



(21)申請案號：112131152

(22)申請日：中華民國 104 (2015) 年 06 月 24 日

(51)Int. Cl. : A61K31/46 (2006.01)

A61K9/08 (2006.01)

A61K47/02 (2006.01)

A61K47/38 (2006.01)

A61P27/10 (2006.01)

(30)優先權：2014/06/24 美國

62/016,502

2014/12/23 美國

62/096,433

2015/04/23 美國

62/151,926

2015/05/29 美國

14/726,139

(71)申請人：美商席耐西思公司 (美國) SYDNEXIS, INC (US)

美國

(72)發明人：奧斯多 傑瑞利 I OSTROW, GREGORY I. (US)；懷德 肯奈斯 J WIDDER,

KENNETH J. (US)；貝克 大衛 S BAKER, DAVID S. (US)

(74)代理人：陳長文；王淑靜

(56)參考文獻：

US 20070254914A1

期刊 江樵熹 "眼輸藥劑型之特性及製備", 藥學雜誌, 第五卷第三、四期, 第 123~13 頁, 1989 年 1 月。

審查人員：吳祖漢

申請專利範圍項數：17 項 圖式數：10 共 144 頁

(54)名稱

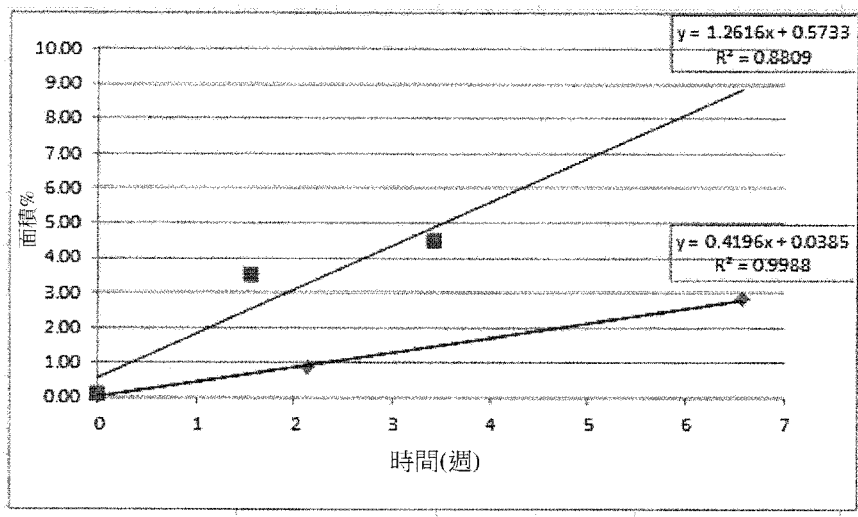
眼用組合物

(57)摘要

本文提供眼用組合物。在一些實施例中，該眼用組合物包括低濃度之用於治療眼病症或病況之眼用劑；及眼科上可接受之載劑，其中該眼用劑以實質均勻性分佈遍於該眼科上可接受之載劑之中。本文進一步揭示包括眼用組合物，其包括低濃度之眼用劑及氘化水。本文亦揭示藉由向有需要之個體眼睛投與有效量之如本文所述之眼用組合物來停止或預防近視發展之方法。

Provided herein is an ophthalmic composition. In some embodiments, the ophthalmic composition includes a low concentration of an ophthalmic agent for treatment of an ophthalmic disorder or condition; and an ophthalmically acceptable carrier, wherein the ophthalmic agent is distributed with substantial uniformity throughout the ophthalmically acceptable carrier. Further disclosed herein include an ophthalmic composition including a low concentration of an ophthalmic agent and deuterated water. Also disclosed herein are methods of arresting or preventing myopia development by administering to an eye of an individual in need thereof an effective amount of an ophthalmic composition as described herein.

指定代表圖：



【圖 1B】



I867694

## 【發明摘要】

## 【中文發明名稱】

眼用組合物

## 【英文發明名稱】

OPHTHALMIC COMPOSITION

## 【中文】

本文提供眼用組合物。在一些實施例中，該眼用組合物包括低濃度之用於治療眼病症或病況之眼用劑；及眼科上可接受之載劑，其中該眼用劑以實質均勻性分佈遍於該眼科上可接受之載劑之中。本文進一步揭示包括眼用組合物，其包括低濃度之眼用劑及氘化水。本文亦揭示藉由向有需要之個體眼睛投與有效量之如本文所述之眼用組合物來停止或預防近視發展之方法。

## 【英文】

Provided herein is an ophthalmic composition. In some embodiments, the ophthalmic composition includes a low concentration of an ophthalmic agent for treatment of an ophthalmic disorder or condition; and an ophthalmically acceptable carrier, wherein the ophthalmic agent is distributed with substantial uniformity throughout the ophthalmically acceptable carrier. Further disclosed herein include an ophthalmic composition including a low concentration of an ophthalmic agent and deuterated water. Also disclosed herein are methods of arresting or preventing myopia development by administering to an eye of an individual in need thereof an effective amount of an ophthalmic composition as described herein.

## 【指定代表圖】

圖1B

【代表圖之符號簡單說明】

無

## 【發明說明書】

### 【中文發明名稱】

眼用組合物

### 【英文發明名稱】

OPHTHALMIC COMPOSITION

### 【技術領域】

本揭露係關於穩定眼用組合物於製造用於治療有需要之個體的近視進展或降低其近視之進展速率之藥物的用途，亦係關於穩定眼用組合物於製造用於治療有需要之個體的近視前期之藥物的用途。

### 【先前技術】

醫藥調配物具有基於活性成份之降解之截止日期。

### 【發明內容】

本文提供眼用組合物。在一些實施例中，本文揭示眼用組合物，其於約4.2至約7.9之pD下包含約0.001 wt%至約0.05 wt%之毒蕈鹼拮抗劑及氫化水。

在一些實施例中，毒蕈鹼拮抗劑包含阿托品(atropine)、硫酸阿托品、降阿托品(noratropine)、阿托品-N-氧化物、托品(tropine)、托品酸、東莨菪鹼(hyoscyne)、莨菪鹼(scopolomine)、托吡卡胺(tropicamide)、環噴托酯(cyclopentolate)、哌侖西平(pirenzapine)、後馬托品(homatropine)或其組合。在一些實施例中，毒蕈鹼拮抗劑係阿托品。在一些實施例中，毒蕈鹼拮抗劑係硫酸阿托品。

在一些實施例中，在儲存條件下在延長時間段後，眼用組合物具有以下中之一者之pD：小於約7.3、小於約7.2、小於約7.1、小於約7、小於約6.8、小於約6.5、小於約6.4、小於約6.3、小於約6.2、小於約6.1、小於約6、小於約5.9、小於約5.8、小於約5.2或小於約4.8。

在一些實施例中，在儲存條件下在延長時間段後，基於初始濃度，

眼用組合物包含以下中之一者：至少約80%、至少約85%、至少約90%、至少約93%、至少約95%、至少約97%、至少約98%或至少約99%之毒蕈鹼拮抗劑。如本揭示內容中所述，儲存後組合物中眼用劑之百分比係基於組合物中最初存在(即在儲存條件之前)之眼用劑之量。

在一些實施例中，在儲存條件下在延長時間段後，眼用組合物進一步具有以下中之一者之功效：至少80%、至少85%、至少90%、至少93%、至少95%、至少97%、至少98%或至少99%。如本揭示內容中所述，儲存後組合物中眼用劑之功效係基於組合物中最初存在(即在儲存條件之前)之眼用劑之功效。

在一些實施例中，延長時間段係以下中之一者：約1週、約2週、約3週、約1個月、約2個月、約3個月、約4個月、約5個月、約6個月、約8個月、約10個月、約12個月、約18個月、約24個月、約36個月、約4年或約5年。

在一些實施例中，儲存條件具有約2°C至約10°C或約16°C至約26°C之儲存溫度。在一些實施例中，儲存條件具有約25°C之儲存溫度。在一些實施例中，儲存條件具有約40°C之儲存溫度。在一些實施例中，儲存條件具有約60°C之儲存溫度。

在一些實施例中，儲存條件具有約60%之相對濕度。在一些實施例中，儲存條件具有約75%之相對濕度。

在一些實施例中，毒蕈鹼拮抗劑係以如下中之一者之濃度存於組合物中：約0.001 wt%至約0.04 wt%、約0.001 wt%至約0.03 wt%、約0.001 wt%至約0.025 wt%、約0.001 wt%至約0.02 wt%、約0.001 wt%至約0.01 wt%、約0.001 wt%至約0.008 wt%或約0.001 wt%至約0.005 wt%。

在一些實施例中，在儲存條件下在延長時間段後，基於眼用劑之濃度，組合物包含小於20%之主要降解劑。在一些實施例中，在儲存條件下在延長時間段後，基於眼用劑之濃度，組合物包含小於15%之主要降解劑。

在一些實施例中，在儲存條件下在延長時間段後，基於眼用劑之濃度，組合物包含小於10%之主要降解劑。在一些實施例中，在儲存條件下在延長時間段後，基於眼用劑之濃度，組合物包含小於5%之主要降解劑。在一些實施例中，在儲存條件下在延長時間段後，基於眼用劑之濃度，組合物包含小於2.5%之主要降解劑。在一些實施例中，在儲存條件下在延長時間段後，基於眼用劑之濃度，組合物包含小於2.0%之主要降解劑。在一些實施例中，在儲存條件下在延長時間段後，基於眼用劑之濃度，組合物包含小於1.5%之主要降解劑。在一些實施例中，在儲存條件下在延長時間段後，基於眼用劑之濃度，組合物包含小於1.0%之主要降解劑。在一些實施例中，在儲存條件下在延長時間段後，基於眼用劑之濃度，組合物包含小於0.5%之主要降解劑。在一些實施例中，在儲存條件下在延長時間段後，基於眼用劑之濃度，組合物包含小於0.4%之主要降解劑。在一些實施例中，在儲存條件下在延長時間段後，基於眼用劑之濃度，組合物包含小於0.3%之主要降解劑。在一些實施例中，在儲存條件下在延長時間段後，基於眼用劑之濃度，組合物包含小於0.2%之主要降解劑。在一些實施例中，在儲存條件下在延長時間段後，基於眼用劑之濃度，組合物包含小於0.1%之主要降解劑。在一些實施例中，主要降解劑係托品酸。如本揭示內容中所述，儲存後組合物中主要降解劑之百分比係基於組合物中最初存在(即在儲存條件之前)之眼用劑之量。

在一些實施例中，組合物呈水溶液形式。

在一些實施例中，組合物進一步包含滲透性調節劑。在一些實施例中，滲透性調節劑係氯化鈉。

在一些實施例中，眼用組合物進一步包含防腐劑。在一些實施例中，防腐劑選自氯化苄烷銨 (benzalkonium chloride)、西曲銨 (cetrimonium)、過硼酸鈉、穩定之氧基氯複合物、SofZia、聚四級銨鹽-1、氯丁醇、依地酸二鈉、聚六亞甲基雙胍或其組合。

在一些實施例中，眼用組合物進一步包含緩衝劑。在一些實施例中，緩衝劑選自硼酸鹽、硼酸鹽-多元醇複合物、磷酸鹽緩衝劑、檸檬酸鹽緩衝劑、乙酸鹽緩衝劑、碳酸鹽緩衝劑、有機緩衝劑、胺基酸緩衝劑或其組合。

在一些實施例中，眼用組合物進一步包含張力調節劑。在一些實施例中，張力調節劑選自氯化鈉、硝酸鈉、硫酸鈉、硫酸氫鈉、氯化鉀、氯化鈣、氯化鎂、氯化鋅、乙酸鉀、乙酸鈉、碳酸氫鈉、碳酸鈉、硫代硫酸鈉、硫酸鎂、磷酸氫二鈉、磷酸二氫鈉、磷酸二氫鉀、右旋糖、甘露醇、山梨醇、右旋糖、蔗糖、尿素、丙二醇、甘油或其組合。

在一些實施例中，組合物儲存於塑膠容器中。在一些實施例中，塑膠容器之材料包含低密度聚乙烯(LDPE)。

在一些實施例中，眼用組合物基本上不含普魯卡因(procaine)及貝那替秦(benactyzine)或其醫藥上可接受之鹽。

在一些實施例中，組合物具有小於50%之劑量間眼用劑濃度變化。在一些實施例中，組合物具有小於40%之劑量間眼用劑濃度變化。在一些實施例中，組合物具有小於30%之劑量間眼用劑濃度變化。在一些實施例

中，組合物具有小於20%之劑量間眼用劑濃度變化。在一些實施例中，組合物具有小於10%之劑量間眼用劑濃度變化。在一些實施例中，組合物具有小於5%之劑量間眼用劑濃度變化。在一些實施例中，劑量間眼用劑濃度變化係基於10個連續劑量。在一些實施例中，劑量間眼用劑濃度變化係基於8個連續劑量。在一些實施例中，劑量間眼用劑濃度變化係基於5個連續劑量。在一些實施例中，劑量間眼用劑濃度變化係基於3個連續劑量。在一些實施例中，劑量間眼用劑濃度變化係基於2個連續劑量。

在一些實施例中，組合物進一步包含pD調節劑。在一些實施例中，pD調節劑包含DCI、NaOD、 $CD_3COOD$ 或 $C_6D_8O_7$ 。

在一些實施例中，組合物進一步包含醫藥上可接受之載劑。在一些實施例中，眼科上可接受之載劑進一步包含至少一種黏度增強劑。在一些實施例中，黏度增強劑選自基於纖維素之聚合物、聚氧乙烯-聚氧丙烯三嵌段共聚物、基於聚葡萄糖之聚合物、聚乙烯醇、糊精、聚乙烯基吡咯啉酮、聚伸烷基二醇、殼聚糖、膠原、明膠、玻尿酸或其組合。

在一些實施例中，眼用組合物包含以下中之一者：小於60%  $H_2O$ 、小於55%  $H_2O$ 、小於50%  $H_2O$ 、小於45%  $H_2O$ 、小於40%  $H_2O$ 、小於35%  $H_2O$ 、小於30%  $H_2O$ 、小於25%  $H_2O$ 、小於20%  $H_2O$ 、小於15%  $H_2O$ 或小於10%  $H_2O$ 。

在一些實施例中，眼用組合物包含以下中之一者：小於5%  $H_2O$ 、小於4%  $H_2O$ 、小於3%  $H_2O$ 、小於2%  $H_2O$ 、小於1%  $H_2O$ 、小於0.5%  $H_2O$ 、小於0.1%  $H_2O$ 或0%  $H_2O$ 。

在一些實施例中，在首次使用之前，眼用組合物低於室溫儲存。在一些實施例中，在首次使用之前，眼用組合物於介於約 $2^{\circ}C$ 至約 $10^{\circ}C$ 之間

儲存。在一些實施例中，在首次使用之前，眼用組合物於介於約4°C至約8°C之間儲存。

在一些實施例中，在首次使用後，眼用組合物於室溫下儲存。在一些實施例中，在首次使用後，眼用組合物於介於約16°C至約26°C之間儲存。

在一些實施例中，眼用組合物並不調配為可注射之調配物。

在一些實施例中，眼用組合物調配為用於治療眼病症之眼用溶液。在一些實施例中，眼病症或病況係近視前期、近視或近視進展。在一些實施例中，眼用組合物調配為用於治療近視前期、近視或近視進展之眼用溶液。

在一些實施例中，眼用組合物係溶液。

在一些實施例中，本文揭示停止近視發展之方法，其包含向有需要之個體眼睛投與有效量之本文所述眼用組合物。本文亦闡述預防近視發展之方法，其包含向有需要之個體眼睛投與有效量之本文所述眼用組合物。在一些實施例中，本文闡述停止或預防近視發展之方法，其包含向有需要之個體眼睛投與有效量之於約4.2至約7.9之pD下包含約0.001 wt%至約0.05 wt%之毒蕈鹼拮抗劑及氫化水的眼用組合物。在一些實施例中，眼用組合物係在延長時間段內以預定時間間隔投與。在一些實施例中，眼用組合物係每天一次投與。在一些實施例中，眼用組合物係每隔一天投與。在一些實施例中，眼用組合物係在1週、2週、1個月、2個月、3個月、6個月、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年內投與。在一些實施例中，在首次使用之前，眼用組合物低於室溫儲存。在一些實施例中，在首次使用之前，眼用組合物儲存於約2°C至

約10°C之間。在一些實施例中，在首次使用之前，眼用組合物儲存於約4°C至約8°C之間。在一些實施例中，在首次使用後，眼用組合物於室溫下儲存。在一些實施例中，在首次使用後，眼用組合物儲存於約16°C至約26°C之間。

在一些實施例中，本文揭示於約4.2至約7.9之pD下包含約0.001 wt%至約0.05 wt%之毒蕈鹼拮抗劑及氘化水的眼用溶液。在一些實施例中，在儲存條件下在延長時間段後，眼用溶液具有以下中之一者之pD：小於約7.3、小於約7.2、小於約7.1、小於約7、小於約6.8、小於約6.5、小於約6.4、小於約6.3、小於約6.2、小於約6.1、小於約6、小於約5.9、小於約5.8、小於約5.2或小於約4.8。在一些實施例中，毒蕈鹼拮抗劑包含阿托品、硫酸阿托品、降阿托品、阿托品-N-氧化物、托品、托品酸、東莨菪鹼、莨菪鹼、托吡卡胺、環噴托酯、哌侖西平、後馬托品或其組合。在一些實施例中，眼用溶液包含以下中之一者：小於5% H<sub>2</sub>O、小於4% H<sub>2</sub>O、小於3% H<sub>2</sub>O、小於2% H<sub>2</sub>O、小於1% H<sub>2</sub>O、小於0.5% H<sub>2</sub>O、小於0.1% H<sub>2</sub>O或0% H<sub>2</sub>O。在一些實施例中，在儲存條件下在延長時間段後，基於初始濃度，眼用組合物包含以下中之一者：至少約80%、至少約85%、至少約90%、至少約93%、至少約95%、至少約97%、至少約98%或至少約99%之毒蕈鹼拮抗劑。在一些實施例中，在儲存條件下在延長時間段後，眼用組合物進一步具有以下中之一者之功效：至少80%、至少85%、至少90%、至少93%、至少95%、至少97%、至少98%或至少99%。在一些實施例中，延長時間段係以下中之一者：約1週、約2週、約3週、約1個月、約2個月、約3個月、約4個月、約5個月、約6個月、約8個月、約10個月、約12個月、約18個月、約24個月、約36個月、約4年或約5年。在

一些實施例中，毒蕈鹼拮抗劑係以如下中之一者之濃度存於組合物中：約0.001 wt%至約0.04 wt%、約0.001 wt%至約0.03 wt%、約0.001 wt%至約0.025 wt%、約0.001 wt%至約0.02 wt%、約0.001 wt%至約0.01 wt%、約0.001 wt%至約0.008 wt%或約0.001 wt%至約0.005 wt%。在一些實施例中，儲存條件具有約2°C至約10°C或約16°C至約26°C之儲存溫度。在一些實施例中，眼用組合物具有以下中之一者之劑量間毒蕈鹼拮抗劑濃度變化：小於50%、小於40%、小於30%、小於20%、小於10%或小於5%。在一些實施例中，劑量間毒蕈鹼拮抗劑濃度變化係基於以下中之一者：10個連續劑量、8個連續劑量、5個連續劑量、3個連續劑量或2個連續劑量。

在一些實施例中，本文揭示於約3.8至約7.5之pH下包含約0.001 wt%至約0.05 wt%之毒蕈鹼拮抗劑及水的眼用組合物。

在一些實施例中，毒蕈鹼拮抗劑包含阿托品、硫酸阿托品、降阿托品、阿托品-N-氧化物、托品、托品酸、東莨菪鹼、莨菪鹼、托吡卡胺、環噴托酯、哌侖西平、後馬托品或其組合。在一些實施例中，毒蕈鹼拮抗劑係阿托品或硫酸阿托品。

在一些實施例中，在儲存條件下在延長時間段後，基於初始濃度，眼用組合物包含以下中之一者：至少約80%、至少約85%、至少約90%、至少約93%、至少約95%、至少約97%、至少約98%或至少約99%之毒蕈鹼拮抗劑。

在一些實施例中，在儲存條件下在延長時間段後，眼用組合物具有以下中之一者之pH：小於約7.3、小於約7.2、小於約7.1、小於約7、小於約6.8、小於約6.5、小於約6.4、小於約6.3、小於約6.2、小於約6.1、小

於約6、小於約5.9、小於約5.8、小於約5.2、小於約4.8或小於約4.2。

在一些實施例中，在儲存條件下在延長時間段後，眼用組合物進一步具有以下中之一者之功效：至少80%、至少85%、至少90%、至少93%、至少95%、至少97%、至少98%或至少99%。

在一些實施例中，延長時間段係以下中之一者：約1週、約2週、約3週、約1個月、約2個月、約3個月、約4個月、約5個月、約6個月、約8個月、約10個月、約12個月、約18個月、約24個月、約36個月、約4年或約5年。

在一些實施例中，儲存條件具有以下中之一者之儲存溫度：約25°C、約40°C或約60°C。在一些實施例中，儲存條件具有約2°C至約10°C或約16°C至約26°C之儲存溫度。

在一些實施例中，儲存條件具有約60%或約75%之相對濕度。

在一些實施例中，毒蕈鹼拮抗劑係以如下中之一者之濃度存於組合物中：約0.001 wt%至約0.04 wt%、約0.001 wt%至約0.03 wt%、約0.001 wt%至約0.025 wt%、約0.001 wt%至約0.02 wt%、約0.001 wt%至約0.01 wt%、約0.001 wt%至約0.008 wt%或約0.001 wt%至約0.005 wt%。

在一些實施例中，眼用組合物進一步包含滲透性調節劑。在一些實施例中，滲透性調節劑係氯化鈉。

在一些實施例中，眼用組合物進一步包含防腐劑。在一些實施例中，防腐劑選自氯化苄烷銨、西曲銨、過硼酸鈉、穩定之氧基氯複合物、SofZia、聚四級銨鹽-1、氯丁醇、依地酸二鈉、聚六亞甲基雙胍或其組合。

在一些實施例中，眼用組合物進一步包含緩衝劑。在一些實施例

中，緩衝劑選自硼酸鹽、硼酸鹽-多元醇複合物、磷酸鹽緩衝劑、檸檬酸鹽緩衝劑、乙酸鹽緩衝劑、碳酸鹽緩衝劑、有機緩衝劑、胺基酸緩衝劑或其組合。

在一些實施例中，眼用組合物進一步包含張力調節劑。在一些實施例中，張力調節劑選自氯化鈉、硝酸鈉、硫酸鈉、硫酸氫鈉、氯化鉀、氯化鈣、氯化鎂、氯化鋅、乙酸鉀、乙酸鈉、碳酸氫鈉、碳酸鈉、硫代硫酸鈉、硫酸鎂、磷酸氫二鈉、磷酸二氫鈉、磷酸二氫鉀、右旋糖、甘露醇、山梨醇、右旋糖、蔗糖、尿素、丙二醇、甘油或其組合。

在一些實施例中，眼用組合物儲存於塑膠容器中。在一些實施例中，塑膠容器之材料包含低密度聚乙烯(LDPE)。

在一些實施例中，眼用組合物具有以下中之一者之劑量間毒蕈鹼拮抗劑濃度變化：小於50%、小於40%、小於30%、小於20%、小於10%或小於5%。

在一些實施例中，劑量間毒蕈鹼拮抗劑濃度變化係基於以下中之一者：10個連續劑量、8個連續劑量、5個連續劑量、3個連續劑量或2個連續劑量。

在一些實施例中，眼用組合物具有以下中之一者之pH：約3.8至約7.5、約4.2至約7.5、約4.8至約7.3、約5.2至約7.2、約5.8至約7.1、約6.0至約7.0或約6.2至約6.8。

在一些實施例中，眼用組合物進一步包含pH調節劑。在一些實施例中，pH調節劑包含HCl、NaOH、CH<sub>3</sub>COOH或C<sub>6</sub>H<sub>8</sub>O<sub>7</sub>。

在一些實施例中，眼用組合物包含以下中之一者：小於60% D<sub>2</sub>O、小於55% D<sub>2</sub>O、小於50% D<sub>2</sub>O、小於45% D<sub>2</sub>O、小於40% D<sub>2</sub>O、小於

35% D<sub>2</sub>O、小於30% D<sub>2</sub>O、小於25% D<sub>2</sub>O、小於20% D<sub>2</sub>O、小於15% D<sub>2</sub>O或小於10% D<sub>2</sub>O。

在一些實施例中，眼用組合物包含以下中之一者：小於5% D<sub>2</sub>O、小於4% D<sub>2</sub>O、小於3% D<sub>2</sub>O、小於2% D<sub>2</sub>O、小於1% D<sub>2</sub>O、小於0.5% D<sub>2</sub>O、小於0.1% D<sub>2</sub>O或0% D<sub>2</sub>O。在一些實施例中，眼用組合物基本上不含D<sub>2</sub>O。

在一些實施例中，組合物進一步包含醫藥上可接受之載劑。

在一些實施例中，眼用組合物調配為用於治療眼病症之眼用溶液。在一些實施例中，眼病症或病況係近視前期、近視或近視進展。

在一些實施例中，眼用組合物並不調配為可注射之調配物。

自以下詳細說明可明瞭本文所述方法及組合物之其他特徵及技術效應。然而，應理解，儘管詳細說明及特定實例指示特定實施例，但僅以說明方式給出。

#### 【圖式簡單說明】

本揭示內容之新穎特徵詳細陳述於隨附申請專利範圍中。參照闡述利用本揭示內容之原理的說明性實施例及以下附圖可更好地瞭解本發明之特徵及優點，在附圖中：

圖1A-圖1C顯示0.01%硫酸阿托品溶液之儲放壽命預測，基於自於25°C及40°C下儲存之試樣獲得之數據，主要降解劑RRT 0.87-0.89且n.m.t.為0.5%面積。硫酸阿托品溶液之pH範圍係5.9-6.2。

圖2A-圖2C顯示0.01%硫酸阿托品溶液之儲放壽命預測，基於自於25°C及60°C下儲存之試樣獲得之數據，主要降解劑RRT 0.87-0.89且n.m.t.為0.5%面積。硫酸阿托品溶液之pH範圍係5.9-6.2。

圖3圖解說明於4週時及於60°C條件下實例9中揭示之硫酸阿托品調配物之質量平衡。

圖4圖解說明於乙酸中之硫酸阿托品(0.010%)調配物穩定性。硫酸阿托品調配物與乙酸以及H<sub>2</sub>O (上圖, 調配物3)或D<sub>2</sub>O (下圖, 調配物7)調配在一起。調配物3具有4.8之pH且調配物7具有5.2之pD。在分析之前, 兩種調配物皆於60°C下儲存4週。

圖5圖解說明檸檬酸中之硫酸阿托品(0.01%)調配物穩定性。硫酸阿托品調配物與檸檬酸以及H<sub>2</sub>O (上圖, 調配物5)或D<sub>2</sub>O (下圖, 調配物8)調配在一起。調配物5具有5.8之pH且調配物8具有6.2之pD。在分析之前, 兩種調配物皆於60°C下儲存4週。

圖6圖解說明於pH 4.8下在H<sub>2</sub>O中硫酸阿托品(0.025%)調配物(調配物4)之總RS及托品酸的比較。

圖7圖解說明於pD 5.2下在H<sub>2</sub>O中硫酸阿托品(0.01%)調配物(調配物7)之總RS及托品酸的比較。

圖8圖解說明於pH 5.8下在H<sub>2</sub>O中硫酸阿托品(0.01%)調配物(調配物5)之總RS及托品酸的比較。

圖9圖解說明於pH 5.8下在H<sub>2</sub>O中硫酸阿托品(0.025%)調配物(調配物6)之總RS及托品酸的比較。

圖10圖解說明實例11及12中揭示之D<sub>2</sub>O及H<sub>2</sub>O調配物之估計儲放壽命。

### 【實施方式】

### 交叉參考

本申請案主張於2014年6月24日提出申請之美國臨時申請案第

62/016,502號、於2014年12月23日提出申請之第62/096,433號及於2015年4月23日提出申請之第62/151,926號、及於2015年5月29日提出申請之美國申請案第14/726,139號的權益，該等申請案之全文以引用方式併入本文中。

本發明認識到，需要在儲存時具有延長儲放壽命之穩定眼用組合物。本發明亦認識到，需要經由停止或減少眼用組合物之至少一些活性劑水解來穩定眼用組合物。本發明進一步認識到，需要在患者眼睛中便利且有效地遞送毒蕈鹼拮抗劑(例如阿托品)之眼用組合物。

本發明認識到，毒蕈鹼拮抗劑(例如阿托品或其醫藥上可接受之鹽)防止或停止人類近視發展，例如如藉由年輕人中近視之增加速率降低所證明。本發明亦識別毒蕈鹼拮抗劑(例如阿托品或其醫藥上可接受之鹽)對視力受損幼雞眼之軸向伸長及近視減輕及對年輕恒河猴中眼睛生長及毒蕈鹼膽鹼能受體之效應。

另外，本發明認識到，毒蕈鹼拮抗劑(例如阿托品)之系統吸收有時導致不期望副作用，且毒蕈鹼拮抗劑(例如阿托品或其醫藥上可接受之鹽)之局部遞送減少或防止上文所提及之系統暴露。

此外，本發明認識到，一些液體毒蕈鹼拮抗劑(例如阿托品)組合物係於相對較低pH範圍(例如小於4.5)下經調配用於穩定毒蕈鹼拮抗劑(例如阿托品或其醫藥上可接受之鹽)。對於一些個體而言，在一些情況下，較低pH範圍引起不適或其他副作用，例如眼睛疼痛或燒灼感，其係藉由於較高pH範圍下調配毒蕈鹼拮抗劑(例如阿托品)組合物得以預防或緩和。對於一些個體而言，在一些情況下，較低pH引發流淚反應，其降低藥物於眼中之吸收且因此降低有效性。

此外，本發明認識到，於較低濃度(例如0.001%至0.05%)下調配之一些毒蕈鹼拮抗劑(例如阿托品)液體組合物呈現在較高濃度(例如0.1-1%)中較小之穩定性挑戰。不希望受限於任何特定理論，預計一些毒蕈鹼拮抗劑(例如阿托品)促進眼用組合物(例如水溶液)之穩定性。舉例而言，在一些實施例中，毒蕈鹼拮抗劑(例如阿托品)之濃度影響眼用組合物之pH或pD，例如毒蕈鹼拮抗劑用作緩衝劑。此外，在一些實施例中，毒蕈鹼拮抗劑(例如阿托品)之濃度影響毒蕈鹼拮抗劑與眼用組合物之其他成份之間之相互作用，此又影響眼用組合物之穩定性。

最後，本發明認識到，氘化水穩定眼用組合物。在一些情形下，與H<sub>2</sub>O相比，氘化水係弱酸，因此氘化水包含較低濃度之反應物質(例如，-OD)，在一些情況下其導致眼用組合物中活性劑之鹼催化之水解。因此，在一些情況下，在與包含H<sub>2</sub>O之組合物相比時，包含氘化水之組合物導致降低之鹼催化之水解。在一些情況下，氘化水進一步降低眼用組合物之緩衝能力，從而導致眼中較少淚反射。

近視、即眼睛軸向伸長影響大比例之群體。近視通常在小學時代期間發作且進展直至眼睛生長完成為止。本發明認識到用於預防或停止近視發展之組合物及治療之重要性，尤其容許便利投與、減少潛在副作用、具有適宜穩定性及/或提供相對恆定治療效應之組合物及治療。

### 眼用毒蕈鹼拮抗劑組合物

本文提供含有低濃度眼用劑之眼用組合物。在一些實施例中，眼用組合物包括約0.001 wt%至約0.05 wt%之用於治療眼病症或病況之眼用劑；及眼科上可接受之載劑，其中眼用劑以實質均勻性分佈遍於眼科上可接受之載劑中。在一些情況下，眼用劑係毒蕈鹼拮抗劑。

本文提供含有低濃度毒蕈鹼拮抗劑之眼用組合物。在一些實施例中，眼用組合物包括約0.001 wt%至約0.05 wt%之用於治療眼病症或病況之毒蕈鹼拮抗劑；及眼科上可接受之載劑，其中毒蕈鹼拮抗劑以實質均勻性分佈遍於眼科上可接受之載劑中。

在一些情況下，毒蕈鹼拮抗劑包括阿托品、硫酸阿托品、降阿托品、阿托品-N-氧化物、托品、托品酸、甲硝阿托品 (atropine methonitrate)、苯海拉明、茶苯海明 (dimenhydrinate)、雙環維林 (dicyclomine)、黃酮哌酯 (flavoxate)、奧昔布寧 (oxybutynin)、噻托鉍 (tiotropium)、東莨菪鹼、莨菪鹼 (L-東莨菪鹼)、羥嗪 (hydroxyzine)、異丙托鉍 (ipratropium)、托吡卡胺、環噴托酯、哌侖西平、後馬托品、索利那新 (solifenacin)、達非那新 (darifenacin)、苯紮托品 (benzotropine)、美貝維林 (mebeverine)、普環啉 (procyclidine)、阿地溴鉍 (aclidinium bromide)、三己芬迪 (trihexyphenidyl)/ 苯海索 (benzhexol)、托特羅定 (tolterodine) 或其組合。在一些情況下，毒蕈鹼拮抗劑包括阿托品、硫酸阿托品、降阿托品、阿托品-N-氧化物、托品、托品酸、東莨菪鹼、莨菪鹼、托吡卡胺、環噴托酯、哌侖西平、後馬托品或其組合。在一些實施例中，毒蕈鹼拮抗劑係阿托品或其醫藥上可接受之鹽或前藥。在一些實施例中，毒蕈鹼拮抗劑係硫酸阿托品。

在一些實施例中，眼用組合物包含選自以下之毒蕈鹼拮抗劑：阿托品、硫酸阿托品、降阿托品、阿托品-N-氧化物、托品、托品酸、甲硝阿托品、苯海拉明、茶苯海明、雙環維林、黃酮哌酯、奧昔布寧、噻托鉍、東莨菪鹼、莨菪鹼 (L-東莨菪鹼)、羥嗪、異丙托鉍、托吡卡胺、環噴托酯、哌侖西平、後馬托品、索利那新、達非那新、苯紮托品、美貝維林、

普環啖、阿地溴鉍、三己芬迪/苯海索、托特羅定或其組合。在一些情況下，毒蕈鹼拮抗劑包括阿托品、硫酸阿托品、降阿托品、阿托品-N-氧化物、托品、托品酸、東莨菪鹼、莨菪鹼、托吡卡胺、環噴托酯、哌侖西平或後馬托品。

在一些實施例中，眼用組合物包含兩種或更多種毒蕈鹼拮抗劑，其中該兩種或更多種毒蕈鹼拮抗劑包含阿托品、硫酸阿托品、降阿托品、阿托品-N-氧化物、托品、托品酸、甲硝阿托品、苯海拉明、茶苯海明、雙環維林、黃酮哌酯、奧昔布寧、噻托鉍、東莨菪鹼、莨菪鹼(L-東莨菪鹼)、羥嗪、異丙托鉍、托吡卡胺、環噴托酯、哌侖西平、後馬托品、索利那新、達非那新、苯紮托品、美貝維林、普環啖、阿地溴鉍、三己芬迪/苯海索、托特羅定或其組合。在一些情況下，毒蕈鹼拮抗劑包括阿托品、硫酸阿托品、降阿托品、阿托品-N-氧化物、托品、托品酸、東莨菪鹼、莨菪鹼、托吡卡胺、環噴托酯、哌侖西平、後馬托品或其任一組合。

在一些實施例中，眼用組合物包含一或多種毒蕈鹼拮抗劑與一或多種交感神經激動劑之組合。在一些實施例中，交感神經激動劑選自脫羥腎上腺素(phenylephrine)或羥基安非他命(hydroxyamphetamine)。在一些實施例中，眼用組合物包含一或多種毒蕈鹼拮抗劑：阿托品、硫酸阿托品、降阿托品、阿托品-N-氧化物、托品、托品酸、甲硝阿托品、苯海拉明、茶苯海明、雙環維林、黃酮哌酯、奧昔布寧、噻托鉍、東莨菪鹼、莨菪鹼(L-東莨菪鹼)、羥嗪、異丙托鉍、托吡卡胺、環噴托酯、哌侖西平、後馬托品、索利那新、達非那新、苯紮托品、美貝維林、普環啖、阿地溴鉍、三己芬迪/苯海索或托特羅定；與一或多種交感神經激動劑之組合：脫羥腎上腺素或羥基安非他命。

本文提供含有低濃度阿托品或其醫藥上可接受之鹽之眼用組合物。在一些實施例中，眼用組合物包括約0.001 wt%至約0.05 wt%之用於治療眼病症或病況之阿托品或其醫藥上可接受之鹽；及眼科上可接受之載劑，其中眼用劑以實質均勻性分佈遍於眼科上可接受之載劑中。

本文提供含有低濃度硫酸阿托品之眼用組合物。在一些實施例中，眼用組合物包括約0.001 wt%至約0.05 wt%之用於治療眼病症或病況之硫酸阿托品；及眼科上可接受之載劑，其中眼用劑以實質均勻性分佈遍於眼科上可接受之載劑中。

在一些實施例中，眼病症或病況係近視前期、近視或近視進展。

本發明進一步認識到，阿托品作為療法之臨床用途因其眼睛副作用(包括因瞳孔擴大而炫目及由於調節損失而視力模糊)而受限。不希望受限於任何特定理論，預計阿托品抵抗近視發展之限制用途包括其眼睛副作用，歸因於已知眼用調配物中所用之阿托品之濃度(例如1 wt%或更高)。

本發明進一步認識到，在含有低濃度、尤其極低濃度(例如約0.001 wt%至約0.5 wt%)眼用劑(例如毒蕈鹼拮抗劑(例如阿托品或其醫藥上可接受之鹽))之組合物之調配中存在挑戰。具體而言，在眼用劑含量及/或分佈方面，具有該等低濃度之眼用劑之醫藥組合物難以維持劑量間均勻性。

在一些態樣中，本文闡述調配於氘化水中之毒蕈鹼拮抗劑(例如，阿托品)之調配物或溶液。在一些態樣中，調配於氘化水中之毒蕈鹼拮抗劑(例如，阿托品)之調配物或溶液於不同溫度下、於不同相對濕度下、以酸性pD及相對於眼用劑至少80%之功效穩定。在其他態樣中，調配於氘化水中之毒蕈鹼拮抗劑(例如，阿托品)之調配物或溶液具有降低之緩衝能力。在該等情況下，與調配於H<sub>2</sub>O中之等效眼用調配物或溶液相比，眼用

調配物或溶液在投與至眼睛中時降低之緩衝能力容許眼用調配物或溶液以較快速率達到生理pH。

在一些態樣中，本文闡述低濃度之不具有劑量間變化之毒蕈鹼拮抗劑(例如阿托品)的調配物。在一些態樣中，本文闡述低濃度之毒蕈鹼拮抗劑(例如阿托品)之調配物，其於不同溫度下、於不同相對濕度下、以酸性pD及相對於眼用劑至少80%之功效穩定。

在其他態樣中，本文所述包括將眼用組合物調配為眼用凝膠或眼用軟膏劑。舉例而言，本文所述之一些眼用凝膠或眼用軟膏劑容許合意之劑量間均勻性、降低或限制之全身暴露或其組合。

### 眼用溶液毒蕈鹼拮抗劑組合物

在某些實施例中，本文揭示調配為水溶液之眼用組合物。在一些實施例中，眼用組合物包含約0.001 wt%至約0.05 wt%之毒蕈鹼拮抗劑及氘化水。如本文所用，氘化水係指D<sub>2</sub>O、DHO、重水及/或氧化氘。

在一些實施例中，在儲存條件下在延長時間段內，組合物包含至少約80%眼用劑(例如毒蕈鹼拮抗劑)。在一些實施例中，在儲存條件下在延長時間段內，組合物包含至少約81%眼用劑(例如毒蕈鹼拮抗劑)。在一些實施例中，在儲存條件下在延長時間段內，組合物包含至少約82%眼用劑(例如毒蕈鹼拮抗劑)。在一些實施例中，在儲存條件下在延長時間段內，組合物包含至少約83%眼用劑(例如毒蕈鹼拮抗劑)。在一些實施例中，在儲存條件下在延長時間段內，組合物包含至少約84%眼用劑(例如毒蕈鹼拮抗劑)。在一些實施例中，在儲存條件下在延長時間段內，組合物包含至少約85%眼用劑(例如毒蕈鹼拮抗劑)。在一些實施例中，在儲存條件下在延長時間段內，組合物包含至少約86%眼用劑(例如毒蕈鹼拮抗劑)。在

一些實施例中，在儲存條件下在延長時間段內，組合物包含至少約87%眼用劑(例如毒蕈鹼拮抗劑)。在一些實施例中，在儲存條件下在延長時間段內，組合物包含至少約88%眼用劑(例如毒蕈鹼拮抗劑)。在一些實施例中，在儲存條件下在延長時間段內，組合物包含至少約89%眼用劑(例如毒蕈鹼拮抗劑)。在一些實施例中，在儲存條件下在延長時間段內，組合物包含至少約90%眼用劑(例如毒蕈鹼拮抗劑)。在一些實施例中，在儲存條件下在延長時間段內，組合物包含至少約91%眼用劑(例如毒蕈鹼拮抗劑)。在一些實施例中，在儲存條件下在延長時間段內，組合物包含至少約92%眼用劑(例如毒蕈鹼拮抗劑)。在一些實施例中，在儲存條件下在延長時間段內，組合物包含至少約93%眼用劑(例如毒蕈鹼拮抗劑)。在一些實施例中，在儲存條件下在延長時間段內，組合物包含至少約94%眼用劑(例如毒蕈鹼拮抗劑)。在一些實施例中，在儲存條件下在延長時間段內，組合物包含至少約95%眼用劑(例如毒蕈鹼拮抗劑)。在一些實施例中，在儲存條件下在延長時間段內，組合物包含至少約96%眼用劑(例如毒蕈鹼拮抗劑)。在一些實施例中，在儲存條件下在延長時間段內，組合物包含至少約97%眼用劑(例如毒蕈鹼拮抗劑)。在一些實施例中，在儲存條件下在延長時間段內，組合物包含至少約98%眼用劑(例如毒蕈鹼拮抗劑)。在一些實施例中，在儲存條件下在延長時間段內，組合物包含至少約99%眼用劑(例如毒蕈鹼拮抗劑)。

在一些實施例中，在儲存條件下在延長時間段後，組合物具有至少約80%之功效。在一些實施例中，在儲存條件下在延長時間段後，組合物具有至少約81%之功效。在一些實施例中，在儲存條件下在延長時間段後，組合物具有至少約82%之功效。在一些實施例中，在儲存條件下在延

長時間段後，組合物具有至少約83%之功效。在一些實施例中，在儲存條件下在延長時間段後，組合物具有至少約84%之功效。在一些實施例中，在儲存條件下在延長時間段後，組合物具有至少約85%之功效。在一些實施例中，在儲存條件下在延長時間段後，組合物具有至少約86%之功效。在一些實施例中，在儲存條件下在延長時間段後，組合物具有至少約87%之功效。在一些實施例中，在儲存條件下在延長時間段後，組合物具有至少約88%之功效。在一些實施例中，在儲存條件下在延長時間段後，組合物具有至少約89%之功效。在一些實施例中，在儲存條件下在延長時間段後，組合物具有至少約90%之功效。在一些實施例中，在儲存條件下在延長時間段後，組合物具有至少約91%之功效。在一些實施例中，在儲存條件下在延長時間段後，組合物具有至少約92%之功效。在一些實施例中，在儲存條件下在延長時間段後，組合物具有至少約93%之功效。在一些實施例中，在儲存條件下在延長時間段後，組合物具有至少約94%之功效。在一些實施例中，在儲存條件下在延長時間段後，組合物具有至少約95%之功效。在一些實施例中，在儲存條件下在延長時間段後，組合物具有至少約96%之功效。在一些實施例中，在儲存條件下在延長時間段後，組合物具有至少約97%之功效。在一些實施例中，在儲存條件下在延長時間段後，組合物具有至少約98%之功效。在一些實施例中，在儲存條件下在延長時間段後，組合物具有至少約99%之功效。

在一些實施例中，延長時間段係至少1週。在一些實施例中，延長時間段係至少2週。在一些實施例中，延長時間段係至少3週。在一些實施例中，延長時間段係至少1個月。在一些實施例中，延長時間段係至少2個

月。在一些實施例中，延長時間段係至少3個月。在一些實施例中，延長時間段係至少4個月。在一些實施例中，延長時間段係至少5個月。在一些實施例中，延長時間段係至少6個月。在一些實施例中，延長時間段係至少7個月。在一些實施例中，延長時間段係至少8個月。在一些實施例中，延長時間段係至少9個月。在一些實施例中，延長時間段係至少10個月。在一些實施例中，延長時間段係至少11個月。在一些實施例中，延長時間段係至少12個月(即1年)。在一些實施例中，延長時間段係至少18個月(即1.5年)。在一些實施例中，延長時間段係至少24個月(即2年)。在一些實施例中，延長時間段係至少36個月(即3年)。在一些實施例中，延長時間段係至少3年。在一些實施例中，延長時間段係至少5年或更多年。

在一些實施例中，儲存條件之溫度介於約20°C與約70°C之間。在一些實施例中，儲存條件之溫度介於約25°C與約65°C、約30°C與約60°C、約35°C與約55°C或約40°C與約50°C之間。在一些實施例中，儲存條件之溫度係約25°C。在一些實施例中，儲存條件之溫度係約40°C。在一些實施例中，儲存條件之溫度係約60°C。

在一些實施例中，儲存條件之相對濕度介於約50%與約80%之間或介於約60%與約75%之間。在一些實施例中，儲存條件之相對濕度係約60%。在一些實施例中，儲存條件之相對濕度係約75%。

在一些實施例中，組合物包含小於60% H<sub>2</sub>O。在一些實施例中，組合物包含小於55% H<sub>2</sub>O。在一些實施例中，組合物包含小於50% H<sub>2</sub>O。在一些實施例中，組合物包含小於45% H<sub>2</sub>O。在一些實施例中，組合物包含小於40% H<sub>2</sub>O。在一些實施例中，組合物包含小於35% H<sub>2</sub>O。在一些實施例中，組合物包含小於30% H<sub>2</sub>O。在一些實施例中，組合物包含小於25%

H<sub>2</sub>O。在一些實施例中，組合物包含小於20% H<sub>2</sub>O。在一些實施例中，組合物包含小於15% H<sub>2</sub>O。在一些實施例中，組合物包含小於10% H<sub>2</sub>O。

在一些實施例中，組合物包含小於5% H<sub>2</sub>O至0% H<sub>2</sub>O。在一些實施例中，組合物包含小於5% H<sub>2</sub>O。在一些實施例中，組合物包含小於4.5% H<sub>2</sub>O。在一些實施例中，組合物包含小於4% H<sub>2</sub>O。在一些實施例中，組合物包含小於3.5% H<sub>2</sub>O。在一些實施例中，組合物包含小於3% H<sub>2</sub>O。在一些實施例中，組合物包含小於2.5% H<sub>2</sub>O。在一些實施例中，組合物包含小於2% H<sub>2</sub>O。在一些實施例中，組合物包含小於1.5% H<sub>2</sub>O。在一些實施例中，組合物包含小於1% H<sub>2</sub>O。在一些實施例中，組合物包含小於0.5% H<sub>2</sub>O。在一些實施例中，組合物包含小於0.4% H<sub>2</sub>O。在一些實施例中，組合物包含小於0.3% H<sub>2</sub>O。在一些實施例中，組合物包含小於0.2% H<sub>2</sub>O。在一些實施例中，組合物包含小於0.1% H<sub>2</sub>O。在一些實施例中，組合物包含0% H<sub>2</sub>O。

在一些實施例中，組合物之pD介於約4與約8、約4.5與約7.8、約5與約7.5或約5.5與約7之間。在一些實施例中，組合物之pD為小於約7.5。在一些實施例中，組合物之pD為小於約7.4。在一些實施例中，組合物之pD為小於約7.3。在一些實施例中，組合物之pD為小於約7.2。在一些實施例中，組合物之pD為小於約7.1。在一些實施例中，組合物之pD為小於約7。在一些實施例中，組合物之pD為小於約6.9。在一些實施例中，組合物之pD為小於約6.8。在一些實施例中，組合物之pD為小於約6.7。在一些實施例中，組合物之pD為小於約6.6。在一些實施例中，組合物之pD為小於約6.5。在一些實施例中，組合物之pD為小於約6.4。在一些實施例中，組合物之pD為小於約6.3。在一些實施例中，組合物之pD為小於約

6.2。在一些實施例中，組合物之pD為小於約6.1。在一些實施例中，組合物之pD為小於約6。在一些實施例中，組合物之pD為小於約5.9。在一些實施例中，組合物之pD為小於約5.8。在一些實施例中，組合物之pD為小於約5.7。在一些實施例中，組合物之pD為小於約5.6。在一些實施例中，組合物之pD為小於約5.5。在一些實施例中，組合物之pD為小於約5.4。在一些實施例中，組合物之pD為小於約5.3。在一些實施例中，組合物之pD為小於約5.2。在一些實施例中，組合物之pD為小於約5.1。在一些實施例中，組合物之pD為小於約5。在一些實施例中，組合物之pD為小於約4.9。在一些實施例中，組合物之pD為小於約4.8。在一些實施例中，組合物之pD為小於約4.7。在一些實施例中，組合物之pD為小於約4.6。在一些實施例中，組合物之pD為小於約4.5。在一些實施例中，組合物之pD為小於約4.4。在一些實施例中，組合物之pD為小於約4.3。在一些實施例中，組合物之pD為小於約4.2。在一些實施例中，組合物之pD為小於約4.1。在一些實施例中，組合物之pD為小於約4。

在一些實施例中，包含氘化水之組合物具有較包含H<sub>2</sub>O之等效組合物降低之緩衝能力。如本文中別處所述，在一些實施例中，降低之緩衝能力容許包含氘化水之組合物較包含H<sub>2</sub>O之組合物以較快速率正規化至生理pH。在一些實施例中，降低之緩衝能力容許組合物較包含H<sub>2</sub>O之等效組合物誘導較少淚反射。

在一些情況下，包含氘化水之組合物穩定毒蕈鹼拮抗劑(例如，阿托品)。在一些實施例中，此係由於與等效H<sub>2</sub>O水性系統中反應物質(例如，-OH)之濃度相比，D<sub>2</sub>O水性系統中反應物質(例如，-OD)之濃度較低。在一些情形下，鹼催化之水解導致自阿托品存在托品降解劑。在一些情形

下，在較低濃度之引起托品降解劑形成之反應物質下，阿托品溶液在D<sub>2</sub>O水性系統中與等效H<sub>2</sub>O水性系統相比更穩定。在一些實施例中，與氘化水調配在一起之眼用組合物相對於與H<sub>2</sub>O調配在一起之眼用組合物容許更穩定之眼用組合物。

在一些實施例中，在儲存條件下在延長時間段後，基於眼用劑之濃度，組合物包含小於20%之主要降解劑。在一些實施例中，在儲存條件下在延長時間段後，基於眼用劑之濃度，組合物包含小於15%之主要降解劑。

在一些實施例中，在儲存條件下在延長時間段後，基於眼用劑之濃度，組合物包含小於10%之主要降解劑。在一些實施例中，在儲存條件下在延長時間段後，基於眼用劑之濃度，組合物包含小於5%之主要降解劑。在一些實施例中，在儲存條件下在延長時間段後，基於眼用劑之濃度，組合物包含小於2.0%之主要降解劑。在一些實施例中，在儲存條件下在延長時間段後，基於眼用劑之濃度，組合物包含小於1.5%之主要降解劑。在一些實施例中，在儲存條件下在延長時間段後，基於眼用劑之濃度，組合物包含小於1.0%之主要降解劑。在一些實施例中，在儲存條件下在延長時間段後，基於眼用劑之濃度，組合物包含小於0.5%之主要降解劑。在一些實施例中，在儲存條件下在延長時間段後，基於眼用劑之濃度，組合物包含小於0.4%之主要降解劑。在一些實施例中，在儲存條件下在延長時間段後，基於眼用劑之濃度，組合物包含小於0.3%之主要降解劑。在一些實施例中，在儲存條件下在延長時間段後，基於眼用劑之濃度，組合物包含小於0.2%之主要降解劑。在一些實施例中，在儲存條件下在延長時間段後，基於眼用劑之濃度，組合物包含小於0.1%之主要降

解劑。在一些實施例中，主要降解劑係托品酸。

在一些實施例中，主要降解劑係根據本文所述UPLC方法以0.87-0.89之RRT之早期溶析相關物質(表10)。在一些情況下，早期溶析相關物質稱作RRT 0.87-0.89。在一些實施例中，主要降解劑係RRT 0.87-0.89。

### 眼用毒蕈鹼拮抗劑濃度

在一些實施例中，本文所述組合物具有如下濃度之眼用劑：以組合物之重量計，介於約0.001%至約0.050%之間、介於約0.005%至約0.050%之間、介於約0.010%至約0.050%之間、介於約0.015%至約0.050%之間、介於約0.020%至約0.050%之間、介於約0.025%至約0.050%之間、介於約0.030%至約0.050%之間、介於約0.035%至約0.050%之間、介於約0.040%至約0.050%之間或介於約0.045%至約0.050%之間之眼用劑或其醫藥上可接受之前藥或鹽。在一些情況下，在投與眼用組合物後，眼用劑(例如毒蕈鹼拮抗劑)之前藥化學轉化成眼用劑(例如毒蕈鹼拮抗劑)。在非限制性實例中，毒蕈鹼拮抗劑前藥具有可由眼淚中之一或多種酶裂解之化學鍵。在一些實施例中，眼用劑係毒蕈鹼拮抗劑。在一些實施例中，毒蕈鹼拮抗劑包含阿托品、硫酸阿托品、降阿托品、阿托品-N-氧化物、托品、托品酸、東莨菪鹼、莨菪鹼、托吡卡胺、環噴托酯、哌侖西平、後馬托品或其組合。在一些實施例中，毒蕈鹼拮抗劑係阿托品或其醫藥上可接受之鹽。在一些實施例中，毒蕈鹼拮抗劑係硫酸阿托品。如本文所述，眼用劑包括光學純立體異構物、光學富集之立體異構物及立體異構物之外消旋混合物。舉例而言，本文揭示之一些眼用組合物包括阿托品或硫酸阿托品，其中阿托品係D-及L-異構物之外消旋混合物；且本文揭示之一些眼用組合物包括阿托品或硫酸阿托品，其中阿托品係在光學富集偏向眼用活

性更強之L-異構物。

在一些實施例中，本文所述組合物具有如下濃度之眼用劑：以組合物之重量計，介於約0.001%至約0.045%之間、介於約0.005%至約0.045%之間、介於約0.010%至約0.045%之間、介於約0.015%至約0.045%之間、介於約0.020%至約0.045%之間、介於約0.025%至約0.045%之間、介於約0.030%至約0.045%之間、介於約0.035%至約0.045%之間或介於約0.040%至約0.045%之間之眼用劑或其醫藥上可接受之前藥或鹽。在一些實施例中，眼用劑係毒蕈鹼拮抗劑。在一些實施例中，毒蕈鹼拮抗劑包含阿托品、硫酸阿托品、降阿托品、阿托品-N-氧化物、托品、托品酸、東莨菪鹼、莨菪鹼、托吡卡胺、環噴托酯、哌侖西平、後馬托品或其組合。在一些實施例中，毒蕈鹼拮抗劑係阿托品或其醫藥上可接受之鹽。在一些實施例中，毒蕈鹼拮抗劑係硫酸阿托品。

在一些實施例中，本文所述組合物具有如下濃度之眼用劑：以組合物之重量計，介於約0.001%至約0.040%之間、介於約0.005%至約0.040%之間、介於約0.010%至約0.040%之間、介於約0.015%至約0.040%之間、介於約0.020%至約0.040%之間、介於約0.025%至約0.040%之間、介於約0.030%至約0.040%之間、介於約0.035%至約0.040%之間之活性成份或其醫藥上可接受之前藥或鹽。在一些實施例中，眼用劑係毒蕈鹼拮抗劑。在一些實施例中，毒蕈鹼拮抗劑包含阿托品、硫酸阿托品、降阿托品、阿托品-N-氧化物、托品、托品酸、東莨菪鹼、莨菪鹼、托吡卡胺、環噴托酯、哌侖西平、後馬托品或其組合。在一些實施例中，毒蕈鹼拮抗劑係阿托品或其醫藥上可接受之鹽。在一些實施例中，毒蕈鹼拮抗劑係硫酸阿托品。

在一些實施例中，本文所述組合物具有如下濃度之眼用劑：以組合物之重量計，介於約0.001%至約0.035%之間、介於約0.005%至約0.035%之間、介於約0.010%至約0.035%之間、介於約0.015%至約0.035%之間、介於約0.020%至約0.035%之間、介於約0.025%至約0.035%之間或介於約0.030%至約0.035%之間之眼用劑或其醫藥上可接受之前藥或鹽。在一些實施例中，眼用劑係毒蕈鹼拮抗劑。在一些實施例中，毒蕈鹼拮抗劑包含阿托品、硫酸阿托品、降阿托品、阿托品-N-氧化物、托品、托品酸、東莨菪鹼、莨菪鹼、托吡卡胺、環噴托酯、哌侖西平、後馬托品或其組合。在一些實施例中，毒蕈鹼拮抗劑係阿托品或其醫藥上可接受之鹽。在一些實施例中，毒蕈鹼拮抗劑係硫酸阿托品。

在一些實施例中，本文所述組合物具有如下濃度之眼用劑：以組合物之重量計，介於約0.001%至約0.030%之間、介於約0.005%至約0.030%之間、介於約0.010%至約0.030%之間、介於約0.015%至約0.030%之間、介於約0.020%至約0.030%之間或介於約0.025%至約0.030%之間之活性成份或其醫藥上可接受之前藥或鹽。在一些實施例中，眼用劑係毒蕈鹼拮抗劑。在一些實施例中，毒蕈鹼拮抗劑包含阿托品、硫酸阿托品、降阿托品、阿托品-N-氧化物、托品、托品酸、東莨菪鹼、莨菪鹼、托吡卡胺、環噴托酯、哌侖西平、後馬托品或其組合。在一些實施例中，毒蕈鹼拮抗劑係阿托品或其醫藥上可接受之鹽。在一些實施例中，毒蕈鹼拮抗劑係硫酸阿托品。

在一些實施例中，本文所述組合物具有如下濃度之眼用劑：以組合物之重量計，介於約0.001%至約0.025%之間、介於約0.005%至約0.025%之間、介於約0.010%至約0.025%之間、介於約0.015%至約0.025%之間或

介於約0.020%至約0.025%之間之眼用劑或其醫藥上可接受之前藥或鹽。在一些實施例中，眼用劑係毒蕈鹼拮抗劑。在一些實施例中，毒蕈鹼拮抗劑包含阿托品、硫酸阿托品、降阿托品、阿托品-N-氧化物、托品、托品酸、東莨菪鹼、莨菪鹼、托吡卡胺、環噴托酯、哌侖西平、後馬托品或其組合。在一些實施例中，毒蕈鹼拮抗劑係阿托品或其醫藥上可接受之鹽。在一些實施例中，毒蕈鹼拮抗劑係硫酸阿托品。

在一些實施例中，本文所述組合物具有如下濃度之眼用劑：以組合物之重量計，介於約0.001%至約0.020%之間、介於約0.005%至約0.020%之間、介於約0.010%至約0.020%之間或介於約0.015%至約0.020%之間之活性成份或其醫藥上可接受之前藥或鹽。在一些實施例中，眼用劑係毒蕈鹼拮抗劑。在一些實施例中，毒蕈鹼拮抗劑包含阿托品、硫酸阿托品、降阿托品、阿托品-N-氧化物、托品、托品酸、東莨菪鹼、莨菪鹼、托吡卡胺、環噴托酯、哌侖西平、後馬托品或其組合。在一些實施例中，毒蕈鹼拮抗劑係阿托品或其醫藥上可接受之鹽。在一些實施例中，毒蕈鹼拮抗劑係硫酸阿托品。

在一些實施例中，本文所述組合物具有如下濃度之眼用劑：以組合物之重量計，介於約0.001%至約0.015%之間、介於約0.005%至約0.015%之間或介於約0.010%至約0.015%之間之眼用劑或其醫藥上可接受之前藥或鹽。在一些實施例中，眼用劑係毒蕈鹼拮抗劑。在一些實施例中，毒蕈鹼拮抗劑包含阿托品、硫酸阿托品、降阿托品、阿托品-N-氧化物、托品、托品酸、東莨菪鹼、莨菪鹼、托吡卡胺、環噴托酯、哌侖西平、後馬托品或其組合。在一些實施例中，毒蕈鹼拮抗劑係阿托品或其醫藥上可接受之鹽。在一些實施例中，毒蕈鹼拮抗劑係硫酸阿托品。

在一些實施例中，本文所述組合物具有如下濃度之眼用劑：以組合物之重量計，介於約0.001%至約0.010%之間、介於約0.005%至約0.010%之間或介於約0.008%至約0.010%之間之眼用劑或其醫藥上可接受之前藥或鹽。在一些實施例中，眼用劑係毒蕈鹼拮抗劑。在一些實施例中，毒蕈鹼拮抗劑包含阿托品、硫酸阿托品、降阿托品、阿托品-N-氧化物、托品、托品酸、東莨菪鹼、莨菪鹼、托吡卡胺、環噴托酯、哌侖西平、後馬托品或其組合。在一些實施例中，毒蕈鹼拮抗劑係阿托品或其醫藥上可接受之鹽。在一些實施例中，毒蕈鹼拮抗劑係硫酸阿托品。

在一些實施例中，本文所述組合物具有如下濃度之眼用劑：以組合物之重量計，約0.001%、0.005%、0.010%、0.015%、0.020%、0.025%、0.030%、0.035%、0.040%、0.045%或0.050%之眼用劑或其醫藥上可接受之前藥或鹽。在一些實施例中，眼用劑係毒蕈鹼拮抗劑。在一些實施例中，毒蕈鹼拮抗劑包含阿托品、硫酸阿托品、降阿托品、阿托品-N-氧化物、托品、托品酸、東莨菪鹼、莨菪鹼、托吡卡胺、環噴托酯、哌侖西平、後馬托品或其組合。在一些實施例中，毒蕈鹼拮抗劑係阿托品或其醫藥上可接受之鹽。在一些實施例中，毒蕈鹼拮抗劑係硫酸阿托品。

不希望受限於任何特定理論，本文涵蓋，所揭示眼用組合物中低濃度之眼用劑(例如毒蕈鹼拮抗劑，例如阿托品或硫酸阿托品)為有需要之個體提供足夠且一致之治療益處，同時減少或避免與含有較高濃度之眼用劑(例如毒蕈鹼拮抗劑，例如阿托品或硫酸阿托品)之眼用調配物相關之眼睛副作用(包括因瞳孔擴大而炫目及由於調節損失而視力模糊)。

### 水溶液穩定性

在一些實施例中，本文所述組合物包含緩衝劑。在一些實施例中，

緩衝劑選自硼酸鹽、硼酸鹽-多元醇複合物、磷酸鹽緩衝劑、檸檬酸鹽緩衝劑、乙酸鹽緩衝劑、碳酸鹽緩衝劑、有機緩衝劑、胺基酸緩衝劑或其組合。在一些實施例中，本文所述組合物包含包含氘化水之緩衝劑。在一些實施例中，氘化緩衝劑選自調配氘化水中之硼酸鹽、硼酸鹽-多元醇複合物、磷酸鹽緩衝劑、檸檬酸鹽緩衝劑、乙酸鹽緩衝劑、碳酸鹽緩衝劑、有機緩衝劑、胺基酸緩衝劑或其組合。

在一些情況下，硼酸鹽包括硼酸、硼酸之鹽、其他醫藥上可接受之硼酸鹽及其組合。在一些情形下，硼酸鹽包括硼酸、硼酸鈉、硼酸鉀、硼酸鈣、硼酸鎂、硼酸錳及其他該等硼酸鹽。

如本文所用術語多元醇包括在相對於彼此並不呈反式構形之兩個毗鄰碳原子之每一者上具有至少一個羥基之任何化合物。在一些實施例中，多元醇係直鏈或環狀、經取代或未經取代或其混合物，只要所得複合物係水溶性且醫藥上可接受即可。在一些情況下，多元醇之實例包括：糖、糖醇、糖酸及糖醛酸。在一些情形下，多元醇包括(但不限於)：甘露醇、甘油、木糖醇及山梨醇。

在一些實施例中，磷酸鹽緩衝劑包括磷酸；鹼金屬磷酸鹽，例如磷酸氫二鈉、磷酸二氫鈉、磷酸三鈉、磷酸氫二鉀、磷酸二氫鉀及磷酸三鉀；鹼土金屬磷酸鹽，例如磷酸鈣、磷酸氫鈣、磷酸二氫鈣、磷酸單鎂、磷酸二鎂(磷酸氫鎂)及磷酸三鎂；磷酸銨，例如磷酸氫二銨及磷酸二氫銨；或其組合。在一些情況下，磷酸鹽緩衝劑係酸酐。在一些情況下，磷酸鹽緩衝劑係水合物。

在一些實施例中，硼酸鹽-多元醇複合物包括彼等闡述於美國專利第 6,503,497 號中者。在一些情況下，硼酸鹽-多元醇複合物包含約 0.01%

w/v至約2.0% w/v之量之硼酸鹽及約0.01% w/v至約5.0% w/v治療之一或多種多元醇。

在一些情形下，檸檬酸鹽緩衝劑包括檸檬酸及檸檬酸鈉。

在一些情況下，乙酸鹽緩衝劑包括乙酸、乙酸鉀及乙酸鈉。

在一些情況下，碳酸鹽緩衝劑包括碳酸氫鈉及碳酸鈉。

在一些情形下，有機緩衝劑包括古氏緩衝劑(Good's Buffer)，例如2-(N-嗎啉基)乙烷磺酸(MES)、N-(2-乙醯胺基)亞胺基二乙酸、N-(胺甲醯基甲基)亞胺基二乙酸(ADA)、六氫吡嗪-N,N'-雙(2-乙烷磺酸(PIPES)、N-(2-乙醯胺基)-2-胺基乙烷磺酸(ACES)、β-羥基-4-嗎啉丙烷磺酸、3-嗎啉基-2-羥基丙烷磺酸(MOPSO)、膽胺氯化物、3-(N-嗎啉基)丙磺酸(MOPS)、N,N-雙(2-羥基乙基)-2-胺基乙烷磺酸(BES)、2-[(2-羥基-1,1-雙(羥基甲基)乙基)胺基]乙烷磺酸(TES)、4-(2-羥基乙基)-1-六氫吡嗪乙烷磺酸(HEPES)、3-(N,N-雙[2-羥基乙基]胺基)-2-羥基丙烷磺酸(DIPSO)、乙醯胺基甘胺酸、3-[[1,3-二羥基-2-(羥基甲基)-2-丙烷基]胺基]-2-羥基-1-丙烷磺酸(TAPSO)、六氫吡嗪-1,4,-雙(2-羥基丙烷磺酸) (POPSO)、4-(2-羥基乙基)六氫吡嗪-1-(2-羥基丙烷磺酸)水合物(HEPPSO)、3-[4-(2-羥基乙基)-1-六氫吡嗪基]丙烷磺酸(HEPPS)、三(羥甲基)甲基甘胺酸、甘胺醯胺、二羥乙甘胺酸或N-參(羥基甲基)甲基-3-胺基丙烷磺酸鈉(TAPS)；甘胺酸；及二乙醇胺(DEA)。

在一些情形下，胺基酸緩衝劑包括牛磺酸、天冬胺酸及其鹽(例如，鉀鹽等)、E-胺基己酸及諸如此類。

在一些情況下，本文所述組合物進一步包含張力調節劑。張力調節劑係引入諸如眼用組合物等製劑中以藉由在施加位點處防止滲透衝擊來降

低局部刺激之試劑。在一些情況下，寬泛地將眼用溶液維持於特定離子濃度及pD下之緩衝劑溶液及/或pD調節劑被視為張力調節劑。在一些情形下，張力調節劑包括各種鹽，例如單價陽離子之鹵化物鹽。在一些情形下，張力調節劑包括甘露醇、山梨醇、右旋糖、蔗糖、尿素及甘油。在一些情況下，適宜張力調節劑包含氯化鈉、硝酸鈉、硫酸鈉、硫酸氫鈉、氯化鉀、氯化鈣、氯化鎂、氯化鋅、乙酸鉀、乙酸鈉、碳酸氫鈉、碳酸鈉、硫代硫酸鈉、硫酸鎂、磷酸氫二鈉、磷酸二氫鈉、磷酸二氫鉀、右旋糖、甘露醇、山梨醇、右旋糖、蔗糖、尿素、丙二醇、甘油或其組合。

在一些情況下，本文所述組合物中張力調節劑之濃度介於約0.5%與約2.0%之間。在一些情況下，本文所述組合物中張力調節劑之濃度介於約0.7%與約1.8%、約0.8%與約1.5%或約1%與約1.3%之間。在一些情況下，張力調節劑之濃度係約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%。在一些情形下，百分比係重量百分比。

在一些情形下，本文所述組合物進一步包含pD調節劑。在一些實施例中，所用pD調節劑係酸或鹼。在一些實施例中，鹼係氧化物、氫氧化物、碳酸鹽、碳酸氫鹽及諸如此類。在一些情況下，氧化物係金屬氧化物，例如氧化鈣、氧化鎂及諸如此類；氫氧化物係鹼金屬及鹼土金屬之氫氧化物，例如氫氧化鈉、氫氧化鉀、氫氧化鈣及諸如此類或其氘化等效物，且碳酸鹽係碳酸鈉、碳酸氫鈉、碳酸氫鉀及諸如此類。在一些情況下，酸係礦物質酸及有機酸，例如鹽酸、硝酸、磷酸、乙酸、檸檬酸、富馬酸、蘋果酸、酒石酸及諸如此類或其氘化等效物。在一些情況下，pD調節劑包括(但不限於)乙酸鹽、碳酸氫鹽、氯化銨、檸檬酸鹽、磷酸鹽、

其醫藥上可接受之鹽及其組合或混合物。在一些實施例中，pD調節劑包含DCI及NaOD。

在一些情況下，組合物之pD介於約4與約8、約4.5與約7.8、約5與約7.5或約5.5與約7之間。在一些實施例中，組合物之pD為小於約7.5。在一些實施例中，組合物之pD為小於約7.4。在一些實施例中，組合物之pD為小於約7.3。在一些實施例中，組合物之pD為小於約7.2。在一些實施例中，組合物之pD為小於約7.1。在一些實施例中，組合物之pD為小於約7。在一些實施例中，組合物之pD為小於約6.9。在一些實施例中，組合物之pD為小於約6.8。在一些實施例中，組合物之pD為小於約6.7。在一些實施例中，組合物之pD為小於約6.6。在一些實施例中，組合物之pD為小於約6.5。在一些實施例中，組合物之pD為小於約6.4。在一些實施例中，組合物之pD為小於約6.3。在一些實施例中，組合物之pD為小於約6.2。在一些實施例中，組合物之pD為小於約6.1。在一些實施例中，組合物之pD為小於約6。在一些實施例中，組合物之pD為小於約5.9。在一些實施例中，組合物之pD為小於約5.8。在一些實施例中，組合物之pD為小於約5.7。在一些實施例中，組合物之pD為小於約5.6。在一些實施例中，組合物之pD為小於約5.5。在一些實施例中，組合物之pD為小於約5.4。在一些實施例中，組合物之pD為小於約5.3。在一些實施例中，組合物之pD為小於約5.2。在一些實施例中，組合物之pD為小於約5.1。在一些實施例中，組合物之pD為小於約5。在一些實施例中，組合物之pD為小於約4.9。在一些實施例中，組合物之pD為小於約4.8。在一些實施例中，組合物之pD為小於約4.7。在一些實施例中，組合物之pD為小於約4.6。在一些實施例中，組合物之pD為小於約4.5。在一些實施例中，組合物之pD為

小於約4.4。在一些實施例中，組合物之pD為小於約4.3。在一些實施例中，組合物之pD為小於約4.2。在一些實施例中，組合物之pD為小於約4.1。在一些實施例中，組合物之pD為小於約4。在一些實施例中，pD係在儲存條件下在延長時間段後組合物之pD。

在一些情況下，組合物之初始pD介於約4與約8、約4.5與約7.8、約5與約7.5或約5.5與約7之間。在一些實施例中，組合物之初始pD為約7.5。在一些實施例中，組合物之初始pD為約7.4。在一些實施例中，組合物之初始pD為約7.3。在一些實施例中，組合物之初始pD為約7.2。在一些實施例中，組合物之初始pD為約7.1。在一些實施例中，組合物之初始pD為約7。在一些實施例中，組合物之初始pD為約6.9。在一些實施例中，組合物之初始pD為約6.8。在一些實施例中，組合物之初始pD為約6.7。在一些實施例中，組合物之初始pD為約6.6。在一些實施例中，組合物之初始pD為約6.5。在一些實施例中，組合物之初始pD為約6.4。在一些實施例中，組合物之初始pD為約6.3。在一些實施例中，組合物之初始pD為約6.2。在一些實施例中，組合物之初始pD為約6.1。在一些實施例中，組合物之初始pD為約6。在一些實施例中，組合物之初始pD為約5.9。在一些實施例中，組合物之初始pD為約5.8。在一些實施例中，組合物之初始pD為約5.7。在一些實施例中，組合物之初始pD為約5.6。在一些實施例中，組合物之初始pD為約5.5。在一些實施例中，組合物之初始pD為約5.4。在一些實施例中，組合物之初始pD為約5.3。在一些實施例中，組合物之初始pD為約5.2。在一些實施例中，組合物之初始pD為約5.1。在一些實施例中，組合物之初始pD為約5。在一些實施例中，組合物之初始pD為約4.9。在一些實施例中，組合物之初始pD為約4.8。在一些實施例中，組合

物之初始pD為約4.7。在一些實施例中，組合物之初始pD為約4.6。在一些實施例中，組合物之初始pD為約4.5。在一些實施例中，組合物之初始pD為約4.4。在一些實施例中，組合物之初始pD為約4.3。在一些實施例中，組合物之初始pD為約4.2。在一些實施例中，組合物之初始pD為約4.1。在一些實施例中，組合物之初始pD為約4。

在一些實施例中，本文所述組合物之pD與組合物之穩定性相關。在一些實施例中，穩定組合物包含介於約4與約8、約4.5與約7.8、約5與約7.5或約5.5與約7之間之pD。在一些實施例中，穩定組合物包含小於約7.5之pD。在一些實施例中，穩定組合物包含小於約7.4之pD。在一些實施例中，穩定組合物包含小於約7.3之pD。在一些實施例中，穩定組合物包含小於約7.2之pD。在一些實施例中，穩定組合物包含小於約7.1之pD。在一些實施例中，穩定組合物包含小於約7之pD。在一些實施例中，穩定組合物包含小於約6.9之pD。在一些實施例中，穩定組合物包含小於約6.8之pD。在一些實施例中，穩定組合物包含小於約6.7之pD。在一些實施例中，穩定組合物包含小於約6.6之pD。在一些實施例中，穩定組合物包含小於約6.5之pD。在一些實施例中，穩定組合物包含小於約6.4之pD。在一些實施例中，穩定組合物包含小於約6.3之pD。在一些實施例中，穩定組合物包含小於約6.2之pD。在一些實施例中，穩定組合物包含小於約6.1之pD。在一些實施例中，穩定組合物包含小於約6之pD。在一些實施例中，穩定組合物包含小於約5.9之pD。在一些實施例中，穩定組合物包含小於約5.8之pD。在一些實施例中，穩定組合物包含小於約5.7之pD。在一些實施例中，穩定組合物包含小於約5.6之pD。在一些實施例中，穩定組合物包含小於約5.5之pD。在一些實施例中，穩定組合物包含小於約5.4

之pD。在一些實施例中，穩定組合物包含小於約5.3之pD。在一些實施例中，穩定組合物包含小於約5.2之pD。在一些實施例中，穩定組合物包含小於約5.1之pD。在一些實施例中，穩定組合物包含小於約5之pD。在一些實施例中，穩定組合物包含小於約4.9之pD。在一些實施例中，穩定組合物包含小於約4.8之pD。在一些實施例中，穩定組合物包含小於約4.7之pD。在一些實施例中，穩定組合物包含小於約4.6之pD。在一些實施例中，穩定組合物包含小於約4.5之pD。在一些實施例中，穩定組合物包含小於約4.4之pD。在一些實施例中，穩定組合物包含小於約4.3之pD。在一些實施例中，穩定組合物包含小於約4.2之pD。在一些實施例中，穩定組合物包含小於約4.1之pD。在一些實施例中，穩定組合物包含小於約4之pD。

如本文中別處所述，在一些情況下，D<sub>2</sub>O水性系統穩定毒蕈鹼拮抗劑(例如，阿托品)。在一些實施例中，此係由於與等效H<sub>2</sub>O水性系統中反應物質(例如，-OH)之濃度相比，D<sub>2</sub>O水性系統中反應物質(例如，-OD)之濃度較低。在一些情況下，D<sub>2</sub>O水性系統中反應物質(例如，-OD)之濃度較等效H<sub>2</sub>O水性系統中反應物質(例如，-OH)之濃度小約三分之一。在一些情形下，此係由於D<sub>2</sub>O較H<sub>2</sub>O低或小之解離常數。舉例而言，K<sub>a</sub>(H<sub>2</sub>O)係 $1 \times 10^{-14}$ ，而K<sub>a</sub>(D<sub>2</sub>O)係 $1 \times 10^{-15}$ 。因此，D<sub>2</sub>O係較H<sub>2</sub>O弱之酸。在一些情形下，鹼催化之水解導致自阿托品存在托品降解劑。在一些情形下，在較低濃度之引起托品降解劑形成之反應物質下，阿托品溶液在D<sub>2</sub>O水性系統中與等效H<sub>2</sub>O水性系統相比更穩定。在一些實施例中，與氘化水調配在一起之眼用組合物相對於與H<sub>2</sub>O調配在一起之眼用組合物容許更穩定之眼用組合物。

在一些實施例中，氘化水之存在改變緩衝劑之pKa。在一些實施例中，氘化水之存在容許眼用組合物模擬較低pH系統之穩定性。在一些情況下，降低眼用組合物之緩衝劑能力，藉此容許pH更快速移位。在一些情況下，與調配於H<sub>2</sub>O中之眼用組合物相比，眼用組合物在投與至眼睛中時降低之緩衝能力容許眼用組合物以較快速率達到生理pH。在一些情況下，與和H<sub>2</sub>O調配在一起之眼用組合物相比，與氘化水調配在一起之眼用組合物容許在眼睛中較低眼淚產生或較少淚反射。

在一些情況下，本文所述組合物進一步包含消毒劑。在一些情形下，消毒劑包括聚合雙胍、聚合四級銨化合物、亞氯酸鹽、二雙胍、亞氯酸鹽化合物(例如亞氯酸鉀、亞氯酸鈉、亞氯酸鈣、亞氯酸鎂或其混合物)及其組合。

在一些情況下，本文所述組合物進一步包含防腐劑。在一些情形下，防腐劑係以一定濃度添加至本文所述組合物中以防止引入至組合物中之微生物生長或破壞該微生物。在一些情況下，微生物係指細菌(例如奇異變形桿菌(*Proteus mirabilis*)、黏質沙雷氏菌(*Serratia marcesens*))、病毒(例如單純疱疹病毒、帶狀疱疹病毒)、真菌(例如來自鐮刀菌屬(*Fusarium*)之真菌)、酵母(例如白色念珠菌(*Candida albicans*))、寄生蟲(例如瘧原蟲屬(*Plasmodium spp.*)、顎口線蟲屬(*Gnathostoma spp.*))、原生動物(例如蘭伯賈第蟲(*Giardia lamblia*))、線蟲(例如蟠尾絲蟲(*Onchocercus volvulus*))、蠕蟲(例如犬惡絲蟲(*Dirofilaria immitis*))及/或阿米巴(amoeba)(例如棘阿米巴屬(*Acanthameoba*))。

在一些情況下，防腐劑之濃度介於約0.0001%與約1%、約0.001%與約0.8%、約0.004%與約0.5%、約0.008 %與約0.1%及約0.01%與約0.08%

之間。在一些情形下，防腐劑之濃度係約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%。

在一些實施例中，防腐劑選自氯化苄烷銨、西曲銨、過硼酸鈉、穩定之氧基氯複合物、SofZia (Alcon)、聚四級銨鹽-1、氯丁醇、依地酸二鈉及聚六亞甲基雙胍。

在一些實施例中，本文所述組合物儲存於塑膠容器中。在一些實施例中，塑膠容器之材料包含高密度聚乙烯(HDPE)、低密度聚乙烯(LDPE)、聚對苯二甲酸乙二酯(PET)、聚氯乙烯(PVC)、聚丙烯(PP)、聚苯乙烯(PS)、氟處理之HDPE、消費後再生樹脂(PCR)、K-樹脂(SBC)或生物塑膠。在一些實施例中，塑膠容器之材料包含LDPE。

在一些實施例中，本文所述組合物儲存於塑膠容器中。在一些實施例中，儲存於塑膠容器中之組合物之pD介於約4與約8、約4.5與約7.9或約4.9與約7.5之間。在一些實施例中，儲存於塑膠容器中之組合物之pD為小於約7.4。在一些實施例中，儲存於塑膠容器中之組合物之pD為小於約7.3。在一些實施例中，儲存於塑膠容器中之組合物之pD為小於約7.2。在一些實施例中，儲存於塑膠容器中之組合物之pD為小於約7.1。在一些實施例中，儲存於塑膠容器中之組合物之pD為小於約7。在一些實施例中，儲存於塑膠容器中之組合物之pD為小於約6.9。在一些實施例中，儲存於塑膠容器中之組合物之pD為小於約6.8。在一些實施例中，儲存於塑膠容器中之組合物之pD為小於約6.7。在一些實施例中，儲存於塑膠容器中之

組合物之pD為小於約6.6。在一些實施例中，儲存於塑膠容器中之組合物之pD為小於約6.5。在一些實施例中，儲存於塑膠容器中之組合物之pD為小於約6.4。在一些實施例中，儲存於塑膠容器中之組合物之pD為小於約6.3。在一些實施例中，儲存於塑膠容器中之組合物之pD為小於約6.2。在一些實施例中，儲存於塑膠容器中之組合物之pD為小於約6.1。在一些實施例中，儲存於塑膠容器中之組合物之pD為小於約6。在一些實施例中，儲存於塑膠容器中之組合物之pD為小於約5.9。在一些實施例中，儲存於塑膠容器中之組合物之pD為小於約5.8。在一些實施例中，儲存於塑膠容器中之組合物之pD為小於約5.7。在一些實施例中，儲存於塑膠容器中之組合物之pD為小於約5.6。在一些實施例中，儲存於塑膠容器中之組合物之pD為小於約5.5。在一些實施例中，儲存於塑膠容器中之組合物之pD為小於約5.4。在一些實施例中，儲存於塑膠容器中之組合物之pD為小於約5.3。在一些實施例中，儲存於塑膠容器中之組合物之pD為小於約5.2。在一些實施例中，儲存於塑膠容器中之組合物之pD為小於約5.1。在一些實施例中，儲存於塑膠容器中之組合物之pD為小於約5。在一些實施例中，儲存於塑膠容器中之組合物之pD為小於約4.9。在一些實施例中，儲存於塑膠容器中之組合物之pD為小於約4.8。在一些實施例中，儲存於塑膠容器中之組合物之pD為小於約4.7。在一些實施例中，儲存於塑膠容器中之組合物之pD為小於約4.6。在一些實施例中，儲存於塑膠容器中之組合物之pD為小於約4.5。在一些實施例中，儲存於塑膠容器中之組合物之pD為小於約4.4。在一些實施例中，儲存於塑膠容器中之組合物之pD為小於約4.3。在一些實施例中，儲存於塑膠容器中之組合物之pD為小於約4.2。在一些實施例中，儲存於塑膠容器中之組合物之pD為小於約4.1。在一些實

施例中，儲存於塑膠容器中之組合物之pD為小於約4。

在一些實施例中，在儲存條件下在延長時間段後，儲存於塑膠容器中之組合物具有至少80%之功效。在一些實施例中，在儲存條件下在延長時間段後，儲存於塑膠容器中之組合物具有至少85%之功效。在一些實施例中，在儲存條件下在延長時間段後，儲存於塑膠容器中之組合物具有至少90%之功效。在一些實施例中，在儲存條件下在延長時間段後，儲存於塑膠容器中之組合物具有至少93%之功效。在一些實施例中，在儲存條件下在延長時間段後，儲存於塑膠容器中之組合物具有至少95%之功效。在一些實施例中，在儲存條件下在延長時間段後，儲存於塑膠容器中之組合物具有至少97%之功效。在一些實施例中，在儲存條件下在延長時間段後，儲存於塑膠容器中之組合物具有至少98%之功效。在一些實施例中，在儲存條件下在延長時間段後，儲存於塑膠容器中之組合物具有至少99%之功效。在一些情況下，儲存條件包含約25°C、約40°C或約60°C之溫度。在一些情況下，延長時間段係至少1週、至少2週、至少3週、至少1個月、至少2個月、至少3個月、至少4個月、至少5個月、至少6個月、至少8個月、至少10個月、至少12個月、至少18個月或至少24個月。

在一些實施例中，儲存於塑膠容器中之組合物於約25°C、約40°C或約60°C之溫度下具有至少80%之功效。在一些實施例中，儲存於塑膠容器中之組合物於約25°C、約40°C或約60°C之溫度下具有至少85%之功效。在一些實施例中，儲存於塑膠容器中之組合物於約25°C、約40°C或約60°C之溫度下具有至少90%之功效。在一些實施例中，儲存於塑膠容器中之組合物於約25°C、約40°C或約60°C之溫度下具有至少93%之功效。在一些實施例中，儲存於塑膠容器中之組合物於約25°C、約40°C或約60°C之溫度

下具有至少95%之功效。在一些實施例中，儲存於塑膠容器中之組合物於約25°C、約40°C或約60°C之溫度下具有至少97%之功效。在一些實施例中，儲存於塑膠容器中之組合物於約25°C、約40°C或約60°C之溫度下具有至少98%之功效。在一些實施例中，儲存於塑膠容器中之組合物於約25°C、約40°C或約60°C之溫度下具有至少99%之功效。

在一些實施例中，儲存於塑膠容器中之組合物具有至少80%之功效達至少1週、至少2週、至少3週、至少1個月、至少2個月、至少3個月、至少4個月、至少5個月、至少6個月、至少8個月、至少10個月、至少12個月、至少18個月或至少24個月之時段。在一些實施例中，儲存於塑膠容器中之組合物具有至少85%之功效達至少1週、至少2週、至少3週、至少1個月、至少2個月、至少3個月、至少4個月、至少5個月、至少6個月、至少8個月、至少10個月、至少12個月、至少18個月或至少24個月之時段。在一些實施例中，儲存於塑膠容器中之組合物具有至少90%之功效達至少1週、至少2週、至少3週、至少1個月、至少2個月、至少3個月、至少4個月、至少5個月、至少6個月、至少8個月、至少10個月、至少12個月、至少18個月或至少24個月之時段。在一些實施例中，儲存於塑膠容器中之組合物具有至少93%之功效達至少1週、至少2週、至少3週、至少1個月、至少2個月、至少3個月、至少4個月、至少5個月、至少6個月、至少8個月、至少10個月、至少12個月、至少18個月或至少24個月之時段。在一些實施例中，儲存於塑膠容器中之組合物具有至少95%之功效達至少1週、至少2週、至少3週、至少1個月、至少2個月、至少3個月、至少4個月、至少5個月、至少6個月、至少8個月、至少10個月、至少12個月、至少18個月或至少24個月之時段。在一些實施例中，儲存於塑膠

容器中之組合物具有至少97%之功效達至少1週、至少2週、至少3週、至少1個月、至少2個月、至少3個月、至少4個月、至少5個月、至少6個月、至少8個月、至少10個月、至少12個月、至少18個月或至少24個月之時段。在一些實施例中，儲存於塑膠容器中之組合物具有至少98%之功效達至少1週、至少2週、至少3週、至少1個月、至少2個月、至少3個月、至少4個月、至少5個月、至少6個月、至少8個月、至少10個月、至少12個月、至少18個月或至少24個月之時段。在一些實施例中，儲存於塑膠容器中之組合物具有至少99%之功效達至少1週、至少2週、至少3週、至少1個月、至少2個月、至少3個月、至少4個月、至少5個月、至少6個月、至少8個月、至少10個月、至少12個月、至少18個月或至少24個月之時段。

在一些實施例中，在儲存條件下在延長時間段後，基於眼用劑之濃度，儲存於塑膠容器中之組合物包含小於20%之主要降解劑。在一些實施例中，在儲存條件下在延長時間段後，基於眼用劑之濃度，儲存於塑膠容器中之組合物包含小於15%之主要降解劑。在一些實施例中，在儲存條件下在延長時間段後，基於眼用劑之濃度，儲存於塑膠容器中之組合物包含小於10%之主要降解劑。在一些實施例中，在儲存條件下在延長時間段後，基於眼用劑之濃度，儲存於塑膠容器中之組合物包含小於5%之主要降解劑。

在一些實施例中，在儲存條件下在延長時間段後，基於眼用劑之濃度，儲存於塑膠容器中之組合物包含小於2.5%之主要降解劑至小於0.1%之主要降解劑。在一些實施例中，在儲存條件下在延長時間段後，基於眼用劑之濃度，儲存於塑膠容器中之組合物包含小於2.5%之主要降解劑。

在一些實施例中，在儲存條件下在延長時間段後，基於眼用劑之濃度，儲存於塑膠容器中之組合物包含小於2.0%之主要降解劑。在一些實施例中，在儲存條件下在延長時間段後，基於眼用劑之濃度，儲存於塑膠容器中之組合物包含小於1.5%之主要降解劑。在一些實施例中，在儲存條件下在延長時間段後，基於眼用劑之濃度，儲存於塑膠容器中之組合物包含小於1.0%之主要降解劑。在一些實施例中，在儲存條件下在延長時間段後，基於眼用劑之濃度，儲存於塑膠容器中之組合物包含小於0.5%之主要降解劑。在一些實施例中，在儲存條件下在延長時間段後，基於眼用劑之濃度，儲存於塑膠容器中之組合物包含小於0.4%之主要降解劑。在一些實施例中，在儲存條件下在延長時間段後，基於眼用劑之濃度，儲存於塑膠容器中之組合物包含小於0.3%之主要降解劑。在一些實施例中，在儲存條件下在延長時間段後，基於眼用劑之濃度，儲存於塑膠容器中之組合物包含小於0.2%之主要降解劑。在一些實施例中，在儲存條件下在延長時間段後，基於眼用劑之濃度，儲存於塑膠容器中之組合物包含小於0.1%之主要降解劑。在一些情況下，儲存條件包含約25°C、約40°C或約60°C之溫度。在一些情況下，延長時間段係至少1週、至少2週、至少3週、至少1個月、至少2個月、至少3個月、至少4個月、至少5個月、至少6個月、至少8個月、至少10個月、至少12個月、至少18個月或至少24個月。

在一些實施例中，基於眼用劑之濃度，儲存於塑膠容器中之組合物於約25°C、約40°C或約60°C之溫度下包含小於20%之主要降解劑。在一些實施例中，基於眼用劑之濃度，儲存於塑膠容器中之組合物於約25°C、約40°C或約60°C之溫度下包含小於15%之主要降解劑。在一些實施例中，基

於眼用劑之濃度，儲存於塑膠容器中之組合物於約25°C、約40°C或約60°C之溫度下包含小於10%之主要降解劑。在一些實施例中，基於眼用劑之濃度，儲存於塑膠容器中之組合物於約25°C、約40°C或約60°C之溫度下包含小於5%之主要降解劑。

在一些實施例中，基於眼用劑之濃度，儲存於塑膠容器中之組合物於約25°C、約40°C或約60°C之溫度下包含小於2.5%之主要降解劑至小於0.1%之主要降解劑。在一些實施例中，基於眼用劑之濃度，儲存於塑膠容器中之組合物於約25°C、約40°C或約60°C之溫度下包含小於2.5%之主要降解劑。在一些實施例中，基於眼用劑之濃度，儲存於塑膠容器中之組合物於約25°C、約40°C或約60°C之溫度下包含小於2.0%之主要降解劑。在一些實施例中，基於眼用劑之濃度，儲存於塑膠容器中之組合物於約25°C、約40°C或約60°C之溫度下包含小於1.5%之主要降解劑。在一些實施例中，基於眼用劑之濃度，儲存於塑膠容器中之組合物於約25°C、約40°C或約60°C之溫度下包含小於1.0%之主要降解劑。在一些實施例中，基於眼用劑之濃度，儲存於塑膠容器中之組合物於約25°C、約40°C或約60°C之溫度下包含小於0.5%之主要降解劑。在一些實施例中，基於眼用劑之濃度，儲存於塑膠容器中之組合物於約25°C、約40°C或約60°C之溫度下包含小於0.4%之主要降解劑。在一些實施例中，基於眼用劑之濃度，儲存於塑膠容器中之組合物於約25°C、約40°C或約60°C之溫度下包含小於0.3%之主要降解劑。在一些實施例中，基於眼用劑之濃度，儲存於塑膠容器中之組合物於約25°C、約40°C或約60°C之溫度下包含小於0.2%之主要降解劑。在一些實施例中，基於眼用劑之濃度，儲存於塑膠容器中之組合物於約25°C、約40°C或約60°C之溫度下包含小於0.1%之主要降解

劑。

在一些實施例中，基於眼用劑之濃度，儲存於塑膠容器中之組合物包含小於20%之主要降解劑達至少1週、至少2週、至少3週、至少1個月、至少2個月、至少3個月、至少4個月、至少5個月、至少6個月、至少8個月、至少10個月、至少12個月、至少18個月或至少24個月之時段。在一些實施例中，基於眼用劑之濃度，儲存於塑膠容器中之組合物包含小於15%之主要降解劑達至少1週、至少2週、至少3週、至少1個月、至少2個月、至少3個月、至少4個月、至少5個月、至少6個月、至少8個月、至少10個月、至少12個月、至少18個月或至少24個月之時段。在一些實施例中，基於眼用劑之濃度，儲存於塑膠容器中之組合物包含小於10%之主要降解劑達至少1週、至少2週、至少3週、至少1個月、至少2個月、至少3個月、至少4個月、至少5個月、至少6個月、至少8個月、至少10個月、至少12個月、至少18個月或至少24個月之時段。在一些實施例中，基於眼用劑之濃度，儲存於塑膠容器中之組合物包含小於5%之主要降解劑達至少1週、至少2週、至少3週、至少1個月、至少2個月、至少3個月、至少4個月、至少5個月、至少6個月、至少8個月、至少10個月、至少12個月、至少18個月或至少24個月之時段。

在一些實施例中，基於眼用劑之濃度，儲存於塑膠容器中之組合物包含小於2.5%之主要降解劑至小於0.1%之主要降解劑達至少1週、至少2週、至少3週、至少1個月、至少2個月、至少3個月、至少4個月、至少5個月、至少6個月、至少8個月、至少10個月、至少12個月、至少18個月或至少24個月之時段。在一些實施例中，基於眼用劑之濃度，儲存於塑膠容器中之組合物包含小於2.5%之主要降解劑達至少1週、至少2週、至少3

週、至少1個月、至少2個月、至少3個月、至少4個月、至少5個月、至少6個月、至少8個月、至少10個月、至少12個月、至少18個月或至少24個月之時段。在一些實施例中，基於眼用劑之濃度，儲存於塑膠容器中之組合物包含小於2.0%之主要降解劑達至少1週、至少2週、至少3週、至少1個月、至少2個月、至少3個月、至少4個月、至少5個月、至少6個月、至少8個月、至少10個月、至少12個月、至少18個月或至少24個月之時段。在一些實施例中，基於眼用劑之濃度，儲存於塑膠容器中之組合物包含小於1.5%之主要降解劑達至少1週、至少2週、至少3週、至少1個月、至少2個月、至少3個月、至少4個月、至少5個月、至少6個月、至少8個月、至少10個月、至少12個月、至少18個月或至少24個月之時段。在一些實施例中，基於眼用劑之濃度，儲存於塑膠容器中之組合物包含小於1.0%之主要降解劑達至少1週、至少2週、至少3週、至少1個月、至少2個月、至少3個月、至少4個月、至少5個月、至少6個月、至少8個月、至少10個月、至少12個月、至少18個月或至少24個月之時段。在一些實施例中，基於眼用劑之濃度，儲存於塑膠容器中之組合物包含小於0.5%之主要降解劑達至少1週、至少2週、至少3週、至少1個月、至少2個月、至少3個月、至少4個月、至少5個月、至少6個月、至少8個月、至少10個月、至少12個月、至少18個月或至少24個月之時段。在一些實施例中，基於眼用劑之濃度，儲存於塑膠容器中之組合物包含小於0.4%之主要降解劑達至少1週、至少2週、至少3週、至少1個月、至少2個月、至少3個月、至少4個月、至少5個月、至少6個月、至少8個月、至少10個月、至少12個月、至少18個月或至少24個月之時段。在一些實施例中，基於眼用劑之濃度，儲存於塑膠容器中之組合物包含小於0.3%之主要降解劑達至少1

週、至少2週、至少3週、至少1個月、至少2個月、至少3個月、至少4個月、至少5個月、至少6個月、至少8個月、至少10個月、至少12個月、至少18個月或至少24個月之時段。在一些實施例中，基於眼用劑之濃度，儲存於塑膠容器中之組合物包含小於0.2%之主要降解劑達至少1週、至少2週、至少3週、至少1個月、至少2個月、至少3個月、至少4個月、至少5個月、至少6個月、至少8個月、至少10個月、至少12個月、至少18個月或至少24個月之時段。在一些實施例中，基於眼用劑之濃度，儲存於塑膠容器中之組合物包含小於0.1%之主要降解劑達至少1週、至少2週、至少3週、至少1個月、至少2個月、至少3個月、至少4個月、至少5個月、至少6個月、至少8個月、至少10個月、至少12個月、至少18個月或至少24個月之時段。

在一些實施例中，本文所述組合物儲存於玻璃容器中。在一些實施例中，玻璃容器係玻璃小瓶，例如I型、II型或III型玻璃小瓶。在一些實施例中，玻璃容器係I型玻璃小瓶。在一些實施例中，I型玻璃小瓶係硼矽酸玻璃小瓶。

在一些實施例中，儲存於玻璃容器中之組合物之pD高於約7。在一些實施例中，儲存於玻璃容器中之組合物之pD高於約7.5。在一些實施例中，儲存於玻璃容器中之組合物之pD高於約8。在一些實施例中，儲存於玻璃容器中之組合物之pD高於約8.5。在一些實施例中，儲存於玻璃容器中之組合物之pD高於約9。

在一些實施例中，儲存於玻璃容器中之組合物於約25°C、約40°C或約60°C之溫度具有小於60%之功效。在一些實施例中，儲存於玻璃容器中之組合物具有小於60%之功效至少1週、至少2週、至少3週、至少1個月、

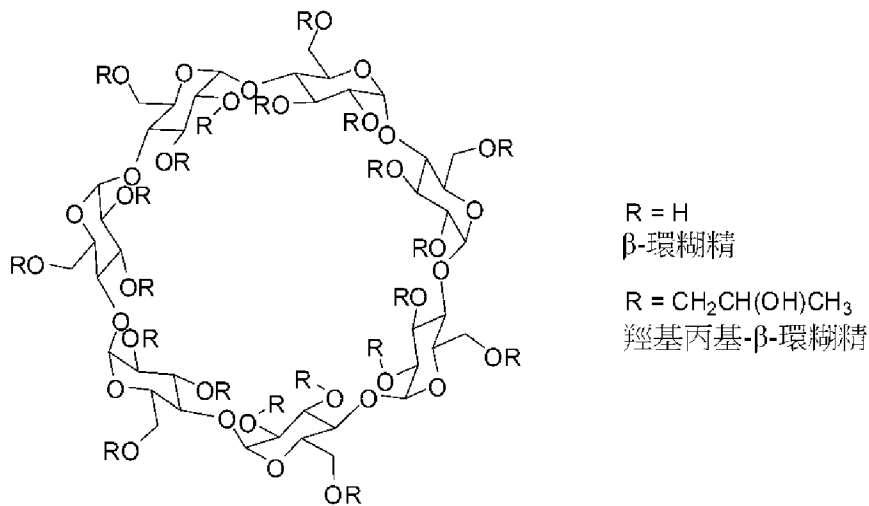
至少2個月、至少3個月、至少4個月、至少5個月、至少6個月、至少8個月、至少10個月、至少12個月、至少18個月或至少24個月之時段。

在一些實施例中，儲存於玻璃容器中之組合物較儲存於塑膠容器中之組合物不穩定。

在一些實施例中，在黑暗中儲存組合物。在一些情況下，在光存在下儲存組合物。在一些情況下，光係室內光、室光或太陽光。在一些情況下，組合物在光存在下儲存時穩定。

在一些實施例中，本文所述組合物調配為水溶液。在一些實施例中，水溶液係穩定水溶液。在一些情況下，水溶液儲存於上述塑膠容器中。在一些情況下，水溶液並不儲存於玻璃容器中。在一些情況下，在黑暗中儲存水溶液。在一些情況下，在光存在下儲存水溶液。在一些情況下，水溶液在光存在下穩定。

在一個特定實施例中，眼科上可接受之調配物選擇性地包含環糊精。環糊精係含有6、7或8個吡喃葡萄糖單元之環狀寡糖，分別稱作 $\alpha$ -環糊精、 $\beta$ -環糊精或 $\gamma$ -環糊精。環糊精具有增強水溶性之親水外部及形成腔之疏水內部。在水性環境中，其他分子之疏水部分通常進入環糊精之疏水腔形成包涵化合物。另外，環糊精亦能夠與不在疏水腔內部之分子進行其他類型之非鍵結相互作用。環糊精之每一吡喃葡萄糖單元具有三個游離羥基，或 $\alpha$ -環糊精上具有18個羥基、 $\beta$ -環糊精上具有21個羥基，及 $\gamma$ -環糊精上具有24個羥基。在一些實施例中，一或多個羥基與許多試劑之任一者反應形成眾多環糊精衍生物，包括羥基丙基醚、磺酸酯及磺基烷基醚。下文顯示 $\beta$ -環糊精及羥基丙基- $\beta$ -環糊精(HP $\beta$ CD)之結構。



在一些實施例中，環糊精於本文所述醫藥組合物中之使用改良藥物之溶解性。包涵化合物參與增強溶解性之許多情形；然而，環糊精與不溶性化合物之間之其他相互作用亦改良溶解性。羥基丙基- $\beta$ -環糊精 (HP $\beta$ CD) 係以無熱原產品有市售。其係容易溶解於水中之不吸濕性白色粉末。HP $\beta$ CD 熱穩定且於中性 pH 下不降解。因此，環糊精改良治療劑於組合物或調配物中之溶解性。因此，在一些實施例中，包括環糊精以增加眼科上可接受之眼用劑在本文所述調配物內之溶解性。在其他實施例中，環糊精另外在本文所述調配物內用作控制釋放賦形劑。

僅舉例而言，使用之環糊精衍生物包括  $\alpha$ -環糊精、 $\beta$ -環糊精、 $\gamma$ -環糊精、羥基乙基- $\beta$ -環糊精、羥基丙基- $\gamma$ -環糊精、硫酸化  $\beta$ -環糊精、硫酸化  $\alpha$ -環糊精、磺丁基醚  $\beta$ -環糊精。

用於本文揭示之組合物及方法中之環糊精之濃度根據生理化學性質、藥物動力學性質、副作用或不良事件、調配物考慮因素或與治療眼用劑或其鹽或前藥或與組合物中之其他賦形劑之性質相關之其他因素變化。因此，在某些情形下，根據本文揭示之組合物及方法使用之環糊精之濃度或量將根據需要變化。在使用時，在本文所述調配物中之任一者中增加眼用劑之溶解性及/或起控制釋放賦形劑功能所需之環糊精之量係使用本文

所述原理、實例及教示來選擇。

可用於本文揭示之眼科上可接受之調配物中之其他穩定劑包括(例如)脂肪酸、脂肪醇、醇、長鏈脂肪酸酯、長鏈醚、脂肪酸之親水衍生物、聚乙烯吡咯啉酮、聚乙烯基醚、聚乙烯醇、烴、疏水聚合物、水份吸收聚合物及其組合。在一些實施例中，亦使用穩定劑之醯胺類似物。在其他實施例中，所選穩定劑改變調配物之疏水性，改良調配物中之各種組份之混合，控制配方中之水份含量，或控制相之移動相。

在其他實施例中，穩定劑係以足以抑制眼用劑降解之量存在。該等穩定劑之實例包括(但不限於)：甘油、甲硫胺酸、單硫基甘油、EDTA、抗壞血酸、聚山梨醇酯80、聚山梨醇酯20、精胺酸、肝素、硫酸聚葡萄糖、環糊精、多硫酸戊聚糖及其他類肝素、二價陽離子(例如鎂及鋅)或其組合。

眼科上可接受之調配物之其他有用穩定劑包括一或多種抗聚集添加劑以藉由降低蛋白質聚集比率增強眼用調配物之穩定性。所選抗聚集添加劑取決於眼用劑(例如毒蕈鹼拮抗劑(例如阿托品或其醫藥上可接受之鹽))暴露之病況之性質。舉例而言，經歷攪動及熱應力之某些調配物需要與經歷凍乾及重構之調配物不同之抗聚集添加劑。有用之抗聚集添加劑包括(僅舉例而言)尿素、胍氯化物、簡單胺基酸(例如甘胺酸或精胺酸)、糖、多元醇、聚山梨醇酯、聚合物(例如聚乙二醇及聚葡萄糖)、烷基糖(例如烷基糖苷)及表面活性劑。

若需要，其他有用調配物視情況包括一或多種眼科上可接受之抗氧化劑以增強化學穩定性。適宜抗氧化劑包括(僅舉例而言)抗壞血酸、甲硫胺酸、硫代硫酸鈉及偏亞硫酸氫鈉。在一個實施例中，抗氧化劑選自金屬

螯合劑、含有硫醇之化合物及其他一般穩定劑。

又一些有用組合物包括一或多種眼科上可接受之表面活性劑以增強物理穩定性或用於其他目的。適宜非離子型表面活性劑包括(但不限於)聚氧乙烯脂肪酸甘油酯及植物油，例如，聚氧乙烯(60)氫化蓖麻油；及聚氧乙烯烷基醚及烷基苯基醚，例如，辛苯昔醇10、辛苯昔醇40。

在一些實施例中，本文所述眼科上可接受之醫藥調配物在儲存條件(例如室溫)下在至少約1天、至少約2天、至少約3天、至少約4天、至少約5天、至少約6天、至少約1週、至少約2週、至少約3週、至少約4週、至少約5週、至少約6週、至少約7週、至少約8週、至少約3個月、至少約4個月、至少約5個月或至少約6個月中之任一者之時段內關於化合物降解(例如小於30%降解、小於25%降解、小於20%降解、小於15%降解、小於10%降解、小於8%降解、小於5%降解、小於3%降解、小於2%降解或小於5%降解)穩定。在其他實施例中，本文所述調配物在至少約1週之時段內關於化合物降解穩定。本文亦闡述在至少約1個月之時段內關於化合物降解穩定之調配物。

在其他實施例中，其他表面活性劑(共表面活性劑)及/或緩衝劑與本文先前所述醫藥上可接受之媒劑中之一或多者組合，以使表面活性劑及/或緩衝劑維持產物於用於穩定性之最佳pD下。適宜共表面活性劑包括(但不限於)：a) 天然及合成親脂性試劑，例如磷脂、膽固醇及膽固醇脂肪酸酯及其衍生物；b) 非離子型表面活性劑，其包括(例如)聚氧乙烯脂肪醇酯、山梨醇酐脂肪酸酯(Span)、聚氧乙烯山梨醇酐脂肪酸酯(例如，聚氧乙烯(20)山梨醇酐單油酸酯(Tween 80)、聚氧乙烯(20)山梨醇酐單硬脂酸酯(Tween 60)、聚氧乙烯(20)去水山梨醇單月桂酸酯(Tween 20)及其他

Tween、山梨醇酐酯、甘油酯(例如Myrj及三乙酸甘油(三乙酸甘油酯))、聚乙二醇、十六烷醇、鯨蠟硬脂醇、十八烷醇、聚山梨醇酯80、泊洛沙姆(poloxamer)、保麗視明(poloxamine)、聚氧乙烯蓖麻油衍生物(例如，Cremophor® RH40、Cremphor A25、Cremphor A20、Cremophor® EL)及其他Cremophor、磺基琥珀酸酯、硫酸烷基酯(SLS)；PEG甘油基脂肪酸酯，例如PEG-8甘油基辛酸酯/癸酸酯(Labrasol)、PEG-4甘油基辛酸酯/癸酸酯(Labrafac Hydro WL 1219)、PEG-32甘油基月桂酸酯(Gelucire 444/14)、PEG-6甘油基單油酸酯(Labrafil M 1944 CS)、PEG-6甘油基亞油酸酯(Labrafil M 2125 CS)；丙二醇單-及二-脂肪酸酯，例如丙二醇月桂酸酯、丙二醇辛酸酯/癸酸酯；Brij® 700、抗壞血酸基-6-棕櫚酸酯、硬脂胺、月桂基硫酸鈉、聚氧乙烯甘油三蓖麻酸酯及其任一組合或混合物；c) 陰離子型表面活性劑，包括(但不限於)羧基甲基纖維素鈣、羧基甲基纖維素鈉、磺基琥珀酸鈉、二辛基、藻酸鈉、硫酸烷基聚氧乙烯、月桂基硫酸鈉、硬脂酸三乙醇胺、月桂酸鉀、膽酸鹽及其任一組合或混合物；及d) 陽離子型表面活性劑，例如十六烷基三甲基溴化銨及月桂基二甲基苄基-氯化銨。

在又一實施例中，在一或多種共表面活性劑用於本發明之眼科上可接受之調配物中時，其與(例如)醫藥上可接受之媒劑組合且係以(例如)約0.1%至約20%、約0.5%至約10%範圍內之量存於最終調配物中。

在一個實施例中，表面活性劑之HLB值為0至20。在其他實施例中，表面活性劑之HLB值為0至3、4至6、7至9、8至18、13至15、10至18。

## **pD**

在一些實施例中，將本文所述組合物之pD調節(例如，藉由使用緩衝

劑及/或pD調節劑)至約4至約8、約4.5至約7.5或約5至約7之眼科上相容之pD範圍。在一些實施例中，眼用組合物之pD為約5.0至約7.0。在一些實施例中，眼用組合物之pD為約5.5至約7.0。在一些實施例中，眼用組合物之pD為約6.0至約7.0。

在一些實施例中，有用調配物包括一或多種pD調節劑或緩衝劑。適宜pD調節劑或緩衝劑包括(但不限於)乙酸鹽、碳酸氫鹽、氯化銨、檸檬酸鹽、磷酸鹽；乙酸鹽、碳酸氫鹽、氯化銨、檸檬酸鹽、磷酸鹽之氘化形式；其醫藥上可接受之鹽及其組合或混合物。在一些實施例中，pD調節劑或緩衝劑包括氘化鹽酸(DCl)、氘化氫氧化鈉(NaOD)、氘化乙酸(CD<sub>3</sub>COOD)或氘化檸檬酸(C<sub>6</sub>D<sub>8</sub>O<sub>7</sub>)。

在一個實施例中，在一或多種緩衝劑用於本發明之調配物中時，其與(例如)醫藥上可接受之媒劑組合且係以(例如)約約0.1%至約20%、約0.5%至約10%範圍內之量存於最終調配物中。在本發明之某些實施例中，包括於凝膠調配物中之緩衝劑之量係使得凝膠調配物之pD不干擾身體天然緩衝系統之量。

在一個實施例中，亦使用稀釋劑以穩定化合物，此乃因其提供更穩定之環境。在一些情況下，業內利用溶於緩衝溶液中之鹽(其亦可控制或維持pD)作為稀釋劑，包括但不限於磷酸鹽緩衝鹽水溶液。

在一些實施例中，pD係根據Glasoe等人，「Use of glass electrodes to measure acidities in deuterium oxide,」 J. Physical Chem. 64(1): 188-190 (1960)中揭示之式計算。在一些實施例中，pD計算為 $pD = pH^* + 0.4$ ，其中pH\*係調配於包含氘化水(例如，D<sub>2</sub>O)之溶液中之眼用組合物之量測或觀察pH。

在一些實施例中，本文所述眼用水溶液、凝膠或軟膏組合物之pD介於約4與約8之間、介於約4.5與約8之間、介於約4.9與約7.9之間、介於約5.4與約7.9之間、介於約5.9與約7.9之間、介於約6.4與約7.9之間或介於約7.4與約7.9之間。在一些實施例中，本文所述眼用水溶液、凝膠或軟膏組合物之pD介於約4.5-7.5之間、介於約5.0與約7.5之間、介於約5.5與約7.5之間、介於約6.0與約7.5之間或介於約7.0與約7.5之間。在一些實施例中，本文所述眼用水溶液、凝膠或軟膏組合物之pD介於約4.5-7.0之間、介於約5.0與約7.0之間、介於約5.5與約7.0之間、介於約6.0與約7.0之間或介於約6.5與約7.0之間。在一些實施例中，本文所述眼用水溶液、凝膠或軟膏組合物之pD介於約4.9-7.4之間、介於約5.4與約7.4之間、介於約5.9與約7.4之間、介於約6.4與約7.4之間或介於約6.9與約7.4之間。在一些實施例中，本文所述眼用水溶液、凝膠或軟膏組合物之pD介於約4.5-6.5之間、介於約5.0與約6.5之間、介於約5.5與約6.5之間或介於約6.0與約6.5之間。在一些實施例中，本文所述眼用水溶液、凝膠或軟膏組合物之pD介於約4.9-6.9之間、介於約5.4與約6.9之間、介於約5.9與約6.9之間或介於約6.4與約6.9之間。在一些實施例中，本文所述眼用水溶液、凝膠或軟膏組合物之pD介於約4.5-6.0之間、介於約5.0與約6.0之間或介於約5.5與約6.0之間。在一些實施例中，本文所述眼用水溶液、凝膠或軟膏組合物之pD介於約4.9-6.4之間、介於約5.4與約6.4之間或介於約5.9與約6.4之間。在一些實施例中，本文所述眼用水溶液、凝膠或軟膏組合物之pD介於約4.5-5.5之間或介於約5.0與約5.5之間。在一些實施例中，本文所述眼用水溶液、凝膠或軟膏組合物之pD介於約4.9-5.9之間或介於約5.4與約5.9之間。在一些實施例中，本文所述眼用水溶液、凝膠或軟膏組合物之

pD介於約4.5-5.0之間。在一些實施例中，本文所述眼用水溶液、凝膠或軟膏組合物之pD介於約4.9-5.4之間。

在一些實施例中，眼用組合物係眼用水性組合物。在一些情況下，眼用水性組合物之pD介於約4與約8、約4.5與約7.8、約5與約7.5或約5.5與約7之間。在一些實施例中，眼用水性組合物之pD為約7.5。在一些實施例中，眼用水性組合物之pD為約7.4。在一些實施例中，眼用水性組合物之pD為約7.3。在一些實施例中，眼用水性組合物之pD為約7.2。在一些實施例中，眼用水性組合物之pD為約7.1。在一些實施例中，眼用水性組合物之pD為約7。在一些實施例中，眼用水性組合物之pD為約6.9。在一些實施例中，眼用水性組合物之pD為約6.8。在一些實施例中，眼用水性組合物之pD為約6.7。在一些實施例中，眼用水性組合物之pD為約6.6。在一些實施例中，眼用水性組合物之pD為約6.5。在一些實施例中，眼用水性組合物之pD為約6.4。在一些實施例中，眼用水性組合物之pD為約6.3。在一些實施例中，眼用水性組合物之pD為約6.2。在一些實施例中，眼用水性組合物之pD為約6.1。在一些實施例中，眼用水性組合物之pD為約6。在一些實施例中，眼用水性組合物之pD為約5.9。在一些實施例中，眼用水性組合物之pD為約5.8。在一些實施例中，眼用水性組合物之pD為約5.7。在一些實施例中，眼用水性組合物之pD為約5.6。在一些實施例中，眼用水性組合物之pD為約5.5。在一些實施例中，眼用水性組合物之pD為約5.4。在一些實施例中，眼用水性組合物之pD為約5.3。在一些實施例中，眼用水性組合物之pD為約5.2。在一些實施例中，眼用水性組合物之pD為約5.1。在一些實施例中，眼用水性組合物之pD為約5。在一些實施例中，眼用水性組合物之pD為約4.9。在一些實施例中，眼用

水性組合物之pD為約4.8。在一些實施例中，眼用水性組合物之pD為約4.7。在一些實施例中，眼用水性組合物之pD為約4.6。在一些實施例中，眼用水性組合物之pD為約4.5。在一些實施例中，眼用水性組合物之pD為約4.4。在一些實施例中，眼用水性組合物之pD為約4.3。在一些實施例中，眼用水性組合物之pD為約4.2。在一些實施例中，眼用水性組合物之pD為約4.1。在一些實施例中，眼用水性組合物之pD為約4。在一些實施例中，pD係眼用水性組合物之初始pD。在一些實施例中，pD係在儲存條件下在延長時間段後眼用水性組合物之pD。

在一些情況下，眼用水性組合物之初始pD介於約4與約8、約4.5與約7.8、約5與約7.5或約5.5與約7之間。在一些實施例中，眼用水性組合物之初始pD為約7.5。在一些實施例中，眼用水性組合物之初始pD為約7.4。在一些實施例中，眼用水性組合物之初始pD為約7.3。在一些實施例中，眼用水性組合物之初始pD為約7.2。在一些實施例中，眼用水性組合物之初始pD為約7.1。在一些實施例中，眼用水性組合物之初始pD為約7。在一些實施例中，眼用水性組合物之初始pD為約6.9。在一些實施例中，眼用水性組合物之初始pD為約6.8。在一些實施例中，眼用水性組合物之初始pD為約6.7。在一些實施例中，眼用水性組合物之初始pD為約6.6。在一些實施例中，眼用水性組合物之初始pD為約6.5。在一些實施例中，眼用水性組合物之初始pD為約6.4。在一些實施例中，眼用水性組合物之初始pD為約6.3。在一些實施例中，眼用水性組合物之初始pD為約6.2。在一些實施例中，眼用水性組合物之初始pD為約6.1。在一些實施例中，眼用水性組合物之初始pD為約6。在一些實施例中，眼用水性組合物之初始pD為約5.9。在一些實施例中，眼用水性組合物之初始pD為約

5.8。在一些實施例中，眼用水性組合物之初始pD為約5.7。在一些實施例中，眼用水性組合物之初始pD為約5.6。在一些實施例中，眼用水性組合物之初始pD為約5.5。在一些實施例中，眼用水性組合物之初始pD為約5.4。在一些實施例中，眼用水性組合物之初始pD為約5.3。在一些實施例中，眼用水性組合物之初始pD為約5.2。在一些實施例中，眼用水性組合物之初始pD為約5.1。在一些實施例中，眼用水性組合物之初始pD為約5。在一些實施例中，眼用水性組合物之初始pD為約4.9。在一些實施例中，眼用水性組合物之初始pD為約4.8。在一些實施例中，眼用水性組合物之初始pD為約4.7。在一些實施例中，眼用水性組合物之初始pD為約4.6。在一些實施例中，眼用水性組合物之初始pD為約4.5。在一些實施例中，眼用水性組合物之初始pD為約4.4。在一些實施例中，眼用水性組合物之初始pD為約4.3。在一些實施例中，眼用水性組合物之初始pD為約4.2。在一些實施例中，眼用水性組合物之初始pD為約4.1。在一些實施例中，眼用水性組合物之初始pD為約4。

在一些情況下，眼用水性組合物之pD介於約4與約8、約4.5與約7.8、約5與約7.5或約5.5與約7之間。在一些實施例中，眼用水性組合物之pD為小於約7.5。在一些實施例中，眼用水性組合物之pD為小於約7.4。在一些實施例中，眼用水性組合物之pD為小於約7.3。在一些實施例中，眼用水性組合物之pD為小於約7.2。在一些實施例中，眼用水性組合物之pD為小於約7.1。在一些實施例中，眼用水性組合物之pD為小於約7。在一些實施例中，眼用水性組合物之pD為小於約6.9。在一些實施例中，眼用水性組合物之pD為小於約6.8。在一些實施例中，眼用水性組合物之pD為小於約6.7。在一些實施例中，眼用水性組合物之pD為小於約

6.6。在一些實施例中，眼用水性組合物之pD為小於約6.5。在一些實施例中，眼用水性組合物之pD為小於約6.4。在一些實施例中，眼用水性組合物之pD為小於約6.3。在一些實施例中，眼用水性組合物之pD為小於約6.2。在一些實施例中，眼用水性組合物之pD為小於約6.1。在一些實施例中，眼用水性組合物之pD為小於約6。在一些實施例中，眼用水性組合物之pD為小於約5.9。在一些實施例中，眼用水性組合物之pD為小於約5.8。在一些實施例中，眼用水性組合物之pD為小於約5.7。在一些實施例中，眼用水性組合物之pD為小於約5.6。在一些實施例中，眼用水性組合物之pD為小於約5.5。在一些實施例中，眼用水性組合物之pD為小於約5.4。在一些實施例中，眼用水性組合物之pD為小於約5.3。在一些實施例中，眼用水性組合物之pD為小於約5.2。在一些實施例中，眼用水性組合物之pD為小於約5.1。在一些實施例中，眼用水性組合物之pD為小於約5。在一些實施例中，眼用水性組合物之pD為小於約4.9。在一些實施例中，眼用水性組合物之pD為小於約4.8。在一些實施例中，眼用水性組合物之pD為小於約4.7。在一些實施例中，眼用水性組合物之pD為小於約4.6。在一些實施例中，眼用水性組合物之pD為小於約4.5。在一些實施例中，眼用水性組合物之pD為小於約4.4。在一些實施例中，眼用水性組合物之pD為小於約4.3。在一些實施例中，眼用水性組合物之pD為小於約4.2。在一些實施例中，眼用水性組合物之pD為小於約4.1。在一些實施例中，眼用水性組合物之pD為小於約4。在一些實施例中，pD係在儲存條件下在延長時間段後眼用水性組合物之pD。

在一些實施例中，本文所述眼用水性組合物之pD與眼用水性組合物之穩定性相關。在一些實施例中，穩定組合物包含介於約4與約8、約4.5

與約7.8、約5與約7.5或約5.5與約7之間之pD。在一些實施例中，穩定組合物包含小於約7.5之pD。在一些實施例中，穩定組合物包含小於約7.4之pD。在一些實施例中，穩定組合物包含小於約7.3之pD。在一些實施例中，穩定組合物包含小於約7.2之pD。在一些實施例中，穩定組合物包含小於約7.1之pD。在一些實施例中，穩定組合物包含小於約7之pD。在一些實施例中，穩定組合物包含小於約6.9之pD。在一些實施例中，穩定組合物包含小於約6.8之pD。在一些實施例中，穩定組合物包含小於約6.7之pD。在一些實施例中，穩定組合物包含小於約6.6之pD。在一些實施例中，穩定組合物包含小於約6.5之pD。在一些實施例中，穩定組合物包含小於約6.4之pD。在一些實施例中，穩定組合物包含小於約6.3之pD。在一些實施例中，穩定組合物包含小於約6.2之pD。在一些實施例中，穩定組合物包含小於約6.1之pD。在一些實施例中，穩定組合物包含小於約6之pD。在一些實施例中，穩定組合物包含小於約5.9之pD。在一些實施例中，穩定組合物包含小於約5.8之pD。在一些實施例中，穩定組合物包含小於約5.7之pD。在一些實施例中，穩定組合物包含小於約5.6之pD。在一些實施例中，穩定組合物包含小於約5.5之pD。在一些實施例中，穩定組合物包含小於約5.4之pD。在一些實施例中，穩定組合物包含小於約5.3之pD。在一些實施例中，穩定組合物包含小於約5.2之pD。在一些實施例中，穩定組合物包含小於約5.1之pD。在一些實施例中，穩定組合物包含小於約5之pD。在一些實施例中，穩定組合物包含小於約4.9之pD。在一些實施例中，穩定組合物包含小於約4.8之pD。在一些實施例中，穩定組合物包含小於約4.7之pD。在一些實施例中，穩定組合物包含小於約4.6之pD。在一些實施例中，穩定組合物包含小於約4.5之pD。在一些實施例

中，穩定組合物包含小於約4.4之pD。在一些實施例中，穩定組合物包含小於約4.3之pD。在一些實施例中，穩定組合物包含小於約4.2之pD。在一些實施例中，穩定組合物包含小於約4.1之pD。在一些實施例中，穩定組合物包含小於約4之pD。

在一些實施例中，D<sub>2</sub>O水性系統穩定毒蕈鹼拮抗劑(例如，阿托品)。在一些實施例中，此係由於與等效H<sub>2</sub>O水性系統中反應物質(例如，-OH)之濃度相比，D<sub>2</sub>O水性系統中反應物質(例如，-OD)之濃度較低。在一些情況下，D<sub>2</sub>O水性系統中反應物質(例如，-OD)之濃度較等效H<sub>2</sub>O水性系統中反應物質(例如，-OH)之濃度小約三分之一。在一些情形下，此係由於D<sub>2</sub>O較H<sub>2</sub>O低或小之解離常數。舉例而言，K<sub>a</sub>(H<sub>2</sub>O)係 $1 \times 10^{-14}$ ，而K<sub>a</sub>(D<sub>2</sub>O)係 $1 \times 10^{-15}$ 。因此，D<sub>2</sub>O係較H<sub>2</sub>O弱之酸。在一些情形下，鹼催化之水解導致自阿托品存在托品降解劑。在一些情形下，在較低濃度之引起托品降解劑形成之反應物質下，阿托品溶液在D<sub>2</sub>O水性系統中與等效H<sub>2</sub>O水性系統相比更穩定。在一些實施例中，與氘化水調配在一起之眼用組合物相對於與H<sub>2</sub>O調配在一起之眼用組合物容許更穩定之眼用組合物。

在一些實施例中，氘化水之存在改變緩衝劑之pKa。在一些實施例中，氘化水之存在容許眼用組合物模擬較低pH系統之穩定性。在一些情況下，降低眼用組合物之緩衝劑能力，藉此容許pH更快速移位。在一些情況下，與調配於H<sub>2</sub>O中之眼用組合物相比，眼用組合物在投與至眼睛中時降低之緩衝能力容許眼用組合物以較快速率達到生理pH。在一些情況下，與和H<sub>2</sub>O調配在一起之眼用組合物相比，與氘化水調配在一起之眼用組合物容許在眼睛中較低眼淚產生或較少淚反射。

在一些實施例中，本文所述眼用凝膠或軟膏組合物之pD為約4、約

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

在一些實施例中，本文所述眼用水溶液、凝膠或軟膏組合物之pD適於使本文所述眼用調配物滅菌(例如，藉由過濾或無菌混合或熱處理及/或高壓滅菌(例如，最終滅菌))。如本發明中所用術語「水性組合物」包括基於D<sub>2</sub>O之組合物。

在一些實施例中，本文所述醫藥調配物在以下中之任一者之時段內關於pD穩定：至少約1天、至少約2天、至少約3天、至少約4天、至少約5天、至少約6天、至少約1週、至少約2週、至少約3週、至少約4週、至少約5週、至少約6週、至少約7週、至少約8週、至少約1個月、至少約2個月、至少約3個月、至少約4個月、至少約5個月、至少約6個月、至少約7個月、至少約8個月、至少約9個月、至少約10個月、至少約11個月、至少約12個月、至少約18個月、至少約24個月、至少約3年、至少約4年、至少約5年、至少約6年、至少約7年、至少約8年、至少約9年、至少約10年或更多年。在其他實施例中，本文所述調配物在至少約1週之時段內關於pD穩定。在其他實施例中，本文所述調配物在至少約2週之時段內關於pD穩定。在其他實施例中，本文所述調配物在至少約3週之時段內關於pD穩定。在其他實施例中，本文所述調配物在至少約1個月之時段內關於pD穩定。本文亦闡述在至少約2個月、至少約3個月、至少約4個月、至少約5個月、至少約6個月、至少約12個月、至少約18個月、至少約2年或更多

年之時段內關於pD穩定之調配物。

### 水溶液劑量間均勻性

典型眼用水溶液包裝於滴眼瓶中且以滴形式投與。舉例而言，眼用水溶液之單一投與(即單一劑量)包括向患者眼睛中單一滴、兩滴、三滴或更多滴。在一些實施例中，本文所述眼用水溶液之一個劑量係自滴眼瓶之一滴水溶液組合物。

在一些情形下，本文所述包括提供劑量間均勻濃度之眼用水性組合物。在一些情況下，自一個劑量至另一劑量，劑量間均勻濃度不呈現藥物含量之顯著變化。在一些情況下，自一個劑量至另一劑量，劑量間均勻濃度提供一致藥物含量。

在一些實施例中，組合物具有小於50%之劑量間眼用劑濃度變化。在一些實施例中，組合物具有小於40%之劑量間眼用劑濃度變化。在一些實施例中，組合物具有小於30%之劑量間眼用劑濃度變化。在一些實施例中，組合物具有小於20%之劑量間眼用劑濃度變化。在一些實施例中，組合物具有小於10%之劑量間眼用劑濃度變化。在一些實施例中，組合物具有小於5%之劑量間眼用劑濃度變化。

在一些實施例中，劑量間眼用劑濃度變化係基於10個連續劑量。在一些實施例中，劑量間眼用劑濃度變化係基於8個連續劑量。在一些實施例中，劑量間眼用劑濃度變化係基於5個連續劑量。在一些實施例中，劑量間眼用劑濃度變化係基於3個連續劑量。在一些實施例中，劑量間眼用劑濃度變化係基於2個連續劑量。

未沉降調配物應無需搖動以均勻地分散藥物。「不搖動」調配物相對於需要搖動之調配物潛在地有利，簡單原因在於患者之搖動行為係所投

用藥物之量之變化的主要來源。已報導，患者在投與劑量之前經常不搖動或忘記搖動需要搖動之其眼用組合物，儘管搖動之說明明確標記於標籤上。另一方面，即使對於搖動產品之彼等患者，通常不可確定搖動之強度及/或持續時間是否足以使得產品均勻。在一些實施例中，本文所述眼用凝膠組合物及眼用軟膏組合物係維持本文所述劑量間均勻性之「不搖動」調配物。

為評估劑量間均勻性，在開始測試之前，將含有眼用水性組合物、眼用凝膠組合物或眼用軟膏組合物之滴瓶或管直立儲存最小12小時。為模擬該等產品之推薦投用，以預定時間間隔自每一市售瓶或管分配預定滴數或條數達延長時間段或直至瓶或管中未留下產品為止。將所有滴及條分配至配衡玻璃小瓶中，加蓋並儲存於室溫下直至分析。使用反相HPLC方法測定在所示滴中毒蕈鹼拮抗劑(例如阿托品)之濃度。

### 水溶液黏度

在一些實施例中，組合物於約20°C下具有約10 cp至約50,000 cp之布氏RVDV黏度(Brookfield RVDV viscosity)及1 s<sup>-1</sup>之剪切速率。在一些實施例中，組合物於約20°C下具有約100 cp至約40,000 cp之布氏RVDV黏度及1 s<sup>-1</sup>之剪切速率。在一些實施例中，組合物於約20°C下具有約500 cp至約30,000 cp之布氏RVDV黏度及1 s<sup>-1</sup>之剪切速率。在一些實施例中，組合物於約20°C下具有約1000 cp至約20,000 cp之布氏RVDV黏度及1 s<sup>-1</sup>之剪切速率。在一些實施例中，組合物於約20°C下具有約2000 cp至約10,000 cp之布氏RVDV黏度及1 s<sup>-1</sup>之剪切速率。在一些實施例中，組合物於約20°C下具有約4000 cp至約8000 cp之布氏RVDV黏度及1 s<sup>-1</sup>之剪切速率。

在一些實施例中，眼用水性調配物含有足以提供以下黏度之黏度增強劑：介於約500厘泊與50,000厘泊之間、介於約750厘泊與50,000厘泊之間、介於約1000厘泊與50,000厘泊之間、介於約1000厘泊與40,000厘泊之間、介於約2000厘泊與30,000厘泊之間、介於約3000厘泊與20,000厘泊之間、介於約4000厘泊與10,000厘泊之間或介於約5000厘泊與8000厘泊之間。

在一些實施例中，本文所述組合物於體溫下係低黏度組合物。在一些實施例中，低黏度組合物含有約1%至約10%黏度增強劑(例如，膠凝組份，例如聚氧乙烯-聚氧丙烯共聚物)。在一些實施例中，低黏度組合物含有約2%至約10%黏度增強劑(例如，膠凝組份，例如聚氧乙烯-聚氧丙烯共聚物)。在一些實施例中，低黏度組合物含有約5%至約10%黏度增強劑(例如，膠凝組份，例如聚氧乙烯-聚氧丙烯共聚物)。在一些實施例中，低黏度組合物實質上不含黏度增強劑(例如，膠凝組份，例如聚氧乙烯-聚氧丙烯共聚物)。在一些實施例中，本文所述低黏度眼用劑組合物提供約100 cP至約10,000 cP之表觀黏度。在一些實施例中，本文所述低黏度眼用劑組合物提供約500 cP至約10,000 cP之表觀黏度。在一些實施例中，本文所述低黏度眼用劑組合物提供約1000 cP至約10,000 cP之表觀黏度。

### 滲透性

在一些實施例中，本文揭示之組合物經調配以不破壞眼睛之離子平衡。在一些實施例中，本文揭示之組合物具有與眼睛相同或實質上相同之離子平衡。在一些實施例中，本文揭示之組合物不破壞眼睛之離子平衡。

如本文所用之「實際滲透性/滲透壓」或「可遞送滲透性/滲透壓」意指如藉由量測眼用劑及所有賦形劑(膠凝劑及/或增稠劑(例如，聚氧乙烯-

聚氧丙烯共聚物、羧基甲基纖維素或諸如此類)除外)之滲透性/滲透壓測定之組合物之滲透性/滲透壓。本文揭示之組合物之實際滲透性係藉由適宜方法(例如如Viegas等人, *Int. J. Pharm.*, 1998, 160, 157-162中所述之凝固點下降方法)來量測。在一些情況下, 本文揭示之組合物之實際滲透性係藉由容許於較高溫度下測定組合物之滲透性之蒸氣壓力滲透壓測定法(例如, 蒸氣壓力下降方法)來量測。在一些情況下, 蒸氣壓力下降方法容許於較高溫度下測定包含膠凝劑(例如, 熱可逆聚合物)之組合物之滲透性, 其中膠凝劑呈凝膠形式。

在一些實施例中, 於靶作用位點(例如, 眼睛)處之滲透性與本文所述組合物之遞送滲透性大約相同。在一些實施例中, 本文所述組合物之可遞送滲透性為約150 mOsm/L至約500 mOsm/L、約250 mOsm/L至約500 mOsm/L、約250 mOsm/L至約350 mOsm/L、約280 mOsm/L至約370 mOsm/L或約250 mOsm/L至約320 mOsm/L。

本文揭示之眼用組合物之實際滲透壓係約100 mOsm/kg至約1000 mOsm/kg、約200 mOsm/kg至約800 mOsm/kg、約250 mOsm/kg至約500 mOsm/kg、或約250 mOsm/kg至約320 mOsm/kg、或約250 mOsm/kg至約350 mOsm/kg或約280 mOsm/kg至約320 mOsm/kg。在一些實施例中, 本文所述組合物之實際滲透性為約100 mOsm/L至約1000 mOsm/L、約200 mOsm/L至約800 mOsm/L、約250 mOsm/L至約500 mOsm/L、約250 mOsm/L至約350 mOsm/L、約250 mOsm/L至約320 mOsm/L或約280 mOsm/L至約320 mOsm/L。

在一些實施例中, 適宜張力調節劑包括(但不限於)任何醫藥上可接受之糖、鹽或其任一組合或混合物, 例如但不限於右旋糖、甘油、甘露醇、

山梨醇、氯化鈉及其他電解質。在一些情況下，張力調節劑選自氯化鈉、硝酸鈉、硫酸鈉、硫酸氫鈉、氯化鉀、氯化鈣、氯化鎂、氯化鋅、乙酸鉀、乙酸鈉、碳酸氫鈉、碳酸鈉、硫代硫酸鈉、硫酸鎂、磷酸氫二鈉、磷酸二氫鈉、磷酸二氫鉀、右旋糖、甘露醇、山梨醇、右旋糖、蔗糖、尿素、丙二醇、甘油或其組合。

在一些實施例中，本文所用眼用組合物包括使組合物之滲透壓在可接受範圍內所需的量之一或多種鹽。該等鹽包括彼等具有鈉、鉀或銨陽離子及氯、檸檬酸根、抗壞血酸根、硼酸根、磷酸根、碳酸氫根、硫酸根、硫代硫酸根或亞硫酸氫根陰離子者；適宜鹽包括氯化鈉、氯化鉀、硫代硫酸鈉、亞硫酸鈉及硫酸銨。

## 無菌性

在一些實施例中，組合物經滅菌。本文揭示之實施例內包括使本文揭示之用於人類中之醫藥組合物滅菌之方式及方法。目標係提供安全醫藥產品，其相對不含產生微生物之感染。美國食品藥品監督局(U. S. Food and Drug Administration)在於以下獲得之出版物「Guidance for Industry: Sterile Drug Products Produced by Aseptic Processing」中提供法規指導：<http://www.fda.gov/cder/guidance/5882fn1.htm>，其全文以引用方式併入本文中。

如本文所用，滅菌意指用於破壞或移除產品或包裝中存在之微生物之過程。使用可用於目標及組合物之滅菌之任何適宜方法。可用於滅活微生物之方法包括(但不限於)施加極端熱、致死化學品或 $\gamma$ 輻射。在一些實施例中，用於製備眼用調配物之方法包含使調配物經受選自熱滅菌、化學滅菌、輻射滅菌或過濾滅菌之滅菌方法。所用方法在很大程度上取決於欲

滅菌之器件或組合物之性質。許多滅菌方法之詳細說明於以下中給出：  
Remington: The Science and Practice of Pharmacy，第40章，由  
Lippincott、Williams及Wilkins公開，且其關於此標的物以引用方式併  
入。

### 過濾

過濾滅菌係用於自溶液移除但不破壞微生物之方法。使用膜過濾器以過濾熱敏性溶液。該等過濾器係混合纖維素酯(MCE)、聚二氟亞乙烯(PVF；亦稱作PVDF)或聚四氟乙烯(PTFE)之薄的強均勻聚合物且具有0.1  $\mu\text{m}$ 至0.22  $\mu\text{m}$ 範圍內之孔徑。視情況使用不同過濾膜過濾各種特徵之溶液。舉例而言，PVF及PTFE膜充分適於過濾有機溶劑，而水溶液係經由PVF或MCE膜過濾。過濾器裝置可用於附接至注射器之單點使用可棄式過濾器至用於製造廠中之商業規模過濾器範圍內之許多規模。膜過濾器係藉由高壓釜或化學滅菌來滅菌。膜過濾系統之驗證係遵循標準化方案(Microbiological Evaluation of Filters for Sterilizing Liquids，第4卷，第3期，Washington, D.C: Health Industry Manufacturers Association, 1981)實施且涉及利用已知量(約 $10^7/\text{cm}^2$ )之異常小微生物(例如缺陷短波單胞桿菌(*Brevundimonas diminuta*) (ATCC 19146))攻擊膜過濾器。

視情況藉由通過膜過濾器滅菌醫藥組合物。包含奈米粒子(美國專利第6,139,870號)或多層囊泡(Richard等人，International Journal of Pharmaceutics (2006), 312(1-2):144-50)之調配物適於藉由經由0.22  $\mu\text{m}$ 過濾器過濾滅菌而不破壞其組織化結構。

在一些實施例中，本文揭示之方法包含藉助過濾滅菌使調配物(或其組份)滅菌。在包括熱固性聚合物之眼用凝膠組合物中，過濾係於低於(例

如約5°C)本文所述調配物之凝膠溫度(T凝膠)下且利用容許使用蠕動幫浦在合理時間內過濾之黏度(例如低於100 cP之理論值)實施。

因此，本文提供滅菌眼用調配物之方法，其防止聚合組份(例如，熱固性及/或其他黏度增強劑)及/或眼用劑在滅菌過程期間降解。在一些實施例中，經由使用緩衝劑組份之特定pD範圍及調配物中黏度增強劑之特定比例減少或消除眼用劑(例如，毒蕈鹼拮抗劑，例如阿托品或硫酸阿托品)之降解。在一些實施例中，適當黏度增強劑或熱固性聚合物之選擇容許藉由過濾滅菌本文所述調配物。在一些實施例中，使用適當熱固性聚合物或其他黏度增強劑與調配物之特定pD範圍之組合容許高溫滅菌所述調配物，且治療劑或聚合賦形劑實質上不降解。本文提供之滅菌方法之優點在於在某些情形下，調配物經由高壓滅菌經受最終滅菌而在滅菌步驟期間眼用劑及/或賦形劑及/或黏度增強劑無任何損失且使得實質上不含微生物及/或熱原。

### 輻射滅菌

輻射滅菌之一個優點係滅菌許多類型之產物而無熱降解或其他損害之能力。常用輻射係β輻射或另一選擇為來自<sup>60</sup>Co來源之γ輻射。γ輻射之滲透能力容許其用於滅菌許多產物類型，包括溶液、組合物及非均勻混合物。輻照之殺菌效應係由γ輻射與生物大分子之相互作用產生。此相互作用生成帶電物質及自由基。後續化學反應(例如重排及交聯過程)引起該等生物大分子之正常功能損失。亦視情況使用β輻照滅菌本文所述調配物。

### 藉由熱滅菌

許多方法可藉由施加高熱用於滅菌。一種方法係經由使用飽和蒸汽高壓釜。在此方法中，使至少121°C之溫度下之飽和蒸汽接觸欲滅菌之物

體。在欲滅菌物體之情形下熱直接轉移至微生物，或藉由加熱欲滅菌水溶液之主體間接轉移至微生物。此方法得以廣泛實踐，此乃因其在滅菌過程中具有撓性、安全性及經濟性。

### 微生物

在一些實施例中，組合物實質上不含微生物。可接受之生物負荷或無菌性程度係基於定義治療上可接受之組合物之適用標準，包括(但不限於)美國藥典(United States Pharmacopeia)第<1111>章，參照下文。舉例而言，可接受之無菌性(例如，生物負荷)程度包括約10個菌落形成單位(cfu) /克調配物、約50 cfu /克調配物、約100 cfu/克調配物、約500 cfu/克調配物或約1000 cfu/克調配物。在一些實施例中，調配物之可接受之生物負荷程度或無菌性包括小於10 cfu/mL、小於50 cfu/mL、小於500 cfu/mL或小於1000 cfu/mL微生物試劑。另外，可接受之生物負荷程度或無菌性包括排除指定令人不快之微生物劑。舉例而言，指定令人不快之微生物劑包括(但不限於)大腸桿菌(*Escherichia coli*, *E. coli*)、沙門桿菌屬(*Salmonella sp.*)、綠膿桿菌(*Pseudomonas aeruginosa*, *P. aeruginosa*)及/或其他特定微生物劑。

無菌性保證品質控制、品質保證及驗證方法之重要組份係無菌性測試之方法。僅舉例而言，無菌性測試係藉由兩種方法實施。首先係直接接種，其中將欲測試之組合物之試樣添加至生長介質並培育高達21天之時間段。生長介質之濁度指示污染。此方法之缺點包括降低靈敏度之主體材料之小的取樣大小，及基於目視觀察之微生物生長之檢測。替代方法係膜過濾無菌性測試。在此方法中，使一定體積之產物通過小的膜過濾紙。隨後將過濾紙置於培養基中以促進微生物生長。在對整個主體產物進行取樣

時，此方法具有較大靈敏度之優點。市售Millipore Steritest無菌性測試系統視情況藉由膜過濾無菌性測試用於測定。對於乳膏或軟膏劑之過濾測試，使用Steritest過濾器系統第TLHVSL210號。對於乳液或黏性產物之過濾測試，使用Steritest過濾器系統第TLAREM210號或第TDAREM210號。對於預填充注射器之過濾測試，使用Steritest過濾器系統第TTHASY210號。對於分配為氣溶膠或發泡體之材料之過濾測試，使用Steritest過濾器系統第TTHVA210號。對於安瓿或小瓶中可溶性粉末之過濾測試，使用Steritest過濾器系統第TTHADA210號或第TTHADV210號。

大腸桿菌及沙門桿菌之測試包括使用於30°C至35°C下培育24-72小時之乳糖肉湯、在MacConkey及/或EMB瓊脂中培育18-24小時及/或使用Rappaport培養基。用於綠膿桿菌之檢測之測試包括使用NAC瓊脂。美國藥典第<62>章進一步列舉指定令人不快之微生物之測試程序。

在某些實施例中，本文所述眼用調配物具有小於約60個菌落形成單位(CFU)、小於約50個菌落形成單位、小於約40個菌落形成單位或小於約30個菌落形成單位之微生物劑/克調配物。在某些實施例中，本文所述眼用調配物經調配與眼睛等滲。

### 內毒素

滅菌過程之其他態樣係因殺死微生物而移除副產物(下文為「**產物**」)。去熱原之過程自試樣移除熱原。熱原係誘導免疫反應之內毒素或外毒素。內毒素之實例係革蘭氏陰性細菌中發現之脂多糖(LPS)分子。儘管滅菌程序(例如高壓滅菌或用環氧乙烷處理)殺死細菌，但LPS殘基誘導促發炎免疫反應，例如敗血性休克。由於內毒素之分子大小廣泛變化，故

內毒素之存在以「內毒素單位」(EU)表示。一個EU等於100皮克大腸桿菌LPS。在一些情形下，人類低至5 EU/kg體重發生反應。生物負荷(例如，微生物限值)及/或無菌性(例如，內毒素含量)係以業內公認之任何單位表示。在某些實施例中，在與慣例上可接受之內毒素含量(例如，5 EU/kg個體體重)相比時，本文所述眼用組合物含有較低內毒素含量(例如< 4 EU/kg個體體重)。在一些實施例中，眼用調配物具有小於約5 EU/kg個體體重。在其他實施例中，眼用調配物具有小於約4 EU/kg個體體重。在其他實施例中，眼用調配物具有小於約3 EU/kg個體體重。在其他實施例中，眼用調配物具有小於約2 EU/kg個體體重。

在一些實施例中，眼用調配物小於約5 EU/kg調配物。在其他實施例中，眼用調配物具有小於約4 EU/kg調配物。在其他實施例中，眼用調配物具有小於約3 EU/kg調配物。在一些實施例中，眼用調配物具有小於約5 EU/kg產物。在其他實施例中，眼用調配物具有小於約1 EU/kg產物。在其他實施例中，眼用調配物具有小於約0.2 EU/kg產物。在一些實施例中，眼用調配物具有小於約5 EU/g單元或產物。在其他實施例中，眼用調配物具有小於約4 EU/g單元或產物。在其他實施例中，眼用調配物具有小於約3 EU/g單元或產物。在一些實施例中，眼用調配物具有小於約5 EU/mg單元或產物。在其他實施例中，眼用調配物具有小於約4 EU/mg單元或產物。在其他實施例中，眼用調配物具有小於約3 EU/mg單元或產物。在某些實施例中，本文所述眼用調配物含有約1 EU/mL至約5 EU/mL調配物。在某些實施例中，本文所述眼用調配物含有約2 EU/mL至約5 EU/mL調配物、約3 EU/mL至約5 EU/mL調配物或約4 EU/mL至約5 EU/mL調配物。

在某些實施例中，在與慣例上可接受之內毒素含量(例如，0.5 EU/mL調配物)相比時，本文所述眼用組合物含有較低內毒素含量(例如<0.5 EU/mL調配物)。在一些實施例中，眼用調配物具有小於約0.5 EU/mL調配物。在其他實施例中，眼用調配物具有小於約0.4 EU/mL調配物。在其他實施例中，眼用調配物具有小於約0.2 EU/mL調配物。

僅舉例而言，熱原檢測係藉由若干方法實施。適於無菌性之測試包括美國藥典(USP) <71> Sterility Tests (第23版，1995)中所述之測試。兔熱原測試及蠶變形細胞溶解物測試二者皆指定於美國藥典第<85>及<151>章(USP23/NF 18, Biological Tests, The United States Pharmacopeial Convention, Rockville, MD, 1995)中。已基於單核球活化-細胞介素分析研發替代熱原分析。已研發適於品質控制應用之均勻細胞系且已展示檢測通過兔熱原測試及蠶變形細胞溶解物測試(Taktak等人，J. Pharm. Pharmacol. (1990), 43:578-82)之試樣中之致熱原性的能力。在另一實施例中，眼用調配物經受去熱原。在又一實施例中，眼用調配物之製造方法包含針對致熱原性測試調配物。在某些實施例中，本文所述調配物實質上不含熱原。

### **眼用毒蕈鹼拮抗劑-黏液滲透粒子(MPP)組合物**

黏液-滲透粒子(MPP)係快速橫穿黏液(例如人類黏液)之粒子。在一些情形下，MPP包括粒徑介於約200 nm與500 nm之間之奈米粒子。在一些情況下，奈米粒子進一步經黏液滲透劑塗佈。在一些情況下，本文所述組合物與MPP調配在一起用於黏液滲透。在一些情況下，本文所述眼用劑組合物與MPP調配在一起用於黏液滲透。在一些情況下，眼用劑係毒蕈鹼拮抗劑。在一些情況下，本文所述毒蕈鹼拮抗劑組合物與MPP調配在一起

用於黏液滲透。在一些情況下，毒蕈鹼拮抗劑包含阿托品、硫酸阿托品、降阿托品、阿托品-N-氧化物、托品、托品酸、甲硝阿托品、苯海拉明、茶苯海明、雙環維林、黃酮哌酯、奧昔布寧、噻托鉍、東莨菪鹼、莨菪鹼(L-東莨菪鹼)、羥嗪、異丙托鉍、托吡卡胺、環噴托酯、哌侖西平、後馬托品、索利那新、達非那新、苯紮托品、美貝維林、普環啶、阿地溴鉍、三己芬迪/苯海索或托特羅定。在一些情況下，毒蕈鹼拮抗劑係阿托品或其醫藥上可接受之鹽。在一些情況下，毒蕈鹼拮抗劑係硫酸阿托品。在一些情況下，本文所述阿托品組合物與MPP調配在一起用於黏液滲透。在一些情況下，本文所述硫酸阿托品組合物與MPP調配在一起用於黏液滲透。在非限制性實例中，用於所揭示組合物中之MMP係自Kala Pharmaceuticals公司(100 Beaver Street編號201, Waltham, MA 02453)獲得。

在一些實施例中，奈米粒子包含任何適宜材料，例如有機材料、無機材料、聚合物或其組合。在一些情況下，奈米粒子包含無機材料，例如金屬(例如，Ag、Au、Pt、Fe、Cr、Co、Ni、Cu、Zn及其他過渡金屬)、半導體(例如，矽、矽化合物及合金、硒化鎘、硫化鎘、砷化銻及磷化銻)或絕緣體(例如，陶瓷，例如氧化矽)。在一些情況下，奈米粒子包含有機材料，例如合成聚合物及/或天然聚合物。合成聚合物之實例包括不可降解之聚合物(例如聚甲基丙烯酸酯)及可降解之聚合物(例如聚乳酸、聚乙醇酸及其共聚物)。天然聚合物之實例包括玻尿酸、殼聚糖及膠原。

在一些實施例中，奈米粒子經黏液滲透劑塗佈。在一些情況下，黏液滲透劑包含任何適宜材料，例如疏水材料、親水材料及/或兩親性材料。在一些情況下，黏液滲透劑係聚合物。在一些情況下，聚合物係合成

聚合物(即，並非天然產生之聚合物)。在其他實施例中，聚合物係天然聚合物(例如，蛋白質、多糖、橡膠)。在某些實施例中，聚合物係表面活性聚合物。在某些實施例中，聚合物係非離子型聚合物。在某些實施例中，聚合物係非離子型嵌段共聚物。在一些實施例中，聚合物係二嵌段共聚物、三嵌段共聚物，例如，其中一個嵌段係疏水聚合物且另一嵌段係親水聚合物。在一些實施例中，聚合物帶電或不帶電。

適宜聚合物之其他實例包括(但不限於)多胺、聚醚、聚醯胺、聚酯、聚胺基甲酸酯、聚脲、聚碳酸酯、聚苯乙烯、聚醯亞胺、聚砜、聚胺基甲酸酯、聚乙炔、聚乙烯、聚乙烯亞胺、聚異氰酸酯、聚丙烯酸酯、聚甲基丙烯酸酯、聚丙烯腈及聚芳酯。特定聚合物之非限制性實例包括聚(己內酯) (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-乳酸交酯) (PDLA)、聚(L-乳酸交酯) (PLLA)、聚(D,L-乳酸交酯-共-己內酯)、聚(D,L-乳酸交酯-共-己內酯-共-乙交酯)、聚(D,L-乳酸交酯-共-PEO-共-D,L-乳酸交酯)、聚(D,L-乳酸交酯-共-PPO-共-D,L-乳酸交酯)、聚氰基丙烯酸烷基酯、聚胺基甲酸酯、聚-L-離胺酸(PLL)、甲基丙烯酸羥基丙基酯(HPMA)、聚(乙二醇)、聚-L-麩胺酸、聚(羥酸)、聚酸酐、聚原酸酯、聚(酯醯胺)、聚醯胺、聚(酯醚)、聚碳酸酯、聚伸烷基(例如聚乙烯及聚丙烯)、聚伸烷基二醇(例如聚(乙二醇) (PEG))、聚環氧烷(PEO)、聚對苯二甲酸伸烷基酯(例如聚(對苯二甲酸乙二酯))、聚乙烯醇(PVA)、聚乙烯醚、聚乙烯酯(例如聚(乙酸乙烯酯))、聚乙烯鹵化物(例如聚(氯乙烯) (PVC)、聚乙烯基吡咯啉酮、聚矽氧烷、聚苯乙烯(PS)、聚胺基甲酸酯、衍生之纖維素(例如烷基纖維素、羥



濕磨方法中，將欲用作奈米粒子之材料之懸浮液與具有或無賦形劑之碾磨介質混合以減小粒徑。乾磨係其中將欲用作奈米粒子之材料與具有或無賦形劑之碾磨介質混合以減小粒徑的過程。在凍碾方法中，在冷卻溫度下將欲用作奈米粒子之材料與具有或無賦形劑之碾磨介質混合。

在一些實施例中，任何適宜研磨介質用於碾磨。在一些實施例中，使用陶瓷及/或聚合材料及/或金屬。適宜材料之實例包括氧化鋯、碳化矽、氧化矽、氮化矽、矽酸鋯、氧化鈮、玻璃、氧化鋁、 $\alpha$ -氧化鋁、氧化鋁、聚苯乙烯、聚(甲基丙烯酸甲酯)、鈦、鋼。在一些情形下，研磨介質具有任何適宜大小。舉例而言，研磨介質之平均直徑為至少約0.1 mm、至少約0.2 mm、至少約0.5 mm、至少約0.8 mm、至少約1 mm、至少約2 mm或至少約5 mm。在一些情形下，研磨介質之平均直徑為小於或等於約5 mm、小於或等於約2 mm、小於或等於約1 mm、小於或等於約0.8、小於或等於約0.5 mm或小於或等於約0.2 mm。上文提及之範圍之組合亦係可能的(例如，至少約0.5毫米及小於或等於約1 mm之平均直徑)。其他範圍亦係可能的。

在一些實施例中，任何適宜溶劑用於碾磨。在一些情形下，溶劑之選擇取決於諸如以下等因素：所碾磨之固體材料(例如，毒蕈鹼拮抗劑，例如阿托品)、所用穩定劑/黏液滲透劑(例如，使得粒子黏液滲透者)之特定類型、所用研磨材料以及其他因素。在一些情形下，適宜溶劑係不實質上溶解固體材料或研磨材料、但溶解穩定劑/黏液滲透劑至適宜程度者。溶劑之非限制性實例包括(但不限於)水、緩衝溶液、其他水溶液、醇(例如，乙醇、甲醇、丁醇)、及其混合物，其視情況包括其他組份，例如醫藥賦形劑、聚合物、醫藥劑、鹽、防腐劑、黏度調節劑、張力調節劑、遮

味劑、抗氧化劑、pD調節劑及其他醫藥賦形劑。在其他實施例中，使用有機溶劑。在一些情形下，醫藥劑(例如毒蕈鹼拮抗劑，例如阿托品)在該等或其他溶劑中具有任何適宜溶解性，例如對於水性溶解性或對於塗佈溶液中之溶解性在上述範圍中之一或多者中之溶解性。

在一些情況下，MPP係如WO2013/166385中所述之MPP。在一些情況下，MPP係如Lai等人，「Rapid transport of large polymeric nanoparticles in fresh undiluted human mucus,」*PNAS* 104(5):1482-1487 (2007)中所述之MPP。在一些情況下，使用如WO2013/166385中所述之方法調配眼用劑-MPP組合物。在一些情況下，使用如Lai等人，「Rapid transport of large polymeric nanoparticles in fresh undiluted human mucus,」*PNAS* 104(5):1482-1487 (2007)中所述之方法調配眼用劑-MPP組合物。在一些情況下，眼用劑係毒蕈鹼拮抗劑，例如阿托品或硫酸阿托品。

### 眼用凝膠毒蕈鹼拮抗劑組合物

以多種方式定義凝膠。舉例而言，美國藥典將凝膠定義為由由小的無機粒子或大的有機分子(由液體互相貫通)構成之懸浮液組成的半固體系統。凝膠包括單相或雙相系統。單相凝膠由以在所分散大分子與液體之間不存在明顯邊界之方式均勻分佈遍及液體之有機大分子組成。一些單相凝膠係自合成大分子(例如，卡波姆(carbomer))或天然膠(例如，黃蓍膠)製備。在一些實施例中，單相凝膠通常係水性，但亦係使用醇及油製得。雙相凝膠由小的離散粒子之網絡組成。

在一些實施例中，凝膠亦分類為疏水或親水凝膠。在某些實施例中，疏水凝膠之非限制性實例之基質包括具有與膠狀二氧化矽或鋁或鋅皂

膠凝化之聚乙烯或脂肪油的液體石蠟。相比之下，親水凝膠之非限制性實例之基質包括與適宜膠凝劑(例如，黃蓍膠、澱粉、纖維素衍生物、羧基乙烯基聚合物及矽酸鎂-鋁鹽)膠凝化之水、甘油或丙二醇。在某些實施例中，本文揭示之組合物之流變性係假塑性、塑性、觸變性或脹流性。

在一些實施例中，眼用組合物係眼用凝膠，且其中眼科上可接受之載劑包含水及至少一種黏度增強劑。在一些實施例中，黏度增強劑選自基於纖維素之聚合物、聚氧乙烯-聚氧丙烯三嵌段共聚物、基於聚葡萄糖之聚合物、聚乙烯醇、糊精、聚乙烯基吡咯啉酮、聚伸烷基二醇、殼聚糖、膠原、明膠、玻尿酸或其組合。

在一些實施例中，本文所述眼用凝膠組合物在其局部投與之前(例如於室溫下)係半固體或呈膠凝化狀態。舉例而言，該等凝膠之適宜黏度增強劑包括(僅舉例而言)膠凝劑及懸浮劑。在一個實施例中，增強黏度調配物不包括緩衝劑。在其他實施例中，增強黏度調配物包括醫藥上可接受之緩衝劑。若需要，視情況使用氯化鈉或其他張力劑以調節張力。

僅舉例而言，眼科上可接受之黏度劑包括羥丙基甲基纖維素、羥基乙基纖維素、聚乙烯基吡咯啉酮、羧基甲基纖維素、聚乙烯醇、硫酸軟骨素鈉、玻尿酸鈉。與靶向眼部位點相容之其他黏度增強劑包括(但不限於)阿拉伯樹膠(阿拉伯膠)、瓊脂、矽酸鋁鎂、藻酸鈉、硬脂酸鈉、墨角藻、膨潤土、卡波姆、鹿角菜膠、卡波姆、黃原膠、纖維素、微晶纖維素(MCC)、長角豆屬、殼多糖、羧甲基化殼聚糖、角叉菜、右旋糖、帚叉藻聚糖、明膠、甘地膠(Ghatti gum)、瓜爾膠(guar gum)、鋰蒙脫石、乳糖、蔗糖、麥芽糊精、甘露醇、山梨醇、蜂蜜、玉蜀黍澱粉、小麥澱粉、稻穀澱粉、馬鈴薯澱粉、明膠、梧桐膠、黃多糖膠、黃蓍膠、乙基纖維

素、乙基羥基乙基纖維素、乙基甲基纖維素、甲基纖維素、羥基乙基纖維素、羥基乙基甲基纖維素、羥基丙基纖維素、聚(甲基丙烯酸羥基乙基酯)、氧基聚明膠、果膠、聚明膠肽、聚維酮(povidone)、碳酸丙烯酯、甲基乙基醚/馬來酸酐共聚物(PVM/MA)、聚(甲基丙烯酸甲氧基乙基酯)、聚(甲基丙烯酸甲氧基乙氧基乙基酯)、羥基丙基纖維素、羥基丙基甲基-纖維素(HPMC)、羧基甲基-纖維素鈉(CMC)、二氧化矽、聚乙烯基吡咯啉酮(PVP: 聚維酮)、Splenda® (右旋糖、麥芽糊精及蔗糖素)或其組合。在具體實施例中，黏度增強賦形劑係MCC與CMC之組合。在另一實施例中，黏度增強劑羧甲基化殼聚糖或殼多糖與藻酸鹽之組合。殼多糖及藻酸鹽與本文揭示之眼用劑之組合用作控制釋放調配物，從而限制眼用劑自調配物之擴散。此外，視情況使用羧甲基化殼聚糖與藻酸鹽之組合以有助於增加眼用劑在研究中之滲透性。

在一些實施例中，增強黏度調配物包含約0.1 mM至約100 mM眼用劑、醫藥上可接受之黏度劑及注射用水，水中黏度劑之濃度足以提供具有約100 cP至約100,000 cP之最終黏度之增強黏度調配物。在某些實施例中，凝膠之黏度在約100 cP至約50,000 cP、約100 cP至約1,000 cP、約500 cP至約1500 cP、約1000 cP至約3000 cP、約2000 cP至約8,000 cP、約4,000 cP至約50,000 cP、約10,000 cP至約500,000 cP、約15,000 cP至約1,000,000 cP範圍內。在其他實施例中，在期望甚至更具黏性介質時，生物相容之凝膠包含至少約35重量%、至少約45重量%、至少約55重量%、至少約65重量%、至少約70重量%、至少約75重量%或甚至至少約80重量%左右之眼用劑。在高度濃縮之試樣中，生物相容之增強黏度調配物包含至少約25重量%、至少約35重量%、至少約45重量%、至少約55重量

%、至少約65重量%、至少約75重量%、至少約85重量%、至少約90重量%或至少約95重量%或更多之眼用劑。

在一個實施例中，醫藥上可接受之增強黏度之眼科上可接受之調配物包含至少一種眼用劑及至少一種膠凝劑。適用於製備凝膠調配物之膠凝劑包括(但不限於)纖維素、纖維素衍生物、纖維素醚(例如，羧基甲基纖維素、乙基纖維素、羥基乙基纖維素、羥基甲基纖維素、羥基丙基甲基纖維素、羥基丙基纖維素、甲基纖維素)、瓜爾膠、黃原膠、刺槐豆膠、藻酸鹽(例如，藻酸)、矽酸鹽、澱粉、黃耆膠、羧基乙烯基聚合物、鹿角菜膠、石蠟、凡士林及其任一組合或混合物。在一些其他實施例中，利用羥基丙基甲基纖維素(Methocel®)作為膠凝劑。在某些實施例中，亦利用本文所述黏度增強劑作為本文提供之凝膠調配物之膠凝劑。

在一些實施例中，本文所述眼用凝膠組合物係原位凝膠調配物。在一些情況下，原位凝膠形成係基於眼用組合物之增加之角膜前滯留時間，其改良眼睛生物利用度、角膜黏膜性、溶酶體相互作用及離子膠凝、改良之角膜吸收、熱膠凝或其組合。在一些情況下，原位凝膠調配物係由pH、溫度、離子、UV或溶劑交換活化。

在一些情況下，眼用凝膠組合物包含毒蕈鹼拮抗劑及一或多種膠凝劑。在一些情況下，膠凝劑包括(但不限於)泊洛沙姆(例如泊洛沙姆407)、tetriconic、乙基(羥基乙基)纖維素、鄰苯二甲酸乙酸纖維素(CAP)、卡波姆(例如卡波姆1342P NF、卡波姆980 NF)、藻酸鹽(例如低乙醯基結蘭(Gelrite®))、結蘭膠、玻尿酸、pluronic(例如Pluronic F-127)、殼聚糖、聚乙烯醇(PVA)、聚乙烯基吡咯啶酮(PVP)、聚葡萄糖、羥基丙基甲基纖維素(HPMC)、羥基乙基纖維素(HEC)、甲基纖維素(MC)、硫醇化木

糖葡聚糖、聚甲基丙烯酸(PMMA)、聚乙二醇(PEG)、假膠乳、木糖葡聚糖或其組合。

在一些情況下，原位凝膠形成進一步包含滲透增強子。在一些情況下，滲透增強子包括表面活性劑(例如非離子表面活性劑)、氯化苄烷銨、EDTA、表面活性雜糖苷、鈣螯合劑、羥基丙基 $\beta$ 環糊精(HP  $\beta$  CD)、膽酸鹽及諸如此類。

在一些實施例中，端視所用之特定眼用劑、其他醫藥劑或賦形劑/添加劑而定，其他凝膠調配物係有用的，且因此其被視為在本發明範疇內。舉例而言，預計其他市售基於甘油之凝膠、甘油衍生之化合物、結合或交聯凝膠、基質、水凝膠及聚合物以及明膠基其衍生物、藻酸鹽及基於藻酸鹽之凝膠、及甚至各種天然及合成水凝膠及水凝膠鹽水之化合物皆可用於本文所述眼用劑調配物中。在一些實施例中，眼科上可接受之凝膠包括(但不限於)藻酸鹽水凝膠 SAF®-Gel (ConvaTec, Princeton, N.J.)、Duoderm® Hydroactive Gel (ConvaTec)、Nu-gel ®(Johnson & Johnson Medical, Arlington, Tex.)；Carrasyn®(V) Acemannan Hydrogel (Carrington Laboratories公司, Irving, Tex.)；甘油凝膠 Elta® Hydrogel (Swiss-American Products公司, Dallas, Tex.)及K-Y® Sterile (Johnson & Johnson)。在其他實施例中，生物可降解之生物相容之凝膠亦代表本文揭示及闡述之眼科上可接受之調配物中存在之化合物。

在一些實施例中，黏度增強劑係選自以下之基於纖維素之聚合物：纖維素膠、烷基纖維素、羥基-烷基纖維素、羥基-烷基烷基纖維素、羧基-烷基纖維素或其組合。在一些實施例中，黏度增強劑係羥基-烷基烷基纖維素。在一些實施例中，黏度增強劑係羥基丙基甲基纖維素。

在某些實施例中，增強黏度調配物之特徵在於介於室溫與體溫(包括嚴重發熱之個體，例如高達約42°C)之間之相轉變。在一些實施例中，相轉變係於低於體溫1°C下、於低於體溫2°C下、於低於體溫3°C下、於低於體溫4°C下、於低於體溫6°C下、於低於體溫8°C下或於低於體溫10°C下發生。在一些實施例中，相轉變係於低於體溫約15°C下、於低於體溫約20°C下或於低於體溫約25°C下發生。在具體實施例中，本文所述調配物之膠凝溫度(T凝膠)係約20°C、約25°C或約30°C。在某些實施例中，本文所述調配物之膠凝溫度(T凝膠)係約35°C或約40°C。體溫之定義內包括健康個體或不健康個體(包括發熱個體(高達約42°C)之體溫。在一些實施例中，本文所述醫藥組合物於大約室溫下係液體且係於室溫或大約室溫下投與。

聚氧丙烯及聚氧乙烯共聚物(例如聚氧乙烯-聚氧丙烯三嵌段共聚物)在納入水溶液中時形成熱固性凝膠。該等聚合物具有於接近體溫之溫度下自液體狀態變為凝膠狀態之能力，因此容許施加至靶向眼睛位點之有用調配物。液體狀態-至凝膠狀態相轉變取決於溶液中之聚合物濃度及成份。

在一些實施例中，本文所述任何調配物中熱固性聚合物之量佔調配物之總重量之約10%、約15%、約20%、約25%、約30%、約35%或約40%。在一些實施例中，本文所述任何調配物中熱固性聚合物之量佔調配物之總重量之約10%、約11%、約12%、約13%、約14%、約15%、約16%、約17%、約18%、約19%、約20%、約21%、約22%、約23%、約24%或約25%。在一些實施例中，本文所述任何調配物中熱固性聚合物(例如，泊洛沙姆407)之量佔調配物之總重量之約7.5%。在一些實施例中，本文所述任何調配物中熱固性聚合物(例如，泊洛沙姆407)之量佔調配物之總重量之約10%。在一些實施例中，本文所述任何調配物中熱固性

聚合物(例如，泊洛沙姆407)之量佔調配物之總重量之約11%。在一些實施例中，本文所述任何調配物中熱固性聚合物(例如，泊洛沙姆407)之量佔調配物之總重量之約12%。在一些實施例中，本文所述任何調配物中熱固性聚合物(例如，泊洛沙姆407)之量佔調配物之總重量之約13%。在一些實施例中，本文所述任何調配物中熱固性聚合物(例如，泊洛沙姆407)之量佔調配物之總重量之約14%。在一些實施例中，本文所述任何調配物中熱固性聚合物(例如，泊洛沙姆407)之量佔調配物之總重量之約15%。在一些實施例中，本文所述任何調配物中熱固性聚合物(例如，泊洛沙姆407)之量佔調配物之總重量之約16%。在一些實施例中，本文所述任何調配物中熱固性聚合物(例如，泊洛沙姆407)之量佔調配物之總重量之約17%。在一些實施例中，本文所述任何調配物中熱固性聚合物(例如，泊洛沙姆407)之量佔調配物之總重量之約18%。在一些實施例中，本文所述任何調配物中熱固性聚合物(例如，泊洛沙姆407)之量佔調配物之總重量之約19%。在一些實施例中，本文所述任何調配物中熱固性聚合物(例如，泊洛沙姆407)之量佔調配物之總重量之約20%。在一些實施例中，本文所述任何調配物中熱固性聚合物(例如，泊洛沙姆407)之量佔調配物之總重量之約21%。在一些實施例中，本文所述任何調配物中熱固性聚合物(例如，泊洛沙姆407)之量佔調配物之總重量之約23%。在一些實施例中，本文所述任何調配物中熱固性聚合物(例如，泊洛沙姆407)之量佔調配物之總重量之約25%。在一些實施例中，本文所述任何調配物中增稠劑(例如，膠凝劑)之量佔調配物之總重量之約1%、約5%、約10%或約15%。在一些實施例中，本文所述任何調配物中增稠劑(例如，膠凝劑)之量佔調配物之總重量之約0.5%、約1%、約1.5%、約2%、約2.5%、約

3%、約3.5%、約4%、約4.5%或約5%。

在替代實施例中，熱凝膠係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)。聚合物在約5% w/w至約40% w/w之濃度內展現溶膠-凝膠行為。端視期望性質而定，PLGA共聚物中之乳酸交酯/乙交酯莫耳比在約1:1至約20:1範圍內。所得共聚物可溶於水中且於室溫下形成自由流動之液體，但於體溫下形成水凝膠。市售PEG-PLGA-PEG三嵌段共聚物係由Boehringer Ingelheim製造之RESOMER RGP t50106。此材料由50:50聚(DL-乳酸交酯-共-乙交酯)之PLGA共聚物構成且係10% w/w PEG且分子量為約6000。

其他生物可降解之熱塑性聚酯包括AtriGel® (由Atrix Laboratories公司提供)及/或彼等揭示於(例如)美國專利第5,324,519號、第4,938,763號、第5,702,716號、第5,744,153號及第5,990,194號中者；其中適宜生物可降解之熱塑性聚酯揭示為熱塑性聚合物。適宜生物可降解之熱塑性聚酯之實例包括聚乳酸交酯、聚乙交酯、聚己內酯、其共聚物、其三元聚合物及其任一組合。在一些該等實施例中，適宜生物可降解之熱塑性聚酯係聚乳酸交酯、聚乙交酯、其共聚物、其三元聚合物或其組合。在一個實施例中，生物可降解之熱塑性聚酯係具有羧基端基之50/50聚(DL-乳酸交酯-共-乙交酯)；係以組合物之約30 wt. %至約40 wt. %存在；且平均分子量為約23,000至約45,000。或者，在另一實施例中，生物可降解之熱塑性聚酯係無羧基端基之75/25聚(DL-乳酸交酯-共-乙交酯)；係以組合物之約40 wt. %至約50 wt. %存在；且平均分子量為約15,000至約24,000。在其他

或替代實施例中，端視聚合方法而定，聚(DL-乳酸交酯-共-乙交酯)之端基係羥基、羧基或酯。乳酸或乙醇酸之聚縮提供具有末端羥基及羧基之聚合物。環狀乳酸交酯或乙交酯單體與水、乳酸或乙醇酸之開環聚合提供具有相同端基之聚合物。然而，利用單官能醇(例如甲醇、乙醇或1-十二醇)之環狀單體之開環提供具有一個羥基及一個酯端基之聚合物。環狀單體與二醇(例如1,6-己二醇或聚乙二醇)之開環聚合提供僅具有羥基端基之聚合物。

由於熱固性凝膠之聚合物系統於降低溫度下更完全溶解，故增溶方法包括向欲於降低溫度下使用之一定量之水中添加所需量之聚合物。通常在藉由搖動潤濕聚合物後，將混合物加蓋並置於約0°C至10°C下之冷室或恆溫容器中以溶解聚合物。將混合物攪拌或搖動以引起熱固性凝膠聚合物之更快速溶解。隨後添加並溶解眼用劑及各種添加劑(例如緩衝劑、鹽及防腐劑)。在一些情況下，醫藥劑若不可溶於水中則將其懸浮。藉由添加適當緩衝劑調節pD。

### 眼用軟膏劑毒蕈鹼拮抗劑組合物

軟膏劑係意欲外部施加至皮膚或黏膜之均勻黏性半固體製劑，最常見為具有高黏度之脂性稠油(例如油80% -水20%)。軟膏劑具有定義其含有之水之最大量之水數。其用作軟化劑或用於將活性成份施加至皮膚用於保護、治療或預防性目的且其中阻塞程度係合意的。在多個身體表面上局部使用軟膏劑。該等身體表面包括眼睛(眼睛軟膏劑)、外陰、肛門及鼻子之皮膚及黏膜。

軟膏劑之媒劑稱為軟膏基。基質之選擇取決於軟膏劑之臨床適應症。不同類型之軟膏基係：烴基質，例如硬石蠟、軟石蠟、微晶蠟及地

蠟；吸收基質，例如羊毛脂、蜂蠟；水溶性基質，例如聚乙二醇 (macrogol) 200、300、400；乳化基質，例如乳化蠟、西曲溴鉍 (cetrimide)；植物油，例如橄欖油、椰子油、芝麻油、扁桃仁油及花生油。

使用疏水、親水或水乳化基質調配軟膏劑以提供與皮膚分泌物不混溶、混溶或可乳化之製劑。在一些實施例中，其亦係衍生自烴(脂肪)、吸收、水可移除或水溶性基質。活性劑分散於基質中，且在藥物滲透至靶位點(例如膜、皮膚等)後，其稍後分開。

本發明認識到，有時難以以足夠劑量間均勻性將低濃度藥物納入至軟膏劑中用於有效治療病症或疾病。在一些實施例中，聚(乙二醇)、聚乙氧基化蓖麻油(Cremophor®EL)、具有12至20個碳原子之醇或該等組份中之兩者或更多者之混合物係用於在軟膏基中、具體而言在實質上包含油性及烴組份之軟膏基中分散及/或溶解有效量之眼用藥物(具體而言子囊黴素及星形孢菌素衍生物)之有效賦形劑，且皮膚及眼睛組織極佳地耐受所得軟膏劑。

本發明進一步認識到，其中組合物局部投與至眼睛表面、具體而言該患者之鞏膜時，納入本文所述軟膏組合物中之眼用藥物(例如毒蕈鹼拮抗劑(例如阿托品或其醫藥上可接受之鹽))靶向患者之脈絡膜及/或視網膜。在一些實施例中，眼用軟膏組合物包括眼用藥物、軟膏基及用於在軟膏基中分散及/或溶劑該藥物之試劑，其選自聚(乙二醇)、聚乙氧基化蓖麻油、具有12至20個碳原子之醇及該等組份中之兩者或更多者之混合物。

在一些實施例中，軟膏基包括眼科上可接受之油及脂肪基質，例如天然蠟，例如白色及黃色蜂蠟、巴西棕櫚蠟(carnauba wax)、羊毛蠟(羊毛

脂(wool fat))、純化羊毛脂(lanolin)、無水羊毛脂；石油蠟，例如硬石蠟、微晶蠟；烴，例如液體石蠟、白色及黃色軟石蠟、白凡士林、黃凡士林；或其組合。

上文提及之油及脂肪基質更詳細闡述於(例如)英國藥典(British Pharmacopoeia)第2001版或歐洲藥典(European Pharmacopoeia)第3版中。

在一些實施例中，基於組合物之總重量，軟膏基係以約50重量%至約95重量%、較佳70重量%至90重量%之量存在。

較佳軟膏基包含一或多種天然蠟(如彼等上文所指示者，較佳羊毛蠟(羊毛脂))及一或多種烴(如彼等上文所指示者，較佳軟石蠟或凡士林，更佳與液體石蠟組合)中之一或多種之組合。

上文所提及之軟膏基之特別實施例包含(例如) 5至17重量份數羊毛脂及50至65重量份數白凡士林以及20至30重量份數液體石蠟。

在一些實施例中，用於將眼用藥物分散及/或溶解於軟膏基中之試劑選自聚(乙二醇)、聚乙氧基化蓖麻油、具有12至20個碳原子之醇及該等組份中之兩者或更多者之混合物。該試劑較佳係以佔整個半固體眼用組合物1重量%至20重量%、更佳1重量%至10重量%之量使用。

具有12至20個碳原子之醇具體而言包括十八烷醇(C<sub>18</sub>H<sub>37</sub>OH)、十六烷醇(C<sub>16</sub>H<sub>33</sub>OH)及其混合物。較佳者係所謂鯨蠟硬脂基醇、實質上由硬脂醯基醇及十六烷醇組成且較佳包含不小於40重量%之十八烷醇且十八烷醇及十六烷醇之和達到至少90重量%之固體醇之混合物及包含不小於80重量%十六烷基十八烷醇及乳化劑(具體而言鯨蠟硬脂醯基硫酸鈉及/或月桂基硫酸鈉，較佳其量為不小於7重量%之乳化劑)的組合物。

聚乙氧基化蓖麻油係天然或氫化蓖麻油及乙二醇之反應產物。在一些情況下，該等產物係以已知方式獲得，例如藉由天然或氫化蓖麻油或其部分與環氧乙烷以(例如)約1:30至約1:60之莫耳比反應，例如根據German Auslegeschriften 1,182,388及1,518,819中揭示之方法自產物可選移除游離聚乙二醇組份。尤其適宜且較佳者以商品名Cremophor®EL商業購得且具有分子量(藉由蒸汽滲透壓測定法)=約1630、皂化數=約65-70，酸數=約2、碘數=約28-32及 $n_D^{25}$ =約1.471之產物。例如，Nikkol®HCO-60(氫化蓖麻油與環氧乙烷之反應產物，其展現以下特徵：酸數=約0.3；皂化數=約47.4；羥基值=約42.5；pH (5%)=約4.6；顏色APHA=約40；m.p.= 約36.0°C；凝固點=約32.4°C；H<sub>2</sub>O含量(%，KF)= 約0.03)亦適用於此類別。

在一些實施例中，根據本發明，聚(乙二醇)用作用於將眼用藥物分散及/或溶解於軟膏基中之試劑。適宜聚(乙二醇)通常係通式 $H-(OCH_2-CH_2)_nOH$ 之聚合化合物之混合物，其中指數 $n$ 通常在4至230範圍內且平均分子量為約200至約10000。較佳地， $n$ 係約6至約22之數且平均分子量介於約300與約1000之間，更佳地， $n$ 在約6至約13範圍內且平均分子量為約300至約600，最佳地， $n$ 具有約8.5至約9之值且相對分子量係約400。適宜聚(乙二醇)容易商業購得，例如平均分子量為約200、300、400、600、1000、1500、2000、3000、4000、6000、8000及10000之聚(乙二醇)。

聚(乙二醇)、具體而言上述段落中所述之較佳類型較佳係以佔整個半固體眼用組合物之1重量%至10重量%、更佳1重量%至5重量%之量使用。

本發明之組合物之尤佳實施例包含用於將藥物分散及/或溶解於軟膏

基中之試劑，其選自聚(乙二醇)、聚乙氧基化蓖麻油及較佳該等組份之混合物。

### 凝膠/軟膏劑黏度

在一些實施例中，組合物於約20°C下具有約10,000 cp至約300,000 cp之布氏RVDV黏度及1 s<sup>-1</sup>之剪切速率。在一些實施例中，組合物於約20°C下具有約15,000 cp至約200,000 cp之布氏RVDV黏度及1 s<sup>-1</sup>之剪切速率。在一些實施例中，組合物於約20°C下具有約50,000 cp至約150,000 cp之布氏RVDV黏度及1 s<sup>-1</sup>之剪切速率。在一些實施例中，組合物於約20°C下具有約70,000 cp至約130,000 cp之布氏RVDV黏度及1 s<sup>-1</sup>之剪切速率。在一些實施例中，組合物於約20°C下具有約90,000 cp至約110,000 cp之布氏RVDV黏度及1 s<sup>-1</sup>之剪切速率。

在一些實施例中，眼用凝膠調配物含有足以提供以下黏度之黏度增強劑：介於約500厘泊與1,000,000厘泊之間、介於約750厘泊與1,000,000厘泊之間、介於約1000厘泊與1,000,000厘泊之間、介於約1000厘泊與400,000厘泊之間、介於約2000厘泊與100,000厘泊之間、介於約3000厘泊與50,000厘泊之間、介於約4000厘泊與25,000厘泊之間、介於約5000厘泊與20,000厘泊之間或介於約6000厘泊與15,000厘泊之間。在一些實施例中，眼用凝膠調配物含有足以提供介於約50,0000厘泊與1,000,000厘泊之間之黏度的黏度增強劑。

在一些實施例中，本文所述組合物於體溫下係低黏度組合物。在一些實施例中，低黏度組合物含有約1%至約10%黏度增強劑(例如，膠凝組份，例如聚氧乙烯-聚氧丙烯共聚物)。在一些實施例中，低黏度組合物含有約2%至約10%黏度增強劑(例如，膠凝組份，例如聚氧乙烯-聚氧丙烯共

聚物)。在一些實施例中，低黏度組合物含有約5%至約10%黏度增強劑(例如，膠凝組份，例如聚氧乙烯-聚氧丙烯共聚物)。在一些實施例中，低黏度組合物實質上不含黏度增強劑(例如，膠凝組份，例如聚氧乙烯-聚氧丙烯共聚物)。在一些實施例中，本文所述低黏度眼用劑組合物提供約100 cP至約10,000 cP之表觀黏度。在一些實施例中，本文所述低黏度眼用劑組合物提供約500 cP至約10,000 cP之表觀黏度。在一些實施例中，本文所述低黏度眼用劑組合物提供約1000 cP至約10,000 cP之表觀黏度。

在一些實施例中，本文所述組合物於體溫下係黏性組合物。在一些實施例中，黏性組合物含有約10%至約25%黏度增強劑(例如，膠凝組份，例如聚氧乙烯-聚氧丙烯共聚物)。在一些實施例中，黏性組合物含有約14%至約22%黏度增強劑(例如，膠凝組份，例如聚氧乙烯-聚氧丙烯共聚物)。在一些實施例中，黏性組合物含有約15%至約21%黏度增強劑(例如，膠凝組份，例如聚氧乙烯-聚氧丙烯共聚物)。在一些實施例中，本文所述黏性眼用組合物提供約100,000 cP至約1,000,000 cP之表觀黏度。在一些實施例中，本文所述黏性眼用組合物提供約150,000 cP至約500,000 cP之表觀黏度。在一些實施例中，本文所述黏性眼用組合物提供約250,000 cP至約500,000 cP之表觀黏度。在一些該等實施例中，黏性眼用組合物於室溫下係液體且在大約介於室溫與體溫(包括嚴重發熱之個體，例如高達約42°C)之間下膠凝。在一些實施例中，黏性眼用組合物係作為單一療法投與用於治療本文所述眼疾病或病況。

在一些實施例中，本文提供之凝膠調配物之黏度係藉由所述任何方式量測。舉例而言，在一些實施例中，使用LVDV-II+CP錐板黏度計及錐軸CPE-40以計算本文所述凝膠調配物之黏度。在其他實施例中，使用布

氏(軸及杯)黏度計以計算本文所述凝膠調配物之黏度。在一些實施例中，本文中提及之黏度範圍係於室溫下量測。在其他實施例中，本文中提及之黏度範圍係於體溫下(例如，於健康人類之平均體溫下)量測。

### 凝膠/軟膏劑劑量間均勻性

典型眼用凝膠包裝於滴眼瓶中且以滴形式投與。舉例而言，眼用凝膠之單一投與(即單一劑量)包括向患者眼睛中單一滴、兩滴、三滴或更多滴。此外，典型眼用軟膏劑包裝於具有分配噴嘴之管或其他可壓擠容器中，經由該噴嘴遞送軟膏劑之條。舉例而言，眼用軟膏劑之單一投與(即單一劑量)包括向患者眼睛中單一條或多個條。在一些實施例中，本文所述眼用凝膠之一個劑量係自滴眼瓶之一滴凝膠組合物。在一些實施例中，眼用軟膏劑之一個劑量係經由分散管之噴嘴分配之軟膏組合物之一條。

在一些情形下，本文所述包括提供劑量間均勻濃度之眼用凝膠組合物。在一些情況下，自一個劑量至另一劑量，劑量間均勻濃度不呈現藥物含量之顯著變化。在一些情況下，自一個劑量至另一劑量，劑量間均勻濃度提供一致藥物含量。

在一些情形下，本文所述包括提供劑量間均勻濃度之眼用軟膏組合物。在一些情況下，自一個劑量至另一劑量，劑量間均勻濃度不呈現藥物含量之顯著變化。在一些情況下，自一個劑量至另一劑量，劑量間均勻濃度提供一致藥物含量。

在一些實施例中，組合物具有小於50%之劑量間眼用劑濃度變化。在一些實施例中，組合物具有小於40%之劑量間眼用劑濃度變化。在一些實施例中，組合物具有小於30%之劑量間眼用劑濃度變化。在一些實施例中，組合物具有小於20%之劑量間眼用劑濃度變化。在一些實施例中，組

合物具有小於10%之劑量間眼用劑濃度變化。在一些實施例中，組合物具有小於5%之劑量間眼用劑濃度變化。

在一些實施例中，劑量間眼用劑濃度變化係基於10個連續劑量。在一些實施例中，劑量間眼用劑濃度變化係基於8個連續劑量。在一些實施例中，劑量間眼用劑濃度變化係基於5個連續劑量。在一些實施例中，劑量間眼用劑濃度變化係基於3個連續劑量。在一些實施例中，劑量間眼用劑濃度變化係基於2個連續劑量。

未沉降調配物應無需搖動以均勻地分散藥物。「不搖動」調配物相對於需要搖動之調配物潛在地有利，簡單原因在於患者之搖動行為係所投用藥物之量之變化的主要來源。已報導，患者在投與劑量之前經常不搖動或忘記搖動需要搖動之其眼用組合物，儘管搖動之說明明確標記於標籤上。另一方面，即使對於搖動產品之彼等患者，通常不可確定搖動之強度及/或持續時間是否足以使得產品均勻。在一些實施例中，本文所述眼用凝膠組合物及眼用軟膏組合物係維持本文所述劑量間均勻性之「不搖動」調配物。

為評估劑量間均勻性，在開始測試之前，將含有眼用水性組合物、眼用凝膠組合物或眼用軟膏組合物之滴瓶或管直立儲存最少12小時。為模擬該等產品之推薦投用，以預定時間間隔自每一市售瓶或管分配預定滴數或條數延長時段或直至瓶或管中無產品留下為止。將所有滴及條分配至配衡(tared)玻璃小瓶中，加蓋並儲存於室溫直至分析。使用反相HPLC方法測定在所示滴中毒蕈鹼拮抗劑(例如阿托品)之濃度。

## 治療方法

本文揭示藉由向有需要之個體眼睛投與有效量之上述眼用組合物停

止近視發展之方法。本文亦揭示藉由向有需要之個體眼睛投與有效量之上述眼用組合物預防近視發展之方法。

在一些實施例中，本文所述眼用水性調配物包裝於滴眼瓶中且以滴形式投與。舉例而言，眼用水性調配物之單一投與(即單一劑量)包括向患者眼睛中投與一滴、兩滴、三滴或更多滴。在一些實施例中，本文所述眼用凝膠調配物包裝於滴眼瓶中且以滴形式投與。舉例而言，眼用凝膠之單一投與(即單一劑量)包括向患者眼睛中投與一滴、兩滴、三滴或更多滴。在一些實施例中，本文所述眼用軟膏調配物包裝於具有分配噴嘴之管或其他可壓擠容器中，經由該噴嘴遞送軟膏條。舉例而言，眼用軟膏之單一投與(即單一劑量)包括向患者眼睛中投與一條或多條。在一些實施例中，本文所述眼用水性調配物之一個劑量係自滴眼瓶之一滴水性組合物。在一些實施例中，本文所述眼用凝膠之一個劑量係自滴眼瓶之一滴凝膠組合物。在一些實施例中，眼用軟膏之一個劑量係經由分散管之噴嘴分配之一條軟膏組合物。

在所揭示方法之一些實施例中，在首次使用之前，眼用組合物低於室溫儲存。在所揭示方法之一些實施例中，在首次使用之前，眼用組合物儲存於約2°C至約10°C之間。在所揭示方法之一些實施例中，在首次使用之前，眼用組合物於約2°C、約3°C、約4°C、約5°C、約6°C、約7°C、約8°C、約9°C或約10°C儲存。在所揭示方法之一些實施例中，在首次使用之前，眼用組合物儲存於約4°C至約8°C之間。

在所揭示方法之一些實施例中，在首次使用後，眼用組合物於室溫下儲存。在所揭示方法之一些實施例中，在首次使用後，眼用組合物儲存於約16°C至約26°C之間。在所揭示方法之一些實施例中，在首次使用

後，眼用組合物於約16°C、約17°C、約18°C、約19°C、約20°C、約21°C、約22°C、約23°C、約24°C、約25°C或約26°C下儲存。

在一些實施例中，眼用水性調配物係如下投與：下拉欲投與之下眼瞼並向眼瞼內部施加預定量之水性調配物(例如1-3滴)。分配機制之眼用尖端不接觸任何表面以避免污染及/或損傷。

在一些實施例中，眼用凝膠調配物係如下投與：下拉欲投與之下眼瞼並向眼瞼內部施加預定量之凝膠(例如1-3滴)。分配機制之眼用尖端不接觸任何表面以避免污染及/或損傷。

在一些實施例中，眼用軟膏調配物係如下投與：下拉欲投與之下眼瞼並向眼瞼內部施加少量軟膏劑(約0.25英吋)。分配機制之眼用尖端不接觸任何表面以避免污染及/或損傷。

在一些實施例中，眼用組合物係在延長時間段內以預定時間間隔投與。在一些實施例中，眼用組合物係每天一次投與。在一些實施例中，眼用組合物係每隔一天投與。在一些實施例中，眼用組合物係在1週、2週、1個月、2個月、3個月、6個月、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年內投與。

在一些實施例中，眼用組合物係以具有小於50%、小於40%、小於30%、小於20%、小於10%或小於5%之劑量間眼用劑濃度變化之劑量投與。

向有需要之個體投與組合物之次數取決於醫學專業人士之判斷、病症、病症之嚴重程度及個體對調配物之反應。在一些實施例中，向患有輕度急性病況之有需要之個體投與一次本文揭示之組合物。在一些實施例中，向患有中度或嚴重急性病況之有需要之個體投與一次以上本文揭示之

組合物。在其中患者病況未改良之情形下，遵醫囑長期(即，延長時間段，包括貫穿患者生命持續時間)投與眼用劑之投與，以改善或以其他方式控制或限制患者疾病或病況之症狀。

在其中患者病況未改良之情形下，遵醫囑長期(即，延長長時間段，包括貫穿患者生命持續時間)投與眼用劑之投與，以改善或以其他方式控制或限制患者疾病或病況之症狀。

在其中患者之狀況確實改良之情形下，遵醫囑繼續給予眼用劑之投與；或者，將所投與藥物之劑量暫時降低或暫停一段時間(即，「休藥期」)。休藥期之長度在介於2天與1年之間變化，包括(僅舉例說明) 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天及365天。休藥期期間之劑量降低係10%-100%，包括(僅舉例而言) 10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%及100%。

在患者之眼病況得以改良後，若需要，投與眼用劑維持劑量。隨後，根據症狀變化視情況將投與劑量或投與頻率或二者降低至保持疾病、病症或病況改良之程度。在某些實施例中，在出現任何症狀復發後，患者需要長期間歇治療。

將對應於該量之眼用劑之量將端視諸如以下等因素變化：例如特定化合物、疾病病況及其嚴重程度、根據病例周圍之特定情況，包括(例如)所投與具體眼用劑、投與途徑、所治療病況、所治療靶區域及所治療個體或宿主。期望劑量係以單一劑量提供或以同時(或在短時間段內)或以適當

間隔投與之分開劑量提供。

在一些實施例中，初始投與特定眼用劑且隨後投與不同調配物或眼用劑。

### 套組/製品

本揭示內容亦提供用於預防或停止近視發展之套組。該等套組通常將包含本文揭示之眼用組合物中之一或多者及使用該套組之說明書。本揭示內容亦涵蓋眼用組合物中之一或多者之用途，其用於製造用於治療、減退、減輕或改善患有、懷疑患有近視或處於發生近視之風險之哺乳動物(例如人類)之疾病、功能障礙或病症之症狀的藥劑。

在一些實施例中，套組包括載劑、包裝或間隔化以容納一或多個容器(例如小瓶、管及諸如此類)之容器，每一容器包括欲在本文所述方法中使用之單獨要素中之一者。適宜容器包括(例如)瓶子、小瓶、注射器及試管。在其他實施例中，容器係自諸如玻璃或塑膠等各種材料形成。

本文提供之製品含有包裝材料。本文亦提供用於包裝醫藥產品之包裝材料。參見(例如)美國專利第5,323,907號、第5,052,558號及第5,033,252號。醫藥包裝材料之實例包括(但不限於)滴瓶、管、幫浦、包、小瓶、容器、注射器、瓶子及適於所選調配物及既定投與及治療模式之任何包裝材料。涵蓋寬範圍之本文提供之眼用組合物，如用於藉由眼用劑至眼睛之控制釋放投與受益之任何疾病、病症或病況的多種治療。

在一些實施例中，套組通常包括一或多個額外容器，每一容器具有一或多種自商業及用戶立場考慮對於使用本文所述調配物所期望之不同材料(例如沖洗劑、拭子及/或器件)。該等材料亦包括列舉內容物之標籤及/或使用說明書及具有使用說明書之包裝插頁。視情況包括一組說明。在又

一實施例中，標籤在容器上或與容器相連。在再一實施例中，當形成標籤之字母、數字或其他符號黏貼、模製或蝕刻至容器本身上時，標籤在容器上；當標籤存於亦容納容器之貯藏器或輸送器時(例如，作為包裝插頁)，標籤與容器相連。在其他實施例中，使用標籤以指示內容物欲用於具體治療應用。在另一實施例中，標籤亦指示內容物於(例如)本文所述方法中使用之指導。

在某些實施例中，眼用組合物係提供於含有一或多個含有本文提供之化合物之單位劑型的分配器器件中。在又一實施例中，分配器器件伴隨有投與說明書。在再一實施例中，分配器亦伴隨有與監管醫藥之製造、使用或銷售之政府機構所規定形式之容器相關之公告，該公告反映該機構已批准用於人類或獸醫投與之藥物形式。在另一實施例中，該公告係(例如)由美國食品藥品監督局批准用於處方藥物或經批准產品插頁之標記。在另一實施例中，亦製備含有調配於相容醫藥載劑中之本文所提供化合物之組合物，將其置於適當容器中，且標記對所指示病況之治療。

## 實例

### 實例1 - 眼用調配物

用於製備眼用調配物之實例性組合物闡述於表1-8中。

**表1 一水溶液調配物(阿托品)**

| 成份                        | 量(mg/g)  | 濃度(wt%)                  |
|---------------------------|----------|--------------------------|
| 阿托品                       | 0.01-0.5 | 0.001-0.05 (wt%)         |
| 緩衝劑及/或pD調節劑(例如，硼酸鹽及/或DCl) | -        | 針對pD=4.2-7.9補足           |
| 防腐劑(例如氯化苄烷銨、西曲銨過硼酸鈉等)     | -        | 補足以防止引入至溶液中之微生物生長或破壞該微生物 |
| 張力及/或滲透性調節劑(例如NaCl、甘露醇等)  | -        | 補足至0.5-2.0 wt%           |
| 氘化水                       | -        | 補足至100 wt%               |

表2 一水溶液調配物(硫酸阿托品)

| 成份                        | 量(mg/g)  | 濃度(wt%)                  |
|---------------------------|----------|--------------------------|
| 硫酸阿托品                     | 0.01-0.5 | 0.001-0.05 (wt%)         |
| 緩衝劑及/或pD調節劑(例如，硼酸鹽及/或DCl) | -        | 針對pD=4.2-7.9補足           |
| 防腐劑(例如氯化苄烷銨、西曲銨過硼酸鈉等)     | -        | 補足以防止引入至溶液中之微生物生長或破壞該微生物 |
| 張力及/或滲透性調節劑(例如NaCl、甘露醇等)  | -        | 補足至0.5-2.0 wt%           |
| 氘化水                       | -        | 補足至100 wt%               |

表3 一水溶液調配物(硫酸阿托品)

| 成份                        | 量(mg/g)   | 濃度(wt%)                  |
|---------------------------|-----------|--------------------------|
| 硫酸阿托品                     | 0.05-0.15 | 0.005-0.015 (wt%)        |
| 緩衝劑及/或pD調節劑(例如，硼酸鹽及/或DCl) | -         | 針對pD=4.2-7.9補足           |
| 防腐劑(例如氯化苄烷銨、西曲銨過硼酸鈉等)     | -         | 補足以防止引入至溶液中之微生物生長或破壞該微生物 |
| 張力及/或滲透性調節劑(例如NaCl、甘露醇等)  | -         | 補足至0.5-2.0 wt%           |
| 氘化水                       | -         | 補足至100 wt%               |

表4 一黏液滲透粒子調配物(阿托品)

| 成份                        | 量(mg/g)  | 濃度(wt%)                  |
|---------------------------|----------|--------------------------|
| 阿托品                       | 0.01-0.5 | 0.001-0.05 (wt%)         |
| 緩衝劑及/或pD調節劑(例如，硼酸鹽及/或DCl) | -        | 針對pD=4.2-7.9補足           |
| 防腐劑(例如氯化苄烷銨、西曲銨過硼酸鈉等)     | -        | 補足以防止引入至溶液中之微生物生長或破壞該微生物 |
| 黏液滲透粒子                    | -        | 補足以於0.001-0.05 wt%下調配阿托品 |
| 氘化水                       | -        | 補足至100 wt%               |

表5 —黏液滲透粒子調配物(硫酸阿托品)

| 成份                        | 量(mg/g)  | 濃度(wt%)                  |
|---------------------------|----------|--------------------------|
| 硫酸阿托品                     | 0.01-0.5 | 0.001-0.05 (wt%)         |
| 緩衝劑及/或pD調節劑(例如，硼酸鹽及/或DCl) | -        | 針對pD=4.2-7.9補足           |
| 防腐劑(例如氯化苄烷銨、西曲銨過硼酸鈉等)     | -        | 補足以防止引入至溶液中之微生物生長或破壞該微生物 |
| 黏液滲透粒子                    | -        | 補足以於0.001-0.05 wt%下調配阿托品 |
| 氘化水                       | -        | 補足至100 wt%               |

表6 —纖維素凝膠調配物(硫酸阿托品)

| 成份                        | 量(mg/g)  | 濃度(wt%)                        |
|---------------------------|----------|--------------------------------|
| 硫酸阿托品                     | 0.01-0.5 | 0.001-0.05 (wt%)               |
| 黏度增強劑(例如羥基丙基甲基纖維素)        | 10-50    | 1-5 (wt%)                      |
| 緩衝劑及/或pD調節劑(例如，乙酸鈉及/或DCl) | -        | 針對pD=4.2-7.9補足                 |
| 穩定劑(例如EDTA、環糊精等)          | -        | 針對硫酸阿托品之低降解(例如小於10%、5%或1%降解)補足 |
| 滲透性調節劑(例如NaCl)            | -        | 補足150-500 mOsm/L               |
| 氘化水                       | -        | 補足至100 wt%                     |

表7 —熱固性凝膠調配物(硫酸阿托品)

| 成份                        | 量(mg/g)  | 濃度(wt%)                        |
|---------------------------|----------|--------------------------------|
| 硫酸阿托品                     | 0.01-0.5 | 0.001-0.05 (wt%)               |
| 黏度增強劑(例如泊洛沙姆407)          | 100-250  | 10-25 (wt%)                    |
| 緩衝劑及/或pD調節劑(例如，乙酸鈉及/或DCl) | -        | 針對pH=4.2-7.9補足                 |
| 穩定劑(例如EDTA、環糊精等)          | -        | 針對硫酸阿托品之低降解(例如小於10%、5%或1%降解)補足 |
| 滲透性調節劑(例如NaCl)            | -        | 補足150-500 mOsm/L               |
| 氘化水                       | -        | 補足至100 wt%                     |

表8 — 軟膏調配物(硫酸阿托品)

| 成份                                | 對於1000 mL溶液之量(g) | 1000 mL水溶液中之濃度                 |
|-----------------------------------|------------------|--------------------------------|
| 硫酸阿托品                             | 0.01-0.5         | 0.001-0.05 (wt%)               |
| 分散劑(例如聚乙二醇及/或聚乙氧基化蓖麻油及/或C12-C20醇) | 10-200           | 1-20 (wt%)                     |
| 緩衝劑pD調節劑(例如DCl)                   | -                | 針對pD=4.2-7.9補足                 |
| 穩定劑(例如EDTA、環糊精等)                  | -                | 針對硫酸阿托品之低降解(例如小於10%、5%或1%降解)補足 |
| 滲透性調節劑(例如NaCl)                    | -                | 補足150-500 mOsm/L               |
| 軟膏基(例如羊毛蠟及/或凡士林及/或液體石蠟)           |                  | 補足至100 wt%                     |

## 實例2 - 含有D<sub>2</sub>O中之0.01%阿托品之水溶液調配物之製備

### 1%原液

在100 mL溶液中，添加1克阿托品及0.77 g NaCl (及其他成份/組份，較佳呈其乾燥狀態)以及足以等於100 mL無菌注射用氘化水之量。將溶液在熱板上之具有攪拌棒之適當大小之燒杯中混合直至所有固體粉末皆溶解且溶液變澄清而無可見粒子。接下來，移除攪拌棒，並將溶液倒入過濾瓶中並經由0.22微米聚醚砜膜過濾器真空過濾至無菌瓶中。自無菌儲存瓶移除過濾器頂部並將儲存瓶用無菌瓶蓋加蓋用於儲存。

### 經稀釋0.01%溶液

將0.3 mL 1%溶液與足以達成30 mL總無菌0.9%注射用氯化鈉(USP)之量組合。將溶液徹底混合。記錄溶液之pH。將0.22微米過濾器置於注射器之尖端上且將溶液等分至單獨無菌容器中。

## 實例3 - 含有0.01%硫酸阿托品之水溶液調配物之製備

### 1%原液

在100 mL溶液中，添加1克硫酸阿托品及0.77 g NaCl (及其他成份/組份，較佳呈其乾燥狀態)以及足以等於100 mL無菌注射用水之量。將溶液在熱板上之具有攪拌棒之適當大小之燒杯中混合直至所有固體粉末皆溶解且溶液變澄清而無可見粒子。接下來，移除攪拌棒，並將溶液倒入過濾瓶中並經由0.22微米聚醚砜膜過濾器真空過濾至無菌瓶中。自無菌儲存瓶移除過濾器頂部並將儲存瓶用無菌瓶蓋加蓋用於儲存。

### 經稀釋0.01%溶液

將0.3 mL 1%溶液與足以達成30 mL總無菌0.9%注射用氯化鈉(USP)之量組合。將溶液徹底混合。記錄溶液之pH。將0.22微米過濾器置於注射器之尖端上且將溶液等分至單獨無菌容器中。

### 實例4 – 穩定性分析

自1%硫酸阿托品原液(如實例2中所述製備)製備五種0.01%硫酸阿托品溶液。對於溶液1-5，五種溶液之pH分別係5.87、5.97、5.90、6.24及6.16。徹底混合每一溶液。將0.22微米過濾器置於注射器之尖端上且根據表9將溶液等分至單獨無菌容器中。

表9. 容器填充概述

| 容器之類型  | 容器中0.01%硫酸阿托品藥物產品之體積 | 填充總容器 |
|--------|----------------------|-------|
| 無菌點眼藥器 | 5-mL                 | 12    |
| 無菌玻璃小瓶 | 5-mL                 | 12    |

隨後將試樣於不同條件下儲存用於穩定性分析。在不同時間點直至2個月分析試樣。儲存條件包括：40°C與75%相對濕度(RH) (3天後自2°C至8°C轉移試樣)、25°C與60% RH及60°C。時間點係1週、2週、1個月及2個月。在每一時間點時，移除每一儲存條件之一個塑膠點眼藥器(LDPE塑膠)及一個玻璃小瓶並使其平衡至環境條件。在平衡後，將塑膠點眼藥器及玻璃小瓶二者倒置3次。將點眼藥器中之溶液經由滴管以逐滴方式轉移

至HPLC小瓶。使用玻璃Pasteur吸量管將玻璃小瓶中之溶液等分至HPLC小瓶中。隨後使用表10中列舉之UPLC方法測試試樣之純度及功效。

表10. UPLC方法參數

| 參數      | 條件   |
|---------|--|
| 管柱      | EMD, Hiber HR PurospherSTAR C-18, 100 × 2.1 mm, 2 μm |
| 移動相/稀釋劑 | 87:13, 50 mM磷酸鉀:乙腈, pH 3.5                           |
| 流動      | 等梯度  |
| 流速      | 0.5 mL/min   |
| 檢測波長    | 210 nm   |
| 管柱溫度    | 30 ± 3°C   |
| 自動取樣器溫度 | 5 ± 3°C  |
| 運行時間    | 6.0分鐘  |
| 注射體積    | 10 μL*   |
| 洗針溶液    | 90/10水: 乙腈   |

\*自初始方法修改以維持100 μg/mL標稱下之靈敏度。

表11列舉0.01%硫酸阿托品溶液之穩定性數據。

表11. 0.01%硫酸阿托品溶液之穩定性數據

| 分析物 | 容器類型            | 儲存條件        | t=0  |       |     | t=1週 |      | t=2週 <sup>1</sup> |      | t=1個月 <sup>2</sup> |      |     | t=2個月 <sup>3</sup> |      |     |
|-----|-----------------|-------------|------|-------|-----|------|------|-------------------|------|--------------------|------|-----|--------------------|------|-----|
|     |                 |             | 純度   | 功效    | pH  | 純度   | 功效   | 純度                | 功效   | 純度                 | 功效   | pH  | 純度                 | 功效   | pH  |
| 1   | 點眼藥器, LDPE (塑膠) | 25°C/60% RH | 99.5 | 99.8  | 5.9 | ND   | ND   | 99.1              | 99.9 | ND                 | ND   | ND  | 95.4               | 97.4 | 6.3 |
|     |                 | 40°C/75% RH |      |       |     | ND   | ND   | 96.2              | 97.3 | 95.1               | 95.6 | 5.2 | ND                 | ND   | ND  |
|     |                 | 60°C        |      |       |     | 80.8 | 83.3 | 86.2              | 88.6 | 88.3               | 91.5 | 4.2 | ND                 | ND   | ND  |
|     | 玻璃小瓶            | 25°C/60% RH | 99.8 | 100.4 | ND  | ND   | ND   | 92.2              | 93.1 | 80.7               | 80.5 | 7.8 | 73.0               | 74.5 | 7.3 |
|     |                 | 40°C/75% RH |      |       |     | ND   | ND   | 73.6              | 74.1 | 50.1               | 50.2 | 7.4 | ND                 | ND   | ND  |
|     |                 | 60°C        |      |       |     | 43.1 | 43.9 | 28.3              | 28.4 | ND                 | ND   | ND  | ND                 | ND   | ND  |
| 2   | 點眼藥器, LDPE (塑膠) | 25°C/60% RH | 99.7 | 99.9  | 6.0 | ND   | ND   | 99.1              | 99.6 | ND                 | ND   | ND  | 97.0               | 99.1 | 6.1 |
|     |                 | 40°C/75% RH |      |       |     | ND   | ND   | 96.6              | 97.2 | 95.5               | 95.8 | 5.6 | ND                 | ND   | ND  |
|     |                 | 60°C        |      |       |     | 89.4 | 92.2 | 92.2              | 94.0 | 90.6               | 94.4 | 4.1 | ND                 | ND   | ND  |
|     | 玻璃小瓶            | 25°C/60% RH | 99.8 | 100.2 | ND  | ND   | ND   | 92.6              | 92.9 | 82.5               | 82.2 | 7.6 | 80.2               | 81.6 | 7.3 |
|     |                 | 40°C/75%RH  |      |       |     | ND   | ND   | 74.7              | 75.1 | 59.1               | 59.0 | 7.2 | ND                 | ND   | ND  |
|     |                 | 60°C        |      |       |     | 54.2 | 55.2 | 37.3              | 37.4 | ND                 | ND   | ND  | ND                 | ND   | ND  |
| 3   | 點眼藥器, LDPE (塑膠) | 25°C/60% RH | 99.3 | 96.3  | 5.9 | ND   | ND   | 98.7              | 96.1 | ND                 | ND   | ND  | 95.8               | 94.8 | 6.3 |
|     |                 | 40°C/75% RH |      |       |     | ND   | ND   | 96.7              | 93.1 | 94.8               | 91.8 | 5.5 | ND                 | ND   | ND  |
|     |                 | 60°C        |      |       |     | 88.8 | 89.0 | 88.0              | 86.8 | 88.6               | 87.7 | 4.1 | ND                 | ND   | ND  |
|     | 玻璃小瓶            | 25°C/60% RH | 99.4 | 98.4  | ND  | ND   | ND   | 94.1              | 91.2 | 85.0               | 81.9 | 7.5 | 79.3               | 78.3 | 7.3 |
|     |                 | 40°C/75% RH |      |       |     | ND   | ND   | 72.2              | 74.6 | 61.3               | 63.0 | 7.2 | ND                 | ND   | ND  |
|     |                 | 60°C        |      |       |     | 48.6 | 51.1 | 34.1              | 34.9 | ND                 | ND   | ND  | ND                 | ND   | ND  |

|   |                |             |      |       |     |      |      |      |       |      |      |     |      |       |     |
|---|----------------|-------------|------|-------|-----|------|------|------|-------|------|------|-----|------|-------|-----|
| 4 | 點眼藥器，LDPE (塑膠) | 25°C/60% RH | 99.8 | 99.6  | 6.2 | ND   | ND   | 99.1 | 98.8  | ND   | ND   | ND  | 96.4 | 97.6  | 6.3 |
|   |                | 40°C/75%RH  |      |       |     | ND   | ND   | 96.3 | 97.0  | 94.5 | 94.2 | 5.6 | ND   | ND    | ND  |
|   |                | 60°C        |      |       |     | 90.5 | 93.0 | 89.3 | 90.6  | 84.2 | 85.8 | 4.2 | ND   | ND    | ND  |
|   | 玻璃小瓶           | 25°C/60% RH | 99.8 | 98.8  | ND  | ND   | ND   | 90.7 | 90.0  | 76.9 | 75.1 | 7.6 | 72.5 | 71.6  | 7.4 |
|   |                | 40°C/75% RH |      |       |     | ND   | ND   | 71.0 | 68.7  | 57.0 | 56.7 | 7.2 | ND   | ND    | ND  |
|   |                | 60°C        |      |       |     | 52.4 | 52.1 | 29.7 | 28.6  | ND   | ND   | ND  | ND   | ND    | ND  |
| 5 | 點眼藥器，LDPE (塑膠) | 25°C/60% RH | 99.6 | 100.5 | 6.2 | ND   | ND   | 99.3 | 100.4 | ND   | ND   | ND  | 97.8 | 100.5 | 6.2 |
|   |                | 40°C/75% RH |      |       |     | ND   | ND   | 95.9 | 96.7  | 96.8 | 97.6 | 5.5 | ND   | ND    | ND  |
|   |                | 60°C        |      |       |     | 91.2 | 94.6 | 91.4 | 93.6  | 90.3 | 92.8 | 4.2 | ND   | ND    | ND  |
|   | 玻璃小瓶           | 25°C/60% RH | 99.8 | 100.7 | ND  | ND   | ND   | 90.5 | 91.3  | 79.3 | 79.7 | 7.8 | 72.8 | 74.6  | 7.3 |
|   |                | 40°C/75% RH |      |       |     | ND   | ND   | 71.3 | 71.9  | 56.0 | 56.4 | 7.3 | ND   | ND    | ND  |
|   |                | 60°C        |      |       |     | 46.3 | 47.4 | 29.5 | 29.6  | ND   | ND   | ND  | ND   | ND    | ND  |

<sup>1</sup>·在15天拉出25°C及60°C試樣，在11天拉出40°C試樣。

<sup>2</sup>·在28天拉出25°C及60°C試樣，在24天拉出40°C試樣。

<sup>3</sup>·在46天拉出25°C及60°C試樣。

在穩定性研究過程中觀察0.01%硫酸阿托品溶液之pH變化。於25°C下儲存2個月時，塑膠(LDPE)點眼藥器維持pH為約6.2。然而，在玻璃小瓶中儲存時，在相同時間點，0.01%阿托品之pH增加至7.2。另外，於高溫(例如40°C及60°C)下儲存時，塑膠(LDPE)點眼藥器中之pH下降至約4-5，而在玻璃小瓶中儲存時，pH維持為約7.2。

在塑膠(LDPE)點眼藥器對I型玻璃小瓶中儲存時，硫酸阿托品(0.01%)之降解速率亦存在顯著差異。然而，在兩種容器中，於相對滯留時間(RRT) =0.87-0.89時早期溶析相關物質增加。在一些情形下，此早期溶析相關物質稱作主要降解劑。在一些情況下，主要降解劑稱作RRT 0.87-0.89。此相關物質可能係不符合規範之第一參數且與容器無關。在每一時間點追蹤此相關物質之量且其列舉於表12中。

表12. 0.01%硫酸阿托品之主要降解物質(RRT 0.87-0.89)之面積(%)

| 分析員    | 溫度°C | t=0  | t=1週  | t=2週  | t=1個月 | t=2個月 |
|--------|------|------|-------|-------|-------|-------|
| 1      | 25   | 0.08 | NA    | 0.92  | NA    | 3.98  |
|        | 40   | NA   | NA    | 3.74  | 4.78  | NA    |
|        | 60   | NA   | 17.78 | 13.49 | 11.51 | NA    |
| 2      | 25   | 0.07 | NA    | 0.88  | NA    | 2.46  |
|        | 40   | NA   | NA    | 3.26  | 4.37  | NA    |
|        | 60   | NA   | 9.38  | 7.67  | 9.13  | NA    |
| 3      | 25   | 0.07 | NA    | 1.05  | NA    | 2.88  |
|        | 40   | NA   | NA    | 2.98  | 4.85  | NA    |
|        | 60   | NA   | 9.59  | 11.57 | 10.55 | NA    |
| 4      | 25   | 0.08 | NA    | 0.92  | NA    | 3.09  |
|        | 40   | NA   | NA    | 3.43  | 5.32  | NA    |
|        | 60   | NA   | 8.30  | 10.46 | 15.49 | NA    |
| 5      | 25   | 0.08 | NA    | 0.64  | NA    | 1.66  |
|        | 40   | NA   | NA    | 3.96  | 3.07  | NA    |
|        | 60   | NA   | 7.61  | 8.35  | 9.7   | NA    |
| 平均25°C |      | 0.08 | NA    | 0.88  | NA    | 2.81  |
| 平均40°C |      | NA   | NA    | 3.47  | 4.48  | NA    |
| 平均60°C |      | NA   | 10.53 | 10.31 | 11.28 | NA    |

使用表12之相關物質數據計算基於Arrhenius之儲放壽命預測。該等預測係基於降解係一階(線性)之假設。該等預測圖解說明於圖1及2中。圖1顯示0.01%硫酸阿托品溶液之儲放壽命預測，其中基於自於25°C及40°C下儲存之試樣獲得之數據，主要降解劑RRT 0.87-0.89，且n.m.t.為0.5%面積。硫酸阿托品溶液之pH範圍係5.9-6.2。圖2顯示0.01%硫酸阿托品溶液之儲放壽命預測，其中基於自於25°C及60°C下儲存之試樣獲得之數據，主要降解劑RRT 0.87-0.89，且n.m.t.為0.5%面積。硫酸阿托品溶液之pH範圍係5.9-6.2。

#### 實例5 - 1%硫酸阿托品(Bausch + Lomb)試樣分析

自Bausch + Lomb (批號198421)獲得1%硫酸阿托品試樣。為進行比較，在淨溶液以及使用媒劑稀釋至當前標稱濃度(0.01%硫酸阿托品)之試

樣中測定1%硫酸阿托品藥物產品之pH。另外，將試樣利用方法稀釋劑稀釋至標稱濃度。使用RP-UPLC方法(表10)分析稀釋至標稱濃度之兩種試樣。結果列舉於表13中。

表13. Bausch + Lomb硫酸阿托品試樣之pH及純度

| 試樣                | pH   | 純度(面積%) |
|-------------------|------|---------|
| 1%硫酸阿托品           | 4.89 | ND      |
| 0.01%硫酸阿托品，利用媒劑稀釋 | 6.16 | 99.6%   |
| 0.01%硫酸阿托品，利用媒劑稀釋 | ND   | 99.6%   |
| 媒劑                | 7.94 | ND      |

ND=未測定

#### 實例6 – 劑量均勻性(10-劑量)

為評估劑量間均勻性，在開始測試之前，將含有眼用水性組合物之滴瓶直立儲存預定時間段(例如12小時)。為模擬該產品之推薦投用，以預定時間間隔(例如連續、每1分鐘、每10分鐘、每1小時或每24小時)自每一瓶分配10滴水性組合物。將所有滴分配至配衡玻璃小瓶中，加蓋並儲存於室溫下直至分析。使用反相HPLC方法測定在所示滴中阿托品之濃度。

#### 實例7 – 劑量均勻性(5-劑量)

為評估劑量間均勻性，在開始測試之前，將含有眼用水性組合物之滴瓶直立儲存預定時間段(例如12小時)。為模擬該產品之推薦投用，以預定時間間隔(例如連續、每1分鐘、每10分鐘、每1小時或每24小時)自每一瓶分配5滴水性組合物。將所有滴分配至配衡玻璃小瓶中，加蓋並儲存於室溫下直至分析。使用反相HPLC方法測定在所示滴中阿托品之濃度。

#### 實例8 – 劑量均勻性(2-劑量)

為評估劑量間均勻性，在開始測試之前，將含有眼用水性組合物之滴瓶直立儲存預定時間段(例如12小時)。為模擬該產品之推薦投用，以預定時

間間隔(例如連續、每1分鐘、每10分鐘、每1小時或每24小時)自每一瓶分配2滴水性組合物。將所有滴分配至配衡玻璃小瓶中，加蓋並儲存於室溫下直至分析。使用反相HPLC方法測定在所示滴中阿托品之濃度。

### 實例9 – 調配物穩定性比較

使用硫酸阿托品單水合物(MP Bio；批號7825K)及托品酸(Sigma Aldrich；批號STBD6457V)進行此實驗。在t=0、2週及4週時分析表14A中圖解說明之八種調配物。使用RP-HPLC方法以實施該分析。

表14A. 硫酸阿托品調配物

| 調配物 | 硫酸阿托品單水合物 | 氯化苄烷銨(BAK) | 氯化鈉  | 乙酸   | 檸檬酸  | pH/pD    | 水性               |
|-----|-----------|------------|------|------|------|----------|------------------|
| 1   | 0.010     | 0.01       | 0.90 | 0.01 | -    | 4.2      | SWFI             |
| 2   | 0.025     | 0.01       | 0.90 | 0.01 | -    | 4.2      | SWFI             |
| 3   | 0.010     | 0.01       | 0.90 | 0.01 | -    | 4.8      | SWFI             |
| 4   | 0.025     | 0.01       | 0.90 | 0.01 | -    | 4.8      | SWFI             |
| 5   | 0.010     | 0.01       | 0.90 | -    | 0.04 | 5.8      | SWFI             |
| 6   | 0.025     | 0.01       | 0.90 | -    | 0.04 | 5.8      | SWFI             |
| 7   | 0.010     | 0.01       | 0.90 | 0.01 | -    | 5.2 (pD) | D <sub>2</sub> O |
| 8   | 0.010     | 0.01       | 0.90 | -    | 0.04 | 6.2 (pD) | D <sub>2</sub> O |

值係% w/v。調配物係以100 mL規模在體積玻璃器皿中製備。調配物7及調配物8之pD分別係5.2及6.2。在一些情況下，pD計算為 $pD = 0.4 + pH^*$ ，其中pH\*係調配於含有氘化水之溶液中之溶液之經量測或觀察pH。

表14B闡釋表14A中所列舉之調配物之分析時間點。

表14B. 硫酸阿托品調配物測試之時間表

| 儲存條件<br>(水平) | 時間點         |    |    |
|--------------|-------------|----|----|
|              | 初始<br>(t=0) | 2週 | 4週 |
| 25°C/60%RH   | X           | X  | X  |
| 40°C/75%RH   |             | X  | X  |
| 60°C         |             | X  | X  |

表15闡釋與八種調配物中之每一者相關之硫酸阿托品純度數據。純度指示為曲線下面積之百分比。

表15.硫酸阿托品純度(以面積-%表示)

| 溶劑             | 條件    | t=0   | t=2週  | t=4週 <sup>1</sup> |
|----------------|-------|-------|-------|-------------------|
| 調配物1<br>pH 4.2 | 25/60 | 97.39 | 97.76 | 98.20             |
|                | 40/75 |       | 97.25 | 97.04             |
|                | 60°C  |       | 94.98 | 93.87             |
| 調配物2<br>pH 4.2 | 25/60 | 98.85 | 99.03 | 99.08             |
|                | 40/75 |       | 98.50 | 98.32             |
|                | 60°C  |       | 97.47 | 96.65             |
| 調配物3<br>pH 4.8 | 25/60 | 98.16 | 98.16 | 98.45             |
|                | 40/75 |       | 97.98 | 97.35             |
|                | 60°C  |       | 95.94 | 94.65             |
| 調配物4<br>pH 4.8 | 25/60 | 98.81 | 98.75 | 98.46             |
|                | 40/75 |       | 98.26 | 98.01             |
|                | 60°C  |       | 96.22 | 94.04             |
| 調配物5<br>pH 5.8 | 25/60 | 98.16 | 97.92 | 97.54             |
|                | 40/75 |       | 95.88 | 93.51             |
|                | 60°C  |       | 80.94 | 66.83             |
| 調配物6<br>pH 5.8 | 25/60 | 99.08 | 98.91 | 98.46             |
|                | 40/75 |       | 97.65 | 96.20             |
|                | 60°C  |       | 89.15 | 80.68             |
| 調配物7<br>pD 5.2 | 25/60 | 98.93 | 99.07 | 98.39             |
|                | 40/75 |       | 98.51 | 97.55             |
|                | 60°C  |       | 96.70 | 94.01             |
| 調配物8<br>pD 6.2 | 25/60 | 98.93 | 98.95 | 98.51             |
|                | 40/75 |       | 98.53 | 97.44             |
|                | 60°C  |       | 95.97 | 92.72             |

<sup>1</sup>對於許多t=4週穩定性試樣觀察到一些在運行晚期(約27-32分鐘)發生之層析干擾且在一些情況下提出與系統相關。

於60°C下儲存四週後，在一些情況下，硫酸阿托品濃度對pH 4.2下之含有乙酸之調配物之穩定性具有影響。舉例而言，與0.010 % w/v (調配物1)下之硫酸阿托品濃度相比，0.025 % w/v (調配物2)下之硫酸阿托品濃度顯示於pH 4.2下純度%增加2.8%。對於pH 4.8下之乙酸調配物(調配

物3及4)未觀察到此趨勢；相反，對於較高劑量觀察到純度%減少0.6%。

亦於pH 5.8下含有檸檬酸之調配物(調配物5及6)中觀察到於pH=4.2下觀察到之劑量依賴性穩定性趨勢。於60°C下儲存四週後，較高劑量中之降解比較低劑量中觀察到者小約14%。

在高劑量及低劑量二者下，在以較高pH開始之調配物中觀察到更大降解。此降解主要係托品酸之生長。在一些情況下，緩衝劑物質在不同pH值之間之觀察降解中起作用。

在t=4週時及於60°C下針對調配物中之每一者觀察之托品酸之百分比係如下：

調配物1-觀察之托品酸係0.54%。

調配物2-觀察之托品酸係0.93%。

調配物3-觀察之托品酸係1.58%。

調配物4-觀察之托品酸係3.03%。

調配物5-觀察之托品酸係29.13%。

調配物6-觀察之托品酸係16.84%。

調配物7-觀察之托品酸係1.07%。

調配物8-觀察之托品酸係4.03%。

在一些實施例中，將水源切換成氘化水(D<sub>2</sub>O)對穩定pD 5.2下之含有乙酸之調配物(調配物7)之托品酸峰之生長具有影響，參見圖4。另外，在pD 6.2下之含有檸檬酸之調配物(調配物8)中，氘化水亦穩定硫酸阿托品，參見圖5。

表16闡釋八種調配物中之每一者之托品酸(以曲線下面積表示)。托品酸係硫酸阿托品之降解劑。在一些情況下，針對RP-HPLC方法，先前發

現LOQ為0.05%。

表16.托品酸(以面積-%表示)

| 溶劑             | 條件    | t=0  | t=2週  | t=4週  |
|----------------|-------|------|-------|-------|
| 調配物1<br>pH 4.2 | 25/60 | <LOQ | 0.08  | <LOQ  |
|                | 40/75 |      | 0.10  | 0.10  |
|                | 60°C  |      | 0.37  | 0.51  |
| 調配物2<br>pH 4.2 | 25/60 | <LOQ | 0.05  | <LOQ  |
|                | 40/75 |      | 0.11  | 0.12  |
|                | 60°C  |      | 0.46  | 0.93  |
| 調配物3<br>pH 4.8 | 25/60 | <LOQ | 0.12  | 0.05  |
|                | 40/75 |      | 0.19  | 0.27  |
|                | 60°C  |      | 0.90  | 1.58  |
| 調配物4<br>pH 4.8 | 25/60 | <LOQ | 0.10  | 0.13  |
|                | 40/75 |      | 0.31  | 0.53  |
|                | 60°C  |      | 1.84  | 3.03  |
| 調配物5<br>pH 5.8 | 25/60 | <LOQ | 0.40  | 0.71  |
|                | 40/75 |      | 2.22  | 4.35  |
|                | 60°C  |      | 16.62 | 29.13 |
| 調配物6<br>pH 5.8 | 25/60 | <LOQ | 0.24  | 0.42  |
|                | 40/75 |      | 1.30  | 2.44  |
|                | 60°C  |      | 9.32  | 16.84 |
| 調配物7<br>pD 5.2 | 25/60 | <LOQ | 0.07  | 0.08  |
|                | 40/75 |      | 0.14  | 0.24  |
|                | 60°C  |      | 0.71  | 1.07  |
| 調配物8<br>pD 6.2 | 25/60 | <LOQ | 0.11  | 0.14  |
|                | 40/75 |      | 0.33  | 0.65  |
|                | 60°C  |      | 2.32  | 4.03  |

表17闡釋八種調配物中之阿托品之功效百分比。

表17. 功效%

| 溶劑             | 條件    | t=0   | t=2週  | t=4週  |
|----------------|-------|-------|-------|-------|
| 調配物1<br>pH 4.2 | 25/60 | 109.4 | 110.3 | 112.8 |
|                | 40/75 |       | 111.0 | 112.4 |
|                | 60°C  |       | 112.8 | 114.8 |
| 調配物2<br>pH 4.2 | 25/60 | 102.9 | 107.1 | 109.7 |
|                | 40/75 |       | 108.4 | 109.6 |
|                | 60°C  |       | 109.4 | 111.0 |
| 調配物3<br>pH 4.8 | 25/60 | 106.3 | 108.0 | 109.6 |
|                | 40/75 |       | 108.1 | 110.0 |
|                | 60°C  |       | 108.0 | 109.9 |
| 調配物4<br>pH 4.8 | 25/60 | 102.5 | 107.9 | 109.2 |
|                | 40/75 |       | 107.4 | 108.9 |
|                | 60°C  |       | 107.9 | 108.8 |
| 調配物5<br>pH 5.8 | 25/60 | 105.0 | 105.9 | 107.1 |
|                | 40/75 |       | 103.8 | 103.5 |
|                | 60°C  |       | 90.2  | 77.7  |
| 調配物6<br>pH 5.8 | 25/60 | 107.2 | 107.1 | 109.1 |
|                | 40/75 |       | 106.8 | 107.1 |
|                | 60°C  |       | 99.0  | 93.7  |
| 調配物7<br>pD 5.2 | 25/60 | 107.3 | 111.3 | 112.9 |
|                | 40/75 |       | 111.6 | 113.5 |
|                | 60°C  |       | 111.8 | 113.5 |
| 調配物8<br>pD 6.2 | 25/60 | 99.0  | 103.0 | 105.0 |
|                | 40/75 |       | 104.9 | 104.7 |
|                | 60°C  |       | 101.6 | 103.0 |

在儲存4週後，觀察功效值自t=0及2週時間點提高，60°C下之調配物5及6除外，其中功效由於降解而下降。在一些情況下，該等功效值在HPLC方法之誤差內，但似乎有向上趨勢。針對60°C數據計算質量平衡且結果橫跨調配物及降解程度一致，但由於高於4週時之預期功效值向下偏斜，參見圖3。

表18闡釋八種調配物之pH或pD穩定性。

表18. pH/pD穩定性

| 溶劑        | 條件    | t=0  | t=2週 | t=4週 |
|-----------|-------|------|------|------|
| 調配物1 (pH) | 25/60 | 4.21 | 3.93 | 4.02 |
|           | 40/75 |      | 3.86 | 3.96 |
|           | 60°C  |      | 3.71 | 3.86 |
| 調配物2 (pH) | 25/60 | 4.26 | 4.11 | 4.25 |
|           | 40/75 |      | 4.04 | 4.17 |
|           | 60°C  |      | 3.93 | 4.10 |
| 調配物3 (pH) | 25/60 | 4.85 | 4.44 | 4.61 |
|           | 40/75 |      | 4.41 | 4.54 |
|           | 60°C  |      | 4.32 | 4.40 |
| 調配物4 (pH) | 25/60 | 4.98 | 4.93 | 5.05 |
|           | 40/75 |      | 4.89 | 4.98 |
|           | 60°C  |      | 4.77 | 4.77 |
| 調配物5 (pH) | 25/60 | 5.87 | 5.93 | 6.03 |
|           | 40/75 |      | 5.96 | 5.96 |
|           | 60°C  |      | 5.82 | 5.78 |
| 調配物6 (pH) | 25/60 | 5.80 | 5.69 | 5.77 |
|           | 40/75 |      | 5.65 | 5.67 |
|           | 60°C  |      | 5.54 | 5.50 |
| 調配物7 (pD) | 25/60 | 5.31 | 5.10 | 5.24 |
|           | 40/75 |      | 5.08 | 5.15 |
|           | 60°C  |      | 5.00 | 4.93 |
| 調配物8 (pD) | 25/60 | 6.25 | 5.72 | 5.88 |
|           | 40/75 |      | 5.74 | 5.78 |
|           | 60°C  |      | 5.58 | 5.50 |

斜體值係氘化試樣之pD值。在一些實施例中，氘化試樣之pD係 $pD = pH_{\text{讀數}} + 0.4$  (Glasoe等人「Use of glass electrodes to measure acidities in deuterium oxide」 J. Physical Chem. 64(1): 188-190 (1960))。

在兩個較低溫度下，t=4週時之pH值自t=2週時間點稍微提高。該等數據係使用新玻璃pH探針生成。在一些情況下，所觀察差異係由於探針差異或其他變量(例如，標準緩衝劑之年齡或實驗室環境內之溫度梯度)。t=4週時增加溫度之每一調配物之向下pH趨勢與先前數據一致且與穩定性

試樣中存在之托品酸之量之增加一致。

### 實例10-儲放壽命及活化能之測定

計算實例9中揭示之八種調配物之活化能且利用調配物4-7與參考標準進行比較。

表19闡釋活化能(Ea)計算。Ea最小值係17.8 Kcal/mol，Ea最大值係21.3 Kcal/mol，且Ea平均值係19.5 Kcal/mol。平均值係 $\pm 3 \times \text{stdev}$ 。圖6及7分別圖解說明RS及托品酸與調配物4及調配物7之間之差相關。圖8及9分別圖解說明RS及托品酸與調配物5及調配物6之間之差相關。於較低pH (例如pH 4.8或更低)下，觀察到差相關(調配物4及調配物7)。此係由於減緩水解及增加之替代降解路徑。於較高pH (例如，pH 5.8或更高)下，觀察到改良或更好之相關(調配物5及調配物6)。此係由於作為主要降解劑之阿托品之水解。注意到，活化能係針對至托品酸之特定酸催化之降解，其係在5.8或更高pH下操作之主要降解產物及降解機制。

表19.總相關物質(RS)及托品酸之活化能.

|       | 總RS  | 托品酸  |         |
|-------|------|------|---------|
| 1     | 差相關  | 差相關  |         |
| 2     | 12.2 | 差相關  |         |
| 3     | 差相關  | 18.3 |         |
| 4     | 16.8 | 18.1 |         |
| 5     | 19.8 | 19.7 |         |
| 6     | 19.2 | 20.0 |         |
| 7     | 13.2 | 15.5 |         |
| 8     | 差相關  | 18.9 |         |
| 平均值   | 16.2 | 18.4 | Kcal/莫耳 |
| Stdev | 3.4  | 1.6  |         |
| RSD   | 21%  | 9%   |         |

表20闡釋於40°C下每週RS或托品酸形成之速率。

表20.

|      | 調配物                                   | 速率，40°C (總RS %/wk) | 速率，40°C (托品酸 %/wk) |
|------|---------------------------------------|--------------------|--------------------|
| 調配物5 | 0.01% 阿托品檸檬酸鹽，pH5.8                   | 1.16               | 1.09               |
| 調配物6 | 0.025% 阿托品檸檬酸鹽，pH5.8                  | 0.72               | 0.61               |
| 調配物8 | 0.01% 阿托品檸檬酸鹽，pD 6.2 D <sub>2</sub> O |                    | 0.163              |

表21闡釋30°C下基於表20計算之活化能及預測儲放壽命。對於計算假定托品酸及總RS係5% (儲放壽命)。

表21A.

| 調配物 | 30°C下之速率(總RS %/wk) |       |        | 30°C下之估計儲放壽命(mo) |       |        |
|-----|--------------------|-------|--------|------------------|-------|--------|
|     | Ea min             | Ea平均值 | Ea max | Ea min           | Ea平均值 | Ea max |
| 5   | 0.45               | 0.41  | 0.38   | 2.78             | 3.04  | 3.33   |
| 6   | 0.28               | 0.26  | 0.23   | 4.47             | 4.90  | 5.37   |
| 8   | --                 | --    | --     | --               | --    | --     |

表21B.

| 調配物 | 30°C下之速率(托品酸%/wk) |       |        | 30°C下之估計儲放壽命(mo) |       |        |
|-----|-------------------|-------|--------|------------------|-------|--------|
|     | Ea min            | Ea平均值 | Ea max | Ea min           | Ea平均值 | Ea max |
| 5   | 0.42              | 0.39  | 0.35   | 2.95             | 3.24  | 3.54   |
| 6   | 0.24              | 0.22  | 0.20   | 5.28             | 5.78  | 6.33   |
| 8   | 0.06              | 0.06  | 0.05   | 19.75            | 21.64 | 23.70  |

於pD 6.2下，氬化調配物(調配物8)於30°C下具有接近2年之預測儲放壽命。

表22闡釋於40°C、30°C、25°C及2°C至8°C之溫度下分別對於總RS及托品酸之調配物4-8之預測儲放壽命。

表22

| 穩定性預測    |        | RS    |       | 托品酸    |       |      |
|----------|--------|-------|-------|--------|-------|------|
| 調配物      | 溫度(°C) | 週     | 月     | 溫度(°C) | 週     | 月    |
| <b>4</b> | 40     | 16.5  | 4.1   | 40     | 7.7   | 1.9  |
|          | 30     | 40.2  | 10.1  | 30     | 20.0  | 5.0  |
|          | 25     | 64.2  | 16.0  | 25     | 33.0  | 8.3  |
|          | 2-8    | 493.4 | 123.4 | 2-8    | 296.8 | 74.2 |
| <b>5</b> | 40     | 2.8   | 0.7   | 40     | 0.9   | 0.2  |
|          | 30     | 7.9   | 2.0   | 30     | 2.7   | 0.7  |
|          | 25     | 13.7  | 3.4   | 25     | 4.6   | 1.2  |
|          | 2-8    | 151.1 | 37.8  | 2-8    | 50.5  | 12.6 |
| <b>6</b> | 40     | 5.8   | 1.4   | 40     | 1.7   | 0.4  |
|          | 30     | 15.9  | 4.0   | 30     | 4.8   | 1.2  |
|          | 25     | 27.3  | 6.8   | 25     | 8.4   | 2.1  |
|          | 2-8    | 281.6 | 70.4  | 2-8    | 95.9  | 24.0 |
| <b>7</b> | 40     | 11.5  | 2.9   | 40     | 16.9  | 4.2  |
|          | 30     | 23.2  | 5.8   | 30     | 38.4  | 9.6  |
|          | 25     | 33.4  | 8.4   | 25     | 59.1  | 14.8 |
|          | 2-8    | 165.7 | 41.4  | 2-8    | 388.2 | 97.1 |
| <b>8</b> | 40     | -     | -     | 40     | 6.2   | 1.6  |
|          | 30     | -     | -     | 30     | 17.0  | 4.3  |
|          | 25     | -     | -     | 25     | 28.9  | 7.2  |
|          | 2-8    | -     | -     | 2-8    | 287.1 | 71.8 |

### 實例11-其他調配物穩定性比較

使用硫酸阿托品單水合物(MP Bio ; 批號7825K)及托品酸(Sigma Aldrich ; 批號STBD6457V)進行此實驗。分析表23A中闡釋之十三種調配物。在t=0、2週、4週及8週時分析調配物1-8。在t=0、2週及4週時分析調配物9-13。本文中報告之pH值係使用Thermo Scientific, Orion Dual Star pH/ISE臺式pH計及經基於H<sub>2</sub>O之標準物校正之Orion Double Junction

Micro pH探針S/N S01-18520獲得之經量測pH值。

表23A. 硫酸阿托品調配物

| 調配物 | 硫酸阿托品單水合物 | 氯化苄烷銨 (BAK) | 氯化鈉  | 乙酸   | 檸檬酸  | pH/pD    | 水性                    |
|-----|-----------|-------------|------|------|------|----------|-----------------------|
| 1   | 0.010     | 0.01        | 0.90 | 0.01 | -    | 4.2      | SWFI                  |
| 2   | 0.025     | 0.01        | 0.90 | 0.01 | -    | 4.2      | SWFI                  |
| 3   | 0.010     | 0.01        | 0.90 | 0.01 | -    | 4.8      | SWFI                  |
| 4   | 0.025     | 0.01        | 0.90 | 0.01 | -    | 4.8      | SWFI                  |
| 5   | 0.010     | 0.01        | 0.90 | -    | 0.04 | 5.8      | SWFI                  |
| 6   | 0.025     | 0.01        | 0.90 | -    | 0.04 | 5.8      | SWFI                  |
| 7   | 0.010     | 0.01        | 0.90 | 0.01 | -    | 5.2 (pD) | D <sub>2</sub> O      |
| 8   | 0.010     | 0.01        | 0.90 | -    | 0.04 | 6.2 (pD) | D <sub>2</sub> O      |
| 9   | 0.010     | -           | 0.90 | -    | 0.04 | 6.8 (pD) | D <sub>2</sub> O      |
| 10  | 0.010     | -           | 0.90 | -    | 0.04 | 6.4      | H <sub>2</sub> O (對照) |
| 11  | 0.010     | -           | 0.90 | -    | 0.08 | 6.4      | H <sub>2</sub> O (對照) |
| 12  | 0.010     | -           | 0.90 | -    | 0.04 | 7.2 (pD) | D <sub>2</sub> O      |
| 13  | 0.010     | -           | 0.90 | -    | 0.04 | 6.8      | H <sub>2</sub> O (對照) |

值係% w/v。調配物係以100 mL規模在體積玻璃器皿中製備並填充至LDPE點眼藥器中。在一些情況下，pD計算為 $pD = 0.4 + pH^*$ ，其中 $pH^*$ 係調配於含有氘化水之溶液中之溶液之經量測或觀察pH。

表23B闡釋表23A中列舉之調配物之分析時間點。

表23B. 硫酸阿托品調配物測試之時間表

| 儲存條件<br>(水平) | 時間點         |    |    |
|--------------|-------------|----|----|
|              | 初始<br>(t=0) | 2週 | 4週 |
| 25°C/60%RH   | X           | X  | X  |
| 40°C/75%RH   |             | X  | X  |
| 60°C         |             | X  | X  |

表24A及表24B闡釋與硫酸阿托品調配物相關之硫酸阿托品純度數據。純度指示為曲線下面積之百分比。↑及↓指示硫酸阿托品單水合物之高或低濃度(0.01%及0.025%)。A及C指示所用緩衝劑物質，分別為乙酸及檸檬酸。

表24A. H<sub>2</sub>O調配物之硫酸阿托品純度(以面積-%表示)

| 溶劑                                       | 條件    | t=0   | t=2週  | t=4週  |
|--|-------|-------|-------|-------|
| 調配物3<br>↓ A H <sub>2</sub> O pH 4.8      | 25/60 | 98.16 | 98.16 | 98.45 |
|  | 40/75 |       | 97.98 | 97.35 |
|  | 60°C  |       | 95.94 | 94.65 |
| 調配物5<br>↓ C H <sub>2</sub> O pH 5.8      | 25/60 | 98.16 | 97.92 | 97.54 |
|  | 40/75 |       | 95.88 | 93.51 |
|  | 60°C  |       | 80.94 | 66.83 |
| 調配物10<br>↓ C H <sub>2</sub> O pH 6.4     | 25/60 | 98.66 | 96.67 | 95.81 |
|  | 40/75 |       | 91.07 | 85.27 |
|  | 60°C  |       | 59.77 | 42.87 |
| 調配物11<br>↓ C(2x) H <sub>2</sub> O pH 6.4 | 25/60 | 99.47 | 97.87 | 96.69 |
|  | 40/75 |       | 90.97 | 84.26 |
|  | 60°C  |       | 54.96 | 34.40 |
| 調配物13<br>↓ C H <sub>2</sub> O pH 6.8     | 25/60 | 97.21 | 95.42 | 93.24 |
|  | 40/75 |       | 83.05 | 73.00 |
|  | 60°C  |       | 43.99 | 27.50 |

表24B. D<sub>2</sub>O調配物之硫酸阿托品純度(以面積-%表示)

| 溶劑                                   | 條件    | t=0   | t=2週  | t=4週  |
|--------------------------------------|-------|-------|-------|-------|
| 調配物7<br>↓ A D <sub>2</sub> O pD 5.2  | 25/60 | 98.93 | 99.07 | 98.39 |
|                                      | 40/75 |       | 98.51 | 97.55 |
|                                      | 60°C  |       | 96.70 | 94.01 |
| 調配物8<br>↓ C D <sub>2</sub> O pD 6.2  | 25/60 | 98.93 | 98.95 | 98.51 |
|                                      | 40/75 |       | 98.53 | 97.44 |
|                                      | 60°C  |       | 95.97 | 92.72 |
| 調配物9<br>↓ C D <sub>2</sub> O pD 6.8  | 25/60 | 99.29 | 98.42 | 98.07 |
|                                      | 40/75 |       | 95.20 | 93.22 |
|                                      | 60°C  |       | 75.17 | 65.97 |
| 調配物12<br>↓ C D <sub>2</sub> O pD 7.2 | 25/60 | 98.53 | 97.17 | 95.99 |
|                                      | 40/75 |       | 90.75 | 84.64 |
|                                      | 60°C  |       | 56.78 | 46.05 |

表25A及表25B闡釋與硫酸阿托品調配物相關之托品酸形成。托品酸係硫酸阿托品之降解劑，且指示為曲線下面積之百分比。針對RP-HPLC方法，發現LOQ為0.05%。↑及↓指示硫酸阿托品單水合物之高或低濃度(0.01%及0.025%)。A及C指示所用緩衝劑物質，分別為乙酸及檸檬酸。

表25A. H<sub>2</sub>O調配物之托品酸(以面積-%表示)

| 溶劑                                       | 條件    | t=0  | t=2週  | t=4週  |
|--|-------|------|-------|-------|
| 調配物3<br>↓ A H <sub>2</sub> O pH 4.8      | 25/60 | <LOQ | 0.12  | 0.05  |
|  | 40/75 |      | 0.19  | 0.27  |
|  | 60°C  |      | 0.90  | 1.58  |
| 調配物5<br>↓ C H <sub>2</sub> O pH 5.8      | 25/60 | <LOQ | 0.40  | 0.71  |
|  | 40/75 |      | 2.22  | 4.35  |
|  | 60°C  |      | 16.62 | 29.13 |
| 調配物10<br>↓ C H <sub>2</sub> O pH 6.4     | 25/60 | 0.74 | 1.90  | 3.21  |
|  | 40/75 |      | 7.61  | 13.49 |
|  | 60°C  |      | 37.44 | 54.06 |
| 調配物11<br>↓ C(2x) H <sub>2</sub> O pH 6.4 | 25/60 | 0.09 | 1.31  | 2.64  |
|  | 40/75 |      | 7.61  | 14.68 |
|  | 60°C  |      | 42.43 | 62.23 |
| 調配物13<br>↓ C H <sub>2</sub> O pH 6.8     | 25/60 | 2.21 | 3.66  | 6.11  |
|  | 40/75 |      | 15.47 | 25.80 |
|  | 60°C  |      | 53.24 | 69.34 |

表25B. D<sub>2</sub>O調配物之托品酸(以面積-%表示)

| 溶劑                                   | 條件    | t=0  | t=2週  | t=4週  |
|--------------------------------------|-------|------|-------|-------|
| 調配物7<br>↓ A D <sub>2</sub> O pD 5.2  | 25/60 | <LOQ | 0.07  | 0.08  |
|                                      | 40/75 |      | 0.14  | 0.24  |
|                                      | 60°C  |      | 0.71  | 1.07  |
| 調配物8<br>↓ C D <sub>2</sub> O pD 6.2  | 25/60 | <LOQ | 0.11  | 0.14  |
|                                      | 40/75 |      | 0.33  | 0.65  |
|                                      | 60°C  |      | 2.32  | 4.03  |
| 調配物9<br>↓ C D <sub>2</sub> O pD 6.8  | 25/60 | 0.06 | 0.55  | 1.06  |
|                                      | 40/75 |      | 3.16  | 6.29  |
|                                      | 60°C  |      | 21.09 | 29.25 |
| 調配物12<br>↓ C D <sub>2</sub> O pD 7.2 | 25/60 | 0.42 | 1.35  | 2.62  |
|                                      | 40/75 |      | 7.27  | 13.53 |
|                                      | 60°C  |      | 38.58 | 48.15 |

表26A及表26B闡釋調配物中之阿托品之功效之百分比。↑及↓指示硫酸阿托品單水合物之高或低濃度(0.01%及0.025%)。A及C指示所用緩衝劑物質，分別為乙酸及檸檬酸。

表26A. H<sub>2</sub>O調配物之功效百分比

| 溶劑                                       | 條件    | t=0   | t=2週  | t=4週  |
|--|-------|-------|-------|-------|
| 調配物3<br>↓ A H <sub>2</sub> O pH 4.8      | 25/60 | 106.3 | 108.0 | 109.6 |
|  | 40/75 |       | 108.1 | 110.0 |
|  | 60°C  |       | 108.0 | 109.9 |
| 調配物5<br>↓ C H <sub>2</sub> O pH 5.8      | 25/60 | 105.0 | 105.9 | 107.1 |
|  | 40/75 |       | 103.8 | 103.5 |
|  | 60°C  |       | 90.2  | 77.7  |
| 調配物10<br>↓ C H <sub>2</sub> O pH 6.4     | 25/60 | 101.7 | 100.0 | 98.0  |
|  | 40/75 |       | 89.4  | 87.0  |
|  | 60°C  |       | 63.7  | 45.7  |
| 調配物11<br>↓ C(2x) H <sub>2</sub> O pH 6.4 | 25/60 | 97.5  | 96.1  | 94.3  |
|  | 40/75 |       | 89.4  | 82.0  |
|  | 60°C  |       | 55.7  | 35.20 |
| 調配物13<br>↓ C H <sub>2</sub> O pH 6.8     | 25/60 | 99.4  | 96.9  | 94.1  |
|  | 40/75 |       | 85.0  | 74.0  |
|  | 60°C  |       | 46.4  | 29.8  |

表26B. D<sub>2</sub>O調配物之功效百分比

| 溶劑                                   | 條件    | t=0   | t=2週  | t=4週  |
|--------------------------------------|-------|-------|-------|-------|
| 調配物7<br>↓ A D <sub>2</sub> O pD 5.2  | 25/60 | 107.3 | 111.3 | 112.9 |
|                                      | 40/75 |       | 111.6 | 113.5 |
|                                      | 60°C  |       | 111.8 | 113.5 |
| 調配物8<br>↓ C D <sub>2</sub> O pD 6.2  | 25/60 | 99.0  | 103.0 | 105.0 |
|                                      | 40/75 |       | 104.9 | 104.7 |
|                                      | 60°C  |       | 101.6 | 103.0 |
| 調配物9<br>↓ C D <sub>2</sub> O pD 6.8  | 25/60 | 101.4 | 99.9  | 100.1 |
|                                      | 40/75 |       | 97.4  | 93.2  |
|                                      | 60°C  |       | 78.7  | 68.9  |
| 調配物12<br>↓ C D <sub>2</sub> O pD 7.2 | 25/60 | 104.9 | 103.5 | 101.6 |
|                                      | 40/75 |       | 96.9  | 89.1  |
|                                      | 60°C  |       | 62.5  | 50.9  |

表27A及表27B闡釋硫酸阿托品調配物之pH或pD之穩定性。↑及↓指示硫酸阿托品單水合物之高或低濃度(0.01%及0.025%)。A及C指示所用緩衝劑物質，分別為乙酸及檸檬酸。

表27A. H<sub>2</sub>O調配物之pH之穩定性

| 溶劑                                       | 條件    | t=0  | t=2週 | t=4週 |
|--|-------|------|------|------|
| 調配物3<br>↓ A H <sub>2</sub> O pH 4.8      | 25/60 | 4.85 | 4.44 | 4.61 |
|  | 40/75 |      | 4.41 | 4.54 |
|  | 60°C  |      | 4.32 | 4.40 |
| 調配物5<br>↓ C H <sub>2</sub> O pH 5.8      | 25/60 | 5.87 | 5.93 | 6.03 |
|  | 40/75 |      | 5.96 | 5.96 |
|  | 60°C  |      | 5.82 | 5.78 |
| 調配物10<br>↓ C H <sub>2</sub> O pH 6.4     | 25/60 | 6.43 | 6.41 | 6.46 |
|  | 40/75 |      | 6.62 | 6.67 |
|  | 60°C  |      | 6.01 | 5.92 |
| 調配物11<br>↓ C(2x) H <sub>2</sub> O pH 6.4 | 25/60 | 6.44 | 6.47 | 6.72 |
|  | 40/75 |      | 6.66 | 6.61 |
|  | 60°C  |      | 6.27 | 6.23 |
| 調配物13<br>↓ C H <sub>2</sub> O pH 6.8     | 25/60 | 6.77 | 6.91 | 6.91 |
|  | 40/75 |      | 6.65 | 6.62 |
|  | 60°C  |      | 6.30 | 6.19 |

表27B. D<sub>2</sub>O調配物之pD之穩定性

| 溶劑                                   | 條件    | t=0  | t=2週 | t=4週 |
|--------------------------------------|-------|------|------|------|
| 調配物7<br>↓ A D <sub>2</sub> O pD 5.2  | 25/60 | 5.31 | 5.10 | 5.24 |
|                                      | 40/75 |      | 5.08 | 5.15 |
|                                      | 60°C  |      | 5.00 | 4.93 |
| 調配物8<br>↓ C D <sub>2</sub> O pD 6.2  | 25/60 | 6.25 | 5.72 | 5.88 |
|                                      | 40/75 |      | 5.74 | 5.78 |
|                                      | 60°C  |      | 5.58 | 5.50 |
| 調配物9<br>↓ C D <sub>2</sub> O pD 6.8  | 25/60 | 6.76 | 6.80 | 6.81 |
|                                      | 40/75 |      | 6.78 | 6.86 |
|                                      | 60°C  |      | 6.45 | 6.24 |
| 調配物12<br>↓ C D <sub>2</sub> O pD 7.2 | 25/60 | 7.25 | 7.18 | 7.26 |
|                                      | 40/75 |      | 7.14 | 7.15 |
|                                      | 60°C  |      | 6.52 | 6.36 |

### 實例12.實例11之硫酸阿托品調配物之儲放壽命及活化能之測定

計算實例11中揭示之硫酸阿托品調配物之活化能。特定而言，活化能係自40°C及60°C下相關物質(RS)之總% (2點計算)及自40°C及60°C下之托品酸形成(2點形成)計算。隨後將該等值平均化。表28闡釋活化能計算。表29闡釋自分別%RS及托品酸之40°C形成速率之估計儲放壽命。圖10闡釋D<sub>2</sub>O及H<sub>2</sub>O調配物之估計儲放壽命。

表28. 活化能

| 阿托品調配物 | 總RS                           | 托品酸  |
|--------|-------------------------------|------|
| 7      | 14                            | 19   |
| 3      | 16                            | 17   |
| 8      | 20                            | 21   |
| 5      | 14                            | 差相關  |
| 6      | 15                            | 16   |
|        |                               |      |
| 平均值    | 16.3                          | 18.7 |
| Stdev  | 2.68                          | 1.90 |
| RSD    | 16%                           | 10%  |
|        |                               |      |
| 差相關：   | 一或多條曲線具有R <sup>2</sup> < 0.95 |      |

表29. 估計儲放壽命

| 調配物   | 估計儲放壽命/mo      |      |              |      |
|---|----------------|------|--------------|------|
|   | 總相關物質% (限值=8%) |      | 托品酸% (限值=5%) |      |
|   | 8°C            | 25°C | 8°C          | 25°C |
| 0.01% w/v阿托品<br>0.01% w/v乙酸鹽<br>0.9% w/v NaCl<br>0.01% w/v BAK<br>pD 5.2 D <sub>2</sub> O (調配物7)  | 189            | 26   | 1427         | 147  |
| 0.01% w/v阿托品<br>0.01% w/v乙酸鹽<br>0.9% w/v NaCl<br>0.01% w/v BAK<br>pH4.8 H <sub>2</sub> O (調配物3)   | 211            | 29   | 1095         | 113  |
| 0.01% w/v阿托品<br>0.04% w/v檸檬酸鹽<br>0.9% w/v NaCl<br>0.01% w/v BAK<br>pD 6.2 D <sub>2</sub> O (調配物8) | 158            | 22   | 369.8        | 38   |
| 0.01% w/v阿托品<br>0.04% w/v檸檬酸鹽<br>0.9% w/v NaCl<br>0.01% w/v BAK<br>pH5.8 H <sub>2</sub> O (調配物5)  | 37             | 5.2  | 54           | 5.5  |
| 0.01%阿托品<br>0.9% w/v NaCl<br>pH5.9 H <sub>2</sub> O<br>臨時製劑                                       | 13.6           | 2.6  |              |      |

表30闡釋於40°C、30°C、25°C及2°C至8°C之溫度下分別對於總RS及托品酸之調配物2-8之預測儲放壽命。

表30

| 穩定性預測<br>調配物 | 溫度(°C) | RS     |       | 溫度(°C) | 托品酸    |        |
|--------------|--------|--------|-------|--------|--------|--------|
|              |        | 週      | 月     |        | 週      | 月      |
| <b>2</b>     | 40     | 64.5   | 16.1  | 40     | -      | -      |
|              | 30     | 153.2  | 38.3  | 30     | -      | -      |
|              | 25     | 241.2  | 60.3  | 25     | -      | -      |
|              | 2-8    | 1747.9 | 437.0 | 2-8    | -      | -      |
| <b>3</b>     | 40     | 31.1   | 7.8   | 40     | 99.5   | 24.9   |
|              | 30     | 73.9   | 18.5  | 30     | 268.3  | 67.1   |
|              | 25     | 116.3  | 29.1  | 25     | 451.8  | 113.0  |
|              | 2-8    | 842.9  | 210.7 | 2-8    | 4382.0 | 1095.5 |
| <b>4</b>     | 40     | 30.7   | 7.7   | 40     | 42.1   | 10.5   |
|              | 30     | 73.0   | 18.2  | 30     | 113.7  | 28.4   |
|              | 25     | 114.9  | 28.7  | 25     | 191.5  | 47.9   |
|              | 2-8    | 832.6  | 208.1 | 2-8    | 1857.0 | 464.2  |
| <b>5</b>     | 40     | 5.5    | 1.4   | 40     | 4.9    | 1.2    |
|              | 30     | 13.1   | 3.3   | 30     | 13.2   | 3.3    |
|              | 25     | 20.6   | 5.2   | 25     | 22.2   | 5.5    |
|              | 2-8    | 149.3  | 37.3  | 2-8    | 215.0  | 53.8   |
| <b>6</b>     | 40     | 10.7   | 2.7   | 40     | 8.8    | 2.2    |
|              | 30     | 25.5   | 6.4   | 30     | 23.7   | 5.9    |
|              | 25     | 40.1   | 10.0  | 25     | 39.8   | 10.0   |
|              | 2-8    | 290.5  | 72.6  | 2-8    | 386.5  | 96.6   |
| <b>7</b>     | 40     | 27.9   | 7.0   | 40     | 129.6  | 32.4   |
|              | 30     | 66.4   | 16.6  | 30     | 349.6  | 87.4   |
|              | 25     | 104.5  | 26.1  | 25     | 588.7  | 147.2  |
|              | 2-8    | 757.3  | 189.3 | 2-8    | 5709.4 | 1427.4 |
| <b>8</b>     | 40     | 23.3   | 5.8   | 40     | 33.6   | 8.4    |
|              | 30     | 55.3   | 13.8  | 30     | 90.6   | 22.6   |
|              | 25     | 87.2   | 21.8  | 25     | 152.5  | 38.1   |
|              | 2-8    | 631.6  | 157.9 | 2-8    | 1479.2 | 369.8  |

### 實例13 -天竺鼠中pH對眼可接受性之效應

向天竺鼠之隊列投與50 µL本文所述具有不同pH值之眼用調配物。舉例而言，向動物投與包含H<sub>2</sub>O或氘化水(例如，D<sub>2</sub>O)之眼用調配物。以預定時間間隔記錄動物行為以評估眼用調配物之可接受性。

#### 實例14 - 活體內兔眼刺激測試

使本文揭示之實例性組合物經受兔眼刺激測試以評估其安全特性。在新西蘭兔中針對眼刺激測試來測試測試組合物(例如，參見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；亦參見Gettings S D等人，*A comparison of low volume, Draize and in vitro eye irritation test data. III. Surfactant-based formulations*. Food Chem Toxicol. 1998 March；36(3):209-31)。研究涉及在三隻兔中之每一者中向右眼中單一眼睛投與及在左眼中投與相同體積之其安慰劑。在灌注組合物後之灌注後4小時、24小時、48小時及72小時立即檢查兔，以記錄眼刺激之體徵/症狀(若存在)。測試組合物在兔眼之角膜、虹膜及結膜中不顯示刺激之體徵。

#### 實例15-天竺鼠中眼用水性調配物之活體內測試

使用乳膠罩覆蓋一隻眼以達成焦點剝奪近視(FDM)。對於散焦誘導之近視，將乳膠製得之面罩在動物頭周圍由橡膠帶保持在適當位置，留下兩隻眼、鼻、口及耳自由暴露。將-4.00 D鏡片膠黏至塑膠鏡片框架上。在將鏡片之光學中心與瞳孔中心比對後，隨後在一隻眼周圍由織物鉤-及-環緊固件將鏡片框架附接至面罩。使鏡片脫離並在兩側上用水潤濕之紗布每日清潔至少一次，之後使面罩重新附接。在實驗時段期間將所有動物維持於12-h照明(500 Lux)及12-h黑暗之循環。

將3週齡之天竺鼠之隊列隨機分配給FDM (單眼佩戴面罩)或散焦誘導之近視(單眼佩戴-4.00 D鏡片)及對照組。用眼用水性調配物、眼用載劑

(無眼用劑)或僅FDM處理FDM組。用眼用水性調配物、眼用載劑(無眼用劑)或僅散焦處理散焦誘導之近視組。用眼用水性調配物、眼用載劑(無眼用劑)處理對照組或不處理。在處理之前及在第11天在個體動物之雙眼中量測眼睛生物測定參數。

在移除面罩或鏡片後在光循環(日間)期間由驗光師、視軸矯正師或眼科醫師在動物護理助理幫助下量測生物測定參數(例如眼睛之屈光、角膜曲率及軸向分量)。關於每一動物之處理條件對驗光師、視軸矯正師或眼科醫師掩蔽。

在藉由局部投與1%環噴托酯鹽酸鹽使瞳孔完全擴張後藉由視網膜鏡檢法量測屈光。視網膜鏡檢法之結果記錄為水平及垂直子午線之平均值。

利用藉由將+8 D鏡片附接至角膜曲率計之前表面上改良之角膜曲率計量測角膜曲率。藉由經改良之角膜曲率計量測一組直徑為5.5 mm至11.0 mm之不銹鋼球。對於每一量測記錄三個讀數以提供平均值結果。隨後自具有已知半徑之球上之讀數推斷角膜曲率之半徑。

使用A-掃描超聲圖示儀以量測眼睛之軸向分量(鏡片厚度及玻璃體長度及軸向長度)。對於鏡片厚度之量測，執行速度係1,723.3 m/s，且對於玻璃體長度之量測為1,540 m/s，如前文所述。軸向分量中之每一者皆計算為10個重複量測之平均值。

### **實例16 -眼用水性調配物之安全性及效能研究**

實施臨床試驗以研究本文所述眼用水性調配物在患有近視之患者中之效能及安全性。在一些情況下，研究係開放性、單盲或雙盲研究。患者選擇準則包括雙眼中至少1.0D之近視屈光及其他因素(例如散光、有記載之近視進展、年齡、性別及/或健康狀況)。

使患者隨機化以在雙眼中每夜一次接受調配於H<sub>2</sub>O或氘化水(例如，D<sub>2</sub>O)中之0.05%、0.01%或0.001阿托品水性調配物。在一些情況下，基於患者群體定義分配比率。

在第0天(基線)、第14天及第30天及隨後在2個月、3個月、4個月、5個月、6個月、8個月、10個月、12個月、18個月、20個月、24個月及36個月時評估患者。在每次拜訪時，由驗光師、視軸矯正師或眼科醫師使用早期治療糖尿病性視網膜病變研究圖評價logMar視覺敏銳度(BCVA)之最佳校正距離。在充分照明條件下以置於40 cm之減小logMar讀數圖使用最佳校正距離眼鏡校正來評價近視覺敏銳度。使用RAF尺使用最佳校正距離眼鏡校正量測調節近點(NPA)。指示患者向內移動靶標直至N5印跡變得稍微模糊且隨後向外移動指示其剛剛變得澄清。調節振幅計算為NPA之倒數。利用Procyon 3000瞳孔計量測中間視力瞳孔大小。使用Neuroptics瞳孔計量測光適應瞳孔大小。

在使用Canon RK-F1自動屈光計以5分鐘間隔投與3滴1%環噴托酯後30分鐘，測定致睫狀肌麻痹之自動屈光。使用Zeiss IOL Master (一種非接觸部分同調干涉術)以量測眼睛軸向長度。

主要結果係在研究時間段內近視進展。藉由一隻或兩隻眼睛中之不良事件(包括過敏反應、刺激或視力模糊之發展)評價安全性。

### **實例17 - 含有硫酸阿托品之軟膏調配物之製備**

在加熱及超音波處理下將硫酸阿托品與分散劑(例如聚乙二醇)混合並將此混合物與熔融軟膏基(例如羊毛蠟、白凡士林及液體石蠟之混合物)進一步充分混合。將混合物置於壓力容器中，並於125°C下滅菌30-45分鐘並冷卻至室溫。在另一實施例中，在氮下執行高壓滅菌。將所得眼用軟膏劑

無菌填充至預滅菌之容器(例如管)中。

### 實例18 - 阿托品-黏液滲透粒子組合物

利用碾磨程序製備0.01%阿托品-黏液滲透粒子組合物。將含有阿托品粒子及使得MPP能夠黏液滲透之試劑的水性分散液與研磨介質一起碾磨直至粒徑減少至約200 nm，其具有如藉由動態光散射量測之小於0.15之多分散性指數。在碾磨程序期間亦添加其他試劑，例如防腐劑。隨後，將阿托品-MPP組合物儲存於介於約15°C與約25°C之間之溫度下。

### 實例19 - 硫酸阿托品-黏液滲透粒子組合物

利用碾磨程序製備0.01%硫酸阿托品-黏液滲透粒子組合物。將含有阿托品粒子及使得MPP能夠黏液滲透之試劑的水性分散液與研磨介質一起碾磨直至粒徑減少至約200 nm，其具有如藉由動態光散射量測之小於0.15之多分散性指數。在碾磨程序期間亦添加其他試劑，例如防腐劑。隨後，將阿托品-MPP組合物儲存於介於約15°C與約25°C之間之溫度下。

根據本揭示內容之另一態樣，本文闡述約3.8至約7.5之pH下之包含約0.001 wt%至約0.05 wt%毒蕈鹼拮抗劑及水之眼用組合物。

在一些情況下，毒蕈鹼拮抗劑包含阿托品、硫酸阿托品、降阿托品、阿托品-N-氧化物、托品、托品酸、東莨菪鹼、莨菪鹼、托吡卡胺、環噴托酯、哌侖西平、後馬托品或其組合。在一些情形下，毒蕈鹼拮抗劑係阿托品。在一些情形下，毒蕈鹼拮抗劑係硫酸阿托品。

在一些情況下，在儲存條件下在延長時間段後，基於初始濃度，眼用組合物包含以下中之一者：至少約80%、至少約85%、至少約90%、至少約93%、至少約95%、至少約97%、至少約98%或至少約99%毒蕈鹼拮抗劑。

在一些情況下，在儲存條件下在延長時間段後，眼用組合物具有以下中之一者之pH：小於約7.3、小於約7.2、小於約7.1、小於約7、小於約6.8、小於約6.5、小於約6.4、小於約6.3、小於約6.2、小於約6.1、小於約6、小於約5.9、小於約5.8、小於約5.2、小於約4.8或小於約4.2。

在一些情況下，在儲存條件下在延長時間段後，眼用組合物進一步具有以下中之一者之功效：至少80%、至少85%、至少90%、至少93%、至少95%、至少97%、至少98%或至少99%。

在一些情況下，延長時間段係以下中之一者：約1週、約2週、約3週、約1個月、約2個月、約3個月、約4個月、約5個月、約6個月、約8個月、約10個月、約12個月、約18個月、約24個月、約36個月、約4年或約5年。

在一些情況下，儲存條件具有以下中之一者之儲存溫度：約25°C、約40°C或約60°C。在一些情形下，儲存條件具有約2°C至約10°C或約16°C至約26°C之儲存溫度。在一些情形下，儲存條件具有約60%或約75%之相對濕度。

在一些情況下，眼用組合物呈水溶液形式。在一些情形下，毒蕈鹼拮抗劑係以如下中之一者之濃度存於組合物中：約0.001 wt%至約0.04 wt%、約0.001 wt%至約0.03 wt%、約0.001 wt%至約0.025 wt%、約0.001 wt%至約0.02 wt%、約0.001 wt%至約0.01 wt%、約0.001 wt%至約0.008 wt%或約0.001 wt%至約0.005 wt%。

在一些情況下，眼用組合物進一步包含滲透性調節劑。在一些情形下，滲透性調節劑係氯化鈉。

在一些情況下，眼用組合物進一步包含防腐劑。在一些情形下，防

腐劑選自氯化苄烷銨、西曲銨、過硼酸鈉、穩定之氧基氯複合物、SofZia、聚四級銨鹽-1、氯丁醇、依地酸二鈉、聚六亞甲基雙胍或其組合。

在一些情況下，眼用組合物進一步包含緩衝劑。在一些情形下，緩衝劑選自硼酸鹽、硼酸鹽-多元醇複合物、磷酸鹽緩衝劑、檸檬酸鹽緩衝劑、乙酸鹽緩衝劑、碳酸鹽緩衝劑、有機緩衝劑、胺基酸緩衝劑或其組合。

在一些情況下，眼用組合物進一步包含張力調節劑。在一些情形下，張力調節劑選自氯化鈉、硝酸鈉、硫酸鈉、硫酸氫鈉、氯化鉀、氯化鈣、氯化鎂、氯化鋅、乙酸鉀、乙酸鈉、碳酸氫鈉、碳酸鈉、硫代硫酸鈉、硫酸鎂、磷酸氫二鈉、磷酸二氫鈉、磷酸二氫鉀、右旋糖、甘露醇、山梨醇、右旋糖、蔗糖、尿素、丙二醇、甘油或其組合。

在一些情況下，眼用組合物儲存於塑膠容器中。在一些情形下，塑膠容器之材料包含低密度聚乙烯(LDPE)。

在一些情況下，眼用組合物具有以下中之一者之劑量間毒蕈鹼拮抗劑濃度變化：小於50%、小於40%、小於30%、小於20%、小於10%或小於5%。在一些情形下，劑量間毒蕈鹼拮抗劑濃度變化係基於以下中之一者：10個連續劑量、8個連續劑量、5個連續劑量、3個連續劑量或2個連續劑量。

在一些情況下，眼用組合物具有以下中之一者之pH：約3.8至約7.5、約4.2至約7.5、約4.8至約7.3、約5.2至約7.2、約5.8至約7.1、約6.0至約7.0或約6.2至約6.8。

在一些情況下，眼用組合物進一步包含pH調節劑。在一些情形下，

pH調節劑包含HCl、NaOH、CH<sub>3</sub>COOH或C<sub>6</sub>H<sub>8</sub>O<sub>7</sub>。

在一些情況下，眼用組合物包含以下中之一者：小於5% D<sub>2</sub>O、小於4% D<sub>2</sub>O、小於3% D<sub>2</sub>O、小於2% D<sub>2</sub>O、小於1% D<sub>2</sub>O、小於0.5% D<sub>2</sub>O、小於0.1% D<sub>2</sub>O或0% D<sub>2</sub>O。在一些情形下，眼用組合物基本上不含D<sub>2</sub>O。

在一些情況下，眼用組合物進一步包含醫藥上可接受之載劑。

在一些情況下，眼用組合物調配為用於治療眼病症之眼用溶液。在一些情形下，眼病症或病況係近視前期、近視或近視進展。

在一些情況下，眼用組合物並不調配為可注射調配物。

儘管本文中已顯示並闡述本發明之較佳實施例，但僅以實例方式提供該等實施例。本文所述實施例之各種替代方案視情況用於實踐本揭示內容。以下申請專利範圍意欲定義本揭示內容之範疇且意欲由此涵蓋該等申請專利範圍及其等效形式之範疇內之方法及結構。

## 【發明申請專利範圍】

### 【請求項1】

一種穩定眼用組合物，其包含約0.001 wt%至約0.05 wt%之硫酸阿托品作為唯一的活性成份以及水，其中該穩定眼用組合物進一步包含緩衝劑以提供約4.8至約6.4之pH，其中該穩定眼用組合物係液體，且其中在儲存條件下2週後，該穩定眼用組合物包含基於初始濃度之至少90%的該硫酸阿托品。

### 【請求項2】

如請求項1之穩定眼用組合物，其中該硫酸阿托品以約0.001 wt%至約0.03 wt%之濃度存在於該穩定眼用組合物中。

### 【請求項3】

如請求項1之穩定眼用組合物，其中該硫酸阿托品以約0.01 wt%至約0.02 wt%之濃度存在於該穩定眼用組合物中。

### 【請求項4】

如請求項1之穩定眼用組合物，其中該硫酸阿托品以約0.01 wt%之濃度存在於該穩定眼用組合物中。

### 【請求項5】

如請求項1之穩定眼用組合物，其中該穩定眼用組合物係局部投與。

### 【請求項6】

如請求項1之穩定眼用組合物，其中該穩定眼用組合物係作為滴眼劑投與。

### 【請求項7】

如請求項1之穩定眼用組合物，其中該穩定眼用組合物進一步包含張

力劑、螯合劑、黏度劑或其組合。

**【請求項8】**

如請求項1之穩定眼用組合物，其中該緩衝劑包含硼酸鹽、硼酸鹽-多元醇複合物、磷酸鹽緩衝劑、檸檬酸鹽緩衝劑、乙酸鹽緩衝劑、碳酸鹽緩衝劑、有機緩衝劑、胺基酸緩衝劑或其組合。

**【請求項9】**

如請求項1之穩定眼用組合物，其中該緩衝劑之濃度為約0.04 w/v% 至約0.08 w/v%。

**【請求項10】**

如請求項7之穩定眼用組合物，其中該張力劑包含單價陽離子之鹵化物鹽。

**【請求項11】**

如請求項7之穩定眼用組合物，其中該黏度劑包含羥基乙基纖維素、羥基丙基纖維素或羥基丙基甲基纖維素(HPMC)。

**【請求項12】**

如請求項1之穩定眼用組合物，其中該穩定眼用組合物實質上不含防腐劑。

**【請求項13】**

如請求項1之穩定眼用組合物，其中該穩定眼用組合物進一步包含防腐劑。

**【請求項14】**

如請求項13之穩定眼用組合物，其中該防腐劑之濃度係約0.0001% 至約1%。

**【請求項15】**

如請求項13之穩定眼用組合物，其中該防腐劑係選自氯化苄烷銨(benzalkonium chloride)、西曲銨(cetrimonium)、過硼酸鈉、穩定之氧基氯複合物、聚四級銨鹽-1、氯丁醇、依地酸二鈉、聚六亞甲基雙胍或其組合。

**【請求項16】**

如請求項1之穩定眼用組合物，其中該穩定眼用組合物基本上不含普魯卡因(procaine)及貝那替秦(benactyzine)或其醫藥上可接受之鹽。

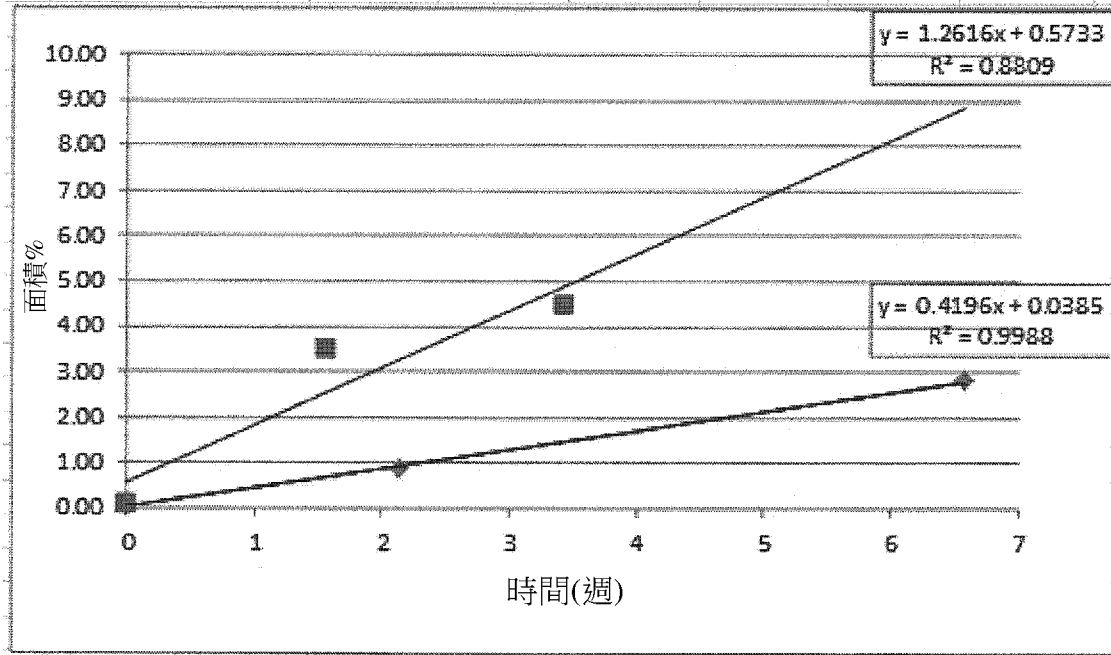
**【請求項17】**

如請求項1之穩定眼用組合物，其中該緩衝劑包含檸檬酸鹽緩衝劑、乙酸鹽緩衝劑或其組合，其中在攝氏40度及75%相對濕度之儲存條件下2週後，存在有基於初始濃度之至少90%的該硫酸阿托品。

【發明圖式】

|    |        | 週    |   |          |          |          |          |
|----|--------|------|---|----------|----------|----------|----------|
|    | 溫度(°C) | 0    | 1 | 1.571429 | 2.142857 | 3.428571 | 6.571429 |
| T1 | 25     | 0.08 |   |          | 0.88     |          | 2.81     |
| T2 | 40     | 0.08 |   | 3.47     |          | 4.48     |          |

【圖 1A】



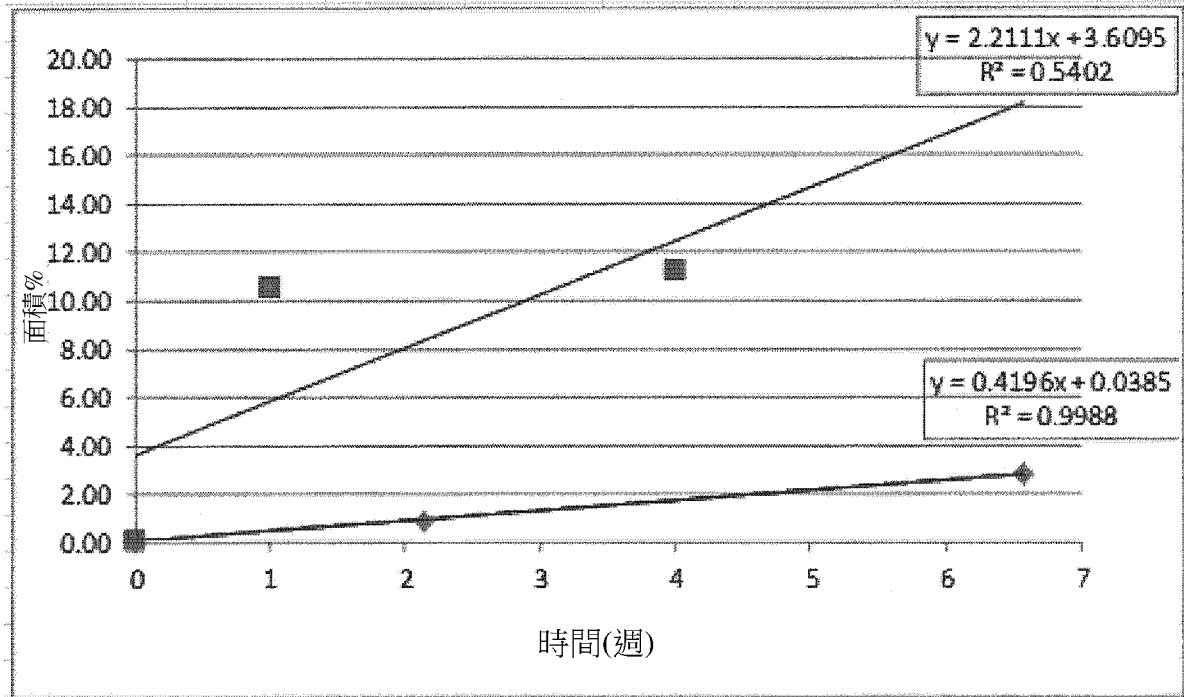
【圖 1B】

|        |                       |        |     |
|--------|-----------------------|--------|-----|
| 調配物：   | 分析物之平均值               |        |     |
| 穩定性預測： | RRT 0.87              |        |     |
| 規範限值：  | 0.50                  | %(不超過) |     |
|        | 儲放壽命                  |        |     |
|        |                       | 週      | 月   |
| 比率     | 1.24844 於 40°C 下      | 0.4    | 0.1 |
| 比率     | 0.60617 於 30°C 下      | 0.8    | 0.2 |
| 比率     | 0.41477 於 25°C 下      | 1.2    | 0.3 |
| 比率     | 0.07932 於 2°C 至 8°C 下 | 6.3    | 1.6 |
| 比率     | 0.00694 於 -20°C 下     | N/A    | N/A |

【圖 1C】

|    |        | 週    |      |          |      |          |
|----|--------|------|------|----------|------|----------|
|    | 溫度(°C) | 0    | 1    | 2.142857 | 4    | 6.571429 |
| T1 | 25     | 0.08 |      | 0.9      |      | 2.8      |
| T2 | 60     | 0.08 | 10.5 |          | 11.3 |          |

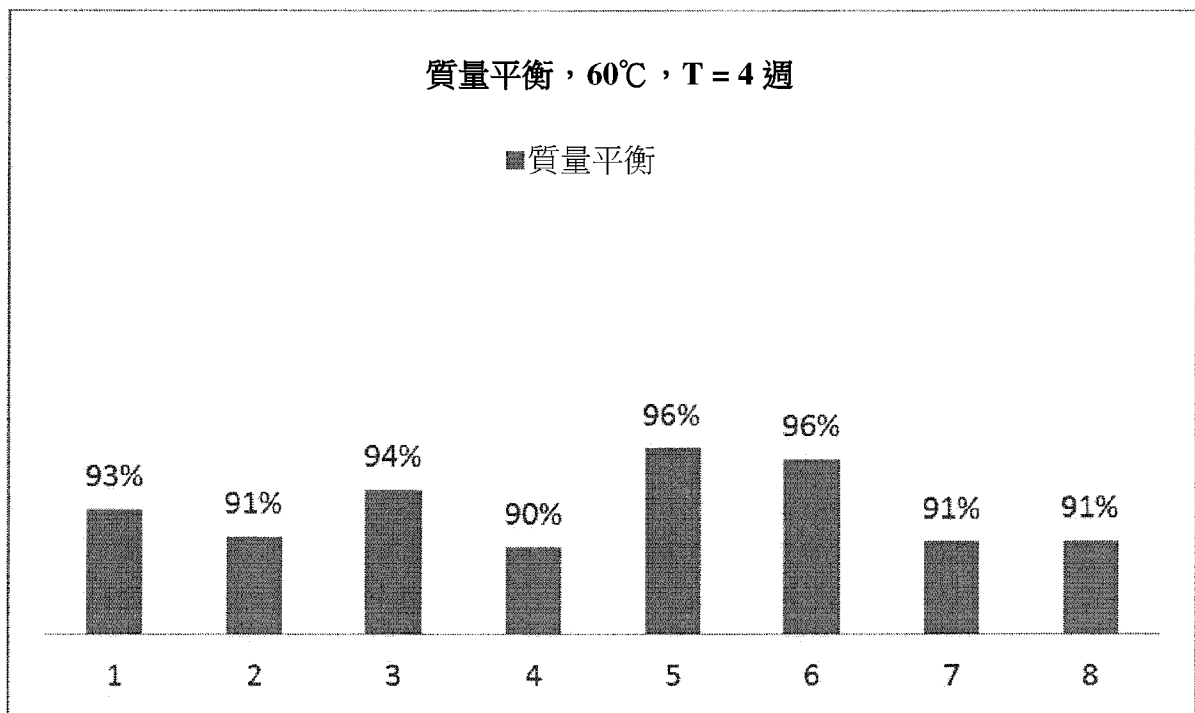
【圖 2A】



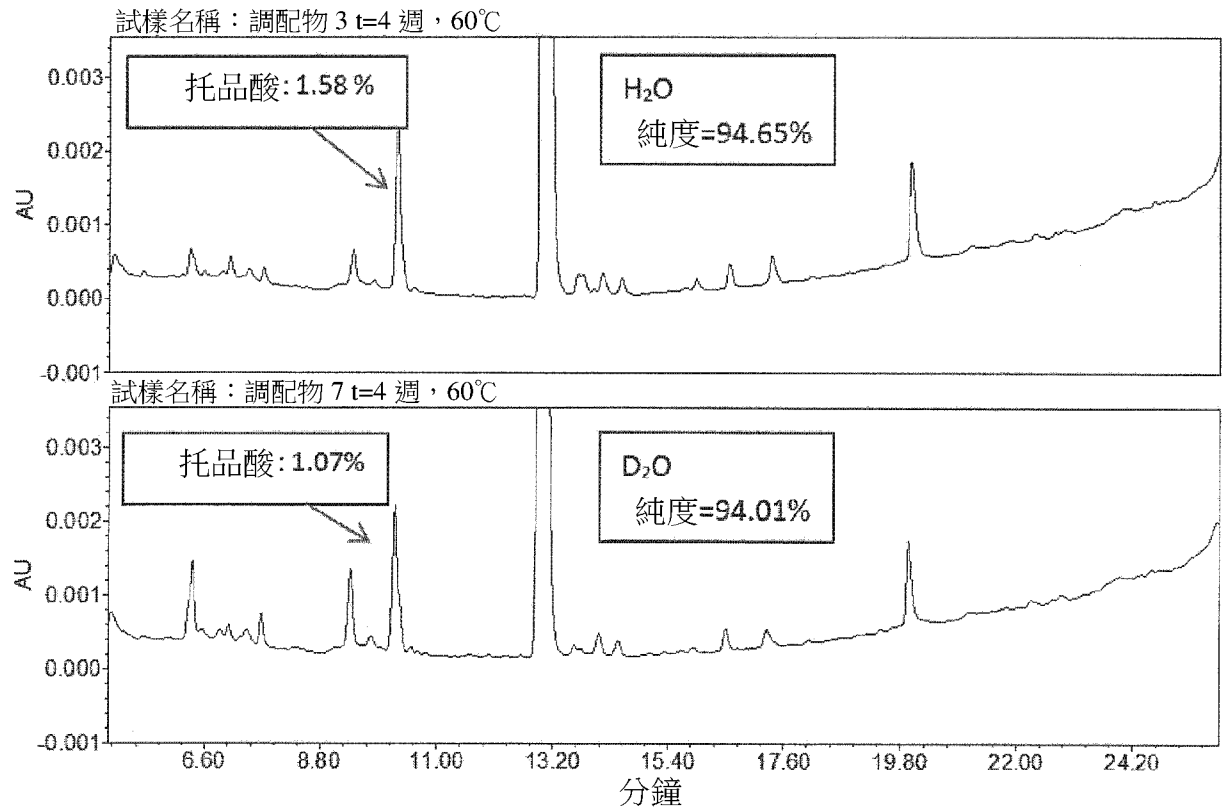
【圖 2B】

|        |          |               |     |     |
|--------|----------|---------------|-----|-----|
| 調配物：   | 分析物之平均值  |               |     |     |
| 穩定性預測： | RRT 0.87 |               |     |     |
| 規範限值：  | 0.50     | % (不超過)       |     |     |
|        |          | 儲放壽命          |     |     |
|        |          | 週             | 月   |     |
| 比率     | 0.88876  | 於 40°C 下      | 0.6 | 0.1 |
| 比率     | 0.54051  | 於 30°C 下      | 0.9 | 0.2 |
| 比率     | 0.41627  | 於 25°C 下      | 1.2 | 0.3 |
| 比率     | 0.13331  | 於 2°C 至 8°C 下 | 3.8 | 0.9 |
| 比率     | 0.02493  | 於 -20°C 下     | NA  | NA  |

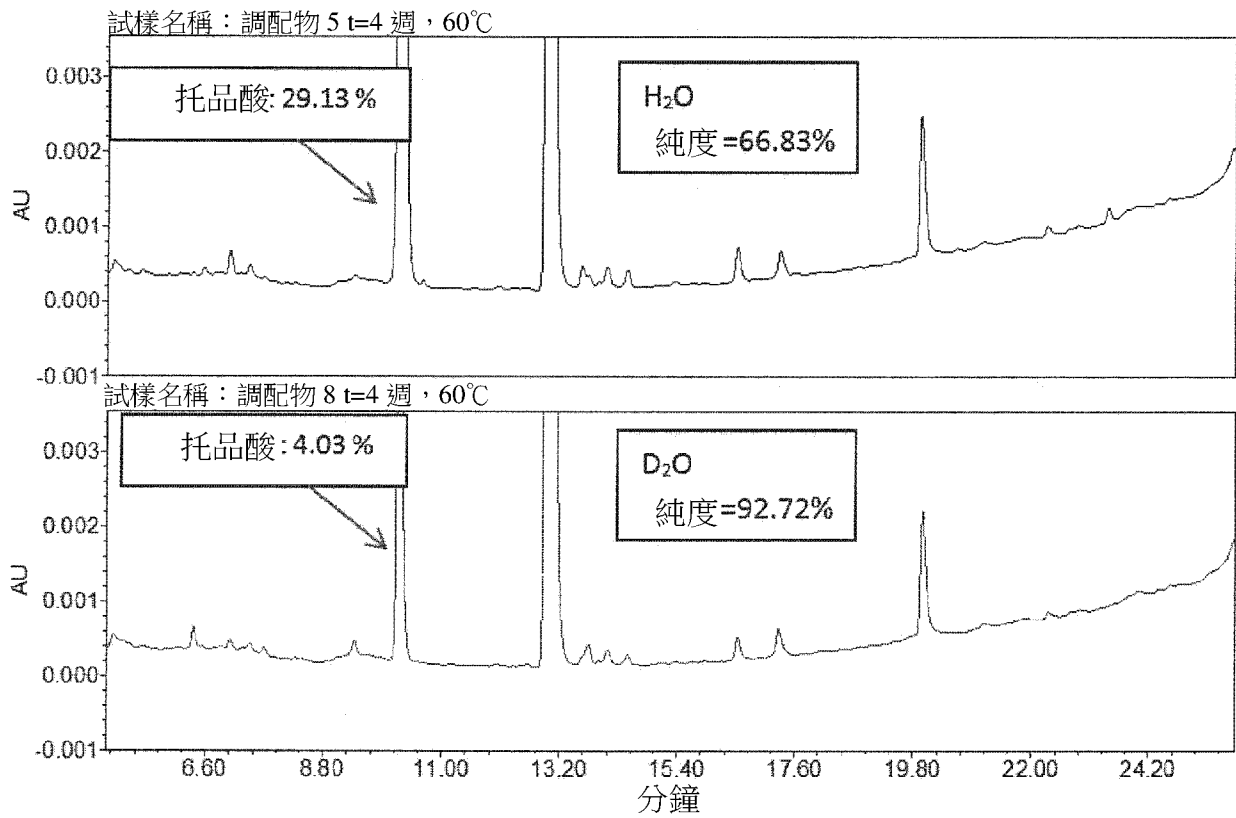
【圖 2C】



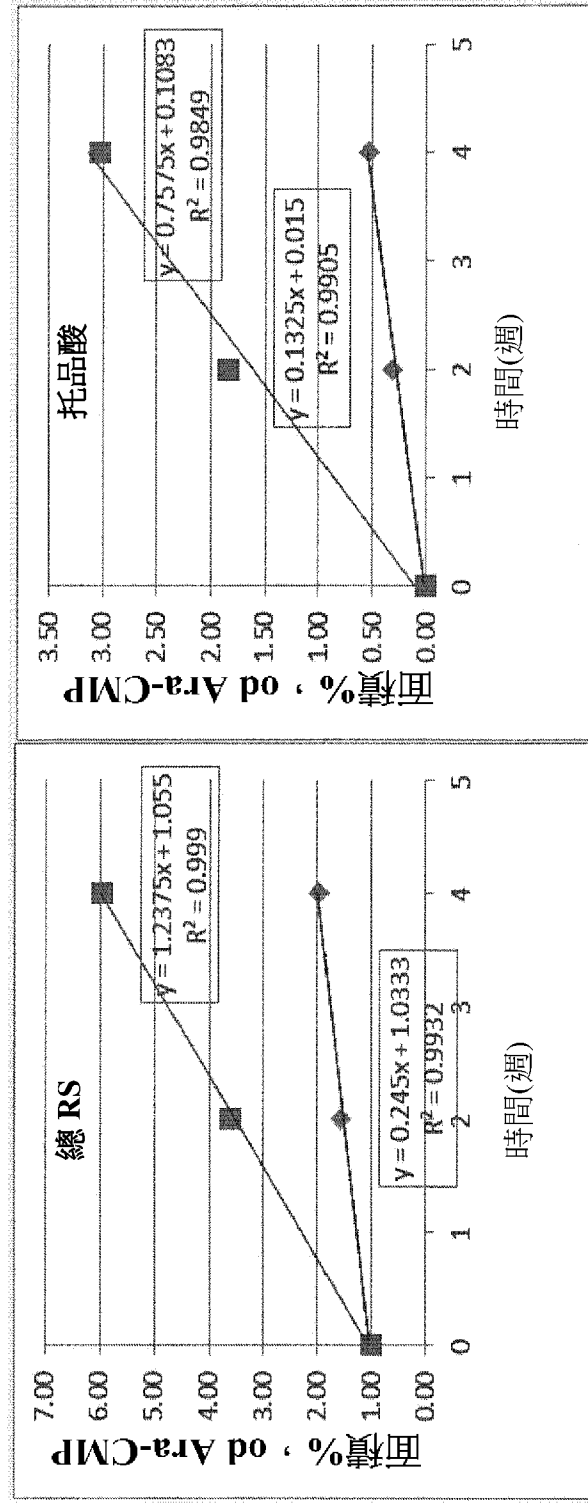
【圖 3】



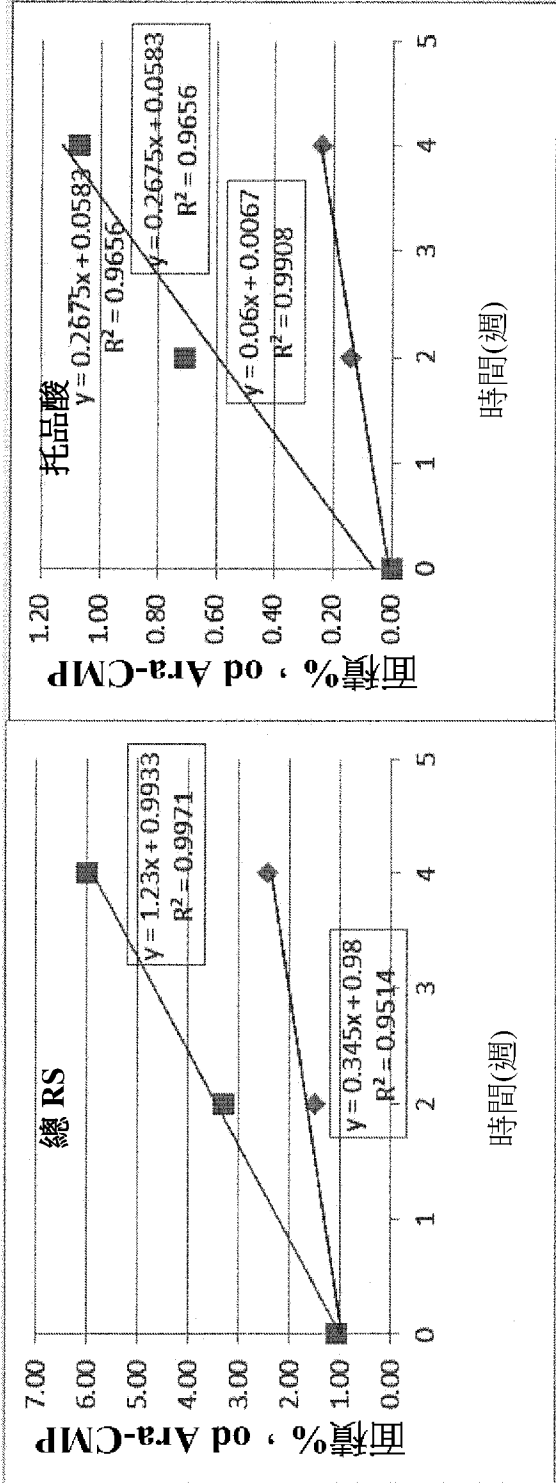
【圖 4】



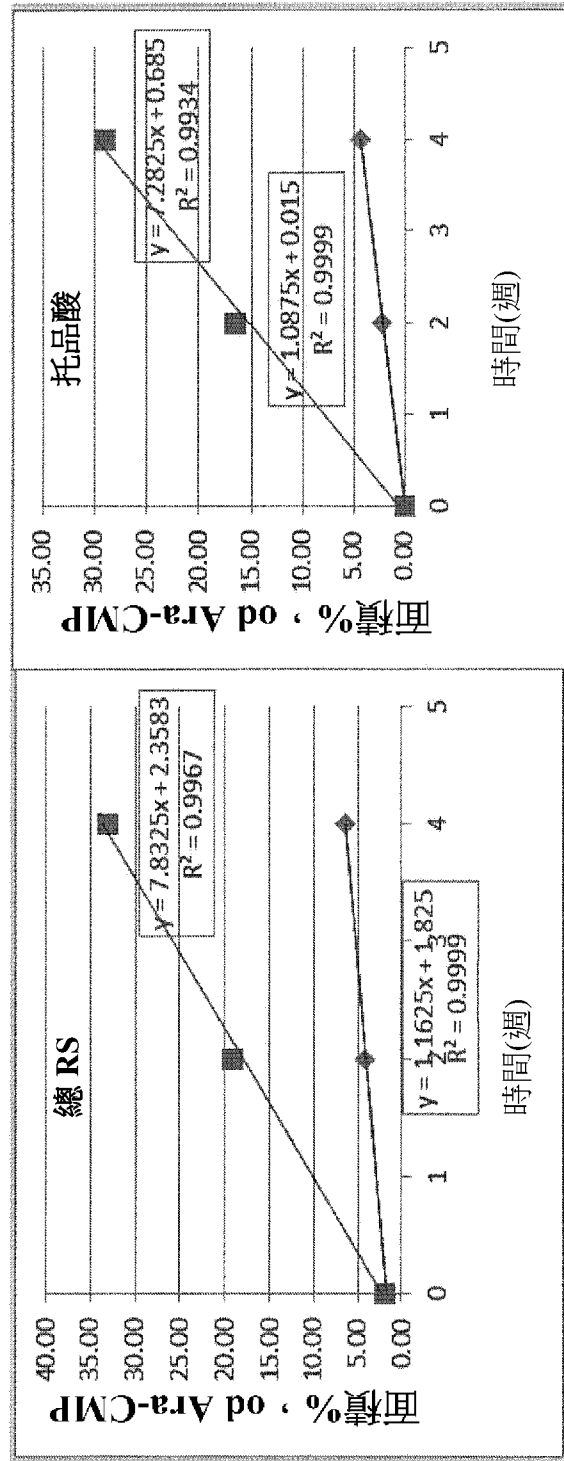
【圖 5】



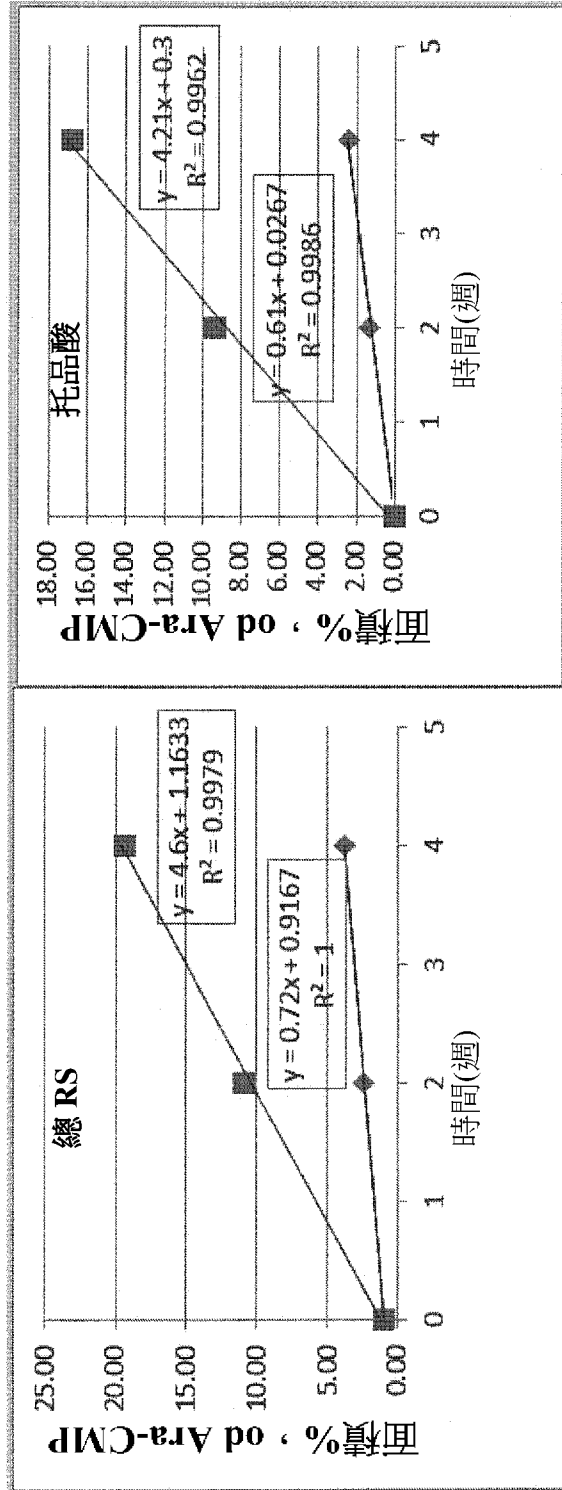
【圖6】



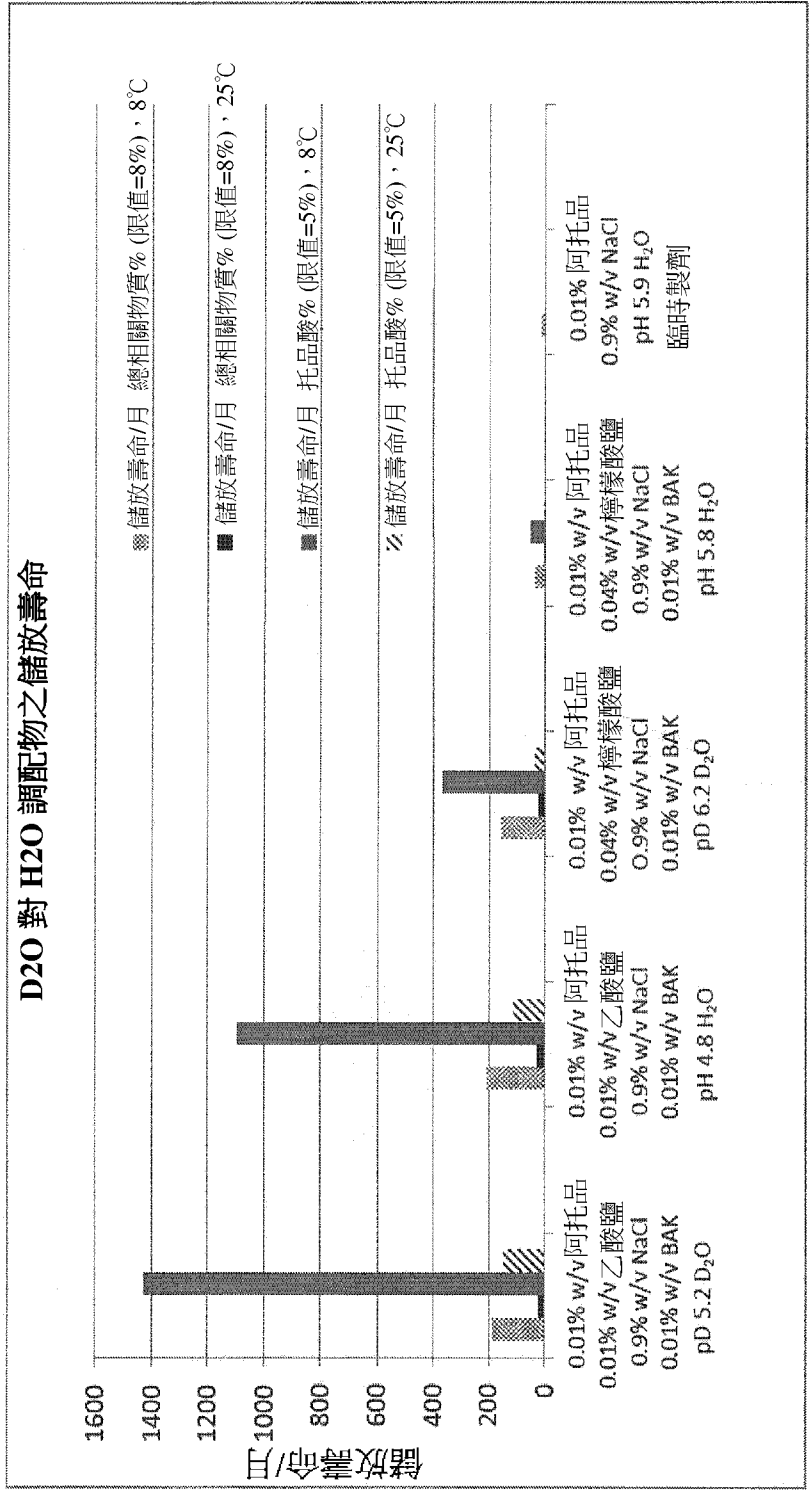
【圖 7】



【圖 8】



【圖 9】



【圖 10】