



등록특허 10-2710491



(19) 대한민국특허청(KR)

(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2024년09월25일

(11) 등록번호 10-2710491

(24) 등록일자 2024년09월23일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)  
**A61K 31/46** (2006.01) **A61K 47/02** (2006.01)  
**A61K 9/00** (2006.01) **A61K 9/08** (2006.01)  
(52) CPC특허분류  
**A61K 31/46** (2013.01)  
**A61K 47/02** (2013.01)  
(21) 출원번호 10-2021-7029081(분할)  
(22) 출원일자(국제) 2015년06월23일  
심사청구일자 2021년09월30일  
(85) 번역문제출일자 2021년09월09일  
(65) 공개번호 10-2021-0116688  
(43) 공개일자 2021년09월27일  
(62) 원출원 특허 10-2019-7038476  
원출원일자(국제) 2015년06월23일  
심사청구일자 2020년02월14일  
(86) 국제출원번호 PCT/US2015/037249  
(87) 국제공개번호 WO 2015/200361  
국제공개일자 2015년12월30일  
(30) 우선권주장  
62/016,502 2014년06월24일 미국(US)  
(뒷면에 계속)  
(56) 선행기술조사문헌  
JP01203320 A\*  
US04255415 A\*  
\*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

(73) 특허권자  
**사이드넥시스, 인크.**  
미국 92014 캘리포니아주 델 마 마린 뷰 예비뉴  
445 스위트 295  
(72) 발명자  
**오스트로우 그레고리 아이.**  
미국 92130 캘리포니아주 샌 디에고 카미니토 비  
스타나 14051  
**워더 케니스 제이.**  
미국 92067 캘리포니아주 란초 산타 페 피.오.박  
스 676250  
**베이커 데이비드 에스.**  
미국 92011 캘리포니아주 칼스배드 아비아라 드라  
이브 7205  
(74) 대리인  
**김진희, 김태홍**

전체 청구항 수 : 총 11 항

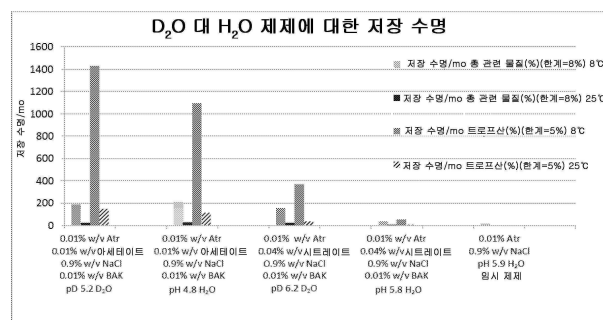
심사관 : 강태현

(54) 발명의 명칭 **안과용 조성물**

## (57) 요약

본원에서는 안과용 조성물을 제공한다. 일부 실시양태에서, 안과용 조성물은 안과 장애 또는 병태의 치료를 위한 안과용 저농도의 작용제; 및 안과적으로 허용되는 담체를 포함하고, 여기서 안과용 작용제는 안과적으로 허용되는 담체 전반에 걸쳐 실질적으로 균일하게 분포되어 있다. 본원에 추가로 개시된 것은 저농도의 안과용 작용제 (뒷면에 계속)

## 대표도



및 중수를 포함하는 안과용 조성물을 포함한다. 또한, 본원에는 근시 발달을 정지 또는 예방하는 방법으로서, 그러한 정지 또는 예방을 필요로 하는 개체의 눈에 유효량의 본원에 기술된 안과용 조성물을 투여하는 단계를 포함하는 방법이 개시되어 있다.

(52) CPC특허분류

**A61K 9/0048** (2013.01)

**A61K 9/08** (2013.01)

**Y10S 514/912** (2013.01)

(30) 우선권주장

62/096,433 2014년12월23일 미국(US)

62/151,926 2015년04월23일 미국(US)

14/726,139 2015년05월29일 미국(US)

## 명세서

### 청구범위

#### 청구항 1

유일한 활성 성분으로 0.001 중량% 내지 0.05 중량% 농도의 아트로핀 술페이트, 물, 및 4.8 내지 6.4의 pH를 제공하는 완충제를 포함하는 안과용 조성물로서, 안과용 조성물은 적어도 40도 및 75% 상대 습도의 저장 조건 하에서 2주 후 초기 농도 기준으로 90% 이상의 아트로핀 술페이트를 포함하고, 완충제는 시트레이트 완충제, 아세테이트 완충제, 또는 이들의 조합이고, 안과용 조성물은 pH 4.8 내지 6.4을 갖는 것인 안과용 조성물.

#### 청구항 2

제1항에 있어서, 아트로핀 술페이트는 안과용 조성물 내에 0.001 중량% 내지 0.03 중량% 또는 0.01 중량% 내지 0.02 중량%의 농도로 존재하는 것인 안과용 조성물.

#### 청구항 3

제1항에 있어서, 안과용 조성물은 등장화제(tonicity agent)를 추가로 포함하고, 등장화제는 NaCl인 것인 안과용 조성물.

#### 청구항 4

제1항에 있어서, 안과용 조성물은 보존제를 함유하지 않는 것인 안과용 조성물.

#### 청구항 5

제1항에 있어서, 안과용 조성물은 보존제를 추가로 포함하고, 보존제는 벤즈알코늄 클로라이드인 것인 안과용 조성물.

#### 청구항 6

제5항에 있어서, 보존제의 농도는 0.0001 중량% 내지 1 중량%인 것인 안과용 조성물.

#### 청구항 7

제1항에 있어서, 안과용 조성물은 프로카인 및 베낙티진, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 함유하지 않는 것인 안과용 조성물.

#### 청구항 8

제1항에 있어서, 안과용 조성물은 국소 투여되는 것인 안과용 조성물.

#### 청구항 9

제1항에 있어서, 안과용 조성물은 점적(instillation) 투여되는 것인 안과용 조성물.

#### 청구항 10

제1항에 있어서, 안과용 조성물은 안과용 조성물을 함유하는 점안용 병을 통해 투여되는 것인 안과용 조성물.

#### 청구항 11

제1항에 있어서, 안과용 조성물은 적어도 2주 후 아트로핀 술페이트의 분해로부터 형성된 분해물을 10% w/v 미만 포함하는 것인 안과용 조성물.

#### 청구항 12

삭제

**청구항 13**

삭제

**청구항 14**

삭제

**청구항 15**

삭제

**청구항 16**

삭제

**청구항 17**

삭제

**청구항 18**

삭제

**청구항 19**

삭제

**발명의 설명**

**기술 분야**

[0001] 상호 참조

[0002] 본 출원은 2014년 6월 24일 출원된 미국 가출원 번호 62/016,502; 2014년 12월 23일 출원된 미국 가출원 번호 62/096,433; 및 2015년 4월 23일 출원된 미국 가출원 번호 62/151,926의 이점을 주장하고; 2015년 5월 29일 출원된 미국 출원 번호 14/726,139의 부분 계속 출원이고, 상기 출원들은 그 전문이 본원에서 참조로 포함된다.

[0003] 기술분야

[0004] 본 발명은 안과용 조성물에 관한 것이다.

**배경 기술**

[0005] 약학 제제는 활성 성분의 분해를 기초로 한 유효 기한을 가진다.

**발명의 내용**

[0006] 본원에서는 안과용 조성물을 제공한다. 일부 실시양태에서, 본원에서는 약 0.001 중량% 내지 약 0.05 중량%의 무스카린성 길항제 및 pD 약 4.2 내지 약 7.9의 중수(deuterated water)를 포함하는 안과용 조성물을 개시한다.

[0007] 일부 실시양태에서, 무스카린성 길항제는 아트로핀, 아트로핀 술페이트, 노르아트로핀, 아트로핀-N-옥시드, 트로핀, 트로프산, 히오스신, 스코폴라민, 트로피카미드, 사이클로펜톨레이트, 피렌제핀, 호마트로핀, 또는 이들의 조합을 포함한다. 일부 실시양태에서, 무스카린성 길항제는 아트로핀이다. 일부 실시양태에서, 무스카린성 길항제는 아트로핀 술페이트이다.

[0008] 일부 실시양태에서, 안과용 조성물은, 저장 조건하에서 장기간 경과 후, 약 7.3 미만, 약 7.2 미만, 약 7.1 미만, 약 7 미만, 약 6.8 미만, 약 6.5 미만, 약 6.4 미만, 약 6.3 미만, 약 6.2 미만, 약 6.1 미만, 약 6 미만, 약 5.9 미만, 약 5.8 미만, 약 5.2 미만, 또는 약 4.8 미만 중 하나의 pD를 갖는다.

[0009] 일부 실시양태에서, 안과용 조성물은, 저장 조건하에서 장기간 경과 후, 초기 농도 기준으로 약 80% 이상, 약 85% 이상, 약 90% 이상, 약 93% 이상, 약 95% 이상, 약 97% 이상, 약 98% 이상, 또는 약 99% 이상 중 하나의



무스카린성 길항제를 포함한다. 본 개시내용에 기술된 바와 같이, 저장 후 조성물 중 안과용 작용제의 비율은 초기에 조성물 중에 존재하는 (즉, 저장 조건 이전) 안과용 작용제 양을 기준으로 한다.

- [0010] 일부 실시양태에서, 안과용 조성물은 저장 조건하에서 장기간 경과 후, 80% 이상, 85% 이상, 90% 이상, 93% 이상, 95% 이상, 97% 이상, 98% 이상, 또는 99% 이상 중 하나의 효능을 추가로 갖는다. 본 개시내용에 기술된 바와 같이, 저장 후 조성물 중 안과용 작용제의 효능은 초기에 조성물 중에 존재하는 (즉, 저장 조건 이전) 안과용 작용제 효능을 기준으로 한다.
- [0011] 일부 실시양태에서, 장기간은 약 1주, 약 2주, 약 3주, 약 1개월, 약 2개월, 약 3개월, 약 4개월, 약 5개월, 약 6개월, 약 8개월, 약 10개월, 약 12개월, 약 18개월, 약 24개월, 약 36개월, 약 4년, 또는 약 5년 중 하나이다.
- [0012] 일부 실시양태에서, 저장 조건의 저장 온도는 약 2℃ 내지 약 10℃ 또는 약 16℃ 내지 약 26℃이다. 일부 실시양태에서, 저장 조건의 저장 온도는 약 25℃이다. 일부 실시양태에서, 저장 조건의 저장 온도는 약 40℃이다. 일부 실시양태에서, 저장 조건의 저장 온도는 약 60℃이다.
- [0013] 일부 실시양태에서, 저장 조건의 상대 습도는 약 60%이다. 일부 실시양태에서, 저장 조건의 상대 습도는 약 75%이다.
- [0014] 일부 실시양태에서, 무스카린성 길항제는 조성물 중에 약 0.001 중량% 내지 약 0.04 중량%, 약 0.001 중량% 내지 약 0.03 중량%, 약 0.001 중량% 내지 약 0.025 중량%, 약 0.001 중량% 내지 약 0.02 중량%, 약 0.001 중량% 내지 약 0.01 중량%, 약 0.001 중량% 내지 약 0.008 중량%, 또는 약 0.001 중량% 내지 약 0.005 중량% 중 하나인 농도로 존재한다.
- [0015] 일부 실시양태에서, 조성물은 저장 조건하에서 장기간 경과 후, 안과용 작용제 농도 기준으로 20% 미만의 주요 분해물을 포함한다. 일부 실시양태에서, 조성물은 저장 조건하에서 장기간 경과 후, 안과용 작용제 농도 기준으로 15% 미만의 주요 분해물을 포함한다.
- [0016] 일부 실시양태에서, 조성물은 저장 조건하에서 장기간 경과 후, 안과용 작용제 농도 기준으로 10% 미만의 주요 분해물을 포함한다. 일부 실시양태에서, 조성물은 주요 분해물 저장 조건하에서 장기간 경과 후, 안과용 작용제 농도 기준으로 5% 미만의 주요 분해물을 포함한다. 일부 실시양태에서, 조성물은 저장 조건하에서 장기간 경과 후, 안과용 작용제 농도 기준으로 2.5% 미만의 주요 분해물을 포함한다. 일부 실시양태에서, 조성물은 저장 조건하에서 장기간 경과 후, 안과용 작용제 농도 기준으로 2.0% 미만의 주요 분해물을 포함한다. 일부 실시양태에서, 조성물은 저장 조건하에서 장기간 경과 후, 안과용 작용제 농도 기준으로 1.5% 미만의 주요 분해물을 포함한다. 일부 실시양태에서, 조성물은 저장 조건하에서 장기간 경과 후, 안과용 작용제 농도 기준으로 1.0% 미만의 주요 분해물을 포함한다. 일부 실시양태에서, 조성물은 저장 조건하에서 장기간 경과 후, 안과용 작용제 농도 기준으로 0.5% 미만의 주요 분해물을 포함한다. 일부 실시양태에서, 조성물은 저장 조건하에서 장기간 경과 후, 안과용 작용제 농도 기준으로 0.4% 미만의 주요 분해물을 포함한다. 일부 실시양태에서, 조성물은 저장 조건하에서 장기간 경과 후, 안과용 작용제 농도 기준으로 0.3% 미만의 주요 분해물을 포함한다. 일부 실시양태에서, 조성물은 저장 조건하에서 장기간 경과 후, 안과용 작용제 농도 기준으로 0.2% 미만의 주요 분해물을 포함한다. 일부 실시양태에서, 조성물은 저장 조건하에서 장기간 경과 후, 안과용 작용제 농도 기준으로 0.1% 미만의 주요 분해물을 포함한다. 일부 실시양태에서, 주요 분해물은 트로프산이다. 본 개시내용에 기술된 바와 같이, 저장 후 조성물 중 주된 분해물의 비율은 초기에 조성물 중에 존재하는 (즉, 저장 조건 이전) 안과용 작용제 양을 기준으로 한다.
- [0017] 일부 실시양태에서, 조성물은 수성 액체 형태이다.
- [0018] 일부 실시양태에서, 조성물은 오스몰농도 조절제(osmolarity adjusting agent)를 추가로 포함한다. 일부 실시양태에서, 오스몰농도 조절제는 염화나트륨이다.
- [0019] 일부 실시양태에서, 안과용 조성물은 보존제를 추가로 포함한다. 일부 실시양태에서, 보존제는 벤즈알코늄 클로라이드, 세트리모늄 나트륨 퍼보레이트, 안정된 옥시클로로 복합체, 소프지아(SofZia), 폴리쿼터늄-1, 클로로부탄올, 에테데이트 디나트륨, 폴리헥사메틸렌 비구아니드, 또는 그의 조합으로부터 선택된다.
- [0020] 일부 실시양태에서, 안과용 조성물은 완충제를 추가로 포함한다. 일부 실시양태에서, 완충제는 보레이트, 보레이트-폴리올 복합체, 포스페이트 완충제, 시트레이트 완충제, 아세테이트 완충제, 카보네이트 완충제, 유기 완충제, 아미노산 완충제, 또는 그의 조합으로부터 선택된다.
- [0021] 일부 실시양태에서, 안과용 조성물은 장성 조절제(tonicity adjusting agent)를 추가로 포함한다. 일부 실시양

태에서, 양성 조절제는 염화나트륨, 질산나트륨, 황산나트륨, 중황산나트륨, 염화칼륨, 염화칼슘, 염화마그네슘, 염화아연, 아세트산칼륨, 아세트산나트륨, 중탄산나트륨, 탄산나트륨, 티오황산나트륨, 황산마그네슘, 디나트륨 하이드로젠 포스페이트, 나트륨 디하이드로젠 포스페이트, 칼륨 디하이드로젠 포스페이트, 텍스트로스, 만니톨, 소르비톨, 텍스트로스, 수크로스, 우레아, 프로필렌 글리콜, 글리세린, 또는 그의 조합으로부터 선택된다.

- [0022] 일부 실시양태에서, 조성물은 플라스틱 용기에 저장된다. 일부 실시양태에서, 플라스틱 용기의 소재는 저밀도 폴리에틸렌(LDPE)을 포함한다.
- [0023] 일부 실시양태에서, 안과용 조성물은 본질적으로 프로카인 및 베낙티진, 또는 그의 약학적으로 허용되는 염을 함유하지 않는다.
- [0024] 일부 실시양태에서, 조성물의 용량 대 용량(dose-to-dose)의 안과용 작용제 농도 변화는 50% 미만이다. 일부 실시양태에서, 조성물의 용량 대 용량의 안과용 작용제 농도 변화는 40% 미만이다. 일부 실시양태에서, 조성물의 용량 대 용량의 안과용 작용제 농도 변화는 30% 미만이다. 일부 실시양태에서, 조성물의 용량 대 용량의 안과용 작용제 농도 변화는 20% 미만이다. 일부 실시양태에서, 조성물의 용량 대 용량의 안과용 작용제 농도 변화는 10% 미만이다. 일부 실시양태에서, 조성물의 용량 대 용량의 안과용 작용제 농도 변화는 5% 미만이다. 일부 실시양태에서, 용량 대 용량의 안과용 작용제 농도 변화는 10회 연속 용량에 기초한다. 일부 실시양태에서, 용량 대 용량의 안과용 작용제 농도 변화 8회 연속 용량에 기초한다. 일부 실시양태에서, 용량 대 용량의 안과용 작용제 농도 변화는 5회 연속 용량에 기초한다. 일부 실시양태에서, 용량 대 용량의 안과용 작용제 농도 변화는 3회 연속 용량에 기초한다. 일부 실시양태에서, 용량 대 용량의 안과용 작용제 농도 변화는 2회 연속 용량에 기초한다.
- [0025] 일부 실시양태에서, 조성물은 pD 조절제를 추가로 포함한다. pD 조절제. 일부 실시양태에서, pD 조절제는 DC1, NaOD,  $CD_3COOD$ , 또는  $C_6D_8O_7$ 을 포함한다.
- [0026] 일부 실시양태에서, 조성물은 약학적으로 허용되는 담체를 추가로 포함한다. 일부 실시양태에서, 안과적으로 허용되는 담체는 1종 이상의 점도 증진제를 추가로 포함한다. 일부 실시양태에서, 점도 증진제는 셀룰로스계 중합체, 폴리옥시에틸렌-폴리옥시프로필렌 트리블록 공중합체, 텍스트란계 중합체, 폴리비닐 알콜, 텍스트린, 폴리비닐피롤리돈, 폴리알킬렌 글리콜, 키토산, 콜라겐, 젤라틴, 히알루론산, 또는 그의 조합으로부터 선택된다.
- [0027] 일부 실시양태에서, 안과용 조성물은 60% 미만의  $H_2O$ , 55% 미만의  $H_2O$ , 50% 미만의  $H_2O$ , 45% 미만의  $H_2O$ , 40% 미만의  $H_2O$ , 35% 미만의  $H_2O$ , 30% 미만의  $H_2O$ , 25% 미만의  $H_2O$ , 20% 미만의  $H_2O$ , 15% 미만의  $H_2O$ , 또는 10% 미만의  $H_2O$  중 하나를 포함한다.
- [0028] 일부 실시양태에서, 안과용 조성물은 5% 미만의  $H_2O$ , 4% 미만의  $H_2O$ , 3% 미만의  $H_2O$ , 2% 미만의  $H_2O$ , 1% 미만의  $H_2O$ , 0.5% 미만의  $H_2O$ , 0.1% 미만의  $H_2O$ , 또는 0%의  $H_2O$  중 하나를 포함한다.
- [0029] 일부 실시양태에서, 안과용 조성물은 최초 사용 이전에 실온보다 낮은 온도에서 저장된다. 일부 실시양태에서, 안과용 조성물은 최초 사용 이전에 약 2°C 내지 약 10°C에서 저장된다. 일부 실시양태에서, 안과용 조성물은 최초 사용 이전에 약 4°C 내지 약 8°C에서 저장된다.
- [0030] 일부 실시양태에서, 안과용 조성물은 최초 사용 이후, 실온에서 저장된다. 일부 실시양태에서, 안과용 조성물은 최초 사용 이후, 약 16°C 내지 약 26°C에서 저장된다.
- [0031] 일부 실시양태에서, 안과용 조성물은 주사가 가능한 제제로서 제제화되지 않는 것이다.
- [0032] 일부 실시양태에서, 안과용 조성물은 안과 장애 치료를 위한 안과용 액제로서 제제화되는 것이다. 일부 실시양태에서, 안과 장애 또는 병태는 근시 전증(pre-myopia), 근시, 또는 근시 진행이다. 일부 실시양태에서, 안과용 조성물은 근시 전증, 근시, 또는 근시 진행 치료를 위한 안과용 액제로서 제제화되는 것이다.
- [0033] 일부 실시양태에서, 안과용 조성물은 액제이다.
- [0034] 일부 실시양태에서, 본원에서는 근시 발달 정지를 필요로 하는 개체의 눈에 유효량의 본원에 기술된 안과용 조성물을 투여하는 단계를 포함하는, 근시 발달을 정지시키는 방법을 개시한다. 본원에서 또한 근시 발달 예방을 필요로 하는 개체의 눈에 유효량의 본원에 기술된 안과용 조성물을 투여하는 단계를 포함하는, 근시 발달을 예방하는 방법을 기술한다. 일부 실시양태에서, 본원에서는 근시 발달 정지 또는 예방을 필요로 하는 개체의 눈에

유효량의, 약 0.001 중량% 내지 약 0.05 중량%의 무스카린성 길항제 및 pD 약 4.2 내지 약 7.9의 중수를 포함하는 안과용 조성물을 투여하는 단계를 포함하는, 근시 발달을 정지시키거나, 또는 예방하는 방법을 기술한다. 일부 실시양태에서, 안과용 조성물은 장기간 동안에 걸쳐 미리 결정된 시간 간격으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 안과용 조성물은 매일 1회 투여된다. 일부 실시양태에서, 안과용 조성물은 격일로 투여된다. 일부 실시양태에서, 안과용 조성물은 1주, 2주, 1개월, 2개월, 3개월, 6개월, 1년, 2년, 3년, 4년, 5년, 6년, 7년, 8년, 9년, 10년, 11년, 또는 12-15년 동안에 걸쳐 투여된다. 일부 실시양태에서, 안과용 조성물은 최초 사용 이전에 실온보다 낮은 온도에서 저장된다. 일부 실시양태에서, 안과용 조성물은 최초 사용 이전에 약 2℃ 내지 약 10℃에서 저장된다. 일부 실시양태에서, 안과용 조성물은 최초 사용 이전에 약 4℃ 내지 약 8℃에서 저장된다. 일부 실시양태에서, 안과용 조성물은 최초 사용 이후, 실온에서 저장된다. 일부 실시양태에서, 안과용 조성물은 최초 사용 이후, 약 16℃ 내지 약 26℃에서 저장된다.

[0035] 일부 실시양태에서, 본원에서는 약 0.001 중량% 내지 약 0.05 중량%의 무스카린성 길항제 및 pD 약 4.2 내지 약 7.9의 중수를 포함하는 안과용 액제를 개시한다. 일부 실시양태에서, 저장 조건하에서 장기간 경과 후, 안과용 액제의 pD는 약 7.3 미만, 약 7.2 미만, 약 7.1 미만, 약 7 미만, 약 6.8 미만, 약 6.5 미만, 약 6.4 미만, 약 6.3 미만, 약 6.2 미만, 약 6.1 미만, 약 6 미만, 약 5.9 미만, 약 5.8 미만, 약 5.2 미만, 또는 약 4.8 미만 중 하나이다. 일부 실시양태에서, 무스카린성 길항제로는 아트로핀, 아트로핀 술페이트, 노르아트로핀, 아트로핀-N-옥시드, 트로핀, 트로프산, 히오스신, 스코폴라민, 트로피카미드, 사이클로펜톨레이트, 피렌제핀, 호마트로핀, 또는 그의 조합을 포함한다. 일부 실시양태에서, 안과용 액제는 5% 미만의 H<sub>2</sub>O, 4% 미만의 H<sub>2</sub>O, 3% 미만의 H<sub>2</sub>O, 2% 미만의 H<sub>2</sub>O, 1% 미만의 H<sub>2</sub>O, 0.5% 미만의 H<sub>2</sub>O, 0.1% 미만의 H<sub>2</sub>O, 또는 0%의 H<sub>2</sub>O 중 하나를 포함한다. 일부 실시양태에서, 저장 조건하에서 장기간 경과 후, 안과용 조성물은 초기 농도 기준으로 약 80% 이상, 약 85% 이상, 약 90% 이상, 약 93% 이상, 약 95% 이상, 약 97% 이상, 약 98% 이상, 또는 약 99% 이상 중 하나의 무스카린성 길항제를 포함한다. 일부 실시양태에서, 저장 조건하에서 장기간 경과 후, 안과용 조성물의 효능은 추가로 80% 이상, 85% 이상, 90% 이상, 93% 이상, 95% 이상, 97% 이상, 98% 이상, 또는 99% 이상 중 하나이다. 일부 실시양태에서, 장기간은 약 1주, 약 2주, 약 3주, 약 1개월, 약 2개월, 약 3개월, 약 4개월, 약 5개월, 약 6개월, 약 8개월, 약 10개월, 약 12개월, 약 18개월, 약 24개월, 약 36개월, 약 4년, 또는 약 5년 중 하나이다. 일부 실시양태에서, 무스카린성 길항제는 조성물 중에 약 0.001 중량% 내지 약 0.04 중량%, 약 0.001 중량% 내지 약 0.03 중량%, 약 0.001 중량% 내지 약 0.025 중량%, 약 0.001 중량% 내지 약 0.02 중량%, 약 0.001 중량% 내지 약 0.01 중량%, 약 0.001 중량% 내지 약 0.008 중량%, 또는 약 0.001 중량% 내지 약 0.005 중량% 중 하나인 농도로 존재한다. 일부 실시양태에서, 저장 조건의 저장 온도는 약 2℃ 내지 약 10℃ 또는 약 16℃ 내지 약 26℃이다. 일부 실시양태에서, 안과용 조성물의 용량 대 용량의 무스카린성 길항제 농도 변화는 50% 미만, 40% 미만, 30% 미만, 20% 미만, 10%, 또는 5% 미만 중 하나이다. 일부 실시양태에서, 용량 대 용량의 무스카린성 길항제 농도 변화는 10회 연속 용량, 8회 연속 용량, 5회 연속 용량, 3회 연속 용량, 또는 2회 연속 용량 중 하나에 기초한다.

[0036] 일부 실시양태에서, 본원에서는 약 0.001 중량% 내지 약 0.05 중량%의 무스카린성 길항제 및 물을 포함하고, pH가 약 3.8 내지 약 7.5인 안과용 조성물을 개시한다.

[0037] 일부 실시양태에서, 무스카린성 길항제로는 아트로핀, 아트로핀 술페이트, 노르아트로핀, 아트로핀-N-옥시드, 트로핀, 트로프산, 히오스신, 스코폴라민, 트로피카미드, 사이클로펜톨레이트, 피렌제핀, 호마트로핀, 또는 그의 조합을 포함한다. 일부 실시양태에서, 무스카린성 길항제는 아트로핀 또는 아트로핀 술페이트이다.

[0038] 일부 실시양태에서, 저장 조건하에서 장기간 경과 후, 안과용 조성물은 초기 농도 기준으로 약 80% 이상, 약 85% 이상, 약 90% 이상, 약 93% 이상, 약 95% 이상, 약 97% 이상, 약 98% 이상, 또는 약 99% 이상의 무스카린성 길항제 중 하나를 포함한다.

[0039] 일부 실시양태에서, 저장 조건하에서 장기간 경과 후, 안과용 조성물의 pH는 약 7.3 미만, 약 7.2 미만, 약 7.1 미만, 약 7 미만, 약 6.8 미만, 약 6.5 미만, 약 6.4 미만, 약 6.3 미만, 약 6.2 미만, 약 6.1 미만, 약 6 미만, 약 5.9 미만, 약 5.8 미만, 약 5.2 미만, 약 4.8 미만, 또는 약 4.2 미만 중 하나이다.

[0040] 일부 실시양태에서, 저장 조건하에서 장기간 경과 후, 안과용 조성물의 효능은 추가로 80% 이상, 85% 이상, 90% 이상, 93% 이상, 95% 이상, 97% 이상, 98% 이상, 또는 99% 이상 중 하나이다.

[0041] 일부 실시양태에서, 장기간은 약 1주, 약 2주, 약 3주, 약 1개월, 약 2개월, 약 3개월, 약 4개월, 약 5개월, 약 6개월, 약 8개월, 약 10개월, 약 12개월, 약 18개월, 약 24개월, 약 36개월, 약 4년, 또는 약 5년 중 하나이다.

- [0042] 일부 실시양태에서, 저장 조건의 저장 온도는 약 25℃, 약 40℃, 또는 약 60℃ 중 하나이다. 일부 실시양태에서, 저장 조건의 저장 온도는 약 2℃ 내지 약 10℃ 또는 약 16℃ 내지 약 26℃ 중 하나이다.
- [0043] 일부 실시양태에서, 저장 조건의 상대 습도는 약 60% 또는 약 75%이다.
- [0044] 일부 실시양태에서, 무스카린성 길항제는 조성물 중에 약 0.001 중량% 내지 약 0.04 중량%, 약 0.001 중량% 내지 약 0.03 중량%, 약 0.001 중량% 내지 약 0.025 중량%, 약 0.001 중량% 내지 약 0.02 중량%, 약 0.001 중량% 내지 약 0.01 중량%, 약 0.001 중량% 내지 약 0.008 중량%, 또는 약 0.001 중량% 내지 약 0.005 중량% 중 하나인 농도로 존재한다.
- [0045] 일부 실시양태에서, 안과용 조성물은 오스몰농도 조절제를 추가로 포함한다. 일부 실시양태에서, 오스몰농도 조절제는 염화나트륨이다.
- [0046] 일부 실시양태에서, 안과용 조성물은 보존제를 추가로 포함한다. 일부 실시양태에서, 보존제는 벤즈알코늄 클로라이드, 세트리모늄 나트륨 퍼보레이트, 안정된 옥시클로로 복합체, 소프지아, 폴리쿼터늄-1, 클로로부탄올, 에테데이트 디나트륨, 폴리헥사메틸렌 비구아니드, 또는 그의 조합으로부터 선택된다.
- [0047] 일부 실시양태에서, 안과용 조성물은 완충제를 추가로 포함한다. 일부 실시양태에서, 완충제는 보레이트, 보레이트-폴리올 복합체, 포스페이트 완충제, 시트레이트 완충제, 아세테이트 완충제, 카보네이트 완충제, 유기 완충제, 아미노산 완충제, 또는 그의 조합으로부터 선택된다.
- [0048] 일부 실시양태에서, 안과용 조성물은 장성 조절제를 추가로 포함한다. 일부 실시양태에서, 장성 조절제는 염화나트륨, 질산나트륨, 황산나트륨, 중황산나트륨, 염화칼륨, 염화칼슘, 염화마그네슘, 염화아연, 아세트산칼륨, 아세트산나트륨, 중탄산나트륨, 탄산나트륨, 티오황산나트륨, 황산마그네슘, 디나트륨 하이드로젠 포스페이트, 나트륨 디하이드로젠 포스페이트, 칼륨 디하이드로젠 포스페이트, 텍스트로스, 만니톨, 소르비톨, 텍스트로스, 수크로스, 우레아, 프로필렌 글리콜, 글리세린, 또는 그의 조합으로부터 선택된다.
- [0049] 일부 실시양태에서, 안과용 조성물은 플라스틱 용기에 저장된다. 일부 실시양태에서, 플라스틱 용기의 소재로는 저밀도 폴리에틸렌(LDPE)을 포함한다.
- [0050] 일부 실시양태에서, 안과용 조성물의 용량 대 용량의 무스카린성 길항제 농도 변화는 50% 미만, 40% 미만, 30% 미만, 20% 미만, 10% 미만, 또는 5% 미만 중 하나이다.
- [0051] 일부 실시양태에서, 용량 대 용량의 무스카린성 길항제 농도 변화는 10회 연속 용량, 8회 연속 용량, 5회 연속 용량, 3회 연속 용량, 또는 2회 연속 용량 중 하나에 기초한다.
- [0052] 일부 실시양태에서, 안과용 조성물의 pH는 약 3.8 내지 약 7.5, 약 4.2 내지 약 7.5, 약 4.8 내지 약 7.3, 약 5.2 내지 약 7.2, 약 5.8 내지 약 7.1, 약 6.0 내지 약 7.0, 또는 약 6.2 내지 약 6.8 중 하나이다.
- [0053] 일부 실시양태에서, 안과용 조성물은 pH 조절제를 추가로 포함한다. 일부 실시양태에서, pH 조절제는 HCl, NaOH, CH<sub>3</sub>COOH, 또는 C<sub>6</sub>H<sub>8</sub>O<sub>7</sub>을 포함한다.
- [0054] 일부 실시양태에서, 안과용 조성물은 60% 미만의 D<sub>2</sub>O, 55% 미만의 D<sub>2</sub>O, 50% 미만의 D<sub>2</sub>O, 45% 미만의 D<sub>2</sub>O, 40% 미만의 D<sub>2</sub>O, 35% 미만의 D<sub>2</sub>O, 30% 미만의 D<sub>2</sub>O, 25% 미만의 D<sub>2</sub>O, 20% 미만의 D<sub>2</sub>O, 15% 미만의 D<sub>2</sub>O, 또는 10% 미만의 D<sub>2</sub>O 중 하나를 포함한다.
- [0055] 일부 실시양태에서, 안과용 조성물은 5% 미만의 D<sub>2</sub>O, 4% 미만의 D<sub>2</sub>O, 3% 미만의 D<sub>2</sub>O, 2% 미만의 D<sub>2</sub>O, 1% 미만의 D<sub>2</sub>O, 0.5% 미만의 D<sub>2</sub>O, 0.1% 미만의 D<sub>2</sub>O, 또는 0%의 D<sub>2</sub>O 중 하나를 포함한다. 일부 실시양태에서, 안과용 조성물은 본질적으로 D<sub>2</sub>O를 함유하지 않는다.
- [0056] 일부 실시양태에서, 조성물은 약학적으로 허용되는 담체를 추가로 포함한다.
- [0057] 일부 실시양태에서, 안과용 조성물은 안과용 조성물은 안과 장애 치료를 위한 안과용 액체로서 제제화되는 것이다. 일부 실시양태에서, 안과 장애 또는 병태는 근시 전증, 근시, 또는 근시 진행이다.
- [0058] 일부 실시양태에서, 안과용 조성물은 주사가능한 제제로서 제제화되지 않는 것이다.
- [0059] 본원에 기술된 방법 및 조성물의 다른 특징 및 기술적 효과는 하기 상세한 설명으로부터 자명해질 것이다. 그러나, 상세한 설명 및 구체적인 실시예는 구체적인 실시양태를 명시함과 동시에, 단지 예로서만 제공된다는 점을



이해하여야 한다.

### 도면의 간단한 설명

[0060]

본 개시내용의 신규한 특징은 특별히 첨부된 특허청구범위에 기재되어 있다. 본 개시내용의 원리가 사용되는 예시적인 실시양태를 기술하는 하기의 상세한 설명, 및 첨부된 도면을 참조함으로써 본 개시내용의 특징 및 이점을 더욱 잘 이해할 수 있을 것이다:

도 1a-도 1c는 25℃ 및 40℃에서 저장된 샘플로부터 얻은 데이터에 기초한 0.01% 아트로핀 술페이트 용액의 저장 수명 예측을 보여주는 것으로서, 여기서, 주된 분해물은 RRT 0.87-0.89이고, 면적은 0.5% n.m.t.이다. 아트로핀 술페이트 용액의 pH 범위는 5.9-6.2이다.

도 2a-도 2c는 25℃ 및 60℃에서 저장된 샘플로부터 얻은 데이터에 기초한 0.01% 아트로핀 술페이트 용액의 저장 수명 예측을 보여주는 것으로서, 여기서, 주된 분해물은 RRT 0.87-0.89이고, 면적은 0.5% n.m.t.이다. 아트로핀 술페이트 용액의 pH 범위는 5.9-6.2이다.

도 3은 실시예 9에 개시된 아트로핀 술페이트 제제에 대한 60℃ 조건하에서 4주째의 질량 밸런스를 보여주는 것이다.

도 4는 아세트산 중에서의 아트로핀 술페이트(0.010%) 제제의 안정성을 보여주는 것이다. 아세트산, 및 H<sub>2</sub>O(상단 패널, 제제 3) 또는 D<sub>2</sub>O(하단 패널, 제제 7)를 이용하여 아트로핀 술페이트 제제를 제제화한다. 제제 3의 pH는 4.8이고, 제제 7의 pD는 5.2이다. 분석하기 전에 두 제제를 모두 60℃에서 4주 동안 저장한다.

도 5는 시트르산 중에서의 아트로핀 술페이트(0.01%) 제제의 안정성을 보여주는 것이다. 시트르산, 및 H<sub>2</sub>O(상단 패널, 제제 5) 또는 D<sub>2</sub>O(하단 패널, 제제 8)를 이용하여 아트로핀 술페이트 제제를 제제화한다. 제제 5의 pH는 5.8이고, 제제 8의 pD는 6.2이다. 분석하기 전에 두 제제를 모두 60℃에서 4주 동안 저장한다.

도 6은 H<sub>2</sub>O 중 pH 4.8에서의 아트로핀 술페이트(0.025%) 제제(제제 4)에 대한 총 RS 및 트로프산 비교를 보여주는 것이다.

도 7은 D<sub>2</sub>O 중 pD 5.2에서의 아트로핀 술페이트(0.01%) 제제(제제 7)에 대한 총 RS 및 트로프산 비교를 보여주는 것이다.

도 8은 H<sub>2</sub>O 중 pH 5.8에서의 아트로핀 술페이트(0.01%) 제제(제제 5)에 대한 총 RS 및 트로프산 비교를 보여주는 것이다.

도 9는 H<sub>2</sub>O 중 pH 5.8에서의 아트로핀 술페이트(0.025%) 제제(제제 6)에 대한 총 RS 및 트로프산 비교를 보여주는 것이다.

도 10은 실시예 11 및 12에 개시된 D<sub>2</sub>O 및 H<sub>2</sub>O 제제에 대한 예측 저장 수명을 보여주는 것이다.

### 발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0061]

#### 개시내용의 상세한 설명

[0062]

본 개시내용은 저장시 저장 수명이 연장된, 안정화된 안과용 조성물이 요구되고 있음을 알고 있다. 본 개시내용은 또한 안과용 조성물의 활성제 중 적어도 일부의 가수분해를 정지 또는 감소시킴으로써 안과용 조성물을 안정화시키는 것이 요구되고 있다는 것도 알고 있다. 본 개시내용은 추가로 환자의 안구에 무스카린성 길항제, 예컨대, 아트로핀을 편리하게, 및 효과적으로 전달할 수 있는 안과용 조성물이 요구되고 있다는 것도 알고 있다.

[0063]

본 개시내용은 예를 들어, 젊은 사람에서의 근시 증가 비율 감소로 입증되는 바, 무스카린성 길항제(예컨대, 아트로핀 또는 그의 약학적으로 허용되는 염)가 인간에서 근시 발달을 예방하거나, 정지시킨다는 것을 알고 있다. 본 개시내용은 또한 무스카린성 길항제(예컨대, 아트로핀 또는 그의 약학적으로 허용되는 염)가 시각 장애가 있는 닭의 눈에서의 축 신장 및 근시 감소, 및 어린 레수스 원숭이에서의 안구 성장 및 무스카린성 콜린성 수용체에 미치는 효과에 대해서도 알고 있다.

[0064]

추가로, 본 개시내용은 무스카린성 길항제(예컨대, 아트로핀)의 전신 흡수가 종종 바람직하지 못한 부작용을 일

으키고, 무스카린성 길항제(예컨대, 아트로핀 또는 그의 약학적으로 허용되는 염)의 국제화된 전달이 상기 언급한 전신 노출을 감소시키거나, 또는 방해한다는 것을 알고 있다.

[0065] 추가로, 본 개시내용은 일부 액체 무스카린성 길항제(예컨대, 아트로핀) 조성물은 무스카린성 길항제(예컨대, 아트로핀 또는 그의 약학적으로 허용되는 염)의 안정성을 위해 비교적 더 낮은 pH 범위로(예컨대, 4.5 미만) 제제화된다는 것을 알고 있다. 일부 개체의 경우, 일부 경우에는 더 낮은 pH 범위가 불쾌감 또는 다른 부작용, 예컨대, 안구 통증 또는 작열감을 유발하며, 이는 무스카린성 길항제(예컨대, 아트로핀) 조성물을 더 높은 pH 범위로 제제화함으로써 저지되거나, 또는 완화된다. 일부 개체의 경우, 일부 경우에는 더 낮은 pH 범위가 눈물 반응을 유도하는데, 이는 눈에서 약물의 흡수를 감소시키고, 이로써, 효과까지 감소시킨다.

[0066] 또한 추가로, 본 개시내용은 더 낮은 저농도(예컨대, 0.001% 내지 0.05%)로 제제화된 일부 무스카린성 길항제(예컨대, 아트로핀) 액체 조성물은 더 높은 고농도(예컨대, 0.1-1%)에서 보이는 것보다 더 적은 안정성 과제를 제시한다는 것을 알고 있다. 임의의 특정 이론으로 제한하고자 하지 않으면서, 일부 무스카린성 길항제(예컨대, 아트로핀)가 안과용 조성물, 예컨대, 수성 액체의 안정성에 기여한다는 것이 고려된다. 예를 들어, 일부 실시양태에서, 무스카린성 길항제(예컨대, 아트로핀)의 농도가 안과용 조성물의 pH 또는 pD에 영향을 주며, 예컨대, 여기서, 무스카린성 길항제는 완충제로서 작용한다. 추가로, 일부 실시양태에서, 무스카린성 길항제(예컨대, 아트로핀)의 농도는 무스카린성 길항제와 안과용 조성물 중의 다른 성분 사이의 상호작용에 영향을 주고, 결국에는 안과용 조성물의 안정성에까지 영향을 미친다.

[0067] 마지막으로, 본 개시내용은 중수가 안과용 조성물을 안정화시킨다는 것을 알고 있다. 일부 경우에서, 중수는 H<sub>2</sub>O에 비해 약한 산성이며, 따라서, 중수는, 일부 경우에서 안과용 조성물에서 활성제의 염기 촉매화된 가수분해를 일으키는 반응 종(예컨대, -OD)을 더 낮은 농도로 포함한다. 따라서, 일부 경우에서, 중수를 포함하는 조성물은 H<sub>2</sub>O를 포함하는 비교하였을 때, 감소된 염기 촉매화된 가수분해를 일으킨다. 일부 경우에서, 중수는 안과용 조성물의 완충 능력을 추가로 저하시켜 눈에서 반사 눈물을 더 적게 일으킨다.

[0068] 많은 집단이 근시, 눈의 축 신장에 이환된다. 근시 발병은 일반적으로 초등학교생인 기간 동안에 이루어지고, 눈 성장이 완료될 때까지 진행된다. 본 개시내용은 근시 발달을 예방하거나, 또는 정지시키기 위한 조성물 및 치료, 특히, 편리하게 투여될 수 있는 조성물 및 치료의 중요성이 잠재적인 부작용을 감소시키고/거나, 적합한 안정성을 가지고/거나, 비교적 일관된 치료 효과를 제공한다는 것을 알고 있다.

#### [0069] 안과용 무스카린성 길항제 조성물

[0070] 본원에서는 저농도의 안과용 작용제를 함유하는 안과용 조성물을 제공한다. 일부 실시양태에서, 안과용 조성물은 약 0.001 중량% 내지 약 0.05 중량%의, 안과 장애 또는 병태 치료를 위한 안과용 작용제; 및 안과적으로 허용되는 담체를 포함하고, 여기서, 안과용 작용제는 안과적으로 허용되는 담체 전역에 걸쳐 실질적으로 균일하게 분포되어 있다. 일부 경우에서, 안과용 작용제는 무스카린성 길항제이다.

[0071] 본원에서는 저농도의 무스카린성 길항제를 함유하는 안과용 조성물을 제공한다. 일부 실시양태에서, 안과용 조성물은 약 0.001 중량% 내지 약 0.05 중량%의, 안과 장애 또는 병태 치료를 위한 무스카린성 길항제; 및 안과적으로 허용되는 담체를 포함하고, 여기서, 무스카린성 길항제는 안과적으로 허용되는 담체 전역에 걸쳐 실질적으로 균일하게 분포되어 있다.

[0072] 일부 경우에서, 무스카린성 길항제로는 아트로핀, 아트로핀 술페이트, 노르아트로핀, 아트로핀-N-옥시드, 트로핀, 트로프산, 아트로핀 메토니트레이트, 디펜히드라민, 디펜히드리네이트, 디사이클로민, 플라복세이트, 옥시부티닌, 티오프로피움, 히오스신, 스코폴라민(L-히오스신), 하이드록시진, 이프라트로피움, 트로피카미드, 사이클로펜톨레이트, 피렌제핀, 호마트로핀, 솔리페나신, 다리페나신, 벤자트로핀, 메베베린, 프로사이클리딘, 아크리디늄 브로마이드, 트리헥시페니딜/벤즈헥솔, 톨테로딘, 또는 그의 조합을 포함한다. 일부 경우에서, 무스카린성 길항제로는 아트로핀, 아트로핀 술페이트, 노르아트로핀, 아트로핀-N-옥시드, 트로핀, 트로프산, 히오스신, 스코폴라민, 트로피카미드, 사이클로펜톨레이트, 피렌제핀, 호마트로핀, 또는 그의 조합을 포함한다. 일부 실시양태에서, 무스카린성 길항제는 아트로핀, 또는 그의 약학적으로 허용되는 염 또는 프로드럭이다. 일부 실시양태에서, 무스카린성 길항제는 아트로핀 술페이트이다.

[0073] 일부 실시양태에서, 안과용 조성물은 아트로핀, 아트로핀 술페이트, 노르아트로핀, 아트로핀-N-옥시드, 트로핀, 트로프산, 아트로핀 메토니트레이트, 디펜히드라민, 디펜히드리네이트, 디사이클로민, 플라복세이트, 옥시부티닌, 티오프로피움, 히오스신, 스코폴라민(L-히오스신), 하이드록시진, 이프라트로피움, 트로피카미드, 사이클로

펜톨레이트, 피렌제핀, 호마트로핀, 솔리페나신, 다리페나신, 벤자트로핀, 메베베린, 프로사이클리딘, 아크리디늄 브로마이드, 트리헥시페니딜/벤즈헥솔, 톨테로딘, 또는 그의 조합으로부터 선택되는 무스카린성 길항제를 포함한다. 일부 경우에서, 무스카린성 길항제로는 아트로핀, 아트로핀 술페이트, 노르아트로핀, 아트로핀-N-옥시드, 트로핀, 트로프산, 히오스신, 스코폴라민, 트로피카미드, 사이클로펜톨레이트, 피렌제핀, 또는 호마트로핀을 포함한다.

[0074] 일부 실시양태에서, 안과용 조성물은 2종 이상의 무스카린성 길항제를 포함하고, 여기서, 2종 이상의 무스카린성 길항제로는 아트로핀, 아트로핀 술페이트, 노르아트로핀, 아트로핀-N-옥시드, 트로핀, 트로프산, 아트로핀 메토니트레이트, 디펜히드라민, 디멘히드리네이트, 디사이클로민, 플라복세이트, 옥시부티닌, 티오토로피움, 히오스신, 스코폴라민(L-히오스신), 하이드록시진, 이프라트로피움, 트로피카미드, 사이클로펜톨레이트, 피렌제핀, 호마트로핀, 솔리페나신, 다리페나신, 벤자트로핀, 메베베린, 프로사이클리딘, 아크리디늄 브로마이드, 트리헥시페니딜/벤즈헥솔, 톨테로딘, 또는 그의 조합을 포함한다. 일부 경우에서, 무스카린성 길항제로는 아트로핀, 아트로핀 술페이트, 노르아트로핀, 아트로핀-N-옥시드, 트로핀, 트로프산, 히오스신, 스코폴라민, 트로피카미드, 사이클로펜톨레이트, 피렌제핀, 호마트로핀, 또는 그의 임의 조합을 포함한다.

[0075] 일부 실시양태에서, 안과용 조성물은 하나 이상의 교감신경 효능제와 함께 조합하여 하나 이상의 무스카린성 길항제를 포함한다. 일부 실시양태에서, 교감신경 효능제는 페닐에프린 또는 하이드록시암페타민으로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, 안과용 조성물은 교감신경 효능제: 페닐에프린 또는 하이드록시암페타민 중 하나 이상의 것과 함께 조합하여 무스카린성 길항제: 아트로핀, 아트로핀 술페이트, 노르아트로핀, 아트로핀-N-옥시드, 트로핀, 트로프산, 아트로핀 메토니트레이트, 디펜히드라민, 디멘히드리네이트, 디사이클로민, 플라복세이트, 옥시부티닌, 티오토로피움, 히오스신, 스코폴라민(L-히오스신), 하이드록시진, 이프라트로피움, 트로피카미드, 사이클로펜톨레이트, 피렌제핀, 호마트로핀, 솔리페나신, 다리페나신, 벤자트로핀, 메베베린, 프로사이클리딘, 아크리디늄 브로마이드, 트리헥시페니딜/벤즈헥솔, 또는 톨테로딘 중 하나 이상의 것을 포함한다.

[0076] 본원에서는 저농도의 아트로핀 또는 그의 약학적으로 허용되는 염을 함유하는 안과용 조성물을 제공한다. 일부 실시양태에서, 안과용 조성물은 약 0.001 중량% 내지 약 0.05 중량%의, 안과 장애 또는 병태 치료를 위한 아트로핀 또는 그의 약학적으로 허용되는 염; 및 안과적으로 허용되는 담체를 포함하고, 여기서, 안과용 작용제는 안과적으로 허용되는 담체 전역에 걸쳐 실질적으로 균일하게 분포되어 있다.

[0077] 본원에서는 저농도의 아트로핀 술페이트를 함유하는 안과용 조성물을 제공한다. 일부 실시양태에서, 안과용 조성물은 약 0.001 중량% 내지 약 0.05 중량%의, 안과 장애 또는 병태 치료를 위한 아트로핀 술페이트; 및 안과적으로 허용되는 담체를 포함하고, 여기서, 안과용 작용제는 안과적으로 허용되는 담체 전역에 걸쳐 실질적으로 균일하게 분포되어 있다.

[0078] 일부 실시양태에서, 안과 장애 또는 병태는 근시 전증, 근시 또는 근시 진행이다.

[0079] 본 개시내용은 요법으로서의 아트로핀의 임상적 사용은 동공 확장으로부터 유발되는 섬광 및 조절 상실로 인한 흐린 시력을 비롯한, 그의 안구 부작용에 기인하여 제한되고 있다는 것을 추가로 알고 있다. 임의의 특정 이론으로 제한하고자 하지 않으면서, 그의 안구 부작용을 포함하는, 근시 발달에 대한 아트로핀의 제한된 사용은 공지된 안과용 제제 중에서 사용되는 아트로핀의 농도(예컨대, 1 중량% 이상)에 기인한다는 것이 고려된다.

[0080] 본 개시내용은 저농도, 특히, 극저농도(예컨대, 약 0.001 중량% 내지 약 0.5 중량%)의 안과용 작용제, 예컨대, 무스카린성 길항제(예컨대, 아트로핀 또는 그의 약학적으로 허용되는 염)를 함유하는 조성물 제제 중에 존재하는 과제를 추가로 알고 있다. 특히, 상기와 같은 저농도로 안과용 작용제를 포함하는 약학 조성물은 안과용 작용제 함량 및/또는 분포면에서 용량 대 용량의 균일성을 유지하기는 어렵다.

[0081] 일부 측면에서, 본원에서는 중수 중에서 제제화된 무스카린성 길항제(예컨대, 아트로핀)의 제제 또는 액제를 기술한다. 일부 측면에서, 중수 중에서 제제화된 무스카린성 길항제(예컨대, 아트로핀)의 제제 또는 액제는 상이한 온도에서, 상이한 상대 습도에서, 산성 pD하에 안정적이며, 안과용 작용제 대비 80% 이상의 효능을 보인다. 추가 측면에서, 중수 중에서 제제화된 무스카린성 길항제(예컨대, 아트로핀)의 제제 또는 액제는 저하된 완충 능력을 가진다. 상기 경우에서, 안과용 제제 또는 액제가 눈으로 투여되었을 때, 그의 저하된 완충 능력에 기인하여 안과용 제제 또는 액제는 H<sub>2</sub>O 중에서 제제화된 등가의 안과용 제제 또는 액제와 비교하였을 때, 그보다 더 빠른 속도로 생리학적 pH에 도달하게 한다.

[0082] 일부 측면에서, 본원에서는 용량 대 용량의 변화가 없는 저농도의 무스카린성 길항제(예컨대, 아트로핀)의 제제를 기술한다. 일부 측면에서, 본원에서는 상이한 온도에서, 상이한 상대 습도에서, 산성 pD하에 안정적이며, 안

과용 작용제 대비 80% 이상의 효능을 보이는 저농도의 무스카린성 길항제(예컨대, 아트로핀)의 제제를 기술한다.

[0083] 다른 측면에서, 본원에서는 안과용 조성물을 안과용 겔 또는 안과용 연고로서 제제화하는 것을 포함하는 것을 기술한다. 예를 들어, 본원에서 기술하는 일부 안과용 겔 또는 안과용 연고를 통해 바람직한 용량 대 용량의 균일성이 이루어질 수 있거나, 전신 노출이 감소 또는 제한되거나, 또는 그의 조합이 이루어질 수 있다.

[0084] **안과용 액제 무스카린성 길항제 조성물**

[0085] 특정 실시양태에서, 본원에서는 수성 액제로서 제제화된 안과용 조성물을 개시한다. 실시양태에서, 안과용 조성물은 약 0.001 중량% 내지 약 0.05 중량%의 무스카린성 길항제 및 중수를 포함한다. 본원에서 사용되는 바와 같이, 중수란, D<sub>2</sub>O, DHO, 중수, 및/또는 산화중수소를 지칭한다.

[0086] 일부 실시양태에서, 조성물은 저장 조건하에서 장기간 동안 약 80% 이상의 안과용 작용제(예컨대, 무스카린성 길항제)를 포함한다. 일부 실시양태에서, 조성물은 저장 조건하에서 장기간 동안 약 81% 이상의 안과용 작용제(예컨대, 무스카린성 길항제)를 포함한다. 일부 실시양태에서, 조성물은 저장 조건하에서 장기간 동안 약 82% 이상의 안과용 작용제(예컨대, 무스카린성 길항제)를 포함한다. 일부 실시양태에서, 조성물은 저장 조건하에서 장기간 동안 약 83% 이상의 안과용 작용제(예컨대, 무스카린성 길항제)를 포함한다. 일부 실시양태에서, 조성물은 저장 조건하에서 장기간 동안 약 84% 이상의 안과용 작용제(예컨대, 무스카린성 길항제)를 포함한다. 일부 실시양태에서, 조성물은 저장 조건하에서 장기간 동안 약 85% 이상의 안과용 작용제(예컨대, 무스카린성 길항제)를 포함한다. 일부 실시양태에서, 조성물은 저장 조건하에서 장기간 동안 약 86% 이상의 안과용 작용제(예컨대, 무스카린성 길항제)를 포함한다. 일부 실시양태에서, 조성물은 저장 조건하에서 장기간 동안 약 87% 이상의 안과용 작용제(예컨대, 무스카린성 길항제)를 포함한다. 일부 실시양태에서, 조성물은 저장 조건하에서 장기간 동안 약 88% 이상의 안과용 작용제(예컨대, 무스카린성 길항제)를 포함한다. 일부 실시양태에서, 조성물은 저장 조건하에서 장기간 동안 약 89% 이상의 안과용 작용제(예컨대, 무스카린성 길항제)를 포함한다. 일부 실시양태에서, 조성물은 저장 조건하에서 장기간 동안 약 90% 이상의 안과용 작용제(예컨대, 무스카린성 길항제)를 포함한다. 일부 실시양태에서, 조성물은 저장 조건하에서 장기간 동안 약 91% 이상의 안과용 작용제(예컨대, 무스카린성 길항제)를 포함한다. 일부 실시양태에서, 조성물은 저장 조건하에서 장기간 동안 약 92% 이상의 안과용 작용제(예컨대, 무스카린성 길항제)를 포함한다. 일부 실시양태에서, 조성물은 저장 조건하에서 장기간 동안 약 93% 이상의 안과용 작용제(예컨대, 무스카린성 길항제)를 포함한다. 일부 실시양태에서, 조성물은 저장 조건하에서 장기간 동안 약 94% 이상의 안과용 작용제(예컨대, 무스카린성 길항제)를 포함한다. 일부 실시양태에서, 조성물은 저장 조건하에서 장기간 동안 약 95% 이상의 안과용 작용제(예컨대, 무스카린성 길항제)를 포함한다. 일부 실시양태에서, 조성물은 저장 조건하에서 장기간 동안 약 96% 이상의 안과용 작용제(예컨대, 무스카린성 길항제)를 포함한다. 일부 실시양태에서, 조성물은 저장 조건하에서 장기간 동안 약 97% 이상의 안과용 작용제(예컨대, 무스카린성 길항제)를 포함한다. 일부 실시양태에서, 조성물은 저장 조건하에서 장기간 동안 약 98% 이상의 안과용 작용제(예컨대, 무스카린성 길항제)를 포함한다. 일부 실시양태에서, 조성물은 저장 조건하에서 장기간 동안 약 99% 이상의 안과용 작용제(예컨대, 무스카린성 길항제)를 포함한다.

[0087] 일부 실시양태에서, 저장 조건하에서 장기간 경과 후, 조성물은 약 80% 이상의 효능을 가진다. 일부 실시양태에서, 저장 조건하에서 장기간 경과 후, 조성물은 약 81% 이상의 효능을 가진다. 일부 실시양태에서, 저장 조건하에서 장기간 경과 후, 조성물은 약 82% 이상의 효능을 가진다. 일부 실시양태에서, 저장 조건하에서 장기간 경과 후, 조성물은 약 83% 이상의 효능을 가진다. 일부 실시양태에서, 저장 조건하에서 장기간 경과 후, 조성물은 약 84% 이상의 효능을 가진다. 일부 실시양태에서, 저장 조건하에서 장기간 경과 후, 조성물은 약 85% 이상의 효능을 가진다. 일부 실시양태에서, 저장 조건하에서 장기간 경과 후, 조성물은 약 86% 이상의 효능을 가진다. 일부 실시양태에서, 저장 조건하에서 장기간 경과 후, 조성물은 약 87% 이상의 효능을 가진다. 일부 실시양태에서, 저장 조건하에서 장기간 경과 후, 조성물은 약 88% 이상의 효능을 가진다. 일부 실시양태에서, 저장 조건하에서 장기간 경과 후, 조성물은 약 89% 이상의 효능을 가진다. 일부 실시양태에서, 저장 조건하에서 장기간 경과 후, 조성물은 약 90% 이상의 효능을 가진다. 일부 실시양태에서, 저장 조건하에서 장기간 경과 후, 조성물은 약 91% 이상의 효능을 가진다. 일부 실시양태에서, 저장 조건하에서 장기간 경과 후, 조성물은 약 92% 이상의 효능을 가진다. 일부 실시양태에서, 저장 조건하에서 장기간 경과 후, 조성물은 약 93% 이상의 효능을 가진다. 일부 실시양태에서, 저장 조건하에서 장기간 경과 후, 조성물은 약 94% 이상의 효능을 가진다. 일부 실시양태에서, 저장 조건하에서 장기간 경과 후, 조성물은 약 95% 이상의 효능을 가진다. 일부 실시양태에서, 저장 조건하에서 장기간 경과 후, 조성물은 약 96% 이상의 효능을 가진다. 일부 실시양태에서, 저장 조건하에서 장기간 경과 후, 조성물은 약 97% 이상의 효능을 가진다. 일부 실시양태에서, 저장 조건하에서 장기간 경과 후, 조성물은 약 98% 이상의 효능을 가진다. 일부 실시양태에서, 저장 조건하에서 장기간 경과 후, 조성물은 약 99% 이상의 효능을 가진다.



과 후, 조성물은 약 97% 이상의 효능을 가진다. 일부 실시양태에서, 저장 조건하에서 장기간 경과 후, 조성물은 약 98% 이상의 효능을 가진다. 일부 실시양태에서, 저장 조건하에서 장기간 경과 후, 조성물은 약 99% 이상의 효능을 가진다.

[0088] 일부 실시양태에서, 장기간은 1주 이상이다. 일부 실시양태에서, 장기간은 2주 이상이다. 일부 실시양태에서, 장기간은 3주 이상이다. 일부 실시양태에서, 장기간은 1개월 이상이다. 일부 실시양태에서, 장기간은 2개월 이상이다. 일부 실시양태에서, 장기간은 3개월 이상이다. 일부 실시양태에서, 장기간은 4개월 이상이다. 일부 실시양태에서, 장기간은 5개월 이상이다. 일부 실시양태에서, 장기간은 6개월 이상이다. 일부 실시양태에서, 장기간은 7개월 이상이다. 일부 실시양태에서, 장기간은 8개월 이상이다. 일부 실시양태에서, 장기간은 9개월 이상이다. 일부 실시양태에서, 장기간은 10개월 이상이다. 일부 실시양태에서, 장기간은 11개월 이상이다. 일부 실시양태에서, 장기간은 12개월(즉, 1년) 이상이다. 일부 실시양태에서, 장기간은 18개월(즉, 1.5년) 이상이다. 일부 실시양태에서, 장기간은 24개월(즉, 2년) 이상이다. 일부 실시양태에서, 장기간은 36개월(즉, 3년) 이상이다. 일부 실시양태에서, 장기간은 3년 이상이다. 일부 실시양태에서, 장기간은 5년 이상, 또는 그 초과이다.

[0089] 일부 실시양태에서, 저장 조건의 온도는 약 20℃ 내지 약 70℃이다. 일부 실시양태에서, 저장 조건의 온도는 약 25℃ 내지 약 65℃, 약 30℃ 내지 약 60℃, 약 35℃ 내지 약 55℃, 또는 약 40℃ 내지 약 50℃이다. 일부 실시양태에서, 저장 조건의 온도는 약 25℃이다. 일부 실시양태에서, 저장 조건의 온도는 약 40℃이다. 일부 실시양태에서, 저장 조건의 온도는 약 60℃이다.

[0090] 일부 실시양태에서, 저장 조건의 상대 습도는 약 50% 내지 약 80%, 또는 약 60% 내지 약 75%이다. 일부 실시양태에서, 저장 조건의 상대 습도는 약 60%이다. 일부 실시양태에서, 저장 조건의 상대 습도는 약 75%이다.

[0091] 일부 실시양태에서, 조성물은 60% 미만의 H<sub>2</sub>O를 포함한다. 일부 실시양태에서, 조성물은 55% 미만의 H<sub>2</sub>O를 포함한다. 일부 실시양태에서, 조성물은 50% 미만의 H<sub>2</sub>O를 포함한다. 일부 실시양태에서, 조성물은 45% 미만의 H<sub>2</sub>O를 포함한다. 일부 실시양태에서, 조성물은 40% 미만의 H<sub>2</sub>O를 포함한다. 일부 실시양태에서, 조성물은 35% 미만의 H<sub>2</sub>O를 포함한다. 일부 실시양태에서, 조성물은 30% 미만의 H<sub>2</sub>O를 포함한다. 일부 실시양태에서, 조성물은 25% 미만의 H<sub>2</sub>O를 포함한다. 일부 실시양태에서, 조성물은 20% 미만의 H<sub>2</sub>O를 포함한다. 일부 실시양태에서, 조성물은 15% 미만의 H<sub>2</sub>O를 포함한다. 일부 실시양태에서, 조성물은 10% 미만의 H<sub>2</sub>O를 포함한다.

[0092] 일부 실시양태에서, 조성물은 5% 미만의 H<sub>2</sub>O 내지 0%의 H<sub>2</sub>O를 포함한다. 일부 실시양태에서, 조성물은 5% 미만의 H<sub>2</sub>O를 포함한다. 일부 실시양태에서, 조성물은 4.5% 미만의 H<sub>2</sub>O를 포함한다. 일부 실시양태에서, 조성물은 4% 미만의 H<sub>2</sub>O를 포함한다. 일부 실시양태에서, 조성물은 3.5% 미만의 H<sub>2</sub>O를 포함한다. 일부 실시양태에서, 조성물은 3% 미만의 H<sub>2</sub>O를 포함한다. 일부 실시양태에서, 조성물은 2.5% 미만의 H<sub>2</sub>O를 포함한다. 일부 실시양태에서, 조성물은 2% 미만의 H<sub>2</sub>O를 포함한다. 일부 실시양태에서, 조성물은 1.5% 미만의 H<sub>2</sub>O를 포함한다. 일부 실시양태에서, 조성물은 1% 미만의 H<sub>2</sub>O를 포함한다. 일부 실시양태에서, 조성물은 0.5% 미만의 H<sub>2</sub>O를 포함한다. 일부 실시양태에서, 조성물은 0.4% 미만의 H<sub>2</sub>O를 포함한다. 일부 실시양태에서, 조성물은 0.3% 미만의 H<sub>2</sub>O를 포함한다. 일부 실시양태에서, 조성물은 0.3% 미만의 H<sub>2</sub>O를 포함한다. 일부 실시양태에서, 조성물은 0.2% 미만의 H<sub>2</sub>O를 포함한다. 일부 실시양태에서, 조성물은 0.1% 미만의 H<sub>2</sub>O를 포함한다. 일부 실시양태에서, 조성물은 0%의 H<sub>2</sub>O를 포함한다.

[0093] 일부 실시양태에서, 조성물의 pD는 약 4 내지 약 8, 약 4.5 내지 약 7.8, 약 5 내지 약 7.5, 또는 약 5.5 내지 약 7이다. 일부 실시양태에서, 조성물의 pD는 약 7.5 미만이다. 일부 실시양태에서, 조성물의 pD는 약 7.4 미만이다. 일부 실시양태에서, 조성물의 pD는 약 7.3 미만이다. 일부 실시양태에서, 조성물의 pD는 약 7.2 미만이다. 일부 실시양태에서, 조성물의 pD는 약 7.1 미만이다. 일부 실시양태에서, 조성물의 pD는 약 7 미만이다. 일부 실시양태에서, 조성물의 pD는 약 6.9 미만이다. 일부 실시양태에서, 조성물의 pD는 약 6.8 미만이다. 일부 실시양태에서, 조성물의 pD는 약 6.7 미만이다. 일부 실시양태에서, 조성물의 pD는 약 6.6 미만이다. 일부 실시양태에서, 조성물의 pD는 약 6.5 미만이다. 일부 실시양태에서, 조성물의 pD는 약 6.4 미만이다. 일부 실시양태에서, 조성물의 pD는 약 6.3 미만이다. 일부 실시양태에서, 조성물의 pD는 약 6.2 미만이다. 일부 실시양태에서, 조성물의 pD는 약 6.1 미만이다. 일부 실시양태에서, 조성물의 pD는 약 6 미만이다. 일부 실시양태에서, 조성물의 pD는 약 5.9 미만이다. 일부 실시양태에서, 조성물의 pD는 약 5.8 미만이다. 일부 실시양태에서, 조성

물의 pD는 약 5.7 미만이다. 일부 실시양태에서, 조성물의 pD는 약 5.6 미만이다. 일부 실시양태에서, 조성물의 pD는 약 5.5 미만이다. 일부 실시양태에서, 조성물의 pD는 약 5.4 미만이다. 일부 실시양태에서, 조성물의 pD는 약 5.3 미만이다. 일부 실시양태에서, 조성물의 pD는 약 5.2 미만이다. 일부 실시양태에서, 조성물의 pD는 약 5.1 미만이다. 일부 실시양태에서, 조성물의 pD는 약 5 미만이다. 일부 실시양태에서, 조성물의 pD는 약 4.9 미만이다. 일부 실시양태에서, 조성물의 pD는 약 4.8 미만이다. 일부 실시양태에서, 조성물의 pD는 약 4.7 미만이다. 일부 실시양태에서, 조성물의 pD는 약 4.6 미만이다. 일부 실시양태에서, 조성물의 pD는 약 4.5 미만이다. 일부 실시양태에서, 조성물의 pD는 약 4.4 미만이다. 일부 실시양태에서, 조성물의 pD는 약 4.3 미만이다. 일부 실시양태에서, 조성물의 pD는 약 4.2 미만이다. 일부 실시양태에서, 조성물의 pD는 약 4.1 미만이다. 일부 실시양태에서, 조성물의 pD는 약 4 미만이다.

[0094] 일부 실시양태에서, 중수를 포함하는 조성물은 H<sub>2</sub>O를 포함하는 등가 조성물보다 저하된 완충 능력을 가진다. 본원 다른 곳에 기술되어 있는 바와 같이, 일부 실시양태에서, 저하된 완충 능력에 기인하여 중수를 포함하는 조성물은 H<sub>2</sub>O를 포함하는 조성물보다 더 빠른 속도로 생리학적 pH로 정규화될 수 있다. 일부 실시양태에서, 저하된 완충 능력에 기인하여 조성물은 H<sub>2</sub>O를 포함하는 등가 조성물보다 눈물 반사를 더 적게 유도할 수 있다.

[0095] 일부 경우에서, 중수를 포함하는 조성물은 무스카린성 길항제(예컨대, 아트로핀)를 안정화시킨다. 일부 실시양태에서, 이는 등가의 H<sub>2</sub>O 수성 시스템 중의 반응 종(예컨대, -OH)의 농도와 비교하였을 때, D<sub>2</sub>O 수성 시스템 중의 반응 종(예컨대, -OD)의 농도가 더 낮은 것에 기인한다. 일부 경우에서, 염기 촉매화된 가수분해는 아트로핀으로부터의 트로핀 분해물의 존재를 초래한다. 일부 경우에서, 트로핀 분해물 형성을 일으키는 반응 종의 농도가 더 낮기 때문에, 아트로핀 용액은 등가의 H<sub>2</sub>O 수성 시스템과 비교하였을 때, D<sub>2</sub>O 수성 시스템에서 더 안정적이다. 일부 실시양태에서, 중수로 제제화된 안과용 조성물을 통해 H<sub>2</sub>O로 제제화된 안과용 조성물에 비하여 더 안정적인 안과용 조성물이 될 수 있다.

[0096] 일부 실시양태에서, 저장 조건하에서 장기간 경과 후, 조성물은 안과용 작용제 농도 기준으로 20% 미만의 주요 분해물을 포함한다. 일부 실시양태에서, 저장 조건하에서 장기간 경과 후, 조성물은 안과용 작용제 농도 기준으로 15% 미만의 주요 분해물을 포함한다.

[0097] 일부 실시양태에서, 저장 조건하에서 장기간 경과 후, 조성물은 안과용 작용제 농도 기준으로 10% 미만의 주요 분해물을 포함한다. 일부 실시양태에서, 저장 조건하에서 장기간 경과 후, 조성물은 안과용 작용제 농도 기준으로 5% 미만의 주요 분해물을 포함한다. 일부 실시양태에서, 저장 조건하에서 장기간 경과 후, 조성물은 안과용 작용제 농도 기준으로 2.0% 미만의 주요 분해물을 포함한다. 일부 실시양태에서, 저장 조건하에서 장기간 경과 후, 조성물은 안과용 작용제 농도 기준으로 1.5% 미만의 주요 분해물을 포함한다. 일부 실시양태에서, 저장 조건하에서 장기간 경과 후, 조성물은 안과용 작용제 농도 기준으로 1.0% 미만의 주요 분해물을 포함한다. 일부 실시양태에서, 저장 조건하에서 장기간 경과 후, 조성물은 안과용 작용제 농도 기준으로 0.5% 미만의 주요 분해물을 포함한다. 일부 실시양태에서, 저장 조건하에서 장기간 경과 후, 조성물은 안과용 작용제 농도 기준으로 0.4% 미만의 주요 분해물을 포함한다. 일부 실시양태에서, 저장 조건하에서 장기간 경과 후, 조성물은 안과용 작용제 농도 기준으로 0.3% 미만의 주요 분해물을 포함한다. 일부 실시양태에서, 저장 조건하에서 장기간 경과 후, 조성물은 안과용 작용제 농도 기준으로 0.2% 미만의 주요 분해물을 포함한다. 일부 실시양태에서, 저장 조건하에서 장기간 경과 후, 조성물은 안과용 작용제 농도 기준으로 0.1% 미만의 주요 분해물을 포함한다. 일부 실시양태에서, 주요 분해물은 트로프산이다.

[0098] 일부 실시양태에서, 주된 분해물은 본원에 기술된 UPLC 방법에 따라 0.87-0.89의 RRT로 조기에 용리된 관련 물질이다(하기 표 10). 일부 경우에서, 조기에 용리된 관련 물질은 RRT 0.87-0.89로서 지칭된다. 일부 실시양태에서, 주된 분해물은 RRT 0.87-0.89이다.

#### [0099] 안과용 무스카린성 길항제 농도

[0100] 일부 실시양태에서, 본원에 기술된 조성물은 일정 농도의 안과용 작용제, 조성물 중량 기준으로 약 0.001% 내지 약 0.050%, 약 0.005% 내지 약 0.050%, 약 0.010% 내지 약 0.050%, 약 0.015% 내지 약 0.050%, 약 0.020% 내지 약 0.050%, 약 0.025% 내지 약 0.050%, 약 0.030% 내지 약 0.050%, 약 0.035% 내지 약 0.050%, 약 0.040% 내지 약 0.050%, 또는 약 0.045% 내지 약 0.050%의 안과용 작용제, 또는 그의 약학적으로 허용되는 프로드럭 또는 염을 포함한다. 일부 경우에서, 안과용 작용제(예컨대, 무스카린성 길항제)의 프로드럭은 안과용 조성물의 투여 후, 안과용 작용제(예컨대, 무스카린성 길항제)로 화학적으로 전환된다. 비제한적인 예에서, 무스카린성 길항제

프로드럭은 눈물 중의 하나 이상의 효소에 의해 절단가능한 화학 결합을 가진다. 일부 실시양태에서, 안과용 작용제는 무스카린성 길항제이다. 일부 실시양태에서, 무스카린성 길항제로는 아트로핀, 아트로핀 술페이트, 노르 아트로핀, 아트로핀-N-옥시드, 트로핀, 트로프산, 히오스신, 스코폴라민, 트로피카미드, 사이클로펜톨레이트, 피렌제핀, 호마트로핀, 또는 그의 조합을 포함한다. 일부 실시양태에서, 무스카린성 길항제는 아트로핀, 또는 그의 약학적으로 허용되는 염이다. 일부 실시양태에서, 무스카린성 길항제는 아트로핀 술페이트이다. 본원에 기술되어 있는 바와 같이, 안과용 작용제는 광학적으로 순수한 입체이성질체, 광학적으로 풍부한 입체이성질체, 및 입체이성질체의 라세믹 혼합물을 포함한다. 예를 들어, 본원에 개시된 일부 안과용 조성물은 아트로핀이 D- 및 L-이성질체의 라세믹 혼합물인 아트로핀 또는 아트로핀 술페이트를 포함하고; 본원에 개시된 일부 안과용 조성물은 아트로핀이 더욱 안과적으로 활성인 L-이성체에 유리하게 광학적으로 풍부한 아트로핀 또는 아트로핀 술페이트를 포함한다.

[0101] 일부 실시양태에서, 본원에 기술된 조성물은 일정 농도의 안과용 작용제, 조성물 중량 기준으로 약 0.001% 내지 약 0.045%, 약 0.005% 내지 약 0.045%, 약 0.010% 내지 약 0.045%, 약 0.015% 내지 약 0.045%, 약 0.020% 내지 약 0.045%, 약 0.025% 내지 약 0.045%, 약 0.030% 내지 약 0.045%, 약 0.035% 내지 약 0.045%, 또는 약 0.040% 내지 약 0.045%의 안과용 작용제, 또는 그의 약학적으로 허용되는 프로드럭 또는 염을 포함한다. 일부 실시양태에서, 안과용 작용제는 무스카린성 길항제이다. 일부 실시양태에서, 무스카린성 길항제로는 아트로핀, 아트로핀 술페이트, 노르아트로핀, 아트로핀-N-옥시드, 트로핀, 트로프산, 히오스신, 스코폴라민, 트로피카미드, 사이클로펜톨레이트, 피렌제핀, 호마트로핀, 또는 그의 조합을 포함한다. 일부 실시양태에서, 무스카린성 길항제는 아트로핀, 또는 그의 약학적으로 허용되는 염이다. 일부 실시양태에서, 무스카린성 길항제는 아트로핀 술페이트이다.

[0102] 일부 실시양태에서, 본원에 기술된 조성물은 일정 농도의 안과용 작용제, 조성물 중량 기준으로 약 0.001% 내지 약 0.040%, 약 0.005% 내지 약 0.040%, 약 0.010% 내지 약 0.040%, 약 0.015% 내지 약 0.040%, 약 0.020% 내지 약 0.040%, 약 0.025% 내지 약 0.040%, 약 0.030% 내지 약 0.040%, 약 0.035% 내지 약 0.040%의 활성 성분, 또는 그의 약학적으로 허용되는 프로드럭 또는 염을 포함한다. 일부 실시양태에서, 안과용 작용제는 무스카린성 길항제이다. 일부 실시양태에서, 무스카린성 길항제로는 아트로핀, 아트로핀 술페이트, 노르아트로핀, 아트로핀-N-옥시드, 트로핀, 트로프산, 히오스신, 스코폴라민, 트로피카미드, 사이클로펜톨레이트, 피렌제핀, 호마트로핀, 또는 그의 조합을 포함한다. 일부 실시양태에서, 무스카린성 길항제는 아트로핀, 또는 그의 약학적으로 허용되는 염이다. 일부 실시양태에서, 무스카린성 길항제는 아트로핀 술페이트이다.

[0103] 일부 실시양태에서, 본원에 기술된 조성물은 일정 농도의 안과용 작용제, 조성물 중량 기준으로 약 0.001% 내지 약 0.035%, 약 0.005% 내지 약 0.035%, 약 0.010% 내지 약 0.035%, 약 0.015% 내지 약 0.035%, 약 0.020% 내지 약 0.035%, 약 0.025% 내지 약 0.035%, 또는 약 0.030% 내지 약 0.035%의 안과용 작용제, 또는 그의 약학적으로 허용되는 프로드럭 또는 염을 포함한다. 일부 실시양태에서, 안과용 작용제는 무스카린성 길항제이다. 일부 실시양태에서, 무스카린성 길항제로는 아트로핀, 아트로핀 술페이트, 노르아트로핀, 아트로핀-N-옥시드, 트로핀, 트로프산, 히오스신, 스코폴라민, 트로피카미드, 사이클로펜톨레이트, 피렌제핀, 호마트로핀, 또는 그의 조합을 포함한다. 일부 실시양태에서, 무스카린성 길항제는 아트로핀, 또는 그의 약학적으로 허용되는 염이다. 일부 실시양태에서, 무스카린성 길항제는 아트로핀 술페이트이다.

[0104] 일부 실시양태에서, 본원에 기술된 조성물은 일정 농도의 안과용 작용제, 조성물 중량 기준으로 약 0.001% 내지 약 0.030%, 약 0.005% 내지 약 0.030%, 약 0.010% 내지 약 0.030%, 약 0.015% 내지 약 0.030%, 약 0.020% 내지 약 0.030%, 또는 약 0.025% 내지 약 0.030%의 활성 성분, 또는 그의 약학적으로 허용되는 프로드럭 또는 염을 포함한다. 일부 실시양태에서, 안과용 작용제는 무스카린성 길항제이다. 일부 실시양태에서, 무스카린성 길항제로는 아트로핀, 아트로핀 술페이트, 노르아트로핀, 아트로핀-N-옥시드, 트로핀, 트로프산, 히오스신, 스코폴라민, 트로피카미드, 사이클로펜톨레이트, 피렌제핀, 호마트로핀, 또는 그의 조합을 포함한다. 일부 실시양태에서, 무스카린성 길항제는 아트로핀, 또는 그의 약학적으로 허용되는 염이다. 일부 실시양태에서, 무스카린성 길항제는 아트로핀 술페이트이다.

[0105] 일부 실시양태에서, 본원에 기술된 조성물은 일정 농도의 안과용 작용제, 조성물 중량 기준으로 약 0.001% 내지 약 0.025%, 약 0.005% 내지 약 0.025%, 약 0.010% 내지 약 0.025%, 약 0.015% 내지 약 0.025%, 또는 약 0.020% 내지 약 0.025%의 안과용 작용제, 또는 그의 약학적으로 허용되는 프로드럭 또는 염을 포함한다. 일부 실시양태에서, 안과용 작용제는 무스카린성 길항제이다. 일부 실시양태에서, 무스카린성 길항제로는 아트로핀, 아트로핀 술페이트, 노르아트로핀, 아트로핀-N-옥시드, 트로핀, 트로프산, 히오스신, 스코폴라민, 트로피카미드, 사이클로펜톨레이트, 피렌제핀, 호마트로핀, 또는 그의 조합을 포함한다. 일부 실시양태에서, 무스카린성 길항제는 아

트로핀, 또는 그의 약학적으로 허용되는 염이다. 일부 실시양태에서, 무스카린성 길항제는 아트로핀 술페이트이다.

[0106] 일부 실시양태에서, 본원에 기술된 조성물은 일정 농도의 안과용 작용제, 조성물 중량 기준으로 약 0.001% 내지 약 0.020%, 약 0.005% 내지 약 0.020%, 약 0.010% 내지 약 0.020%, 또는 약 0.015% 내지 약 0.020%의 활성 성분, 또는 그의 약학적으로 허용되는 프로드럭 또는 염을 포함한다. 일부 실시양태에서, 안과용 작용제는 무스카린성 길항제이다. 일부 실시양태에서, 무스카린성 길항제로는 아트로핀, 아트로핀 술페이트, 노르아트로핀, 아트로핀-N-옥시드, 트로핀, 트로프산, 히오스신, 스코폴라민, 트로피카미드, 사이클로펜톨레이트, 피렌제핀, 호마트로핀, 또는 그의 조합을 포함한다. 일부 실시양태에서, 무스카린성 길항제는 아트로핀, 또는 그의 약학적으로 허용되는 염이다. 일부 실시양태에서, 무스카린성 길항제는 아트로핀 술페이트이다.

[0107] 일부 실시양태에서, 본원에 기술된 조성물은 일정 농도의 안과용 작용제, 조성물 중량 기준으로 약 0.001% 내지 약 0.015%, 약 0.005% 내지 약 0.015%, 또는 약 0.010% 내지 약 0.015%의 안과용 작용제, 또는 그의 약학적으로 허용되는 프로드럭 또는 염을 포함한다. 일부 실시양태에서, 안과용 작용제는 무스카린성 길항제이다. 일부 실시양태에서, 무스카린성 길항제로는 아트로핀, 아트로핀 술페이트, 노르아트로핀, 아트로핀-N-옥시드, 트로핀, 트로프산, 히오스신, 스코폴라민, 트로피카미드, 사이클로펜톨레이트, 피렌제핀, 호마트로핀, 또는 그의 조합을 포함한다. 일부 실시양태에서, 무스카린성 길항제는 아트로핀, 또는 그의 약학적으로 허용되는 염이다. 일부 실시양태에서, 무스카린성 길항제는 아트로핀 술페이트이다.

[0108] 일부 실시양태에서, 본원에 기술된 조성물은 일정 농도의 안과용 작용제, 조성물 중량 기준으로 약 0.001% 내지 약 0.010%, 약 0.005% 내지 약 0.010%, 또는 약 0.008% 내지 약 0.010%의 안과용 작용제, 또는 그의 약학적으로 허용되는 프로드럭 또는 염을 포함한다. 일부 실시양태에서, 안과용 작용제는 무스카린성 길항제이다. 일부 실시양태에서, 무스카린성 길항제로는 아트로핀, 아트로핀 술페이트, 노르아트로핀, 아트로핀-N-옥시드, 트로핀, 트로프산, 히오스신, 스코폴라민, 트로피카미드, 사이클로펜톨레이트, 피렌제핀, 호마트로핀, 또는 그의 조합을 포함한다. 일부 실시양태에서, 무스카린성 길항제는 아트로핀, 또는 그의 약학적으로 허용되는 염이다. 일부 실시양태에서, 무스카린성 길항제는 아트로핀 술페이트이다.

[0109] 일부 실시양태에서, 본원에 기술된 조성물은 일정 농도의 안과용 작용제, 조성물 중량 기준으로 약 0.001%, 0.005%, 0.010%, 0.015%, 0.020%, 0.025%, 0.030%, 0.035%, 0.040%, 0.045%, 또는 0.050%의 안과용 작용제, 또는 그의 약학적으로 허용되는 프로드럭 또는 염을 포함한다. 일부 실시양태에서, 안과용 작용제는 무스카린성 길항제이다. 일부 실시양태에서, 무스카린성 길항제로는 아트로핀, 아트로핀 술페이트, 노르아트로핀, 아트로핀-N-옥시드, 트로핀, 트로프산, 히오스신, 스코폴라민, 트로피카미드, 사이클로펜톨레이트, 피렌제핀, 호마트로핀, 또는 그의 조합을 포함한다. 일부 실시양태에서, 무스카린성 길항제는 아트로핀, 또는 그의 약학적으로 허용되는 염이다. 일부 실시양태에서, 무스카린성 길항제는 아트로핀 술페이트이다.

[0110] 임의의 특정 이론으로 제한하고자 하지 않으면서, 본원에 개시된 안과용 조성물 중 저농도의 안과용 작용제(예컨대, 무스카린성 길항제, 예컨대, 아트로핀 또는 아트로핀 술페이트)는, 더 높은 고농도의 안과용 작용제(예컨대, 무스카린성 길항제, 예컨대, 아트로핀 또는 아트로핀 술페이트)를 함유하는 안과용 제제와 연관된, 동공 확장으로부터 유발되는 섬광 및 조절 상실로 인한 흐린 시력을 비롯한, 안구 부작용을 감소시키거나, 또는 회피하면서, 그를 필요로 하는 개체에게 충분하고, 일관된 치료학적 이익을 제공한다는 것이 고려된다.

#### [0111] 수성 액제 안정성

[0112] 일부 실시양태에서, 본원에 기술된 조성물은 완충제를 포함한다. 일부 실시양태에서, 완충제는 보레이트, 보레이트-폴리올 복합체, 포스페이트 완충제, 시트레이트 완충제, 아세테이트 완충제, 카보네이트 완충제, 유기 완충제, 아미노산 완충제, 또는 그의 조합으로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, 본원에 기술된 조성물은 중수를 포함하는 완충제를 포함한다. 일부 실시양태에서, 중수소화 완충제는 중수 중에 제제화된 보레이트, 보레이트-폴리올 복합체, 포스페이트 완충제, 시트레이트 완충제, 아세테이트 완충제, 카보네이트 완충제, 유기 완충제, 아미노산 완충제, 또는 그의 조합으로부터 선택된다.

[0113] 일부 경우에서, 보레이트는 붕산, 붕산 염, 다른 약학적으로 허용되는 보레이트, 및 그의 조합을 포함한다. 일부 경우에서, 보레이트는 붕산, 붕산나트륨, 붕산칼륨, 붕산칼슘, 붕산마그네슘, 붕산망간, 및 상기와 같은 다른 보레이트 염을 포함한다.

[0114] 본원에서 사용되는 바와 같이, 폴리올이라는 용어는 서로에 대하여 트랜스 배열이 아닌 배열로 존재하는, 인접한 두 탄소 원자 각 위에 1종 이상의 하이드록실 기를 가지는 임의의 화합물을 포함한다. 일부 실시양태에서,



폴리올은, 생성된 복합체가 수용성이고, 약학적으로 허용되는 한, 선형 또는 사이클릭, 치환 또는 비치환형, 또는 그의 혼합물이다. 일부 경우에서, 폴리올의 예로는 당, 당 알콜, 당산 및 우론산을 포함한다. 일부 경우에서, 폴리올로는 만니톨, 글리세린, 크실리톨 및 소르비톨을 포함하나, 이에 제한되지 않는다.

[0115] 일부 실시양태에서, 포스페이트 완충제로는 인산; 알칼리 금속 포스페이트, 예컨대, 디나트륨 하이드로겐 포스페이트, 나트륨 디하이드로겐 포스페이트, 트리나트륨 포스페이트, 디칼륨 하이드로겐 포스페이트, 칼륨 디하이드로겐 포스페이트, 및 트리칼륨 포스페이트; 알칼리토 금속 포스페이트, 예컨대, 칼슘 포스페이트, 칼슘 하이드로겐 포스페이트, 칼슘 디하이드로겐 포스페이트, 모노마그네슘 포스페이트, 디마그네슘 포스페이트(마그네슘 하이드로겐 포스페이트), 및 트리마그네슘 포스페이트; 암모늄 포스페이트, 예컨대, 디암모늄 하이드로겐 포스페이트 및 암모늄 디하이드로겐 포스페이트; 또는 그의 조합을 포함한다. 일부 경우에서, 포스페이트 완충제는 무수물이다. 일부 경우에서, 포스페이트 완충제는 수화물이다.

[0116] 일부 실시양태에서, 보레이트-폴리올 복합체로는 미국 특허 번호 6,503,497에 기술된 것을 포함한다. 일부 경우에서, 보레이트-폴리올 복합체는 약 0.01 내지 약 2.0% w/v 양의 보레이트, 및 약 0.01% w/v 내지 약 5.0% w/v 양의 하나 이상의 폴리올을 포함한다.

[0117] 일부 경우에서, 시트레이트 완충제로는 시트르산 및 시트르산나트륨을 포함한다.

[0118] 일부 경우에서, 아세테이트 완충제로는 아세트산, 아세트산칼륨, 및 아세트산나트륨을 포함한다.

[0119] 일부 경우에서, 카보네이트 완충제로는 중탄산나트륨 및 탄산나트륨을 포함한다.

[0120] 일부 경우에서, 유기 완충제로는 굿 버퍼(Good's Buffer), 예컨대, 예를 들어, 2-(N-모르폴리노)에탄술포산(MES), N-(2-아세트아미도)이미노디아세트산, N-(카바모일메틸)이미노디아세트산(ADA), 피페라진-N,N'-비스(2-에탄술포산(PIPES)), N-(2-아세트아미도)-2-아미노에탄술포산(ACES),  $\beta$ -하이드록시-4-모르폴린프로판술포산, 3-모르폴리노-2-하이드록시프로판술포산(MOPSO), 콜라민 클로라이드, 3-(N-모르폴리노)프로판술포산(MOPS), N,N-비스(2-하이드록시에틸)-2-아미노에탄술포산(BES), 2-[(2-하이드록시-1,1-비스(하이드록시메틸)에틸)아미노]에탄술포산(TES), 4-(2-하이드록시에틸)-1-피페라진에탄술포산(HEPES), 3-(N,N-비스[2-하이드록시에틸]아미노)-2-하이드록시프로판술포산(DIPSO), 아세트아미도글리신, 3-{[1,3-Di하이드록시-2-(하이드록시메틸)-2-프로판닐]아미노}-2-하이드록시-1-프로판술포산(TAPSO), 피페라진-1,4,-비스(2-하이드록시프로판술포산)(POPSO), 4-(2-하이드록시에틸)피페라진-1-(2-하이드록시프로판술포산) 수화물(HEPPSO), 3-[4-(2-하이드록시에틸)-1-피페라지닐]프로판술포산(HEPPS), 트리신, 글리신아미드, 비신 또는 N-트리스(하이드록시메틸)메틸-3-아미노프로판술포산 나트륨(TAPS); 글리신; 및 디에탄올아민(DEA)을 포함한다.

[0121] 일부 경우에서, 아미노산 완충제로는 타우린, 아스파르트산 및 그의 염(예컨대, 칼륨 염 등), E-아미노카프로산 등을 포함한다.

[0122] 일부 경우에서, 본원에 기술된 조성물은 장성 조절제를 추가로 포함한다. 장성 조절제는 적용 부위 삼투압 충격을 막음으로써 국부 자극을 감소시키기 위해 제제, 예컨대, 안과용 조성물 내로 도입되는 작용제이다. 일부 경우에서, 광범위하게 특정 이온 농도 및 pH에서 안과용 액제를 유지시키는 완충제 용액 및/또는 pH 조절제가 장성 조절제로서 간주된다. 일부 경우에서, 장성 조절제로는 각종 염, 예컨대, 1가 양이온의 할라이드 염을 포함한다. 일부 경우에서, 장성 조절제로는 만니톨, 소르비톨, 텍스트로스, 수크로스, 우레아, 및 글리세린을 포함한다. 일부 경우에서, 적합한 장성 조절제로는 염화나트륨, 질산나트륨, 황산나트륨, 중황산나트륨, 염화칼륨, 염화칼슘, 염화마그네슘, 염화아연, 아세트산칼륨, 아세트산나트륨, 중탄산나트륨, 탄산나트륨, 티오황산나트륨, 황산마그네슘, 디나트륨 하이드로겐 포스페이트, 나트륨 디하이드로겐 포스페이트, 칼륨 디하이드로겐 포스페이트, 텍스트로스, 만니톨, 소르비톨, 텍스트로스, 수크로스, 우레아, 프로필렌 글리콜, 글리세린, 또는 그의 조합을 포함한다.

[0123] 일부 경우에서, 본원에 기술된 조성물 중의 장성 조절제의 농도는 약 0.5% 내지 약 2.0%이다. 일부 경우에서, 본원에 기술된 조성물 중의 장성 조절제의 농도는 약 0.7% 내지 약 1.8%, 약 0.8% 내지 약 1.5%, 또는 약 1% 내지 약 1.3%이다. 일부 경우에서, 장성 조절제의 농도는 약 0.6%, 0.7%, 0.8%, 0.9%, 1.0%, 1.1%, 1.2%, 1.3%, 1.4%, 1.5%, 1.6%, 1.7%, 1.8%, 또는 1.9%이다. 일부 경우에서, 비율은 중량 비율(중량%)이다.

[0124] 일부 경우에서, 본원에 기술된 조성물은 pH 조절제를 추가로 포함한다. 일부 실시양태에서, 사용되는 pH 조절제는 산 또는 염기이다. 일부 실시양태에서, 염기는 옥시드, 하이드록시드, 카보네이트, 비카보네이트 등이다. 일부 경우에서, 옥시드는 금속 옥시드, 예컨대, 산화칼슘, 산화마그네슘 등이고; 하이드록시드는 알칼리 금속 및 알칼리토 금속의 것, 예컨대, 수산화나트륨, 수산화칼륨, 수산화칼슘 등 또는 그의 중수소화 등가물이고, 카보

네이트는 탄산나트륨, 중탄산나트륨, 중탄산칼륨 등이다. 일부 경우에서, 산은 광산 및 유기산, 예컨대, 염산, 질산, 인산, 아세트산, 시트르산, 푸마르산, 말산, 타르타르산 등, 또는 그의 중수소화 등가물이다. 일부 경우에서, pH 조절제로는 아세테이트, 비카보네이트, 염화암모늄, 시트레이트, 포스페이트, 그의 약학적으로 허용되는 염 및 그의 조합 또는 혼합물을 포함하나, 이에 제한되지 않는다. 일부 실시양태에서, pH 조절제로는 DCI 및 NaOH를 포함한다.

[0125] 일부 경우에서, 조성물의 pD는 약 4 내지 약 8, 약 4.5 내지 약 7.8, 약 5 내지 약 7.5, 또는 약 5.5 내지 약 7이다. 일부 실시양태에서, 조성물의 pD는 약 7.5 미만이다. 일부 실시양태에서, 조성물의 pD는 약 7.4 미만이다. 일부 실시양태에서, 조성물의 pD는 약 7.3 미만이다. 일부 실시양태에서, 조성물의 pD는 약 7.2 미만이다. 일부 실시양태에서, 조성물의 pD는 약 7.1 미만이다. 일부 실시양태에서, 조성물의 pD는 약 7 미만이다. 일부 실시양태에서, 조성물의 pD는 약 6.9 미만이다. 일부 실시양태에서, 조성물의 pD는 약 6.8 미만이다. 일부 실시양태에서, 조성물의 pD는 약 6.7 미만이다. 일부 실시양태에서, 조성물의 pD는 약 6.6 미만이다. 일부 실시양태에서, 조성물의 pD는 약 6.5 미만이다. 일부 실시양태에서, 조성물의 pD는 약 6.4 미만이다. 일부 실시양태에서, 조성물의 pD는 약 6.3 미만이다. 일부 실시양태에서, 조성물의 pD는 약 6.2 미만이다. 일부 실시양태에서, 조성물의 pD는 약 6.1 미만이다. 일부 실시양태에서, 조성물의 pD는 약 6 미만이다. 일부 실시양태에서, 조성물의 pD는 약 5.9 미만이다. 일부 실시양태에서, 조성물의 pD는 약 5.8 미만이다. 일부 실시양태에서, 조성물의 pD는 약 5.7 미만이다. 일부 실시양태에서, 조성물의 pD는 약 5.6 미만이다. 일부 실시양태에서, 조성물의 pD는 약 5.5 미만이다. 일부 실시양태에서, 조성물의 pD는 약 5.4 미만이다. 일부 실시양태에서, 조성물의 pD는 약 5.3 미만이다. 일부 실시양태에서, 조성물의 pD는 약 5.2 미만이다. 일부 실시양태에서, 조성물의 pD는 약 5.1 미만이다. 일부 실시양태에서, 조성물의 pD는 약 5 미만이다. 일부 실시양태에서, 조성물의 pD는 약 4.9 미만이다. 일부 실시양태에서, 조성물의 pD는 약 4.8 미만이다. 일부 실시양태에서, 조성물의 pD는 약 4.7 미만이다. 일부 실시양태에서, 조성물의 pD는 약 4.6 미만이다. 일부 실시양태에서, 조성물의 pD는 약 4.5 미만이다. 일부 실시양태에서, 조성물의 pD는 약 4.4 미만이다. 일부 실시양태에서, 조성물의 pD는 약 4.3 미만이다. 일부 실시양태에서, 조성물의 pD는 약 4.2 미만이다. 일부 실시양태에서, 조성물의 pD는 약 4.1 미만이다. 일부 실시양태에서, 조성물의 pD는 약 4 미만이다. 일부 실시양태에서, pD는 저장 조건하에서 장기간 경과 후의 조성물의 pD이다.

[0126] 일부 경우에서, 조성물의 초기 pD는 약 4 내지 약 8, 약 4.5 내지 약 7.8, 약 5 내지 약 7.5, 또는 약 5.5 내지 약 7이다. 일부 실시양태에서, 조성물의 초기 pD는 약 7.5이다. 일부 실시양태에서, 조성물의 초기 pD는 약 7.4이다. 일부 실시양태에서, 조성물의 초기 pD는 약 7.3이다. 일부 실시양태에서, 조성물의 초기 pD는 약 7.2이다. 일부 실시양태에서, 조성물의 초기 pD는 약 7.1이다. 일부 실시양태에서, 조성물의 초기 pD는 약 7이다. 일부 실시양태에서, 조성물의 초기 pD는 약 6.9이다. 일부 실시양태에서, 조성물의 초기 pD는 약 6.8이다. 일부 실시양태에서, 조성물의 초기 pD는 약 6.7이다. 일부 실시양태에서, 조성물의 초기 pD는 약 6.6이다. 일부 실시양태에서, 조성물의 초기 pD는 약 6.5이다. 일부 실시양태에서, 조성물의 초기 pD는 약 6.4이다. 일부 실시양태에서, 조성물의 초기 pD는 약 6.3이다. 일부 실시양태에서, 조성물의 초기 pD는 약 6.2이다. 일부 실시양태에서, 조성물의 초기 pD는 약 6.1이다. 일부 실시양태에서, 조성물의 초기 pD는 약 6이다. 일부 실시양태에서, 조성물의 초기 pD는 약 5.9이다. 일부 실시양태에서, 조성물의 초기 pD는 약 5.8이다. 일부 실시양태에서, 조성물의 초기 pD는 약 5.7이다. 일부 실시양태에서, 조성물의 초기 pD는 약 5.6이다. 일부 실시양태에서, 조성물의 초기 pD는 약 5.5이다. 일부 실시양태에서, 조성물의 초기 pD는 약 5.4. 일부 실시양태에서, 조성물의 초기 pD는 약 5.3이다. 일부 실시양태에서, 조성물의 초기 pD는 약 5.2이다. 일부 실시양태에서, 조성물의 초기 pD는 약 5.1이다. 일부 실시양태에서, 조성물의 초기 pD는 약 5이다. 일부 실시양태에서, 조성물의 초기 pD는 약 4.9이다. 일부 실시양태에서, 조성물의 초기 pD는 약 4.8이다. 일부 실시양태에서, 조성물의 초기 pD는 약 4.7이다. 일부 실시양태에서, 조성물의 초기 pD는 약 4.6이다. 일부 실시양태에서, 조성물의 초기 pD는 약 4.5이다. 일부 실시양태에서, 조성물의 초기 pD는 약 4.4이다. 일부 실시양태에서, 조성물의 초기 pD는 약 4.3이다. 일부 실시양태에서, 조성물의 초기 pD는 약 4.2이다. 일부 실시양태에서, 조성물의 초기 pD는 약 4.1이다. 일부 실시양태에서, 조성물의 초기 pD는 약 4이다.

[0127] 일부 실시양태에서, 본원에 기술된 조성물의 pH는 조성물의 안정성과 연관이 있다. 일부 실시양태에서, 안정한 조성물은 약 4 내지 약 8, 약 4.5 내지 약 7.8, 약 5 내지 약 7.5, 또는 약 5.5 내지 약 7인 pH를 포함한다. 일부 실시양태에서, 안정한 조성물은 약 7.5 미만인 pH를 포함한다. 일부 실시양태에서, 안정한 조성물은 약 7.4 미만인 pH를 포함한다. 일부 실시양태에서, 안정한 조성물은 약 7.3 미만인 pH를 포함한다. 일부 실시양태에서, 안정한 조성물은 약 7.2 미만인 pH를 포함한다. 일부 실시양태에서, 안정한 조성물은 약 7.1 미만인 pH를 포함한다. 일부 실시양태에서, 안정한 조성물은 약 7 미만인 pH를 포함한다. 일부 실시양태에서, 안정한 조성물

은 약 6.9 미만인 pD를 포함한다. 일부 실시양태에서, 안정한 조성물은 약 6.8 미만인 pD를 포함한다. 일부 실시양태에서, 안정한 조성물은 약 6.7 미만인 pD를 포함한다. 일부 실시양태에서, 안정한 조성물은 약 6.6 미만인 pD를 포함한다. 일부 실시양태에서, 안정한 조성물은 약 6.5 미만인 pD를 포함한다. 일부 실시양태에서, 안정한 조성물은 약 6.4 미만인 pD를 포함한다. 일부 실시양태에서, 안정한 조성물은 약 6.3 미만인 pD를 포함한다. 일부 실시양태에서, 안정한 조성물은 약 6.2 미만인 pD를 포함한다. 일부 실시양태에서, 안정한 조성물은 약 6.1 미만인 pD를 포함한다. 일부 실시양태에서, 안정한 조성물은 약 6 미만인 pD를 포함한다. 일부 실시양태에서, 안정한 조성물은 약 5.9 미만인 pD를 포함한다. 일부 실시양태에서, 안정한 조성물은 약 5.8 미만인 pD를 포함한다. 일부 실시양태에서, 안정한 조성물은 약 5.7 미만인 pD를 포함한다. 일부 실시양태에서, 안정한 조성물은 약 5.6 미만인 pD를 포함한다. 일부 실시양태에서, 안정한 조성물은 약 5.5 미만인 pD를 포함한다. 일부 실시양태에서, 안정한 조성물은 약 5.4 미만인 pD를 포함한다. 일부 실시양태에서, 안정한 조성물은 약 5.3 미만인 pD를 포함한다. 일부 실시양태에서, 안정한 조성물은 약 5.2 미만인 pD를 포함한다. 일부 실시양태에서, 안정한 조성물은 약 5.1 미만인 pD를 포함한다. 일부 실시양태에서, 안정한 조성물은 약 5 미만인 pD를 포함한다. 일부 실시양태에서, 안정한 조성물은 약 4.9 미만인 pD를 포함한다. 일부 실시양태에서, 안정한 조성물은 약 4.8 미만인 pD를 포함한다. 일부 실시양태에서, 안정한 조성물은 약 4.7 미만인 pD를 포함한다. 일부 실시양태에서, 안정한 조성물은 약 4.6 미만인 pD를 포함한다. 일부 실시양태에서, 안정한 조성물은 약 4.5 미만인 pD를 포함한다. 일부 실시양태에서, 안정한 조성물은 약 4.4 미만인 pD를 포함한다. 일부 실시양태에서, 안정한 조성물은 약 4.3 미만인 pD를 포함한다. 일부 실시양태에서, 안정한 조성물은 약 4.2 미만인 pD를 포함한다. 일부 실시양태에서, 안정한 조성물은 약 4.1 미만인 pD를 포함한다. 일부 실시양태에서, 안정한 조성물은 약 4 미만인 pD를 포함한다.

[0128] 본원 다른 곳에 기술되어 있는 바와 같이, 일부 경우에서, D<sub>2</sub>O 수성 시스템은 무스카린성 길항제(예컨대, 아트로핀)를 안정화시킨다. 일부 실시양태에서, 이는 등가의 H<sub>2</sub>O 수성 시스템 중의 반응 종(예컨대, -OH)의 농도와 비교하였을 때, D<sub>2</sub>O 수성 시스템 중의 반응 종(예컨대, -OD)의 농도가 더 낮은 것에 기인한다. 일부 경우에서, D<sub>2</sub>O 수성 시스템 중의 반응 종(예컨대, -OD)의 농도는 등가의 H<sub>2</sub>O 수성 시스템 중의 반응 종(예컨대, -OH)의 농도보다 약 1/3 적다. 일부 경우에서, D<sub>2</sub>O의 해리 상수가 H<sub>2</sub>O보다 낮거나, 또는 작은 것에 기인한다. 예를 들어, K<sub>a</sub>(H<sub>2</sub>O)는 1x10<sup>-14</sup>인 반면, K<sub>a</sub>(D<sub>2</sub>O)는 1x10<sup>-15</sup>이다. 따라서, D<sub>2</sub>O는 H<sub>2</sub>O보다 더 약한 산이다. 일부 경우에서, 염기 촉매화된 가수분해는 아트로핀으로부터의 트로핀 분해물의 존재를 초래한다. 일부 경우에서, 트로핀 분해물 형성을 일으키는 반응 종의 농도가 더 낮기 때문에, 아트로핀 용액은 등가의 H<sub>2</sub>O 수성 시스템과 비교하였을 때, D<sub>2</sub>O 수성 시스템에서 더 안정적이다. 일부 실시양태에서, 중수로 제제화된 안과용 조성물을 통해 H<sub>2</sub>O로 제제화된 안과용 조성물에 비하여 더 안정적인 안과용 조성물이 될 수 있다.

[0129] 일부 실시양태에서, 중수의 존재는 완충제의 pKa를 변화시킨다. 일부 실시양태에서, 중수가 존재함에 따라 안과용 조성물은 더 낮은 pH 시스템의 안정성을 모의할 수 있다. 일부 경우에서, 안과용 조성물의 완충제 능력이 저하되었는 바, 이에 pH에서의 변화는 더 빠르게 이루어질 수 있다. 일부 경우에서, 안과용 조성물이 눈으로 투여되었을 때, 그의 저하된 완충 능력에 기인하여 안과용 조성물은 H<sub>2</sub>O 중에서 제제화된 안과용 조성물과 비교하였을 때, 그보다 더 빠른 속도로 생리학적인 pH에 도달하게 한다. 일부 경우에서, H<sub>2</sub>O로 제제화된 안과용 조성물과 비교하였을 때, 중수로 제제화된 안과용 조성물을 통해 눈물 생산은 저하되거나, 또는 눈에서의 눈물 반사는 감소될 수 있다.

[0130] 일부 경우에서, 본원에 기술된 조성물은 소독제를 추가로 포함한다. 일부 경우에서, 소독제로는 중합체성 비구아니드, 중합체성 4급 암모늄 화합물, 클로라이트, 비스비구아니드, 클로라이트 화합물(예컨대, 아염소산칼륨, 아염소산나트륨, 아염소산칼슘, 아염소산마그네슘, 또는 그의 혼합물), 및 그의 조합을 포함한다.

[0131] 일부 경우에서, 본원에 기술된 조성물은 보존제를 추가로 포함한다. 일부 경우에서, 보존제는 조성물 내로 도입된 미생물의 성장을 막거나, 또는 미생물을 파괴시키는 농도로 본원에 기술된 조성물에 첨가된다. 일부 경우에서, 미생물은 박테리아(예컨대, 프로테우스 미라빌리스(*Proteus mirabilis*), 세라티아 마르세센스(*Serratia marcescens*)), 바이러스(예컨대, 단순 헤르페스 바이러스, 대상 포진 바이러스), 진균(예컨대, 푸사리움(*Fusarium*) 속으로부터의 진균), 효모(예컨대, 칸디다 알비칸스(*Candida albicans*)), 기생충(예컨대, 플라즈모디움 종(*Plasmodium spp.*), 그나토스토마 종(*Gnathostoma spp.*)), 원생동물(예컨대, 기아르디아 람블리아(*Giardia lamblia*)), 선충(예컨대, 온초세르카 볼볼루스(*Onchocerca volvulus*)), 곤충(예컨대, 디로필라리아

이미티스(*Dirofilaria immitis*)), 및/또는 아메바(예컨대, 아칸타메바(*Acanthameoba*))를 지칭한다.

- [0132] 일부 경우에서, 보존제의 농도는 약 0.0001% 내지 약 1%, 약 0.001% 내지 약 0.8%, 약 0.004% 내지 약 0.5%, 약 0.008% 내지 약 0.1%, 및 약 0.01% 내지 약 0.08%이다. 일부 경우에서, 보존제의 농도는 약 0.001%, 0.002%, 0.003%, 0.004%, 0.005%, 0.006%, 0.008%, 0.009%, 0.009%, 0.01%, 0.015%, 0.02%, 0.025%, 0.03%, 0.04%, 0.05%, 0.06%, 0.07%, 0.08%, 0.09%, 0.1%, 0.2%, 0.3%, 0.4%, 0.5%, 0.6%, 0.7%, 0.8%, 0.9% 또는 1.0%이다.
- [0133] 일부 실시양태에서, 보존제는 벤즈알코늄 클로라이드, 세트리모늄 나트륨 퍼보레이트, 안정된 옥시클로로 복합체, 소프지아(알콘(Alcon)), 폴리쿼터늄-1, 클로로부탄올, 에테레이트 디나트륨, 및 폴리헥사메틸렌 비구아니드로부터 선택된다.
- [0134] 일부 실시양태에서, 본원에 기술된 조성물은 플라스틱 용기에 저장된다. 일부 실시양태에서, 플라스틱 용기의 소재로는 고밀도 폴리에틸렌(HDPE: high density polyethylene), 저밀도 폴리에틸렌(LDPE: low density polyethylene), 폴리에틸렌 테레프탈레이트(PET), 폴리비닐 클로라이드(PVC), 폴리프로필렌(PP), 폴리스티렌(PS), 플루오린 처리된 HDPE, 소비자 사용 후 수지(PCR: post-consumer resin), K-수지(SBC), 또는 바이오플라스틱을 포함한다. 일부 실시양태에서, 플라스틱 용기의 소재로는 LDPE를 포함한다.
- [0135] 일부 실시양태에서, 본원에 기술된 조성물은 플라스틱 용기에 저장된다. 일부 실시양태에서, 플라스틱 용기에 저장된 조성물의 pH는 약 4 내지 약 8, 약 4.5 내지 약 7.9, 또는 약 4.9 내지 약 7.5이다. 일부 실시양태에서, 플라스틱 용기에 저장된 조성물의 pH는 약 7.4 미만이다. 일부 실시양태에서, 플라스틱 용기에 저장된 조성물의 pH는 약 7.3 미만이다. 일부 실시양태에서, 플라스틱 용기에 저장된 조성물의 pH는 약 7.2 미만이다. 일부 실시양태에서, 플라스틱 용기에 저장된 조성물의 pH는 약 7.1 미만이다. 일부 실시양태에서, 플라스틱 용기에 저장된 조성물의 pH는 약 7 미만이다. 일부 실시양태에서, 플라스틱 용기에 저장된 조성물의 pH는 약 6.9 미만이다. 일부 실시양태에서, 플라스틱 용기에 저장된 조성물의 pH는 약 6.8 미만이다. 일부 실시양태에서, 플라스틱 용기에 저장된 조성물의 pH는 약 6.7 미만이다. 일부 실시양태에서, 플라스틱 용기에 저장된 조성물의 pH는 약 6.6 미만이다. 일부 실시양태에서, 플라스틱 용기에 저장된 조성물의 pH는 약 6.5 미만이다. 일부 실시양태에서, 플라스틱 용기에 저장된 조성물의 pH는 약 6.4 미만이다. 일부 실시양태에서, 플라스틱 용기에 저장된 조성물의 pH는 약 6.3 미만이다. 일부 실시양태에서, 플라스틱 용기에 저장된 조성물의 pH는 약 6.2 미만이다. 일부 실시양태에서, 플라스틱 용기에 저장된 조성물의 pH는 약 6.1 미만이다. 일부 실시양태에서, 플라스틱 용기에 저장된 조성물의 pH는 약 6 미만이다. 일부 실시양태에서, 플라스틱 용기에 저장된 조성물의 pH는 약 5.9 미만이다. 일부 실시양태에서, 플라스틱 용기에 저장된 조성물의 pH는 약 5.8 미만이다. 일부 실시양태에서, 플라스틱 용기에 저장된 조성물의 pH는 약 5.7 미만이다. 일부 실시양태에서, 플라스틱 용기에 저장된 조성물의 pH는 약 5.6 미만이다. 일부 실시양태에서, 플라스틱 용기에 저장된 조성물의 pH는 약 5.5 미만이다. 일부 실시양태에서, 플라스틱 용기에 저장된 조성물의 pH는 약 5.4 미만이다. 일부 실시양태에서, 플라스틱 용기에 저장된 조성물의 pH는 약 5.3 미만이다. 일부 실시양태에서, 플라스틱 용기에 저장된 조성물의 pH는 약 5.2 미만이다. 일부 실시양태에서, 플라스틱 용기에 저장된 조성물의 pH는 약 5.1 미만이다. 일부 실시양태에서, 플라스틱 용기에 저장된 조성물의 pH는 약 5 미만이다. 일부 실시양태에서, 플라스틱 용기에 저장된 조성물의 pH는 약 4.9 미만이다. 일부 실시양태에서, 플라스틱 용기에 저장된 조성물의 pH는 약 4.8 미만이다. 일부 실시양태에서, 플라스틱 용기에 저장된 조성물의 pH는 약 4.7 미만이다. 일부 실시양태에서, 플라스틱 용기에 저장된 조성물의 pH는 약 4.6 미만이다. 일부 실시양태에서, 플라스틱 용기에 저장된 조성물의 pH는 약 4.5 미만이다. 일부 실시양태에서, 플라스틱 용기에 저장된 조성물의 pH는 약 4.4 미만이다. 일부 실시양태에서, 플라스틱 용기에 저장된 조성물의 pH는 약 4.3 미만이다. 일부 실시양태에서, 플라스틱 용기에 저장된 조성물의 pH는 of 약 4.2 미만이다. 일부 실시양태에서, 플라스틱 용기에 저장된 조성물의 pH는 약 4.1 미만이다. 일부 실시양태에서, 플라스틱 용기에 저장된 조성물의 pH는 약 4 미만이다.
- [0136] 일부 실시양태에서, 저장 조건하에서 장기간 경과 후, 플라스틱 용기에 저장된 조성물의 효능은 80% 이상이다. 일부 실시양태에서, 저장 조건하에서 장기간 경과 후, 플라스틱 용기에 저장된 조성물의 효능은 85% 이상이다. 일부 실시양태에서, 저장 조건하에서 장기간 경과 후, 플라스틱 용기에 저장된 조성물의 효능은 90% 이상이다. 일부 실시양태에서, 저장 조건하에서 장기간 경과 후, 플라스틱 용기에 저장된 조성물의 효능은 93% 이상이다. 일부 실시양태에서, 저장 조건하에서 장기간 경과 후, 플라스틱 용기에 저장된 조성물의 효능은 95% 이상이다. 일부 실시양태에서, 저장 조건하에서 장기간 경과 후, 플라스틱 용기에 저장된 조성물의 효능은 97% 이상이다. 일부 실시양태에서, 저장 조건하에서 장기간 경과 후, 플라스틱 용기에 저장된 조성물의 효능은 98% 이상이다. 일부 실시양태에서, 저장 조건하에서 장기간 경과 후, 플라스틱 용기에 저장된 조성물의 효능은 99% 이상이다.



일부 경우에서, 저장 조건은 약 25℃, 약 40℃, 또는 약 60℃의 온도를 포함한다. 일부 경우에서, 장기간은 1주 이상, 2주 이상, 3주 이상, 1개월 이상, 2개월 이상, 3개월 이상, 4개월 이상, 5개월 이상, 6개월 이상, 8개월 이상, 10개월 이상, 12개월 이상, 18개월 이상, 또는 24개월 이상이다.

[0137] 일부 실시양태에서, 약 25℃, 약 40℃, 또는 약 60℃의 온도에서 플라스틱 용기에 저장된 조성물의 효능은 80% 이상이다. 약 25℃, 약 40℃, 또는 약 60℃의 온도에서 플라스틱 용기에 저장된 조성물의 효능은 85% 이상이다. 일부 실시양태에서, 약 25℃, 약 40℃, 또는 약 60℃의 온도에서 플라스틱 용기에 저장된 조성물의 효능은 90% 이상이다. 약 25℃, 약 40℃, 또는 약 60℃의 온도에서 플라스틱 용기에 저장된 조성물의 효능은 93% 이상이다. 일부 실시양태에서, 약 25℃, 약 40℃, 또는 약 60℃의 온도에서 플라스틱 용기에 저장된 조성물의 효능은 95% 이상이다. 약 25℃, 약 40℃, 또는 약 60℃의 온도에서 플라스틱 용기에 저장된 조성물의 효능은 97% 이상이다. 일부 실시양태에서, 약 25℃, 약 40℃, 또는 약 60℃의 온도에서 플라스틱 용기에 저장된 조성물의 효능은 98% 이상이다. 약 25℃, 약 40℃, 또는 약 60℃의 온도에서 플라스틱 용기에 저장된 조성물의 효능은 99% 이상이다.

[illegible]

[0139] 일부 실시양태에서, 저장 조건하에서 장기간 경과 후, 플라스틱 용기에 저장된 조성물은 안과용 작용제 농도 기준으로 20% 미만의 주요 분해물을 포함한다. 일부 실시양태에서, 저장 조건하에서 장기간 경과 후, 플라스틱 용기에 저장된 조성물은 안과용 작용제 농도 기준으로 15% 미만의 주요 분해물을 포함한다. 일부 실시양태에서, 저장 조건하에서 장기간 경과 후, 플라스틱 용기에 저장된 조성물은 안과용 작용제 농도 기준으로 10% 미만의 주요 분해물을 포함한다. 일부 실시양태에서, 저장 조건하에서 장기간 경과 후, 플라스틱 용기에 저장된 조성물은 안과용 작용제 농도 기준으로 5% 미만의 주요 분해물을 포함한다.

[0140] 일부 실시양태에서, 저장 조건하에서 장기간 경과 후, 플라스틱 용기에 저장된 조성물은 안과용 작용제 농도 기준으로 2.5% 미만의 주요 분해물 내지 0.1% 미만의 주요 분해물을 포함한다. 일부 실시양태에서, 저장 조건하에서 장기간 경과 후, 플라스틱 용기에 저장된 조성물은 안과용 작용제 농도 기준으로 2.5% 미만의 주요 분해물을 포함한다. 일부 실시양태에서, 저장 조건하에서 장기간 경과 후, 플라스틱 용기에 저장된 조성물은 안과용 작용제 농도 기준으로 2.0% 미만의 주요 분해물을 포함한다. 일부 실시양태에서, 저장 조건하에서 장기간 경과 후, 플라스틱 용기에 저장된 조성물은 안과용 작용제 농도 기준으로 1.5% 미만의 주요 분해물을 포함한다. 일부 실시양태에서, 저장 조건하에서 장기간 경과 후, 플라스틱 용기에 저장된 조성물은 안과용 작용제 농도 기준으로 1.0% 미만의 주요 분해물을 포함한다. 일부 실시양태에서, 저장 조건하에서 장기간 경과 후, 플라스틱 용기에 저장된 조성물은 안과용 작용제 농도 기준으로 0.5% 미만의 주요 분해물을 포함한다. 일부 실시양태에서, 저장 조건하에서 장기간 경과 후, 플라스틱 용기에 저장된 조성물은 안과용 작용제 농도 기준으로 0.4% 미만의 주요 분해물을 포함한다. 일부 실시양태에서, 저장 조건하에서 장기간 경과 후, 플라스틱 용기에 저장된 조성물은 안과용 작용제 농도 기준으로 0.3% 미만의 주요 분해물을 포함한다. 일부 실시양태에서, 저장 조건하에서 장기간



부 실시양태에서, 1주 이상, 2주 이상, 3주 이상, 1개월 이상, 2개월 이상, 3개월 이상, 4개월 이상, 5개월 이상, 6개월 이상, 8개월 이상, 10개월 이상, 12개월 이상, 18개월 이상, 또는 24개월 이상의 기간 동안 플라스틱 용기에 저장된 조성물은 안과용 작용제 농도 기준으로 1.5% 미만의 주된 분해물을 포함한다. 일부 실시양태에서, 1주 이상, 2주 이상, 3주 이상, 1개월 이상, 2개월 이상, 3개월 이상, 4개월 이상, 5개월 이상, 6개월 이상, 8개월 이상, 10개월 이상, 12개월 이상, 18개월 이상, 또는 24개월 이상의 기간 동안 플라스틱 용기에 저장된 조성물은 안과용 작용제 농도 기준으로 1.0% 미만의 주된 분해물을 포함한다. 일부 실시양태에서, 1주 이상, 2주 이상, 3주 이상, 1개월 이상, 2개월 이상, 3개월 이상, 4개월 이상, 5개월 이상, 6개월 이상, 8개월 이상, 10개월 이상, 12개월 이상, 18개월 이상, 또는 24개월 이상의 기간 동안 플라스틱 용기에 저장된 조성물은 안과용 작용제 농도 기준으로 0.5% 미만의 주된 분해물을 포함한다. 일부 실시양태에서, 1주 이상, 2주 이상, 3주 이상, 1개월 이상, 2개월 이상, 3개월 이상, 4개월 이상, 5개월 이상, 6개월 이상, 8개월 이상, 10개월 이상, 12개월 이상, 18개월 이상, 또는 24개월 이상의 기간 동안 플라스틱 용기에 저장된 조성물은 안과용 작용제 농도 기준으로 0.4% 미만의 주된 분해물을 포함한다. 일부 실시양태에서, 1주 이상, 2주 이상, 3주 이상, 1개월 이상, 2개월 이상, 3개월 이상, 4개월 이상, 5개월 이상, 6개월 이상, 8개월 이상, 10개월 이상, 12개월 이상, 18개월 이상, 또는 24개월 이상의 기간 동안 플라스틱 용기에 저장된 조성물은 안과용 작용제 농도 기준으로 0.3% 미만의 주된 분해물을 포함한다. 일부 실시양태에서, 1주 이상, 2주 이상, 3주 이상, 1개월 이상, 2개월 이상, 3개월 이상, 4개월 이상, 5개월 이상, 6개월 이상, 8개월 이상, 10개월 이상, 12개월 이상, 18개월 이상, 또는 24개월 이상의 기간 동안 플라스틱 용기에 저장된 조성물은 안과용 작용제 농도 기준으로 0.3% 미만의 주된 분해물을 포함한다. 일부 실시양태에서, 1주 이상, 2주 이상, 3주 이상, 1개월 이상, 2개월 이상, 3개월 이상, 4개월 이상, 5개월 이상, 6개월 이상, 8개월 이상, 10개월 이상, 12개월 이상, 18개월 이상, 또는 24개월 이상의 기간 동안 플라스틱 용기에 저장된 조성물은 안과용 작용제 농도 기준으로 0.2% 미만의 주된 분해물을 포함한다. 일부 실시양태에서, 1주 이상, 2주 이상, 3주 이상, 1개월 이상, 2개월 이상, 3개월 이상, 4개월 이상, 5개월 이상, 6개월 이상, 8개월 이상, 10개월 이상, 12개월 이상, 18개월 이상, 또는 24개월 이상의 기간 동안 플라스틱 용기에 저장된 조성물은 안과용 작용제 농도 기준으로 0.1% 미만의 주된 분해물을 포함한다.

[0145] 일부 실시양태에서, 본원에 기술된 조성물은 유리 용기에 저장된다. 일부 실시양태에서, 유리 용기는 유리 바이알, 예컨대, 예를 들어, I형, II형 또는 III형 유리 바이알이다. 일부 실시양태에서, 유리 용기는 I형 유리 바이알이다. 일부 실시양태에서, I형 유리 바이알은 보로실리케이트 유리 바이알이다.

[0146] 일부 실시양태에서, 유리 용기에 저장된 조성물의 pD는 약 7보다 높다. 일부 실시양태에서, 유리 용기에 저장된 조성물의 pD는 약 7.5보다 높다. 일부 실시양태에서, 유리 용기에 저장된 조성물의 pD는 약 8보다 높다. 일부 실시양태에서, 유리 용기에 저장된 조성물의 pD는 약 8.5보다 높다. 일부 실시양태에서, 유리 용기에 저장된 조성물의 pD는 약 9보다 높다.

[0147] 일부 실시양태에서, 약 25℃, 약 40℃, 또는 약 60℃의 온도에서 유리 용기에 저장된 조성물의 효능은 60% 미만이다. 일부 실시양태에서, 1주 이상, 2주 이상, 3주 이상, 1개월 이상, 2개월 이상, 3개월 이상, 4개월 이상, 5개월 이상, 6개월 이상, 8개월 이상, 10개월 이상, 12개월 이상, 18개월 이상, 또는 24개월 이상의 기간 동안 유리 용기에 저장된 조성물의 효능은 60% 미만이다.

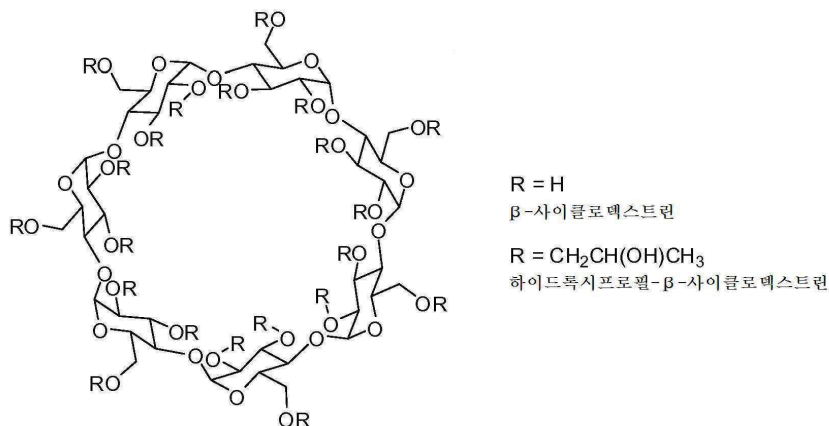
[0148] 일부 실시양태에서, 유리 용기에 저장된 조성물은 플라스틱 용기에 저장된 조성물보다 덜 안정적이다.

[0149] 일부 실시양태에서, 조성물은 암실에서 저장된다. 일부 경우에서, 조성물은 빛의 존재하에서 저장된다. 일부 경우에서, 빛은 실내 광, 방 조명, 또는 태양광이다. 일부 경우에서, 조성물은 빛의 존재하에서 저장될 때 안정적이다.

[0150] 일부 실시양태에서, 본원에 기술된 조성물은 수성 액체로서 제제화되는 것이다. 일부 실시양태에서, 수성 액체는 안정한 수성 액체이다. 일부 경우에서, 수성 액체는 상기 기술된 바와 같이 플라스틱 용기에 저장된다. 일부 경우에서, 수성 액체는 유리 용기에 저장되지 않는다. 일부 경우에서, 수성 액체는 암실에 저장된다. 일부 경우에서, 수성 액체는 광의 존재하에서 저장된다. 일부 경우에서, 수성 액체는 빛의 존재하에서 안정적이다.

[0151] 구체적인 실시양태에서, 대안적으로, 안과적으로 허용되는 제제는 사이클로텍스트린을 포함한다. 사이클로텍스트린은 각각  $\alpha$ -사이클로텍스트린,  $\beta$ -사이클로텍스트린, 또는  $\gamma$ -사이클로텍스트린으로 지칭되는 6, 7, 또는 8 글루코피라노스 단위를 함유하는, 사이클릭 올리고당이다. 사이클로텍스트린은 수용성을 증진시키는 친수성 외보, 및 공동을 형성하는 소수성 내부를 가진다. 수성 환경에서, 다른 분자의 소수성 부분은 대개 사이클로텍스트린의 소수성 공동으로 진입하여 포접 화합물을 형성한다. 추가로, 사이클로텍스트린은 또한 소수성 공동 내부

에 존재하지 않는 분자와 다른 유형의 비결합 상호작용을 할 수 있다. 사이클로덱스트린은 각 글루코피라노스 단위에 대한 3개의 유리 하이드록실 기, 또는  $\alpha$ -사이클로덱스트린 상의 18개의 하이드록실 기,  $\beta$ -사이클로덱스트린 상의 21개의 하이드록실 기, 및  $\gamma$ -사이클로덱스트린 상의 24개의 하이드록실 기를 가진다. 일부 실시양태에서, 상기 하이드록실 기 중 하나 이상의 것은 다수의 시약들 중 임의의 것과 반응하여 하이드록시프로필 에테르, 술포네이트, 및 술포알킬에테르를 비롯한, 다수의 다양한 사이클로덱스트린 유도체를 형성한다.  $\beta$ -사이클로덱스트린 및 하이드록시프로필- $\beta$ -사이클로덱스트린 (HP  $\beta$  CD)의 구조는 하기에 제시되어 있다.



[0152]

[0153]

일부 실시양태에서, 본원에 기술된 약학 조성물 중의 사이클로덱스트린 사용이 약물의 가용성을 개선시킨다. 포접 화합물은 가용성이 증진된 많은 경우에 연루되어 있지만; 그러나, 사이클로덱스트린과 불용성 화합물 사이의 다른 상호작용 또한 가용성을 개선시킨다. 하이드록시프로필- $\beta$ -사이클로덱스트린(HP  $\beta$  CD)은 발열성 물질 무함유 제품으로서 상업적으로 이용가능하다. 이는 물에 쉽게 용해되는 비흡습성 백색 분말이다. HP  $\beta$  CD는 열적으로 안정적이고, 중성 pH에서는 분해되지 않는다. 따라서, 사이클로덱스트린은 조성물 또는 제제 중의 치료제의 안정성을 개선시킨다. 따라서, 일부 실시양태에서, 사이클로덱스트린은 본원에 기술된 제제 내의 안과적으로 허용되는 안과용 작용제의 가용성을 증가시키기 위해 포함된다. 다른 실시양태에서, 사이클로덱스트린은 추가로 본원에 기술된 제제 내에서 방출 조절형 부형제로서의 역할을 한다.

[0154]

오직 예로서, 사용하기 위한 사이클로덱스트린 유도체로는  $\alpha$ -사이클로덱스트린,  $\beta$ -사이클로덱스트린,  $\gamma$ -사이클로덱스트린, 하이드록시에틸- $\beta$ -사이클로덱스트린, 하이드록시프로필- $\gamma$ -사이클로덱스트린, 술포에이트  $\beta$ -사이클로덱스트린, 황산화된  $\alpha$ -사이클로덱스트린, 술포부틸 에테르  $\beta$ -사이클로덱스트린을 포함한다.

[0155]

본원에 개시된 조성물 및 방법에서 사용되는 사이클로덱스트린의 농도는 물리화학적 특성, 약동학적 특성, 부작용 또는 유해 사례, 제제화 고려 사항, 또는 치료학적 안과용 작용제, 또는 그의 염 또는 프로드럭과 연관된, 또는 조성물 중의 다른 부형제의 특성과 연관된 다른 인자에 따라 달라진다. 따라서, 특정 상황에서, 본원에 개시된 조성물 및 방법에 따라 사용되는 사이클로덱스트린의 농도 또는 양은 필요에 따라 달라질 것이다. 사용될 때, 안과용 작용제의 가용성을 증가시키기 위해 및/또는 본원에 기술된 제제 중 임의의 것에서 방출 조절형 부형제로서 작용하도록 하는 데 필요한 사이클로덱스트린의 양은 본원에 기술된 원리, 예, 및 교시를 사용하여 선택된다.

[0156]

본원에 개시된 안과적으로 허용되는 제제 중에서 유용한 다른 안정제로는 예를 들어, 지방산, 지방 알콜, 알콜, 장쇄 지방산 에스테르, 장쇄 에테르, 지방산의 친수성 유도체, 폴리비닐 피롤리돈, 폴리비닐 에테르, 폴리비닐 알콜, 탄화수소, 소수성 중합체, 수분 흡수성 중합체, 및 그의 조합을 포함한다. 일부 실시양태에서, 안정제인 아미드 유사체 또한 사용된다. 추가 실시양태에서, 선택된 안정제가 제제의 소수성을 변화시키거나, 제제 중 각종 성분의 혼합을 개선시키거나, 제제 중의 수분 수준을 조절하거나, 상 이동을 조절한다.

[0157]

다른 실시양태에서, 안정제는 안과용 작용제의 분해를 억제시키는 데 충분한 양으로 존재한다. 상기과 같은 안정화제의 예로는 글리세롤, 메티오닌, 모노티오글리세롤, EDTA, 아스코르브산, 폴리소르베이트 80, 폴리소르베이트 20, 아르기닌, 헤파린, 텍스트란 술포에이트, 사이클로덱스트린, 펜토산 폴리술포에이트 및 다른 헤파리노이드, 2가 양이온, 예컨대, 마그네슘 및 아연, 또는 그의 조합을 포함하나, 이에 제한되지 않는다.

[0158]

안과적으로 허용되는 제제에 유용한 추가의 안정화제로는 단백질 응집의 속도를 감소시킴으로써 안과용 제제의 안정성을 증진시키는 하나 이상의 항-응집 첨가제를 포함한다. 선택되는 항-응집 첨가제는 안과용 작용제, 예를 들어, 무스카린성 길항제(예컨대, 아트로핀 또는 그의 약학적으로 허용되는 염)가 노출되는 조건의 성질에 의존



한다. 예를 들어, 교반 및 열 응력을 받은 특정 제제는 동결건조 및 재구성된 제제와는 다른 항-응집 첨가제를 필요로 한다. 유용한 항-응집 첨가제로는 단지 예로서 우레아, 구아니딘류 클로라이드, 단순 아미노산, 예컨대, 글리신 또는 아르기닌, 당, 폴리알콜, 폴리소르베이트, 중합체, 예컨대, 폴리에틸렌 글리콜 및 텍스트란, 알킬 당류, 예컨대, 알킬 글리코시드, 및 계면활성제를 포함한다.

[0159] 다른 유용한 제제로는 임의적으로 필요할 경우, 화학적 안정성을 증진시키는 하나 이상의 안과적으로 허용되는 항산화제를 포함한다. 적합한 항산화제로는 단지 예로서, 아스코르브산, 메티오닌, 티오황산나트륨 및 나트륨 메타비술파이트를 포함한다. 한 실시양태에서, 항산화제는 금속 킬레이트제, 티올 함유 화합물 및 다른 일반 안정화제로부터 선택된다.

[0160] 추가의 다른 유용한 조성물로는 물리적 안정성을 증가시키는, 또는 다른 목적의 하나 이상의 안과적으로 허용되는 계면활성제를 포함한다. 적합한 비이온성 계면활성제로는 폴리옥시에틸렌 지방산 글리세리드 및 식물성 오일, 예컨대, 폴리옥시에틸렌(60) 수소화된 피마자유; 및 폴리옥시에틸렌 알킬에테르 및 알킬페닐 에테르, 예컨대, 옥토시놀 10, 옥토시놀 40을 포함하나, 이에 제한되지 않는다.

[0161] 일부 실시양태에서, 본원에 기술된 안과적으로 허용되는 약학 제제는 저장 조건(예컨대, 실온)하에서 약 1일 이상, 약 2일 이상, 약 3일 이상, 약 4일 이상, 약 5일 이상, 약 6일 이상, 약 1주 이상, 약 2주 이상, 약 3주 이상, 약 4주 이상, 약 5주 이상, 약 6주 이상, 약 7주 이상, 약 8주 이상, 약 3개월 이상, 약 4개월 이상, 약 5개월 이상, 또는 약 6개월 이상 중 임의의 기간 동안에 걸쳐 화합물 분해에 대하여 안정적이다(예컨대, 30% 미만 분해, 25% 미만 분해, 20% 미만 분해, 15% 미만 분해, 10% 미만 분해, 8% 미만 분해, 5% 미만 분해, 3% 미만 분해, 2% 미만 분해, 또는 5% 미만 분해). 다른 실시양태에서, 본원에 기술된 제제는 약 1주 이상의 기간 동안에 걸쳐 화합물 분해에 대하여 안정적이다. 본원에서는 또한 약 1개월 이상의 기간 동안에 걸쳐 화합물 분해에 대하여 안정적인 제제를 기술한다.

[0162] 다른 실시양태에서, 추가의 계면활성제(공-계면활성제) 및/또는 완충제는, 계면활성제 및/또는 완충제가 생성물을 안정성을 위해 최적인 pH로 유지시키기 위해 앞서 본원에 기술된 약학적으로 허용되는 비히클 중 하나 이상의 것과 조합된다. 적합한 공-계면활성제로는 a) 천연 및 합성 친유성 작용제, 예컨대, 인지질, 콜레스테롤, 및 콜레스테롤 지방산 에스테르 및 그의 유도체; b) 비이온성 계면활성제(예를 들어, 폴리옥시에틸렌 지방 알콜 에스테르, 소르비탄 지방산 에스테르(스판스(Spans)), 폴리옥시에틸렌 소르비탄 지방산 에스테르(예컨대, 폴리옥시에틸렌(20) 소르비탄 모노올레이트(트윈(Tween) 80)), 폴리옥시에틸렌(20) 소르비탄 모노스테아레이트(트윈 60), 폴리옥시에틸렌(20) 소르비탄 모노라우레이트(트윈 20) 및 다른 트윈, 소르비탄 에스테르, 글리세롤 에스테르, 예컨대, Myrj 및 글리세롤 트리아세테이트(트리아세틴), 폴리에틸렌 글리콜, 세틸 알콜, 세토스테아릴 알콜, 스테아릴 알콜, 폴리소르베이트 80, 폴록사머, 폴록사민, 폴리옥시에틸렌 피마자유 유도체(예컨대, 크레모포르(Cremophor)<sup>®</sup> RH40, 크레모포르 A25, 크레모포르 A20, 크레모포르<sup>®</sup> EL) 및 다른 크레모포르, 술포숙시네이트, 알킬 술페이트(SLS); PEG 글리세릴 지방산 에스테르, 예컨대, PEG-8 글리세릴 카프릴레이트/카프레이트(라브라솔(Labrasol)), PEG-4 글리세릴 카프릴레이트/카프레이트(라브라팍 하이드로(Labrafac Hydro) WL 1219), PEG-32 글리세릴 라우레이트(겔루시레(Gelucire) 444/14), PEG-6 글리세릴 모노 올레이트(라브라필(Labrafil) M 1944 CS), PEG-6 글리세릴 리놀레이트(라브라필 M 2125 CS); 프로필렌 글리콜 모노- 및 디-지방산 에스테르, 예컨대, 프로필렌 글리콜 라우레이트, 프로필렌 글리콜 카프릴레이트/카프레이트; Brij<sup>®</sup> 700, 아스코르빌-6-팔미테이트, 스테아릴아민, 나트륨 라우릴 술페이트, 폴리옥세틸렌글리세롤 트리리시놀레이트, 및 그의 임의 조합 또는 혼합물 포함); c) 음이온성 계면활성제(칼슘 카복시메틸셀룰로스, 나트륨 카복시메틸셀룰로스, 나트륨 술포숙시네이트, 디옥틸, 나트륨 알기네이트, 알킬 폴리옥시에틸렌 술페이트, 나트륨 라우릴 술페이트, 트리에탄올아민 스테아레이트, 칼륨 라우레이트, 담즙산염, 및 그의 임의 조합 또는 혼합물을 포함하나, 이에 제한되지 않음); 및 d) 양이온성 계면활성제, 예컨대, 세틸트리메틸암모늄 브로마이드, 및 라우릴디메틸벤질-염화암모늄을 포함하나, 이에 제한되지 않는다.

[0163] 추가 실시양태에서, 하나 이상의 공-계면활성제가 본 개시내용의 안과적으로 허용되는 제제 중에 사용될 때, 이는 예컨대, 약학적으로 허용되는 비히클과 함께 조합되고, 최종 제제 중에 예컨대, 약 0.1% 내지 약 20%, 약 0.5% 내지 약 10% 범위의 양으로 존재한다.

[0164] 한 실시양태에서, 계면활성제의 HLB 값은 0 내지 20이다. 추가 실시양태에서, 계면활성제의 HLB 값은 0 내지 3, 4 내지 6, 7 내지 9, 8 내지 18, 13 내지 15, 10 내지 18이다.

[0165] **pD**

- [0166] 일부 실시양태에서, 본원에 기술된 조성물의 pD는 (예컨대, 완충제 및/또는 pD 조절제의 사용에 의해) 약 4 내지 약 8, 약 4.5 내지 약 7.5, 또는 약 5 내지 약 7인 안과적으로 화합성인 pD 범위로 조절된다. 일부 실시양태에서, 안과용 조성물의 pD는 약 5.0 내지 약 7.0이다. 일부 실시양태에서, 안과용 조성물의 pD는 약 5.5 내지 약 7.0이다. 일부 실시양태에서, 안과용 조성물의 pD는 약 6.0 내지 약 7.0이다.
- [0167] 일부 실시양태에서, 유용한 제제로는 하나 이상의 pD 조절제 또는 완충제를 포함한다. 적합한 pD 조절제 또는 완충제로는 아세테이트, 비카보네이트, 염화암모늄, 시트레이트, 포스페이트, 중수소화 형태의 아세테이트, 비카보네이트, 염화암모늄, 시트레이트, 포스페이트, 그의 약학적으로 허용되는 염 그의 조합 또는 혼합물을 포함하나, 이에 제한되지 않는다. 일부 실시양태에서, pD 조절제 또는 완충제로는 중수소화 염산(DCl), 중수소화 수산화나트륨(NaOD), 중수소화 아세트산(CD<sub>3</sub>COOD), 또는 중수소화 시트르산(C<sub>6</sub>D<sub>8</sub>O<sub>7</sub>)을 포함한다.
- [0168] 한 실시양태에서, 하나 이상의 완충제가 본 개시내용의 제제 중에 사용될 때, 이는 예컨대, 약학적으로 허용되는 비히클과 함께 조합되고, 최종 제제 중에 예컨대, 약 0.1% 내지 약 20%, 약 0.5% 내지 약 10% 범위의 양으로 존재한다. 본 개시내용의 특정 실시양태에서, 겔 제제 중에 포함된 완충제의 양은 겔 제제의 pD는 신체의 천연 완충 시스템을 방해하지 않는 양이다.
- [0169] 한 실시양태에서, 희석제는 더욱 안정적인 환경을 제공하는 바, 이에 화합물을 안정화시키는 데에도 또한 사용된다. 일부 경우에서, (pD를 조절하거나, 또는 유지시키기도 하는) 완충처리된 용액 중에 용해된 염이 당업계에 서 희석제로서 사용되며, 그 예로, 포스페이트 완충처리된 염수 용액을 포함하나, 이에 제한되지 않는다.
- [0170] 일부 실시양태에서, pD는 문헌[Glasoe *et al.*, "Use of glass electrodes to measure acidities in deuterium oxide," J. Physical Chem. 64(1): 188-190 (1960)]에 개시된 공식에 따라 계산된다. 일부 실시양태에서, pD는  $pD = pH^* + 0.4$ (여기서, pH\*는 중수(예컨대, D<sub>2</sub>O)를 포함하는 용액 중에서 제제화된 안과용 조성물의 pH 측정치 또는 관측치이다)로 계산된다.
- [0171] 일부 실시양태에서, 본원에 기술된 안과용 수성, 겔, 또는 연고 조성물의 pD는 약 4 내지 약 8, 약 4.5 내지 약 8, 약 4.9 내지 약 7.9, 약 5.4 내지 약 7.9, 약 5.9 내지 약 7.9, 약 6.4 내지 약 7.9, 또는 약 7.4 내지 약 7.9이다. 일부 실시양태에서, 본원에 기술된 안과용 수성, 겔, 또는 연고 조성물의 pD는 약 4.5-7.5, 약 5.0 내지 약 7.5, 약 5.5 내지 약 7.5, 약 6.0 내지 약 7.5, 또는 약 7.0 내지 약 7.5이다. 일부 실시양태에서, 본원에 기술된 안과용 수성, 겔, 또는 연고 조성물의 pD는 약 4.5-7.0, 약 5.0 내지 약 7.0, 약 5.5 내지 약 7.0, 약 6.0 내지 약 7.0, 또는 약 6.5 내지 약 7.0이다. 일부 실시양태에서, 본원에 기술된 안과용 수성, 겔, 또는 연고 조성물의 pD는 약 4.9-7.4, 약 5.4 내지 약 7.4, 약 5.9 내지 약 7.4, 약 6.4 내지 약 7.4, 또는 약 6.9 내지 약 7.4이다. 일부 실시양태에서, 본원에 기술된 안과용 수성, 겔, 또는 연고 조성물의 pD는 약 4.5-6.5, 약 5.0 내지 약 6.5, 약 5.5 내지 약 6.5, 또는 약 6.0 내지 약 6.5이다. 일부 실시양태에서, 본원에 기술된 안과용 수성, 겔, 또는 연고 조성물의 pD는 약 4.9-6.9, 약 5.4 내지 약 6.9, 약 5.9 내지 약 6.9, 또는 약 6.4 내지 약 6.9이다. 일부 실시양태에서, 본원에 기술된 안과용 수성, 겔, 또는 연고 조성물의 pD는 약 4.5-6.0, 약 5.0 내지 약 6.0, 또는 약 5.5 내지 약 6.0이다. 일부 실시양태에서, 본원에 기술된 안과용 수성, 겔, 또는 연고 조성물의 pD는 약 4.9-6.4, 약 5.4 내지 약 6.4, 또는 약 5.9 내지 약 6.4이다. 일부 실시양태에서, 본원에 기술된 안과용 수성, 겔, 또는 연고 조성물의 pD는 약 4.5-5.5, 또는 약 5.0 내지 약 5.5이다. 일부 실시양태에서, 본원에 기술된 안과용 수성, 겔, 또는 연고 조성물의 pD는 약 4.9-5.9, 또는 약 5.4 내지 약 5.9이다. 일부 실시양태에서, 본원에 기술된 안과용 수성, 겔, 또는 연고 조성물의 pD는 약 4.5-5.0이다. 일부 실시양태에서, 본원에 기술된 안과용 수성, 겔, 또는 연고 조성물의 pD는 약 4.9-5.4이다.
- [0172] 일부 실시양태에서, 안과용 조성물은 안과용 수성 조성물이다. 일부 경우에서, 안과용 수성 조성물의 pD는 약 4 내지 약 8, 약 4.5 내지 약 7.8, 약 5 내지 약 7.5, 또는 약 5.5 내지 약 7이다. 일부 실시양태에서, 안과용 수성 조성물의 pD는 약 7.5이다. 일부 실시양태에서, 안과용 수성 조성물의 pD는 약 7.4이다. 일부 실시양태에서, 안과용 수성 조성물의 pD는 약 7.3이다. 일부 실시양태에서, 안과용 수성 조성물의 pD는 약 7.2이다. 일부 실시양태에서, 안과용 수성 조성물의 pD는 약 7.1이다. 일부 실시양태에서, 안과용 수성 조성물의 pD는 약 7이다. 일부 실시양태에서, 안과용 수성 조성물의 pD는 약 6.9. 일부 실시양태에서, 안과용 수성 조성물의 pD는 약 6.8이다. 일부 실시양태에서, 안과용 수성 조성물의 pD는 약 6.7이다. 일부 실시양태에서, 안과용 수성 조성물의 pD는 약 6.6이다. 일부 실시양태에서, 안과용 수성 조성물의 pD는 약 6.5이다. 일부 실시양태에서, 안과용 수성 조성물의 pD는 약 6.4이다. 일부 실시양태에서, 안과용 수성 조성물의 pD는 약 6.3이다. 일부 실시양태에서, 안과용 수성 조성물의 pD는 약 6.2이다. 일부 실시양태에서, 안과용 수성 조성물의 pD는 약 6.1이다. 일부 실시양태에서, 안과용 수성 조성물의 pD는 약 6이다. 일부 실시양태에서, 안과용 수성 조성물의 pD는 약 5.9이다. 일

부 실시양태에서, 안과용 수성 조성물의 pH는 약 5.8이다. 일부 실시양태에서, 안과용 수성 조성물의 pH는 약 5.7이다. 일부 실시양태에서, 안과용 수성 조성물의 pH는 약 5.6이다. 일부 실시양태에서, 안과용 수성 조성물의 pH는 약 5.5이다. 일부 실시양태에서, 안과용 수성 조성물의 pH는 약 5.4이다. 일부 실시양태에서, 안과용 수성 조성물의 pH는 약 5.3이다. 일부 실시양태에서, 안과용 수성 조성물의 pH는 약 5.2이다. 일부 실시양태에서, 안과용 수성 조성물의 pH는 약 5.1이다. 일부 실시양태에서, 안과용 수성 조성물의 pH는 약 5이다. 일부 실시양태에서, 안과용 수성 조성물의 pH는 약 4.9이다. 일부 실시양태에서, 안과용 수성 조성물의 pH는 약 4.8이다. 일부 실시양태에서, 안과용 수성 조성물의 pH는 약 4.7이다. 일부 실시양태에서, 안과용 수성 조성물의 pH는 약 4.6이다. 일부 실시양태에서, 안과용 수성 조성물의 pH는 약 4.5이다. 일부 실시양태에서, 안과용 수성 조성물의 pH는 약 4.4이다. 일부 실시양태에서, 안과용 수성 조성물의 pH는 약 4.3이다. 일부 실시양태에서, 안과용 수성 조성물의 pH는 약 4.2이다. 일부 실시양태에서, 안과용 수성 조성물의 pH는 약 4.1이다. 일부 실시양태에서, 안과용 수성 조성물의 pH는 약 4이다. 일부 실시양태에서, pH는 안과용 수성 조성물의 초기 pH이다. 일부 실시양태에서, pH는 저장 조건하에서 장기간 경과 후의 안과용 수성 조성물의 pH이다.

[illegible]

[0174] 일부 경우에서, 안과용 수성 조성물의 pD는 약 4 내지 약 8, 약 4.5 내지 약 7.8, 약 5 내지 약 7.5, 또는 약 5.5 내지 약 7이다. 일부 실시양태에서, 안과용 수성 조성물의 pD는 약 7.5 미만이다. 일부 실시양태에서, 안과용 수성 조성물의 pD는 약 7.4 미만이다. 일부 실시양태에서, 안과용 수성 조성물의 pD는 약 7.3 미만이다. 일부 실시양태에서, 안과용 수성 조성물의 pD는 약 7.2 미만이다. 일부 실시양태에서, 안과용 수성 조성물의 pD는 약 7.1 미만이다. 일부 실시양태에서, 안과용 수성 조성물의 pD는 약 7 미만이다. 일부 실시양태에서, 안과용 수성 조성물의 pD는 약 6.9 미만이다. 일부 실시양태에서, 안과용 수성 조성물의 pD는 약 6.8 미만이다. 일부 실시양태에서, 안과용 수성 조성물의 pD는 약 6.7 미만이다. 일부 실시양태에서, 안과용 수성 조성물의 pD는 약 6.6 미만이다. 일부 실시양태에서, 안과용 수성 조성물의 pD는 약 6.5 미만이다. 일부 실시양태에서, 안과용 수성 조성물의 pD는 약 6.4 미만이다. 일부 실시양태에서, 안과용 수성 조성물의 pD는 약 6.3 미만이다. 일부 실시양태에서, 안과용 수성 조성물의 pD는 약 6.2 미만이다. 일부 실시양태에서, 안과용 수성 조성물의 pD는 약 6.1 미만이다. 일부 실시양태에서, 안과용 수성 조성물의 pD는 약 6 미만이다. 일부 실시양태에서, 안과용 수성 조성물의 pD는 약 5.9 미만이다. 일부 실시양태에서, 안과용 수성 조성물의 pD는 약 5.8 미만이다. 일부 실시양태에서, 안과용 수성 조성물의 pD는 약 5.7 미만이다. 일부 실시양태에서, 안과용 수성 조성물의 pD는 약 5.6 미만이다. 일부 실시양태에서, 안과용 수성 조성물의 pD는 약 5.5 미만이다. 일부 실시양태에서, 안과용 수성 조성물의 pD는 약 5.4 미만이다. 일부 실시양태에서, 안과용 수성 조성물의 pD는 약 5.3 미만이다. 일부 실시양

태에서, 안과용 수성 조성물의 pD는 약 5.2 미만이다. 일부 실시양태에서, 안과용 수성 조성물의 pD는 약 5.1 미만이다. 일부 실시양태에서, 안과용 수성 조성물의 pD는 약 5 미만이다. 일부 실시양태에서, 안과용 수성 조성물의 pD는 약 4.9 미만이다. 일부 실시양태에서, 안과용 수성 조성물의 pD는 약 4.8 미만이다. 일부 실시양태에서, 안과용 수성 조성물의 pD는 약 4.7 미만이다. 일부 실시양태에서, 안과용 수성 조성물의 pD는 약 4.6 미만이다. 일부 실시양태에서, 안과용 수성 조성물의 pD는 약 4.5 미만이다. 일부 실시양태에서, 안과용 수성 조성물의 pD는 약 4.4 미만이다. 일부 실시양태에서, 안과용 수성 조성물의 pD는 약 4.3 미만이다. 일부 실시양태에서, 안과용 수성 조성물의 pD는 약 4.2 미만이다. 일부 실시양태에서, 안과용 수성 조성물의 pD는 약 4.1 미만이다. 일부 실시양태에서, 안과용 수성 조성물의 pD는 약 4 미만이다. 일부 실시양태에서, pD는 저장 조건하에서 장기간 경과 후의 안과용 수성 조성물의 pD이다.

[0175] 일부 실시양태에서, 본원에 기술된 안과용 수성 조성물의 pD는 안과용 수성 조성물의 안정성과 연관이 있다. 일부 실시양태에서, 안정한 조성물의 pD는 약 4 내지 약 8, 약 4.5 내지 약 7.8, 약 5 내지 약 7.5, 또는 약 5.5 내지 약 7이다. 일부 실시양태에서, 안정한 조성물의 pD는 약 7.5 미만이다. 일부 실시양태에서, 안정한 조성물의 pD는 약 7.4 미만이다. 일부 실시양태에서, 안정한 조성물의 pD는 약 7.3 미만이다. 일부 실시양태에서, 안정한 조성물의 pD는 약 7.2 미만이다. 일부 실시양태에서, 안정한 조성물의 pD는 약 7.1 미만이다. 일부 실시양태에서, 안정한 조성물의 pD는 약 7 미만이다. 일부 실시양태에서, 안정한 조성물의 pD는 약 6.9 미만이다. 일부 실시양태에서, 안정한 조성물의 pD는 약 6.8 미만이다. 일부 실시양태에서, 안정한 조성물의 pD는 약 6.7 미만이다. 일부 실시양태에서, 안정한 조성물의 pD는 약 6.6 미만이다. 일부 실시양태에서, 안정한 조성물의 pD는 약 6.5 미만이다. 일부 실시양태에서, 안정한 조성물의 pD는 약 6.4 미만이다. 일부 실시양태에서, 안정한 조성물의 pD는 약 6.3 미만이다. 일부 실시양태에서, 안정한 조성물의 pD는 약 6.2 미만이다. 일부 실시양태에서, 안정한 조성물의 pD는 약 6.1 미만이다. 일부 실시양태에서, 안정한 조성물의 pD는 약 6 미만이다. 일부 실시양태에서, 안정한 조성물의 pD는 약 5.9 미만이다. 일부 실시양태에서, 안정한 조성물의 pD는 약 5.8 미만이다. 일부 실시양태에서, 안정한 조성물의 pD는 약 5.7 미만이다. 일부 실시양태에서, 안정한 조성물의 pD는 약 5.6 미만이다. 일부 실시양태에서, 안정한 조성물의 pD는 약 5.5 미만이다. 일부 실시양태에서, 안정한 조성물의 pD는 약 5.4 미만이다. 일부 실시양태에서, 안정한 조성물의 pD는 약 5.3 미만이다. 일부 실시양태에서, 안정한 조성물의 pD는 약 5.2 미만이다. 일부 실시양태에서, 안정한 조성물의 pD는 약 5.1 미만이다. 일부 실시양태에서, 안정한 조성물의 pD는 약 5 미만이다. 일부 실시양태에서, 안정한 조성물의 pD는 약 4.9 미만이다. 일부 실시양태에서, 안정한 조성물의 pD는 약 4.8 미만이다. 일부 실시양태에서, 안정한 조성물의 pD는 약 4.7 미만이다. 일부 실시양태에서, 안정한 조성물의 pD는 약 4.6 미만이다. 일부 실시양태에서, 안정한 조성물의 pD는 약 4.5 미만이다. 일부 실시양태에서, 안정한 조성물의 pD는 약 4.4 미만이다. 일부 실시양태에서, 안정한 조성물의 pD는 약 4.3 미만이다. 일부 실시양태에서, 안정한 조성물의 pD는 약 4.2 미만이다. 일부 실시양태에서, 안정한 조성물의 pD는 약 4.1 미만이다. 일부 실시양태에서, 안정한 조성물의 pD는 약 4 미만이다.

[0176] 일부 실시양태에서, D<sub>2</sub>O 수성 시스템은 무스카린성 길항제(예컨대, 아트로핀)를 안정화시킨다. 일부 실시양태에서, 이는 등가의 H<sub>2</sub>O 수성 시스템 중의 반응 종(예컨대, -OH)의 농도와 비교하였을 때, D<sub>2</sub>O 수성 시스템 중의 반응 종(예컨대, -OD)의 농도가 더 낮은 것에 기인한다. 일부 경우에서, D<sub>2</sub>O 수성 시스템 중의 반응 종(예컨대, -OD)의 농도는 등가의 H<sub>2</sub>O 수성 시스템 중의 반응 종(예컨대, -OH)의 농도보다 약 1/3 적다. 일부 경우에서, D<sub>2</sub>O의 해리 상수가 H<sub>2</sub>O보다 낮거나, 또는 작은 것에 기인한다. 예를 들어, K<sub>a</sub>(H<sub>2</sub>O)는 1x10<sup>-14</sup>인 반면, K<sub>a</sub>(D<sub>2</sub>O)는 1x10<sup>-15</sup>이다. 따라서, D<sub>2</sub>O는 H<sub>2</sub>O보다 더 약한 산이다. 일부 경우에서, 염기 촉매화된 가수분해는 아트로핀으로부터의 트로핀 분해물의 존재를 초래한다. 일부 경우에서, 트로핀 분해물 형성을 일으키는 반응 종의 농도가 더 낮기 때문에, 아트로핀 용액은 등가의 H<sub>2</sub>O 수성 시스템과 비교하였을 때, D<sub>2</sub>O 수성 시스템에서 더 안정적이다. 일부 실시양태에서, 중수로 제제화된 안과용 조성물을 통해 H<sub>2</sub>O로 제제화된 안과용 조성물에 비하여 더 안정적인 안과용 조성물이 될 수 있다.

[0177] 일부 실시양태에서, 중수의 존재는 완충제의 pKa를 변화시킨다. 일부 실시양태에서, 중수가 존재함에 따라 안과용 조성물은 더 낮은 pH 시스템의 안정성을 모의할 수 있다. 일부 경우에서, 안과용 조성물의 완충제 능력이 저하되었는 바, 이에 pH에서의 변화는 더 빠르게 이루어질 수 있다. 일부 경우에서, 안과용 조성물이 눈으로 투여되었을 때, 그의 저하된 완충 능력에 기인하여 안과용 조성물은 H<sub>2</sub>O 중에서 제제화된 안과용 조성물과 비교하였을 때, 그보다 더 빠른 속도로 생리학적 pH에 도달하게 한다. 일부 경우에서, H<sub>2</sub>O로 제제화된 안과용 조성물과



비교하였을 때, 중수로 제제화된 안과용 조성물을 통해 눈물 생산은 저하되거나, 또는 눈에서의 눈물 반사는 감소될 수 있다.

[0178] 일부 실시양태에서, 본원에 기술된 안과용 겔 또는 연고 조성물의 pH는 약 4, 약 4.1, 약 4.2, 약 4.3, 약 4.4, 약 4.5, 약 4.6, 약 4.7, 약 4.8, 약 4.9, 약 5.0, 약 5.1, 약 5.2, 약 5.3, 약 5.4, 약 5.5, 약 5.6, 약 5.7, 약 5.8, 약 5.9, 약 6.0, 약 6.1, 약 6.2, 약 6.3, 약 6.4, 약 6.5, 약 6.6, 약 6.7, 약 6.8, 약 6.9, 약 7.0, 약 7.1, 약 7.2, 약 7.3, 약 7.4, 약 7.5, 약 7.6, 약 7.7, 약 7.8, 또는 약 7.9이다.

[0179] 일부 실시양태에서, 본원에 기술된 안과용 수성, 겔, 또는 연고 조성물의 pH는 본원에 기술된 안과용 제제의 평균(예컨대, 여과 또는 혼합 또는 열 처리 및/또는 오토클레이빙(예컨대, 최종 평균)에 의한 평균)에 적합한 pH이다. 본 개시내용에서 사용되는 바와 같이, "수성 조성물"이라는 용어는 D<sub>2</sub>O에 기초한 조성물을 포함한다.

[0180] 일부 실시양태에서, 본원에 기술된 약학 제제는 약 1일 이상, 약 2일 이상, 약 3일 이상, 약 4일 이상, 약 5일 이상, 약 6일 이상, 약 1주 이상, 약 2주 이상, 약 3주 이상, 약 4주 이상, 약 5주 이상, 약 6주 이상, 약 7주 이상, 약 8주 이상, 약 1개월 이상, 약 2개월 이상, 약 3개월 이상, 약 4개월 이상, 약 5개월 이상, 약 6개월 이상, 약 7개월 이상, 약 8개월 이상, 약 9개월 이상, 약 10개월 이상, 약 11개월 이상, 약 12개월 이상, 약 18개월 이상, 약 24개월 이상, 약 3년 이상, 약 4년 이상, 약 5년 이상, 약 6년 이상, 약 7년 이상, 약 8년 이상, 약 9년 이상, 약 10년 이상, 또는 그 초과 중 임의의 기간 동안에 걸쳐 pH에 대하여 안정적이다. 다른 실시양태에서, 본원에 기술된 제제는 약 1주 이상의 기간 동안에 걸쳐 pH에 대하여 안정적이다. 다른 실시양태에서, 본원에 기술된 제제는 약 2주 이상의 기간 동안에 걸쳐 pH에 대하여 안정적이다. 다른 실시양태에서, 본원에 기술된 제제는 약 3주 이상의 기간 동안에 걸쳐 pH에 대하여 안정적이다. 다른 실시양태에서, 본원에 기술된 제제는 약 1개월 이상의 기간 동안에 걸쳐 pH에 대하여 안정적이다. 본원에서는 또한 약 2개월 이상, 약 3개월 이상, 약 4개월 이상, 약 5개월 이상, 약 6개월 이상, 약 12개월 이상, 약 18개월 이상, 약 2년 이상, 또는 그 초과 중 임의의 기간 동안에 걸쳐 pH에 대하여 안정적인 제제를 기술한다.

#### [0181] 수성 액제의 용량 대 용량의 균일성

[0182] 전형적인 안과용 수성 액제는 점안용 병에 패키징되고, 점안제로서 투여된다. 예를 들어, 안과용 수성 액제의 단일 투여(즉, 단일 용량)는 환자의 눈 안으로 단일 점적, 2회 점적, 3회 이상 점적하는 것을 포함한다. 일부 실시양태에서, 본원에 기술된 안과용 수성 액제의 1회 용량은 점안용 병으로부터 수성 액제 조성물의 1회 점적이다.

[0183] 일부 경우에서, 본원에 기술된 것은 용량 대 용량의 균일한 농도를 제공하는 안과용 수성 조성물을 포함한다. 일부 경우에서, 용량 대 용량의 균일한 농도는 한 용량에서 또다른 용량으로의 약물 함량의 유의적인 변화를 나타내지 않는다. 일부 경우에서, 용량 대 용량의 균일한 농도는 한 용량에서 또다른 용량으로의 일관된 약물 함량을 제공한다.

[0184] 일부 실시양태에서, 조성물의 용량 대 용량의 안과용 작용제 농도 변화는 50% 미만이다. 일부 실시양태에서, 조성물의 용량 대 용량의 안과용 작용제 농도 변화는 40% 미만이다. 일부 실시양태에서, 조성물의 용량 대 용량의 안과용 작용제 농도 변화는 30% 미만이다. 일부 실시양태에서, 조성물의 용량 대 용량의 안과용 작용제 농도 변화는 20% 미만이다. 일부 실시양태에서, 조성물의 용량 대 용량의 안과용 작용제 농도 변화는 10% 미만이다. 일부 실시양태에서, 조성물의 용량 대 용량의 안과용 작용제 농도 변화는 5% 미만이다.

[0185] 일부 실시양태에서, 용량 대 용량의 안과용 작용제 농도 변화는 10회 연속 용량에 기초한다. 일부 실시양태에서, 용량 대 용량의 안과용 작용제 농도 변화는 8회 연속 용량에 기초한다. 일부 실시양태에서, 용량 대 용량의 안과용 작용제 농도 변화는 5회 연속 용량에 기초한다. 일부 실시양태에서, 용량 대 용량의 안과용 작용제 농도 변화는 3회 연속 용량에 기초한다. 일부 실시양태에서, 용량 대 용량의 안과용 작용제 농도 변화는 2회 연속 용량에 기초한다.

[0186] 비침전형 제제는 약물을 균일하게 분산시키기 위해 진탕시키는 것을 필요로 하지 않아야 한다. "비-진탕" 제제가 잠재적으로는, 환자의 진탕 행위가 약물 용량 변동의 주된 근원이 된다는 단순한 이유에서 진탕을 필요로 하는 제제보다 이롭다. 진탕시켜야 한다는 지시 사항이 라벨 상에 명확하게 표시되어 있음에도 불구하고, 투약 수행 이전에 진탕시켜야 하는 그의 안과용 조성물을 환자들은 자주 진탕시키지 않거나, 또는 진탕시키는 것을 망각하는 것으로 보고되었다. 한편, 심지어 생성물을 진탕시키는 환자도 보통은 진탕시키는 것이 생성물을 균일하게 만드는 데 있어서 강도 및/또는 지속 기간에 적절하지 여부를 결정하지는 못한다. 일부 실시양태에서, 본원에 기술된 안과용 겔 조성물 및 안과용 연고 조성물은 본원에 기술된 용량 대 용량의 균일성을 유지시킨 "비-진

탕" 제제이다.

[0187] 용량 대 용량의 균일성을 평가하기 위해, 안과용 수성 조성물, 안과용 겔 조성물, 또는 안과용 연고 조성물을 함유하는 점안용 병 또는 튜브는 시험 시작 전 최소 12시간 동안 똑바로 세워 저장한다. 이들 제품의 권고된 용량을 모의하기 위해, 장기간 동안 또는 병 또는 튜브에 생성물이 남아있지 않을 때까지 미리 결정된 시간 간격으로 미리 결정된 개수의 점적제 또는 스트립을 각 시판용 병 또는 튜브로부터 분배한다. 모든 점적제 및 스트립을 용기 중량이 산정된 유리 바이알에 분배하고, 마개를 덮고, 분석시까지 실온에서 저장하였다. 제시된 점적제 중 무스카린성 길항제, 예컨대, 아트로핀의 농도는 역상 HPLC 방법을 사용하여 측정하였다.

[0188] **수성 액제 점도**

[0189] 일부 실시양태에서, 조성물의 브룩필드(Brookfield) RVDV 점도는 약 20℃에서 약 10 내지 약 50,000 cps이고, 전단 속도는  $1s^{-1}$ 이다. 일부 실시양태에서, 조성물의 브룩필드 RVDV 점도는 약 20℃에서 약 100 내지 약 40,000 cps이고, 전단 속도는  $1s^{-1}$ 이다. 일부 실시양태에서, 조성물의 브룩필드 RVDV 점도는 약 20℃에서 약 500 내지 약 30,000 cps이고, 전단 속도는  $1s^{-1}$ 이다. 일부 실시양태에서, 조성물의 브룩필드 RVDV 점도는 약 20℃에서 약 1,000 내지 약 20,000 cps이고, 전단 속도는  $1s^{-1}$ 이다. 일부 실시양태에서, 조성물의 브룩필드 RVDV 점도는 약 20℃에서 약 2,000 내지 약 10,000 cps이고, 전단 속도는  $1s^{-1}$ 이다. 일부 실시양태에서, 조성물의 브룩필드 RVDV 점도는 약 20℃에서 약 4,000 내지 약 8,000 cps이고, 전단 속도는  $1s^{-1}$ 이다.

[0190] 일부 실시양태에서, 안과용 수성 제제는 약 500 내지 50,000 센티포아즈, 약 750 내지 50,000 센티포아즈; 약 1,000 내지 50,000 센티포아즈; 약 1,000 내지 40,000 센티포아즈; 약 2,000 내지 30,000 센티포아즈; 약 3,000 내지 20,000 센티포아즈; 약 4,000 내지 10,000 센티포아즈, 또는 약 5,000 내지 8,000 센티포아즈의 점도를 제공하는 데 충분한 점도 증진제를 함유한다.

[0191] 일부 실시양태에서, 본원에 기술된 조성물은 체온에서 점도가 낮은 조성물이다. 일부 실시양태에서, 점도가 낮은 조성물은 약 1% 내지 약 10%의 점도 증진제(예컨대, 겔화 성분, 예컨대, 폴리옥시에틸렌-폴리옥시프로필렌 공중합체)를 함유한다. 일부 실시양태에서, 점도가 낮은 조성물은 약 2% 내지 약 10%의 점도 증진제(예컨대, 겔화 성분, 예컨대, 폴리옥시에틸렌-폴리옥시프로필렌 공중합체)를 함유한다. 일부 실시양태에서, 점도가 낮은 조성물은 약 5% 내지 약 10%의 점도 증진제(예컨대, 겔화 성분, 예컨대, 폴리옥시에틸렌-폴리옥시프로필렌 공중합체)를 함유한다. 일부 실시양태에서, 점도가 낮은 조성물은 실질적으로 점도 증진제(예컨대, 겔화 성분, 예컨대, 폴리옥시에틸렌-폴리옥시프로필렌 공중합체)를 함유하지 않는다. 일부 실시양태에서, 본원에 기술된 점도가 낮은 안과용 작용제 조성물은 약 100 cP 내지 약 10,000 cP의 겔보기 점도를 제공한다. 일부 실시양태에서, 본원에 기술된 점도가 낮은 안과용 작용제 조성물은 약 500 cP 내지 약 10,000 cP의 겔보기 점도를 제공한다. 일부 실시양태에서, 본원에 기술된 점도가 낮은 안과용 작용제 조성물은 약 1,000 cP 내지 약 10,000 cP의 겔보기 점도를 제공한다.

[0192] **오스몰농도**

[0193] 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 조성물은 눈의 이온 평형을 파괴시키지 않도록 제제화된다. 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 조성물의 이온 평형은 눈과 동일하거나, 또는 실질적으로 동일하다. 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 조성물은 눈의 이온 평형을 파괴시키지 않는다.

[0194] 본원에서 사용되는 바와 같이, "실제 오스몰농도/오스몰랄농도" 또는 "전달가능한 오스몰농도/오스몰랄농도"란, 겔화제 및/또는 증점제(예컨대, 폴리옥시에틸렌-폴리옥시프로필렌 공중합체, 카복시메틸셀룰로스 등)를 제외한 모든 부형제 및 안과용 작용제의 오스몰농도/오스몰랄농도를 측정하여 측정되는 조성물의 오스몰농도/오스몰랄농도를 의미한다. 본원에 개시된 조성물의 실제 오스몰농도는 적합한 방법, 예컨대, 문헌[Viegas et. al., Int. J. Pharm., 1998, 160, 157-162]에 기술된 바와 같은 빙점 강하 방법에 의해 측정된다. 일부 경우에서, 본원에 개시된 조성물의 실제 오스몰농도는 더 높은 고온에서 조성물의 오스몰농도를 측정할 수 있도록 허용하는 증기압 삼투압 측정법(예컨대, 증기압 강하 방법)에 의해 측정된다. 일부 경우에서, 증기압 강하 방법을 통해 더 높은 고온에서 겔화제(예컨대, 열가역적 중합체)(여기서, 겔화제는 겔 형태이다)를 포함하는 조성물의 오스몰농도를 측정할 수 있다.

[0195] 일부 실시양태에서, 표적 작용 부위(예컨대, 눈)에서의 오스몰농도는 본원에 기술된 조성물의 전달된 오스몰농도와 거의 동일하다. 일부 실시양태에서, 본원에 기술된 조성물의 전달가능한 오스몰농도는 약 150 mOsm/L 내지

약 500 mOsm/L, 약 250 mOsm/L 내지 약 500 mOsm/L, 약 250 mOsm/L 내지 약 350 mOsm/L, 약 280 mOsm/L 내지 약 370 mOsm/L 또는 약 250 mOsm/L 내지 약 320 mOsm/L이다.

[0196] 본원에 개시된 안과용 조성물의 실제 오스몰랄농도는 약 100 mOsm/kg 내지 약 1,000 mOsm/kg, 약 200 mOsm/kg 내지 약 800 mOsm/kg, 약 250 mOsm/kg 내지 약 500 mOsm/kg, 또는 약 250 mOsm/kg 내지 약 320 mOsm/kg, 또는 약 250 mOsm/kg 내지 약 350 mOsm/kg 또는 약 280 mOsm/kg 내지 약 320 mOsm/kg이다. 일부 실시양태에서, 본원에 기술된 조성물의 실제 오스몰농도는 약 100 mOsm/L 내지 약 1,000 mOsm/L, 약 200 mOsm/L 내지 약 800 mOsm/L, 약 250 mOsm/L 내지 약 500 mOsm/L, 약 250 mOsm/L 내지 약 350 mOsm/L, 약 250 mOsm/L 내지 약 320 mOsm/L, 또는 약 280 mOsm/L 내지 약 320 mOsm/L이다.

[0197] 일부 실시양태에서, 적합한 장성 조절제로는 임의의 약학적으로 허용되는 당, 그의 염 또는 임의 조합 또는 혼합물, 예컨대, 제한하는 것은 아니지만, 텍스트로스, 글리세린, 만니톨, 소르비톨, 염화나트륨, 및 다른 전해질을 포함하나, 이에 제한되지 않는다. 일부 경우에서, 장성 조절제는 염화나트륨, 질산나트륨, 황산나트륨, 중황산나트륨, 염화칼륨, 염화칼슘, 염화마그네슘, 염화아연, 아세트산칼륨, 아세트산나트륨, 중탄산나트륨, 탄산나트륨, 티오황산나트륨, 황산마그네슘, 디나트륨 하이드로젠 포스페이트, 나트륨 디하이드로젠 포스페이트, 칼륨 디하이드로젠 포스페이트, 텍스트로스, 만니톨, 소르비톨, 텍스트로스, 수크로스, 우레아, 프로필렌 글리콜, 글리세린, 또는 그의 조합으로부터 선택된다.

[0198] 일부 실시양태에서, 본원에 기술된 안과용 조성물은 하나 이상의 염을 조성물의 오스몰랄농도가 허용되는 범위로 존재하도록 하는 필요한 양으로 포함한다. 상기 염으로는 나트륨, 칼륨 또는 암모늄 양이온 및 클로라이드, 시트레이트, 아스코르베이트, 보레이트, 포스페이트, 비카보네이트, 술페이트, 티오술페이트 또는 비술포이트 음이온을 가지는 것을 포함하고; 적합한 염으로는 염화나트륨, 염화칼륨, 티오황산나트륨, 아황산수소나트륨 및 황산암모늄을 포함한다.

[0199] **멸균성**

[0200] 일부 실시양태에서, 조성물은 멸균 처리된 조성물이다. 인간에서 사용하기 위한 본원에 개시된 약학 조성물의 멸균 수단 및 공정이 본원에 개시된 실시양태 내에 포함된다. 본 목표는 상대적으로 감염 유발 미생물을 함유하지 않는, 안전한 약학 생성물을 제공하고자 하는 것이다. 미국 식품 의약국(U. S. Food and Drug Administration)은 <http://www.fda.gov/cder/guidance/5882fnl.htm>에서 이용가능한 공개문헌["Guidance for Industry: Sterile Drug Products Produced by Aseptic Processing"]에 규제 가이드스를 제공하였다(상기 문헌은 그 전문이 본원에서 참조로 포함된다).

[0201] 본원에서 사용되는 바와 같이, 멸균이란 제품 또는 패키징에 존재하는 미생물을 파괴 또는 제거하는 데 사용되는 공정을 의미한다. 객체 및 조성물을 멸균시키는 데 이용가능한 임의의 적합한 방법이 사용된다. 미생물을 불활성화시키는 데 이용가능한 방법으로는 극열, 치명적인 화학물질, 또는 감마 방사선 적용을 포함하나, 이에 제한되지 않는다. 일부 실시양태에서, 안과용 제제를 제조하는 방법은 가열 멸균, 화학적 멸균, 방사선 조사 멸균, 또는 여과 멸균으로부터 선택되는 멸균 방법을 제제에 대하여 수행하는 단계를 포함한다. 사용되는 방법은 대개는 멸균시키고자 하는 조성물 또는 장치의 성질에 의존한다. 다수의 멸균 방법에 관한 상세한 설명은 문헌[Chapter 40 of Remington: The Science and Practice of Pharmacy published by Lippincott, Williams & Wilkins]에 제시되어 있고, 이 문헌은 본 대상과 관련하여 참조로 포함된다.

[0202] **여과**

[0203] 여과 멸균은 용액으로부터 미생물을 제거하지만, 파괴시키지는 않는 데 사용되는 방법이다. 막 필터는 감염성 용액을 여과하는 데 사용된다. 상기 필터는 혼합형 셀룰로오스계 에스테르(MCE: mixed cellulosic ester), 폴리비닐리덴 플루오라이드(PVF; 이는 또한 PVDF로도 공지됨), 또는 폴리테트라플루오로에틸렌(PTFE)으로 이루어진 박층의 강성을 띠는 균질 중합체이고, 그의 공극 크기는 0.1 내지 0.22  $\mu\text{m}$  범위이다. 다양한 특징을 가지는 용액을 임의적으로 상이한 필터 막을 이용하여 여과한다. 예를 들어, PVF 및 PTFE 막은 유기 용매를 여과하는 데 잘 적합화되어 있는 반면, 수성 액체는 PVF 또는 MCE 막을 통해 여과된다. 범위가 시린지에 부착된 단일 사용되는 사용 현장 1회용 필터에서부터 제조 공장용 상업적 규모의 필터까지에 이르는 많은 규모의 용도로 필터 장치가 이용가능하다. 막 필터는 오토클레이브 또는 화학적 멸균에 의해 멸균 처리된다. 막 여과 시스템 확인은 표준 프로토콜(문헌[Microbiological Evaluation of Filters for Sterilizing Liquids, Vol 4, No. 3. Washington, D.C: Health Industry Manufacturers Association, 1981])에 따라 수행되고, 이는 공지된 양(약  $10^7/\text{cm}^2$ )의 현저히 작은 미생물, 예컨대, 브레분디모나스 디미누타(*Brevundimonas diminuta*)(ATCC 19146)를 이용

하여 막 필터를 하는 것을 포함한다.

[0204] 약학 조성물은 임의적으로 막 필터를 통해 통과시킴으로써 멸균 처리된다. 나노입자를 포함하거나(미국 특허 번호 6,139,870) 또는 다중층 소포체를 포함하는(문헌[Richard et al., International Journal of Pharmaceutics (2006), 312(1-2):144-50]) 제제는 그의 조직화된 구조를 파괴시키지 않으면서, 0.22  $\mu\text{m}$  필터를 통한 여과에 의해 멸균 처리할 수 있다.

[0205] 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 방법은 여과 멸균 수단에 의해 제제(또는 그의 성분)를 멸균 처리하는 단계를 포함한다. 열경화성 중합체를 포함하는 안과용 겔 조성물에서, 여과는 본원에 기술된 제제의 겔 온도( $T_{\text{gel}}$ ) 미만인 온도(예컨대, 약 5°C)에서, 및 연동 펌프를 사용하여 적당한 기간 동안 여과될 수 있도록 허용하는 점도(예컨대, 이론치 100 cP 미만인 점도)를 이용하여 수행된다.

[0206] 따라서, 본원에서는 멸균 공정 동안 중합체성 성분(예컨대, 열경화성 및/또는 다른 점도 증진제) 및/또는 안과용 작용제의 분해를 막는 안과용 제제의 멸균 방법을 제공한다. 일부 실시양태에서, 안과용 작용제(예컨대, 무스카린성 길항제, 예컨대, 아트로핀 또는 아트로핀 술페이트)의 분해는 제제 중 점도 증진제의 구체적인 비율 및 완충제 성분에 대한 구체적인 pH 범위의 사용을 통해 감소 또는 제거된다. 일부 실시양태에서, 적절한 점도 증진제 또는 열경화성 중합체를 선택함으로써 여과에 의해 본원에 기술된 제제를 멸균할 수 있다. 일부 실시양태에서, 제제에 대한 특정 pH 범위와 함께 조합하여 적절한 열경화성 중합체 또는 다른 점도 증진제를 사용함으로써, 치료제 또는 중합체성 부형제의 실질적인 분해 없이, 기술된 제제를 고온에서 멸균할 수 있다. 본원에서 제공하는 멸균 방법의 이점은 특정 경우에서, 멸균 단계 동안 안과용 작용제 및/또는 부형제 및/또는 점도 증진제의 상실 없이, 오토클레이빙을 통하여 제제를 최종 멸균시킬 수 있고, 미생물 및/또는 발열성 물질을 실질적으로 함유하지 않도록 만들 수 있다는 점이다.

[0207] 방사선 조사 멸균

[0208] 방사선 조사 멸균의 한가지 이점은 열 분해 또는 다른 손상 없이 많은 유형의 제품을 멸균시킬 수 있는 능력이 있다는 점이다. 통상 사용되는 방사선 조사는 베타 방사선 조사 또는 다르게는,  $^{60}\text{Co}$  공급원으로부터의 감마 방사선 조사이다. 감마 방사선 조사의 투과 능력을 통하여 감마 방사선 조사는 용액, 조성물 및 이질성 혼합물을 비롯한, 많은 제품 유형의 멸균에 사용될 수 있다. 방사선 조사의 살균 효과는 감마 방사선 조사와 생물학적 거대분자 사이의 상호작용으로부터 발생한다. 이러한 상호작용은 하전된 중 및 자유 라디칼을 생성한다. 후속되는 화학 반응, 예컨대, 재배열 및 가교 결합 과정을 통해 상기 생물학적 거대분자에 정상적인 기능은 상실된다. 본원에 기술된 제제는 또한 임의적으로 베타 방사선 조사를 사용하여 멸균 처리된다.

[0209] 열에 의해 멸균

[0210] 많은 방법들이 고열 적용에 의한 멸균에 이용가능하다. 한 방법은 포화 증기 오토클레이브의 사용을 통해 이루어진다. 본 방법에서, 멸균시키고자 하는 객체를 접촉시키는 데 온도가 121°C 이상인 포화 증기가 허용된다. 미생물이 멸균시키고자 하는 객체인 경우, 미생물로 직접적으로, 또는 멸균시키고자 하는 수성 액체 벌크를 가열함으로써 미생물로 간접적으로 열 전달이 이루어진다. 본 방법은 멸균 공정에서 유연성, 안전성 및 경제성을 허용하는 바, 널리 실행된다.

[0211] 미생물

[0212] 일부 실시양태에서, 조성물은 실질적으로 미생물을 함유하지 않는다. 허용되는 미생물 존재량 또는 멸균성 수준은, 미국 약전 <111> 장(United States Pharmacopeia Chapters <111>, 이하 참조)을 포함하나, 이에 제한되지 않는, 치료학적으로 허용되는 조성물을 규정하는 적용가능한 표준에 기초한다. 예를 들어, 허용되는 멸균성(예컨대, 미생물 존재량) 수준은 제제 1 g당 약 10 콜로니 형성 단위(cfu: colony forming units), 제제 1 g당 약 50 cfu, 제제 1 g당 약 100 cfu, 제제 1 g당 약 500 cfu, 또는 제제 1 g당 약 1,000 cfu를 포함한다. 일부 실시양태에서, 제제에 대한 허용되는 미생물 존재량 수준 또는 멸균성은 10 cfu/mL 미만, 50 cfu/mL 미만, 500 cfu/mL 미만, 또는 1,000 cfu/mL 미만의 미생물 물질을 포함한다. 추가로, 허용되는 미생물 존재량 수준 또는 멸균성은 명시된 불쾌한 미생물 물질을 배제시키는 것을 포함한다. 예로서, 명시된 불쾌한 미생물 물질로는 에스케리키아 콜라이(*Escherichia coli*)(E. 콜라이(*E. coli*)), 살모넬라 종(*Salmonella sp.*), 슈도모나스 아에루기노사(*Pseudomonas aeruginosa*)(P. 아에루기노사(*P. aeruginosa*)) 및/또는 다른 명시된 미생물 물질을 포함하나, 이에 제한되지 않는다.

[0213] 멸균성 보증 품질 관리, 품질 보증 및 확인 공정의 중요한 구성 요소는 멸균성 검사 방법이다. 멸균성 검사는



단지 예로서, 2가지 방법에 의해 수행된다. 첫번째 것은 시험하고자 하는 조성물 샘플을 성장 배지에 첨가하고, 최대 21일까지의 기간 동안 인큐베이션시키는 것인 직접 접종법이다. 성장 배지의 탁도가 오염을 나타낸다. 상기 방법의 단점으로는 벌크 물질의 샘플링 크기가 작다는 점을 포함하는데, 이는 시각적 관찰에 기초한 미생물 성장의 검출, 및 감도를 감소시킨다. 대안적 방법은 막 여과 멸균성 검사이다. 이 방법에서, 일정 부피의 생성물을 작은 막 여과지를 통해 통과시킨다. 이어서, 여과지를 배지 안에 배치하여 미생물의 성장을 촉진시킨다. 상기 방법은 전체 벌크 생성물을 샘플링함에 따라 더 큰 감도를 얻는다는 이점을 가진다. 상업적으로 이용가능한 밀리포어 스테리테스트(Millipore Steritest) 멸균성 검사 시스템이 임의적으로 막 여과 멸균성 검사에 의해 측정하는 데 사용된다. 크립 또는 연고의 여과 검사를 위해, 스테리테스트 필터 시스템 번호 TLHVSL210이 사용된다. 에멀전 또는 점성 제품의 여과 검사를 위해, 스테리테스트 필터 시스템 번호 TLAREM210 또는 TDAREM210이 사용된다. 미리 충전된 시린지의 여과 검사를 위해, 스테리테스트 필터 시스템 번호 TTHASY210이 사용된다. 에어로졸 또는 기포로서 분배되는 물질의 여과 검사를 위해, 스테리테스트 필터 시스템 번호 TTHVA210이 사용된다. 앰플 중 또는 바이알 중 가용성 분체의 여과 검사를 위해, 스테리테스트 필터 시스템 번호 TTHADA210 또는 TTHADV210이 사용된다.

[0214] E. 콜라이 및 살로넬라에 대한 검사는 30 - 35℃에서 24-72시간 동안 인큐베이션된 락토스 브로쓰 사용, 18-24시간 동안 맥콘키(MacConkey) 및/또는 EMB 아가에서 인큐베이션, 및/또는 라파포트(Rappaport) 배지 사용을 포함한다. P. 아에루기노사 검출을 위한 검사는 NAC 아가 사용을 포함한다. 미국 약전 <62> 장에는 명시된 불쾌한 미생물에 검사 방법이 열거되어 있다.

[0215] 특정 실시양태에서, 본원에 기술된 안과용 제제는 제제 1 g당 약 60 콜로니 형성 단위(CFU) 미만, 약 50 콜로니 형성 단위 미만, 약 40 콜로니 형성 단위 미만, 또는 약 30 콜로니 형성 단위 미만의 미생물 물질을 가진다. 특정 실시양태에서, 본원에 기술된 안과용 제제는 눈과 등장성이 되도록 제제화된다.

[0216] 내독소

[0217] 멸균 공정의 추가 측면은 미생물(이하, "생성물") 사멸로부터 부산물을 제거하는 것이다. 발열성 물질 제거 공정은 샘플로부터 발열성 물질을 제거한다. 발열성 물질은 면역 반응을 유도하는 내독소 또는 외독소이다. 내독소의 예로는 그람 음성 박테리아의 세포벽에서 발견되는 지질다당류(LPS) 분자가 있다. 멸균 방법, 예컨대, 오토클레이빙 또는 에틸렌 옥사이드 처리가 박테리아를 사멸시키지만, LPS 잔류물이 염증유발성 면역 반응, 예컨대, 패혈성 쇼크를 유도한다. 내독소의 분자 크기가 광범위하게 다양하기 때문에, 내독소의 존재는 "내독소 단위(EU: 내독소 unit)"로 표시된다. 1 EU는 100 피코그램의 E. 콜라이 LPS와 같다. 일부 경우에서, 인간은 체중 1 kg당 5 EU 만큼 작은 반응을 발생시킨다. 미생물 존재량(예컨대, 미생물 한도) 및/또는 멸균성(예컨대, 내독소 수준)은 당업계에서 인정되는 임의의 단위로 표시된다. 특정 실시양태에서, 본원에 기술된 안과용 조성물은 통상적으로 허용되는 내독소 수준(예컨대, 피험체 체중 1 kg당 5 EU)과 비교하였을 때, 그보다 낮은 내독소 수준(예컨대, 피험체 체중 1 kg당 < 4 EU)을 함유한다. 일부 실시양태에서, 안과용 제제는 피험체 체중 1 kg당 약 5 EU 미만을 가진다. 다른 실시양태에서, 안과용 제제는 피험체 체중 1 kg당 약 4 EU 미만을 가진다. 추가 실시양태에서, 안과용 제제는 피험체 체중 1 kg당 약 3 EU 미만을 가진다. 추가 실시양태에서, 안과용 제제는 피험체 체중 1 kg당 약 2 EU 미만을 가진다.

[0218] 일부 실시양태에서, 안과용 제제는 제제 1 kg당 약 5 EU 미만을 가진다. 다른 실시양태에서, 안과용 제제는 제제 1 kg당 약 4 EU 미만을 가진다. 추가 실시양태에서, 안과용 제제는 제제 1 kg당 약 3 EU 미만을 가진다. 일부 실시양태에서, 안과용 제제는 생성물 1 kg당 약 5 EU 미만을 가진다. 다른 실시양태에서, 안과용 제제는 생성물 1 kg당 약 1 EU 미만을 가진다. 추가 실시양태에서, 안과용 제제는 생성물 1 kg당 약 0.2 EU 미만을 가진다. 일부 실시양태에서, 안과용 제제는 단위 또는 생성물 1 g당 약 5 EU 미만을 가진다. 다른 실시양태에서, 안과용 제제는 단위 또는 생성물 1 g당 약 4 EU 미만을 가진다. 추가 실시양태에서, 안과용 제제는 단위 또는 생성물 1 g당 약 3 EU 미만을 가진다. 일부 실시양태에서, 안과용 제제는 단위 또는 생성물 1 mg당 약 5 EU 미만을 가진다. 안과용 제제는 단위 또는 생성물 1 mg당 약 4 EU 미만을 가진다. 추가 실시양태에서, 안과용 제제는 단위 또는 생성물 1 mg당 약 3 EU 미만을 가진다. 특정 실시양태에서, 본원에 기술된 안과용 제제는 제제 1 mL당 약 1 내지 약 5 EU를 함유한다. 특정 실시양태에서, 본원에 기술된 안과용 제제는 제제 1 mL당 약 2 내지 약 5 EU, 제제 1 mL당 약 3 내지 약 5 EU, 또는 제제 1 mL당 약 4 내지 약 5 EU를 함유한다.

[0219] 특정 실시양태에서, 본원에 기술된 안과용 조성물은 통상적으로 허용되는 내독소 수준(예컨대, 제제 1 mL당 0.5 EU/mL)과 비교하였을 때, 그보다 낮은 내독소 수준(예컨대, 제제 1 mL당 < 0.5 EU)을 함유한다. 일부 실시양태에서, 안과용 제제는 제제 1 mL당 약 0.5 EU 미만을 가진다. 다른 실시양태에서, 안과용 제제는 제제 1 mL당 약

0.4 EU 미만을 가진다. 추가 실시양태에서, 안과용 제제는 제제 1 mL당 약 0.2 EU 미만을 가진다.

[0220] 발열성 물질 검출은 단지 예로서, 수개의 방법에 의해 수행된다. 멸균성에 대해 적합한 시험으로는 미국 약전 (USP: United States Pharmacopoeia) <71> 멸균성 테스트(문헌[23rd edition, 1995])에 기술된 시험을 포함한다. 토끼 발열성 물질 시험 및 리물루스 아메보사이트 용해물(Limulus amoebocyte lysate) 시험, 둘 모두 미국 약전 <85> 장 및 <151> 장(문헌[USP23/NF 18, Biological Tests, The United States Pharmacopoeial Convention, Rockville, MD, 1995])에 명시되어 있다. 대안적 발열성 물질 검정법은 단핵구 활성화-사이토카인 검정법에 기초하여 개발되었다. 품질 관리 적용에 적합한 균일한 세포주가 개발되었고, 이는 토끼 발열성 물질 시험 및 리물루스 아메보사이트 용해물 시험을 통과한 샘플 중의 발열원성을 검출할 수 있는 능력을 입증하였다(문헌[Taktak et al, J. Pharm. Pharmacol. (1990), 43:578-82]). 추가 실시양태에서, 안과용 제제에 대하여 발열성 물질 제거를 수행한다. 추가 실시양태에서, 안과용 제제 제조 공정은 제제를 발열원성에 대하여 시험하는 단계를 포함한다. 특정 실시양태에서, 본원에 기술된 제제는 실질적으로 발열성 물질을 함유하지 않는다.

[0221] **안과용 무스카린성 길항제-점액 투과 입자(MPP: Mucus Penetrating Particle) 조성물**

[0222] 점액-투과 입자(MPP)는 점액(예컨대, 인간 점액)을 빠르게 횡단하는 입자이다. 일부 경우에서, MPP는 입자 크기가 약 200 nm 내지 500 nm인 나노입자로 구성된다. 일부 경우에서, 나노입자는 점액 투과제로 추가로 코팅된다. 일부 경우에서, 본원에 기술된 조성물은 점액 투과를 위해 MPP를 이용하여 제제화된다. 일부 경우에서, 본원에 기술된 안과용 작용제 조성물은 점액 투과를 위해 MPP를 이용하여 제제화된다. 일부 경우에서, 안과용 작용제는 무스카린성 길항제이다. 일부 경우에서, 본원에 기술된 무스카린성 길항제 조성물은 점액 투과를 위해 MPP를 이용하여 제제화된다. 일부 경우에서, 무스카린성 길항제로는 아트로핀, 아트로핀 술페이트, 노르아트로핀, 아트로핀-N-옥시드, 트로핀, 트로프산, 아트로핀 메토니트레이트, 디펜히드라민, 디펜히드리네이트, 디사이클로민, 플라복세이트, 옥시부티닌, 티오토로피움, 히오스신, 스코폴라민(L-히오스신), 하이드록시진, 이프라트로피움, 트로피카미드, 사이클로펜톨레이트, 피렌제핀, 호마트로핀, 솔리페나신, 다리페나신, 벤자트로핀, 메베베린, 프로사이클리딘, 아크리디늄 브로마이드, 트리헥시페니딜/벤즈헥솔, 또는 톨테로딘을 포함한다. 일부 경우에서, 무스카린성 길항제는 아트로핀 또는 그의 약학적으로 허용되는 염이다. 일부 경우에서, 무스카린성 길항제는 아트로핀 술페이트이다. 일부 경우에서, 본원에 기술된 아트로핀 조성물은 점액 투과를 위해 MPP를 이용하여 제제화된다. 일부 경우에서, 본원에 기술된 아트로핀 술페이트 조성물은 점액 투과를 위해 MPP를 이용하여 제제화된다. 비제한적인 예에서, 개시된 조성물에서 사용하기 위한 MPP는 칼라 파마슈티칼즈, 인크.(Kala Pharmaceuticals, Inc.: 미국 매사추세츠주 02453 월섬 100 비버 스트리트 #201)로부터 입수할 수 있다.

[0223] 일부 실시양태에서, 나노입자는 임의의 적합한 물질, 예컨대, 유기 물질, 무기 물질, 중합체, 또는 그의 조합으로 구성된다. 일부 경우에서, 나노입자는 무기 물질, 예컨대, 예를 들어, 금속(예컨대, Ag, Au, Pt, Fe, Cr, Co, Ni, Cu, Zn, 및 다른 전이 금속), 반도체(예컨대, 실리콘, 실리콘 화합물 및 합금, 카드뮴 셀레나이드, 카드뮴 술피드, 인듐 아르세나이드, 및 인듐 포스피드), 또는 절연체(예컨대, 세라믹, 예컨대, 산화규소)로 구성된다. 일부 경우에서, 나노입자는 유기 물질, 예컨대, 합성 중합체 및/또는 천연 중합체를 포함한다. 합성 중합체의 예로는 비분해성 중합체, 예컨대, 폴리메타크릴레이트 및 분해성 중합체, 예컨대, 폴리락트산, 폴리글리콜산 및 그의 공중합체를 포함한다. 천연 중합체의 예로는 히알루론산, 키토산, 및 콜라겐을 포함한다.

[0224] 일부 실시양태에서, 나노입자는 점액 투과제로 코팅된다. 일부 경우에서, 점액 투과제는 임의의 적합한 물질, 예컨대, 소수성 물질, 친수성 물질, 및/또는 양친매성 물질을 포함한다. 일부 경우에서, 점액 투과제는 중합체이다. 일부 경우에서, 중합체는 합성 중합체(즉, 자연에서는 생산되지 않는 중합체)이다. 다른 실시양태에서, 중합체는 천연 중합체(예컨대, 단백질, 다당류, 고무)이다. 특정 실시양태에서, 중합체는 계면 활성 중합체이다. 특정 실시양태에서, 중합체는 비이온성 중합체이다. 특정 실시양태에서, 중합체는 비이온성 블록 공중합체이다. 일부 실시양태에서, 중합체는 디블록 공중합체, 트리블록 공중합체, 예컨대, 예컨대, 한 블록은 소수성 중합체이고, 또다른 블록은 친수성 중합체인 것이다. 일부 실시양태에서, 중합체는 하전된 것 또는 하전되지 않은 것이다.

[0225] 적합한 중합체의 추가 예로는 폴리아민, 폴리에테르, 폴리아미드, 폴리에스테르, 폴리카바메이트, 폴리우레아, 폴리카보네이트, 폴리스티렌, 폴리이미드, 폴리술폰, 폴리우레탄, 폴리아세틸렌, 폴리에틸렌, 폴리에틸렌이민, 폴리이소시아네이트, 폴리아크릴레이트, 폴리메타크릴레이트, 폴리아크릴로니트릴, 및 폴리아릴레이트를 포함하나, 이에 제한되지 않는다. 구체적인 중합체의 비제한적인 예로는 폴리(카프로락톤)(PCL), 에틸렌 비닐 아세테이트 중합체 (EVA), 폴리(락트산)(PLA), 폴리(L-락트산)(PLLA), 폴리(글리콜산)(PGA), 폴리(락트산-코-글리콜산)(PLGA), 폴리(L-락트산-코-글리콜산)(PLLGA), 폴리(D,L-락티드)(PDLA),

폴리(L-락티드)(PLLA), 폴리(D,L-락티드-코-카프로락톤), 폴리(D,L-락티드-코-카프로락톤-코-글리콜리드), 폴리(D,L-락티드-코-PEO-코-D,L-락티드), 폴리(D,L-락티드-코-PPO-코-D,L-락티드), 폴리알킬 시아노아크릴레이트, 폴리우레탄, 폴리-L-리신(PLL), 하이드록시프로필 메타크릴레이트 (HPMA), 폴리(에틸렌 글리콜), 폴리-L-글루탐산, 폴리(하이드록시산), 폴리a안하이드라이드, 폴리오르토에스테르, 폴리(에스테르 아미드), 폴리아미드, 폴리(에스테르 에테르), 폴리카보네이트, 폴리알킬렌, 예컨대, 폴리에틸렌 및 폴리프로필렌, 폴리알킬렌 글리콜, 예컨대, 폴리(에틸렌 글리콜)(PEG), 폴리알킬렌 옥시드 (PEO), 폴리알킬렌 테레프탈레이트, 예컨대, 폴리(에틸렌 테레프탈레이트), 폴리비닐 알콜(PVA), 폴리비닐 에테르, 폴리비닐 에스테르, 예컨대, 폴리(비닐 아세테이트), 폴리비닐 할라이드, 예컨대, 폴리(비닐 클로라이드)(PVC), 폴리비닐피롤리돈, 폴리실록산, 폴리스티렌(PS), 폴리우레탄, 유도체화된 셀룰로스, 예컨대, 알킬 셀룰로스, 하이드록시알킬 셀룰로스, 셀룰로스 에테르, 셀룰로스 에스테르, 니트로 셀룰로스, 하이드록시프로필셀룰로스, 카복시메틸셀룰로스, 아크릴산의 중합체, 예컨대, 폴리(메틸(메트)아크릴레이트)(PMMA), 폴리(에틸(메트)아크릴레이트), 폴리(부틸(메트)아크릴레이트), 폴리(이소부틸(메트)아크릴레이트), 폴리(헥실(메트)아크릴레이트), 폴리(이소데실(메트)아크릴레이트), 폴리(라우릴(메트)아크릴레이트), 폴리(페닐(메트)아크릴레이트), 폴리(메틸 아크릴레이트), 폴리(이소프로필 아크릴레이트), 폴리(이소부틸 아크릴레이트), 폴리(옥타데실 아크릴레이트)(이는 본원에서 공동으로 "폴리아크릴산"으로도 지칭됨), 및 그의 공중합체 및 혼합물, 폴리디옥사논 및 그의 공중합체, 폴리하이드록시알카노에이트, 폴리프로필렌 푸마레이트), 폴리옥시메틸렌, 폴록사머, 폴리(오르토)에스테르, 폴리(부티르산), 폴리(발레르산), 폴리(락티드-코-카프로락톤), 및 트리메틸렌 카보네이트, 폴리비닐피롤리돈을 포함한다.

[0226] 일부 경우에서, 안과용 작용제(예컨대, 무스카린성 길항제, 예컨대, 아트로핀 또는 아트로핀 술페이트)는 MPP 제제 중에 조성물 중량 기준으로 약 0.001 중량% 내지 약 0.05 중량%, 약 0.005% 내지 약 0.050%, 약 0.010% 내지 약 0.050%, 약 0.015% 내지 약 0.050%, 약 0.020% 내지 약 0.050%, 약 0.025% 내지 약 0.050%, 약 0.030% 내지 약 0.050%, 약 0.035% 내지 약 0.050%, 약 0.040% 내지 약 0.050%, 또는 약 0.045% 내지 약 0.050%의 안과용 작용제, 또는 그의 약학적으로 허용되는 프로드럭 또는 염의 농도로 존재한다. 일부 경우에서, 추가 작용제, 예컨대, 완충제, pH 조절제, 및/또는 보존제가 MPP 제제로 제제화된다.

[0227] 일부 경우에서, 안과용 작용제-MPP 조성물은 임의의 적합한 방법을 사용하여 제제화된다. 일부 실시양태에서, 밀링 공정을 사용하여 고체 물질의 크기를 축소시켜 크기 범위가 마이크로미터에서부터 나노미터에 이르는 입자를 형성한다. 일부 경우에서, 건식 및 습식 밀링 공정, 예컨대, 제트 밀링, 극저온 밀링, 볼 밀링, 매질 밀링, 및 균질화가 공지되어 있고, 이는 본원에 기술된 방법에서 사용된다. 일반적으로, 습식 밀링 공정에서, 나노입자로서 사용하고자 하는 물질의 현탁액을 부형제 존재하에 또는 부형제 없이 밀링 매체와 함께 혼합하여 입자 크기를 축소시킨다. 건식 밀링은 나노입자로서 사용하고자 하는 물질을 부형제 존재하에 또는 부형제 없이 밀링 매체와 함께 혼합하여 입자 크기를 축소시키는 공정이다. 극저온 밀링 공정에서, 나노입자로서 사용하고자 하는 물질의 현탁액을 부형제 존재하에 또는 부형제 없이 냉각된 온도하에서 밀링 매체와 함께 혼합한다.

[0228] 일부 실시양태에서, 밀링하는 데 임의의 적합한 그라인딩 매체가 사용된다. 일부 실시양태에서, 세라믹 및/또는 중합체성 물질 및/또는 금속이 사용된다. 적합한 물질의 예로는 산화지르코늄, 탄화규소, 산화규소, 질화규소, 지르코늄 실리케이트, 산화이트륨, 유기, 알루미늄, 알파-알루미늄, 산화알루미늄, 폴리스티렌, 폴리(메틸 메타크릴레이트), 티타늄, 강철을 포함한다. 일부 경우에서, 그라인딩 매체는 임의의 적합한 크기를 가진다. 예를 들어, 그라인딩 매체의 평균 직경은 약 0.1 mm 이상, 약 0.2 mm 이상, 약 0.5 mm 이상, 약 0.8 mm 이상, 약 1 mm 이상, 약 2 mm 이상, 또는 약 5 mm 이상이다. 일부 경우에서, 그라인딩 매체의 평균 직경은 약 5 mm 이하, 약 2 mm 이하, 약 1 mm 이하, 약 0.8 mm 이하, 또는 약 0.5 mm 이하, 또는 약 0.2 mm 이하이다. 상기 언급된 범위의 조합도 가능하다(예컨대, 평균 직경 약 0.5 mm 이상 내지 약 1 mm 이하). 다른 범위도 또한 가능하다.

[0229] 일부 실시양태에서, 임의의 적합한 용매가 밀링에 사용된다. 일부 경우에서, 용매 선택은 인자, 다른 인자들 중에서도 예컨대, 밀링되는 고체 물질(예컨대, 무스카린성 길항제, 예컨대, 아트로핀), 사용되는 특정 유형의 안정제/점액 투과제(예컨대, 입자를 점액 투과성으로 만다는 것), 사용되는 그라인딩 물질에 의존한다. 일부 경우에서, 적합한 용매는 고체 물질 또는 그라인딩 물질은 실질적으로 용해시키지 않지만, 안정제/점액 투과제는 적합한 정도로 용해시키는 것이다. 용매의 비제한적인 예로 물, 완충처리된 용액, 다른 수용액, 알콜(예컨대, 에탄올, 메탄올, 부탄올), 및 임의적으로 다른 성분, 예컨대, 약학 부형제, 중합체, 약학 작용제, 염, 보존제, 점도 조절제, 장성 조절제, 맛 차폐제, 항산화제, pH 조절제, 및 다른 약학 부형제를 포함하나, 이에 제한되지 않는다. 다른 실시양태에서, 유기 용매가 사용된다. 일부 경우에서, 약학 작용제(예컨대, 무스카린성 길항제, 예컨대, 아트로핀)는 상기 용매 또는 다른 용매 중에서 임의의 적합한 용해도, 예컨대, 수용해도에 대해 또는 코팅 용액 중의 용해도에 대해 상기 기술된 범위 중 하나 이상의 용해도를 가진다.

- [0230] 일부 경우에서, MPP는 W02013/166385에 기술되어 있는 것과 같은 MPP이다. 일부 경우에서, MPP는 문헌[Lai *et al.*, "Rapid transport of large polymeric nanoparticles in fresh undiluted human mucus," *PNAS* 104(5):1482-1487 (2007)]에 기술되어 있는 것과 같은 MPP이다. 일부 경우에서, 안과용 작용제-MPP 조성물은 W02013/166385에 기술되어 있는 방법을 사용하여 제제화된다. 일부 경우에서, 안과용 작용제-MPP 조성물은 문헌[Lai *et al.*, "Rapid transport of large polymeric nanoparticles in fresh undiluted human mucus," *PNAS* 104(5):1482-1487 (2007)]에 기술되어 있는 방법을 사용하여 제제화된다. 일부 경우에서, 안과용 작용제는 무스카린성 길항제, 예컨대, 아트로핀 또는 아트로핀 술페이트이다.
- [0231] **안과용 겔 무스카린성 길항제 조성물**
- [0232] 겔은 다양한 방식으로 정의되어 왔다. 예를 들어, 미국 약전에서 겔이란 작은 무기 입자로 구성된 현탁액 또는 액체가 투과될 수 있는 큰 유기 분자로 이루어진 반고체 시스템으로서 정의한다. 겔은 단일 상 또는 2상 시스템을 포함한다. 단일 상 겔은 분산되어 있는 거대분자와 액체 사이에 뚜렷한 경계가 존재하지 않는 방식으로 액체 전역에 걸쳐 균일하게 분포되어 있는 유기 거대분자로 이루어진다. 일바 단일 상 겔은 합성 거대분자(예컨대, 카보머)로부터, 또는 천연 검(예컨대, 트라가칸트)로부터 제조된다. 일부 실시양태에서, 단일 상 겔은 일반적으로 수성이지만, 이는 또한 알콜 및 오일을 사용하여 제조될 것이다. 2상 겔은 작은 단독 입자의 네트워크로 이루어진다.
- [0233] 일부 실시양태에서, 겔은 또한 소수성 또는 친수성으로 분류된다. 특정 실시양태에서, 소수성 겔의 비제한적인 겔의 베이스로는 콜로이드성 실리카, 또는 알루미늄 또는 아연 비누로 겔화된 폴리에틸렌 또는 지방 오일을 포함하는 액체 파라핀을 포함한다. 이에 반해, 친수성 겔의 비제한적인 겔의 베이스로는 적합한 겔화제(예컨대, 트라가칸트, 전분, 셀룰로스 유도체, 카복시비닐중합체, 및 마그네슘-알루미늄 실리케이트)로 겔화된 물, 글리세롤, 또는 프로필렌 글리콜을 포함한다. 특정 실시양태에서, 본원에 개시된 조성물의 리올로지는 슈도 플라스틱, 플라스틱, 요변성, 또는 팽창성이다.
- [0234] 일부 실시양태에서, 안과용 조성물은 안과용 겔이고, 여기서, 안과적으로 허용되는 담체로는 물 및 1종 이상의 점도 증진제를 포함한다. 일부 실시양태에서, 점도 증진제는 셀룰로스계 중합체, 폴리옥시에틸렌-폴리옥시프로필렌 트리블록 공중합체, 텍스트란계 중합체, 폴리비닐 알콜, 텍스트린, 폴리비닐피롤리돈, 폴리알킬렌 글리콜, 키토산, 콜라겐, 젤라틴, 히알루론산, 또는 그의 조합으로부터 선택된다.
- [0235] 일부 실시양태에서, 본원에 기술된 안과용 겔 조성물은 (예컨대, 실온에서) 국소적으로 투여되기 이전에 겔화된 상태의 반고체 또는 고체인 것이다. 예를 들어, 상기 겔에 적합한 점도 증진제로는 단지 예로서, 겔화제 및 현탁화제를 포함한다. 한 실시양태에서, 점도가 증진된 제제는 완충제를 포함하지 않는다. 다른 실시양태에서, 점도가 증진된 제제는 약학적으로 허용되는 완충제를 포함한다. 필요할 경우, 장성 조절을 위해 염화나트륨 또는 다른 장성 작용제가 임의적으로 사용된다.
- [0236] 단지 예로서, 안과적으로 허용되는 점도 작용제로는 하이드록시프로필 메틸셀룰로스, 하이드록시에틸 셀룰로스, 폴리비닐피롤리돈, 카복시메틸 셀룰로스, 폴리비닐 알콜, 나트륨 콘드로이틴 술페이트, 나트륨 하이알루로네이트를 포함한다. 표적화된 안구 부위와 화합성인 다른 점도 증진제로는 아카시아(아라비아 검), 아가, 알루미늄 마그네슘 실리케이트, 나트륨 알기네이트, 나트륨 스테아레이트, 블래더랙(bladderwrack), 벤토나이트, 카보머, 카라기닌, 카보폴(Carbopol), 크산탄, 셀룰로스, 미정질 셀룰로스(MCC), 세라토니아, 키틴, 카복시메틸화된 키토산, 콘드루스, 텍스트로스, 푸르셀란, 젤라틴, 가티 검(Ghatti 검), 구아 검, 핵토라이트, 락토스, 수크로스, 말토덱스트린, 만니톨, 소르비톨, 허니, 옥수수 전분, 밀 전분, 쌀 전분, 감자 전분, 젤라틴, 스테르쿨리아 검, 크산탄 검, 트라가칸트 검, 에틸 셀룰로스, 에틸하이드록시에틸 셀룰로스, 에틸메틸 셀룰로스, 메틸 셀룰로스, 하이드록시에틸 셀룰로스, 하이드록시에틸메틸 셀룰로스, 하이드록시프로필 셀룰로스, 폴리(하이드록시에틸 메타크릴레이트), 옥시폴리젤라틴, 펙틴, 폴리젤린, 포비돈, 프로필렌 카보네이트, 메틸 비닐 에테르/말산 무수물 공중합체(PVM/MA), 폴리(메톡시에틸 메타크릴레이트), 폴리(메톡시에톡시에틸 메타크릴레이트), 하이드록시프로필 셀룰로스, 하이드록시프로필메틸-셀룰로스(HPMC), 나트륨 카복시메틸-셀룰로스(CMC), 이산화규소, 폴리비닐피롤리돈(PVP: 포비돈), 스피렌다(Splenda)®(덱스트로스, 말토덱스트린 및 수크랄로스) 또는 그의 조합을 포함하나, 이에 제한되지 않는다. 구체적인 실시양태에서, 점도 증진 부형제는 MCC 및 CMC의 조합이다. 또다른 실시양태에서, 점도 증진제는 카복시메틸화된 키토산, 또는 키틴, 및 알기네이트의 조합이다. 키틴 및 알기네이트와 본원에 개시된 안과용 작용제의 조합이 안과용 작용제의 제제로부터의 확산을 제한하면서, 방출 조절형 제제로서의 역할을 한다. 또한, 카복시메틸화된 키토산 및 알기네이트의 조합은 임의적으로, 눈에서 안과용 작용제의 투과성을 증가시키는 데 도움을 주기 위해 사용된다.



- [0237] 일부 실시양태는 약 0.1 mM 내지 약 100 mM의 안과용 작용제, 약학적으로 허용되는 점도 작용제, 및 주사용수를 포함하는 점도가 증진된 제제로서, 여기서, 물 중 점도 작용제의 농도는 최종 점도가 약 100 내지 약 100,000 cP인, 점도가 증진된 제제를 제공하는 데 충분한 농도이다. 특정 실시양태에서, 겔의 점도는 약 100 내지 약 50,000 cP, 약 100 cP 내지 약 1,000 cP, 약 500 cP 내지 약 1500 cP, 약 1,000 cP 내지 약 3,000 cP, 약 2,000 cP 내지 약 8,000 cP, 약 4,000 cP 내지 약 50,000 cP, 약 10,000 cP 내지 약 500,000 cP, 약 15,000 cP 내지 약 1,000,000 cP 범위이다. 다른 실시양태에서, 더욱더 점도가 큰 매질이 바람직한 경우, 생체적합성 겔은 약 35 중량% 이상, 약 45 중량% 이상, 약 55 중량% 이상, 약 65 중량% 이상, 약 70 중량% 이상, 약 75 중량% 이상, 또는 심지어 약 80 중량% 이상의 안과용 작용제를 포함한다. 고도로 농축된 샘플에서, 점도가 증진된, 생체적합성 제제는 적어도 약 25 중량%, 적어도 약 35 중량%, 적어도 약 45 중량%, 적어도 약 55 중량%, 적어도 약 65 중량%, 적어도 약 75 중량%, 적어도 약 85 중량%, 적어도 약 90 중량% 또는 적어도 95 중량% 또는 그 초과량의 안과용 작용제를 포함한다.
- [0238] 한 실시양태에서, 약학적으로 허용되는, 점도가 증진된 안과적으로 허용되는 제제는 1종 이상의 안과용 작용제 및 1종 이상의 겔화제를 포함한다. 겔 제제 제조에서 사용하기 적합한 겔화제로는 셀룰로스, 셀룰로스 유도체, 셀룰로스 에테르(예컨대, 카복시메틸셀룰로스, 에틸셀룰로스, 하이드록시에틸셀룰로스, 하이드록시메틸셀룰로스, 하이드록시프로필메틸셀룰로스, 하이드록시프로필셀룰로스, 메틸셀룰로스), 구아 검, 크산탄 검, 로커스트 콩 검, 알기네이트(예컨대, 알긴산), 실리케이트, 전분, 트라가칸트, 카복시비닐 중합체, 카라기닌, 파라핀, 바셀린 및 그의 임의 조합 또는 혼합물을 포함하나, 이에 제한되지 않는다. 일부 다른 실시양태에서, 하이드록시프로필메틸셀룰로스(메토셀(Methocel)®)이 겔화제로서 사용된다. 특정 실시양태에서, 본원에 기술된 점도 증진제는 또한 본원에 제시된 겔 제제에 대한 겔화제로서 사용된다.
- [0239] 일부 실시양태에서, 본원에 기술된 안과용 겔 조성물은 동소 겔 제제이다. 일부 경우에서, 동소 겔 형성은 안구 생체이용성, 각막 점막 부착, 리소좀 상호작용 및 이온성 겔화를 개선시키는 안과용 조성물의, 연장된 각막 앞상주 시간, 개선된 각막 흡수, 열적 겔화, 또는 그의 조합에 기초한다. 일부 경우에서, 동소 겔 제제는 pH, 온도, 이온, UV, 또는 용매 교환에 의해 활성화된다.
- [0240] 일부 경우에서, 안과용 겔 조성물은 무스카린성 길항제 및 하나 이상의 겔화제를 포함한다. 일부 경우에서, 겔화제로는 폴록사머(예컨대, 폴록사머 407), 테트로닉스, 에틸(하이드록시에틸)셀룰로스, 셀룰로스 아세테이트 프탈레이트(CAP), 카보폴(예컨대, 카보폴 1342P NF, 카보폴 980 NF), 알기네이트(예컨대, 저급 아세틸 젤란 검(젤라이트(Gelrite)®)), 젤란, 히알루론산, 플루로닉스(예컨대, 플루로닉(Pluronic) F-127), 키토산, 폴리비닐알콜(PVA), 폴리비닐피롤리돈(PVP), 텍스트란, 하이드록시 프로필 메틸 셀룰로스(HPMC), 하이드록시에틸셀룰로스(HEC), 메틸셀룰로스(MC), 티올화된 크실로글루칸, 폴리메타크릴산(PMMA), 폴리에틸렌 글리콜(PEG), 슈도라텍스, 크실로글루칸, 또는 그의 조합을 포함하나, 이에 제한되지 않는다.
- [0241] 일부 경우에서, 동소 겔 형성은 투과 증진제를 추가로 포함한다. 일부 경우에서, 투과 증진제로는 계면활성제(예컨대, 비이온성 계면활성제), 벤즈알코늄 클로라이드, EDTA, 계면 활성 헥테로글리코시드, 칼슘 킬레이터, 하이드록실 프로필 베타 사이클로덱스트린(HP 베타 CD), 담즙산염 등을 포함한다.
- [0242] 일부 실시양태에서, 다른 겔 제제도 사용되는 특정 안과용 작용제, 다른 약학 작용제 또는 부형제/첨가제에 따라 유용하고, 따라서, 이는 본 개시내용의 범주 내에 포함되는 것으로 간주된다. 예를 들어, 다른 상업적으로 이용가능한 글리세린기반 겔, 글리세린 유도된 화합물, 컨주게이트된, 또는 가교결합된 겔, 매트릭스, 하이드로겔, 및 중합체 뿐만 아니라, 젤라틴 및 그의 유도체, 알기네이트, 및 알기네이트 기반 겔, 및 심지어 각종 천연 및 합성 하이드로겔 및 하이드로겔 유도된 화합물 모두 본원에 기술된 안과용 작용제 제제에서 유용할 것으로 예상된다. 일부 실시양태에서, 안과적으로 허용되는 겔로는 알기네이트 하이드로겔 SAF®-겔(콘바텍(ConvaTec: 미국 뉴저지주 프린스턴)), 듀오덤® 하이드로액티브 겔(Duoderm® Hydroactive Gel)(콘바텍), Nu-겔®(존슨 & 존슨 메디칼(Johnson & Johnson Medical: 미국 텍사스주 알링턴)); 카라신®(V) 아세만난 하이드로겔(Carrasyn®(V) Acemannan Hydrogel)(캐링턴 라보라토리즈, 인크.(Carrington Laboratories, Inc.: 미국 텍사스주 어빙)); 글리세린 겔 엘타® 하이드로겔(Elta® Hydrogel)(스위스-아메리칸 프로덕츠, 인크.(Swiss-American Products, Inc.: 미국 텍사스주 달라스)) 및 K-Y® 스테릴(K-Y® Sterile)(존슨 & 존슨)을 포함하나, 이에 제한되지 않는다. 추가 실시양태에서, 생체분해성 생체적합성 겔 또한 본원에 개시 및 기술된 안과적으로 허용되는 제제 중에 존재하는 화합물을 나타낸다.
- [0243] 일부 실시양태에서, 점도 증진제는 셀룰로스 검, 알킬셀룰로스, 하이드록실-알킬 셀룰로스, 하이드록실-알킬 알킬셀룰로스, 카복시-알킬 셀룰로스, 또는 그의 조합으로부터 선택되는 셀룰로스가 중합체이다. 일부 실시양태에

서, 점도 증진제는 하이드록실-알킬 알킬셀룰로스이다. 일부 실시양태에서, 점도 증진제는 하이드록시프로필 메틸셀룰로스이다.

[0244] 특정 실시양태에서, 점도가 증진된 제제는 실온과 체온(중증 고열, 예컨대, 최대 약 42℃의 열이 나는 개체 포함) 사이에서의 상 전이를 특징으로 한다. 일부 실시양태에서, 상 전이는 체온보다 1℃ 낮은 온도, 체온보다 2℃ 낮은 온도, 체온보다 3℃ 낮은 온도, 체온보다 4℃ 낮은 온도, 체온보다 6℃ 낮은 온도, 체온보다 8℃ 낮은 온도, 또는 체온보다 10℃ 낮은 온도에서 이루어진다. 일부 실시양태에서, 상 전이는 체온보다 약 15℃ 낮은 온도, 체온보다 약 20℃ 낮은 온도, 또는 체온보다 약 25℃ 낮은 온도에서 이루어진다. 구체적인 실시양태에서, 본원에 기술된 제제의 겔화 온도(T<sub>겔</sub>)는 약 20℃, 약 25℃, 또는 약 30℃이다. 특정 실시양태에서, 본원에 기술된 제제의 겔화 온도(T<sub>겔</sub>)는 약 35℃, 또는 약 40℃이다. 건강한 개체, 또는 건강하지 않은 개체(열(최대 ~42℃)이 나는 개체 포함)의 체온도 체온 정의에 포함된다. 일부 실시양태에서, 본원에 기술된 약학 조성물은 대략 실온에서 액체이고, 실온에서 또는 대략 실온에서 투여된다.

[0245] 공중합체 폴리옥시프로필렌 및 폴리옥시에틸렌(예컨대, 폴리옥시프로필렌-폴리옥시에틸렌-폴리옥시프로필렌 트리블록 공중합체)은 수성 액체 내로 혼입되었을 때, 열경화성 겔을 형성한다. 이들 중합체는 체온에 가까운 온도에서는 액체 상태에서 겔 상태로 변화시킬 수 있는 능력이 있으며, 이로써, 유용한 제제는 표적화된 안구 부위에 적용될 수 있다. 액체 상태에서 겔 상태로의 상 전이는 중합체 농도 및 액체 중의 성분에 의존한다.

[0246] 일부 실시양태에서, 본원에 기술된 임의 제제 중의 열경화성 중합체의 양은 제제 총 중량의 약 10%, 약 15%, 약 20%, 약 25%, 약 30%, 약 35% 또는 약 40%이다. 일부 실시양태에서, 본원에 기술된 임의 제제 중의 열경화성 중합체의 양은 제제 총 중량의 약 10%, 약 11%, 약 12%, 약 13%, 약 14%, 약 15%, 약 16%, 약 17%, 약 18%, 약 19%, 약 20%, 약 21%, 약 22%, 약 23%, 약 24% 또는 약 25%이다. 일부 실시양태에서, 본원에 기술된 임의 제제 중의 열경화성 중합체(예컨대, 폴록사머 407)의 양은 제제 총 중량의 약 7.5%이다. 일부 실시양태에서, 본원에 기술된 임의 제제 중의 열경화성 중합체(예컨대, 폴록사머 407)의 양은 제제 총 중량의 약 10%이다. 일부 실시양태에서, 본원에 기술된 임의 제제 중의 열경화성 중합체(예컨대, 폴록사머 407)의 양은 제제 총 중량의 약 11%이다. 일부 실시양태에서, 본원에 기술된 임의 제제 중의 열경화성 중합체(예컨대, 폴록사머 407)의 양은 제제 총 중량의 약 12%이다. 일부 실시양태에서, 본원에 기술된 임의 제제 중의 열경화성 중합체(예컨대, 폴록사머 407)의 양은 제제 총 중량의 약 13%이다. 일부 실시양태에서, 본원에 기술된 임의 제제 중의 열경화성 중합체(예컨대, 폴록사머 407)의 양은 제제 총 중량의 약 14%이다. 일부 실시양태에서, 본원에 기술된 임의 제제 중의 열경화성 중합체(예컨대, 폴록사머 407)의 양은 제제 총 중량의 약 15%이다. 일부 실시양태에서, 본원에 기술된 임의 제제 중의 열경화성 중합체(예컨대, 폴록사머 407)의 양은 제제 총 중량의 약 16%이다. 일부 실시양태에서, 본원에 기술된 임의 제제 중의 열경화성 중합체(예컨대, 폴록사머 407)의 양은 제제 총 중량의 약 17%이다. 일부 실시양태에서, 본원에 기술된 임의 제제 중의 열경화성 중합체(예컨대, 폴록사머 407)의 양은 제제 총 중량의 약 18%이다. 일부 실시양태에서, 본원에 기술된 임의 제제 중의 열경화성 중합체(예컨대, 폴록사머 407)의 양은 제제 총 중량의 약 19%이다. 일부 실시양태에서, 본원에 기술된 임의 제제 중의 열경화성 중합체(예컨대, 폴록사머 407)의 양은 제제 총 중량의 약 20%이다. 일부 실시양태에서, 본원에 기술된 임의 제제 중의 열경화성 중합체(예컨대, 폴록사머 407)의 양은 제제 총 중량의 약 21%이다. 일부 실시양태에서, 본원에 기술된 임의 제제 중의 열경화성 중합체(예컨대, 폴록사머 407)의 양은 제제 총 중량의 약 23%이다. 일부 실시양태에서, 본원에 기술된 임의 제제 중의 열경화성 중합체(예컨대, 폴록사머 407)의 양은 제제 총 중량의 약 25%이다. 일부 실시양태에서, 본원에 기술된 임의 제제 중의 열경화성 중합체(예컨대, 폴록사머 407)의 양은 제제 총 중량의 약 1%, 약 5%, 약 10%, 또는 약 15%이다. 일부 실시양태에서, 본원에 기술된 임의 제제 중의 열경화성 중합체(예컨대, 폴록사머 407)의 양은 제제 총 중량의 약 0.5%, 약 1%, 약 1.5%, 약 2%, 약 2.5%, 약 3%, 약 3.5%, 약 4%, 약 4.5%, 또는 약 5%이다.

[0247] 대안적 실시양태에서, 써모겔은 PEG-PLGA-PEG 트리블록 공중합체이다(문헌 [Jeong et al., Nature (1997), 388:860-2]; [Jeong et al., J. Control. Release (2,000), 63:155-63]; [Jeong et al., Adv. Drug Delivery Rev. (2002), 54:37-51]). 중합체는 약 5% w/w 내지 약 40% w/w인 농도에 걸쳐 졸-겔 거동을 보인다. 원하는 특성에 따라, PLGA 공중합체 중 락티드/글리콜리드 몰비는 약 1:1 내지 약 20:1 범위이다. 생성된 공중합체는 물 중에서 가용성이고, 실온에서 자유 유동성 액체를 형성하지만, 체온에서는 하이드로겔을 형성한다. 상업적으로 이용가능한 PEG-PLGA-PEG 트리블록 공중합체는 베링거 인겔하임(Boehringer Ingelheim)에 의해 제조된 RESOMER RGP t50106이다. 상기 물질은 50:50 폴리(DL-락티드-코-글리콜리드)의 PLGA 공중합체로 구성되고, 10% w/w의 PEG이고, 분자량은 약 6,000이다.

[0248] 추가의 생체분해성 열가소성 폴리에스테르로는 아트리겔(AtriGel)®(아트릭스 라보라토리즈, 인크.(Atrix

Laboratories, Inc.) 제공), 및/또는 예컨대, 미국 특허 번호 5,324,519; 4,938,763; 5,702,716; 5,744,153; 및 5,990,194에 개시되어 있는 것(여기서, 적합한 생체분해성 열가소성 폴리에스테르는 열가소성 중합체로서 개시되어 있다)을 포함한다. 적합한 생체분해성 열가소성 폴리에스테르의 예로는 폴리락티드, 폴리글리콜리드, 폴리카프로락톤, 그의 공중합체, 그의 삼량체, 및 그의 임의 조합을 포함한다. 상기 일부 실시양태에서, 적합한 생체분해성 열가소성 폴리에스테르는 폴리락티드, 폴리글리콜리드, 그의 공중합체, 그의 삼량체, 또는 그의 조합이다. 한 실시양태에서, 생체분해성 열가소성 폴리에스테르는 카복시 말단기를 가진 50/50 폴리(DL-락티드-코-글리콜리드)이고; 이는 조성물의 약 30 wt.% 내지 약 40 wt.%로 존재하고; 평균 분자량은 약 23,000 내지 약 45,000이다. 대안적으로, 또다른 실시양태에서, 생체분해성 열가소성 폴리에스테르는 카복시 말단기가 없는 75/25 폴리(DL-락티드-코-글리콜리드)이고; 이는 조성물의 약 40 wt.% 내지 약 50 wt.%로 존재하고; 평균 분자량은 약 15,000 내지 약 24,000이다. 추가의 또는 대안적 실시양태에서, 폴리(DL-락티드-코-글리콜리드)의 말단기는 중합화 방법에 의존하여 하이드록실, 카복실, 또는 에스테르이다. 락트산 또는 글리콜산의 중축합을 통해 말단 하이드록실 기 및 카복실 기를 가지는 중합체를 수득할 수 있다. 물, 락트산, 또는 글리콜산과의 사이클릭 락티드 또는 글리콜리드 단량체의 고리-개방 중합화를 통해 같은 말단기를 가지는 중합체를 수득할 수 있다. 그러나, 단일작용성 알콜, 예컨대, 메탄올, 에탄올, 또는 1-도데카놀과의 사이클릭 단량체의 고리-개방을 통해 1개의 하이드록실 기 및 1개의 에스테르 말단기를 가지는 중합체를 수득할 수 있다. 디올, 예컨대, 1,6-헥산디올 또는 폴리에틸렌 글리콜과의 사이클릭 단량체의 고리-개방 중합화를 통해 오직 하이드록실 말단기만을 가지는 중합체를 수득할 수 있다.

[0249] 열경화성 겔의 중합체 시스템은 감온하에서 더욱 완전하게 용해되기 때문에, 가용화 방법은 필요한 양의 중합체를 감온하에서 사용되는 양의 물에 첨가하는 것을 포함한다. 일반적으로, 진탕시켜 중합체를 습윤화시킨 후, 혼합물에 마개를 덮고, 중합체를 용해시키기 위해 약 0-10℃의 항온 용기에 또는 냉각 챔버에 배치한다. 혼합물을 교반 또는 진탕시켜 열경화성 겔 중합체를 더욱 빠르게 용해시킨다. 이어서, 안과용 작용제 및 각종 첨가제, 예컨대, 완충제, 염, 및 보존제를 첨가하고, 용해시킨다. 일부 경우에서, 수 불용성일 경우, 약학적 작용제는 현탁된다. 적절한 완충제를 첨가하여 pH를 조절한다.

#### [0250] 안과용 연고 무스카린성 길항제 조성물

[0251] 연고는 피부 또는 점막에 외용 용도로 의도되는, 균질한 점성을 띠는 반고체 제제, 가장 일반적으로는 고점도의 유지성 진한 오일(예컨대, 오일 80% - 물 20%)이다. 연고는 그가 함유하는 물의 최대량을 정의하는 수수(water number)를 가진다. 이는 연화제로서, 또는 보호, 치료 또는 예방 목적으로 피부에 활성 성분을 도포하기 위해 사용되며, 폐색 정도가 요구된다. 연고는 다양한 신체 표면 상에 국소적으로 사용된다. 이는 피부 및 눈 점막(눈 연고), 음문, 항문 및 코를 포함한다.

[0252] 연고의 비히클은 연고 베이스로서 알려져 있다. 베이스 선택은 연고가 사용되는 임상적 적응증에 의존한다. 상이한 유형의 연고 베이스로는 탄화수소 베이스, 예컨대, 경질 파라핀, 연질 파라핀, 미정질 왁스 및 세레신; 흡착 베이스, 예컨대, 양모지, 밀랍; 수용성 베이스, 예컨대, 마크로콜 200, 300, 400; 유화 베이스, 예컨대, 유화 왁스, 세트리미드; 식물성 오일, 예컨대, 올리브 오일, 코코넛 오일, 참깨 오일, 아몬드 오일 및 땅콩 오일을 포함한다.

[0253] 연고는 피부 분비물과 비혼성, 혼성, 또는 유화가능한 제제를 제공하기 위해 소수성, 친수성, 또는 수-유화 베이스를 이용하여 제제화된다. 일부 실시양태에서, 이는 또한 탄화수소(지방), 흡착, 수-제거가능한, 또는 수용성 베이스로부터 유도된다. 활성제는 베이스에 분산되고, 추후, 표적 부위(예컨대, 막, 피부 등) 내로의 약물 투과 이후에 분할된다.

[0254] 본 개시내용은 장애 또는 질환을 효과적으로 치료하는 데 충분한 용량 대 용량의 균일성을 가진 저농도의 약물을 연고 내로 혼입시키는 것이 때때로 어렵다는 것을 알고 있다. 일부 실시양태에서, 폴리(에틸렌-글리콜), 폴리에톡실화된 피마자유(크레모포르®EL), 12 내지 20개의 탄소 원자를 가지는 알콜, 또는 상기 성분 중 2종 이상으로 이루어진 혼합물이, 연고 베이스, 특히, 실질적으로 유지성 및 탄화수소 성분을 포함하는 연고 베이스 중에 유효량의 안과용 약물, 특히, 아스코마이신 및 스타우로스포르린 유도체를 분산 및/또는 용해시키는 데 효과적인 부형제이고, 생성된 연고는 피부에 의해 및 안구 조직에 의해 탁월한 내성을 가진다.

[0255] 본 개시내용은, 본원에 기술된 연고 조성물이 안구 표면에, 특히 환자의 공막에 국소적으로 투여되었을 때, 상기 조성물 중에 혼입된 안과용 약물, 예컨대, 무스카린성 길항제(예컨대, 아트로핀 또는 그의 약학적으로 허용되는 염)가 상기 환자에서 맥락막 및/또는 망막을 표적화한다는 것을 추가로 알고 있다. 일부 실시양태에서, 안과용 연고 조성물은 안과용 약물, 연고 베이스, 및 폴리(에틸렌-글리콜), 폴리에톡실화된 피마자유, 12 내지 20

개의 탄소 원자를 가지는 알콜, 및 상기 성분 중 2종 이상으로 이루어진 혼합물로부터 선택되는, 연고 베이스 중에 상기 약물을 분산 및/또는 용해시키기 위한 작용제를 포함한다.

- [0256] 일부 실시양태에서, 연고 베이스로는 안과적으로 허용되는 오일 및 지방 베이스, 예컨대, 천연 왁스, 예컨대, 백납 및 황랍, 카르나우바 왁스, 양모납(양모지), 정제된 라놀린, 무수 라놀린; 석유 왁스, 예컨대, 경질 파라핀, 미정질 왁스; 탄화수소, 예컨대, 액체 파라핀, 백색 및 황색 연질 파라핀, 백색 바셀린, 황색 바셀린; 또는 그의 조합을 포함한다.
- [0257] 상기 언급된 오일 및 지방 베이스는 예를 들어, 문헌[British Pharmacopoeia, Edition 2001], 또는 [European Pharmacopoeia, 3rd Edition]에 더욱 상세하게 기술되어 있다.
- [0258] 일부 실시양태에서, 연고 베이스는 조성물 총 중량 기준으로 약 50 내지 약 95, 바람직하게, 70 내지 90중량%인 양으로 존재한다.
- [0259] 바람직한 연고 베이스는 하나 이상의 천연 왁스, 예컨대, 상기 명시된 것, 바람직하게, 양모납(양모지) 중 하나 이상의 것, 및 하나 이상의 탄화수소, 예컨대, 상기 명시된 것, 바람직하게, 연질 파라핀 또는 바셀린, 더욱 바람직하게, 액체 파라핀과 조합된 것의 조합을 포함한다.
- [0260] 상기 언급된 연고 베이스의 특별한 실시양태는 예컨대, 5 내지 17 중량부의 양모지, 및 50 내지 65 중량부의 백색 바셀린 뿐만 아니라, 20 내지 30 중량부의 액체 파라핀을 포함한다.
- [0261] 일부 실시양태에서, 연고 베이스 중에 안과용 약물을 분산 및/또는 용해시키기 위한 작용제는 폴리(에틸렌-글리콜), 폴리에톡실화된 피마자유, 12 내지 20개의 탄소 원자를 가지는 알콜, 및 상기 성분 중 2종 이상으로 이루어진 혼합물로부터 선택된다. 상기 작용제는 바람직하게 전체 반고체 안과용 조성물의 1 내지 20중량%, 더욱 바람직하게, 1 내지 10중량%인 양으로 사용된다.
- [0262] 12 내지 20개의 탄소 원자를 가지는 알콜로는 특히 스테아릴 알콜( $C_{18}H_{37}OH$ ), 세틸 알콜( $C_{16}H_{33}OH$ ) 및 그의 혼합물을 포함한다. 실질적으로 스테아릴 및 세틸 알콜로 이루어진, 및 바람직하게, 40 중량% 이상의 스테아릴 알콜을 포함하고, 스테아릴 알콜 및 세틸 알콜의 총합이 90 중량% 이상에 이르는 고체 알콜의 혼합물인, 소위 세트스테아릴 알콜이라 하는 것, 및 80 중량% 이상의 세틸스테아릴 알콜 및 유화제, 특히, 나트륨 세트스테아릴 술페이트 및/또는 나트륨 라우릴 술페이트, 바람직하게, 7 중량% 이상인 양의 유화제를 포함하는 조성물이 바람직하다.
- [0263] 폴리에톡실화된 피마자유는 천연 또는 수소화된 피마자유 및 에틸렌 글리콜의 반응 생성물이다. 일부 경우에서, 상기 생성물은 공지된 방식으로, 예컨대, 예를 들어, 독일 공개 출원(German Auslegeschriften) 1,182,388 및 1,518,819에 개시된 방법에 따라 천연 또는 수소화된 피마자유 또는 그의 분획과 에틸렌 옥사이드의, 예컨대, 약 1:30 내지 약 1:60 몰비의 반응에 의해, 임의적으로, 생성물로부터 유리 폴리에틸렌 글리콜 성분의 제거에 의해 수득된다. (중기 삼투압 측정법에 의한) 분자량 = 약 1,630, 비누화가 = 약 65-70, 산가 = 약 2, 아이오딘가 = 약 28-32 및 nD 25 = 약 1.471인, 상표명 크레모포르®EL하에 상업적으로 이용가능한 제품이 특히 적합하고, 바람직하다. 예를 들어, 수소화된 피마자유와 에틸렌 옥사이드의 반응 생성물이며, 하기 특징: 산가 = 약 0.3; 비누화가 = 약 47.4; 하이드록시가 = 약 42.5. pH(5%)= 약 4.6; 컬러(Color) APHA= 약 40; m.p.= 약 36.0°C; 빙점 = 약 32.4°C; H<sub>2</sub>O 함량(% , KF)= 약 0.03인 특징을 보이는 닉콜®HCO-60(Nikkol®HCO-60) 또한 본 카테고리에서 사용하는 데 적합하다.
- [0264] 일부 실시양태에서, 폴리(에틸렌-글리콜)이 본 개시내용에 따라 연고 베이스 중에 안과용 약물을 분산 및/또는 용해시키기 위한 작용제로서 사용된다. 적합한 폴리(에틸렌-글리콜)은 전형적으로 일반 화학식  $H-(OCH_2-CH_2)_nOH$ (여기서, 지수 n은 전형적으로 4 내지 230 범위고, 평균 분자량은 약 200 내지 약 10,000 범위이다)의 중합체성 화합물의 혼합물이다. 바람직하게, n은 숫자 약 6 내지 약 22이고, 평균 분자량은 약 300 내지 약 1,000이고, 더욱 바람직하게, n은 약 6 내지 약 13 범위이고, 평균 분자량은 약 300 내지 약 600이고, 가장 바람직하게, n 값은 약 8.5 내지 약 9이고, 상대 분자량은 약 400이다. 적합한 폴리(에틸렌-글리콜)은 쉽게 상업적으로 이용가능한, 예를 들어, 평균 분자량이 약 200, 300, 400, 600, 1,000, 1,500, 2,000, 3,000, 4,000, 6,000, 8,000 및 10,000인 폴리(에틸렌-글리콜)이다.
- [0265] 폴리(에틸렌-글리콜), 특히, 상기 단락에서 기술된 바람직한 유형은 바람직하게, 전체 반고체 안과용 조성물의 1 내지 10 중량%, 더욱 바람직하게, 1 내지 5 중량%인 양으로 사용된다.
- [0266] 본 개시내용에 따른 조성물의 특히 바람직한 실시양태는 폴리(에틸렌-글리콜), 폴리에톡실화된 피마자유 및 바



람직하게, 상기 성분의 혼합물로부터 선택되는 연고 베이스 중에 약물을 분산 및/또는 용해시키기 위한 작용제를 포함한다.

[0267] **겔/연고 점도**

[0268] 일부 실시양태에서, 조성물의 브룩필드 RVDV 점도는 약 20℃에서 약 10,000 내지 약 300,000 cps이고, 전단 속도는  $1s^{-1}$ 이다. 일부 실시양태에서, 조성물의 브룩필드 RVDV 점도는 약 20℃에서 약 15,000 내지 약 200,000 cps이고, 전단 속도는  $1s^{-1}$ 이다. 일부 실시양태에서, 조성물의 브룩필드 RVDV 점도는 약 20℃에서 약 50,000 내지 약 150,000 cps이고, 전단 속도는  $1s^{-1}$ 이다. 일부 실시양태에서, 조성물의 브룩필드 RVDV 점도는 약 20℃에서 약 70,000 내지 약 130,000 cps이고, 전단 속도는  $1s^{-1}$ 이다. 일부 실시양태에서, 조성물의 브룩필드 RVDV 점도는 약 20℃에서 약 90,000 내지 약 110,000 cps이고, 전단 속도는  $1s^{-1}$ 이다.

[0269] 일부 실시양태에서, 안과용 겔 제제는 약 500 내지 1,000,000 센티포아즈, 약 750 내지 1,000,000 센티포아즈; 약 1,000 내지 1,000,000 센티포아즈; 약 1,000 내지 400,000 센티포아즈; 약 2,000 내지 100,000 센티포아즈; 약 3,000 내지 50,000 센티포아즈; 약 4,000 내지 25,000 센티포아즈; 약 5,000 내지 20,000 센티포아즈; 또는 약 6000 내지 15,000 센티포아즈인 점도를 제공하는 데 충분한 점도 증진제를 함유한다. 일부 실시양태에서, 안과용 겔 제제는 약 50,000 내지 1,000,000 센티포아즈인 점도를 제공하는 데 충분한 점도 증진제를 함유한다.

[0270] 일부 실시양태에서, 본원에 기술된 조성물은 체온에서 점도가 낮은 조성물이다. 일부 실시양태에서, 점도가 낮은 조성물은 약 1% 내지 약 10%의 점도 증진제(예컨대, 겔화 성분, 예컨대, 폴리옥시에틸렌-폴리옥시프로필렌 공중합체)를 함유한다. 일부 실시양태에서, 점도가 낮은 조성물은 약 2% 내지 약 10%의 점도 증진제(예컨대, 겔화 성분, 예컨대, 폴리옥시에틸렌-폴리옥시프로필렌 공중합체)를 함유한다. 일부 실시양태에서, 점도가 낮은 조성물은 약 5% 내지 약 10%의 점도 증진제(예컨대, 겔화 성분, 예컨대, 폴리옥시에틸렌-폴리옥시프로필렌 공중합체)를 함유한다. 일부 실시양태에서, 점도가 낮은 조성물은 점도 증진제(예컨대, 겔화 성분, 예컨대, 폴리옥시에틸렌-폴리옥시프로필렌 공중합체)를 실질적으로 함유하지 않는다. 일부 실시양태에서, 본원에 기술된 점도가 낮은 안과용 작용제 조성물은 약 100 cP 내지 약 10,000 cP의 겔보기 점도를 제공한다. 일부 실시양태에서, 본원에 기술된 점도가 낮은 안과용 작용제 조성물은 약 500 cP 내지 약 10,000 cP의 겔보기 점도를 제공한다. 일부 실시양태에서, 본원에 기술된 점도가 낮은 안과용 작용제 조성물은 약 1,000 cP 내지 약 10,000 cP의 겔보기 점도를 제공한다.

[0271] 일부 실시양태에서, 본원에 기술된 조성물은 체온에서 점성 조성물이다. 일부 실시양태에서, 점성 조성물은 약 10% 내지 약 25%의 점도 증진제(예컨대, 겔화 성분, 예컨대, 폴리옥시에틸렌-폴리옥시프로필렌 공중합체)를 함유한다. 일부 실시양태에서, 점성 조성물은 약 14% 내지 약 22%의 점도 증진제(예컨대, 겔화 성분, 예컨대, 폴리옥시에틸렌-폴리옥시프로필렌 공중합체)를 함유한다. 일부 실시양태에서, 점성 조성물은 약 15% 내지 약 21%의 점도 증진제(예컨대, 겔화 성분, 예컨대, 폴리옥시에틸렌-폴리옥시프로필렌 공중합체)를 함유한다. 일부 실시양태에서, 본원에 기술된 점성 안과용 조성물은 약 100,000 cP 내지 약 1,000,000 cP의 겔보기 점도를 제공한다. 일부 실시양태에서, 본원에 기술된 점성 안과용 조성물은 약 150,000 cP 내지 약 500,000 cP의 겔보기 점도를 제공한다. 일부 실시양태에서, 본원에 기술된 점성 안과용 조성물은 약 250,000 cP 내지 약 500,000 cP의 겔보기 점도를 제공한다. 상기 실시양태 중 일부에서, 점성 안과용 조성물은 실온에서 액체이고, 대략 실온과 체온(중증 고열, 예컨대, 최대 약 42℃의 열이 나는 개체 포함) 사이에서 겔이다. 일부 실시양태에서, 점성 안과용 조성물은 본원에 기술된 바와 같은 안과 질환 또는 병태 치료를 위한 단일 요법으로서 투여된다.

[0272] 일부 실시양태에서, 본원에 제시된 겔 제제의 점도는 기술된 임의의 수단에 의해 측정된다. 예를 들어, 일부 실시양태에서, 본원에 기술된 겔 제제의 점도를 계산하는 데 LVDV-II+CP 콘 플레이트 비스코미터(LVDV-II+CP Cone Plate Viscometer) 및 콘 스핀들 CPE-40(Cone Spindle CPE-40)이 사용된다. 다른 실시양태에서, 본원에 기술된 겔 제제의 점도를 계산하는 데 브룩필드(스핀들 및 컵) 점도계가 사용된다. 일부 실시양태에서, 본원에서 언급된 점도 범위는 실온에서 측정된다. 다른 실시양태에서, 본원에서 언급된 점도 범위는 체온(예컨대, 건강한 인간의 평균 체온에서)에서 측정된다.

[0273] **겔/연고 용량 대 용량의 균일성**

[0274] 전형적인 안과용 겔은 눈 점안용 병에 패키징되고, 점안제로서 투여된다. 예를 들어, 안과용 겔의 단일 투여(즉, 단일 용량)는 환자의 눈 안으로 단일 점적, 2회 점적, 3회 이상 점적하는 것을 포함한다. 추가로, 전형적인 안과용 연고는, 그를 통해 연고 스트립의 전달이 이루어지는 분배 노즐이 장착된 튜브 또는 다른 압착가

능한 용기에 패키징된다. 예를 들어, 안과용 연고의 단일 투여(즉, 단일 용량)는 환자의 눈 안으로의 단일 스트립, 또는 다회 스트립을 포함한다. 일부 실시양태에서, 본원에 기술된 안과용 겔의 1회 용량은 점안용 병으로부터 겔 조성물의 1회 점적이다. 일부 실시양태에서, 안과용 연고의 1회 용량은 분배 튜브의 노즐을 통해 분배되는 연고 조성물의 1회 스트립이다.

[0275] 일부 경우에서, 본원에 기술된 것은 용량 대 용량의 균일한 농도를 제공하는 안과용 겔 조성물을 포함한다. 일부 경우에서, 용량 대 용량의 균일한 농도는 한 용량에서 또다른 용량으로의 약물 함량의 유의적인 변화를 나타내지 않는다. 일부 경우에서, 용량 대 용량의 균일한 농도는 한 용량에서 또다른 용량으로의 일관된 약물 함량을 제공한다.

[0276] 일부 경우에서, 본원에 기술된 것은 용량 대 용량의 균일한 농도를 제공하는 안과용 연고 조성물을 포함한다. 일부 경우에서, 용량 대 용량의 균일한 농도는 한 용량에서 또다른 용량으로의 약물 함량의 유의적인 변화를 나타내지 않는다. 일부 경우에서, 용량 대 용량의 균일한 농도는 한 용량에서 또다른 용량으로의 일관된 약물 함량을 제공한다.

[0277] 일부 실시양태에서, 조성물의 용량 대 용량의 안과용 작용제 농도 변화는 50% 미만이다. 일부 실시양태에서, 조성물의 용량 대 용량의 안과용 작용제 농도 변화는 40% 미만이다. 일부 실시양태에서, 조성물의 용량 대 용량의 안과용 작용제 농도 변화는 30% 미만이다. 일부 실시양태에서, 조성물의 용량 대 용량의 안과용 작용제 농도 변화는 20% 미만이다. 일부 실시양태에서, 조성물의 용량 대 용량의 안과용 작용제 농도 변화는 10% 미만이다. 일부 실시양태에서, 조성물의 용량 대 용량의 안과용 작용제 농도 변화는 5% 미만이다.

[0278] 일부 실시양태에서, 용량 대 용량의 안과용 작용제 농도 변화는 10회 연속 용량에 기초한다. 일부 실시양태에서, 용량 대 용량의 안과용 작용제 농도 변화는 8회 연속 용량에 기초한다. 일부 실시양태에서, 용량 대 용량의 안과용 작용제 농도 변화는 5회 연속 용량에 기초한다. 일부 실시양태에서, 용량 대 용량의 안과용 작용제 농도 변화는 3회 연속 용량에 기초한다. 일부 실시양태에서, 용량 대 용량의 안과용 작용제 농도 변화는 2회 연속 용량에 기초한다.

[0279] 비침전형 제제는 약물을 균일하게 분산시키기 위해 진탕시키는 것을 필요로 하지 않아야 한다. "비-진탕" 제제가 잠재적으로는, 환자의 진탕 행위가 약물 용량 변동의 주된 근원이 된다는 단순한 이유에서 진탕을 필요로 하는 제제보다 이롭다. 진탕시켜야 한다는 지시 사항이 라벨 상에 명확하게 표지되어 있음에도 불구하고, 투약 수행 이전에 진탕시켜야 하는 그의 안과용 조성물을 환자들은 자주 진탕시키지 않거나, 또는 진탕시키는 것을 망각하는 것으로 보고되었다. 한편, 심지어 생성물을 진탕시키는 환자도 보통은 진탕시키는 것이 생성물을 균일하게 만드는 데 있어서 강도 및/또는 지속 기간에 적절하지 여부를 결정하지는 못한다. 일부 실시양태에서, 본원에 기술된 안과용 겔 조성물 및 안과용 연고 조성물은 본원에 기술된 용량 대 용량의 균일성을 유지시킨 "비-진탕" 제제이다.

[0280] 용량 대 용량의 균일성을 평가하기 위해, 안과용 수성 조성물, 안과용 겔 조성물, 또는 안과용 연고 조성물을 함유하는 점안용 병 또는 튜브는 시험 시작 전 최소 12시간 동안 똑바로 세워 저장한다. 이들 제품의 권고된 용량을 모의하기 위해, 장기간 동안 또는 병 또는 튜브에 생성물이 남아있지 않을 때까지 미리 결정된 시간 간격으로 미리 결정된 개수의 점적제 또는 스트립을 각 시판용 병 또는 튜브로부터 분배한다. 모든 점적제 및 스트립을 용기 중량이 산정된 유리 바이알에 분배하고, 마개를 덮고, 분석시까지 실온에서 저장하였다. 제시된 점적제 중 무스카린성 길항제, 예컨대, 아트로핀의 농도는 역상 HPLC 방법을 사용하여 측정하였다.

## [0281] 치료 방법

[0282] 본원에서는 근시 발달 정지를 필요로 하는 개체의 눈에 유효량의 상기 기술된 안과용 조성물을 투여하는 단계를 포함하는, 근시 발달을 정지시키는 방법을 개시한다. 본원에서 또한 근시 발달 예방을 필요로 하는 개체의 눈에 유효량의 상기 기술된 안과용 조성물을 투여하는 단계를 포함하는, 근시 발달을 예방하는 방법을 개시한다.

[0283] 일부 실시양태에서, 본원에 기술된 안과용 수성 제제는 눈 점안용 병에 패키징되고, 점안제로서 투여된다. 예를 들어, 안과용 수성 제제의 단일 투여(즉, 단일 용량)는 환자의 눈 안으로 단일 점적, 2회 점적, 3회 이상 점적하는 것을 포함한다. 일부 실시양태에서, 본원에 기술된 안과용 겔은 눈 점안용 병에 패키징되고, 점안제로서 투여된다. 예를 들어, 안과용 겔의 단일 투여(즉, 단일 용량)는 환자의 눈 안으로 단일 점적, 2회 점적, 3회 이상 점적하는 것을 포함한다. 일부 실시양태에서, 본원에 기술된 안과용 연고는, 그를 통해 연고 스트립의 전달이 이루어지는 분배 노즐이 장착된 튜브 또는 다른 압착가능한 용기에 패키징된다. 예를 들어, 안과용 연고의 단일 투여(즉, 단일 용량)는 환자의 눈 안으로의 단일 스트립, 또는 다회 스트립을 포함한다. 일부 실시양태에

서, 본원에 기술된 안과용 수성 제제의 1회 용량은 점안용 병으로부터 수성 조성물의 1회 점적이다. 일부 실시양태에서, 본원에 기술된 안과용 겔의 1회 용량은 점안용 병으로부터 겔 조성물의 1회 점적이다. 일부 실시양태에서, 안과용 연고의 1회 용량은 분배 튜브의 노즐을 통해 분배되는 연고 조성물의 1회 스트립이다.

- [0284] 개시된 방법의 일부 실시양태에서, 안과용 조성물은 최초 사용 이전에 실온보다 낮은 온도에서 저장된다. 개시된 방법의 일부 실시양태에서, 안과용 조성물은 최초 사용 이전에 약 2℃ 내지 약 10℃에서 저장된다. 개시된 방법의 일부 실시양태에서, 안과용 조성물은 최초 사용 이전에 약 2℃, 약 3℃, 약 4℃, 약 5℃, 약 6℃, 약 7℃, 약 8℃, 약 9℃, 또는 약 10℃에서 저장된다. 개시된 방법의 일부 실시양태에서, 안과용 조성물은 최초 사용 이전에 약 4℃ 내지 약 8℃에서 저장된다.
- [0285] 개시된 방법의 일부 실시양태에서, 안과용 조성물은 최초 사용 이후, 실온에서 저장된다. 개시된 방법의 일부 실시양태에서, 안과용 조성물은 최초 사용 이후, 약 16℃ 내지 약 26℃에서 저장된다. 개시된 방법의 일부 실시양태에서, 안과용 조성물은 최초 사용 이후, 약 16℃, 약 17℃, 약 18℃, 약 19℃, 약 20℃, 약 21℃, 약 22℃, 약 23℃, 약 24℃, 약 25℃, 또는 약 26℃에서 저장된다.
- [0286] 일부 실시양태에서, 안과용 수성 제제는 하기와 같이 투여된다: 투여하고자 하는 눈의 아랫쪽 눈꺼풀을 아래로 잡아 당겼고, 미리 결정된 양의 수성 제제(예컨대, 1-3 방울)를 눈꺼풀 안쪽에 적용시킨다. 분배 기계 장치의 안과용 팁은 오염 및/또는 손상을 피하기 위해 어떤 표면과도 접촉하지 않는다.
- [0287] 일부 실시양태에서, 안과용 겔 제제는 하기와 같이 투여된다: 투여하고자 하는 눈의 아랫쪽 눈꺼풀을 아래로 잡아 당겼고, 미리 결정된 양의 겔(예컨대, 1-3 방울)을 눈꺼풀 안쪽에 적용시킨다. 분배 기계 장치의 안과용 팁은 오염 및/또는 손상을 피하기 위해 어떤 표면과도 접촉하지 않는다.
- [0288] 일부 실시양태에서, 안과용 연고 제제는 하기와 같이 투여된다: 투여하고자 하는 눈의 아랫쪽 눈꺼풀을 아래로 잡아 당겼고, 미리 결정된 양의 연고(대략 0.25 인치)를 눈꺼풀 안쪽에 적용시킨다. 분배 기계 장치의 안과용 팁은 오염 및/또는 손상을 피하기 위해 어떤 표면과도 접촉하지 않는다.
- [0289] 일부 실시양태에서, 안과용 조성물은 장기간 동안에 걸쳐 미리 결정된 시간 간격으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 안과용 조성물은 매일 1회 투여된다. 일부 실시양태에서, 안과용 조성물은 격일로 투여된다. 일부 실시양태에서, 안과용 조성물은 1주, 2주, 1개월, 2개월, 3개월, 6개월, 1년, 2년, 3년, 4년, 5년, 6년, 7년, 8년, 9년, 10년, 11년, 또는 12-15년에 걸쳐 투여된다.
- [0290] 일부 실시양태에서, 안과용 조성물은 용량 대 용량의 안과용 작용제 농도 변화가 50% 미만, 40% 미만, 30% 미만, 20% 미만, 10%, 또는 5% 미만인 용량으로 투여된다.
- [0291] 그를 필요로 하는 개체에게 조성물을 투여하는 횟수는 전문 의료진의 재량, 장애, 질환의 중증도, 제제에 대한 개체의 반응에 의존한다. 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 조성물은 경미한 급성 병태를 앓는, 그를 필요로 하는 개체에게는 1회 투여된다. 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 조성물은 중간 정도 또는 중증의 급성 병태를 앓는, 그를 필요로 하는 개체에게는 1회 초과로 투여된다. 환자의 병태가 호전되지 않는 경우, 의사 재량으로 안과용 작용제 투여는 환자의 질환 병태의 증상을 호전시키거나, 또는 다르게는 조절 또는 제한하기 위해 만성적으로, 즉, 장기간 동안(환자가 생존해 있는 전 기간 포함) 투여된다.
- [0292] 환자의 병태가 호전되지 않는 경우, 의사 재량으로 안과용 작용제 투여는 환자의 질환 병태의 증상을 호전시키거나, 또는 다르게는 조절 또는 제한하기 위해 만성적으로, 즉, 장기간 동안(환자가 생존해 있는 전 기간 포함) 투여된다.
- [0293] 환자의 병태가 호전되는 경우, 의사 재량으로 안과용 작용제 투여는 연속적으로 제공되고; 대안적으로, 투여되는 약물 용량은 특정 기간(즉, "휴약기") 동안 일시적으로 감량되거나, 일시적으로 중단된다. 휴약기 기간은 2일 내지 1년으로 달라질 수 있고, 단지 예로서, 2일, 3일, 4일, 5일, 6일, 7일, 10일, 12일, 15일, 20일, 28일, 35일, 50일, 70일, 100일, 120일, 150일, 180일, 200일, 250일, 280일, 300일, 320일, 350일, 및 365일을 포함한다. 휴약기 기간 동안의 용량 감량 비율은 10%-100%이고, 단지 예로서, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 및 100%이다.
- [0294] 일단 환자의 안과 병태가 호전되고 나면, 필요할 경우, 안과용 작용제 용량으로 유지하면서 투여한다. 이어서, 증상의 함수로서 투여량 또는 투여 빈도, 또는 그 둘 모두를 임의적으로 개선된 질환, 장애, 또는 병태가 유지되는 수준으로까지 감량한다. 특정 실시양태에서, 환자는 임의의 증상 재발에 기초하여 장기간 기준으로 간헐적 치료를 필요로 한다.

- [0295] 상기 양에 상응하는 안과용 작용제의 양은 예컨대, 투여되는 특정 안과용 작용제, 투여 경로, 치료되는 병태, 치료되는 표적 부위, 및 치료되는 피험체 또는 숙주를 비롯한, 사례를 둘러싼 특정 상황에 따라, 인자, 예컨대, 특정 화합물, 질환 병태 및 그의 중증도에 의존하여 달라질 것이다. 원하는 용량으로 단일 용량으로 또는 동시 (또는 단기간에 걸쳐) 또는 적절한 간격을 두고 투여되는 분할 용량으로 제공된다.
- [0296] 일부 실시양태에서, 초기 투여는 특정 안과용 작용제 투여이고, 후속 투여는 다른 제제 또는 안과용 작용제 투여이다.
- [0297] **키트/제조 물품**
- [0298] 본 개시내용은 또한 근시 발달을 예방 또는 정지시키기 위한 키트를 제공한다. 상기 키트는 일반적으로 본원에 개시된 안과용 조성물 중 하나 이상의 것, 및 키트 사용 설명서를 포함할 것이다. 본 개시내용은 또한 근시를 앓고 있거나, 앓을 것으로 의심이 되거나, 또는 근시 발달 위험이 있는 포유동물, 예컨대, 인간에서 질환, 기능 장애, 또는 장애의 증상을 치료, 완화, 감소, 또는 호전시키기 위한 의약 제조에서 안과용 조성물 중 하나 이상의 것의 용도를 고려한다.
- [0299] 일부 실시양태에서, 키트는, 각 용기(들)가 본원에서 기술된 방법에서 사용되는 별개의 구성 요소들 중 하나를 포함하는 것인, 하나 이상의 용기, 예컨대, 바이알, 튜브 등을 수용하도록 구획화된 캐리어, 패키지, 또는 용기를 포함한다. 적합한 용기로는 예를 들어, 병, 바이알, 시린지, 및 시험관을 포함한다. 다른 실시양태에서, 용기는 다양한 소재, 예컨대, 유리 또는 플라스틱으로부터 형성된다.
- [0300] 본원에서 제공하는 제조 물품은 패키징 소재를 함유한다. 약학 제품을 패키징하는 데 사용하기 위한 패키징 소재 또한 본원에 제시되어 있다. 예컨대, 미국 특허 번호 5,323,907, 5,052,558 및 5,033,252를 참조할 수 있다. 약학 패키징 소재의 예로는 점안용 병, 튜브, 펌프, 백, 바이알, 용기, 시린지, 병, 및 선택된 제제 및 의도되는 투여 및 치료 모드에 적합한 임의의 패키징 소재를 포함하나, 이에 제한되지 않는다. 안과용 작용제를 눈으로 방출 조절형 방식으로 투여하는 것이 도움이 되는 임의의 질환, 장애, 또는 병증에 대한 다양한 치료와 같이, 본원에서 제공하는 매우 다양한 안과용 조성물이 고려된다.
- [0301] 일부 실시양태에서, 키트는, 각각이 본원에 기술된 제제를 사용하는 데 있어 상업적 및 사용자 관점에서 바람직한 다양한 물질(예컨대, 린스, 와이프, 및/또는 장치) 중 하나 이상을 것을 포함하는 것인, 하나 이상의 추가 용기를 포함한다. 상기 물질은 또한 내용물 및 사용 설명서를 열거한 라벨 및 사용 설명서를 포함하는 패키지 인서트를 포함한다. 임의적으로, 설명서 세트가 포함된다. 추가 실시양태에서, 라벨은 용기 상에, 또는 그와 결합되어 있다. 추가의 다른 실시양태에서, 라벨을 형성하는 글자, 숫자 또는 다른 문자가 용기 그 자체에 부착, 몰딩 또는 부식되어 있다면, 라벨은 용기 상에 존재하고; 라벨은 예컨대, 패키지 인서트로서, 용기 또한 수용하는 또는 그릇 또는 캐리어 내에 존재할 때에는 용기와 결합되어 있다. 다른 실시양태에서 라벨은, 내용물이 특정 치료학적 적용을 위해 사용되어야 한다는 것을 지시하는 데 사용된다. 추가의 또다른 실시양태에서, 라벨은 또한 본원에 기술된 방법에서 내용물의 사용에 관한 사용 설명서를 나타낸다.
- [0302] 특정 실시양태에서, 안과용 조성물은 본원에서 제공하는 화합물을 함유하는 하나 이상의 단위 투여 형태를 함유하는 디스펜서 장치에 제공된다. 추가 실시양태에서, 디스펜서 장치는 투여 설명서를 동반한다. 추가의 다른 실시양태에서, 디스펜서는 또한 제약의 제조, 사용 또는 판매를 규제하는 정부 기관에 의해 규정된 형태의, 용기에 결합되어 있는 통지로서, 인간 또는 동물 투여용 약물 형태의 상기 기관에 의한 승인을 반영하는 것이 통지도 동반한다. 또다른 실시양태에서, 통지는 예를 들어, 처방약에 관하여 미국 식품 의약국의 승인을 받았다는 라벨링, 또는 승인받은 제품 인서트이다. 추가의 또다른 실시양태에서, 화합성 약학 담체 중에서 제제화된, 본원에서 제공하는 화합물을 함유하는 조성물 또한 제조하고, 적절한 용기 중에 배치되고, 명시된 병태 치료용으로 라벨링된다.
- [0303] **실시예**
- [0304] **실시예 1 - 안과용 제제**
- [0305] 안과용 제제의 제조에 대한 예시적인 조성은 하기 표 1-8에 기술되어 있다.



[0306] [표 1]

수성 액제 제제 (아트로핀)

성분	양 (mg/g)	농도 (중량%)
아트로핀	0.01-0.5	0.001-0.05 (중량%)
완충제 및/또는 pH 조절제 (예컨대, 보레이트 및/또는 DCI)	-	pD=4.2-7.9 가 되도록 충분량
보존제 (예컨대, 벤즈알코늄 클로라이드, 세트리모늄 나트륨 퍼보레이트 등)	-	액제 내로 도입된 미생물의 성장을 막거나, 또는 미생물을 파괴시키는 데 충분한 양
장성 및/또는 오스몰농도 조절제 (예컨대, NaCl, 만니톨 등)	-	0.5-2.0 중량%이 될 때까지 충분량
중수	-	100 중량%이 될 때까지 충분량

[0307]

[0308] [표 2]

수성 액제 제제 (아트로핀 술페이트)

성분	양 (mg/g)	농도 (중량%)
아트로핀 술페이트	0.01-0.5	0.001-0.05 (중량%)
완충제 및/또는 pH 조절제 (예컨대, 보레이트 및/또는 DCI)	-	pD=4.2-7.9 가 되도록 충분량
보존제 (예컨대, 벤즈알코늄 클로라이드, 세트리모늄 나트륨 퍼보레이트 등)	-	액제 내로 도입된 미생물의 성장을 막거나, 또는 미생물을 파괴시키는 데 충분한 양
장성 및/또는 오스몰농도 조절제 (예컨대, NaCl, 만니톨 등)	-	0.5-2.0 중량%이 될 때까지 충분량
중수	-	100 중량%이 될 때까지 충분량

[0309]

[0310] [표 3]

수성 액제 제제 (아트로핀 술페이트)

성분	양 (mg/g)	농도 (중량%)
아트로핀 술페이트	0.05-0.15	0.005-0.015 (중량%)
완충제 및/또는 pH 조절제 (예컨대, 보레이트 및/또는 DCI)	-	pD=4.2-7.9 가 되도록 충분량
보존제 (예컨대, 벤즈알코늄 클로라이드, 세트리모늄 나트륨 퍼보레이트 등)	-	액제 내로 도입된 미생물의 성장을 막거나, 또는 미생물을 파괴시키는 데 충분한 양
장성 및/또는 오스몰농도 조절제 (예컨대, NaCl, 만니톨 등)	-	0.5-2.0 중량%이 될 때까지 충분량
중수	-	100 중량%이 될 때까지 충분량

[0311]

[0312] [표 4]

점액 투과 입자 제제(아트로핀)

성분	양 (mg/g)	농도 (중량%)
아트로핀	0.01-0.5	0.001-0.05 (중량%)
완충제 및/또는 pH 조절제 (예컨대, 보레이트 및/또는 DCI)	-	pD=4.2-7.9 가 되도록 충분량
보존제 (예컨대, 벤즈알코늄 클로라이드, (세트리모늄 나트륨 퍼보레이트 등)	-	액제 내로 도입된 미생물의 성장을 막거나, 또는 미생물을 파괴시키는 데 충분한 양
점액 투과 입자	-	아트로핀을 0.001-0.05 중량%으로 제제화하는 데 충분한 양
중수	-	100 중량%이 될 때까지 충분량

[0313]

[0314] [표 5]

점액 투과 입자 제제(아트로핀 술페이트)

성분	양 (mg/g)	농도 (중량%)
아트로핀 술페이트	0.01-0.5	0.001-0.05 (중량%)
완충제 및/또는 pH 조절제 (예컨대, 보레이트 및/또는 DCI)	-	pD=4.2-7.9 가 되도록 충분량
보존제 (예컨대, 벤즈알코늄 클로라이드, (세트리모늄 나트륨 퍼보레이트 등)	-	액제 내로 도입된 미생물의 성장을 막거나, 또는 미생물을 파괴시키는 데 충분한 양
점액 투과 입자	-	아트로핀을 0.001-0.05 중량%으로 제제화하는 데 충분한 양
중수	-	100 중량%이 될 때까지 충분량

[0315]

[0316] [표 6]

셀룰로스 겔 제제(아트로핀 술페이트)

성분	양 (mg/g)	농도 (중량%)
아트로핀 술페이트	0.01-0.5	0.001-0.05 (중량%)
점도 증진제 (예컨대, 하이드록시프로필 메틸셀룰로스)	10-50	1-5 (중량%)
완충제 및/또는 pH 조절제 (예컨대, 아세트산나트륨 및/또는 DCI)	-	pD=4.2-7.9 가 되도록 충분량
안정제 (예컨대, EDTA, 사이클로덱스트린 등)	-	아트로핀 술페이트의 낮은 분해(예컨대, 10%, 5% 또는 1% 미만의 분해)를 위한 충분한 양
오스몰농도 조절제 (예컨대, NaCl)	-	150-500 mOsm/L 가 될 때까지 충분량
중수	-	100 중량%이 될 때까지 충분량

[0317]

[0318] [표 7]

열경화성 겔 제제(아트로핀 술페이트)

성분	양 (mg/g)	농도 (중량%)
아트로핀 술페이트	0.01-0.5	0.001-0.05 (중량%)
점도 증진제 (예컨대, 폴록사머 407)	100-250	10-25 (중량%)
완충제 및/또는 pH 조절제 (예컨대, 아세트산나트륨 및/또는 DCl)	-	pH=4.2-7.9 가 되도록 충분량
안정제 (예컨대, EDTA, 사이클로덱스트린 등)	-	아트로핀 술페이트의 낮은 분해(예컨대, 10%, 5% 또는 1% 미만의 분해)를 위한 충분량
오스몰농도 조절제 (예컨대, NaCl)	-	150-500 mOsm/L 가 될 때까지 충분량
중수	-	100 중량%이 될 때까지 충분량

[0319]

[0320] [표 8]

연고 제제(아트로핀 술페이트)

성분	1,000 mL 액제를 위한 양(g)	1,000 mL 수성 액제 중 농도
아트로핀 술페이트	0.01-0.5	0.001-0.05 (중량%)
분산화제(예컨대, 폴리에틸렌글리콜, 및/또는 폴리에톡실화된 피마자유 및/또는 C12-C20 알콜)	10-200	1-20 (중량%)
완충제, pH 조절제 (예컨대, DCl)	-	pH=4.2-7.9 가 되도록 충분량
안정제 (예컨대, EDTA, 사이클로덱스트린 등)	-	아트로핀 술페이트의 낮은 분해(예컨대, 10%, 5% 또는 1% 미만의 분해)를 위한 충분량
오스몰농도 조절제 (예컨대, NaCl)	-	150-500 mOsm/L 가 될 때까지 충분량
연고 베이스(예컨대, 양모납 및/또는 바셀린 및/또는 액체 파라핀)		100 중량%이 될 때까지 충분량

[0321]

[0322] 실시예 2 - D<sub>2</sub>O 중 0.01% 아트로핀을 함유하는 수성 액제 제제의 제조

[0323] 스톡 1% 용액

[0324] 100 mL 용액 중, 1 g의 아트로핀, 및 0.77 g의 NaCl(및 다른 성분/구성 요소, 바람직하게, 그의 건식 상태의 것)을, 주사용 멸균 중수 100 mL 수준에 이르게 하는 데 충분한 양으로 함께 첨가한다. 용액 분말 모두가 용해 되고, 용액이 육안으로 보이는 입자 없이 투명해질 때까지, 용액을 핫 플레이트 상에서 교반 막대를 이용하여 적절한 크기의 비이커에서 혼합한다. 이어서, 교반 막대를 제거하고, 용액을 필터 병 안에 붓고, 폴리티오에테르술폰 막 필터를 통해 멸균 병으로 진공 여과한다. 필터 상부를 멸균 스톡 병으로부터 제거하고, 저장하기 위해 스톡 병을 멸균 병 캡으로 마개를 덮는다.

[0325] 0.01% 희석액

[0326] 0.3 mL의 1% 용액을, 멸균 0.9% 주사용 염화나트륨(USP)을 총 30 mL에 도달하게 하는 데 충분한 양으로 함께 조



합하였다. 용액을 철저히 혼합하였다. 용액의 pH를 기록하였다. 0.22  $\mu$ m 필터를 시린지 팁 상에 배치하고, 용액을 별개의 멸균 용기 내로 분취하였다.

**실시예 3 - 0.01% 아트로핀 술페이트를 함유하는 수성 액제 제제의 제조**

**스톡 1% 용액**

100 mL 용액 중, 1 g의 아트로핀 술페이트, 및 0.77 g의 NaCl(및 다른 성분/구성 요소, 바람직하게, 그의 건식 상태의 것)을, 멸균 주사용수 100 mL 수준에 이르게 하는 데 충분한 양으로 함께 첨가하였다. 용액 분말 모두가 용해되고, 용액이 육안으로 보이는 입자 없이 투명해질 때까지, 용액을 핫 플레이트 상에서 교반 막대를 이용하여 적절한 크기의 비이커에서 혼합하였다. 이어서, 교반 막대를 제거하고, 용액을 필터 병 안에 붓고, 폴리티오에테르술폰 막 필터를 통해 멸균 병으로 진공 여과하였다. 필터 상부를 멸균 스톡 병으로부터 제거하고, 저장하기 위해 스톡 병을 멸균 병 캡으로 마개를 덮는다.

**0.01% 회석액**

0.3 mL의 1% 용액을, 멸균 0.9% 주사용 염화나트륨(USP)을 총 30 mL에 도달하게 하는 데 충분한 양으로 함께 혼합하였다. 용액을 철저히 혼합하였다. 용액의 pH를 기록하였다. 0.22  $\mu$ m 필터를 시린지 팁 상에 배치하고, 용액을 별개의 멸균 용기 내로 분취하였다.

**실시예 4 - 안정성 분석**

1% 아트로핀 술페이트 스톡 용액(실시예 2에 기술된 바와 같은 제제)으로부터 0.01% 아트로핀 술페이트 용액 5개를 제조하였다. 5개의 용액의 pH는 용액 1-5에 대하여 각각 5.87, 5.97, 5.90, 6.24, 및 6.16이었다. 각 용액을 철저히 혼합하였다. 0.22  $\mu$ m 필터를 시린지 팁 상에 배치하고, 하기 표 9에 따라 용액을 별개의 멸균 용기 내로 분취하였다.

[표 9]

**용기 충전 개요**

용기 유형	용기 중 0.01% 아트로핀 술페이트 약물 제제의 부피	충전된 전체 용기
멸균 점안기	5-mL	12
멸균 유리 바이알	5-mL	12

이어서, 샘플을 안정성 분석을 위해 상이한 조건에서 저장하였다. 샘플을 최대 2개월까지 상이한 시점에 분석하였다. 저장 조건으로는 하기를 포함한다; 40°C, 75% 상대 습도(RH: relative humidity)(3일 후 샘플을 2-8°C 조건으로 옮김), 25°C, 60% RH, 및 60°C. 시점은 1주, 2주, 1개월, 및 2개월이었다. 각 시점에 각 저장 조건으로부터 1개의 플라스틱 점안기(LDPE 플라스틱) 및 1개의 유리 바이알을 제거하고, 주변 조건과 평형이 되도록 허용하였다. 일단 평형 상태에 도달하고 나면, 플라스틱 점안기 및 유리 바이알, 둘 모두 3회에 걸쳐 위아래로 뒤집었다. 점안기 중의 용액을 점적기를 통해서 적가 방식으로 HPLC 바이알로 옮겼다. 유리 바이알 중의 용액을 유리 파스퇴르(Pasteur) 피펫을 이용하여 HPLC 바이알 안으로 분취하였다. 이어서, 샘플을 하기 표 10에 열거된 UPLC 방법을 사용하여 순도 및 효능에 대해 시험하였다.

[표 10]

**UPLC 방법 파라미터**

파라미터	조건
컬럼	EMD, 하이퍼 HR 퓨로스퍼 STAR (Hiber HR PurospherSTAR) C-18, 100 x 2.1 mm, 2 $\mu$ m
이동상/회석제	87:13, 50 mM 인산칼륨; 아세트니트릴, pH 3.5
유체	등용매
유량	0.5 mL/min
검출 파장	210 nm
컬럼 온도	30 $\pm$ 3 °C
자동샘플러 온도	5 $\pm$ 3 °C
전개 시간	6.0 분
주입 부피	10 $\mu$ L*
니를 세척액	90/10 물: 아세트니트릴

\* 공칭 농도 100  $\mu$ g/mL에서의 감도를 유지시키기 위해 원래 방법으로부터 수정.



[0339] 하기 표 11에는 0.01% 아트로핀 술페이트 용액에 대한 안정성 데이터가 열거되어 있다.

[0340] [표 11]

0.01% 아트로핀 술페이트 용액에 대한 안정성 데이터

분석가	용기 유형	보관 조건	t=0			t=1 주		t=2 주 <sup>1</sup>		t=1개월 <sup>2</sup>			t=2개월 <sup>3</sup>		
			순도	효능	pH	순도	효능	순도	효능	순도	효능	pH	순도	효능	pH
1	점안기 LDPE(플라스틱)	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
	유리 바이알	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	점안기 LDPE(플라스틱)	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
	유리 바이알	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	점안기 LDPE(플라스틱)	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
	유리 바이알	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	점안기 LDPE(플라스틱)	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
	유리 바이알	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	점안기 LDPE(플라스틱)	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
	유리 바이알	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> 25℃ 및 60℃ 샘플은 15일째 측정하고, 40℃ 샘플은 11일째 측정하였다.

<sup>2</sup> 25℃ 및 60℃ 샘플은 28일째 측정하고, 40℃ 샘플은 24일째 측정하였다.

<sup>3</sup> 25℃ 및 60℃ 샘플은 46일째 측정하였다.

[0341]

[0342] 안정성 연구를 진행하는 동안 0.01% 아트로핀 술페이트 용액의 pH 변화가 관찰되었다. 25℃에서 2개월 저장하였을 때, 플라스틱(LDPE) 점안기는 pH 약 6.2를 유지하였다. 그러나, 유리 바이알에서 저장하였을 때에는 같은 시점에 0.01% 아트로핀의 pH는 7.2까지 증가하였다. 추가로, 승온(예컨대, 40℃ 및 60℃)에서 저장하였을 때, 플라스틱(LDPE) 점안기의 pH는 대략 4-5로 하락한 반면, 유리 바이알에서 저장하였을 때에는 pH가 약 7.2로 유지되었다.

[0343] 또한, 플라스틱(LDPE) 점안기 대 I형 유리 바이알에서 저장하였을 때, 아트로핀 술페이트(0.01%)에 대한 분해 속도에 있어서 유의적인 차이가 있었다. 그러나, 두 용기 모두, 상대 보유 시간(RRT: relative retention time)=0.87-0.89에서 초기에 용리된 관련 물질의 증가가 있었다. 일부 경우에서, 상기 초기에 용리된 관련 물질을 주된 분해물로 지칭한다. 일부 경우에서, 주된 분해물은 RRT 0.87-0.89로 지칭된다. 상기 관련 물질은 용기와 상관없이 상산화하지 못하게 만드는 첫번째 파라미터일 가능성이 있다. 각 시점에 상기 관련 물질의 양을 추적하였고, 이는 하기 표 12에 열거되어 있다.

[0344] [표 12]

0.01% 아트로핀 술페이트에 대한 주요 분해 종(RRT 0.87-0.89)의 면적(%)

분석가	온도(°C)	t=0	t=1 주	t=2 주	t=1 개월	t=2 개월
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
평균 25 °C		0.08	NA	0.88	NA	2.81
평균 40 °C		NA	NA	3.47	4.48	NA
평균 60 °C		NA	10.53	10.31	11.28	NA

[0345]

[0346]

표 12로부터 얻은 관련 물질 데이터를 사용하여 아레니우스(Arrhenius)에 기반한 저장 수명 예측을 계산하였다. 상기 예측은 분해가 1차(선형)라는 가정에 근거한다. 상기 예측은 도 1 및 2에 도시되어 있다. 도 1은 25℃ 및 40℃에서 저장된 샘플로부터 얻은 데이터에 기초한 0.01% 아트로핀 술페이트 용액의 저장 수명 예측을 보여주는 것으로서, 여기서, 주된 분해물은 RRT 0.87-0.89이고, 면적은 0.5% n.m.t.이다. 아트로핀 술페이트 용액의 pH 범위는 5.9-6.2이다. 도 2는 25℃ 및 60℃에서 저장된 샘플로부터 얻은 데이터에 기초한 0.01% 아트로핀 술페이트 용액의 저장 수명 예측을 보여주는 것으로서, 여기서, 주된 분해물은 RRT 0.87-0.89이고, 면적은 0.5% n.m.t.이다. 아트로핀 술페이트 용액의 pH 범위는 5.9-6.2이다.

[0347]

#### 실시예 5 - 1% 아트로핀 술페이트(바슈+롬(Bausch + Lomb)) 샘플 분석

[0348]

1% 아트로핀 술페이트 샘플을 바슈+롬(로트 198421)으로부터 입수하였다. 비교를 위해, 순수한 용액 뿐만 아니라, 비히클을 이용하여 현 공칭 농도(0.01% 아트로핀 술페이트)로 희석된 샘플 중에서 1% 아트로핀 술페이트 약물 제품의 pH를 측정하였다. 추가로, 방법의 희석제를 사용하여 샘플을 공칭 농도로 희석하였다. 공칭 농도로 희석된 두 샘플 모두 RP-UPLC 방법(표 10)을 이용하여 분석하였다. 결과는 하기 표 13에 열거되어 있다.

[0349]

[표 13]

바슈+롬 아트로핀 술페이트 샘플의 pH 및 순도		
샘플	pH	순도 (면적(%))
1% 아트로핀 술페이트	4.89	ND
비히클로 희석된 0.01% 아트로핀 술페이트	6.16	99.6%
희석제로 희석된 0.01% 아트로핀 술페이트	ND	99.6%
비히클	7.94	ND

ND= 비측정

[0350]

[0351]

#### 실시예 6 - 용량 균일성(10회 용량)

[0352]

용량 대 용량의 균일성을 평가하기 위해, 안과용 수성 조성물을 함유하는 점안용 병을 시험 시작 전 미리 결정된 기간(예컨대, 12시간) 동안 똑바로 세워 저장한다. 제품의 권고된 용량을 모의하기 위해, 미리 결정된 시간 간격으로(예컨대, 연속적으로, 매 1분마다, 매 10분마다, 매 시간마다, 또는 매 24시간마다) 각 병으로부터 10 방울의 점적제 수성 조성물을 분배한다. 점적제 모두를 용기 중량이 산정된 유리 바이알에 분배하고, 마개를 덮고, 분석시까지 실온에서 저장한다. 제시된 점적제 중 아트로핀의 농도는 역상 HPLC 방법을 사용하여 측정한다.

[0353] **실시예 7 - 용량 균일성(5회 용량)**

[0354] 용량 대 용량의 균일성을 평가하기 위해, 안과용 수성 조성물을 함유하는 점안용 병을 시험 시작 전 미리 결정된 기간(예컨대, 12시간) 동안 똑바로 세워 저장한다. 제품의 권고된 용량을 모의하기 위해, 미리 결정된 시간 간격으로(예컨대, 연속적으로, 매 1분마다, 매 10분마다, 매 시간마다, 또는 매 24시간마다) 각 병으로부터 5 방울의 점적제 수성 조성물을 분배한다. 점적제 모두를 용기 중량이 산정된 유리 바이알에 분배하고, 마개를 덮고, 분석시까지 실온에서 저장한다. 제시된 점적제 중 아트로핀의 농도는 역상 HPLC 방법을 사용하여 측정한다.

[0355] **실시예 8 - 용량 균일성(2회 용량)**

[0356] 용량 대 용량의 균일성을 평가하기 위해, 안과용 수성 조성물을 함유하는 점안용 병을 시험 시작 전 미리 결정된 기간(예컨대, 12시간) 동안 똑바로 세워 저장한다. 제품의 권고된 용량을 모의하기 위해, 미리 결정된 시간 간격으로(예컨대, 연속적으로, 매 1분마다, 매 10분마다, 매 시간마다, 또는 매 24시간마다) 각 병으로부터 2 방울의 점적제 수성 조성물을 분배한다. 점적제 모두를 용기 중량이 산정된 유리 바이알에 분배하고, 마개를 덮고, 분석시까지 실온에서 저장한다. 제시된 점적제 중 아트로핀의 농도는 역상 HPLC 방법을 사용하여 측정한다.

[0357] **실시예 9 - 제제의 안정성 비교**

[0358] 아트로핀 술페이트 일수화물(MP 바이오(MP Bio); 로트 번호 7825K) 및 트로프산(시그마 알드리치(Sigma Aldrich); 로트 번호 STBD6457V)을 본 실험에 사용하였다. 하기 표 14a에 제시되어 있는 8개의 제제를 t=0, 2주, 및 4주째에 분석하였다. RP-HPLC 방법을 사용하여 분석을 수행하였다.

[0359] [표 14a]

아트로핀 술페이트 제제

제제	아트로핀 술페이트 일수화물	벤즈알코늄 클로라이드 (BAK)	염화나트륨	아세트산	시트르산	pH/pD	수성
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

[0360]

[0361] 값은 % w/v이다. 제제를 부피측정용 유리기구 중에서 100 mL 규모로 제조하였다. 제제 7 및 제제 8의 pD는 각각 5.2 및 6.2이다. 일부 경우에서, pD는  $pD = 0.4 + pH^*$ (여기서,  $pH^*$ 는 중수를 포함하는 용액 중에서 제제화된 용액의 pH 측정치 또는 관측치이다)로 계산된다.

[0362] 하기 표 14b에는 표 14a에 열거되어 있는 제제에 대한 분석 시점이 제시되어 있다.

[0363] [표 14b]

아트로핀 술페이트 제제 검사 스케줄

저장 조건 (수평)	시점		
	초기 (t=0)	2 주	4 주
25 °C/60%RH	X	X	X
40 °C/75%RH		X	X
60 °C		X	X

[0364]

[0365] 하기 표 15에는 8개의 각 제제와 연관된 아트로핀 술페이트 순도 데이터가 제시되어 있다. 순도는 곡선하 면적

의 비율(%)로서 제시된다.

[표 15]

아트로핀 술페이트 순도(면적(%))

용매	조건	t=0	t=2 주	t=4 주 <sup>1</sup>
제제 1 pH 4.2	25/60	97.39	97.76	98.20
	40/75		97.25	97.04
	60 °C		94.98	93.87
제제 2 pH 4.2	25/60	98.85	99.03	99.08
	40/75		98.50	98.32
	60 °C		97.47	96.65
제제 3 pH 4.8	25/60	98.16	98.16	98.45
	40/75		97.98	97.35
	60 °C		95.94	94.65
제제 4 pH 4.8	25/60	98.81	98.75	98.46
	40/75		98.26	98.01
	60 °C		96.22	94.04
제제 5 pH 5.8	25/60	98.16	97.92	97.54
	40/75		95.88	93.51
	60 °C		80.94	66.83
제제 6 pH 5.8	25/60	99.08	98.91	98.46
	40/75		97.65	96.20
	60 °C		89.15	80.68
제제 7 pD 5.2	25/60	98.93	99.07	98.39
	40/75		98.51	97.55
	60 °C		96.70	94.01
제제 8 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> t=4 주제 안정성 샘플 다수의 경우, 일부 크로마토그래피 간섭이 전개에서 후반(~27-32 분)에 일어나는 것으로 관찰되었고, 일부 경우에서, 이는 시스템과 관련이 있는 것으로 제안된다.

60°C에서 4주 저장 후, 일부 경우에서, 아트로핀 술페이트 농도는 pH 4.2에서 아세트산을 함유하는 제제의 안정성에 영향을 미친다. 예를 들어, pH 4.2에서, 아트로핀 술페이트 농도 0.010 % w/v(제제 1)와 비교하였을 때, 아트로핀 술페이트 농도 0.025 % w/v(제제 2)는 순도(%)를 2.8% 증가시키는 것으로 나타났다. 이러한 경향은 pH 4.8의 아세트산 제제에서는 관찰되지 않았고(제제 3 및 4); 오히려 더 높은 고용량에서는 순도(%)가 0.6% 감소된 것이 관찰되었다.

pH=4.2에서 관찰된, 용량 의존성 안정성 경향은 pH 5.8의, 시트르산을 함유하는 제제(제제 5 및 6)에서도 또한 관찰되었다. 60°C에서 4주 저장 후, 더 낮은 저용량에서 관찰된 것보다 더 높은 고용량에서 분해가 대략 14% 더 적다.

고용량 및 저용량, 둘 모두에서, 더 높은 pH에서 시작된 제제에서 더 많은 분해가 관찰된다. 상기 분해는 대개 트로프산의 성장이다. 일부 경우에서, 완충제 종은 상기한 pH 값 사이에서 관찰되는 분해에서 중요한 역할을 한다.

t=4주 및 60°C에서 각 제제에 대하여 관찰된 트로프산의 비율(%)은 하기와 같다:

제제 1- 관찰된 트로프산은 0.54%이다.

제제 2-관찰된 트로프산은 0.93%이다.

제제 3-관찰된 트로프산은 1.58%이다.

제제 4-관찰된 트로프산은 3.03%이다.

제제 5-관찰된 트로프산은 29.13%이다.

제제 6-관찰된 트로프산은 16.84%이다.

제제 7-관찰된 트로프산은 1.07%이다.



[0379] 제제 8-관찰된 트로프산은 4.03%이다.

[0380] 일부 실시양태에서, 물 공급원을 중수(D<sub>2</sub>O)로 교체하는 것이 pD 5.2의, 아세트산을 함유하는 제제(제제 7)에 대한 트로프산의 성장을 안정화시키는 데 영향을 미친다(도 4 참조). 추가로, pD 6.2의, 시트르산을 함유하는 제제(제제 8)에서, 중수 또한 아트로핀 술페이트를 안정화시킨다(도 5 참조).

[0381] 하기 표 16에는 8개의 각 제제에 대한 곡선하 면적으로서 트로프산이 제시되어 있다. 일부 경우에서, RP-HPLC 방법에 대하여 LOQ는 0.05%인 것으로 앞서 나타났다.

[0382] [표 16]

트로프산(면적(%))

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

[0383]

[0384] 하기 표 17에는 8개의 제제 중 아트로핀의 효능(%)이 제시되어 있다.

[0385] [표 17]

효능(%)

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

[0386]

[0387] 4주 저장 후, 관찰된 효능 값은 t=0 및 2주째 시점으로부터 상승하였고, 단, 예외적으로, 60℃에서의 제제 5 및 6의 경우, 효능은 분해로 인해 하락하였다. 일부 경우에서, 이 효능 값은 HPLC 방법의 오차 범위 내에 있지만, 상승하는 경향이 있는 것으로 보인다. 60℃ 데이터에 대한 질량 밸런스를 계산하였고, 비록 4주째 예상 효능 값 보다 더 높은 것에 기인하여 더 낮게 부정확하게 보이지만, 결과는 제제 및 분해 수준에 걸쳐 일관되게 나타났다(도 3 참조).

[0388] 하기 표 18에는 8개의 제제의 pH 또는 pD 안정성이 제시되어 있다

[0389] [표 18]

pH/pD 안정성

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

[0390]

[0391]

이탈릭체로 표기된 값은 중수소화 샘플에 대한 pD 값이다. 일부 실시양태에서, 중수소화 샘플의 pD는  $pD = pH_{\text{반독}} + 0.4$ 이다(문헌[Glasoe, *et al.* "Use of glass electrodes to measure acidities in deuterium oxide" J. Physical Chem. 64(1): 188-190 (1960)]).

[0392]

2개의 더 낮은 저온에서, t=4주째 pH 값은 t=2주째 시점으로부터 약간 상승되어 있다. 상기 데이터는 새 유리 pH 프로브 사용으로 생성되었다. 일부 경우에서, 관찰된 차이는 프로브 차이 또는 추가 변수, 예컨대, 예를 들어, 표준 완충제 수명 또는 실험실 환경 내의 온도 구배에 기인한다. t=4주째 온도 증가에 따른 각 제제의 하향하는 pH 경향은 이전 데이터와 일치하며, 안정성 샘플 중에 존재하는 트로프산의 양 증가와 일치한다.

[0393]

#### 실시예 10-저장 수명 및 활성화 에너지 측정

[0394]

실시예 9에 개시된 8개의 제제에 대한 활성화 에너지를 계산하고, 제제 4-7에 대해 참조 표준과의 비교를 수행하였다.

[0395]

하기 표 19에는 활성화 에너지(Ea) 계산이 제시되어 있다. Ea 최소값은 17.8 Kcal/mol이고, Ea 최대값은 21.3 Kcal/mol이고, Ea 평균은 19.5 Kcal/mol이다. 평균은  $\pm 3 \times \text{stdev}$ 이다. 도 6 및 7에는 각각 제제 4 및 제제 7 경우의 RS와 트로프산 사이의 불충분한 상관관계가 제시되어 있다. 도 8 및 9에는 각각 제제 5 및 제제 6 경우의 RS와 트로프산 사이의 개선된 상관관계가 제시되어 있다. 더 낮은 pH(예컨대, pH 4.8 이하)에서, 불충분한 상관관계가 관찰되었다(제제 4 및 제제 7). 이는 가수분해가 느리고, 대안적 분해 경로는 증가한 것에 기인하는 것이었다. 더 높은 pH(예컨대, pH 5.8 이상)에서, 개선된 또는 우수한 상관관계가 관찰되었다(제제 5 및 제제 6). 이는 주된 분해물로서 아트로핀의 가수분해에 기인하는 것이었다. 활성화 에너지는 트로프산(주요 분해 생성물)으로의 특정 산 촉매화된 분해, 및 pH 5.8 이상에서 작동하는 분해 기전을 위한 것이라는 것이 주목된다.

[0396] [표 19]

총 관련 물질(RS) 및 트로프산에 대한 활성화 에너지

	총 RS	트로프산
1	불충분한 상관관계	불충분한 상관관계
2	12.2	불충분한 상관관계
3	불충분한 상관관계	18.3
4	16.8	18.1
5	19.8	19.7
6	19.2	20.0
7	13.2	15.5
8	불충분한 상관관계	18.9
평균	16.2	18.4 Kcal/mole
Stdev	3.4	1.6
RSD	21%	9%

[0397]

[0398] 하기 표 20에는 40℃에서의 주당 RS 또는 트로프산 형성 속도가 제시되어 있다.

[0399] [표 20]

	제제	40℃에서의 비율 (총 RS %/wk)	40℃에서의 비율 (트로프산 %/wk)
제제 5	0.01% Atr 시트레이트 pH5.8	1.16	1.09
제제 6	0.025% Atr 시트레이트 pH5.8	0.72	0.61
제제 8	0.01% Atr 시트레이트 pD 6.2 D <sub>2</sub> O		0.163

[0400]

[0401] 하기 표 21에는 표 20에 기초하여 계산된 활성화 에너지 및 30℃에서의 예측 저장 수명이 제시되어 있다. 계산  
을 위해 트로프산 및 총 RS가 5%(저장 수명)라고 추정된다.

표 21a

	약 30℃에서의 비율 (총 RS %/wk)			약 30℃에서의 예측 저장 수명 (mo)		
제제	Ea 최소	Ea 평균	Ea 최대	Ea 최소	Ea 평균	Ea 최대
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	--	--	--	--	--	--

표 21b

	약 30℃에서의 비율 (트로프산 %/wk)			약 30℃에서의 예측 저장 수명 (mo)		
제제	Ea 최소	Ea 평균	Ea 최대	Ea 최소	Ea 평균	Ea 최대
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

[0402]

[0403] pD 6.2에서, 중수소화 제제(제제 8)의 예측 저장 수명은 30℃에서 2년에 가깝다.

[0404] 하기 표 22에는 각각 총 RS 및 트로프산에 대한 제제 4-8의 40℃, 30℃, 25℃, 및 2-8℃ 온도에서의 예측 저장  
수명이 제시되어 있다.



[0405] [표 22]

안정성 예측		RS		트로프산		
제제	온도 (°C)	주	개월	온도 (°C)	주	개월
4	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
5	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
6	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
7	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
8	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

[0406]

[0407] 실시예 11- 추가 제제의 안정성 비교

[0408] 아트로핀 술페이트 일수화물(MP 바이오; 로트 번호 7825K) 및 트로프산(시그마 알드리치; 로트 번호 STBD6457 V)을 본 실험에 사용하였다. 하기 표 23a에 제시되어 있는 13개의 제제를 분석하였다. 제제 1-8은 t=0, 2주, 4주, 및 8주째에 분석하였다. 제제 9-13은 t=0, 2주, 및 4주째에 분석하였다. 본원에 기록된 pH 값은 써모 사이언티픽, 오리온 듀얼 스타 pH/ISE(Thermo Scientific, Orion Dual Star pH/ISE) 벤치탑 pH 미터 및 H<sub>2</sub>O 기반 표준으로 보정된, 오리온 듀얼 정션 마이크로(Orion Double Junction Micro) pH 프로브 S/N S01-18520를 사용하여 수득된 pH 값 측정치이다.

[0409] [표 23a]

아트로핀 술페이트 제제

제제	아트로핀 술페이트 일수화물	벤즈알코늄 클로라이드 (BAK)	염화나트륨	아세트산	시트르산	pH/pD	수정
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 (대조군)
11	0.010	-	0.90	-	0.08	6.4	H <sub>2</sub> O (대조군)
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 (대조군)

[0410]

[0411] 값은 % w/v이다. 제제를 부피측정용 유리기구 중에서 100 mL 규모로 제조하고, LDPE 점안기 내로 충전시켰다. 일부 경우에서, pD는  $pD = 0.4 + pH^*$ (여기서,  $pH^*$ 는 중수를 포함하는 용액 중에서 제제화된 용액의 pH 측정치 또는 관측치이다)로 계산된다.

[0412] 하기 표 23b에는 표 23a에 열거되어 있는 제제에 대한 분석 시점이 제시되어 있다.

[0413] [표 23b]

아트로핀 술페이트 제제 스케줄

저장 조건 (수평)	시점		
	초기 (t=0)	2 주	4 주
25 °C/60%RH	X	X	X
40 °C/75%RH		X	X
60 °C		X	X

[0414]

[0415] 표 24a 및 표 24b에는 아트로핀 술페이트 제제와 연관된 아트로핀 술페이트 순도 데이터가 제시되어 있다. 순도는 곡선하 면적의 비율(%)로서 제시된다. ↑ & ↓ 표시는 고농도 또는 저농도의 아트로핀 술페이트 일수화물 (0.01% 및 0.025%)을 나타낸다. A & C는 각각 사용되는 완충제 중, 아세트산 및 시트르산을 나타낸다.

표 24a - H<sub>2</sub>O 제제에 대한 아트로핀 술페이트 순도(면적(%))

용매	조건	t=0	t=2 주	t=4 주
제제 3 ↓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
제제 5 ↓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
제제 10 ↓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
제제 11 ↓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
제제 13 ↓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

[0416]

표 24b - D<sub>2</sub>O 제제에 대한 아트로핀 술페이트 순도 (면적(%))

용매	조건	t=0	t=2 주	t=4 주
제제 7 ↓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
제제 8 ↓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
제제 9 ↓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
제제 12 ↓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

[0417]

[0418]

표 25a 및 표 25b에는 아트로핀 술페이트 제제와 연관된 트로프산 형성이 제시되어 있다. 트로프산은 아트로핀 술페이트의 분해물이고, 이는 곡선하 면적(%)으로 제시된다. RP-HPLC 방법에 대하여 LOQ는 0.05%인 것으로 앞서 나타났다. ↑ & ↓ 표시는 고농도 또는 저농도의 아트로핀 술페이트 일수화물(0.01% 및 0.025%)을 나타낸다. A & C는 각각 사용되는 완충제 중, 아세트산 및 시트르산을 나타낸다.

표 25a - H<sub>2</sub>O 제제에 대한 트로프산(면적(%))

용매	조건	t=0	t=2 주	t=4 주
제제 3 ↓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
제제 5 ↓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
제제 10 ↓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
제제 11 ↓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
제제 13 ↓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

[0419]

표 25b - D<sub>2</sub>O 제제에 대한 트로프산(면적(%))

용매	조건	t=0	t=2 주	t=4 주
↓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
↓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
↓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
↓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

[0420]

[0421]

표 26a 및 표 26b에는 제제 중의 아트로핀의 효능(%)이 제시되어 있다. ↑ & ↓ 표시는 고농도 또는 저농도의 아트로핀 술페이트 일수화물(0.01% 및 0.025%)을 나타낸다. A & C는 각각 사용되는 완충제 중, 아세트산 및 시트르산을 나타낸다.

표 26a - H<sub>2</sub>O 제제에 대한 효능(%)

용매	조건	t=0	t=2 주	t=4 주
↓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
↓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
↓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
↓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
↓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

[0422]

표 26b - D<sub>2</sub>O 제제에 대한 효능(%)

용매	조건	t=0	t=2 주	t=4 주
↓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
↓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
↓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
↓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

[0423]

[0424]

표 27a 및 표 27b에는 아트로핀 술페이트 제제에 대한 pH 또는 pD의 안정성이 제시되어 있다. ↑ & ↓ 표시는 고농도 또는 저농도의 아트로핀 술페이트 일수화물(0.01% 및 0.025%)을 나타낸다. A & C는 각각 사용되는 완충제 중, 아세트산 및 시트르산을 나타낸다.



표 27a - H<sub>2</sub>O 제제에 대한 pH 안정성

용매	조건	t=0	t=2 주	t=4 주
제제 3 ↓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
제제 5 ↓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
제제 10 ↓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
제제 11 ↓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
제제 13 ↓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

[0425]

표 27b - D<sub>2</sub>O 제제에 대한 pD 안정성

용매	조건	t=0	t=2 주	t=4 주
제제 7 ↓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
제제 8 ↓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
제제 9 ↓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
제제 12 ↓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

[0426]

[0427]

[0428]

# 실시예 12-실시예 11의 아트로핀 술페이트 제제에 대한 저장 수명 및 활성화 에너지 측정

실시예 11에 개시된 아트로핀 술페이트 제제에 대한 활성화 에너지를 계산하였다. 구체적으로, 40℃ 및 60℃(2 지점 계산)에서의 총 관련 물질(RS)(%)로부터 및 40℃ 및 60℃(2 지점 계산)에서의 트로프산 형성으로부터 활성화 에너지를 계산하였다. 상기 값의 평균을 구하였다. 하기 표 28에는 활성화 에너지 계산이 제시되어 있다. 하기 표 29에는 각각 40℃에서의 RS 및 트로프산의 형성률(%)로부터의 예측 저장 수명이 제시되어 있다. 도 10은 D<sub>2</sub>O 및 H<sub>2</sub>O 제제에 대한 예측 저장 수명을 보여주는 것이다.

[0429]

[표 28]

활성화 에너지

아트로핀 제제	총 RS	트로프산
7	14	19
3	16	17
8	20	21
5	14	불충분한 상관관계
6	15	16
평균	16.3	18.7
Stdev	2.68	1.90
RSD	16%	10%
불충분한 상관관계:	하나 이상의 곡선은 $R^2 < 0.95$ 를 보유했다.	

[0430]

[0431] [표 29]

예측 저장 수명

	예측 저장 수명/mo			
	총 관련 물질(%) (한계=8%)		트로프산 % (한계=5%)	
제제	8°C	25°C	8°C	25°C
0.01% w/v Atr 0.01% w/v 아세트레이트 0.9% w/v NaCl 0.01% w/v BAK pD 5.2 D <sub>2</sub> O (제제 7)	189	26	1427	147
0.01% w/v Atr 0.01% w/v 아세트레이트 0.9% w/v NaCl 0.01% w/v BAK pH4.8 H <sub>2</sub> O (제제 3)	211	29	1095	113
0.01% w/v Atr 0.04% w/v 시트레이트 0.9% w/v NaCl 0.01% w/v BAK pD 6.2 D <sub>2</sub> O (제제 8)	158	22	369.8	38
0.01% w/v Atr 0.04% w/v 시트레이트 0.9% w/v NaCl 0.01% w/v BAK pH5.8 H <sub>2</sub> O (제제 5)	37	5.2	54	5.5
0.01% Atr 0.9% w/v NaCl pH5.9 H <sub>2</sub> O 임시 제제	13.6	2.6		

[0432]

[0433] 하기 표 30에는 각각 총 RS 및 트로프산에 대한 제제 2-8의 40°C, 30°C, 25°C, 및 2-8°C 온도에서의 예측 저장 수명이 제시되어 있다.

[0434] [표 30]

안정성 예측		RS				트로프산	
제제	온도 (°C)	주	개월		온도 (°C)	주	개월
2	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	-	-
3	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
4	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
5	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
6	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
7	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
8	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

[0435]

[0436] **실시예 13 - 기니아 피크에서 pH가 안구 수용에 미치는 효과**

[0437] 본원에 기술된 상이한 pH를 가지는 안과용 제제 50  $\mu$ l를 기니아 피그로 이루어진 코호트에 투여한다. 예를 들어, H<sub>2</sub>O 또는 중수(예컨대, D<sub>2</sub>O)를 포함하는 안과용 제제를 상기 동물에게 투여한다. 안과용 제제의 수용을 평가하기 위해 미리 결정된 시간 간격으로 동물 거동을 기록한다.

[0438] **실시예 14 - 생체내 토끼 눈 자극 검사**

[0439] 본원에 개시된 예시적인 조성물에 대하여 토끼 눈 자극 검사를 수행하여 그의 안전성 프로파일을 평가한다. 뉴질랜드 토끼에서 시험 조성물을 눈 자극 검사에 대해 검사한다(예를 들어, 문헌[Abraham M H, et al., *Draize rabbit eye test compatibility with eye irritation thresholds in humans: a quantitative structure-activity relationship analysis*. Toxicol Sci. 2003 December; 76(2):384-91. Epub 2003 Sep. 26] 참조; [Gettings S D et al., *A comparison of low volume, Draize and in vitro eye irritation test data. III. Surfactant-based formulations*. Food Chem Toxicol. 1998 March; 36(3):209-31] 또한 참조). 본 연구는 3마리 토끼 각각 오른쪽 눈에 안구내 단일 투여 및 왼쪽 눈에 같은 부피의 그의 위약을 투여하는 것을 포함한다. 조성물 점안 직후 및 점안 후 4, 24, 48 및 72시간 동안 토끼를 조사하여 존재할 경우, 눈 자극의 징후/증상을 관찰한다. 시험 조성물은 토끼 눈의 각막, 홍채 및 결막에서 자극에 대한 어떤 징후도 보이지 않는다.

[0440] **실시예 15 - 기니아 피그에서의 안과용 수성 제제의 생체내 검사**

[0441] 초점 기능 상실 근시(FDM: Focus deprivation myopia)는 한쪽 눈을 가린 채로 라텍스 보호물을 사용하여 달성한다. 탈초점 유도성 근시인 경우, 양쪽 눈, 코, 입, 및 귀는 자유롭게 노출되도록 하면서, 라텍스로 제조된 페이

스마스크를 동물의 두부 주변에 고무 밴드로 고정시켰다. - 4.00 D 렌즈를 플라스틱 렌즈 프레임 상에 접착시킨다. 이어서, 렌즈의 광심을 동공 중심과 정렬한 후, 직물 후크 앤드 루프 패스너(hook-and-loop fastener)에 의해 렌즈 프레임을 한쪽 눈 주변의 페이스마스크에 부착시킨다. 렌즈를 탈착시키고, 양측 모두를 1일 1회 이상 수 습윤 거즈로 세정한 후, 페이스마스크에 다시 부착시킨다. 모든 동물을 실험 기간 동안 12h 명기(500 Lux) 및 12h 암기 사이클로 유지시킨다.

[0442] 3주령된 기니아 피크로 이루어진 코호트를 무작위로 FDM(한쪽 눈은 페이스마스크 착용), 또는 탈초점 유도성 근시(한쪽 눈은 -4.00 D 렌즈 착용) 및 대조군으로 배정한다. FDM 군을 안과용 수성 제제, 안과용 담체(안과용 작용제 비포함)로 처리하거나, 또는 단지 FDM 상태 그대로 남겨 두었다. 탈초점 유도성 근시 군을 안과용 수성 제제, 안과용 담체(안과용 작용제 비포함)로 처리하거나, 또는 단지 탈초점 상태 그대로 남겨 두었다. 대조군을 안과용 수성 제제, 안과용 담체(안과용 작용제 비포함)로 처리하거나, 또는 비처리 상태 그대로 남겨 두었다. 처리 전 및 처리 11일째, 개체 동물의 양쪽 눈에서 안구 생체측정 파라미터를 측정한다.

[0443] 페이스마스크 또는 렌즈 제거 후, 명주기(주간) 동안 동물 관리 보조자의 도움으로 검안사, 정시 훈련 전문가, 또는 안과 의사에 의해 생체측정 파라미터(예컨대, 굴절, 각막 곡률, 및 눈의 축 성분)를 측정한다. 검안사, 정시 훈련 전문가, 또는 안과 의사는 각 의사에 대한 처리 조건에 대해서는 알지 못한다.

[0444] 굴절은, 1% 사이클로펜톨레이트 하이드로콜로라이드의 국소 투여에 의해 동공을 완전하게 확장시킨 후, 망막 검영법에 의해 측정된다. 망막 검영법의 결과는 수평 및 수직 경선의 평균값으로서 기록된다.

[0445] 각막곡률계 앞쪽 표면에 +8 D 렌즈를 부착시킴으로써 개조된 각막곡률계로 각막 곡률을 측정한다. 한 그룹의, 직경이 5.5 내지 11.0 mm인 스테인리스강 볼을 개조된 각막곡률계로 측정한다. 각 측정에 대해 3개의 판독치를 기록하여 평균 결과를 얻는다. 이어서, 반경이 공지된 볼에 관한 판독치로부터 각막 곡률의 반경을 도출한다.

[0446] 스캔 초음파 검사 장치를 사용하여 눈의 축 성분(수정체 두께 및 유리체 길이 및 축 길이)을 측정한다. 수행 속도는 앞서 기술된 바와 같이, 수정체 두께를 측정하는 경우, 1,723.3 m/s, 및 유리체 길이를 측정하는 경우, 1,540 m/s였다. 10회 반복 측정값의 평균으로서 각각의 축 성분을 계산한다.

#### [0447] 실시예 16 - 안과용 수성 제제의 안전성 및 효능 연구

[0448] 임상 시험을 수행하여 근시를 앓는 환자에서 본원에 기술된 안과용 수성 제제의 효능 및 안전성을 조사한다. 일부 경우에서, 연구는 개방 표지, 단일 맹검, 또는 이중 맹검 연구이다. 환자 선택 기준으로는 양쪽 눈의 근시 굴절 1.0 D 이상, 및 추가 인자, 예컨대, 난시, 문서로 기록된 근시 진행, 연령, 성별 및/또는 건강 상태를 포함한다.

[0449] 양쪽 눈에, 1일 1회 매일 밤에 H<sub>2</sub>O 또는 중수(예컨대, D<sub>2</sub>O) 중에서 제제화된 0.05%, 0.01%, 또는 0.001 아트로핀 수성 제제를 받도록 환자를 무작위화한다. 일부 경우에서, 배정 비율은 환자 집단에 기초하여 규정된다.

[0450] 0일째(기준선), 14일째, 30일째, 및 이어서, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 10, 12, 18, 20, 24, 및 26개월째 환자를 조사한다. 매회 방문시, 당뇨병성 망막증 초기 치료(Early Treatment Diabetic Retinopathy) 연구 차트를 이용하여 검안사, 정시 훈련 전문가, 또는 안과 의사에 의해 최대 교정 거리 logMar 시력(BCVA: best-corrected distance logMar visual acuity)을 평가한다. 채광이 좋은 조건하에 40 cm에 배치된 감소된 logMar 판독 차트와 함께 최대 교정 거리 시각 사투리 교정을 이용하여 근거리 시력을 평가한다. 최대 교정 거리 시각 사투리 교정을 사용하여 RAF 법칙을 이용해 조절 근점(NPA: near point of accommodation)을 측정한다. 환자는 N5 프린트가 약간 흐릿하게 보일 때까지 표적을 안쪽으로 이동시키도록 지시받고, 이어서, 상기 프린트가 뚜렷하게 보일 때, 딱 그때까지 바깥쪽으로 이동시키도록 지시받는다. NPA의 역수로서 조절폭을 계산한다. 프로사이온(Procyon) 3,000 동공계를 이용하여 중간 순응 동공 크기를 측정한다. 뉴로틱스(Neuroptics) 동공계를 이용하여 명순응 동공 크기를 측정한다.

[0451] 3 방울의 사이클로펜톨레이트 1%를 5분 간격으로 투여한 후 30분 경과시 캐논(Canon) RK-F1 자동굴절 검사기를 이용하여 조절마비 자동굴절 검사를 측정한다. 비접촉 부분 결합간섭계인 자이스 IOL 마스터(Zeiss IOL Master)를 이용하여 안구 축 길이를 측정한다.

[0452] 1차 결과는 연구 기간 동안에 걸쳐 근시 진행이다. 알레르기 반응, 자극, 또는 한쪽 또는 양쪽 눈에서의 흐린 시야 발달을 비롯한 유해 사례에 의해 안전성을 평가한다.

#### [0453] 실시예 17 - 아트로핀 술페이트를 함유하는 연고 제제 제조



- [0454] 가열 및 초음파 처리하에 아트로핀 술페이트를 분산화제(예컨대, 폴리에틸렌글리콜)와 혼합하고, 상기 혼합물을 추가로 용융 연고 베이스(예컨대, 양모납, 백색 바셀린, 및 액체 파라핀의 혼합물)과 철저히 혼합한다. 혼합물을 압력 베셀에 배치하고, 125℃에서 30-45분 동안 멸균시키고, 실온으로 냉각시킨다. 또다른 실시양태에서, 질소하에서 오토클레이빙을 수행한다. 생성된 안과용 연고를 미리 멸균 처리된 용기(예컨대, 튜브) 내로 무균 방식으로 충전시킨다.
- [0455] **실시예 18 - 아트로핀-점액 투과 입자 조성물**
- [0456] 밀링 방법을 사용하여 0.01% 아트로핀-점액 투과 입자 조성물을 제조하였다. 입자 크기가 대략 200 nm까지 축소되고, 동적 광 산란에 의해 측정되는 바, 다분산도 지수가 0.15 미만이 될 때까지 아트로핀 입자 및 MPP-가능 점액 투과제를 함유하는 수성 분산액을 그라인딩 매질로 밀링하였다. 추가 작용제, 예컨대, 보존제 또한 밀링 방법 동안 첨가한다. 이어서, 아트로핀-MPP 조성물을 약 15℃ 내지 약 25℃인 온도에서 저장한다.
- [0457] **실시예 19 - 아트로핀 술페이트-점액 투과 입자 조성물**
- [0458] 밀링 방법을 사용하여 0.01% 아트로핀 술페이트-점액 투과 입자 조성물을 제조하였다. 입자 크기가 대략 200 nm까지 축소되고, 동적 광 산란에 의해 측정되는 바, 다분산도 지수가 0.15 미만이 될 때까지 아트로핀 입자 및 MPP-가능 점액 투과제를 함유하는 수성 분산액을 그라인딩 매질로 밀링하였다. 추가 작용제, 예컨대, 보존제 또한 밀링 방법 동안 첨가한다. 이어서, 아트로핀-MPP 조성물을 약 15℃ 내지 약 25℃인 온도에서 저장한다.
- [0459] 본 개시내용의 또다른 측면에 따라, 본원에서는 약 0.001 중량% 내지 약 0.05 중량%의 무스카린성 길항제 및 물을 포함하고, pH가 약 3.8 내지 약 7.5인 안과용 조성물을 기술한다.
- [0460] 일부 경우에서, 무스카린성 길항제로는 아트로핀, 아트로핀 술페이트, 노르아트로핀, 아트로핀-N-옥시드, 트로핀, 트로프산, 히오스신, 스코폴라민, 트로피카미드, 사이클로펜톨레이트, 피렌제핀, 호마트로핀, 또는 그의 조합을 포함한다. 일부 경우에서, 무스카린성 길항제는 아트로핀. 일부 경우에서, 무스카린성 길항제는 아트로핀 술페이트이다.
- [0461] 일부 경우에서, 저장 조건하에서 장기간 경과 후, 안과용 조성물은 초기 농도 기준으로 약 80% 이상, 약 85% 이상, 약 90% 이상, 약 93% 이상, 약 95% 이상, 약 97% 이상, 약 98% 이상, 또는 약 99% 이상의 무스카린성 길항제 중 하나를 포함한다.
- [0462] 일부 경우에서, 저장 조건하에서 장기간 경과 후, 안과용 조성물의 pH는 약 7.3 미만, 약 7.2 미만, 약 7.1 미만, 약 7 미만, 약 6.8 미만, 약 6.5 미만, 약 6.4 미만, 약 6.3 미만, 약 6.2 미만, 약 6.1 미만, 약 6 미만, 약 5.9 미만, 약 5.8 미만, 약 5.2 미만, 약 4.8, 또는 약 4.2 미만 중 하나이다.
- [0463] 일부 경우에서, 저장 조건하에서 장기간 경과 후, 안과용 조성물의 효능은 추가로 80% 이상, 85% 이상, 90% 이상, 93% 이상, 95% 이상, 97% 이상, 98% 이상, 또는 99% 이상 중 하나이다.
- [0464] 일부 경우에서, 장기간은 약 1주, 약 2주, 약 3주, 약 1개월, 약 2개월, 약 3개월, 약 4개월, 약 5개월, 약 6개월, 약 8개월, 약 10개월, 약 12개월, 약 18개월, 약 24개월, 약 36개월, 약 4년, 또는 약 5년 중 하나이다.
- [0465] 일부 경우에서, 저장 조건의 저장 온도는 약 25℃, 약 40℃, 또는 약 60℃ 중 하나이다. 일부 경우에서, 저장 조건의 저장 온도는 약 2℃ 내지 약 10℃ 또는 약 16℃ 내지 약 26℃이다. 일부 경우에서, 저장 조건의 상대 습도는 약 60% 또는 약 75%이다.
- [0466] 일부 경우에서, 안과용 조성물은 수성 액체 형태이다. 일부 경우에서, 무스카린성 길항제는 조성물 중에 약 0.001 중량% 내지 약 0.04 중량%, 약 0.001 중량% 내지 약 0.03 중량%, 약 0.001 중량% 내지 약 0.025 중량%, 약 0.001 중량% 내지 약 0.02 중량%, 약 0.001 중량% 내지 약 0.01 중량%, 약 0.001 중량% 내지 약 0.008 중량%, 또는 약 0.001 중량% 내지 약 0.005 중량% 중 하나인 농도로 존재한다.
- [0467] 일부 경우에서, 안과용 조성물은 오스몰농도 조절제를 추가로 포함한다. 일부 경우에서, 오스몰농도 조절제는 염화나트륨이다.
- [0468] 일부 경우에서, 안과용 조성물은 보존제를 추가로 포함한다. 일부 경우에서, 보존제는 벤즈알코늄 클로라이드, 세트리모늄 나트륨 퍼보레이트, 안정된 옥시클로로 복합체, 소프지아, 폴리쿼터늄-1, 클로로부탄올, 에테데이트 디나트륨, 폴리헥사메틸렌 비구아니드, 또는 그의 조합으로부터 선택된다.
- [0469] 일부 경우에서, 안과용 조성물은 완충제를 추가로 포함한다. 일부 경우에서, 완충제는 보레이트, 보레이트-폴리

을 복합체, 포스페이트 완충제, 시트레이트 완충제, 아세테이트 완충제, 카보네이트 완충제, 유기 완충제, 아미노산 완충제, 또는 그의 조합으로부터 선택된다.

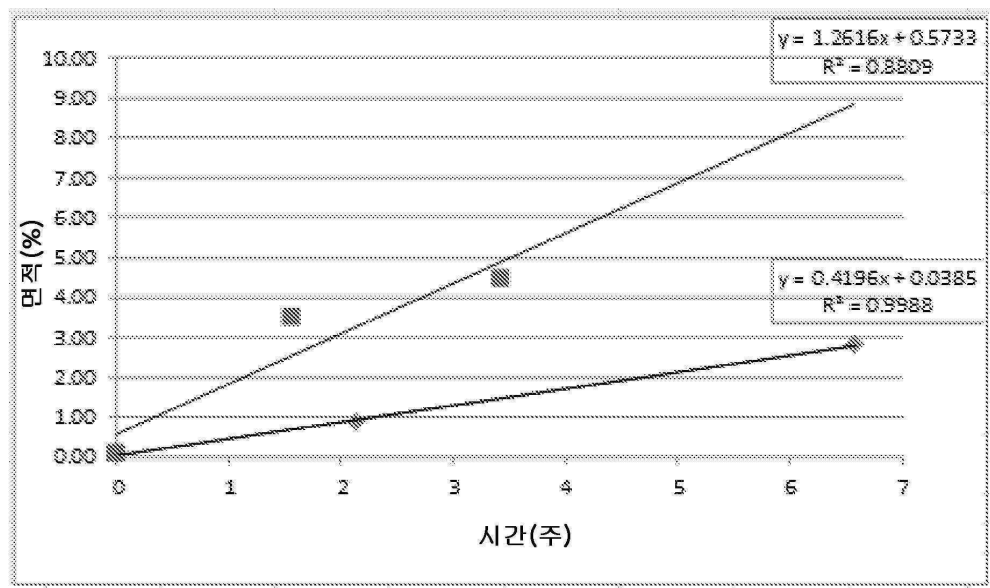
- [0470] 일부 경우에서, 안과용 조성물은 장성 조절제를 추가로 포함한다. 일부 경우에서, 장성 조절제는 염화나트륨, 질산나트륨, 황산나트륨, 중황산나트륨, 염화칼륨, 염화칼슘, 염화마그네슘, 염화아연, 아세트산칼륨, 아세트산나트륨, 중탄산나트륨, 탄산나트륨, 티오황산나트륨, 황산마그네슘, 디나트륨 하이드로젠 포스페이트, 나트륨 디하이드로젠 포스페이트, 칼륨 디하이드로젠 포스페이트, 텍스트로스, 만니톨, 소르비톨, 텍스트로스, 수크로스, 우레아, 프로필렌 글리콜, 글리세린, 또는 그의 조합으로부터 선택된다.
- [0471] 일부 경우에서, 안과용 조성물은 플라스틱 용기에 저장된다. 일부 경우에서, 플라스틱 용기의 소재로는 저밀도 폴리에틸렌(LDPE)을 포함한다.
- [0472] 일부 경우에서, 안과용 조성물의 용량 대 용량의 무스카린성 길항제 농도 변화는 50% 미만, 40% 미만, 30% 미만, 20% 미만, 10%, 또는 5% 미만 중 하나이다. 일부 경우에서, 용량 대 용량의 무스카린성 길항제 농도 변화는 10회 연속 용량, 8회 연속 용량, 5회 연속 용량, 3회 연속 용량, 또는 2회 연속 용량 중 하나에 기초한다.
- [0473] 일부 경우에서, 안과용 조성물의 pH는 약 3.8 내지 약 7.5, 약 4.2 내지 약 7.5, 약 4.8 내지 약 7.3, 약 5.2 내지 약 7.2, 약 5.8 내지 약 7.1, 약 6.0 내지 약 7.0, 또는 약 6.2 내지 약 6.8 중 하나이다.
- [0474] 일부 경우에서, 안과용 조성물은 pH 조절제를 추가로 포함한다. 일부 경우에서, pH 조절제는 HCl, NaOH, CH<sub>3</sub>COOH, 또는 C<sub>6</sub>H<sub>8</sub>O<sub>7</sub>을 포함한다.
- [0475] 일부 경우에서, 안과용 조성물은 5% 미만의 D<sub>2</sub>O, 4% 미만의 D<sub>2</sub>O, 3% 미만의 D<sub>2</sub>O, 2% 미만의 D<sub>2</sub>O, 1% 미만의 D<sub>2</sub>O, 0.5% 미만의 D<sub>2</sub>O, 0.1% 미만의 D<sub>2</sub>O, 또는 0%의 D<sub>2</sub>O 중 하나를 포함한다. 일부 경우에서, 안과용 조성물은 본질적으로 D<sub>2</sub>O를 함유하지 않는다.
- [0476] 일부 경우에서, 안과용 조성물은 약학적으로 허용되는 담체를 추가로 포함한다.
- [0477] 일부 경우에서, 안과용 조성물은 안과용 조성물은 안과 장애 치료를 위한 안과용 액체로서 제제화되는 것이다. 일부 경우에서, 안과 장애 또는 병태는 근시 전증, 근시, 또는 근시 진행이다.
- [0478] 일부 경우에서, 안과용 조성물은 주사가능한 제제로서 제제화되지 않는 것이다.
- [0479] 본원에서 본 개시내용의 바람직한 실시양태를 제시하고 기술하였지만, 상기 실시양태는 단지 예로서 제공된다. 본원에 기술된 실시양태에 대한 다양한 대안은 임의적으로 본 개시내용을 실시하는 데 사용된다. 하기 청구범위가 본 개시내용의 범주를 정의하고, 이러한 청구범위의 범주 내에 포함되어 있는 방법 및 구조, 및 그의 등가물이 그에 의해 포함되어야 하는 것으로 의도된다.

## 도면

### 도면1a

주							
	온도 (°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	

도면1b



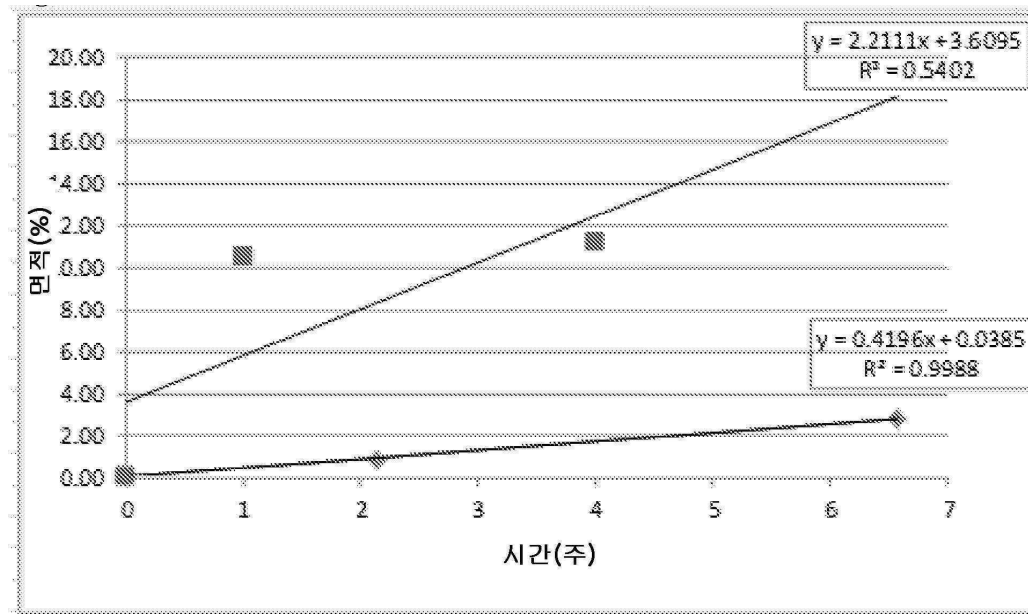
도면1c

제제:		분석가의 평균	
안정성 예측:		RRT 0.87	
규격 한계:		0.50	% (이하)
		저장 수명	
		주	개월
비율	1.24844 40°C에서	0.4	0.1
비율	0.60817 30°C에서	0.8	0.2
비율	0.41477 25°C에서	1.2	0.3
비율	0.07932 2-8°C에서	6.3	1.6
비율	0.00894 -20°C에서	N/A	N/A

도면2a

		주				
	온도 (°C)	0	1	2.142857	4	6.571429
T1	25	0.08		0.9		2.8
T2	60	0.08	10.5		11.3	

도면2b

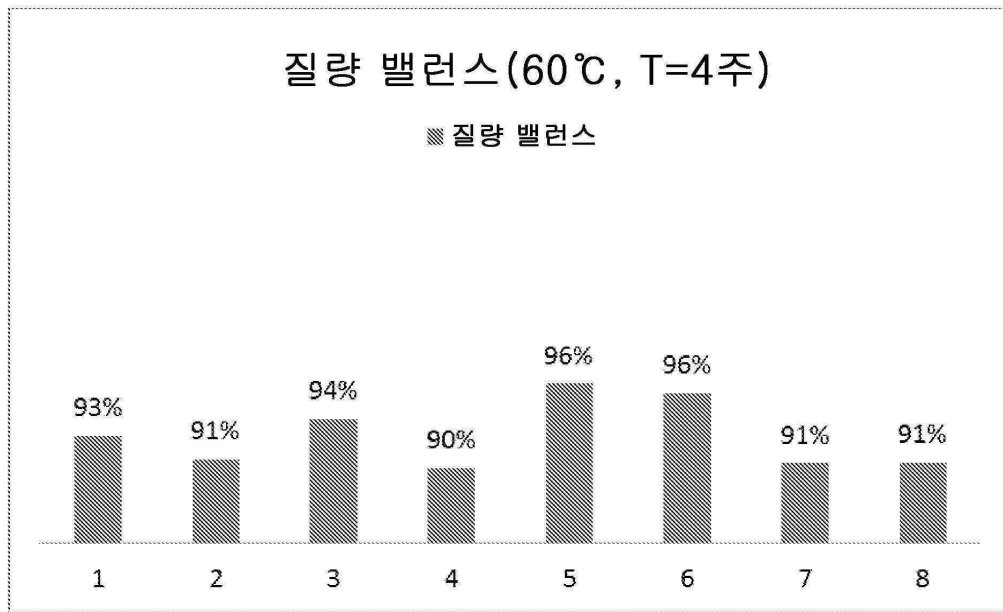


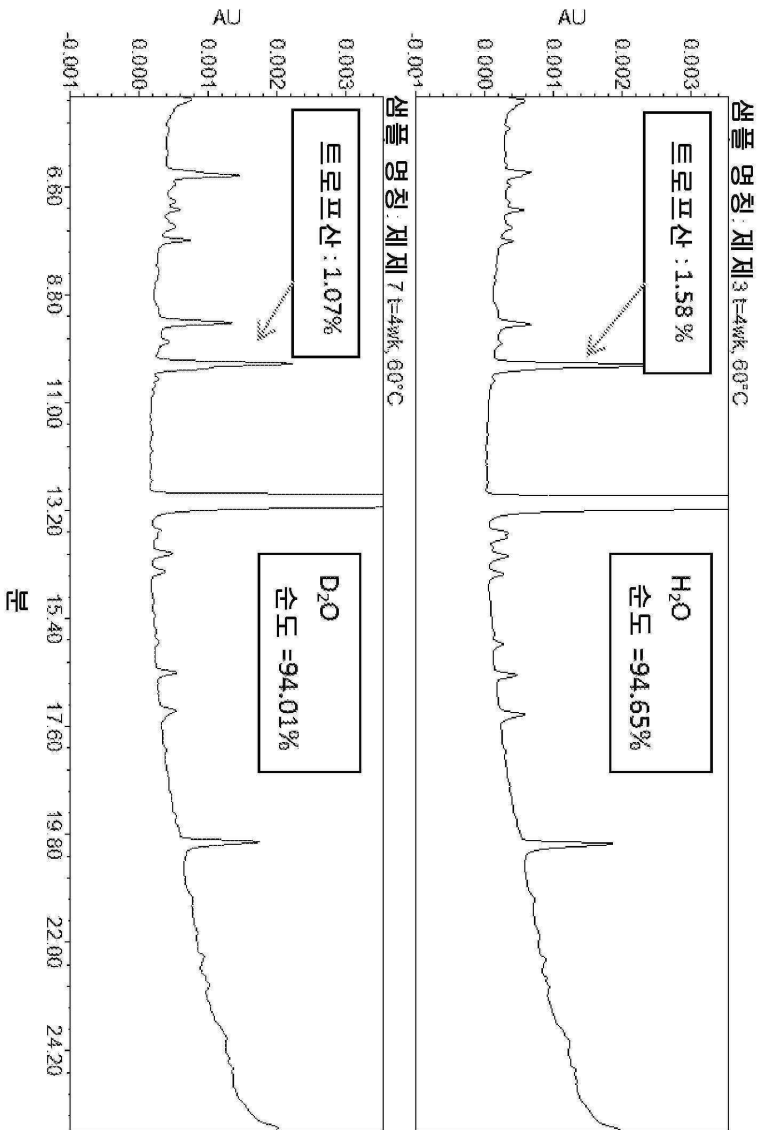
도면2c

제제:		분석가의 평균		
안정성 예측:		RRT 0.87		
규격 한계:		0.50	%(이하)	
		저장 수명		
		주		개월
비율	0.88876	40°C에서	0.6	0.1
비율	0.54051	30°C에서	0.9	0.2
비율	0.41627	25°C에서	1.2	0.3
비율	0.13331	2-8°C에서	3.8	0.9
비율	0.02493	-20°C에서	N/A	N/A



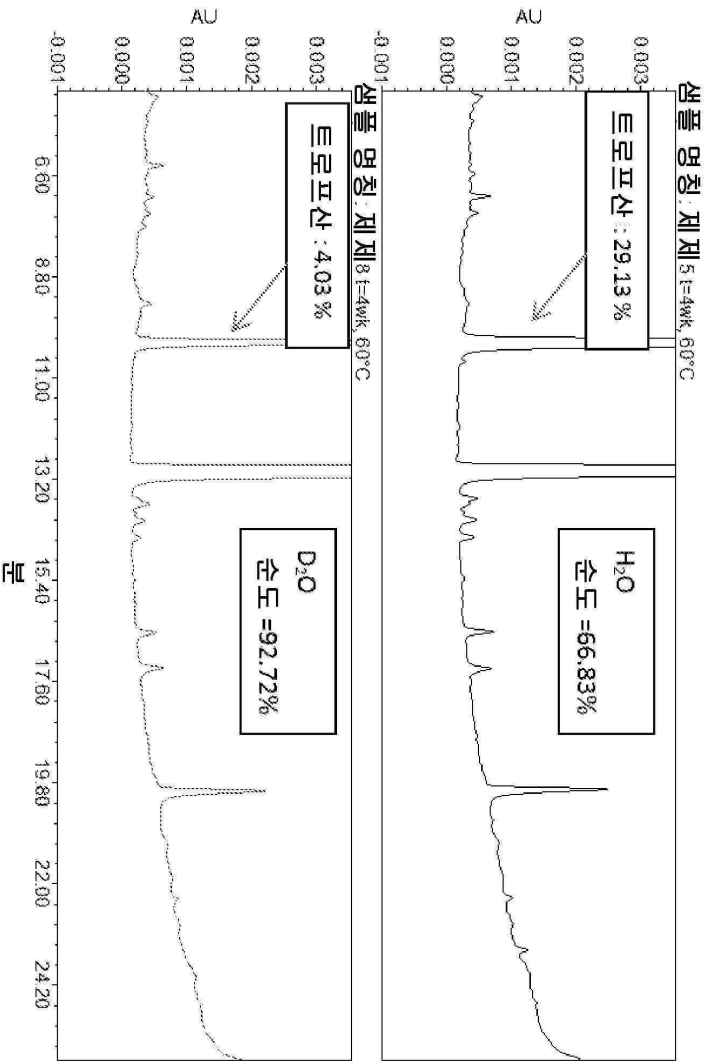
도면3



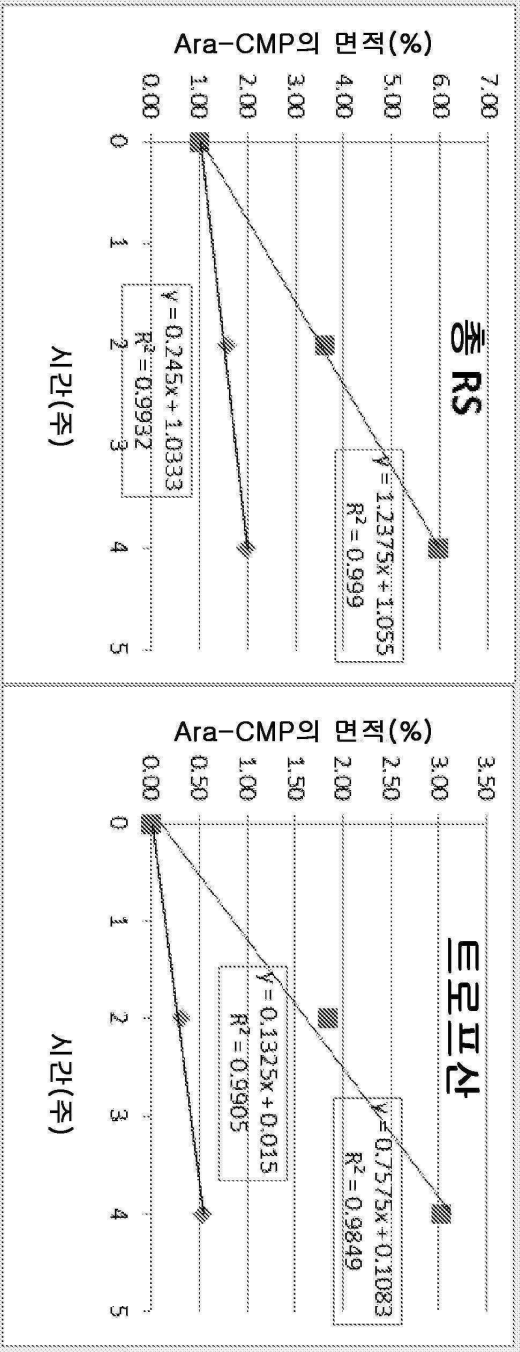


도면4

도면5

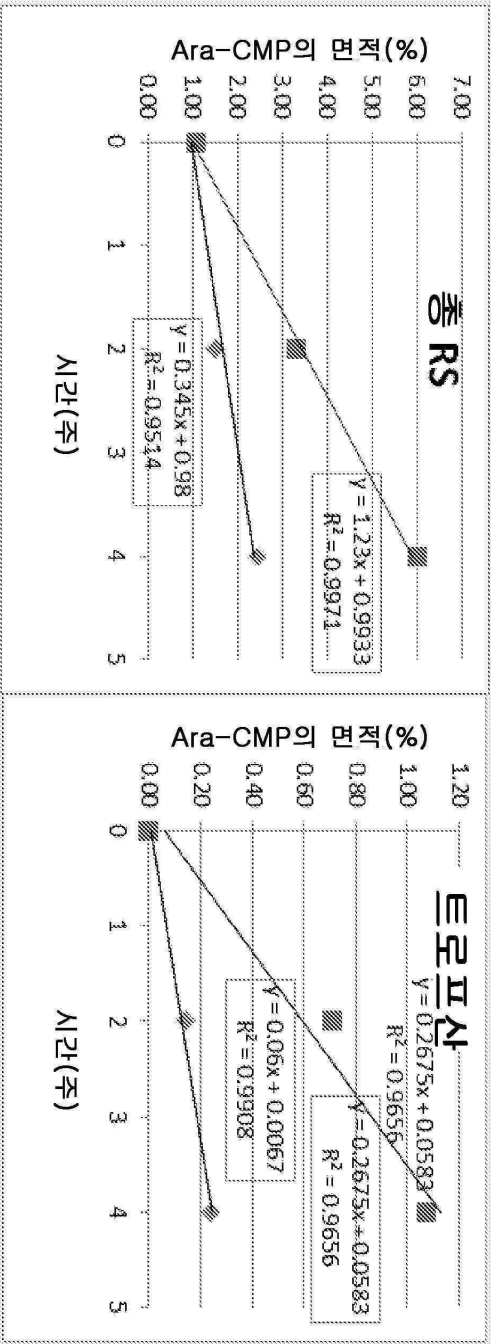


도면6

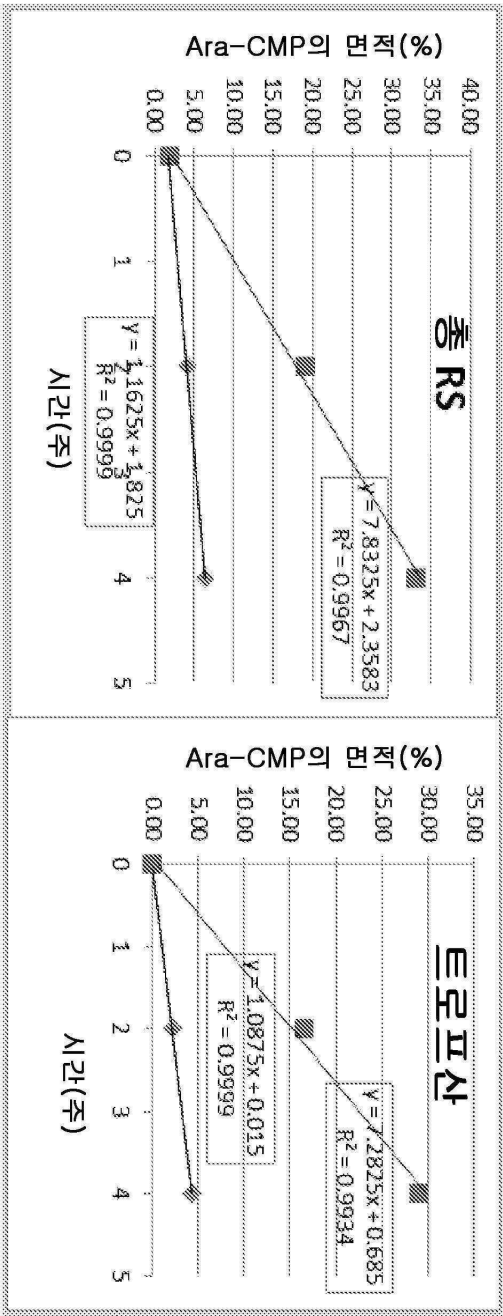




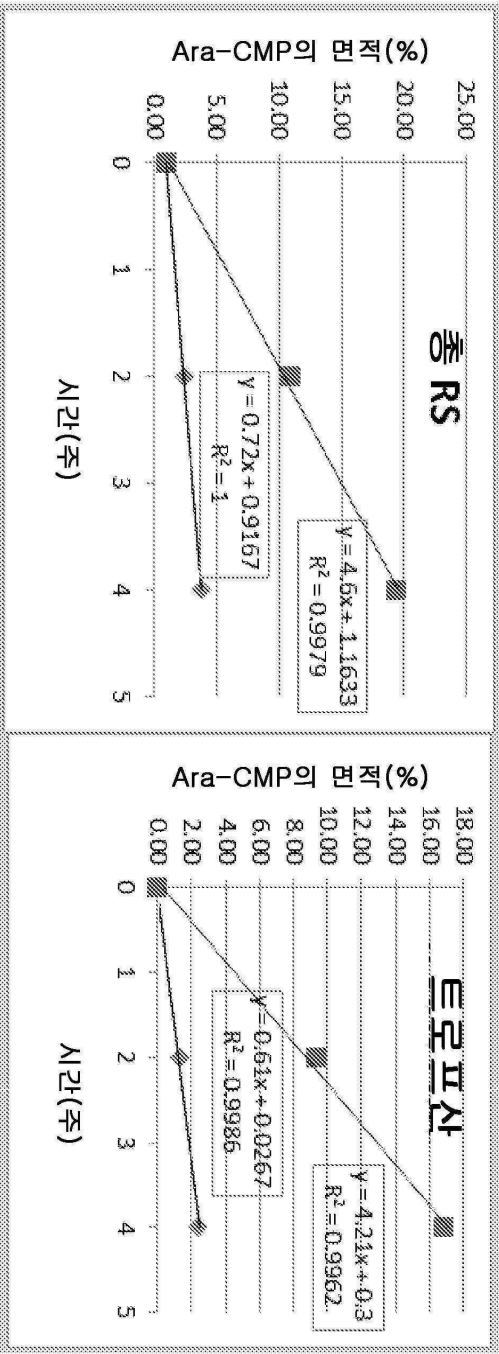
도면7



도면8



도면9



도면10

