一步包含摩尔渗透压浓度调节剂、防腐剂、缓冲剂、张力调节剂、pD调节剂或其组合。

[0322] 10. 如实施方式9所述的眼用组合物,其中所述摩尔渗透压浓度调节剂为氯化钠。

[0323] 11. 如实施方式9所述的眼用组合物,其中所述防腐剂选自苯扎氯铵、西曲铵、过硼酸钠、稳定化的氧氯复合物、SofZia、聚季铵盐-1、氯丁醇、依地酸二钠、聚六亚甲基双胍或其组合。

[0324] 12. 如实施方式9所述的眼用组合物,其中所述缓冲剂选自硼酸盐、硼酸盐-多元醇复合物、磷酸盐缓冲剂、柠檬酸盐缓冲剂、乙酸盐缓冲剂、碳酸盐缓冲剂、有机缓冲剂、氨基酸缓冲剂或其组合。

[0325] 13. 如实施方式9所述的眼用组合物,其中所述张力调节剂选自氯化钠、硝酸钠、硫酸钠、硫酸氢钠、氯化钾、氯化钙、氯化镁、氯化锌、乙酸钾、乙酸钠、碳酸氢钠、碳酸钠、硫代硫酸钠、硫酸镁、磷酸氢二钠、磷酸二氢钠、磷酸二氢钾、右旋糖、甘露醇、山梨醇、葡萄糖、蔗糖、尿素、丙二醇、甘油或其组合。

[0326] 14. 如实施方式1-13中任一项所述的眼用组合物,其中所述眼用组合物具有以下之一的剂量间眼用剂浓度变化:小于50%、小于40%、小于30%、小于20%、小于10%或小于5%。

[0327] 15. 如实施方式1-14中任一项所述的眼用组合物,其中所述眼用组合物具有以下之一的pD:约4至约8、约4.5至约7.5、约5至约7.0或约6至约7.0。

[0328] 16. 如实施方式1-15中任一项所述的眼用组合物,其进一步包含药学上可接受的载体。

[0329] 17. 如实施方式16所述的眼用组合物,其中所述药学上可接受的载体进一步包含至少一种粘度增强剂。

[0330] 18. 如实施方式17所述的眼用组合物,其中所述粘度增强剂选自基于纤维素的聚合物、聚氧乙烯-聚氧丙烯三嵌段共聚物、基于葡聚糖的聚合物、聚乙烯醇、糊精、聚乙烯吡咯烷酮、聚亚烷基二醇、壳聚糖、胶原、明胶、透明质酸或其组合。

[0331] 19. 如实施方式1-18中任一项所述的眼用组合物,其中所述眼用组合物包含以下之一:少于10%的H₂O、少于8%的H₂O、少于6%的H₂O、少于5%的H₂O、少于4%的H₂O、少于3%的H₂O、少于2%的H₂O、少于1%的H₂O、少于0.5%的H₂O、少于0.1%的H₂O或0%的H₂O。

[0332] 20. 如实施方式1-19中任一项所述的眼用组合物,其中所述眼用剂不是阿托品或硫酸阿托品。

[0333] 21. 如实施方式1-20中任一项所述的眼用组合物,其中所述眼用剂不是α-氨基-羧酸或α-羟基-羧酸。

[0334] 22. 如实施方式1-21中任一项所述的眼用组合物,其中所述眼用剂不是盐酸贝那替嗪。

[0335] 23. 如实施方式1-22中任一项所述的眼用组合物,其中所述眼用剂猝灭所述组合物中光生成的单线态氧种类。

[0336] 24. 如实施方式1-23中任一项所述的眼用组合物,其中所述眼用组合物未用氧饱和。

[0337] 25. 如实施方式1-24中任一项所述的眼用组合物,其中所述眼用组合物不包含光敏剂。

[0338] 26. 如实施方式1-25中任一项所述的眼用组合物,其中所述眼用剂溶解在所述眼用组合物中或悬浮在所述眼用组合物中。

[0339] 27. 一种治疗眼科病况或疾病的方法,其包括向有需要的个体的眼睛施用有效量的如实施方式1-26所述的眼用组合物。

[0340] 28. 一种改善或减轻眼科病况或疾病的方法,其包括向有需要的个体的眼睛施用有效量的如实施方式1-26所述的眼用组合物。

[0341] 29. 如实施方式27或28所述的方法,其中所述眼用组合物在首次使用前储存在低于室温的温度下,或在首次使用前储存在约2°C至约10°C。

[0342] 30. 如实施方式27或28所述的方法,其中所述眼用组合物在首次使用后储存在低于室温的温度下,在首次使用后储存在约2°C至约10°C,或在首次使用后储存在约16°C至约26°C。

[0343] 实施例

[0344] 实施例1—眼用制剂

[0345] 表1-5中描述了用于制备眼用制剂的示例性组合物。

[0346] 表1—水溶液制剂

成分	量 (mg/g)	浓度 (wt%)
眼用剂	0.01-200	0.001-20 (wt%)
缓冲剂和/或 pH 调节剂 (例如 硼酸盐和/或 DCl)	-	适量以达到 pH=4-8
防腐剂 (例如苯扎氯铵、西曲 铵、过硼酸钠等)	-	适量, 以防止引入溶 液中的微生物的生长 或破坏该微生物
张力和/或摩尔渗透压浓度调节 剂 (例如 NaCl、甘露醇等)	-	适量, 至 0.5-2.0 wt%
氘化水	-	适量, 至 100 wt%

[0347] [0348] 表2—水溶液制剂

成分	量 (mg/g)	浓度 (wt%)
眼用剂	0.01-50	0.001-5 (wt%)
缓冲剂和/或 pD 调节剂 (例如 硼酸盐和/或 DCl)	-	适量以达到 pD=4-8
[0349] 防腐剂 (例如苯扎氯铵、西曲 铵、过硼酸钠等)	-	适量, 以防止引入溶 液中的微生物的生长 或破坏该微生物
张力和/或摩尔渗透压浓度调节 剂 (例如 NaCl、甘露醇等)	-	适量, 至 0.5-2.0 wt%
氘化水	-	适量, 至 100 wt%

[0350] 表3—纤维素凝胶制剂

成分	量 (mg/g)	浓度 (wt%)
眼用剂	0.01-200	0.001-20 (wt%)
粘度增强剂 (例如羟丙基甲基 纤维素)	10-50	1-5 (wt%)
[0352] 缓冲剂和/或 pD 调节剂 (例如 乙酸钠和/或 DCl)	-	适量以达到 pD=4-8
稳定剂 (例如 EDTA、环糊精 等)	-	适量, 以使眼用剂低 降解
摩尔渗透压浓度调节剂 (例如 NaCl)	-	适量, 150-500 mOsm/L
氘化水	-	适量, 至 100 wt%

[0353] 表4—热固性凝胶制剂

成分	量 (mg/g)	浓度 (wt%)
眼用剂	0.01-200	0.001-20 (wt%)
粘度增强剂 (例如泊洛沙姆 407)	100-250	10-25 (wt%)
[0354] 缓冲剂和/或 pH 调节剂 (例如 乙酸钠和/或 DCI)	-	适量以达到 pH=4.2-7.9
稳定剂 (例如 EDTA、环糊精 等)	-	适量, 以使眼用剂低降解
摩尔渗透压浓度调节剂 (例如 NaCl)	-	适量, 150-500 mOsm/L
氯化水	-	适量, 至 100 wt%

[0355] 表5—软膏制剂

成分	对于 1000 mL 溶液的量(g)	在 1000 mL 水溶液中的浓度
眼用剂	0.01-200	0.001-20 (wt%)
分散剂 (例如聚乙二醇和/或聚	10-200	1-20 (wt%)

乙氧基蓖麻油和/或 C12-C20 醇)		
缓冲剂、pH 调节剂 (例如 DCI)	-	适量以达到 pH=4-8
稳定剂 (例如 EDTA、环糊精 等)	-	适量, 以使眼用剂低降解
摩尔渗透压浓度调节剂 (例如 NaCl)	-	适量, 150-500 mOsm/L
软膏基质 (例如羊毛蜡和/或凡士林和/或液体石蜡)		适量, 至 100 wt%

[0358] 实施例2-在D₂O中含有0.01%眼用剂的水溶液制剂的制备

[0359] 1%储备溶液

[0360] 对于100mL溶液,添加1克眼用剂和0.77g NaCl (以及其他成分/组分, 优选处于其干燥状态) 以及足以等于100mL的量的无菌注射用氯化水。在热板上用搅拌棒使溶液在适当大小的烧杯中混合, 直至所有固体粉末均已溶解且溶液已变澄清而无可见颗粒。接下来, 取出搅拌棒, 并将溶液倒入过滤瓶中, 并通过0.22微米聚醚砜膜过滤器真空过滤至无菌瓶中。从无菌储存瓶去除过滤器顶部, 并将储存瓶用无菌瓶盖盖上以便储存。

[0361] 稀释的0.01%溶液

[0362] 将0.3mL的1%溶液与足以达到30mL总体积的量的无菌0.9%注射用氯化钠(USP)合并。使溶液完全混合。记录溶液的pD。将0.22微米过滤器置于注射器的尖端上，并将溶液等分至单独的无菌容器中。

[0363] 实施例3-稳定性分析

[0364] 从1%眼用储备溶液(如实施例2所述制备)制备五种0.01%眼用溶液。对于溶液1-5,五种溶液的pH分别为4.5、5、5.5、6和6.5。使每种溶液完全混合。将0.22微米过滤器置于注射器的尖端上，并根据表6将溶液等分至单独的无菌容器中。

[0365] 表6.容器填充概要

容器类型	容器中 0.01% 眼用药 物产品的体积	填充的容 器总数
无菌滴眼管	5-mL	12
无菌玻璃小瓶	5-mL	12

[0366] [0367] 然后将样品储存在不同的条件下以供稳定性分析。在不同的时间点直至2个月对样品进行分析。储存条件包括:40°C与75%相对湿度(RH)(3天后在2-8°C条件下转移样品)、25°C与60% RH,以及60°C。时间点为1周、2周、1个月和2个月。在每个时间点,将来自每一储存条件的一个塑料滴眼管(LDPE塑料)和一个玻璃小瓶取出,并使其平衡至环境条件。一经平衡,将塑料滴眼管和玻璃小瓶均颠倒3次。将滴眼管中的溶液经由滴管逐滴转移至HPLC小瓶中。使用玻璃Pasteur移液管将玻璃小瓶中的溶液等分至HPLC小瓶中。然后使用表7中列出的UPLC方法测试样品的纯度和效力。

[0368] 表7.UPLC方法参数

参数	条件
柱	EMD, Hiber HR PurospherSTAR C-18, 100 x 2.1 mm, 2 μm
流动相/稀释剂	87:13, 50 mM 磷酸钾:乙腈, pH 3.5
流动	等梯度
流速	0.5 mL/min
检测波长	210 nm
柱温	30 ± 3 °C
自动进样器温度	5 ± 3 °C
运行时间	6.0 分钟
注射体积	10 μL*
洗针溶液	90/10 水:乙腈

[0369] [0370] 计算基于Arrhenius的保质期预测。这些预测基于降解是一阶(线性)的假设。

[0371] 实施例4—剂量均匀性(10个剂量)

[0372] 为了评估剂量间均匀性,在测试开始之前,将含有眼用水性组合物的滴瓶直立储存预定的时间段(例如12小时)。为了模拟该产品的推荐给药,以预定的时间间隔(例如连续地,每1分钟、每10分钟、每小时或每24小时)从每瓶分配10滴水性组合物。所有滴都分配至配衡的玻璃小瓶中,加盖,并储存在室温下直至进行分析。使用反相HPLC方法来测定所表示的滴中眼用剂的浓度。

[0373] 实施例5—剂量均匀性(5个剂量)

[0374] 为了评估剂量间均匀性,在测试开始之前,将含有眼用水性组合物的滴瓶直立储存预定的时间段(例如12小时)。为了模拟该产品的推荐给药,以预定的时间间隔(例如连续地,每1分钟、每10分钟、每小时或每24小时)从每瓶分配5滴水性组合物。所有滴都分配至配衡的玻璃小瓶中,加盖,并储存在室温下直至进行分析。使用反相HPLC方法来测定所表示的滴中眼用剂的浓度。

[0375] 实施例6—剂量均匀性(2个剂量)

[0376] 为了评估剂量间均匀性,在测试开始之前,将含有眼用水性组合物的滴瓶直立储存预定的时间段(例如12小时)。为了模拟该产品的推荐给药,以预定的时间间隔(例如连续地,每1分钟、每10分钟、每小时或每24小时)从每瓶分配2滴水性组合物。所有滴都分配至配衡的玻璃小瓶中,加盖,并储存在室温下直至进行分析。使用反相HPLC方法来测定所表示的滴中眼用剂的浓度。

[0377] 实施例7—pD对豚鼠中眼可接受性的影响

[0378] 向一组豚鼠施用50 μ L本文描述的具有不同pD值的眼用制剂。例如,向动物施用包含H₂O或氘化水(例如D₂O)的眼用制剂。以预定的时间间隔记录动物行为,以评价眼用制剂的可接受性。

[0379] 实施例8—体内兔眼刺激测试

[0380] 使本文公开的示例性组合物经受兔眼刺激测试,以评价其安全性概况。在新西兰兔中利用眼刺激测试来对测试组合物进行测试(参见,例如Abraham M H等人,Draize rabbit eye test compatibility with eye irritation thresholds in humans:a quantitative structure-activity relationship analysis.Toxicol Sci.2003年12月;76 (2):384-91.Epub 2003年9月26日;还参见Gettings SD等人,A comparison of low volume,Draize and in vitro eye irritation test data.III.Surfactant-based formulations.Food Chem Toxicol.1998年3月;36(3):209-31)。该研究涉及向三只兔中每一只的右眼中单眼施用,并向其左眼施用相同体积的安慰剂。在组合物滴注后立即以及在滴注后4小时、24小时、48小时和72小时对兔进行检查,以记录眼刺激的体征/症状(如果存在)。测试组合物在兔眼的角膜、虹膜和结膜中未显示出刺激体征。

[0381] 实施例9-眼用水性制剂的安全性和有效性研究

[0382] 进行临床试验以研究本文描述的眼用水性制剂在患者中的有效性和安全性。在一些情况下,该研究为开放标签、单盲或双盲研究。患者选择标准包括感兴趣的眼科病况以及诸如年龄、性别和/或健康状况等其他因素。

[0383] 将患者随机分配为在单眼或双眼中每夜接受一次在氘化水(例如D₂O)中配制的5%、1%或0.1%眼用水性制剂。基于患者群体来定义分配比。

[0384] 在第0天(基线)、14天、30天时对患者进行评价,随后在2个月、3个月、4个月、5个月、6个月、8个月、10个月、12个月、18个月、20个月、24个月和36个月时对患者进行评价。

[0385] 主要结果是在研究时段内的病况或疾病进展。通过包括变态反应、刺激或者单眼或双眼视力模糊的发展在内的不良事件来评价安全性。

[0386] 实施例10-软膏制剂的制备

[0387] 在加热和超声处理下将眼用剂与分散剂(例如聚乙二醇)混合,并进一步将该混合物与熔化的软膏基质(例如羊毛蜡、白凡士林和液体石蜡的混合物)充分混合。将混合物置于压力容器中,并在125°C下灭菌30-45分钟并冷却至室温。在另一个实施方案中,在氮气下进行高压灭菌。将所得眼用软膏无菌填充至预先灭菌的容器(例如管)中。

[0388] 尽管本文中已经示出并描述了本发明的优选实施方案,但这些实施方案仅以示例的方式提供。本文描述的实施方案的各种替代方案任选地在实施本发明中使用。目的在于以下述权利要求限定本发明的范围,并由此涵盖这些权利要求范围内的方法和结构及其等同项。

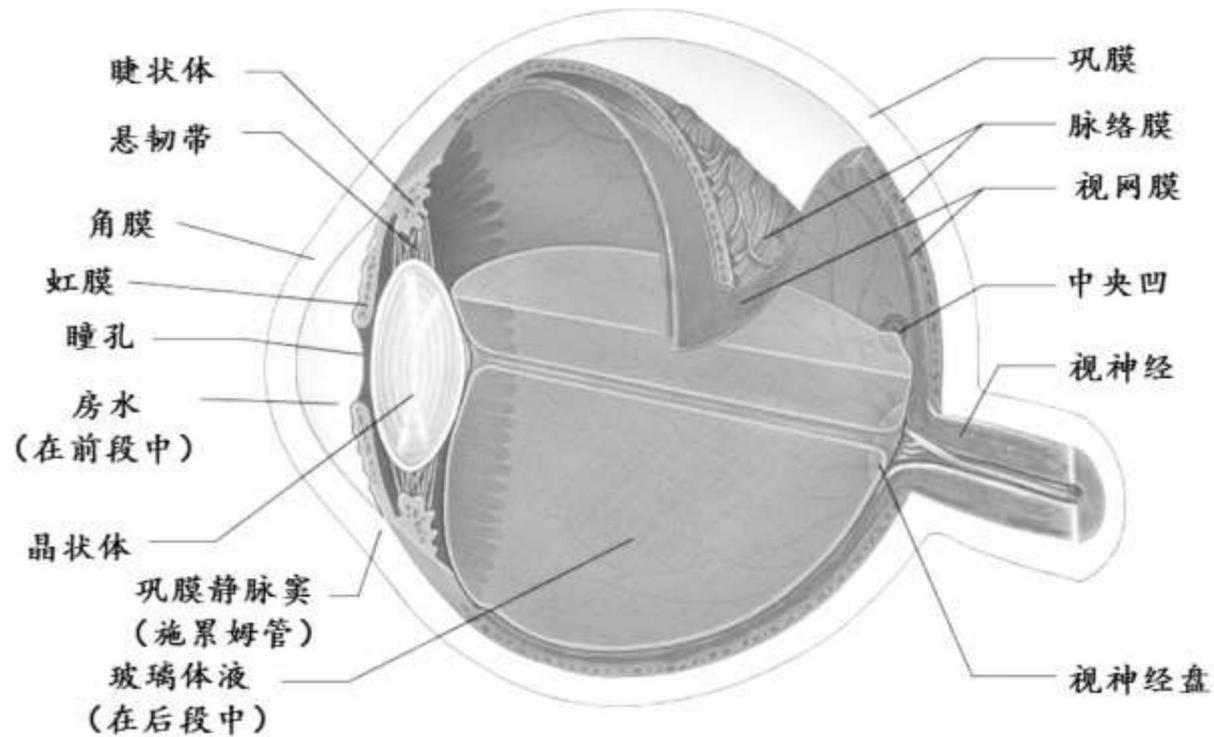


图1