



1. 一种眼用组合物, 其包含约0.001wt%至约0.05wt%的毒蕈碱拮抗剂和氘化水, 其pD为约4.2至约7.9。

2. 根据权利要求1所述的眼用组合物, 其中所述毒蕈碱拮抗剂包括阿托品、硫酸阿托品、去甲阿托品、阿托品-N-氧化物、托品、托品酸、东莨菪碱、莨菪碱、托吡卡胺、环喷托酯、哌仑西平、后马托品或其组合。

3. 根据权利要求2所述的眼用组合物, 其中所述毒蕈碱拮抗剂为阿托品或硫酸阿托品。

4. 根据权利要求1-3中任一项所述的眼用组合物, 其中在储存条件下在延长的时间段后, 所述眼用组合物具有以下之一的pD: 小于约7.3、小于约7.2、小于约7.1、小于约7、小于约6.8、小于约6.5、小于约6.4、小于约6.3、小于约6.2、小于约6.1、小于约6、小于约5.9、小于约5.8、小于约5.2或小于约4.8。

5. 根据权利要求1-4中任一项所述的眼用组合物, 其中在储存条件下在延长的时间段后, 基于初始浓度, 所述眼用组合物包含以下之一的毒蕈碱拮抗剂: 至少约80%、至少约85%、至少约90%、至少约93%、至少约95%、至少约97%、至少约98%或至少约99%。

6. 根据权利要求1-5中任一项所述的眼用组合物, 其中在储存条件下在延长的时间段后, 所述眼用组合物进一步具有以下之一的效力: 至少80%、至少85%、至少90%、至少93%、至少95%、至少97%、至少98%或至少99%。

7. 根据权利要求1-6中任一项所述的眼用组合物, 其中所述储存条件具有约2℃至约10℃或约16℃至约26℃的储存温度。

8. 根据权利要求1-7中任一项所述的眼用组合物, 其中所述毒蕈碱拮抗剂以下之一的浓度存在于所述组合物中: 约0.001wt%至约0.04wt%、约0.001wt%至约0.03wt%、约0.001wt%至约0.025wt%、约0.001wt%至约0.02wt%、约0.001wt%至约0.01wt%、约0.001wt%至约0.008wt%, 或约0.001wt%至约0.005wt%。

9. 根据权利要求1-8中任一项所述的眼用组合物, 其中所述眼用组合物进一步包含摩尔渗透压浓度调节剂、防腐剂、缓冲剂、张力调节剂或其组合。

10. 一种眼用组合物, 其包含约0.001wt%至约0.05wt%的毒蕈碱拮抗剂和水, 其pH为约3.8至约7.5。

## 眼用组合物

本申请是2015年06月23日提交的发明名称为“眼用组合物”的第201580045735.9号(国际申请号PCT/US2015/037249)中国专利申请的分案申请。

### 交叉引用

[0001] 本申请要求于2014年6月24日提交的美国临时申请号62/016,502、于2014年12月23日提交的美国临时申请号62/096,433以及于2015年4月23日提交的美国临时申请号62/151,926的权益；并且是于2015年5月29日提交的美国申请号14/726,139的部分继续申请，这些申请通过引用而整体并入本文。

### 背景技术

[0002] 药物制剂具有基于活性成分降解的有效期。

### 发明内容

[0003] 本文提供了眼用组合物。在一些实施方案中，本文公开了一种眼用组合物，其包含约0.001wt%至约0.05wt%的毒蕈碱拮抗剂和氯化水，其pD为约4.2至约7.9。

[0004] 在一些实施方案中，所述毒蕈碱拮抗剂包括阿托品、硫酸阿托品、去甲阿托品、阿托品-N-氧化物、托品、托品酸、东莨菪碱、莨菪碱、托吡卡胺、环喷托酯、哌仑西平、后马托品或其组合。在一些实施方案中，所述毒蕈碱拮抗剂为阿托品。在一些实施方案中，所述毒蕈碱拮抗剂为硫酸阿托品。

[0005] 在一些实施方案中，在储存条件下在延长的时间段后，所述眼用组合物具有以下之一的pD：小于约7.3、小于约7.2、小于约7.1、小于约7、小于约6.8、小于约6.5、小于约6.4、小于约6.3、小于约6.2、小于约6.1、小于约6、小于约5.9、小于约5.8、小于约5.2或小于约4.8。

[0006] 在一些实施方案中，在储存条件下在延长的时间段后，基于初始浓度，所述眼用组合物包含以下之一的毒蕈碱拮抗剂：至少约80%、至少约85%、至少约90%、至少约93%、至少约95%、至少约97%、至少约98%或至少约99%。如本公开内容所述，储存后所述组合物中所述眼用剂的百分比是基于所述组合物中初始存在(即在储存条件之前)的眼用剂的量。

[0007] 在一些实施方案中，在储存条件下在延长的时间段后，所述眼用组合物进一步具有以下之一的效力：至少80%、至少85%、至少90%、至少93%、至少95%、至少97%、至少98%或至少99%。如本公开内容所述，储存后所述组合物中所述眼用剂的效力是基于所述组合物中初始存在(即在储存条件之前)的眼用剂的效力。

[0008] 在一些实施方案中，所述延长的时间段为以下之一：约1周、约2周、约3周、约1个月、约2个月、约3个月、约4个月、约5个月、约6个月、约8个月、约10个月、约12个月、约18个月、约24个月、约36个月、约4年或约5年。

[0009] 在一些实施方案中，所述储存条件具有约2°C至约10°C或约16°C至约26°C的储存温度。在一些实施方案中，所述储存条件具有约25°C的储存温度。在一些实施方案中，所述储存条件具有约40°C的储存温度。在一些实施方案中，所述储存条件具有约60°C的储存温

度。

[0010] 在一些实施方案中,所述储存条件具有约60%的相对湿度。在一些实施方案中,所述储存条件具有约75%的相对湿度。

[0011] 在一些实施方案中,所述毒蕈碱拮抗剂以以下之一的浓度存在于所述组合物中:约0.001wt%至约0.04wt%、约0.001wt%至约0.03wt%、约0.001wt%至约0.025wt%、约0.001wt%至约0.02wt%、约0.001wt%至约0.01wt%、约0.001wt%至约0.008wt%,或约0.001wt%至约0.005wt%。

[0012] 在一些实施方案中,在储存条件下在延长的时间段后,基于所述眼用剂的浓度,所述组合物包含少于20%的主要降解物(degradant)。在一些实施方案中,在储存条件下在延长的时间段后,基于所述眼用剂的浓度,所述组合物包含少于15%的主要降解物。

[0013] 在一些实施方案中,在储存条件下在延长的时间段后,基于所述眼用剂的浓度,所述组合物包含少于10%的主要降解物。在一些实施方案中,在储存条件下在延长的时间段后,基于所述眼用剂的浓度,所述组合物包含少于5%的主要降解物。在一些实施方案中,在储存条件下在延长的时间段后,基于所述眼用剂的浓度,所述组合物包含少于2.5%的主要降解物。在一些实施方案中,在储存条件下在延长的时间段后,基于所述眼用剂的浓度,所述组合物包含少于2.0%的主要降解物。在一些实施方案中,在储存条件下在延长的时间段后,基于所述眼用剂的浓度,所述组合物包含少于1.5%的主要降解物。在一些实施方案中,在储存条件下在延长的时间段后,基于所述眼用剂的浓度,所述组合物包含少于1.0%的主要降解物。在一些实施方案中,在储存条件下在延长的时间段后,基于所述眼用剂的浓度,所述组合物包含少于0.5%的主要降解物。在一些实施方案中,在储存条件下在延长的时间段后,基于所述眼用剂的浓度,所述组合物包含少于0.4%的主要降解物。在一些实施方案中,在储存条件下在延长的时间段后,基于所述眼用剂的浓度,所述组合物包含少于0.3%的主要降解物。在一些实施方案中,在储存条件下在延长的时间段后,基于所述眼用剂的浓度,所述组合物包含少于0.2%的主要降解物。在一些实施方案中,在储存条件下在延长的时间段后,基于所述眼用剂的浓度,所述组合物包含少于0.1%的主要降解物。在一些实施方案中,所述主要降解物为托品酸。如本公开内容所述,储存后所述组合物中所述主要降解物的百分比基于所述组合物中初始存在(即在储存条件之前)的眼用剂的量。

[0014] 在一些实施方案中,所述组合物为水溶液形式。

[0015] 在一些实施方案中,所述组合物进一步包含摩尔渗透压浓度(osmolarity)调节剂。在一些实施方案中,所述摩尔渗透压浓度调节剂为氯化钠。

[0016] 在一些实施方案中,所述眼用组合物进一步包含防腐剂。在一些实施方案中,所述防腐剂选自苯扎氯铵、西曲铵(cetrimonium)、过硼酸钠、稳定的氨基氯复合物、SofZia、聚季铵盐-1、氯丁醇、依地酸二钠、聚六亚甲基双胍或其组合。

[0017] 在一些实施方案中,所述眼用组合物进一步包含缓冲剂。在一些实施方案中,所述缓冲剂选自硼酸盐、硼酸盐-多元醇复合物、磷酸盐缓冲剂、柠檬酸盐缓冲剂、乙酸盐缓冲剂、碳酸盐缓冲剂、有机缓冲剂、氨基酸缓冲剂或其组合。

[0018] 在一些实施方案中,所述眼用组合物进一步包含张力调节剂。在一些实施方案中,所述张力调节剂选自氯化钠、硝酸钠、硫酸钠、硫酸氢钠、氯化钾、氯化钙、氯化镁、氯化锌、乙酸钾、乙酸钠、碳酸氢钠、碳酸钠、硫代硫酸钠、硫酸镁、磷酸氢二钠、磷酸二氢钠、磷酸二

氢钾、右旋糖、甘露醇、山梨醇、右旋糖、蔗糖、尿素、丙二醇、甘油或其组合。

[0019] 在一些实施方案中,所述组合物储存在塑料容器中。在一些实施方案中,所述塑料容器的材料包括低密度聚乙烯(LDPE)。

[0020] 在一些实施方案中,所述眼用组合物基本不含普鲁卡因和贝那替秦或其药学上可接受的盐。

[0021] 在一些实施方案中,所述组合物具有小于50%的剂量间眼用剂浓度变化。在一些实施方案中,所述组合物具有小于40%的剂量间眼用剂浓度变化。在一些实施方案中,所述组合物具有小于30%的剂量间眼用剂浓度变化。在一些实施方案中,所述组合物具有小于20%的剂量间眼用剂浓度变化。在一些实施方案中,所述组合物具有小于10%的剂量间眼用剂浓度变化。在一些实施方案中,所述组合物具有小于5%的剂量间眼用剂浓度变化。在一些实施方案中,所述剂量间眼用剂浓度变化基于10个连续的剂量。在一些实施方案中,所述剂量间眼用剂浓度变化基于8个连续的剂量。在一些实施方案中,所述剂量间眼用剂浓度变化基于5个连续的剂量。在一些实施方案中,所述剂量间眼用剂浓度变化基于3个连续的剂量。在一些实施方案中,所述剂量间眼用剂浓度变化基于2个连续的剂量。

[0022] 在一些实施方案中,所述组合物进一步包含pD调节剂。在一些实施方案中,所述pD调节剂包括DC1、NaOD、CD<sub>3</sub>COOD或C<sub>6</sub>D<sub>8</sub>O<sub>7</sub>。

[0023] 在一些实施方案中,所述组合物进一步包含药学上可接受的载体。在一些实施方案中,所述眼科上可接受的载体进一步包括至少一种粘度增强剂。在一些实施方案中,所述粘度增强剂选自基于纤维素的聚合物、聚氧乙烯-聚氧丙烯三嵌段共聚物、基于葡聚糖的聚合物、聚乙烯醇、糊精、聚乙烯吡咯烷酮、聚亚烷基二醇、壳聚糖、胶原、明胶、透明质酸或其组合。

[0024] 在一些实施方案中,所述眼用组合物包含以下之一:少于60%的H<sub>2</sub>O、少于55%的H<sub>2</sub>O、少于50%的H<sub>2</sub>O、少于45%的H<sub>2</sub>O、少于40%的H<sub>2</sub>O、少于35%的H<sub>2</sub>O、少于30%的H<sub>2</sub>O、少于25%的H<sub>2</sub>O、少于20%的H<sub>2</sub>O、少于15%的H<sub>2</sub>O或少于10%的H<sub>2</sub>O。

[0025] 在一些实施方案中,所述眼用组合物包含以下之一:少于5%的H<sub>2</sub>O、少于4%的H<sub>2</sub>O、少于3%的H<sub>2</sub>O、少于2%的H<sub>2</sub>O、少于1%的H<sub>2</sub>O、少于0.5%的H<sub>2</sub>O、少于0.1%的H<sub>2</sub>O,或0%的H<sub>2</sub>O。

[0026] 在一些实施方案中,在首次使用之前,将所述眼用组合物储存在低于室温的温度下。在一些实施方案中,在首次使用之前,将所述眼用组合物储存在约2°C至约10°C之间的温度下。在一些实施方案中,在首次使用之前,将所述眼用组合物储存在约4°C至约8°C之间的温度下。

[0027] 在一些实施方案中,在首次使用之后,将所述眼用组合物储存在室温下。在一些实施方案中,在首次使用之后,将所述眼用组合物储存在约16°C至约26°C之间的温度下。

[0028] 在一些实施方案中,所述眼用组合物不配制成可注射制剂。

[0029] 在一些实施方案中,所述眼用组合物被配制成用于治疗眼科病症的眼用溶液。在一些实施方案中,所述眼科病症或病况为近视前期(pre-myopia)、近视或近视进展。在一些实施方案中,所述眼用组合物被配制成用于治疗近视前期、近视或近视进展的眼用溶液。

[0030] 在一些实施方案中,所述眼用组合物为溶液。

[0031] 在一些实施方案中,本文公开了一种阻止近视发展的方法,该方法包括向有需要

的个体的眼睛施用有效量的本文所述的眼用组合物。本文还描述了一种预防近视发展的方法,该方法包括向有需要的个体的眼睛施用有效量的本文所述的眼用组合物。在一些实施方案中,本文描述了一种阻止或预防近视发展的方法,该方法包括向有需要的个体的眼睛施用有效量的眼用组合物,该眼用组合物包含约0.001wt%至约0.05wt%的毒蕈碱拮抗剂和氯化水,其pD为约4.2至约7.9。在一些实施方案中,所述眼用组合物在延长的时间段内以预定的时间间隔施用。在一些实施方案中,所述眼用组合物每天施用一次。在一些实施方案中,所述眼用组合物每隔一天施用一次。在一些实施方案中,所述眼用组合物在1周、2周、1个月、2个月、3个月、6个月、1年、2年、3年、4年、5年、6年、7年、8年、9年、10年、11年或12-15年内施用。在一些实施方案中,在首次使用之前,将所述眼用组合物储存在低于室温的温度下。在一些实施方案中,在首次使用之前,将所述眼用组合物储存在约2°C至约10°C之间的温度下。在一些实施方案中,在首次使用之前,将所述眼用组合物储存在约4°C至约8°C之间的温度下。在一些实施方案中,在首次使用之后,将所述眼用组合物储存在室温下。在一些实施方案中,在首次使用之后,将所述眼用组合物储存在约16°C至约26°C之间的温度下。

[0032] 在一些实施方案中,本文公开了一种眼用溶液,其包含约0.001wt%至约0.05wt%的毒蕈碱拮抗剂和氯化水,其pD为约4.2至约7.9。在一些实施方案中,在储存条件下在延长的时间段后,所述眼用溶液具有以下之一的pD:小于约7.3、小于约7.2、小于约7.1、小于约7、小于约6.8、小于约6.5、小于约6.4、小于约6.3、小于约6.2、小于约6.1、小于约6、小于约5.9、小于约5.8、小于约5.2或小于约4.8。在一些实施方案中,所述毒蕈碱拮抗剂包括阿托品、硫酸阿托品、去甲阿托品、阿托品-N-氧化物、托品、托品酸、东莨菪碱、莨菪碱、托吡卡胺、环喷托酯、哌仑西平、后马托品或其组合。在一些实施方案中,所述眼用溶液包含以下之一:少于5%的H<sub>2</sub>O、少于4%的H<sub>2</sub>O、少于3%的H<sub>2</sub>O、少于2%的H<sub>2</sub>O、少于1%的H<sub>2</sub>O、少于0.5%的H<sub>2</sub>O、少于0.1%的H<sub>2</sub>O,或0%的H<sub>2</sub>O。在一些实施方案中,在储存条件下在延长的时间段后,基于初始浓度,所述眼用组合物包含以下之一的毒蕈碱拮抗剂:至少约80%、至少约85%、至少约90%、至少约93%、至少约95%、至少约97%、至少约98%或至少约99%。在一些实施方案中,在储存条件下在延长的时间段后,所述眼用组合物进一步具有以下之一的效力:至少80%、至少85%、至少90%、至少93%、至少95%、至少97%、至少98%或至少99%。在一些实施方案中,所述延长的时间段为以下之一:约1周、约2周、约3周、约1个月、约2个月、约3个月、约4个月、约5个月、约6个月、约8个月、约10个月、约12个月、约18个月、约24个月、约36个月、约4年或约5年。在一些实施方案中,所述毒蕈碱拮抗剂以下之一的浓度存在于所述组合物中:约0.001wt%至约0.04wt%、约0.001wt%至约0.03wt%、约0.001wt%至约0.025wt%、约0.001wt%至约0.02wt%、约0.001wt%至约0.01wt%、约0.001wt%至约0.008wt%,或约0.001wt%至约0.005wt%。在一些实施方案中,所述储存条件具有约2°C至约10°C或约16°C至约26°C的储存温度。在一些实施方案中,所述眼用组合物具有以下之一的剂量间毒蕈碱拮抗剂浓度变化:小于50%、小于40%、小于30%、小于20%、小于10%或小于5%。在一些实施方案中,所述剂量间毒蕈碱拮抗剂浓度变化基于以下之一:10个连续的剂量、8个连续的剂量、5个连续的剂量、3个连续的剂量或2个连续的剂量。

[0033] 在一些实施方案中,本文公开了一种眼用组合物,其包含约0.001wt%至约0.05wt%的毒蕈碱拮抗剂和水,其pH为约3.8至约7.5。

[0034] 在一些实施方案中,所述毒蕈碱拮抗剂包括阿托品、硫酸阿托品、去甲阿托品、阿

托品-N-氧化物、托品、托品酸、东莨菪碱、莨菪碱、托吡卡胺、环喷托酯、哌仑西平、后马托品或其组合。在一些实施方案中,所述毒蕈碱拮抗剂为阿托品或硫酸阿托品。

[0035] 在一些实施方案中,在储存条件下在延长的时间段后,基于初始浓度,所述眼用组合物包含以下之一的毒蕈碱拮抗剂:至少约80%、至少约85%、至少约90%、至少约93%、至少约95%、至少约97%、至少约98%或至少约99%。

[0036] 在一些实施方案中,在储存条件下在延长的时间段后,所述眼用组合物具有以下之一的pH:小于约7.3、小于约7.2、小于约7.1、小于约7、小于约6.8、小于约6.5、小于约6.4、小于约6.3、小于约6.2、小于约6.1、小于约6、小于约5.9、小于约5.8、小于约5.2、小于约4.8或小于约4.2。

[0037] 在一些实施方案中,在储存条件下在延长的时间段后,所述眼用组合物进一步具有以下之一的效力:至少80%、至少85%、至少90%、至少93%、至少95%、至少97%、至少98%或至少99%。

[0038] 在一些实施方案中,所述延长的时间段为以下之一:约1周、约2周、约3周、约1个月、约2个月、约3个月、约4个月、约5个月、约6个月、约8个月、约10个月、约12个月、约18个月、约24个月、约36个月、约4年或约5年。

[0039] 在一些实施方案中,所述储存条件具有以下之一的储存温度:约25°C、约40°C或约60°C。在一些实施方案中,所述储存条件具有约2°C至约10°C或约16°C至约26°C的储存温度。

[0040] 在一些实施方案中,所述储存条件具有约60%或约75%的相对湿度。

[0041] 在一些实施方案中,所述毒蕈碱拮抗剂以下之一的浓度存在于所述组合物中:约0.001wt%至约0.04wt%、约0.001wt%至约0.03wt%、约0.001wt%至约0.025wt%、约0.001wt%至约0.02wt%、约0.001wt%至约0.01wt%、约0.001wt%至约0.008wt%,或约0.001wt%至约0.005wt%。

[0042] 在一些实施方案中,所述眼用组合物进一步包含摩尔渗透压浓度调节剂。在一些实施方案中,所述摩尔渗透压浓度调节剂为氯化钠。

[0043] 在一些实施方案中,所述眼用组合物进一步包含防腐剂。在一些实施方案中,所述防腐剂选自苯扎氯铵、西曲铵、过硼酸钠、稳定的氧基氯复合物、SofZia、聚季铵盐-1、氯丁醇、依地酸二钠、聚六亚甲基双胍或其组合。

[0044] 在一些实施方案中,所述眼用组合物进一步包含缓冲剂。在一些实施方案中,所述缓冲剂选自硼酸盐、硼酸盐-多元醇复合物、磷酸盐缓冲剂、柠檬酸盐缓冲剂、乙酸盐缓冲剂、碳酸盐缓冲剂、有机缓冲剂、氨基酸缓冲剂或其组合。

[0045] 在一些实施方案中,所述眼用组合物进一步包含张力调节剂。在一些实施方案中,所述张力调节剂选自氯化钠、硝酸钠、硫酸钠、硫酸氢钠、氯化钾、氯化钙、氯化镁、氯化锌、乙酸钾、乙酸钠、碳酸氢钠、碳酸钠、硫代硫酸钠、硫酸镁、磷酸氢二钠、磷酸二氢钠、磷酸二氢钾、右旋糖、甘露醇、山梨醇、右旋糖、蔗糖、尿素、丙二醇、甘油或其组合。

[0046] 在一些实施方案中,所述眼用组合物储存在塑料容器中。在一些实施方案中,所述塑料容器的材料包括低密度聚乙烯(LDPE)。

[0047] 在一些实施方案中,所述眼用组合物具有以下之一的剂量间毒蕈碱拮抗剂浓度变化:小于50%、小于40%、小于30%、小于20%、小于10%或小于5%。

[0048] 在一些实施方案中,所述剂量间毒蕈碱拮抗剂浓度变化基于以下之一:10个连续的剂量、8个连续的剂量、5个连续的剂量、3个连续的剂量或2个连续的剂量。

[0049] 在一些实施方案中,所述眼用组合物具有以下之一的pH:约3.8至约7.5、约4.2至约7.5、约4.8至约7.3、约5.2至约7.2、约5.8至约7.1、约6.0至约7.0,或约6.2至约6.8。

[0050] 在一些实施方案中,所述眼用组合物进一步包含pH调节剂。在一些实施方案中,所述pH调节剂包括HCl、NaOH、CH<sub>3</sub>COOH或C<sub>6</sub>H<sub>8</sub>O<sub>7</sub>。

[0051] 在一些实施方案中,所述眼用组合物包含以下之一:少于60%的D<sub>2</sub>O、少于55%的D<sub>2</sub>O、少于50%的D<sub>2</sub>O、少于45%的D<sub>2</sub>O、少于40%的D<sub>2</sub>O、少于35%的D<sub>2</sub>O、少于30%的D<sub>2</sub>O、少于25%的D<sub>2</sub>O、少于20%的D<sub>2</sub>O、少于15%的D<sub>2</sub>O或少于10%的D<sub>2</sub>O。

[0052] 在一些实施方案中,所述眼用组合物包含以下之一:少于5%的D<sub>2</sub>O、少于4%的D<sub>2</sub>O、少于3%的D<sub>2</sub>O、少于2%的D<sub>2</sub>O、少于1%的D<sub>2</sub>O、少于0.5%的D<sub>2</sub>O、少于0.1%的D<sub>2</sub>O,或0%的D<sub>2</sub>O。在一些实施方案中,眼用组合物基本不含D<sub>2</sub>O。

[0053] 在一些实施方案中,所述组合物进一步包含药学上可接受的载体。

[0054] 在一些实施方案中,所述眼用组合物被配制成为治疗眼科病症的眼用溶液。在一些实施方案中,所述眼科病症或病况为近视前期、近视或近视进展。

[0055] 在一些实施方案中,所述眼用组合物不配制成为可注射制剂。

[0056] 通过以下详细描述,本文所述方法和组合物的其他特征和技术效果将变得显而易见。然而,应当理解,该详细描述和特定实施例虽然指示特定的实施方案,但仅以说明的方式给出。

具体而言,本发明涉及:

1. 一种眼用组合物,其包含约0.001wt%至约0.05wt%的毒蕈碱拮抗剂和氘化水,其pD为约4.2至约7.9。

2. 根据段1所述的眼用组合物,其中所述毒蕈碱拮抗剂包括阿托品、硫酸阿托品、去甲阿托品、阿托品-N-氧化物、托品、托品酸、东莨菪碱、莨菪碱、托吡卡胺、环喷托酯、哌仑西平、后马托品或其组合。

3. 根据段2所述的眼用组合物,其中所述毒蕈碱拮抗剂为阿托品或硫酸阿托品。

4. 根据段1-3中任一项所述的眼用组合物,其中在储存条件下在延长的时间段后,所述眼用组合物具有以下之一的pD:小于约7.3、小于约7.2、小于约7.1、小于约7、小于约6.8、小于约6.5、小于约6.4、小于约6.3、小于约6.2、小于约6.1、小于约6、小于约5.9、小于约5.8、小于约5.2或小于约4.8。

5. 根据段1-4中任一项所述的眼用组合物,其中在储存条件下在延长的时间段后,基于初始浓度,所述眼用组合物包含以下之一的毒蕈碱拮抗剂:至少约80%、至少约85%、至少约90%、至少约93%、至少约95%、至少约97%、至少约98%或至少约99%。

6. 根据段1-5中任一项所述的眼用组合物,其中在储存条件下在延长的时间段后,所述眼用组合物进一步具有以下之一的效力:至少80%、至少85%、至少90%、至少93%、至少95%、至少97%、至少98%或至少99%。

7. 根据段1-6中任一项所述的眼用组合物,其中所述储存条件具有约2°C至约10°C或约16°C至约26°C的储存温度。

8. 根据段1-7中任一项所述的眼用组合物,其中所述毒蕈碱拮抗剂以下之一的浓度

存在于所述组合物中:约0.001wt%至约0.04wt%、约0.001wt%至约0.03wt%、约0.001wt%至约0.025wt%、约0.001wt%至约0.02wt%、约0.001wt%至约0.01wt%、约0.001wt%至约0.008wt%，或约0.001wt%至约0.005wt%。

9. 根据段1-8中任一项所述的眼用组合物,其中所述眼用组合物进一步包含摩尔渗透压浓度调节剂、防腐剂、缓冲剂、张力调节剂或其组合。

10. 根据段1-9中任一项所述的眼用组合物,其中所述眼用组合物具有以下之一的剂量间毒蕈碱拮抗剂浓度变化:小于50%、小于40%、小于30%、小于20%、小于10%或小于5%。

11. 根据段1-10中任一项所述的眼用组合物,其中所述眼用组合物基本不含普鲁卡因和贝那替秦或其药学上可接受的盐。

12. 根据段1-11中任一项所述的眼用组合物,其中所述眼用组合物进一步包含pD调节剂。

13. 根据段12所述的眼用组合物,其中所述pD调节剂包括DC1、NaOD、CD<sub>3</sub>COOD或C<sub>6</sub>D<sub>8</sub>O<sub>7</sub>。

14. 根据段1-13中任一项所述的眼用组合物,其中所述眼用组合物包含以下之一:少于5%的H<sub>2</sub>O、少于4%的H<sub>2</sub>O、少于3%的H<sub>2</sub>O、少于2%的H<sub>2</sub>O、少于1%的H<sub>2</sub>O、少于0.5%的H<sub>2</sub>O、少于0.1%的H<sub>2</sub>O,或0%的H<sub>2</sub>O。

15. 根据段1-14中任一项所述的眼用组合物,其中所述眼用组合物为溶液。

16. 根据段1-15中任一项所述的眼用组合物,其中所述眼用组合物不配制成可注射制剂。

17. 根据段1-16中任一项所述的眼用组合物,其中所述眼用组合物被配制成用于治疗眼科病症的眼用溶液。

18. 根据段1-17中任一项所述的眼用组合物,其中所述眼科病症或病况为近视前期、近视或近视进展。

19. 一种阻止近视发展或预防近视发展的方法,该方法包括向有需要的个体的眼睛施用有效量的段1-18所述的眼用组合物。

20. 根据段19所述的方法,其中在首次使用之前,将所述眼用组合物储存在约2°C至约10°C之间的温度下。

21. 根据段19或20所述的方法,其中在首次使用之后,将所述眼用组合物储存在约16°C至约26°C之间的温度下。

22. 一种眼用组合物,其包含约0.001wt%至约0.05wt%的毒蕈碱拮抗剂和水,其pH为约3.8至约7.5。

23. 根据段22所述的眼用组合物,其中所述毒蕈碱拮抗剂包括阿托品、硫酸阿托品、去甲阿托品、阿托品-N-氧化物、托品、托品酸、东莨菪碱、莨菪碱、托吡卡胺、环喷托酯、哌仑西平、后马托品或其组合。

24. 根据段22或23所述的眼用组合物,其中在储存条件下在延长的时间段后,基于初始浓度,所述眼用组合物包含以下之一的毒蕈碱拮抗剂:至少约80%、至少约85%、至少约90%、至少约93%、至少约95%、至少约97%、至少约98%或至少约99%。

25. 根据段22-24中任一项所述的眼用组合物,其中在储存条件下在延长的时间段后,所述眼用组合物具有以下之一的pH:小于约7.3、小于约7.2、小于约7.1、小于约7、小于约6.8、小于约6.5、小于约6.4、小于约6.3、小于约6.2、小于约6.1、小于约6、小于约5.9、小于

约5.8、小于约5.2、小于约4.8或小于约4.2。

26. 根据段22-25中任一项所述的眼用组合物, 其中在储存条件下在延长的时间段后, 所述眼用组合物进一步具有以下之一的效力: 至少80%、至少85%、至少90%、至少93%、至少95%、至少97%、至少98%或至少99%。

27. 根据段22-26中任一项所述的眼用组合物, 其中所述储存条件具有约2°C至约10°C或约16°C至约26°C的储存温度。

28. 根据段22-27中任一项所述的眼用组合物, 其中所述眼用组合物进一步包含摩尔渗透压浓度调节剂、防腐剂、缓冲剂、张力调节剂、可选的pH调节剂或其组合。

29. 根据段22-28中任一项所述的眼用组合物, 其中所述眼用组合物包含以下之一: 少于5%的D<sub>2</sub>O、少于4%的D<sub>2</sub>O、少于3%的D<sub>2</sub>O、少于2%的D<sub>2</sub>O、少于1%的D<sub>2</sub>O、少于0.5%的D<sub>2</sub>O、少于0.1%的D<sub>2</sub>O, 或0%的D<sub>2</sub>O。

30. 根据段22-29中任一项所述的眼用组合物, 其中所述眼用组合物被配制成为用于治疗眼科病症的眼用溶液。

## 附图说明

[0057] 本发明的新颖特征在所附的权利要求书中具体阐述。通过参考以下对利用本发明的原理的说明性实施方案加以阐述的详细描述以及附图, 将获得对本发明的特征和优点的更好的理解, 在这些附图中:

[0058] 图1A-图1C示出了基于从储存在25°C和40°C下的样品获得的数据, 0.01%硫酸阿托品溶液的保质期预测, 其中主要降解物为RRT0.87-0.89, 且n.m.t.为0.5%面积。硫酸阿托品溶液的pH范围为5.9-6.2。

[0059] 图2A-图2C示出了基于从储存在25°C和60°C下的样品获得的数据, 0.01%硫酸阿托品溶液的保质期预测, 其中主要降解物为RRT0.87-0.89, 且n.m.t.为0.5%面积。硫酸阿托品溶液的pH范围为5.9-6.2。

[0060] 图3图示了实施例9中公开的硫酸阿托品制剂在4周时和在60°C条件下的质量平衡。

[0061] 图4图示了乙酸中的硫酸阿托品(0.010%)制剂稳定性。硫酸阿托品制剂用乙酸以及用H<sub>2</sub>O(上图, 制剂3)或D<sub>2</sub>O(下图, 制剂7)配制。制剂3具有4.8的pH, 而制剂7具有5.2的pD。在分析之前, 这两种制剂均在60°C下储存4周。

[0062] 图5图示了柠檬酸中的硫酸阿托品(0.01%)制剂稳定性。硫酸阿托品制剂用柠檬酸以及用H<sub>2</sub>O(上图, 制剂5)或D<sub>2</sub>O(下图, 制剂8)配制。制剂5具有5.8的pH, 而制剂8具有6.2的pD。在分析之前, 这两种制剂均在60°C下储存4周。

[0063] 图6图示了在H<sub>2</sub>O中在pH 4.8下硫酸阿托品(0.025%)制剂(制剂4)的总RS和托品酸的比较。

[0064] 图7图示了在D<sub>2</sub>O中在pD 5.2下硫酸阿托品(0.01%)制剂(制剂7)的总RS和托品酸的比较。

[0065] 图8图示了在H<sub>2</sub>O中在pH 5.8下硫酸阿托品(0.01%)制剂(制剂5)的总RS和托品酸的比较。

[0066] 图9图示了在H<sub>2</sub>O中在pH 5.8下硫酸阿托品(0.025%)制剂(制剂6)的总RS和托品

酸的比较。

[0067] 图10图示了实施例11和12中公开的D<sub>2</sub>O和H<sub>2</sub>O制剂的估计的保质期。

### 具体实施方式

[0068] 本发明认识到,对在储存时具有延长保质期的稳定眼用组合物存在需要。本发明还认识到,对通过阻止或减少眼用组合物的至少一些活性剂的水解来稳定眼用组合物存在需要。本发明进一步认识到,对在患者眼睛中提供毒蕈碱拮抗剂如阿托品的方便且有效递送的眼用组合物存在需要。

[0069] 本发明认识到,毒蕈碱拮抗剂(例如阿托品或其药学上可接受的盐)预防或阻止了人类近视的发展,例如,如通过年轻人中近视增加速率的降低所证明的。本发明还认识到毒蕈碱拮抗剂(例如阿托品或其药学上可接受的盐)对视力受损的鸡眼睛中轴向伸长和近视减轻的作用,以及对幼年恒河猴中眼睛生长和毒蕈碱胆碱能受体的作用。

[0070] 另外,本发明认识到,毒蕈碱拮抗剂(例如阿托品)的全身吸收有时导致不期望的副作用,而毒蕈碱拮抗剂(例如阿托品或其药学上可接受的盐)的局部递送减少或防止了上述全身暴露。

[0071] 此外,本发明认识到,为了毒蕈碱拮抗剂(例如阿托品或其药学上可接受的盐)的稳定性,一些液体毒蕈碱拮抗剂(例如阿托品)组合物在相对较低的pH范围(例如小于4.5)下进行配制。对于一些个体而言,在一些情况下,较低的pH范围会引起不适或其他副作用,诸如眼部的疼痛或烧灼感,这通过在较高的pH范围下配制毒蕈碱拮抗剂(例如阿托品)组合物而得到防止或缓解。对于一些个体而言,在一些情况下,较低的pH会引发流泪反应,这降低了药物在眼中的吸收并因此降低了有效性。

[0072] 此外,本发明认识到,在较低浓度(例如0.001%至0.05%)下配制的一些毒蕈碱拮抗剂(例如阿托品)液体组合物表现出比在较高浓度(例如0.1-1%)下配制时更小的稳定性挑战。不希望受任何特定理论的束缚,预期一些毒蕈碱拮抗剂(例如阿托品)有助于眼用组合物如水溶液的稳定性。例如,在一些实施方案中,毒蕈碱拮抗剂(例如阿托品)的浓度影响眼用组合物的pH或pD,诸如用毒蕈碱拮抗剂作为缓冲剂。此外,在一些实施方案中,毒蕈碱拮抗剂(例如阿托品)的浓度影响毒蕈碱拮抗剂与眼用组合物的其他成分之间的相互作用,这继而影响眼用组合物的稳定性。

[0073] 最后,本发明认识到,氘化水使眼用组合物稳定。在一些情况下,与H<sub>2</sub>O相比,氘化水为弱酸,于是氘化水包含较低浓度的反应性种类(例如-OD),在一些情况下该反应性种类导致眼用组合物中活性剂的碱催化水解。因此,在一些情况下,与包含H<sub>2</sub>O的组合物相比,包含氘化水的组合物导致碱催化的水解减少。在一些情况下,氘化水进一步降低了眼用组合物的缓冲能力,从而导致眼中较少的泪反射。

[0074] 近视,即眼睛的轴向伸长,影响了一大部分人群。近视通常在小学期间发作,并且进展到眼睛生长完成为止。本发明认识到用于预防或阻止近视发展的组合物和治疗,尤其是允许方便施用、减少潜在的副作用、具有适当的稳定性并且/或者提供相对一致的治疗效果的组合物和治疗的重要性。

[0075] 眼用毒蕈碱拮抗剂组合物

[0076] 本文提供了一种含有低浓度的眼用剂的眼用组合物。在一些实施方案中,该眼用

组合物包含约0.001wt%至约0.05wt%的用于治疗眼科病症或病况的眼用剂;以及眼科上可接受的载体,其中该眼用剂在遍及眼科上可接受的载体中基本均匀分布。在一些情况下,该眼用剂为毒蕈碱拮抗剂。

[0077] 本文提供了一种含有低浓度的毒蕈碱拮抗剂的眼用组合物。在一些实施方案中,该眼用组合物包含约0.001wt%至约0.05wt%的用于治疗眼科病症或病况的毒蕈碱拮抗剂;以及眼科上可接受的载体,其中该毒蕈碱拮抗剂在遍及眼科上可接受的载体中基本均匀分布。

[0078] 在一些情况下,所述毒蕈碱拮抗剂包括阿托品、硫酸阿托品、去甲阿托品、阿托品-N-氧化物、托品、托品酸、甲硝阿托品、苯海拉明、茶苯海明、双环维林、黄酮哌酯、奥昔布宁、噻托溴铵、东莨菪碱、莨菪碱(L-东莨菪碱)、羟嗪、异丙托铵、托吡卡胺、环喷托酯、哌仑西平(pirenzapine)、后马托品、索利那新、达非那新、苯扎托品、美贝维林、丙环定、阿地溴铵、三己芬迪/苯海索、托特罗定或其组合。在一些情况下,该毒蕈碱拮抗剂包括阿托品、硫酸阿托品、去甲阿托品、阿托品-N-氧化物、托品、托品酸、东莨菪碱、莨菪碱、托吡卡胺、环喷托酯、哌仑西平、后马托品或其组合。在一些实施方案中,该毒蕈碱拮抗剂为阿托品或其药学上可接受的盐或前药。在一些实施方案中,该毒蕈碱拮抗剂为硫酸阿托品。

[0079] 在一些实施方案中,所述眼用组合物包含选自以下的毒蕈碱拮抗剂:阿托品、硫酸阿托品、去甲阿托品、阿托品-N-氧化物、托品、托品酸、甲硝阿托品、苯海拉明、茶苯海明、双环维林、黄酮哌酯、奥昔布宁、噻托溴铵、东莨菪碱、莨菪碱(L-东莨菪碱)、羟嗪、异丙托铵、托吡卡胺、环喷托酯、哌仑西平、后马托品、索利那新、达非那新、苯扎托品、美贝维林、丙环定、阿地溴铵、三己芬迪/苯海索、托特罗定或其组合。在一些情况下,该毒蕈碱拮抗剂包括阿托品、硫酸阿托品、去甲阿托品、阿托品-N-氧化物、托品、托品酸、东莨菪碱、莨菪碱、托吡卡胺、环喷托酯、哌仑西平或后马托品。

[0080] 在一些实施方案中,所述眼用组合物包含两种或更多种毒蕈碱拮抗剂,其中该两种或更多种毒蕈碱拮抗剂包括阿托品、硫酸阿托品、去甲阿托品、阿托品-N-氧化物、托品、托品酸、甲硝阿托品、苯海拉明、茶苯海明、双环维林、黄酮哌酯、奥昔布宁、噻托溴铵、东莨菪碱、莨菪碱(L-东莨菪碱)、羟嗪、异丙托铵、托吡卡胺、环喷托酯、哌仑西平、后马托品、索利那新、达非那新、苯扎托品、美贝维林、丙环定、阿地溴铵、三己芬迪/苯海索、托特罗定或其组合。在一些情况下,该毒蕈碱拮抗剂包括阿托品、硫酸阿托品、去甲阿托品、阿托品-N-氧化物、托品、托品酸、东莨菪碱、莨菪碱、托吡卡胺、环喷托酯、哌仑西平、后马托品或其任意组合。

[0081] 在一些实施方案中,所述眼用组合物包含一种或多种毒蕈碱拮抗剂与一种或多种交感神经激动剂的组合。在一些实施方案中,该交感神经激动剂选自苯肾上腺素或羟基苯丙胺。在一些实施方案中,所述眼用组合物包含一种或多种毒蕈碱拮抗剂与一种或多种交感神经激动剂的组合,该毒蕈碱拮抗剂为阿托品、硫酸阿托品、去甲阿托品、阿托品-N-氧化物、托品、托品酸、甲硝阿托品、苯海拉明、茶苯海明、双环维林、黄酮哌酯、奥昔布宁、噻托溴铵、东莨菪碱、莨菪碱(L-东莨菪碱)、羟嗪、异丙托铵、托吡卡胺、环喷托酯、哌仑西平、后马托品、索利那新、达非那新、苯扎托品、美贝维林、丙环定、阿地溴铵、三己芬迪/苯海索或托特罗定;该交感神经激动剂为苯肾上腺素或羟基苯丙胺。

[0082] 本文提供了一种含有低浓度的阿托品或其药学上可接受的盐的眼用组合物。在一

些实施方案中,该眼用组合物包含约0.001wt%至约0.05wt%的用于治疗眼科病症或病况的阿托品或其药学上可接受的盐;以及眼科上可接受的载体,其中该眼用剂在遍及眼科上可接受的载体中基本均匀分布。

[0083] 本文提供了一种含有低浓度的硫酸阿托品的眼用组合物。在一些实施方案中,该眼用组合物包含约0.001wt%至约0.05wt%的用于治疗眼科病症或病况的硫酸阿托品;以及眼科上可接受的载体,其中该眼用剂在遍及眼科上可接受的载体中基本均匀分布。

[0084] 在一些实施方案中,所述眼科病症或病况为近视前期、近视或近视进展。

[0085] 本发明进一步认识到,由于阿托品的眼睛副作用,包括由于瞳孔扩大引起的眩目和由于调节损失引起的视力模糊,使阿托品作为治疗的临床应用受到限制。不希望受到任何特定理论的束缚,预期阿托品对抗近视发展的应用局限性(包括其眼睛副作用)归因于在已知的眼用制剂中使用的阿托品的浓度(例如1wt%或更高)。

[0086] 本发明进一步认识到,在含有低浓度,尤其是极低浓度(例如约0.001wt%至约0.5wt%)的眼用剂如毒蕈碱拮抗剂(例如阿托品或其药学上可接受的盐)的组合物的配制中存在挑战。具体而言,在眼用剂含量和/或分布方面,具有这样低浓度的眼用剂的药物组合物难以维持剂量间的均匀性。

[0087] 在一些方面,本文描述了在氘化水中配制的毒蕈碱拮抗剂(例如阿托品)的制剂或溶液。在一些方面,在氘化水中配制的毒蕈碱拮抗剂(例如阿托品)的制剂或溶液在不同温度下、在不同相对湿度下稳定,且具有酸性pD和相对于眼用剂至少80%的效力。在其他方面,在氘化水中配制的毒蕈碱拮抗剂(例如阿托品)的制剂或溶液具有降低的缓冲能力。在这样的情况下,与在H<sub>2</sub>O中配制的等效眼用制剂或溶液相比,该眼用制剂或溶液在施用于眼中时降低的缓冲能力使得该眼用制剂或溶液以更快的速率达到生理pH。

[0088] 在一些方面,本文描述了不具有剂量间变化的低浓度毒蕈碱拮抗剂(例如阿托品)的制剂。在一些方面,本文描述了低浓度毒蕈碱拮抗剂(例如阿托品)的制剂,其在不同温度下、在不同相对湿度下稳定,且具有酸性pD和相对于眼用剂至少80%的效力。

[0089] 在其他方面,本文所述包括将眼用组合物配制为眼用凝胶或眼用软膏。例如,本文所述的一些眼用凝胶或眼用软膏允许期望的剂量间均匀性、降低或受限的全身暴露或其组合。

#### [0090] 眼用溶液毒蕈碱拮抗剂组合物

[0091] 在某些实施方案中,本文公开了一种配制为水溶液的眼用组合物。在一些实施方案中,该眼用组合物包含约0.001wt%至约0.05wt%的毒蕈碱拮抗剂和氘化水。如本文所用的,氘化水是指D<sub>2</sub>O、DHO、重水和/或氧化氘。

[0092] 在一些实施方案中,在储存条件下在延长的时间段内,所述组合物包含至少约80%的眼用剂(例如毒蕈碱拮抗剂)。在一些实施方案中,在储存条件下在延长的时间段内,所述组合物包含至少约81%的眼用剂(例如毒蕈碱拮抗剂)。在一些实施方案中,在储存条件下在延长的时间段内,所述组合物包含至少约82%的眼用剂(例如毒蕈碱拮抗剂)。在一些实施方案中,在储存条件下在延长的时间段内,所述组合物包含至少约83%的眼用剂(例如毒蕈碱拮抗剂)。在一些实施方案中,在储存条件下在延长的时间段内,所述组合物包含至少约84%的眼用剂(例如毒蕈碱拮抗剂)。在一些实施方案中,在储存条件下在延长的时间段内,所述组合物包含至少约85%的眼用剂(例如毒蕈碱拮抗剂)。在一些实施方案中,在



[0094] 在一些实施方案中,所述延长的时间段为至少1周。在一些实施方案中,所述延长的时间段为至少2周。在一些实施方案中,所述延长的时间段为至少3周。在一些实施方案中,所述延长的时间段为至少1个月。在一些实施方案中,所述延长的时间段为至少2个月。在一些实施方案中,所述延长的时间段为至少3个月。在一些实施方案中,所述延长的时间段为至少4个月。在一些实施方案中,所述延长的时间段为至少5个月。在一些实施方案中,所述延长的时间段为至少6个月。在一些实施方案中,所述延长的时间段为至少7个月。在一些实施方案中,所述延长的时间段为至少8个月。在一些实施方案中,所述延长的时间段为至少9个月。在一些实施方案中,所述延长的时间段为至少10个月。在一些实施方案中,所述延长的时间段为至少11个月。在一些实施方案中,所述延长的时间段为至少12个月(即1年)。在一些实施方案中,所述延长的时间段为至少18个月(即1.5年)。在一些实施方案中,所述延长的时间段为至少24个月(即2年)。在一些实施方案中,所述延长的时间段为至少36个月(即3年)。在一些实施方案中,所述延长的时间段为至少3年。在一些实施方案中,所述延长的时间段为至少5年或更长时间。

[0095] 在一些实施方案中,所述储存条件的温度在约20°C与约70°C之间。在一些实施方案中,所述储存条件的温度在约25°C与约65°C之间、在约30°C与约60°C之间、在约35°C与约55°C之间或在约40°C与约50°C之间。在一些实施方案中,所述储存条件的温度为约25°C。在一些实施方案中,所述储存条件的温度为约40°C。在一些实施方案中,所述储存条件的温度为约60°C。

[0096] 在一些实施方案中,所述储存条件的相对湿度在约50%与约80%之间,或在约60%与约75%之间。在一些实施方案中,所述储存条件的相对湿度为约60%。在一些实施方案中,所述储存条件的相对湿度为约75%。

[0097] 在一些实施方案中,所述组合物包含少于60%的H<sub>2</sub>O。在一些实施方案中,所述组合物包含少于55%的H<sub>2</sub>O。在一些实施方案中,所述组合物包含少于50%的H<sub>2</sub>O。在一些实施方案中,所述组合物包含少于45%的H<sub>2</sub>O。在一些实施方案中,所述组合物包含少于40%的H<sub>2</sub>O。在一些实施方案中,所述组合物包含少于35%的H<sub>2</sub>O。在一些实施方案中,所述组合物包含少于30%的H<sub>2</sub>O。在一些实施方案中,所述组合物包含少于25%的H<sub>2</sub>O。在一些实施方案中,所述组合物包含少于20%的H<sub>2</sub>O。在一些实施方案中,所述组合物包含少于15%的H<sub>2</sub>O。在一些实施方案中,所述组合物包含少于10%的H<sub>2</sub>O。

[0098] 在一些实施方案中,所述组合物包含少于5%的H<sub>2</sub>O至0%的H<sub>2</sub>O。在一些实施方案中,所述组合物包含少于5%的H<sub>2</sub>O。在一些实施方案中,所述组合物包含少于4.5%的H<sub>2</sub>O。在一些实施方案中,所述组合物包含少于3.5%的H<sub>2</sub>O。在一些实施方案中,所述组合物包含少于3%的H<sub>2</sub>O。在一些实施方案中,所述组合物包含少于2.5%的H<sub>2</sub>O。在一些实施方案中,所述组合物包含少于2%的H<sub>2</sub>O。在一些实施方案中,所述组合物包含少于1.5%的H<sub>2</sub>O。在一些实施方案中,所述组合物包含少于1%的H<sub>2</sub>O。在一些实施方案中,所述组合物包含少于0.5%的H<sub>2</sub>O。在一些实施方案中,所述组合物包含少于0.4%的H<sub>2</sub>O。在一些实施方案中,所述组合物包含少于0.3%的H<sub>2</sub>O。在一些实施方案中,所述组合物包含少于0.2%的H<sub>2</sub>O。在一些实施方案中,所述组合物包含少于0.1%的H<sub>2</sub>O。在一些实施方案中,所述组合物包含0%的H<sub>2</sub>O。

[0099] 在一些实施方案中,所述组合物具有约4至约8、约4.5至约7.8、约5至约7.5或约

5.5至约7的pD。在一些实施方案中,所述组合物具有小于约7.5的pD。在一些实施方案中,所述组合物具有小于约7.4的pD。在一些实施方案中,所述组合物具有小于约7.3的pD。在一些实施方案中,所述组合物具有小于约7.2的pD。在一些实施方案中,所述组合物具有小于约7.1的pD。在一些实施方案中,所述组合物具有小于约7的pD。在一些实施方案中,所述组合物具有小于约6.9的pD。在一些实施方案中,所述组合物具有小于约6.8的pD。在一些实施方案中,所述组合物具有小于约6.7的pD。在一些实施方案中,所述组合物具有小于约6.6的pD。在一些实施方案中,所述组合物具有小于约6.5的pD。在一些实施方案中,所述组合物具有小于约6.4的pD。在一些实施方案中,所述组合物具有小于约6.3的pD。在一些实施方案中,所述组合物具有小于约6.2的pD。在一些实施方案中,所述组合物具有小于约6.1的pD。在一些实施方案中,所述组合物具有小于约6的pD。在一些实施方案中,所述组合物具有小于约5.9的pD。在一些实施方案中,所述组合物具有小于约5.8的pD。在一些实施方案中,所述组合物具有小于约5.7的pD。在一些实施方案中,所述组合物具有小于约5.6的pD。在一些实施方案中,所述组合物具有小于约5.5的pD。在一些实施方案中,所述组合物具有小于约5.4的pD。在一些实施方案中,所述组合物具有小于约5.3的pD。在一些实施方案中,所述组合物具有小于约5.2的pD。在一些实施方案中,所述组合物具有小于约5.1的pD。在一些实施方案中,所述组合物具有小于约5的pD。在一些实施方案中,所述组合物具有小于约4.9的pD。在一些实施方案中,所述组合物具有小于约4.8的pD。在一些实施方案中,所述组合物具有小于约4.7的pD。在一些实施方案中,所述组合物具有小于约4.6的pD。在一些实施方案中,所述组合物具有小于约4.5的pD。在一些实施方案中,所述组合物具有小于约4.4的pD。在一些实施方案中,所述组合物具有小于约4.3的pD。在一些实施方案中,所述组合物具有小于约4.2的pD。在一些实施方案中,所述组合物具有小于约4.1的pD。在一些实施方案中,所述组合物具有小于约4的pD。

[0100] 在一些实施方案中,包含氘化水的组合物具有相比于包含H<sub>2</sub>O的等效组合物降低的缓冲能力。如本文别处所述,在一些实施方案中,降低的缓冲能力允许包含氘化水的组合物以比包含H<sub>2</sub>O的组合物更快的速率正常化至生理pH。在一些实施方案中,降低的缓冲能力允许该组合物诱导相比于包含H<sub>2</sub>O的等效组合物更少的泪反射。

[0101] 在一些情况下,包含氘化水的组合物使毒蕈碱拮抗剂(例如阿托品)稳定。在一些实施方案中,这是由于与等效H<sub>2</sub>O水性系统中反应性种类(例如-OH)的浓度相比,D<sub>2</sub>O水性系统中反应性种类(例如-OD)的浓度更低。在一些情况下,碱催化的水解导致存在来自阿托品的托品降解物。在一些情况下,在引起托品降解物形成的反应性种类的浓度较低时,阿托品溶液在D<sub>2</sub>O水性系统中比在等效H<sub>2</sub>O水性系统中更稳定。在一些实施方案中,相对于用H<sub>2</sub>O配制的眼用组合物,用氘化水配制的眼用组合物允许更稳定的眼用组合物。

[0102] 在一些实施方案中,在储存条件下在延长的时间段后,基于眼用剂的浓度,所述组合物包含少于20%的主要降解物。在一些实施方案中,在储存条件下在延长的时间段后,基于眼用剂的浓度,所述组合物包含少于15%的主要降解物。

[0103] 在一些实施方案中,在储存条件下在延长的时间段后,基于眼用剂的浓度,所述组合物包含少于10%的主要降解物。在一些实施方案中,在储存条件下在延长的时间段后,基于眼用剂的浓度,所述组合物包含少于5%的主要降解物。在一些实施方案中,在储存条件下在延长的时间段后,基于眼用剂的浓度,所述组合物包含少于2.0%的主要降解物。在一

些实施方案中,在储存条件下在延长的时间段后,基于眼用剂的浓度,所述组合物包含少于1.5%的主要降解物。在一些实施方案中,在储存条件下在延长的时间段后,基于眼用剂的浓度,所述组合物包含少于1.0%的主要降解物。在一些实施方案中,在储存条件下在延长的时间段后,基于眼用剂的浓度,所述组合物包含少于0.5%的主要降解物。在一些实施方案中,在储存条件下在延长的时间段后,基于眼用剂的浓度,所述组合物包含少于0.4%的主要降解物。在一些实施方案中,在储存条件下在延长的时间段后,基于眼用剂的浓度,所述组合物包含少于0.3%的主要降解物。在一些实施方案中,在储存条件下在延长的时间段后,基于眼用剂的浓度,所述组合物包含少于0.2%的主要降解物。在一些实施方案中,在储存条件下在延长的时间段后,基于眼用剂的浓度,所述组合物包含少于0.1%的主要降解物。在一些实施方案中,该主要降解物为托品酸。

[0104] 在一些实施方案中,所述主要降解物为根据本文所述的UPLC方法、RRT为0.87-0.89的早期洗脱相关物质(表10)。在一些情况下,该早期洗脱相关物质被称为RRT 0.87-0.89。在一些实施方案中,该主要降解物为RRT 0.87-0.89。

[0105] 眼用毒蕈碱拮抗剂浓度

[0106] 在一些实施方案中,按组合物的重量计,本文所述的组合物具有以下浓度的眼用剂:约0.001%至约0.050%、约0.005%至约0.050%、约0.010%至约0.050%、约0.015%至约0.050%、约0.020%至约0.050%、约0.025%至约0.050%、约0.030%至约0.050%、约0.035%至约0.050%、约0.040%至约0.050%或约0.045%至约0.050%的眼用剂或其药学上可接受的前药或盐。在一些情况下,在施用眼用组合物后,眼用剂(例如毒蕈碱拮抗剂)的前药经化学地转化为眼用剂(例如毒蕈碱拮抗剂)。在非限制性实例中,毒蕈碱拮抗剂前药具有可被泪液中的一种或多种酶切割的化学键。在一些实施方案中,该眼用剂为毒蕈碱拮抗剂。在一些实施方案中,该毒蕈碱拮抗剂包括阿托品、硫酸阿托品、去甲阿托品、阿托品-N-氧化物、托品、托品酸、东莨菪碱、莨菪碱、托吡卡胺、环喷托酯、哌仑西平、后马托品或其组合。在一些实施方案中,该毒蕈碱拮抗剂为阿托品或其药学上可接受的盐。在一些实施方案中,该毒蕈碱拮抗剂为硫酸阿托品。如本文所述,该眼用剂包括光学纯的立体异构体、光学富集的立体异构体和立体异构体的外消旋混合物。例如,本文公开的一些眼用组合物包含阿托品或硫酸阿托品,其中阿托品为D-和L-异构体的外消旋混合物;并且本文公开的一些眼用组合物包含阿托品或硫酸阿托品,其中阿托品为偏向于眼科活性更强的L-异构体光学富集的。

[0107] 在一些实施方案中,按组合物的重量计,本文所述的组合物具有以下浓度的眼用剂:约0.001%至约0.045%、约0.005%至约0.045%、约0.010%至约0.045%、约0.015%至约0.045%、约0.020%至约0.045%、约0.025%至约0.045%、约0.030%至约0.045%、约0.035%至约0.045%或约0.040%至约0.045%的眼用剂或其药学上可接受的前药或盐。在一些实施方案中,该眼用剂为毒蕈碱拮抗剂。在一些实施方案中,该毒蕈碱拮抗剂包括阿托品、硫酸阿托品、去甲阿托品、阿托品-N-氧化物、托品、托品酸、东莨菪碱、莨菪碱、托吡卡胺、环喷托酯、哌仑西平、后马托品或其组合。在一些实施方案中,该毒蕈碱拮抗剂为阿托品或其药学上可接受的盐。在一些实施方案中,该毒蕈碱拮抗剂为硫酸阿托品。

[0108] 在一些实施方案中,按组合物的重量计,本文所述的组合物具有以下浓度的眼用剂:约0.001%至约0.040%、约0.005%至约0.040%、约0.010%至约0.040%、约0.015%至

约0.040%、约0.020%至约0.040%、约0.025%至约0.040%、约0.030%至约0.040%、约0.035%至约0.040%的活性成分或其药学上可接受的前药或盐。在一些实施方案中,该眼用剂为毒蕈碱拮抗剂。在一些实施方案中,该毒蕈碱拮抗剂包括阿托品、硫酸阿托品、去甲阿托品、阿托品-N-氧化物、托品、托品酸、东莨菪碱、莨菪碱、托吡卡胺、环喷托酯、哌仑西平、后马托品或其组合。在一些实施方案中,该毒蕈碱拮抗剂为阿托品或其药学上可接受的盐。在一些实施方案中,该毒蕈碱拮抗剂为硫酸阿托品。

[0109] 在一些实施方案中,按组合物的重量计,本文所述的组合物具有以下浓度的眼用剂:约0.001%至约0.035%、约0.005%至约0.035%、约0.010%至约0.035%、约0.015%至约0.035%、约0.020%至约0.035%、约0.025%至约0.035%或约0.030%至约0.035%的眼用剂或其药学上可接受的前药或盐。在一些实施方案中,该眼用剂为毒蕈碱拮抗剂。在一些实施方案中,该毒蕈碱拮抗剂包括阿托品、硫酸阿托品、去甲阿托品、阿托品-N-氧化物、托品、托品酸、东莨菪碱、莨菪碱、托吡卡胺、环喷托酯、哌仑西平、后马托品或其组合。在一些实施方案中,该毒蕈碱拮抗剂为阿托品或其药学上可接受的盐。在一些实施方案中,该毒蕈碱拮抗剂为硫酸阿托品。

[0110] 在一些实施方案中,按组合物的重量计,本文所述的组合物具有以下浓度的眼用剂:约0.001%至约0.030%、约0.005%至约0.030%、约0.010%至约0.030%、约0.015%至约0.030%、约0.020%至约0.030%或约0.025%至约0.030%的活性成分或其药学上可接受的前药或盐。在一些实施方案中,该眼用剂为毒蕈碱拮抗剂。在一些实施方案中,该毒蕈碱拮抗剂包括阿托品、硫酸阿托品、去甲阿托品、阿托品-N-氧化物、托品、托品酸、东莨菪碱、莨菪碱、托吡卡胺、环喷托酯、哌仑西平、后马托品或其组合。在一些实施方案中,该毒蕈碱拮抗剂为阿托品或其药学上可接受的盐。在一些实施方案中,该毒蕈碱拮抗剂为硫酸阿托品。

[0111] 在一些实施方案中,按组合物的重量计,本文所述的组合物具有以下浓度的眼用剂:约0.001%至约0.025%、约0.005%至约0.025%、约0.010%至约0.025%、约0.015%至约0.025%或约0.020%至约0.025%的眼用剂或其药学上可接受的前药或盐。在一些实施方案中,该眼用剂为毒蕈碱拮抗剂。在一些实施方案中,该毒蕈碱拮抗剂包括阿托品、硫酸阿托品、去甲阿托品、阿托品-N-氧化物、托品、托品酸、东莨菪碱、莨菪碱、托吡卡胺、环喷托酯、哌仑西平、后马托品或其组合。在一些实施方案中,该毒蕈碱拮抗剂为阿托品或其药学上可接受的盐。在一些实施方案中,该毒蕈碱拮抗剂为硫酸阿托品。

[0112] 在一些实施方案中,按组合物的重量计,本文所述的组合物具有以下浓度的眼用剂:约0.001%至约0.020%、约0.005%至约0.020%、约0.010%至约0.020%或约0.015%至约0.020%的活性成分或其药学上可接受的前药或盐。在一些实施方案中,该眼用剂为毒蕈碱拮抗剂。在一些实施方案中,该毒蕈碱拮抗剂包括阿托品、硫酸阿托品、去甲阿托品、阿托品-N-氧化物、托品、托品酸、东莨菪碱、莨菪碱、托吡卡胺、环喷托酯、哌仑西平、后马托品或其组合。在一些实施方案中,该毒蕈碱拮抗剂为阿托品或其药学上可接受的盐。在一些实施方案中,该毒蕈碱拮抗剂为硫酸阿托品。

[0113] 在一些实施方案中,按组合物的重量计,本文所述的组合物具有以下浓度的眼用剂:约0.001%至约0.015%、约0.005%至约0.015%或约0.010%至约0.015%的眼用剂或其药学上可接受的前药或盐。在一些实施方案中,该眼用剂为毒蕈碱拮抗剂。在一些实施方

案中,该毒蕈碱拮抗剂包括阿托品、硫酸阿托品、去甲阿托品、阿托品-N-氧化物、托品、托品酸、东莨菪碱、莨菪碱、托吡卡胺、环喷托酯、哌仑西平、后马托品或其组合。在一些实施方案中,该毒蕈碱拮抗剂为阿托品或其药学上可接受的盐。在一些实施方案中,该毒蕈碱拮抗剂为硫酸阿托品。

[0114] 在一些实施方案中,按组合物的重量计,本文所述的组合物具有以下浓度的眼用剂:约0.001%至约0.010%、约0.005%至约0.010%或约0.008%至约0.010%的眼用剂或其药学上可接受的前药或盐。在一些实施方案中,该眼用剂为毒蕈碱拮抗剂。在一些实施方案中,该毒蕈碱拮抗剂包括阿托品、硫酸阿托品、去甲阿托品、阿托品-N-氧化物、托品、托品酸、东莨菪碱、莨菪碱、托吡卡胺、环喷托酯、哌仑西平、后马托品或其组合。在一些实施方案中,该毒蕈碱拮抗剂为阿托品或其药学上可接受的盐。在一些实施方案中,该毒蕈碱拮抗剂为硫酸阿托品。

[0115] 在一些实施方案中,按组合物的重量计,本文所述的组合物具有以下浓度的眼用剂:约0.001%、0.005%、0.010%、0.015%、0.020%、0.025%、0.030%、0.035%、0.040%、0.045%或0.050%的眼用剂或其药学上可接受的前药或盐。在一些实施方案中,该眼用剂为毒蕈碱拮抗剂。在一些实施方案中,该毒蕈碱拮抗剂包括阿托品、硫酸阿托品、去甲阿托品、阿托品-N-氧化物、托品、托品酸、东莨菪碱、莨菪碱、托吡卡胺、环喷托酯、哌仑西平、后马托品或其组合。在一些实施方案中,该毒蕈碱拮抗剂为阿托品或其药学上可接受的盐。在一些实施方案中,该毒蕈碱拮抗剂为硫酸阿托品。

[0116] 不希望受到任何特定理论的束缚,本文预期,公开的眼用组合物中低浓度的眼用剂(例如毒蕈碱拮抗剂,诸如阿托品或硫酸阿托品)向有需要的个体提供了充分且一致的治疗益处,同时减少或避免了与含有较高浓度的眼用剂(例如毒蕈碱拮抗剂,诸如阿托品或硫酸阿托品)的眼用制剂有关的眼睛副作用,包括由于瞳孔扩大引起的眼目和由于调节损失引起的视力模糊。

#### [0117] 水溶液稳定性

[0118] 在一些实施方案中,本文所述的组合物包含缓冲液。在一些实施方案中,缓冲液选自硼酸盐、硼酸盐-多元醇复合物、磷酸盐缓冲剂、柠檬酸盐缓冲剂、乙酸盐缓冲剂、碳酸盐缓冲剂、有机缓冲剂、氨基酸缓冲剂或其组合。在一些实施方案中,本文所述的组合物包含含有氘化水的缓冲液。在一些实施方案中,氘化缓冲液选自在氘化水中配制的硼酸盐、硼酸盐-多元醇复合物、磷酸盐缓冲剂、柠檬酸盐缓冲剂、乙酸盐缓冲剂、碳酸盐缓冲剂、有机缓冲剂、氨基酸缓冲剂或其组合。

[0119] 在一些情况下,硼酸盐包括硼酸、硼酸的盐、其他药学上可接受的硼酸盐及其组合。在一些情况下,硼酸盐包括硼酸、硼酸钠、硼酸钾、硼酸钙、硼酸镁、硼酸锰以及其他这样的硼酸盐。

[0120] 如本文所用的,术语多元醇包括在相对于彼此不呈反式构型的两个相邻碳原子的每一个上具有至少一个羟基的任何化合物。在一些实施方案中,多元醇是链状或环状、取代或未取代的,或其混合物,只要所得复合物是水溶性的并且是药学上可接受的即可。在一些情况下,多元醇的实例包括:糖、糖醇、糖酸和糖醛酸。在一些情况下,多元醇包括但不限于:甘露醇、甘油、木糖醇和山梨醇。

[0121] 在一些实施方案中,磷酸盐缓冲剂包括磷酸;碱金属磷酸盐,诸如磷酸氢二钠、磷

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

[0122] 在一些实施方案中，硼酸盐-多元醇复合物包括在美国专利号6,503,497中描述的那些。在一些情况下，硼酸盐-多元醇复合物包含约0.01%w/v至约2.0%w/v的量的硼酸盐以及约0.01%w/v至约5.0%w/v的量的一种或多种多元醇。

[0123] 在一些情况下，柠檬酸盐缓冲剂包括柠檬酸和柠檬酸钠。

[0124] 在一些情况下，乙酸盐缓冲剂包括乙酸、乙酸钾和乙酸钠。

[0125] 在一些情况下，碳酸盐缓冲剂包括碳酸氢钠和碳酸钠。

[0126] 在一些情况下，有机缓冲剂包括Good缓冲液，诸如2-(N-吗啉基)乙磺酸(MES)、N-(2-乙酰胺基)亚氨基二乙酸、N-(氨基甲酰基甲基)亚氨基二乙酸(ADA)、哌嗪-N,N'-双(2-乙磺酸)(PIPES)、N-(2-乙酰胺基)-2-氨基乙磺酸(ACES)、β-羟基-4-吗啉丙磺酸、3-吗啉基-2-羟基丙磺酸(MOPS)、胆胺氯化物、3-(N-吗啉基)丙磺酸(MOPS)、N,N-双(2-羟乙基)-2-氨基乙磺酸(BES)、2-[(2-羟基-1,1-双(羟甲基)乙基)氨基]乙磺酸(TES)、4-(2-羟乙基)-1-哌嗪乙磺酸(HEPES)、3-(N,N-双[2-羟乙基]氨基)-2-羟基丙磺酸(DIPSO)、乙酰胺基甘氨酸、3-{{[1,3-二羟基-2-(羟甲基)-2-丙基]氨基}-2-羟基-1-丙磺酸(TAPSO)、哌嗪-1,4-双(2-羟基丙磺酸)(POPSO)、4-(2-羟乙基)哌嗪-1-(2-羟基丙磺酸)水合物(HEPPSO)、3-[4-(2-羟乙基)-1-哌嗪基]丙磺酸(HEPPS)、N-三(羟甲基)甲基甘氨酸(tricine)、甘氨酰胺、N,N-二羟乙基甘氨酸(bicine)或N-三(羟甲基)甲基-3-氨基丙磺酸钠(TAPS)；甘氨酸；以及二乙醇胺(DEA)。

[0127] 在一些情况下，氨基酸缓冲剂包括牛磺酸、天冬氨酸及其盐（例如钾盐等）、E-氨基己酸等。

[0128] 在一些情况下，本文所述的组合物进一步包含张力调节剂。张力调节剂是引入到诸如眼用组合物的制剂中以通过在施加部位处阻止渗透休克来减少局部刺激的试剂。在一些情况下，将眼用溶液宽泛地维持在特定离子浓度和pD下的缓冲溶液和/或pD调节剂被视为张力调节剂。在一些情况下，张力调节剂包括各种盐，诸如单价阳离子的卤盐。在一些情况下，张力调节剂包括甘露醇、山梨醇、右旋糖、蔗糖、尿素和甘油。在一些情况下，合适的张力调节剂包括氯化钠、硝酸钠、硫酸钠、硫酸氢钠、氯化钾、氯化钙、氯化镁、氯化锌、乙酸钾、乙酸钠、碳酸氢钠、碳酸钠、硫代硫酸钠、硫酸镁、磷酸氢二钠、磷酸二氢钠、磷酸二氢钾、右旋糖、甘露醇、山梨醇、右旋糖、蔗糖、尿素、丙二醇、甘油或其组合。

[0129] 在一些情况下，本文所述的组合物中张力调节剂的浓度为约0.5%至约2.0%。在一些情况下，本文所述的组合物中张力调节剂的浓度为约0.7%至约1.8%、约0.8%至约1.5%，或约1%至约1.3%。在一些情况下，张力调节剂的浓度为约0.6%、0.7%、0.8%、0.9%、1.0%、1.1%、1.2%、1.3%、1.4%、1.5%、1.6%、1.7%、1.8%或1.9%。在一些情况下，所述百分比为重量百分比。

[0130] 在一些情况下，本文所述的组合物进一步包含pD调节剂。在一些实施方案中，所用的pD调节剂为酸或碱。在一些实施方案中，该碱为氧化物、氢氧化物、碳酸盐、碳酸氢盐等。在一些情况下，该氧化物为金属氧化物，诸如氧化钙、氧化镁等；氢氧化物为碱金属和碱土

金属的氢氧化物,诸如氢氧化钠、氢氧化钾、氢氧化钙等或它们的氯化等效物,而碳酸盐为碳酸钠、碳酸氢钠、碳酸氢钾等。在一些情况下,该酸为无机酸和有机酸,诸如盐酸、硝酸、磷酸、乙酸、柠檬酸、富马酸、苹果酸、酒石酸等或它们的氯化等效物。在一些情况下,该pD调节剂包括但不限于乙酸盐、碳酸氢盐、氯化铵、柠檬酸盐、磷酸盐、其药学上可接受的盐及其组合或混合物。在一些实施方案中,该pD调节剂包括DC1和NaOD。

[0131] 在一些情况下,所述组合物具有约4至约8、约4.5至约7.8、约5至约7.5或约5.5至约7的pD。在一些实施方案中,所述组合物具有小于约7.5的pD。在一些实施方案中,所述组合物具有小于约7.4的pD。在一些实施方案中,所述组合物具有小于约7.3的pD。在一些实施方案中,所述组合物具有小于约7.2的pD。在一些实施方案中,所述组合物具有小于约7.1的pD。在一些实施方案中,所述组合物具有小于约7的pD。在一些实施方案中,所述组合物具有小于约6.9的pD。在一些实施方案中,所述组合物具有小于约6.8的pD。在一些实施方案中,所述组合物具有小于约6.7的pD。在一些实施方案中,所述组合物具有小于约6.6的pD。在一些实施方案中,所述组合物具有小于约6.5的pD。在一些实施方案中,所述组合物具有小于约6.4的pD。在一些实施方案中,所述组合物具有小于约6.3的pD。在一些实施方案中,所述组合物具有小于约6.2的pD。在一些实施方案中,所述组合物具有小于约6.1的pD。在一些实施方案中,所述组合物具有小于约6的pD。在一些实施方案中,所述组合物具有小于约5.9的pD。在一些实施方案中,所述组合物具有小于约5.8的pD。在一些实施方案中,所述组合物具有小于约5.7的pD。在一些实施方案中,所述组合物具有小于约5.6的pD。在一些实施方案中,所述组合物具有小于约5.5的pD。在一些实施方案中,所述组合物具有小于约5.4的pD。在一些实施方案中,所述组合物具有小于约5.3的pD。在一些实施方案中,所述组合物具有小于约5.2的pD。在一些实施方案中,所述组合物具有小于约5.1的pD。在一些实施方案中,所述组合物具有小于约5的pD。在一些实施方案中,所述组合物具有小于约4.9的pD。在一些实施方案中,所述组合物具有小于约4.8的pD。在一些实施方案中,所述组合物具有小于约4.7的pD。在一些实施方案中,所述组合物具有小于约4.6的pD。在一些实施方案中,所述组合物具有小于约4.5的pD。在一些实施方案中,所述组合物具有小于约4.4的pD。在一些实施方案中,所述组合物具有小于约4.3的pD。在一些实施方案中,所述组合物具有小于约4.2的pD。在一些实施方案中,所述组合物具有小于约4.1的pD。在一些实施方案中,所述组合物具有小于约4的pD。在一些实施方案中,所述pD为在储存条件下在延长的时间段后所述组合物的pD。

[0132] 在一些情况下,所述组合物具有约4至约8、约4.5至约7.8、约5至约7.5或约5.5至约7的初始pD。在一些实施方案中,所述组合物具有约7.5的初始pD。在一些实施方案中,所述组合物具有约7.4的初始pD。在一些实施方案中,所述组合物具有约7.3的初始pD。在一些实施方案中,所述组合物具有约7.2的初始pD。在一些实施方案中,所述组合物具有约7.1的初始pD。在一些实施方案中,所述组合物具有约7的初始pD。在一些实施方案中,所述组合物具有约6.9的初始pD。在一些实施方案中,所述组合物具有约6.8的初始pD。在一些实施方案中,所述组合物具有约6.7的初始pD。在一些实施方案中,所述组合物具有约6.6的初始pD。在一些实施方案中,所述组合物具有约6.5的初始pD。在一些实施方案中,所述组合物具有约6.4的初始pD。在一些实施方案中,所述组合物具有约6.3的初始pD。在一些实施方案中,所述组合物具有约6.2的初始pD。在一些实施方案中,所述组合物具有约6.1的初始pD。在一

些实施方案中,所述组合物具有约6的初始pD。在一些实施方案中,所述组合物具有约5.9的初始pD。在一些实施方案中,所述组合物具有约5.8的初始pD。在一些实施方案中,所述组合物具有约5.7的初始pD。在一些实施方案中,所述组合物具有约5.6的初始pD。在一些实施方案中,所述组合物具有约5.5的初始pD。在一些实施方案中,所述组合物具有约5.4的初始pD。在一些实施方案中,所述组合物具有约5.3的初始pD。在一些实施方案中,所述组合物具有约5.1的初始pD。在一些实施方案中,所述组合物具有约5.0的初始pD。在一些实施方案中,所述组合物具有约4.9的初始pD。在一些实施方案中,所述组合物具有约4.8的初始pD。在一些实施方案中,所述组合物具有约4.7的初始pD。在一些实施方案中,所述组合物具有约4.6的初始pD。在一些实施方案中,所述组合物具有约4.5的初始pD。在一些实施方案中,所述组合物具有约4.4的初始pD。在一些实施方案中,所述组合物具有约4.3的初始pD。在一些实施方案中,所述组合物具有约4.2的初始pD。在一些实施方案中,所述组合物具有约4.1的初始pD。在一些实施方案中,所述组合物具有约4.0的初始pD。

[0133] 在一些实施方案中,本文所述的组合物的pD与该组合物的稳定性有关。在一些实施方案中,稳定的组合物包含约4至约8、约4.5至约7.8、约5至约7.5或约5.5至约7的pD。在一些实施方案中,稳定的组合物包含小于约7.5的pD。在一些实施方案中,稳定的组合物包含小于约7.4的pD。在一些实施方案中,稳定的组合物包含小于约7.3的pD。在一些实施方案中,稳定的组合物包含小于约7.2的pD。在一些实施方案中,稳定的组合物包含小于约7.1的pD。在一些实施方案中,稳定的组合物包含小于约7.0的pD。在一些实施方案中,稳定的组合物包含小于约6.9的pD。在一些实施方案中,稳定的组合物包含小于约6.8的pD。在一些实施方案中,稳定的组合物包含小于约6.7的pD。在一些实施方案中,稳定的组合物包含小于约6.6的pD。在一些实施方案中,稳定的组合物包含小于约6.5的pD。在一些实施方案中,稳定的组合物包含小于约6.4的pD。在一些实施方案中,稳定的组合物包含小于约6.3的pD。在一些实施方案中,稳定的组合物包含小于约6.2的pD。在一些实施方案中,稳定的组合物包含小于约6.1的pD。在一些实施方案中,稳定的组合物包含小于约6.0的pD。在一些实施方案中,稳定的组合物包含小于约5.9的pD。在一些实施方案中,稳定的组合物包含小于约5.8的pD。在一些实施方案中,稳定的组合物包含小于约5.7的pD。在一些实施方案中,稳定的组合物包含小于约5.6的pD。在一些实施方案中,稳定的组合物包含小于约5.5的pD。在一些实施方案中,稳定的组合物包含小于约5.4的pD。在一些实施方案中,稳定的组合物包含小于约5.3的pD。在一些实施方案中,稳定的组合物包含小于约5.2的pD。在一些实施方案中,稳定的组合物包含小于约5.1的pD。在一些实施方案中,稳定的组合物包含小于约5.0的pD。在一些实施方案中,稳定的组合物包含小于约4.9的pD。在一些实施方案中,稳定的组合物包含小于约4.8的pD。在一些实施方案中,稳定的组合物包含小于约4.7的pD。在一些实施方案中,稳定的组合物包含小于约4.6的pD。在一些实施方案中,稳定的组合物包含小于约4.5的pD。在一些实施方案中,稳定的组合物包含小于约4.4的pD。在一些实施方案中,稳定的组合物包含小于约4.3的pD。在一些实施方案中,稳定的组合物包含小于约4.2的pD。在一些实施方案中,稳定的组合物包含小于约4.1的pD。在一些实施方案中,稳定的组合物包含小于约4.0的pD。

[0134] 如本文别处所述,在一些情况下,D<sub>2</sub>O水性系统使毒蕈碱拮抗剂(例如阿托品)稳定。在一些实施方案中,这是由于与等效H<sub>2</sub>O水性系统中反应性种类(例如-OH)的浓度相比,

D<sub>2</sub>O水性系统中反应性种类(例如-O<sup>·</sup>D)的浓度更低。在一些情况下,D<sub>2</sub>O水性系统中反应性种类(例如-O<sup>·</sup>D)的浓度比等效H<sub>2</sub>O水性系统中反应性种类(例如-O<sup>·</sup>H)的浓度低约三分之一。在一些情况下,这是由于D<sub>2</sub>O的离解常数低于或小于H<sub>2</sub>O。例如,K<sub>a</sub>(H<sub>2</sub>O)为1×10<sup>-14</sup>,而K<sub>a</sub>(D<sub>2</sub>O)为1×10<sup>-15</sup>。因此,D<sub>2</sub>O是比H<sub>2</sub>O更弱的酸。在一些情况下,碱催化的水解导致存在来自阿托品的托品降解物。在一些情况下,在引起托品降解物形成的反应性种类的浓度较低时,阿托品溶液在D<sub>2</sub>O水性系统中比在等效H<sub>2</sub>O水性系统中更稳定。在一些实施方案中,相对于用H<sub>2</sub>O配制的眼用组合物,用氘化水配制的眼用组合物允许更稳定的眼用组合物。

[0135] 在一些实施方案中,氘化水的存在改变了缓冲液的pK<sub>a</sub>。在一些实施方案中,氘化水的存在允许眼用组合物模拟更低pH的系统的稳定性。在一些情况下,眼用组合物的缓冲能力得以降低,从而允许pH的更快改变。在一些情况下,眼用组合物在施用于眼中时降低的缓冲能力允许该眼用组合物以比在H<sub>2</sub>O中配制的眼用组合物更快的速率达到生理pH。在一些情况下,与用H<sub>2</sub>O配制的眼用组合物相比,用氘化水配制的眼用组合物允许在眼中更少的眼泪产生或更少的泪反射。

[0136] 在一些情况下,本文所述的组合物进一步包含消毒剂。在一些情况下,消毒剂包括聚合双胍、聚合季铵化合物、亚氯酸盐、二双胍、亚氯酸盐化合物(例如亚氯酸钾、亚氯酸钠、亚氯酸钙、亚氯酸镁或其混合物)及其组合。

[0137] 在一些情况下,本文所述的组合物进一步包含防腐剂。在一些情况下,防腐剂以一定浓度添加至本文所述的组合物中,以防止引入至该组合物中的微生物的生长或破坏该微生物。在一些情况下,微生物是指细菌(例如奇异变形杆菌(*Proteus mirabilis*)、粘质沙雷氏菌(*Serratia marcesens*))、病毒(例如单纯疱疹病毒、带状疱疹病毒)、真菌(例如来自镰孢(*Fusarium*)属的真菌)、酵母(例如白色假丝酵母(*Candida albicans*))、寄生虫(例如疟原虫(*Plasmodium* spp.)、颚口线虫(*Gnathostoma* spp.))、原生动物(例如兰伯贾第虫(*Giardia lamblia*))、线虫(例如盘尾丝虫(*Onchocercus volvulus*))、蠕虫(例如犬恶丝虫(*Dirofilaria immitis*))和/或阿米巴(例如棘阿米巴属(*Acanthameoba*))。

[0138] 在一些情况下,防腐剂的浓度为约0.0001%至约1%、约0.001%至约0.8%、约0.004%至约0.5%、约0.008%至约0.1%以及约0.01%至约0.08%。在一些情况下,防腐剂的浓度为约0.001%、0.002%、0.003%、0.004%、0.005%、0.006%、0.008%、0.009%、0.009%、0.01%、0.015%、0.02%、0.025%、0.03%、0.04%、0.05%、0.06%、0.07%、0.08%、0.09%、0.1%、0.2%、0.3%、0.4%、0.5%、0.6%、0.7%、0.8%、0.9%或1.0%。

[0139] 在一些实施方案中,防腐剂选自苯扎氯铵、西曲铵、过硼酸钠、稳定的氨基氯复合物、SofZia(Alcon)、聚季铵盐-1、氯丁醇、依地酸二钠和聚六亚甲基双胍。

[0140] 在一些实施方案中,本文所述的组合物储存在塑料容器中。在一些实施方案中,该塑料容器的材料包括高密度聚乙烯(HDPE)、低密度聚乙烯(LDPE)、聚对苯二甲酸乙二醇酯(PET)、聚氯乙烯(PVC)、聚丙烯(PP)、聚苯乙烯(PS)、氟处理的HDPE、消费后再生(post-consumer)树脂(PCR)、K-树脂(SBC)或生物塑料。在一些实施方案中,该塑料容器的材料包括LDPE。

[0141] 在一些实施方案中,本文所述的组合物储存在塑料容器中。在一些实施方案中,储存在塑料容器中的组合物具有约4至约8、约4.5至约7.9或约4.9至约7.5的pD。在一些实施方案中,储存在塑料容器中的组合物具有小于约7.4的pD。在一些实施方案中,储存在塑料

容器中的组合物具有小于约7.3的pD。在一些实施方案中,储存在塑料容器中的组合物具有小于约7.2的pD。在一些实施方案中,储存在塑料容器中的组合物具有小于约7.1的pD。在一些实施方案中,储存在塑料容器中的组合物具有小于约7的pD。在一些实施方案中,储存在塑料容器中的组合物具有小于约6.9的pD。在一些实施方案中,储存在塑料容器中的组合物具有小于约6.8的pD。在一些实施方案中,储存在塑料容器中的组合物具有小于约6.7的pD。在一些实施方案中,储存在塑料容器中的组合物具有小于约6.6的pD。在一些实施方案中,储存在塑料容器中的组合物具有小于约6.5的pD。在一些实施方案中,储存在塑料容器中的组合物具有小于约6.4的pD。在一些实施方案中,储存在塑料容器中的组合物具有小于约6.3的pD。在一些实施方案中,储存在塑料容器中的组合物具有小于约6.2的pD。在一些实施方案中,储存在塑料容器中的组合物具有小于约6.1的pD。在一些实施方案中,储存在塑料容器中的组合物具有小于约6的pD。在一些实施方案中,储存在塑料容器中的组合物具有小于约5.9的pD。在一些实施方案中,储存在塑料容器中的组合物具有小于约5.8的pD。在一些实施方案中,储存在塑料容器中的组合物具有小于约5.7的pD。在一些实施方案中,储存在塑料容器中的组合物具有小于约5.6的pD。在一些实施方案中,储存在塑料容器中的组合物具有小于约5.5的pD。在一些实施方案中,储存在塑料容器中的组合物具有小于约5.4的pD。在一些实施方案中,储存在塑料容器中的组合物具有小于约5.3的pD。在一些实施方案中,储存在塑料容器中的组合物具有小于约5.2的pD。在一些实施方案中,储存在塑料容器中的组合物具有小于约5.1的pD。在一些实施方案中,储存在塑料容器中的组合物具有小于约5的pD。在一些实施方案中,储存在塑料容器中的组合物具有小于约4.9的pD。在一些实施方案中,储存在塑料容器中的组合物具有小于约4.8的pD。在一些实施方案中,储存在塑料容器中的组合物具有小于约4.7的pD。在一些实施方案中,储存在塑料容器中的组合物具有小于约4.6的pD。在一些实施方案中,储存在塑料容器中的组合物具有小于约4.5的pD。在一些实施方案中,储存在塑料容器中的组合物具有小于约4.4的pD。在一些实施方案中,储存在塑料容器中的组合物具有小于约4.3的pD。在一些实施方案中,储存在塑料容器中的组合物具有小于约4.2的pD。在一些实施方案中,储存在塑料容器中的组合物具有小于约4.1的pD。在一些实施方案中,储存在塑料容器中的组合物具有小于约4的pD。

[0142] 在一些实施方案中,在储存条件下在延长的时间段后,储存在塑料容器中的组合物具有至少80%的效力。在一些实施方案中,在储存条件下在延长的时间段后,储存在塑料容器中的组合物具有至少85%的效力。在一些实施方案中,在储存条件下在延长的时间段后,储存在塑料容器中的组合物具有至少90%的效力。在一些实施方案中,在储存条件下在延长的时间段后,储存在塑料容器中的组合物具有至少93%的效力。在一些实施方案中,在储存条件下在延长的时间段后,储存在塑料容器中的组合物具有至少95%的效力。在一些实施方案中,在储存条件下在延长的时间段后,储存在塑料容器中的组合物具有至少97%的效力。在一些实施方案中,在储存条件下在延长的时间段后,储存在塑料容器中的组合物具有至少98%的效力。在一些实施方案中,在储存条件下在延长的时间段后,储存在塑料容器中的组合物具有至少99%的效力。在一些情况下,该储存条件包括约25°C、约40°C或约60°C的温度。在一些情况下,该延长的时间段为至少1周、至少2周、至少3周、至少1个月、至少2个月、至少3个月、至少4个月、至少5个月、至少6个月、至少8个月、至少10个月、至少12个月、至少18个月或至少24个月。

[0143] 在一些实施方案中,在约25°C、约40°C或约60°C的温度下,储存在塑料容器中的组合物具有至少80%的效力。在一些实施方案中,在约25°C、约40°C或约60°C的温度下,储存在塑料容器中的组合物具有至少85%的效力。在一些实施方案中,在约25°C、约40°C或约60°C的温度下,储存在塑料容器中的组合物具有至少90%的效力。在一些实施方案中,在约25°C、约40°C或约60°C的温度下,储存在塑料容器中的组合物具有至少93%的效力。在一些实施方案中,在约25°C、约40°C或约60°C的温度下,储存在塑料容器中的组合物具有至少95%的效力。在一些实施方案中,在约25°C、约40°C或约60°C的温度下,储存在塑料容器中的组合物具有至少97%的效力。在一些实施方案中,在约25°C、约40°C或约60°C的温度下,储存在塑料容器中的组合物具有至少98%的效力。在一些实施方案中,在约25°C、约40°C或约60°C的温度下,储存在塑料容器中的组合物具有至少99%的效力。

[0144] 在一些实施方案中,储存在塑料容器中的组合物在至少1周、至少2周、至少3周、至少1个月、至少2个月、至少3个月、至少4个月、至少5个月、至少6个月、至少8个月、至少10个月、至少12个月、至少18个月或至少24个月的时间段内具有至少80%的效力。在一些实施方案中,储存在塑料容器中的组合物在至少1周、至少2周、至少3周、至少1个月、至少2个月、至少3个月、至少4个月、至少5个月、至少6个月、至少8个月、至少10个月、至少12个月、至少18个月或至少24个月的时间段内具有至少85%的效力。在一些实施方案中,储存在塑料容器中的组合物在至少1周、至少2周、至少3周、至少1个月、至少2个月、至少3个月、至少4个月、至少5个月、至少6个月、至少8个月、至少10个月、至少12个月、至少18个月或至少24个月的时间段内具有至少90%的效力。在一些实施方案中,储存在塑料容器中的组合物在至少1周、至少2周、至少3周、至少1个月、至少2个月、至少3个月、至少4个月、至少5个月、至少6个月、至少8个月、至少10个月、至少12个月、至少18个月或至少24个月的时间段内具有至少93%的效力。在一些实施方案中,储存在塑料容器中的组合物在至少1周、至少2周、至少3周、至少1个月、至少2个月、至少3个月、至少4个月、至少5个月、至少6个月、至少8个月、至少10个月、至少12个月、至少18个月或至少24个月的时间段内具有至少95%的效力。在一些实施方案中,储存在塑料容器中的组合物在至少1周、至少2周、至少3周、至少1个月、至少2个月、至少3个月、至少4个月、至少5个月、至少6个月、至少8个月、至少10个月、至少12个月、至少18个月或至少24个月的时间段内具有至少97%的效力。在一些实施方案中,储存在塑料容器中的组合物在至少1周、至少2周、至少3周、至少1个月、至少2个月、至少3个月、至少4个月、至少5个月、至少6个月、至少8个月、至少10个月、至少12个月、至少18个月或至少24个月的时间段内具有至少98%的效力。在一些实施方案中,储存在塑料容器中的组合物在至少1周、至少2周、至少3周、至少1个月、至少2个月、至少3个月、至少4个月、至少5个月、至少6个月、至少8个月、至少10个月、至少12个月、至少18个月或至少24个月的时间段内具有至少99%的效力。

[0145] 在一些实施方案中,在储存条件下在延长的时间段后,基于眼用剂的浓度,储存在塑料容器中的组合物包含少于20%的主要降解物。在一些实施方案中,在储存条件下在延长的时间段后,基于眼用剂的浓度,储存在塑料容器中的组合物包含少于15%的主要降解物。在一些实施方案中,在储存条件下在延长的时间段后,基于眼用剂的浓度,储存在塑料容器中的组合物包含少于10%的主要降解物。在一些实施方案中,在储存条件下在延长的时间段后,基于眼用剂的浓度,储存在塑料容器中的组合物包含少于5%的主要降解物。

[0146] 在一些实施方案中,在储存条件下在延长的时间段后,基于眼用剂的浓度,储存在塑料容器中的组合物包含少于2.5%的主要降解物到少于0.1%的主要降解物。在一些实施方案中,在储存条件下在延长的时间段后,基于眼用剂的浓度,储存在塑料容器中的组合物包含少于2.5%的主要降解物。在一些实施方案中,在储存条件下在延长的时间段后,基于眼用剂的浓度,储存在塑料容器中的组合物包含少于2.0%的主要降解物。在一些实施方案中,在储存条件下在延长的时间段后,基于眼用剂的浓度,储存在塑料容器中的组合物包含少于1.5%的主要降解物。在一些实施方案中,在储存条件下在延长的时间段后,基于眼用剂的浓度,储存在塑料容器中的组合物包含少于1.0%的主要降解物。在一些实施方案中,在储存条件下在延长的时间段后,基于眼用剂的浓度,储存在塑料容器中的组合物包含少于0.5%的主要降解物。在一些实施方案中,在储存条件下在延长的时间段后,基于眼用剂的浓度,储存在塑料容器中的组合物包含少于0.4%的主要降解物。在一些实施方案中,在储存条件下在延长的时间段后,基于眼用剂的浓度,储存在塑料容器中的组合物包含少于0.3%的主要降解物。在一些实施方案中,在储存条件下在延长的时间段后,基于眼用剂的浓度,储存在塑料容器中的组合物包含少于0.2%的主要降解物。在一些实施方案中,在储存条件下在延长的时间段后,基于眼用剂的浓度,储存在塑料容器中的组合物包含少于0.1%的主要降解物。在一些情况下,该储存条件包括约25°C、约40°C或约60°C的温度。在一些情况下,该延长的时间段为至少1周、至少2周、至少3周、至少1个月、至少2个月、至少3个月、至少4个月、至少5个月、至少6个月、至少8个月、至少10个月、至少12个月、至少18个月或至少24个月。

[0147] 在一些实施方案中,基于眼用剂的浓度,储存在塑料容器中的组合物在约25°C、约40°C或约60°C的温度下包含少于20%的主要降解物。在一些实施方案中,基于眼用剂的浓度,储存在塑料容器中的组合物在约25°C、约40°C或约60°C的温度下包含少于15%的主要降解物。在一些实施方案中,基于眼用剂的浓度,储存在塑料容器中的组合物在约25°C、约40°C或约60°C的温度下包含少于10%的主要降解物。在一些实施方案中,基于眼用剂的浓度,储存在塑料容器中的组合物在约25°C、约40°C或约60°C的温度下包含少于5%的主要降解物。

[0148] 在一些实施方案中,基于眼用剂的浓度,储存在塑料容器中的组合物在约25°C、约40°C或约60°C的温度下包含少于2.5%的主要降解物到少于0.1%的主要降解物。在一些实施方案中,基于眼用剂的浓度,储存在塑料容器中的组合物在约25°C、约40°C或约60°C的温度下包含少于2.5%的主要降解物。在一些实施方案中,基于眼用剂的浓度,储存在塑料容器中的组合物在约25°C、约40°C或约60°C的温度下包含少于2.0%的主要降解物。在一些实施方案中,基于眼用剂的浓度,储存在塑料容器中的组合物在约25°C、约40°C或约60°C的温度下包含少于1.5%的主要降解物。在一些实施方案中,基于眼用剂的浓度,储存在塑料容器中的组合物在约25°C、约40°C或约60°C的温度下包含少于1.0%的主要降解物。在一些实施方案中,基于眼用剂的浓度,储存在塑料容器中的组合物在约25°C、约40°C或约60°C的温度下包含少于0.5%的主要降解物。在一些实施方案中,基于眼用剂的浓度,储存在塑料容器中的组合物在约25°C、约40°C或约60°C的温度下包含少于0.4%的主要降解物。在一些实施方案中,基于眼用剂的浓度,储存在塑料容器中的组合物在约25°C、约40°C或约60°C的温度下包含少于0.3%的主要降解物。在一些实施方案中,基于眼用剂的浓度,储存在塑料容



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

[0151] 在一些实施方案中,本文所述的组合物储存在玻璃容器中。在一些实施方案中,该玻璃容器为玻璃小瓶,诸如例如,I型、II型或III型玻璃小瓶。在一些实施方案中,该玻璃容器为I型玻璃小瓶。在一些实施方案中,该I型玻璃小瓶为硼硅酸盐玻璃小瓶。

[0152] 在一些实施方案中,储存在玻璃容器中的组合物具有高于约7的pD。在一些实施方案中,储存在玻璃容器中的组合物具有高于约7.5的pD。在一些实施方案中,储存在玻璃容器中的组合物具有高于约8的pD。在一些实施方案中,储存在玻璃容器中的组合物具有高于约8.5的pD。在一些实施方案中,储存在玻璃容器中的组合物具有高于约9的pD。

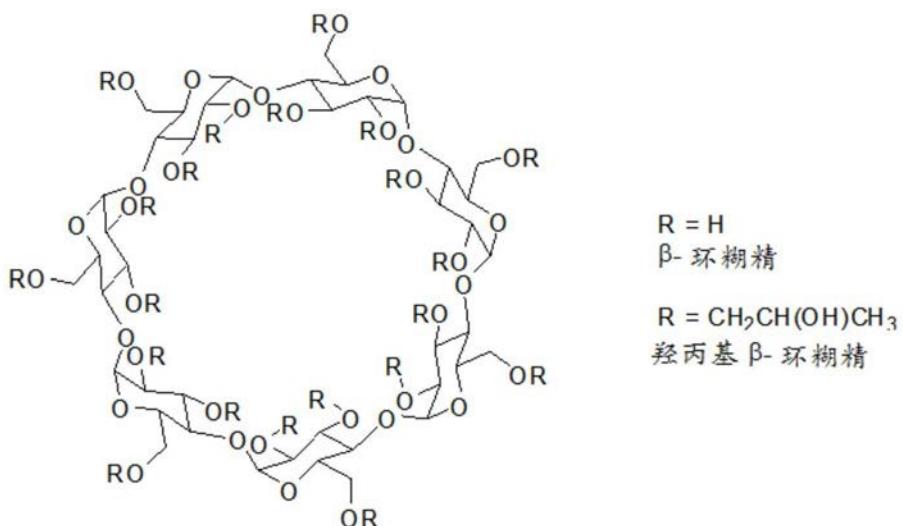
[0153] 在一些实施方案中,储存在玻璃容器中的组合物在约25°C、约40°C或约60°C的温度下具有低于60%的效力。在一些实施方案中,储存在玻璃容器中的组合物在至少1周、至少2周、至少3周、至少1个月、至少2个月、至少3个月、至少4个月、至少5个月、至少6个月、至少8个月、至少10个月、至少12个月、至少18个月或至少24个月的时间段内具有低于60%的效力。

[0154] 在一些实施方案中,储存在玻璃容器中的组合物不如储存在塑料容器中的组合物稳定。

[0155] 在一些实施方案中,所述组合物储存在暗处。在一些情况下,所述组合物在光的存在下储存。在一些情况下,光为户内光、室内光或阳光。在一些情况下,所述组合物在光的存在下储存时稳定。

[0156] 在一些实施方案中,本文所述的组合物被配制成水溶液。在一些实施方案中,该水溶液为稳定水溶液。在一些情况下,该水溶液储存在如上所述的塑料容器中。在一些情况下,该水溶液不储存在玻璃容器中。在一些情况下,该水溶液储存在暗处。在一些情况下,该水溶液在光的存在下储存。在一些情况下,该水溶液在光的存在下稳定。

[0157] 在特定实施方案中,眼科上可接受的制剂备选地包含环糊精。环糊精是含有6、7或8个吡喃葡萄糖单元的环状寡糖,分别被称作 $\alpha$ -环糊精、 $\beta$ -环糊精或 $\gamma$ -环糊精。环糊精具有增强水溶性的亲水外部和形成腔的疏水内部。在水性环境中,其他分子的疏水部分通常进入环糊精的疏水腔以形成包合物。另外,环糊精还能够与不在疏水腔内部的分子发生其他类型的非键合相互作用。环糊精的每个吡喃葡萄糖单元具有三个游离羟基,或者在 $\alpha$ -环糊精上具有18个羟基,在 $\beta$ -环糊精上具有21个羟基,而在 $\gamma$ -环糊精上具有24个羟基。在一些实施方案中,这些羟基中的一个或多个与许多试剂中的任一种反应以形成很多种环糊精衍生物,包括羟丙基醚、磺酸盐和磺基烷基醚。以下示出了 $\beta$ -环糊精和羟丙基- $\beta$ -环糊精(HP $\beta$ CD)的结构。



[0158] 在一些实施方案中,在本文所述的药物组合物中使用环糊精改善了药物的溶解性。包合物与增强溶解性的许多情况有关;然而,环糊精与不溶性化合物之间的其他相互作用也改善了溶解性。羟丙基- $\beta$ -环糊精(HPBCD)作为无热原产品可商购获得。其为易溶于水的不吸湿性白色粉末。HPBCD是热稳定的,并且在中性pH下不降解。因此,环糊精改善了治疗剂在组合物或制剂中的溶解性。因此,在一些实施方案中,包含环糊精以提高眼科上可接受的眼用剂在本文所述制剂内的溶解度。另外,在其他实施方案中,环糊精在本文所述的制剂内充当控制释放赋形剂。

[0159] 仅举例而言,使用的环糊精衍生物包括 $\alpha$ -环糊精、 $\beta$ -环糊精、 $\gamma$ -环糊精、羟乙基- $\beta$ -环糊精、羟丙基- $\gamma$ -环糊精、硫酸化 $\beta$ -环糊精、硫酸化 $\alpha$ -环糊精、磺丁基醚 $\beta$ -环糊精。

[0160] 在本文公开的组合物和方法中使用的环糊精的浓度根据生理化学性质、药代动力学性质、副作用或不良事件、制剂考虑因素或与治疗性眼用剂或其盐或前药或与组合物中其他赋形剂的性质有关的其他因素而变化。因此,在某些情况下,在根据本文公开的组合物和方法中使用的环糊精的浓度或量将根据需要而变化。在使用时,利用本文所述的原理、实例和教导来选择在本文所述的任何制剂中提高眼用剂的溶解度和/或起到控制释放赋形剂作用所需的环糊精的量。

[0161] 在本文公开的眼科上可接受的制剂中有用的其他稳定剂包括,例如,脂肪酸、脂肪醇、醇、长链脂肪酸酯、长链醚、脂肪酸的亲水性衍生物、聚乙烯吡咯烷酮、聚乙烯醚、聚乙烯醇、烃、疏水性聚合物、吸湿聚合物及其组合。在一些实施方案中,还使用稳定剂的酰胺类似物。在其他实施方案中,所选稳定剂改变制剂的疏水性,改善制剂中各种组分的混合,控制配方中的水分含量,或控制相的流动性。

[0162] 在其他实施方案中,稳定剂以足以抑制眼用剂降解的量存在。这样的稳定剂的实例包括但不限于:甘油、甲硫氨酸、硫代甘油、EDTA、抗坏血酸、聚山梨醇酯80、聚山梨醇酯20、精氨酸、肝素、硫酸葡聚糖、环糊精、戊聚糖多硫酸酯和其他类肝素、二价阳离子如镁和锌或其组合。

[0163] 对于眼科上可接受的制剂有用的其他稳定剂包括一种或多种抗聚集添加剂,以通过降低蛋白质聚集率增强眼用制剂的稳定性。所选的抗聚集添加剂取决于眼用剂例如毒蕈碱拮抗剂(例如阿托品或其药学上可接受的盐)所暴露的病况的性质。例如,经历搅拌和热应力的某些制剂与经历冻干和重建的制剂需要不同的抗聚集添加剂。仅举例而言,有用的

抗聚集添加剂包括尿素、胍氯化物、简单氨基酸(诸如甘氨酸或精氨酸)、糖、多元醇、聚山梨醇酯、聚合物(诸如聚乙二醇和葡聚糖)、烷基糖(诸如烷基糖苷)和表面活性剂。

[0164] 在需要的情况下,其他有用的制剂任选地包含一种或多种眼科上可接受的抗氧化剂以增强化学稳定性。仅举例而言,合适的抗氧化剂包括抗坏血酸、甲硫氨酸、硫代硫酸钠和焦亚硫酸钠。在一个实施方案中,抗氧化剂选自金属螯合剂、含硫醇的化合物和其他一般稳定剂。

[0165] 其他有用的组合物包含一种或多种眼科上可接受的表面活性剂以增强物理稳定性或用于其他目的。合适的非离子型表面活性剂包括但不限于聚氧乙烯脂肪酸甘油酯和植物油,例如聚氧乙烯(60)氢化蓖麻油;以及聚氧乙烯烷基醚和烷基苯基醚,例如,辛苯聚醇10、辛苯聚醇40。

[0166] 在一些实施方案中,本文所述的眼科上可接受的药物制剂在储存条件(例如室温)下在至少约1天、至少约2天、至少约3天、至少约4天、至少约5天、至少约6天、至少约1周、至少约2周、至少约3周、至少约4周、至少约5周、至少约6周、至少约7周、至少约8周、至少约3个月、至少约4个月、至少约5个月或至少约6个月中的任何时间段内在化合物降解方面稳定(例如少于30%降解、少于25%降解、少于20%降解、少于15%降解、少于10%降解、少于8%降解、少于5%降解、少于3%降解、少于2%降解或少于5%降解)。在其他实施方案中,本文所述的制剂在至少约1周的时间段内关于化合物降解稳定。本文还描述了在至少约1个月的时间段内关于化合物降解稳定的制剂。

[0167] 在其他实施方案中,额外的表面活性剂(共表面活性剂)和/或缓冲剂与本文之前所述的一种或多种药学上可接受的媒介物组合,以使该表面活性剂和/或缓冲剂将产品维持在关于稳定性的最佳pD。合适的共表面活性剂包括但不限于:a)天然和合成的亲脂剂,例如磷脂、胆固醇和胆固醇脂肪酸酯及其衍生物;b)非离子型表面活性剂,其包括例如聚氧乙烯脂肪醇酯、失水山梨醇脂肪酸酯(Span)、聚氧乙烯失水山梨醇脂肪酸酯(例如,聚氧乙烯(20)失水山梨醇单油酸酯(吐温80)、聚氧乙烯(20)失水山梨醇单硬脂酸酯(吐温60)、聚氧乙烯(20)失水山梨醇单月桂酸酯(吐温20)和其他吐温)、失水山梨醇酯、甘油酯(例如Myrij和三乙酸甘油酯(三醋精))、聚乙二醇、十六烷醇、十八十六醇(cetostearyl alcohol)、十八烷醇、聚山梨醇酯80、泊洛沙姆(poloxyamer)、泊洛沙胺(poloxyamine)、聚氧乙烯蓖麻油衍生物(例如Cremophor<sup>®</sup> RH40、Cremphor A25、Cremphor A20、Cremophor<sup>®</sup> EL)和其他Cremophor、碘基琥珀酸酯、烷基硫酸酯(SLS);PEG甘油脂肪酸酯,诸如PEG-8甘油辛酸酯/癸酸酯(Labrasol)、PEG-4甘油辛酸酯/癸酸酯(Labrafac Hydro WL 1219)、PEG-32甘油月桂酸酯(Gelucire 444/14)、PEG-6甘油单油酸酯(Labrafil M 1944CS)、PEG-6甘油亚油酸酯(Labrafil M 2125CS);丙二醇单脂肪酸酯和丙二醇二脂肪酸酯,诸如丙二醇月桂酸酯、丙二醇辛酸酯/癸酸酯;Brij<sup>®</sup> 700、抗坏血酸基-6-棕榈酸酯、十八胺、月桂基硫酸钠、聚氧乙烯甘油三蓖麻油酸酯及其任意组合或混合物;c)阴离子型表面活性剂,包括但不限于羧甲基纤维素钙、羧甲基纤维素钠、碘基琥珀酸钠、二辛基、海藻酸钠、烷基聚氧乙烯硫酸酯、月桂基硫酸钠、三乙醇胺硬脂酸酯、月桂酸钾、胆盐及其任意组合或混合物;以及d)阳离子型表面活性剂,诸如十六烷基三甲基溴化铵和十二烷基二甲基苄基-氯化铵。

[0168] 在又一个实施方案中,当一种或多种共表面活性剂在本发明的眼科上可接受的制

剂中使用时,它们例如与药学上可接受的媒介物组合,并以例如在约0.1%至约20%、约0.5%至约10%范围内的量存在于最终制剂中。

[0169] 在一个实施方案中,所述表面活性剂具有0至20的HLB值。在其他实施方案中,所述表面活性剂具有0至3、4至6、7至9、8至18、13至15、10至18的HLB值。

[0170] pD

[0171] 在一些实施方案中,将本文所述的组合物的pD调节(例如,通过使用缓冲液和/或pD调节剂)至在约4至约8、约4.5至约7.5或约5至约7范围内的眼科相容pD。在一些实施方案中,该眼用组合物具有约5.0至约7.0的pD。在一些实施方案中,该眼用组合物具有约5.5至约7.0的pD。在一些实施方案中,该眼用组合物具有约6.0至约7.0的pD。

[0172] 在一些实施方案中,有用的制剂包含一种或多种pD调节剂或缓冲剂。合适的pD调节剂或缓冲液包括但不限于乙酸盐、碳酸氢盐、氯化铵、柠檬酸盐、磷酸盐、氘化形式的乙酸盐、碳酸氢盐、氯化铵、柠檬酸盐、磷酸盐、其药学上可接受的盐及其组合或混合物。在一些实施方案中,pD调节剂或缓冲液包括氘化盐酸(DCl)、氘化氢氧化钠(NaOD)、氘化乙酸(CD<sub>3</sub>COOD)或氘化柠檬酸(C<sub>6</sub>D<sub>8</sub>O<sub>7</sub>)。

[0173] 在一个实施方案中,当一种或多种缓冲液在本发明的制剂中使用时,它们例如与药学上可接受的媒介物组合,并以例如在约0.1%至约20%、约0.5%至约10%范围内的量存在于最终制剂中。在本发明的某些实施方案中,凝胶制剂中包含的缓冲液的量为使得该凝胶制剂的pD不干扰身体的天然缓冲系统的量。

[0174] 在一个实施方案中,还使用稀释剂来稳定化合物,因为它们提供了更稳定的环境。在一些情况下,在本领域中使用溶于缓冲溶液的盐(其也提供pD控制或维持)作为稀释剂,包括但不限于磷酸盐缓冲盐水溶液。

[0175] 在一些实施方案中,根据Glasoee等人,“Use of glass electrodes to measure acidities in deuterium oxide,”J.Physical Chem.64(1):188-190(1960)中公开的公式计算pD。在一些实施方案中,pD计算为pD=pH\*+0.4,其中pH\*为在包含氘化水(例如D<sub>2</sub>O)的溶液中配制的眼用组合物的测量或观察到的pH。

[0176] 在一些实施方案中,本文所述的眼用水性、凝胶或软膏组合物具有约4至约8、约4.5至约8、约4.9至约7.9、约5.4至约7.9、约5.9至约7.9、约6.4至约7.9或约7.4至约7.9的pD。在一些实施方案中,本文所述的眼用水性、凝胶或软膏组合物具有约4.5-7.5、约5.0至约7.5、约5.5至约7.5、约6.0至约7.5或约7.0至约7.5的pD。在一些实施方案中,本文所述的眼用水性、凝胶或软膏组合物具有约4.5-7.0、约5.0至约7.0、约5.5至约7.0、约6.0至约7.0或约6.5至约7.0的pD。在一些实施方案中,本文所述的眼用水性、凝胶或软膏组合物具有约4.9-7.4、约5.4至约7.4、约5.9至约7.4、约6.4至约7.4或约6.9至约7.4的pD。在一些实施方案中,本文所述的眼用水性、凝胶或软膏组合物具有约4.5-6.5、约5.0至约6.5、约5.5至约6.5或约6.0至约6.5的pD。在一些实施方案中,本文所述的眼用水性、凝胶或软膏组合物具有约4.9-6.9、约5.4至约6.9、约5.9至约6.9或约6.4至约6.9的pD。在一些实施方案中,本文所述的眼用水性、凝胶或软膏组合物具有约4.5-6.0、约5.0至约6.0或约5.5至约6.0的pD。在一些实施方案中,本文所述的眼用水性、凝胶或软膏组合物具有约4.9-6.4、约5.4至约6.4或约5.9至约6.4的pD。在一些实施方案中,本文所述的眼用水性、凝胶或软膏组合物具有约4.5-5.5或约5.0至约5.5的pD。在一些实施方案中,本文所述的眼用水性、凝胶或软膏

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

[0177] 在一些实施方案中,所述眼用组合物为眼用水性组合物。在一些情况下,该眼用水性组合物具有约4至约8、约4.5至约7.8、约5至约7.5或约5.5至约7的pD。在一些实施方案中,该眼用水性组合物具有约7.5的pD。在一些实施方案中,该眼用水性组合物具有约7.4的pD。在一些实施方案中,该眼用水性组合物具有约7.3的pD。在一些实施方案中,该眼用水性组合物具有约7.2的pD。在一些实施方案中,该眼用水性组合物具有约7.1的pD。在一些实施方案中,该眼用水性组合物具有约7的pD。在一些实施方案中,该眼用水性组合物具有约6.9的pD。在一些实施方案中,该眼用水性组合物具有约6.8的pD。在一些实施方案中,该眼用水性组合物具有约6.7的pD。在一些实施方案中,该眼用水性组合物具有约6.6的pD。在一些实施方案中,该眼用水性组合物具有约6.5的pD。在一些实施方案中,该眼用水性组合物具有约6.4的pD。在一些实施方案中,该眼用水性组合物具有约6.3的pD。在一些实施方案中,该眼用水性组合物具有约6.2的pD。在一些实施方案中,该眼用水性组合物具有约6.1的pD。在一些实施方案中,该眼用水性组合物具有约6的pD。在一些实施方案中,该眼用水性组合物具有约5.9的pD。在一些实施方案中,该眼用水性组合物具有约5.8的pD。在一些实施方案中,该眼用水性组合物具有约5.7的pD。在一些实施方案中,该眼用水性组合物具有约5.6的pD。在一些实施方案中,该眼用水性组合物具有约5.5的pD。在一些实施方案中,该眼用水性组合物具有约5.4的pD。在一些实施方案中,该眼用水性组合物具有约5.3的pD。在一些实施方案中,该眼用水性组合物具有约5.2的pD。在一些实施方案中,该眼用水性组合物具有约5.1的pD。在一些实施方案中,该眼用水性组合物具有约5的pD。在一些实施方案中,该眼用水性组合物具有约4.9的pD。在一些实施方案中,该眼用水性组合物具有约4.8的pD。在一些实施方案中,该眼用水性组合物具有约4.7的pD。在一些实施方案中,该眼用水性组合物具有约4.6的pD。在一些实施方案中,该眼用水性组合物具有约4.5的pD。在一些实施方案中,该眼用水性组合物具有约4.4的pD。在一些实施方案中,该眼用水性组合物具有约4.3的pD。在一些实施方案中,该眼用水性组合物具有约4.2的pD。在一些实施方案中,该眼用水性组合物具有约4.1的pD。在一些实施方案中,该眼用水性组合物具有约4的pD。在一些实施方案中,该pD为该眼用水性组合物的初始pD。在一些实施方案中,该pD为在储存条件下在延长的时间段后该眼用水性组合物的pD。

[0178] 在一些情况下,该眼用水性组合物具有约4至约8、约4.5至约7.8、约5至约7.5或约5.5至约7的初始pD。在一些实施方案中,该眼用水性组合物具有约7.5的初始pD。在一些实施方案中,该眼用水性组合物具有约7.4的初始pD。在一些实施方案中,该眼用水性组合物具有约7.3的初始pD。在一些实施方案中,该眼用水性组合物具有约7.2的初始pD。在一些实施方案中,该眼用水性组合物具有约7.1的初始pD。在一些实施方案中,该眼用水性组合物具有约7的初始pD。在一些实施方案中,该眼用水性组合物具有约6.9的初始pD。在一些实施方案中,该眼用水性组合物具有约6.8的初始pD。在一些实施方案中,该眼用水性组合物具有约6.7的初始pD。在一些实施方案中,该眼用水性组合物具有约6.6的初始pD。在一些实施方案中,该眼用水性组合物具有约6.5的初始pD。在一些实施方案中,该眼用水性组合物具有约6.4的初始pD。在一些实施方案中,该眼用水性组合物具有约6.3的初始pD。在一些实施



于约4.3的pD。在一些实施方案中,该眼用水性组合物具有小于约4.2的pD。在一些实施方案中,该眼用水性组合物具有小于约4.1的pD。在一些实施方案中,该眼用水性组合物具有小于约4的pD。在一些实施方案中,该pD为在储存条件下在延长的时间段后该眼用水性组合物的pD。

[0180] 在一些实施方案中,本文所述的眼用水性组合物的pD与该眼用水性组合物的稳定性相关。在一些实施方案中,稳定的组合物具有约4至约8、约4.5至约7.8、约5至约7.5或约5.5至约7的pD。在一些实施方案中,稳定的组合物具有小于约7.5的pD。在一些实施方案中,稳定的组合物具有小于约7.4的pD。在一些实施方案中,稳定的组合物具有小于约7.3的pD。在一些实施方案中,稳定的组合物具有小于约7.2的pD。在一些实施方案中,稳定的组合物具有小于约7.1的pD。在一些实施方案中,稳定的组合物具有小于约7的pD。在一些实施方案中,稳定的组合物具有小于约6.9的pD。在一些实施方案中,稳定的组合物具有小于约6.8的pD。在一些实施方案中,稳定的组合物具有小于约6.7的pD。在一些实施方案中,稳定的组合物具有小于约6.6的pD。在一些实施方案中,稳定的组合物具有小于约6.5的pD。在一些实施方案中,稳定的组合物具有小于约6.4的pD。在一些实施方案中,稳定的组合物具有小于约6.3的pD。在一些实施方案中,稳定的组合物具有小于约6.2的pD。在一些实施方案中,稳定的组合物具有小于约6.1的pD。在一些实施方案中,稳定的组合物具有小于约6的pD。在一些实施方案中,稳定的组合物具有小于约5.9的pD。在一些实施方案中,稳定的组合物具有小于约5.8的pD。在一些实施方案中,稳定的组合物具有小于约5.7的pD。在一些实施方案中,稳定的组合物具有小于约5.6的pD。在一些实施方案中,稳定的组合物具有小于约5.5的pD。在一些实施方案中,稳定的组合物具有小于约5.4的pD。在一些实施方案中,稳定的组合物具有小于约5.2的pD。在一些实施方案中,稳定的组合物具有小于约5.1的pD。在一些实施方案中,稳定的组合物具有小于约5的pD。在一些实施方案中,稳定的组合物具有小于约4.9的pD。在一些实施方案中,稳定的组合物具有小于约4.8的pD。在一些实施方案中,稳定的组合物具有小于约4.7的pD。在一些实施方案中,稳定的组合物具有小于约4.6的pD。在一些实施方案中,稳定的组合物具有小于约4.5的pD。在一些实施方案中,稳定的组合物具有小于约4.4的pD。在一些实施方案中,稳定的组合物具有小于约4.3的pD。在一些实施方案中,稳定的组合物具有小于约4.2的pD。在一些实施方案中,稳定的组合物具有小于约4.1的pD。在一些实施方案中,稳定的组合物具有小于约4的pD。

[0181] 在一些实施方案中,D<sub>2</sub>O水性系统使毒蕈碱拮抗剂(例如阿托品)稳定。在一些实施方案中,这是由于与等效H<sub>2</sub>O水性系统中反应性种类(例如-OH)的浓度相比,D<sub>2</sub>O水性系统中反应性种类(例如-OD)的浓度更低。在一些情况下,D<sub>2</sub>O水性系统中反应性种类(例如-OD)的浓度比等效H<sub>2</sub>O水性系统中反应性种类(例如-OH)的浓度低约三分之一。在一些情况下,这是由于D<sub>2</sub>O的离解常数比H<sub>2</sub>O更低或更小。例如,K<sub>a</sub>(H<sub>2</sub>O)为1x10<sup>-14</sup>,而K<sub>a</sub>(D<sub>2</sub>O)为1x10<sup>-15</sup>。因此,D<sub>2</sub>O是比H<sub>2</sub>O更弱的酸。在一些情况下,碱催化的水解导致存在来自阿托品的托品降解物。在一些情况下,在引起托品降解物形成的反应性种类的浓度较低时,阿托品溶液在D<sub>2</sub>O水性系统中比在等效H<sub>2</sub>O水性系统中更稳定。在一些实施方案中,相对于用H<sub>2</sub>O配制的眼用组合物,用氘化水配制的眼用组合物允许更稳定的眼用组合物。

[0182] 在一些实施方案中,氘化水的存在改变了缓冲液的pKa。在一些实施方案中,氘化

水的存在允许眼用组合物模拟更低pH的系统的稳定性。在一些情况下,眼用组合物的缓冲能力得以降低,从而允许pH的更快改变。在一些情况下,眼用组合物在施用于眼中时降低的缓冲能力允许该眼用组合物以比在H<sub>2</sub>O中配制的眼用组合物更快的速率达到生理pH。在一些情况下,与用H<sub>2</sub>O配制的眼用组合物相比,用氘化水配制的眼用组合物允许在眼中更少的眼泪产生或更少的泪反射。

[0183] 在一些实施方案中,本文所述的眼用凝胶或软膏组合物具有约4、约4.1、约4.2、约4.3、约4.4、约4.5、约4.6、约4.7、约4.8、约4.9、约5.0、约5.1、约5.2、约5.3、约5.4、约5.5、约5.6、约5.7、约5.8、约5.9、约6.0、约6.1、约6.2、约6.3、约6.4、约6.5、约6.6、约6.7、约6.8、约6.9、约7.0、约7.1、约7.2、约7.3、约7.4、约7.5、约7.6、约7.7、约7.8或约7.9的pD。

[0184] 在一些实施方案中,本文所述的眼用水性、凝胶或软膏组合物的pD适于本文所述的眼用制剂的灭菌(例如,通过过滤或无菌混合或热处理和/或高压灭菌(例如,最终灭菌))。如在本公开内容中所用的,术语“水性组合物”包括基于D<sub>2</sub>O的组合物。

[0185] 在一些实施方案中,本文所述的药物制剂在以下任一时间段内就pD而言稳定:至少约1天、至少约2天、至少约3天、至少约4天、至少约5天、至少约6天、至少约1周、至少约2周、至少约3周、至少约4周、至少约5周、至少约6周、至少约7周、至少约8周、至少约1个月、至少约2个月、至少约3个月、至少约4个月、至少约5个月、至少约6个月、至少约7个月、至少约8个月、至少约9个月、至少约10个月、至少约11个月、至少约12个月、至少约18个月、至少约24个月、至少约3年、至少约4年、至少约5年、至少约6年、至少约7年、至少约8年、至少约9年、至少约10年或更长的时间段。在其他实施方案中,本文所述的制剂在至少约1周的时间段内就pD而言稳定。在其他实施方案中,本文所述的制剂在至少约2周的时间段内就pD而言稳定。在其他实施方案中,本文所述的制剂在至少约3周的时间段内就pD而言稳定。在其他实施方案中,本文所述的制剂在至少约1个月的时间段内就pD而言稳定。本文还描述了在以下时间段内就pD而言稳定的制剂:至少约2个月、至少约3个月、至少约4个月、至少约5个月、至少约6个月、至少约12个月、至少约18个月、至少约2年或更长的时间段。

[0186] 水溶液剂量间均匀性

[0187] 典型的眼用水溶液被包装在滴眼瓶中并以液滴的形式施用。例如,眼用水溶液的单一施用(即单一剂量)包括向患者眼中施用一滴、两滴、三滴或更多滴。在一些实施方案中,本文所述的眼用水溶液的一个剂量为来自滴眼瓶的一滴水溶液组合物。

[0188] 在一些情况下,本文所述包括提供剂量间均匀浓度的眼用水性组合物。在一些情况下,剂量间均匀浓度不呈现剂量间药物含量的显著变化。在一些情况下,剂量间均匀浓度提供了剂量间一致的药物含量。

[0189] 在一些实施方案中,所述组合物具有小于50%的剂量间眼用剂浓度变化。在一些实施方案中,所述组合物具有小于40%的剂量间眼用剂浓度变化。在一些实施方案中,所述组合物具有小于30%的剂量间眼用剂浓度变化。在一些实施方案中,所述组合物具有小于20%的剂量间眼用剂浓度变化。在一些实施方案中,所述组合物具有小于10%的剂量间眼用剂浓度变化。在一些实施方案中,所述组合物具有小于5%的剂量间眼用剂浓度变化。

[0190] 在一些实施方案中,所述剂量间眼用剂浓度变化基于10个连续的剂量。在一些实施方案中,所述剂量间眼用剂浓度变化基于8个连续的剂量。在一些实施方案中,所述剂量间眼用剂浓度变化基于5个连续的剂量。在一些实施方案中,所述剂量间眼用剂浓度变化基

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

[0191] 非沉降制剂应该不需要摇动来使药物均匀分散。“不需摇动”制剂比需要摇动的制剂潜在有利,简单原因在于患者的摇动行为是药物给药量的可变性的主要来源。已报道,尽管关于摇动的说明明确标注在标签上,但患者在施用剂量之前经常不摇动或忘记摇动他们需要摇动的眼用组合物。另一方面,即使对于摇动产品的那些患者,通常不能确定摇动的强度和/或持续时间是否足以使产品变均匀。在一些实施方案中,本文所述的眼用凝胶组合物和眼用软膏组合物是维持本文所述的剂量间均匀性的“不需摇动”制剂。

[0192] 为了评估剂量间均匀性,在测试开始之前,将含有眼用水性组合物、眼用凝胶组合物或眼用软膏组合物的滴瓶或管直立储存最少12小时。为了模拟这些产品的推荐给药,以预定的时间间隔从每个市售瓶或管中分配预定数目的滴或条持续延长的时间段,或直到瓶或管中不留下产品为止。将所有的滴和条分配至配衡的玻璃小瓶中,加盖,并储存在室温下直到进行分析。使用反相HPLC方法测定在所表示的滴中毒蕈碱拮抗剂如阿托品的浓度。

#### [0193] 水溶液粘度

[0194] 在一些实施方案中,所述组合物在约20°C下具有约10cp至约50,000cp的Brookfield RVDV粘度,并具有1s<sup>-1</sup>的剪切速率。在一些实施方案中,所述组合物在约20°C下具有约100cp至约40,000cp的Brookfield RVDV粘度,并具有1s<sup>-1</sup>的剪切速率。在一些实施方案中,所述组合物在约20°C下具有约500cp至约30,000cp的Brookfield RVDV粘度,并具有1s<sup>-1</sup>的剪切速率。在一些实施方案中,所述组合物在约20°C下具有约1000cp至约20,000cp的Brookfield RVDV粘度,并具有1s<sup>-1</sup>的剪切速率。在一些实施方案中,所述组合物在约20°C下具有约2000cp至约10,000cp的Brookfield RVDV粘度,并具有1s<sup>-1</sup>的剪切速率。在一些实施方案中,所述组合物在约20°C下具有约4000cp至约8,000cp的Brookfield RVDV粘度,并具有1s<sup>-1</sup>的剪切速率。

[0195] 在一些实施方案中,所述眼用水性制剂含有足以提供约500至50,000厘泊、约750至50,000厘泊、约1000至50,000厘泊、约1000至40,000厘泊、约2000至30,000厘泊、约3000至20,000厘泊、约4000至10,000厘泊或约5000至8000厘泊的粘度增强剂。

[0196] 在一些实施方案中,本文所述的组合物在体温下为低粘度组合物。在一些实施方案中,低粘度组合物含有约1%至约10%的粘度增强剂(例如胶凝组分,诸如聚氧乙烯-聚氧丙烯共聚物)。在一些实施方案中,低粘度组合物含有约2%至约10%的粘度增强剂(例如胶凝组分,诸如聚氧乙烯-聚氧丙烯共聚物)。在一些实施方案中,低粘度组合物含有约5%至约10%的粘度增强剂(例如胶凝组分,诸如聚氧乙烯-聚氧丙烯共聚物)。在一些实施方案中,低粘度组合物基本不含粘度增强剂(例如胶凝组分,诸如聚氧乙烯-聚氧丙烯共聚物)。在一些实施方案中,本文所述的低粘度眼用剂组合物提供约100cP至约10,000cP的表观粘度。在一些实施方案中,本文所述的低粘度眼用剂组合物提供约500cP至约10,000cP的表观粘度。在一些实施方案中,本文所述的低粘度眼用剂组合物提供约1000cP至约10,000cP的表观粘度。

#### [0197] 容量摩尔渗透压浓度

[0198] 在一些实施方案中,本文公开的组合物被配制为不破坏眼睛的离子平衡。在一些实施方案中,本文公开的组合物具有与眼睛相同或基本相同的离子平衡。在一些实施方案中,本文公开的组合物不破坏眼睛的离子平衡。

[0199] 如本文所用的,“实际容量摩尔渗透压浓度(osmolarity)/重量摩尔渗透压浓度(osmolality)”或“可递送的容量摩尔渗透压浓度/重量摩尔渗透压浓度”意指如通过测量眼用剂和除了胶凝剂和/或增稠剂(例如聚氧乙烯-聚氧丙烯共聚物、羧甲基纤维素等)之外的所有赋形剂的容量摩尔渗透压浓度/重量摩尔渗透压浓度而确定的,组合物的容量摩尔渗透压浓度/重量摩尔渗透压浓度。本文公开的组合物的实际容量摩尔渗透压浓度通过合适的方法,例如,如在Viegas等人,Int.J.Pharm.,1998,160,157-162中描述的冰点降低法进行测量。在一些情况下,本文公开的组合物的实际容量摩尔渗透压浓度通过允许在较高温度下测定组合物的容量摩尔渗透压浓度的蒸气压渗透压测定法(例如蒸气压降低法)进行测量。在一些情况下,蒸气压降低法允许在较高温度下测定包含胶凝剂(例如热可逆性聚合物)的组合物的容量摩尔渗透压浓度,其中该胶凝剂为凝胶形式。

[0200] 在一些实施方案中,在目标作用部位(例如眼)的容量摩尔渗透压浓度与本文所述的组合物的递送容量摩尔渗透压浓度大致相同。在一些实施方案中,本文所述的组合物具有约150m0sm/L至约500m0sm/L、约250m0sm/L至约500m0sm/L、约250m0sm/L至约350m0sm/L、约280m0sm/L至约370m0sm/L或约250m0sm/L至约320m0sm/L的可递送容量摩尔渗透压浓度。

[0201] 本文公开的眼用组合物的实际重量摩尔渗透压浓度为约100m0sm/kg至约1000m0sm/kg,约200m0sm/kg至约800m0sm/kg,约250m0sm/kg至约500m0sm/kg,或约250m0sm/kg至约320m0sm/kg,或约250m0sm/kg至约350m0sm/kg,或约280m0sm/kg至约320m0sm/kg。在一些实施方案中,本文所述的组合物具有约100m0sm/L至约1000m0sm/L、约200m0sm/L至约800m0sm/L、约250m0sm/L至约500m0sm/L、约250m0sm/L至约350m0sm/L、约250m0sm/L至约320m0sm/L或约280m0sm/L至约320m0sm/L的实际容量摩尔渗透压浓度。

[0202] 在一些实施方案中,合适的张力调节剂包括但不限于任何药学上可接受的糖、盐或其任意组合或混合物,诸如但不限于右旋糖、甘油、甘露醇、山梨醇、氯化钠和其他电解质。在一些情况下,张力调节剂选自氯化钠、硝酸钠、硫酸钠、硫酸氢钠、氯化钾、氯化钙、氯化镁、氯化锌、乙酸钾、乙酸钠、碳酸氢钠、碳酸钠、硫代硫酸钠、硫酸镁、磷酸氢二钠、磷酸二氢钠、磷酸二氢钾、右旋糖、甘露醇、山梨醇、右旋糖、蔗糖、尿素、丙二醇、甘油或其组合。

[0203] 在一些实施方案中,本文所述的眼用组合物包含使组合物的重量摩尔渗透压浓度处于可接受范围内所需的量的一种或多种盐。这样的盐包括具有钠、钾或铵阳离子以及氯离子、柠檬酸根、抗坏血酸根、硼酸根、磷酸根、碳酸氢根、硫酸根、硫代硫酸根或亚硫酸氢根阴离子的那些盐;合适的盐包括氯化钠、氯化钾、硫代硫酸钠、亚硫酸氢钠和硫酸铵。

[0204] 无菌性

[0205] 在一些实施方案中,所述组合物经灭菌。本文公开的实施方案内包括为了在人类中使用而对本文公开的药物组合物进行灭菌的手段和过程。目标是提供安全的药物产品,相对地不含导致感染的微生物。美国食品和药品管理局(U.S.Food and Drug Administration)已经在<http://www.fda.gov/cder/guidance/5882fnl.htm>可获得的出版物“Guidance for Industry: Sterile Drug Products Produced by Aseptic Processing”中提供了规章指导,该出版物通过引用而全文并入本文。

[0206] 如本文所用的,灭菌意指用来破坏或去除产品或包装中存在的微生物的过程。使用可用于目标和组合物的灭菌的任何合适的方法。可用于微生物的灭活的方法包括但不限于施加极端热、致死性化学品或 $\gamma$ 辐射。在一些实施方案中,用于制备眼用制剂的过程包括

使制剂经受选自热灭菌、化学灭菌、辐射灭菌或过滤除菌的灭菌方法。所用方法在很大程度上取决于待灭菌的装置或组合物的性质。许多灭菌方法的详细说明在由Lippincott, Williams&Wilkins出版的Remington: The Science and Practice of Pharmacy的第40章中给出,并且其关于该主题的内容通过引用而并入本文。

### 过滤

[0207] 过滤除菌是用来从溶液中去除但不破坏微生物的方法。使用膜过滤器过滤热敏性溶液。这样的过滤器为混合的纤维素酯(MCE)、聚偏二氟乙烯(PVF;也称作PVDF)或聚四氟乙烯(PTFE)的薄的强均匀性聚合物,并具有在0.1-0.22μm范围内的孔径。任选地使用不同的过滤膜过滤具有不同特征的溶液。例如,PVF和PTFE膜很适合过滤有机溶剂,而水溶液则通过PVF或MCE膜进行过滤。过滤器装置可供在从附接至注射器的单使用点一次性过滤器到用于制造厂中的商业规模过滤器范围内的许多规模上使用。膜过滤器通过高压灭菌器或化学灭菌法进行灭菌。膜过滤系统的验证遵循标准化方案(Microbiological Evaluation of Filters for Sterilizing Liquids, Vol 4, No. 3, Washington, D.C: Health Industry Manufacturers Association, 1981)而进行,并涉及用已知量(约10<sup>7</sup>/cm<sup>2</sup>)的异常小的微生物如缺陷短波单胞菌(Brevundimonas diminuta) (ATCC 19146) 攻击膜过滤器。

[0208] 药物组合物任选地通过穿过膜过滤器进行除菌。包含纳米粒子(美国专利号6,139,870)或多层囊泡(Richard等人, International Journal of Pharmaceutics (2006), 312 (1-2) :144-50)的制剂适合于通过穿过0.22μm过滤器过滤除菌而不破坏其组织化结构。

[0209] 在一些实施方案中,本文公开的方法包括借助于过滤除菌使制剂(或其组分)灭菌。在包含热固性聚合物的眼用凝胶组合物中,在比本文所述制剂的凝胶温度(T<sub>gel</sub>)低(例如,约5°C)的温度下,并且采用允许用蠕动泵在合理时间内过滤的粘度(例如低于100cP的理论值)进行过滤。

[0210] 因此,本文提供了眼用制剂的灭菌方法,该方法防止聚合组分(例如热固性和/或其他粘度增强剂)和/或眼用剂在灭菌过程期间的降解。在一些实施方案中,通过使用用于缓冲液组分的特定pD范围和制剂中粘度增强剂的特定比例来减少或消除眼用剂(例如毒草碱拮抗剂,诸如阿托品或硫酸阿托品)的降解。在一些实施方案中,适当的粘度增强剂或热固性聚合物的选择允许本文所述制剂通过过滤除菌。在一些实施方案中,适当的热固性聚合物或其他粘度增强剂与用于制剂的特定pD范围的组合使用允许所述制剂的高温灭菌,而治疗剂或聚合赋形剂基本不降解。本文提供的灭菌方法的优点在于,在某些情况下,制剂经受经由高压灭菌的最终灭菌,而在灭菌步骤期间眼用剂和/或赋形剂和/或粘度增强剂没有任何损失,并且使其基本不含微生物和/或致热原。

### 辐射灭菌

[0211] 辐射灭菌的一个优点是使多种类型的产品灭菌而没有热降解或其他损伤的能力。常用的辐射是β辐射或可替代的来自<sup>60</sup>Co源的γ辐射。γ辐射的穿透能力允许其用于包括溶液、组合物和非均匀混合物在内的许多产品类型的灭菌。辐射的杀菌作用由γ辐射与生物大分子的相互作用而产生。该相互作用生成带电荷物质和自由基。随后的化学反应,诸如重排和交联过程,导致这些生物大分子的正常功能的损失。本文所述的制剂也任选地使用β辐射进行灭菌。

### 热灭菌

[0212] 许多方法可用于通过施加高热进行灭菌。一种方法是通过使用饱和蒸气高压灭菌器。在该方法中,使至少121°C的温度的饱和蒸气接触待灭菌的物体。在待灭菌的物体的情况下使热直接转移至微生物,或通过加热待灭菌的水溶液主体使热间接转移至微生物。该方法得到广泛使用,因为其使灭菌过程具有灵活性、安全性和经济性。

### 微生物

[0213] 在一些实施方案中,所述组合物基本不含微生物。可接受的生物负载或无菌性水平基于定义治疗上可接受的组合物的适用标准,包括但不限于美国药典(United States Pharmacopeia)第<1111>章及以下等。例如,可接受的无菌性(例如生物负载)水平包括约10个菌落形成单位(cfu)/克制剂、约50cfu/克制剂、约100cfu/克制剂、约500cfu/克制剂或约1000cfu/克制剂。在一些实施方案中,对于制剂可接受的生物负载水平或无菌性包括少于10cfu/mL微生物剂、少于50cfu/mL微生物剂、少于500cfu/mL微生物剂或少于1000cfu/mL微生物剂。另外,可接受的生物负载水平或无菌性包括排除指定的不良微生物剂。举例而言,指定的不良微生物剂包括但不限于大肠杆菌(E.coli)、沙门氏菌(Salmonella sp.)、绿脓杆菌(Pseudomonas aeruginosa, P.aeruginosa)和/或其他特定微生物剂。

[0214] 无菌性保证质量控制、质量保证和验证过程的重要部分是无菌性测试的方法。仅举例而言,无菌性测试通过两种方法进行。第一种是直接接种,其中将待测组合物的样品添加至生长培养基中,并温育最长21天的一段时间。生长培养基的浊度指示污染。该方法的缺点包括主体材料的小的取样大小(这降低了灵敏度),以及基于目测的微生物生长的检测。一种替代方法是膜过滤无菌性测试。在该方法中,使一定体积的产品穿过小的膜滤纸。随后将滤纸置于培养基中以促进微生物生长。因为对整个主体产品进行取样,所以该方法具有更大灵敏度的优点。市售的Millipore Steritest无菌性测试系统任选地用于通过膜过滤无菌性测试进行测定。对于乳膏或软膏的过滤测试,使用Steritest过滤器系统No.TLHVSL210。对于乳液或粘性产品的过滤测试,使用Steritest过滤器系统No.TLAREM210或TDAREM210。对于预填充注射器的过滤测试,使用Steritest过滤器系统No.TTHASY210。对于分配为气溶胶或泡沫的材料的过滤测试,使用Steritest过滤器系统No.TTHVA210。对于安瓿或小瓶中的可溶性粉末的过滤测试,使用Steritest过滤器系统No.TTHADA210或TTHADV210。

[0215] 对大肠杆菌和沙门氏菌的测试包括使用在30-35°C下温育24-72小时的乳糖肉汤、在MacConkey和/或EMB琼脂中温育18-24小时,和/或使用Rappaport培养基。用于检测绿脓杆菌的测试包括使用NAC琼脂。美国药典第<62>章进一步列举了针对指定的不良微生物的测试程序。

[0216] 在某些实施方案中,本文所述的眼用制剂具有少于约60个菌落形成单位(CFU)、少于约50个菌落形成单位、少于约40个菌落形成单位或少于约30个菌落形成单位的微生物剂/克制剂。在某些实施方案中,本文所述的眼用制剂被配制成为与眼等渗。

### 内毒素

[0217] 灭菌过程的另一方面是去除因杀死微生物而产生的副产物(下文中称为“产物”)。去热原的过程从样品中去除致热原。致热原是诱导免疫应答的内毒素或外毒素。内毒素的一个实例为在革兰氏阴性细菌的细胞壁中发现的脂多糖(LPS)分子。尽管灭菌程序如高压灭菌或环氧乙烷处理杀死了细菌,但LPS残留物诱导促炎性免疫应答,诸如脓毒性休克。因

为内毒素的分子大小变化很大,所以内毒素的存在以“内毒素单位”(EU)表示。一个EU等同于100皮克的大肠杆菌LPS。在一些情况下,人类对低至5EU/kg体重发生应答。生物负载(例如微生物限度)和/或无菌性(例如内毒素水平)以本领域公认的任何单位表示。在某些实施方案中,与常规可接受的内毒素水平(例如,5EU/kg受试者体重)相比,本文所述的眼用组合物含有更低的内毒素水平(例如<4EU/kg受试者体重)。在一些实施方案中,该眼用制剂具有小于约5EU/kg受试者体重。在其他实施方案中,该眼用制剂具有小于约4EU/kg受试者体重。在其他实施方案中,该眼用制剂具有小于约3EU/kg受试者体重。在其他实施方案中,该眼用制剂具有小于约2EU/kg受试者体重。

[0218] 在一些实施方案中,该眼用制剂具有小于约5EU/kg制剂。在其他实施方案中,该眼用制剂具有小于约4EU/kg制剂。在其他实施方案中,该眼用制剂具有小于约3EU/kg制剂。在一些实施方案中,该眼用制剂具有小于约5EU/kg产品。在其他实施方案中,该眼用制剂具有小于约1EU/kg产品。在其他实施方案中,该眼用制剂具有小于约0.2EU/kg产品。在一些实施方案中,该眼用制剂具有小于约5EU/g单元或产品。在其他实施方案中,该眼用制剂具有小于约4EU/g单元或产品。在其他实施方案中,该眼用制剂具有小于约3EU/g单元或产品。在一些实施方案中,该眼用制剂具有小于约5EU/mg单元或产品。在其他实施方案中,该眼用制剂具有小于约3EU/mg单元或产品。在某些实施方案中,本文所述的眼用制剂含有约1至约5EU/mL制剂。在某些实施方案中,本文所述的眼用制剂含有约2至约5EU/mL制剂、约3至约5EU/mL制剂或约4至约5EU/mL制剂。

[0219] 在某些实施方案中,与常规可接受的内毒素水平(例如,0.5EU/mL制剂)相比,本文所述的眼用组合物含有更低的内毒素水平(例如<0.5EU/mL制剂)。在一些实施方案中,该眼用制剂具有小于约0.5EU/mL制剂。在其他实施方案中,该眼用制剂具有小于约0.4EU/mL制剂。在其他实施方案中,该眼用制剂具有小于约0.2EU/mL制剂。

[0220] 仅举例而言,通过几种方法进行致热原检测。适于无菌性的测试包括美国药典(USP)<71>Sterility Tests(第23版,1995)中所述的测试。兔致热原测试和鲎变形细胞溶解物测试均在美国药典第<85>章和第<151>章(USP23/NF 18, Biological Tests, The United States Pharmacopeial Convention, Rockville, MD, 1995)中有详细说明。已经基于单核细胞活化-细胞因子测定开发了替代性致热原测定。已经开发了适于质量控制应用的均匀细胞系,并且已经证明了该均匀细胞系检测通过兔致热原测试和鲎变形细胞溶解物测试(Taktak等人,J.Pharm.Pharmacol.(1990),43:578-82)的样品中的致热性的能力。在另一个实施方案中,对眼用制剂进行去热原。在又一个实施方案中,眼用制剂的制备过程包括测试制剂的致热性。在某些实施方案中,本文所述的制剂基本不含致热原。

[0221] 眼用毒蕈碱拮抗剂-粘液渗透粒子(MPP)组合物

[0222] 粘液渗透粒子(MPP)为快速穿过粘液(例如人类粘液)的粒子。在一些情况下,MPP包括粒径为约200nm至500nm的纳米粒子。在一些情况下,该纳米粒子进一步涂覆有粘液渗透剂。在一些情况下,本文所述的组合物与MPP配制在一起以用于粘液渗透。在一些情况下,本文所述的眼用剂组合物与MPP配制在一起以用于粘液渗透。在一些情况下,该眼用剂为毒蕈碱拮抗剂。在一些情况下,本文所述的毒蕈碱拮抗剂组合物与MPP配制在一起以用于粘液渗透。在一些情况下,毒蕈碱拮抗剂包括阿托品、硫酸阿托品、去甲阿托品、阿托品-N-氧化

物、托品、托品酸、甲硝阿托品、苯海拉明、茶苯海明、双环维林、黄酮哌酯、奥昔布宁、噻托溴铵、东莨菪碱、莨菪碱(L-东莨菪碱)、羟嗪、异丙托铵、托吡卡胺、环喷托酯、哌仑西平、后马托品、索利那新、达非那新、苯扎托品、美贝维林、丙环定、阿地溴铵、三己芬迪/苯海索或托特罗定。在一些情况下,毒蕈碱拮抗剂为阿托品或其药学上可接受的盐。在一些情况下,毒蕈碱拮抗剂为硫酸阿托品。在一些情况下,本文所述的阿托品组合物与MPP配制在一起以用于粘液渗透。在一些情况下,本文所述的硫酸阿托品组合物与MPP配制在一起以用于粘液渗透。在非限制性实例中,用于在所公开的组合物中使用的MMP从Kala Pharmaceuticals, Inc. (100 Beaver Street#201, Waltham, MA 02453) 获得。

[0223] 在一些实施方案中,所述纳米粒子包括任何合适的材料,诸如有机材料、无机材料、聚合物或其组合。在一些情况下,该纳米粒子包括无机材料,诸如例如,金属(例如,Ag、Au、Pt、Fe、Cr、Co、Ni、Cu、Zn和其他过渡金属)、半导体(例如,硅、硅化合物和合金、硒化镉、硫化镉、砷化铟和磷化铟)或绝缘体(例如,陶瓷,诸如氧化硅)。在一些情况下,该纳米粒子包括有机材料,诸如合成聚合物和/或天然聚合物。合成聚合物的实例包括不可降解的聚合物如聚甲基丙烯酸酯和可降解的聚合物如聚乳酸、聚乙醇酸及其共聚物。天然聚合物的实例包括透明质酸、壳聚糖和胶原。

[0224] 在一些实施方案中,所述纳米粒子涂覆有粘液渗透剂。在一些情况下,该粘液渗透剂包括任何合适的材料,诸如疏水性材料、亲水性材料和/或两亲性材料。在一些情况下,该粘液渗透剂为聚合物。在一些情况下,该聚合物为合成聚合物(即,不是天然产生的聚合物)。在其他实施方案中,该聚合物为天然聚合物(例如,蛋白质、多糖、橡胶)。在某些实施方案中,该聚合物为表面活性聚合物。在某些实施方案中,该聚合物为非离子型聚合物。在某些实施方案中,该聚合物为非离子型嵌段共聚物。在一些实施方案中,该聚合物为二嵌段共聚物、三嵌段共聚物,例如,其中一个嵌段为疏水性聚合物而另一个嵌段为亲水性聚合物。在一些实施方案中,该聚合物带电荷或不带电荷。

[0225] 合适的聚合物的其他实例包括但不限于多胺、聚醚、聚酰胺、聚酯、聚氨基甲酸酯、聚脲、聚碳酸酯、聚苯乙烯、聚酰亚胺、聚砜、聚氨酯、聚乙炔、聚乙烯、聚乙烯亚胺、聚异氰酸酯、聚丙烯酸酯、聚甲基丙烯酸酯、聚丙烯腈和聚芳酯。具体聚合物的非限制性实例包括聚(己内酯)(PCL)、乙烯乙酸乙烯酯聚合物(EVA)、聚(乳酸)(PLA)、聚(L-乳酸)(PLLA)、聚(乙醇酸)(PGA)、聚(乳酸-共-乙醇酸)(PLGA)、聚(L-乳酸-共-乙醇酸)(PLGA)、聚(D,L-丙交酯)(PDLA)、聚(L-丙交酯)(PLLA)、聚(D,L-丙交酯-共-己内酯)、聚(D,L-丙交酯-共-己内酯-共-乙交酯)、聚(D,L-丙交酯-共-PEO-共-D,L-丙交酯)、聚(D,L-丙交酯-共-PPG-共-D,L-丙交酯)、聚氰基丙烯酸烷基酯、聚氨酯、聚-L-赖氨酸(PLL)、甲基丙烯酸羟丙酯(HPMA)、聚(乙二醇)、聚-L-谷氨酸、聚(羟基酸)、聚酸酐、聚原酸酯、聚(酯酰胺)、聚酰胺、聚(酯醚)、聚碳酸酯、聚亚烷基(诸如聚乙烯和聚丙烯)、聚亚烷基二醇(诸如聚(乙二醇)(PEG))、聚亚烷基氧化物(PEO)、聚亚烷基对苯二甲酸酯(诸如聚(乙烯对苯二甲酸酯))、聚乙烯醇(PVA)、聚乙烯醚、聚乙烯酯(诸如聚(乙酸乙烯酯))、聚乙烯卤化物(诸如聚(氯乙烯)(PVC))、聚乙稀吡咯烷酮、聚硅氧烷、聚苯乙烯(PS)、聚氨酯、衍生的纤维素(诸如烷基纤维素、羟烷基纤维素、纤维素醚、纤维素酯、硝酸纤维素、羟丙基纤维素、羧甲基纤维素)、丙烯酸的聚合物(诸如聚((甲基)丙烯酸甲酯)(PMMA)、聚((甲基)丙烯酸乙酯)、聚((甲基)丙烯酸丁酯)、聚((甲基)丙烯酸异丁酯)、聚((甲基)丙烯酸己酯)、聚((甲基)丙烯酸异癸酯)、聚((甲基)丙

烯酸月桂酯)、聚((甲基)丙烯酸苯酯)、聚(丙烯酸甲酯)、聚(丙烯酸异丙酯)、聚(丙烯酸异丁酯)、聚(丙烯酸十八酯)(在本文中统称为“聚丙烯酸”))及其共聚物和混合物、聚二噁烷酮及其共聚物、聚羟基脂肪酸酯、聚(丙烯富马酸酯)、聚甲醛、泊洛沙姆、聚(原酸)酯(poly (ortho) ester)、聚(丁酸)、聚(戊酸)、聚(丙交酯-共-己内酯)和三亚甲基碳酸酯、聚乙烯吡咯烷酮。

[0226] 在一些情况下,按组合物的重量计,眼用剂(例如毒蕈碱拮抗剂,诸如阿托品或硫酸阿托品)以下列浓度存在于MPP制剂中:约0.001wt%至约0.05wt%、约0.005%至约0.050%、约0.010%至约0.050%、约0.015%至约0.050%、约0.020%至约0.050%、约0.025%至约0.050%、约0.030%至约0.050%、约0.035%至约0.050%、约0.040%至约0.050%或约0.045%至约0.050%的眼用剂或其药学上可接受的前药或盐。在一些情况下,将另外的试剂如缓冲液、pD调节剂和/或防腐剂配制在MPP制剂中。

[0227] 在一些情况下,使用任何合适的方法配制眼用剂-MPP组合物。在一些实施方案中,使用研磨法减小固体材料的大小以形成在微米至纳米大小范围内的粒子。在一些情况下,干磨和湿磨法(诸如喷射研磨、冷冻研磨、球磨、介质研磨和均质化)是已知的并在本文所述的方法中使用。通常,在湿磨法中,将待用作纳米粒子的材料的悬浮液与具有或不具有赋形剂的研磨介质混合以减小粒径。干磨是其中待用作纳米粒子的材料与具有或不具有赋形剂的研磨介质混合以减小粒径的方法。在冷冻研磨法中,在冷却温度下将待用作纳米粒子的材料的悬浮液与具有或不具有赋形剂的研磨介质混合。

[0228] 在一些实施方案中,任何合适的研磨介质都用于研磨。在一些实施方案中,使用陶瓷和/或聚合材料和/或金属。合适材料的实例包括氧化锆、碳化硅、氧化硅、氮化硅、硅酸锆、氧化钇、玻璃、氧化铝(alumina)、 $\alpha$ -氧化铝(alpha-alumina)、氧化铝(aluminum oxide)、聚苯乙烯、聚(甲基丙烯酸甲酯)、钛、钢。在一些情况下,研磨介质具有任何合适的大小。例如,研磨介质具有至少约0.1mm、至少约0.2mm、至少约0.5mm、至少约0.8mm、至少约1mm、至少约2mm或至少约5mm的平均直径。在一些情况下,研磨介质具有小于或等于约5mm、小于或等于约2mm、小于或等于约1mm、小于或等于约0.8、小于或等于约0.5mm或小于或等于约0.2mm的平均直径。上述范围的组合也是可能的(例如,至少约0.5毫米和小于或等于约1mm的平均直径)。其他范围也是可能的。

[0229] 在一些实施方案中,任何合适的溶剂都用于研磨。在一些情况下,溶剂的选择取决于以下因素:诸如所研磨的固体材料(例如,毒蕈碱拮抗剂,诸如阿托品)、所用的稳定剂/粘液渗透剂(例如,使得粒子粘液渗透的粘液渗透剂)的特定类型、所用的研磨材料以及其他因素。在一些情况下,合适的溶剂是基本不溶解固体材料或研磨材料,但在适当程度上溶解稳定剂/粘液渗透剂的溶剂。溶剂的非限制性实例包括但不限于水、缓冲溶液、其他水溶液、醇(例如,乙醇、甲醇、丁醇)及其混合物,任选地包括其他组分,诸如药物赋形剂、聚合物、药物剂、盐、防腐剂、粘度调节剂、张力调节剂、掩味剂、抗氧化剂、pD调节剂和其他药物赋形剂。在其他实施方案中,使用有机溶剂。在一些情况下,药物剂(例如毒蕈碱拮抗剂,诸如阿托品)在这些或其他溶剂中具有任何合适的溶解度,诸如对于水溶解度或对于在涂覆溶液中的溶解度具有在一个或多个上述范围内的溶解度。

[0230] 在一些情况下,MPP为如W02013/166385中所述的MPP。在一些情况下,MPP为如Lai等人,“Rapid transport of large polymeric nanoparticles in fresh undiluted

human mucus," PNAS 104 (5) :1482-1487 (2007) 中所述的MPP。在一些情况下,眼用剂-MPP组合物使用如W02013/166385中所述的方法进行配制。在一些情况下,眼用剂-MPP组合物使用如Lai等人, "Rapid transport of large polymeric nanoparticles in fresh undiluted human mucus," PNAS 104 (5) :1482-1487 (2007) 中所述的方法进行配制。在一些情况下,该眼用剂为毒蕈碱拮抗剂,诸如阿托品或硫酸阿托品。

[0231] 眼用凝胶毒蕈碱拮抗剂组合物

[0232] 以多种方式定义凝胶。例如,美国药典将凝胶定义为由无机小粒子构成的悬浮液或由液体互相渗透的有机大分子组成的半固体系统。凝胶包括单相或两相系统。单相凝胶由以在所分散的大分子与液体之间不存在明显边界的方式均匀分布在整个液体中的有机大分子组成。一些单相凝胶由合成大分子(例如卡波姆)或由天然树胶(例如黄芪胶)制备。在一些实施方案中,单相凝胶通常是水性的,但也将使用醇和油制得。两相凝胶由小的离散粒子的网络组成。

[0233] 在一些实施方案中,凝胶也分类为疏水性或亲水性的。在某些实施方案中,疏水性凝胶的非限制性实例的基质包括具有与硅胶或铝或锌皂一起胶凝的聚乙烯或脂肪油的液体石蜡。相比之下,亲水性凝胶的非限制性实例的基质包括与合适的胶凝剂(例如,黄芪胶、淀粉、纤维素衍生物、羧基乙烯基聚合物和镁-铝硅酸盐)一起胶凝的水、甘油或丙二醇。在某些实施方案中,本文公开的组合物的流变学是假塑性、塑性、触变性或膨胀性的。

[0234] 在一些实施方案中,所述眼用组合物为眼用凝胶,并且其中眼科上可接受的载体包含水和至少一种粘度增强剂。在一些实施方案中,该粘度增强剂选自基于纤维素的聚合物、聚氧乙烯-聚氧丙烯三嵌段共聚物、基于葡聚糖的聚合物、聚乙烯醇、糊精、聚乙烯吡咯烷酮、聚亚烷基二醇、壳聚糖、胶原、明胶、透明质酸或其组合。

[0235] 在一些实施方案中,本文所述的眼用凝胶组合物在局部施用之前(例如在室温下)为半固体或呈胶凝状态。例如,仅举例而言,用于这类凝胶的合适的粘度增强剂包括胶凝剂和悬浮剂。在一个实施方案中,增强粘度制剂不包含缓冲液。在其他实施方案中,增强粘度制剂包含药学上可接受的缓冲液。如果必要的话,任选地使用氯化钠或其他张力剂来调节张力。

[0236] 仅举例而言,眼科上可接受的粘度剂包括羟丙基甲基纤维素、羟乙基纤维素、聚乙丙烯吡咯烷酮、羧甲基纤维素、聚乙烯醇、硫酸软骨素钠、透明质酸钠。与目标眼部位相容的其他粘度增强剂包括但不限于阿拉伯胶(阿拉伯树胶)、琼脂、硅酸铝镁、海藻酸钠、硬脂酸钠、墨角藻、膨润土、卡波姆(carbomer)、角叉菜胶、卡波普(Carbopol)、黄原胶、纤维素、微晶纤维素(MCC)、长角豆胶(ceratonia)、甲壳质、羧甲基壳聚糖、角叉菜(chondrus)、右旋糖、红藻胶、明胶、印度树胶(Ghatti gum)、瓜尔胶、锂蒙脱石、乳糖、蔗糖、麦芽糊精、甘露醇、山梨醇、蜂蜜、玉米淀粉、小麦淀粉、米淀粉、马铃薯淀粉、明胶、梧桐胶、黄多糖胶、黄芪胶、乙基纤维素、乙基羟乙基纤维素、乙基甲基纤维素、甲基纤维素、羟乙基纤维素、羟乙基甲基纤维素、羟丙基纤维素、聚(甲基丙烯酸羟乙酯)、氧化聚明胶、果胶、聚明胶肽、聚维酮、碳酸丙烯酯、甲基乙烯基醚/马来酸酐共聚物(PVM/MA)、聚(甲基丙烯酸甲氧基乙酯)、聚(甲基丙烯酸甲氧基乙氧基乙酯)、羟丙基纤维素、羟丙基甲基-纤维素(HPMC)、羧甲基-纤维素钠(CMC)、二氧化硅、聚乙丙烯吡咯烷酮(PVP:聚维酮)、Splenda®(右旋糖、麦芽糊精和三氯蔗糖)或其组合。在特定实施方案中,粘度增强赋形剂是MCC和CMC的组合。在另一个实施方案中,粘

度增强剂是羧甲基壳聚糖或甲壳质和海藻酸盐的组合。甲壳质和海藻酸盐与本文公开的眼用剂的组合充当控制释放制剂,限制了眼用剂从制剂的扩散。此外,任选地使用羧甲基壳聚糖和海藻酸盐的组合来帮助增加眼用剂在眼中的摩尔渗透压浓度。

[0237] 在一些实施方案中为增强粘度制剂,其包含约0.1mM至约100mM的眼用剂、药学上可接受的粘度剂和注射用水,该粘度剂在水中的浓度足以提供具有约100cP至约100,000cP的最终粘度的增强粘度制剂。在某些实施方案中,凝胶的粘度在约100cP至约50,000cP、约100cP至约1,000cP、约500cP至约1500cP、约1000cP至约3000cP、约2000cP至约8,000cP、约4,000cP至约50,000cP、约10,000cP至约500,000cP、约15,000cP至约1,000,000cP的范围内。在其他实施方案中,当需要甚至更有粘性的介质时,生物相容性凝胶包含至少约35%、至少约45%、至少约55%、至少约65%、至少约70%、至少约75%或甚至至少约80% (重量) 左右的眼用剂。在高度浓缩的样品中,生物相容性增强粘度制剂包含至少约25%、至少约35%、至少约45%、至少约55%、至少约65%、至少约75%、至少约85%、至少约90%或至少约95% (重量) 或更多的眼用剂。

[0238] 在一个实施方案中,药学上可接受的增强粘度的眼科上可接受的制剂包含至少一种眼用剂和至少一种胶凝剂。用于制备凝胶制剂的合适的胶凝剂包括但不限于纤维素、纤维素衍生物、纤维素醚(例如,羧甲基纤维素、乙基纤维素、羟乙基纤维素、羟甲基纤维素、羟丙基甲基纤维素、羟丙基纤维素、甲基纤维素)、瓜尔胶、黄原胶、刺槐豆胶、海藻酸盐(例如海藻酸)、硅酸盐、淀粉、黄芪胶、羧基乙烯基聚合物、角叉菜胶、石蜡、凡士林及其任意组合或混合物。在一些其他实施方案中,使用羟丙基甲基纤维素(Methocel®)作为胶凝剂。在某些实施方案中,还使用本文所述的粘度增强剂作为用于本文所示的凝胶制剂的胶凝剂。

[0239] 在一些实施方案中,本文所述的眼用凝胶组合物为原位凝胶制剂。在一些情况下,原位凝胶形成基于眼用组合物的增加的角膜前停留时间,这改善了眼部生物利用度、角膜粘膜粘附、溶酶体相互作用和离子胶凝、改善的角膜吸收、热胶凝或其组合。在一些情况下,原位凝胶制剂由pH、温度、离子、UV或溶剂交换来活化。

[0240] 在一些情况下,所述眼用凝胶组合物包含毒蕈碱拮抗剂和一种或多种胶凝剂。在一些情况下,该胶凝剂包括但不限于泊洛沙姆(例如泊洛沙姆407)、tetronics、乙基(羟乙基)纤维素、邻苯二甲酸乙酸纤维素(CAP)、卡波普(例如卡波普1342P NF、卡波普980NF)、海藻酸盐(例如低乙酰基结冷胶(Gelrite®))、结冷胶、透明质酸、pluronic(例如Pluronic F-127)、壳聚糖、聚乙烯醇(PVA)、聚乙烯吡咯烷酮(PVP)、葡聚糖、羟丙基甲基纤维素(HPMC)、羟乙基纤维素(HEC)、甲基纤维素(MC)、巯基化木葡聚糖、聚甲基丙烯酸(PMMA)、聚乙二醇(PEG)、拟乳胶(pseudolatexe)、木葡聚糖或其组合。

[0241] 在一些情况下,原位凝胶形成进一步包括渗透增强剂。在一些情况下,该渗透增强剂包括表面活性剂(例如非离子型表面活性剂)、苯扎氯铵、EDTA、表面活性杂糖苷(heteroglycoside)、钙螯合剂、羟丙基β环糊精(HPβCD)、胆盐等。

[0242] 在一些实施方案中,根据使用的特定眼用剂、其他药物剂或赋形剂/添加剂,其他凝胶制剂是有用的,并因此被视为落入本发明的范围内。例如,预期其他市售的基于甘油的凝胶、甘油衍生的化合物、结合或交联凝胶、基质、水凝胶和聚合物以及明胶及其衍生物、海

藻酸盐和基于海藻酸盐的凝胶,以及甚至各种天然和合成水凝胶以及水凝胶衍生的化合物,均可用于本文所述的眼用制剂中。在一些实施方案中,眼科上可接受的凝胶包括但不限于海藻酸盐水凝胶 **SAF®-Gel** (Convatec, Princeton, N.J.)、**Duoderm® Hydroactive Gel** (Convatec)、**Nu-gel®** (Johnson&Johnson Medical, Arlington, Tex.) ; **Carrasyn® (V) Acemannan Hydrogel** (Carrington Laboratories, Inc., Irving, Tex.) ; 甘油凝胶 **Elta® Hydrogel** (Swiss-American Products, Inc., Dallas, Tex.) 和 **K-Y® Sterile** (Johnson&Johnson)。在其他实施方案中,可生物降解的生物相容性凝胶也代表存在于本文所述和公开的眼科上可接受的制剂中的化合物。

**[0243]** 在一些实施方案中,所述粘度增强剂为基于纤维素的聚合物,其选自纤维素胶、烷基纤维素、羟基-烷基纤维素、羟基-烷基烷基纤维素、羧基-烷基纤维素或其组合。在一些实施方案中,该粘度增强剂为羟基-烷基烷基纤维素。在一些实施方案中,该粘度增强剂为羟丙基甲基纤维素。

**[0244]** 在某些实施方案中,该增强粘度制剂的特征是在室温与体温(包括严重发热的个体,例如最高约42°C)之间的相变。在一些实施方案中,相变在低于体温1°C、低于体温2°C、低于体温3°C、低于体温4°C、低于体温6°C、低于体温8°C或低于体温10°C的温度下发生。在一些实施方案中,相变在低于体温约15°C、低于体温约20°C或低于体温约25°C的温度下发生。在特定实施方案中,本文所述的制剂的胶凝温度 (Tgel) 为约20°C、约25°C或约30°C。在某些实施方案中,本文所述的制剂的胶凝温度 (Tgel) 为约35°C或约40°C。体温的定义内包括健康个体或不健康个体的体温,包括发热(最高约42°C)个体的体温。在一些实施方案中,本文所述的药物组合物在大约室温下为液体并且在室温或大约室温下施用。

**[0245]** 聚氧丙烯和聚氧乙烯共聚物(例如聚氧乙烯-聚氧丙烯三嵌段共聚物)在并入水溶液中时形成热固性凝胶。这些聚合物具有在接近体温的温度下从液态变为凝胶态的能力,因此允许施加于目标眼部位的有用制剂。液态至凝胶态的相变取决于溶液中的聚合物浓度和成分。

**[0246]** 在一些实施方案中,本文所述的任何制剂中的热固性聚合物的量为制剂总重量的约10%、约15%、约20%、约25%、约30%、约35%或约40%。在一些实施方案中,本文所述的任何制剂中的热固性聚合物的量为制剂总重量的约10%、约11%、约12%、约13%、约14%、约15%、约16%、约17%、约18%、约19%、约20%、约21%、约22%、约23%、约24%或约25%。在一些实施方案中,本文所述的任何制剂中的热固性聚合物(例如泊洛沙姆407)的量为制剂总重量的约7.5%。在一些实施方案中,本文所述的任何制剂中的热固性聚合物(例如泊洛沙姆407)的量为制剂总重量的约10%。在一些实施方案中,本文所述的任何制剂中的热固性聚合物(例如泊洛沙姆407)的量为制剂总重量的约11%。在一些实施方案中,本文所述的任何制剂中的热固性聚合物(例如泊洛沙姆407)的量为制剂总重量的约12%。在一些实施方案中,本文所述的任何制剂中的热固性聚合物(例如泊洛沙姆407)的量为制剂总重量的约13%。在一些实施方案中,本文所述的任何制剂中的热固性聚合物(例如泊洛沙姆407)的量为制剂总重量的约14%。在一些实施方案中,本文所述的任何制剂中的热固性聚合物(例如泊洛沙姆407)的量为制剂总重量的约15%。在一些实施方案中,本文所述的任何制剂中的热固性聚合物(例如泊洛沙姆407)的量为制剂总重量的约16%。在一些实施方案

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

[0247] 在替代实施方案中,所述热凝胶为PEG-PLGA-PEG三嵌段共聚物(Jeong等人,Nature (1997),388:860-2;Jeong等人,J.Control.Release (2000),63:155-63;Jeong等人,Adv.Drug Delivery Rev. (2002),54:37-51)。该聚合物在约5%w/w至约40%w/w的浓度内表现出溶胶-凝胶表现。根据期望的性质,PLGA共聚物中的丙交酯/乙交酯的摩尔比在约1:1至约20:1的范围内。所得共聚物可溶于水,并在室温下形成自由流动的液体,但在体温下形成水凝胶。市售的PEG-PLGA-PEG三嵌段共聚物是由Boehringer Ingelheim生产的RESOMER RGP t50106。该材料由50:50聚(DL-丙交酯-共-乙交酯)的PLGA共聚物和10%w/w的PEG组成,且具有约6000的分子量。

[0248] 其他可生物降解的热塑性聚酯包括AtriGel®(由Atrix Laboratories, Inc.提供)和/或在例如美国专利号5,324,519、4,938,763、5,702,716、5,744,153和5,990,194中公开的那些;其中合适的可生物降解的热塑性聚酯公开为热塑性聚合物。合适的可生物降解的热塑性聚酯的实例包括聚丙交酯、聚乙交酯、聚己内酯、其共聚物、其三元聚合物及其任意组合。在一些这样的实施方案中,合适的可生物降解的热塑性聚酯为聚丙交酯、聚乙交酯、其共聚物、其三元聚合物或其组合。在一个实施方案中,可生物降解的热塑性聚酯为具有羧基端基的50/50聚(DL-丙交酯-共-乙交酯);以组合物的约30wt.%至约40wt.%存在;并且具有约23,000至约45,000的平均分子量。或者,在另一个实施方案中,可生物降解的热塑性聚酯为没有羧基端基的75/25聚(DL-丙交酯-共-乙交酯);以组合物的约40wt.%至约50wt.%存在;并且具有约15,000至约24,000的平均分子量。在进一步或替代的实施方案中,根据聚合方法,聚(DL-丙交酯-共-乙交酯)的端基为羟基、羧基或酯。乳酸或乙醇酸的缩聚提供了具有末端羟基和羧基的聚合物。环状丙交酯或乙交酯单体与水、乳酸或乙醇酸的开环聚合提供了具有相同端基的聚合物。然而,环状单体与单官能醇如甲醇、乙醇或1-十二醇的开环提供了具有一个羟基和一个酯端基的聚合物。环状单体与二醇如1,6-己二醇或聚乙二醇的开环聚合提供了仅具有羟基端基的聚合物。

[0249] 由于热固性凝胶的聚合物体系在降低的温度下溶解更完全,因此增溶方法包括在降低的温度下向待使用的一定量的水中添加所需量的聚合物。通常在通过摇动润湿聚合物后,将混合物加盖并置于约0-10°C下的冷却室或恒温容器中以溶解聚合物。搅拌或摇动混合物以使热固性凝胶聚合物更快溶解。随后添加并溶解眼用剂和各种添加剂,诸如缓冲液、

盐和防腐剂。在一些情况下,如果药物剂不溶于水,则使其悬浮。通过添加合适的缓冲剂调节pD。

[0250] 眼用软膏毒蕈碱拮抗剂组合物

[0251] 软膏是旨在外用于皮肤或粘膜的均匀粘性半固体制剂,最常见的是具有高粘度的脂性稠油(例如80%油-20%水)。软膏具有定义其含有的最大水量的水值(water number)。它们用作润肤剂或用于将活性成分施加于皮肤以用于保护、治疗或预防目的,并且其中封阻(occlusion)的程度是期望的。软膏在多个身体表面上局部使用。这些包括眼睛(眼软膏)、外阴、肛门和鼻的皮肤和粘膜。

[0252] 软膏的媒介物被称为软膏基质。基质的选择取决于软膏的临床适应证。不同类型的软膏基质为:烃基质,例如硬石蜡、软石蜡、微晶蜡和地蜡;吸收基质,例如羊毛脂、蜂蜡;水溶性基质,例如聚乙二醇200、300、400;乳化基质,例如乳化蜡、西曲溴铵;植物油,例如橄榄油、椰子油、芝麻油、杏仁油和花生油。

[0253] 使用疏水性、亲水性或水乳化基质配制软膏以提供与皮肤分泌物不混溶、混溶或可乳化的制剂。在一些实施方案中,软膏也来源于烃(脂肪)、吸收、水可去除或水溶性基质。活性剂分散于基质中,随后在药物渗透至目标部位(例如膜、皮肤等)后分开。

[0254] 本发明认识到,有时难以以足够的剂量间均匀性将低浓度的药物并入至软膏中以供有效治疗病症或疾病。在一些实施方案中,聚(乙二醇)、聚乙氧基蓖麻油(Cremophor®EL)、具有12-20个碳原子的醇或所述组分中两种或更多种的混合物是用于在软膏基质中(具体为在基本包含油性和烃组分的软膏基质中)分散和/或溶解有效量的眼用药物(具体为子囊霉素(ascomycin)和星形孢菌素(staurosporine)衍生物)的有效赋形剂,并且皮肤和眼组织对所得软膏很好地耐受。

[0255] 本发明进一步认识到,当组合物局部施用于眼睛表面(具体为所述患者的巩膜)时,并入本文所述的软膏组合物中的眼用药物如毒蕈碱拮抗剂(例如阿托品或其药学上可接受的盐)靶向患者的脉络膜和/或视网膜。在一些实施方案中,眼用软膏组合物包含眼用药物、软膏基质和用于将所述药物分散和/或溶解在软膏基质中的试剂,该试剂选自聚(乙二醇)、聚乙氧基蓖麻油、具有12-20个碳原子的醇和所述组分中两种或更多种的混合物。

[0256] 在一些实施方案中,软膏基质包括眼科上可接受的油和脂肪基质,诸如天然蜡,例如白色和黄色蜂蜡、巴西棕榈蜡、羊毛蜡(羊毛脂)、纯化的羊毛脂、无水羊毛脂;石油蜡,例如硬石蜡、微晶蜡;烃,例如液体石蜡、白色和黄色软石蜡、白凡士林、黄凡士林;或其组合。

[0257] 以上提及的油和脂肪基质在例如英国药典(British Pharmacopoeia)第2001版或欧洲药典(European Pharmacopoeia)第3版中更详细地描述。

[0258] 在一些实施方案中,基于组合物的总重量,软膏基质以约50%至约95%,优选70%至90%(重量)的量存在。

[0259] 优选的软膏基质包含一种或多种天然蜡(如上文所示的蜡),优选羊毛蜡(羊毛脂)与一种或多种烃(如上文所示的烃),优选软石蜡或凡士林,更优选与液体石蜡的组合中的一种或多种组合。

[0260] 上述的软膏基质的具体实施方案包含例如5-17重量份的羊毛脂和50-65重量份的白凡士林以及20-30重量份的液体石蜡。

[0261] 在一些实施方案中,用于将眼用药物分散和/或溶解在软膏基质中的试剂选自聚

(乙二醇)、聚乙氧基蓖麻油、具有12-20个碳原子的醇和所述组分中两种或更多种的混合物。按整个半固体眼用组合物的重量计,该试剂优选以1-20百分比、更优选1-10百分比的量使用。

[0262] 具有12-20个碳原子的醇具体包括十八烷醇(C18H37OH)、十六烷醇(C16H33OH)及其混合物。优选所谓的十六十八醇,基本由十八烷醇和十六烷醇组成且优选包含不少于40重量%的十八烷醇并且十八烷醇和十六烷醇的总量达到至少90重量%的固体醇的混合物,以及包含不少于80重量%的十六十八醇和乳化剂(特别是十六十八烷基硫酸钠和/或月桂基硫酸钠,优选的量为不少于7重量%的乳化剂)的组合物。

[0263] 聚乙氧基蓖麻油是天然或氢化蓖麻油与乙二醇的反应产物。在一些情况下,这样的产物以已知方式获得,例如通过天然或氢化蓖麻油或其部分与环氧乙烷以例如约1:30至约1:60的摩尔比反应,并且根据例如German Auslegeschriften 1,182,388和1,518,819中公开的方法从产物中任选地去除游离的聚乙二醇组分。尤其适合并优选的是以商品名Cremophor®EL市售的产品,其分子量(通过蒸汽渗透压测定法)=约1630、皂化数=约65-70,酸数=约2,碘数=约28-32且nD25=约1.471。适用于该类别的还有,例如,Nikkol®HC0-60,其为氢化蓖麻油与环氧乙烷的反应产物,表现出以下特征:酸数=约0.3;皂化数=约47.4;羟基值=约42.5;pH(5%)=约4.6;颜色APHA=约40;m.p.=约36.0°C;凝固点=约32.4°C;H2O含量(% ,KF)=约0.03。

[0264] 根据本发明,聚(乙二醇)在一些实施方案中用作用于将眼用药物分散和/或溶解于软膏基质中的试剂。合适的聚(乙二醇)通常为通式H-(OCH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>OH的聚合化合物的混合物,其中下标n通常在4-230的范围内,并且平均分子量为约200至约10000。优选地,n为约6至约22的数字并且平均分子量在约300与约1000之间,更优选地,n在约6至约13的范围内并且平均分子量为约300至约600,最优选地,n具有约8.5至约9的值并且相对分子量为约400。合适的聚(乙二醇)易商购获得,例如平均分子量为约200、300、400、600、1000、1500、2000、3000、4000、6000、8000和10000的聚(乙二醇)。

[0265] 聚(乙二醇),特别是上述段落中所述的优选类型,优选以整个半固体眼用组合物的1-10重量%,更优选1-5重量%的量使用。

[0266] 根据本公开内容的组合物的特别优选的实施方案包含用于将药物分散和/或溶解于软膏基质中的试剂,该试剂选自聚(乙二醇)、聚乙氧基蓖麻油并且优选所述组分的混合物。

[0267] 凝胶/软膏粘度

[0268] 在一些实施方案中,所述组合物在约20°C下具有约10,000cp至约300,000cp的Brookfield RVDV粘度,并具有1s<sup>-1</sup>的剪切速率。在一些实施方案中,所述组合物在约20°C下具有约15,000cp至约200,000cp的Brookfield RVDV粘度,并具有1s<sup>-1</sup>的剪切速率。在一些实施方案中,所述组合物在约20°C下具有约50,000cp至约150,000cp的Brookfield RVDV粘度,并具有1s<sup>-1</sup>的剪切速率。在一些实施方案中,所述组合物在约20°C下具有约70,000cp至约130,000cp的Brookfield RVDV粘度,并具有1s<sup>-1</sup>的剪切速率。在一些实施方案中,所述组合物在约20°C下具有约90,000cp至约110,000cp的Brookfield RVDV粘度,并具有1s<sup>-1</sup>的剪切速率。

[0269] 在一些实施方案中,所述眼用凝胶制剂含有足以提供以下粘度的粘度增强剂:约500至1,000,000厘泊、约750至1,000,000厘泊、约1000至1,000,000厘泊、约1000至400,000厘泊、约2000至100,000厘泊、约3000至50,000厘泊、约4000至25,000厘泊、约5000至20,000厘泊,或约6000至15,000厘泊。在一些实施方案中,该眼用凝胶制剂含有足以提供约50,000至1,000,000厘泊的粘度增强剂。

[0270] 在一些实施方案中,本文所述的组合物在体温下为低粘度组合物。在一些实施方案中,低粘度组合物含有约1%至约10%的粘度增强剂(例如胶凝组分,诸如聚氧乙烯-聚氧丙烯共聚物)。在一些实施方案中,低粘度组合物含有约2%至约10%的粘度增强剂(例如胶凝组分,诸如聚氧乙烯-聚氧丙烯共聚物)。在一些实施方案中,低粘度组合物含有约5%至约10%的粘度增强剂(例如胶凝组分,诸如聚氧乙烯-聚氧丙烯共聚物)。在一些实施方案中,低粘度组合物基本不含粘度增强剂(例如胶凝组分,诸如聚氧乙烯-聚氧丙烯共聚物)。在一些实施方案中,本文所述的低粘度眼用剂组合物提供了约100cP至约10,000cP的表观粘度。在一些实施方案中,本文所述的低粘度眼用剂组合物提供了约500cP至约10,000cP的表观粘度。在一些实施方案中,本文所述的低粘度眼用剂组合物提供了约1000cP至约10,000cP的表观粘度。

[0271] 在一些实施方案中,本文所述的组合物在体温下为粘性组合物。在一些实施方案中,粘性组合物含有约10%至约25%的粘度增强剂(例如胶凝组分,诸如聚氧乙烯-聚氧丙烯共聚物)。在一些实施方案中,粘性组合物含有约14%至约22%的粘度增强剂(例如胶凝组分,诸如聚氧乙烯-聚氧丙烯共聚物)。在一些实施方案中,粘性组合物含有约15%至约21%的粘度增强剂(例如胶凝组分,诸如聚氧乙烯-聚氧丙烯共聚物)。在一些实施方案中,本文所述的粘性眼用组合物提供了约100,000cP至约1,000,000cP的表观粘度。在一些实施方案中,本文所述的粘性眼用组合物提供了约150,000cP至约500,000cP的表观粘度。在一些实施方案中,本文所述的粘性眼用组合物提供了约250,000cP至约500,000cP的表观粘度。在一些这样的实施方案中,粘性眼用组合物在室温下为液体,并且大约在室温与体温(包括严重发热,例如最高约42°C的个体)之间的温度下胶凝。在一些实施方案中,粘性眼用组合物作为单一疗法施用以治疗本文所述的眼科疾病或病况。

[0272] 在一些实施方案中,本文所示的凝胶制剂的粘度通过所述的任何方式来测量。例如,在一些实施方案中,使用LVDV-II+CP Cone Plate Viscometer和Cone Spindle CPE-40来计算本文所述的凝胶制剂的粘度。在其他实施方案中,使用Brookfield(轴和杯)粘度计来计算本文所述的凝胶制剂的粘度。在一些实施方案中,本文提及的粘度范围在室温下测量。在其他实施方案中,本文提及的粘度范围在体温下(例如,在健康人的平均体温下)测量。

### [0273] 凝胶/软膏剂量间均匀性

[0274] 典型的眼用凝胶被包装在滴眼瓶中并以液滴的形式施用。例如,眼用凝胶的单一施用(即单一剂量)包括向患者眼中施用一滴、两滴、三滴或更多滴。此外,典型的眼用软膏被包装在具有分配喷嘴(通过该喷嘴递送软膏条)的管或其他可挤压容器中。例如,眼用软膏的单一施用(即单一剂量)包括向患者眼中施用一条或多条。在一些实施方案中,本文所述的眼用凝胶的一个剂量为来自滴眼瓶的一滴凝胶组合物。在一些实施方案中,眼用软膏的一个剂量为通过分散管的喷嘴分配的一条软膏组合物。

[0275] 在一些情况下,本文所述包括提供剂量间均匀浓度的眼用凝胶组合物。在一些情况下,剂量间均匀浓度不呈现剂量间药物含量的显著变化。在一些情况下,剂量间均匀浓度提供了剂量间一致的药物含量。

[0276] 在一些情况下,本文所述包括提供剂量间均匀浓度的眼用软膏组合物。在一些情况下,剂量间均匀浓度不呈现剂量间药物含量的显著变化。在一些情况下,剂量间均匀浓度提供了剂量间一致的药物含量。

[0277] 在一些实施方案中,所述组合物具有小于50%的剂量间眼用剂浓度变化。在一些实施方案中,所述组合物具有小于40%的剂量间眼用剂浓度变化。在一些实施方案中,所述组合物具有小于30%的剂量间眼用剂浓度变化。在一些实施方案中,所述组合物具有小于20%的剂量间眼用剂浓度变化。在一些实施方案中,所述组合物具有小于10%的剂量间眼用剂浓度变化。在一些实施方案中,所述组合物具有小于5%的剂量间眼用剂浓度变化。

[0278] 在一些实施方案中,所述剂量间眼用剂浓度变化基于10个连续的剂量。在一些实施方案中,所述剂量间眼用剂浓度变化基于8个连续的剂量。在一些实施方案中,所述剂量间眼用剂浓度变化基于5个连续的剂量。在一些实施方案中,所述剂量间眼用剂浓度变化基于3个连续的剂量。在一些实施方案中,所述剂量间眼用剂浓度变化基于2个连续的剂量。

[0279] 非沉降制剂应该不需要摇动来使药物均匀分散。“不需摇动”制剂比需要摇动的制剂潜在有利,简单原因在于患者的摇动行为是药物给药量的可变性的主要来源。已报道,尽管摇动的说明明确标注在标签上,但患者在施用剂量之前经常不摇动或忘记摇动他们需要摇动的眼用组合物。另一方面,即使对于摇动产品的那些患者,通常不能确定摇动的强度和/或持续时间是否足以使产品变均匀。在一些实施方案中,本文所述的眼用凝胶组合物和眼用软膏组合物是维持本文所述的剂量间均匀性的“不需摇动”制剂。

[0280] 为了评估剂量间均匀性,在测试开始之前,将含有眼用水性组合物、眼用凝胶组合物或眼用软膏组合物的滴瓶或管直立储存最少12小时。为了模拟这些产品的推荐给药,以预定的时间间隔从每个市售瓶或管分配预定数目的滴或条持续延长的时间段,或直到瓶或管中不留下产品为止。将所有的滴和条分配至配衡的玻璃小瓶中,加盖,并储存在室温下直到进行分析。使用反相HPLC方法测定在所表示的滴中毒蕈碱拮抗剂如阿托品的浓度。

#### [0281] 治疗方法

[0282] 本文公开了通过向有需要的个体的眼睛施用有效量的如上所述的眼用组合物来阻止近视发展的方法。本文还公开了通过向有需要的个体的眼睛施用有效量的如上所述的眼用组合物来预防近视发展的方法。

[0283] 在一些实施方案中,本文所述的眼用水性制剂被包装在滴眼瓶中并以液滴的形式施用。例如,眼用水性制剂的单一施用(即单一剂量)包括向患者眼中施用一滴、两滴、三滴或更多滴。在一些实施方案中,本文所述的眼用凝胶制剂被包装在滴眼瓶中并以液滴的形式施用。例如,眼用凝胶的单一施用(即单一剂量)包括向患者眼中施用一滴、两滴、三滴或更多滴。在一些实施方案中,本文所述的眼用软膏制剂被包装在具有分配喷嘴(通过该喷嘴递送软膏条)的管或其他可挤压容器中。例如,眼用软膏的单一施用(即单一剂量)包括向患者眼中施用一条或多条。在一些实施方案中,本文所述的眼用水性制剂的一个剂量为来自滴眼瓶的一滴水性组合物。在一些实施方案中,本文所述的眼用凝胶的一个剂量为来自滴眼瓶的一滴凝胶组合物。在一些实施方案中,眼用软膏的一个剂量为通过分散管的喷嘴分

配的一条软膏组合物。

[0284] 在所公开的方法的一些实施方案中,在首次使用之前,将眼用组合物储存在低于室温的温度下。在所公开的方法的一些实施方案中,在首次使用之前,将眼用组合物储存在约2°C至约10°C之间的温度下。在所公开的方法的一些实施方案中,在首次使用之前,将眼用组合物储存在约2°C、约3°C、约4°C、约5°C、约6°C、约7°C、约8°C、约9°C或约10°C下。在所公开的方法的一些实施方案中,在首次使用之前,将眼用组合物储存在约4°C至约8°C之间的温度下。

[0285] 在所公开的方法的一些实施方案中,在首次使用之后,将眼用组合物储存在室温下。在所公开的方法的一些实施方案中,在首次使用之后,将眼用组合物储存在约16°C至约26°C之间的温度下。在所公开的方法的一些实施方案中,在首次使用之后,将眼用组合物储存在约16°C、约17°C、约18°C、约19°C、约20°C、约21°C、约22°C、约23°C、约24°C、约25°C或约26°C下。

[0286] 在一些实施方案中,所述眼用水性制剂如下施用:下拉将要施用的下眼睑并向眼睑内部施加预定量的水性制剂(例如1-3滴)。分配机构的眼用尖端不接触任何表面以避免污染和/或损伤。

[0287] 在一些实施方案中,所述眼用凝胶制剂如下施用:下拉将要施用的下眼睑并向眼睑内部施加预定量的凝胶(例如1-3滴)。分配机构的眼用尖端不接触任何表面以避免污染和/或损伤。

[0288] 在一些实施方案中,所述眼用软膏制剂如下施用:下拉将要施用的下眼睑并向眼睑内部施加少量的软膏(约0.25英寸)。分配机构的眼用尖端不接触任何表面以避免污染和/或损伤。

[0289] 在一些实施方案中,所述眼用组合物在延长的时间段内以预定的时间间隔施用。在一些实施方案中,该眼用组合物每天施用一次。在一些实施方案中,该眼用组合物每隔一天施用一次。在一些实施方案中,该眼用组合物在1周、2周、1个月、2个月、3个月、6个月、1年、2年、3年、4年、5年、6年、7年、8年、9年、10年、11年或12-15年内施用。

[0290] 在一些实施方案中,该眼用组合物以剂量间眼用剂浓度变化小于50%、小于40%、小于30%、小于20%、小于10%或小于5%的剂量施用。

[0291] 向有需要的个体施用组合物的次数取决于医疗专业人员的判断、病症、病症的严重程度以及个体对制剂的反应。在一些实施方案中,向患有轻度急性病况的有需要的个体施用本文公开的组合物一次。在一些实施方案中,向患有中度或重度急性病况的有需要的个体施用本文公开的组合物多于一次。在患者的病情没有改善的情况下,根据医生的判断,长期(即,在延长的时间段,包括患者生命的整个持续时间)施用眼用剂,以减轻或以其他方式控制或限制患者的疾病或病况的症状。

[0292] 在患者的病情没有改善的情况下,根据医生的判断,长期(即,在延长的时间段,包括患者生命的整个持续时间)施用眼用剂,以减轻或以其他方式控制或限制患者的疾病或病况的症状。

[0293] 在患者的状况确实得到改善的情况下,根据医生的判断,继续给予眼用剂的施用;或者,将所施用的药物的剂量暂时减少或暂时暂停某一时间长度(即“休药期”)。休药期的长度在2天与1年之间不等,仅举例而言,包括2天、3天、4天、5天、6天、7天、10天、12天、15天、

20天、28天、35天、50天、70天、100天、120天、150天、180天、200天、250天、280天、300天、320天、350天和365天。休药期期间的剂量减少为10%-100%，仅举例而言，包括10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%和100%。

[0294] 一旦患者的眼睛病况发生改善，则如有必要，施用眼用剂的维持剂量。随后，任选地根据症状将施用的剂量或频率或两者降低至保持疾病、病症或病况改善的水平。在某些实施方案中，一旦有任何症状复发，则患者需要长期的间歇治疗。

[0295] 对应于这样的量的眼用剂的量将依赖于诸如具体化合物、疾病病况及其严重程度等因素，根据关于该病例的具体情况而变化，这些具体情况包括例如施用的具体眼用剂、给药品途径、所治疗的病况、所治疗的目标区域和所治疗的受试者或宿主。所需剂量以单一剂量或作为同时（或在短时间段内）或以适当间隔施用的分开的剂量提供。

[0296] 在一些实施方案中，初始施用的是特定的眼用剂，而随后施用的是不同的制剂或眼用剂。

[0297] 药剂盒/制品

[0298] 本发明还提供了用于预防或阻止近视发展的药剂盒。这样的药剂盒通常将包含一种或多种本文公开的眼用组合物和关于使用该药剂盒的说明。本发明还涉及一种或多种眼用组合物在制备药物中的用途，该药物用于治疗、缓和、减轻或改善患有近视、疑似患有近视或处于发生近视的风险中的哺乳动物如人类的疾病、功能障碍或病症的症状。

[0299] 在一些实施方案中，药剂盒包括载体、包装或被区室化以接纳一个或多个容器如小瓶、管等的容器，每个容器包含将在本文所述的方法中使用的一个单独要素。合适的容器包括，例如，瓶、小瓶、注射器和试管。在其他实施方案中，容器由诸如玻璃或塑料的多种材料形成。

[0300] 本文提供的制品含有包装材料。本文还提供了用于包装药物产品的包装材料。参见例如美国专利号5,323,907、5,052,558和5,033,252。药物包装材料的实例包括但不限于滴瓶、管、泵、包、小瓶、容器、注射器、瓶和适于所选制剂以及预期给药和治疗方式的任何包装材料。涉及本文提供的宽范围的眼用组合物，其用于针对通过眼用剂向眼睛的控制释放施用而获益的任何疾病、病症或病况的多种治疗。

[0301] 在一些实施方案中，药剂盒包括一或多个附加容器，每个附加容器具有从商业和用户角度考虑对于使用本文所述制剂而言所期望的一种或多种不同材料（诸如冲洗剂、擦拭巾和/或装置）。这样的材料也包括列出内容物的标签和/或使用说明以及具有使用说明的包装插页。任选地包括一组说明。在另一个实施方案中，标签处于容器上或与容器相关联。在又一个实施方案中，当构成标签的字母、数字或其他字符附着、模制或蚀刻在容器本身上时，该标签处于容器上；当标签存在于也容纳容器的接纳器或托架内（例如作为包装插页）时，该标签与该容器相关联。在其他实施方案中，使用标签来指示内容物将用于具体治疗应用。在又一个实施方案中，标签也指示关于内容物例如在本文所述方法中的使用的指导。

[0302] 在某些实施方案中，所述眼用组合物在含有一个或多个单位剂型的分配器装置中提供，该单位剂型含有本文提供的化合物。在另一个实施方案中，该分配器装置伴随有给药说明。在又一个实施方案中，该分配器也伴随有由监管药物的制造、使用或销售的政府机构

所规定形式的、与容器相关联的公告,该公告反映出该机构批准用于人类或兽医给药的药物形式。在另一个实施方案中,该公告例如是由美国食品和药品管理局批准用于处方药物的标记或已批准的产品插页。在又一个实施方案中,还制备了含有在相容性药物载体中配制的本文提供的化合物的组合物,将该组合物置于适当容器中,并标出用于治疗所示出的病况。

### 实施例

#### 实施例1—眼用制剂

[0303] 表1-8中描述了用于制备眼用制剂的示例性组合物。

表1—水溶液制剂(阿托品)

成分	量 (mg/g)	浓度 (wt%)
阿托品	0.01-0.5	0.001-0.05 (wt%)
缓冲剂和/或 pD 调节剂 (例如硼酸盐和/或 DCl)	-	适量, 以达到 pD=4.2-7.9
防腐剂 (例如苯扎氯铵、西曲铵、过硼酸钠等)	-	适量, 以防止引入溶液中的微生物的生长或破坏该微生物
张力和/或摩尔渗透压浓度调节剂 (例如 NaCl、甘露醇等)	-	适量, 至 0.5-2.0 wt%
氯化水	-	适量, 至 100 wt%

表2—水溶液制剂(硫酸阿托品)

成分	量 (mg/g)	浓度 (wt%)
硫酸阿托品	0.01-0.5	0.001-0.05 (wt%)
缓冲剂和/或 pD 调节剂 (例如硼酸盐和/或 DCl)	-	适量, 以达到 pD=4.2-7.9
防腐剂 (例如苯扎氯铵、西曲铵、过硼酸钠等)	-	适量, 以防止引入溶液中的微生物的生长或破坏该微生物
张力和/或摩尔渗透压浓度调节剂 (例如 NaCl、甘露醇等)	-	适量, 至 0.5-2.0 wt%
氯化水	-	适量, 至 100 wt%

表3—水溶液制剂(硫酸阿托品)

成分	量 (mg/g)	浓度 (wt%)
硫酸阿托品	0.05-0.15	0.005-0.015 (wt%)
缓冲剂和/或 pD 调节剂 (例如硼酸盐和/或 DCl)	-	适量, 以达到 pD=4.2-7.9
防腐剂 (例如苯扎氯铵、西曲铵、过硼酸钠等)	-	适量, 以防止引入溶液中的微生物的生长或破坏该微生物
张力和/或摩尔渗透压浓度调节剂 (例如 NaCl、甘露醇等)	-	适量, 至 0.5-2.0 wt%
氯化水	-	适量, 至 100 wt%

表4—粘液渗透粒子制剂(阿托品)

成分	量 (mg/g)	浓度 (wt%)
阿托品	0.01-0.5	0.001-0.05 (wt%)
缓冲剂和/或 pD 调节剂 (例如硼酸盐和/或 DCI)	-	适量, 以达到 pD=4.2-7.9
防腐剂 (例如苯扎氯铵、西曲铵、过硼酸钠等)	-	适量, 以防止引入溶液中的微生物的生长或破坏该微生物
粘液渗透粒子	-	适量, 以配制 0.001-0.05 wt%的阿托品
氯化水	-	适量, 至 100 wt%

表5—粘液渗透粒子制剂(硫酸阿托品)

成分	量 (mg/g)	浓度 (wt%)
硫酸阿托品	0.01-0.5	0.001-0.05 (wt%)
缓冲剂和/或 pD 调节剂 (例如硼酸盐和/或 DCI)	-	适量, 以达到 pD=4.2-7.9
防腐剂 (例如苯扎氯铵、西曲铵、过硼酸钠等)	-	适量, 以防止引入溶液中的微生物的生长或破坏该微生物
粘液渗透粒子	-	适量, 以配制 0.001-0.05 wt%的阿托品
氯化水	-	适量, 至 100 wt%

表6—纤维素凝胶制剂(硫酸阿托品)

成分	量 (mg/g)	浓度 (wt%)
硫酸阿托品	0.01-0.5	0.001-0.05 (wt%)
粘度增强剂 (例如羟丙基甲基纤维素)	10-50	1-5 (wt%)
缓冲剂和/或 pD 调节剂 (例如乙酸钠和/或 DCI)	-	适量, 以达到 pD=4.2-7.9
稳定剂 (例如 EDTA、环糊精等)	-	适量, 以使硫酸阿托品低降解 (例如少于 10%、5% 或 1% 降解)
摩尔渗透压浓度调节剂 (例如 NaCl)	-	适量, 150-500 mOsm/L
氯化水	-	适量, 至 100 wt%

表7—热固性凝胶制剂(硫酸阿托品)

成分	量 (mg/g)	浓度 (wt%)
硫酸阿托品	0.01-0.5	0.001-0.05 (wt%)
粘度增强剂 (例如泊洛沙姆 407)	100-250	10-25 (wt%)
缓冲剂和/或 pD 调节剂 (例如乙酸钠和 /或 DCI)	-	适量, 以达到 pH=4.2-7.9
稳定剂 (例如 EDTA、环糊精等)	-	适量, 以使硫酸阿托品低降解 (例如少于 10%、5% 或 1% 降解)
摩尔渗透压浓度调节剂 (例如 NaCl)	-	适量, 150-500 mOsm/L
氯化水	-	适量, 至 100 wt%

表8—软膏制剂(硫酸阿托品)

成分	用于 1000 mL 溶液的量 (g)	1000 mL 水溶液中的浓度
硫酸阿托品	0.01-0.5	0.001-0.05 (wt%)
分散剂 (例如聚乙二醇和/或聚乙氧基蓖麻油和/或 C12-C20 醇)	10-200	1-20 (wt%)
缓冲剂、pD 调节剂 (例如 DCI)	-	适量, 以达到 pD=4.2-7.9
稳定剂 (例如 EDTA、环糊精等)	-	适量, 以使硫酸阿托品低降解 (例如少于 10%、5% 或 1% 降解)
摩尔渗透压浓度调节剂 (例如 NaCl)	-	适量, 150-500 mOsm/L
软膏基质 (例如羊毛蜡和/或凡士林和/或液体石蜡)	-	适量, 至 100 wt%

实施例2—在D<sub>2</sub>O中含有0.01%阿托品的水溶液制剂的制备

## [0304] 1% 储备溶液

[0305] 对于100mL溶液,添加1克阿托品和0.77g NaCl (以及其他成分/组分, 优选处于其干燥状态) 以及足以等于100mL的量的无菌注射用氯化水。在热板上用搅拌棒使溶液在适当大小的烧杯中混合, 直至所有固体粉末均已溶解且溶液已变澄清而无可见颗粒。接下来, 取出搅拌棒, 并将溶液倒入过滤瓶中, 并通过0.22微米聚醚砜膜过滤器真空过滤至无菌瓶中。从无菌储存瓶去除过滤器顶部, 并将储存瓶用无菌瓶盖盖上以便储存。

## [0306] 稀释的0.01%溶液

[0307] 将0.3mL的1%溶液与足以达到30mL总体积的量的无菌0.9%注射用氯化钠(USP)合并。使溶液完全混合。记录溶液的pH。将0.22微米过滤器置于注射器的尖端上, 并将溶液等分至单独的无菌容器中。

实施例3—含有0.01%硫酸阿托品的水溶液制剂的制备

## [0308] 1% 储备溶液

[0309] 对于100mL溶液,添加1克硫酸阿托品和0.77g NaCl (以及其他成分/组分, 优选处于其干燥状态) 以及足以等于100mL的量的无菌注射用水。在热板上用搅拌棒使溶液在适当大小的烧杯中混合, 直至所有固体粉末均已溶解且溶液已变澄清而无可见颗粒。接下来, 取出搅拌棒, 并将溶液倒入过滤瓶中, 并通过0.22微米聚醚砜膜过滤器真空过滤至无菌瓶中。

从无菌储存瓶去除过滤器顶部，并将储存瓶用无菌瓶盖盖上以便储存。

[0310] 稀释的0.01%溶液

[0311] 将0.3mL的1%溶液与足以达到30mL总体积的量的无菌0.9%注射用氯化钠(USP)合并。使溶液完全混合。记录溶液的pH。将0.22微米过滤器置于注射器的尖端上，并将溶液等分至单独的无菌容器中。

#### 实施例4—稳定性分析

[0312] 从1%硫酸阿托品储备溶液制备五种0.01%硫酸阿托品溶液(如实施例2所述制备)。对于溶液1-5，五种溶液的pH分别为5.87、5.97、5.90、6.24和6.16。使每种溶液完全混合。将0.22微米过滤器置于注射器的尖端上，并根据表9将溶液等分至单独的无菌容器中。

表9. 容器填充概要

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

[0313] 然后将样品储存在不同的条件下以供稳定性分析。在不同的时间点直至2个月对样品进行分析。储存条件包括：40°C与75%相对湿度(RH)(3天后在2-8°C条件下转移样品)、25°C与60%RH，以及60°C。时间点为1周、2周、1个月和2个月。在每个时间点，将来自每一储存条件的一个塑料滴眼管(LDPE塑料)和一个玻璃小瓶取出，并使其平衡至环境条件。一经平衡，将塑料滴眼管和玻璃小瓶均颠倒3次。将滴眼管中的溶液经由滴管逐滴转移至HPLC小瓶中。使用玻璃Pasteur移液管将玻璃小瓶中的溶液等分至HPLC小瓶中。然后使用表10中列出的UPLC方法测试样品的纯度和效力。

表10.UPLC方法参数

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

\*由原始方法修改，以维持在100 $\mu$ g/mL标称(nominal)的灵敏度。

[0314] 表11列出了0.01%硫酸阿托品溶液的稳定性数据。

表11. 0.01%硫酸阿托品溶液的稳定性数据

分析者	容器类型	储存条件	t=0			t=1 周			t=2 <sup>1</sup>			t=1 个月 <sup>2</sup>			t=2 个月 <sup>3</sup>		
			纯度	效力	pH	纯度	效力	纯度	效力	纯度	效力	pH	纯度	效力	pH		
1	滴眼管 LDPE(塑料)	25 °C/60% RH	99.5	99.8	5.9	ND	ND	99.1	99.9	ND	ND	ND	95.4	97.4	6.3		
		40 °C/75% RH				ND	ND	96.2	97.3	95.1	95.6	5.2	ND	ND	ND		
		60 °C				80.8	83.3	86.2	88.6	88.3	91.5	4.2	ND	ND	ND		
	玻璃小瓶	25 °C/60% RH	99.8	100.4	ND	ND	ND	92.2	93.1	80.7	80.5	7.8	73.0	74.5	7.3		
		40 °C/75% RH				ND	ND	73.6	74.1	50.1	50.2	7.4	ND	ND	ND		
		60 °C				43.1	43.9	28.3	28.4	ND	ND	ND	ND	ND	ND		
2	滴眼管 LDPE(塑料)	25 °C/60% RH	99.7	99.9	6.0	ND	ND	99.1	99.6	ND	ND	ND	97.0	99.1	6.1		
		40 °C/75% RH				ND	ND	96.6	97.2	95.5	95.8	5.6	ND	ND	ND		
		60 °C				89.4	92.2	92.2	94.0	90.6	94.4	4.1	ND	ND	ND		
	玻璃小瓶	25 °C/60% RH	99.8	100.2	ND	ND	ND	92.6	92.9	82.5	82.2	7.6	80.2	81.6	7.3		
		40 °C/75% RH				ND	ND	74.7	75.1	59.1	59.0	7.2	ND	ND	ND		
		60 °C				54.2	55.2	37.3	37.4	ND	ND	ND	ND	ND	ND		
3	滴眼管 LDPE(塑料)	25 °C/60% RH	99.3	96.3	5.9	ND	ND	98.7	96.1	ND	ND	ND	95.8	94.8	6.3		
		40 °C/75% RH				ND	ND	96.7	93.1	94.8	91.8	5.5	ND	ND	ND		
		60 °C				88.8	89.0	88.0	86.8	88.6	87.7	4.1	ND	ND	ND		
	玻璃小瓶	25 °C/60% RH	99.4	98.4	ND	ND	ND	94.1	91.2	85.0	81.9	7.5	79.3	78.3	7.3		
		40 °C/75% RH				ND	ND	72.2	74.6	61.3	63.0	7.2	ND	ND	ND		
		60 °C				48.6	51.1	34.1	34.9	ND	ND	ND	ND	ND	ND		
4	滴眼管 LDPE(塑料)	25 °C/60% RH	99.8	99.6	6.2	ND	ND	99.1	98.8	ND	ND	ND	96.4	97.6	6.3		
		40 °C/75% RH				ND	ND	96.3	97.0	94.5	94.2	5.6	ND	ND	ND		
		60 °C				90.5	93.0	89.3	90.6	84.2	85.8	4.2	ND	ND	ND		
	玻璃小瓶	25 °C/60% RH	99.8	98.8	ND	ND	ND	90.7	90.0	76.9	75.1	7.6	72.5	71.6	7.4		
		40 °C/75% RH				ND	ND	71.0	68.7	57.0	56.7	7.2	ND	ND	ND		
		60 °C				52.4	52.1	29.7	28.6	ND	ND	ND	ND	ND	ND		
5	滴眼管 LDPE(塑料)	25 °C/60% RH	99.6	100.5	6.2	ND	ND	99.3	100.4	ND	ND	ND	97.8	100.5	6.2		
		40 °C/75% RH				ND	ND	95.9	96.7	96.8	97.6	5.5	ND	ND	ND		
		60 °C				91.2	94.6	91.4	93.6	90.3	92.8	4.2	ND	ND	ND		
	玻璃小瓶	25 °C/60% RH	99.8	100.7	ND	ND	ND	90.5	91.3	79.3	79.7	7.8	72.8	74.6	7.3		
		40 °C/75% RH				ND	ND	71.3	71.9	56.0	56.4	7.3	ND	ND	ND		
		60 °C				46.3	47.4	29.5	29.6	ND	ND	ND	ND	ND	ND		

<sup>1</sup>在15天时取出25 °C 和 60 °C 样品, 在11天时取出40 °C 样品。

<sup>2</sup>在28天时取出25 °C 和 60 °C 样品, 在24天时取出40 °C 样品。

<sup>2</sup>在46天时取出25 °C 和 60 °C 样品。

[0315] 在稳定性研究过程中观察到0.01%硫酸阿托品溶液的pH变化。当在25 °C下储存2个月时,塑料(LDPE)滴眼管将pH维持在6.2左右。然而在相同的时间点,当储存在玻璃小瓶中时,0.01%阿托品的pH增加至7.2。此外,当在升高的温度(例如40 °C和60 °C)下储存时,塑料(LDPE)滴眼管中的pH降至约4-5,而当储存在玻璃小瓶中时,pH维持在7.2左右。

[0316] 当储存在塑料(LDPE)滴眼管与I型玻璃小瓶中时,硫酸阿托品(0.01%)的降解速率也存在显著差异。然而,在这两种容器中,相对保留时间(RRT)为0.87-0.89的早期洗脱相关物质增加。在一些情况下,这种早期洗脱相关物质被称为主要降解物。在一些情况下,该主要降解物被称为RRT 0.87-0.89。该相关物质很可能是不符合规范的第一参数而与容器无关。在每一时间点追踪该相关物质的量并将其列在表12中。

表12. 0.01%硫酸阿托品的主要降解物质(RRT 0.87-0.89)的面积(%)

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

[0317] 使用来自表12的相关物质数据计算基于Arrhenius的保质期预测。这些预测基于降解是一阶(线性)的假设。这些预测在图1和图2中示出。图1示出了基于从储存在25°C和40°C下的样品获得的数据,0.01%硫酸阿托品溶液的保质期预测,其中主要降解物为RRT0.87-0.89,且n.m.t.为0.5%面积。该硫酸阿托品溶液的pH范围为5.9-6.2。图2示出了基于从储存在25°C和60°C下的样品获得的数据,0.01%硫酸阿托品溶液的保质期预测,其中主要降解物为RRT0.87-0.89,且n.m.t.为0.5%面积。该硫酸阿托品溶液的pH范围为5.9-6.2。

#### 实施例5—1%硫酸阿托品(Bausch+Lomb)样品分析

[0318] 从Bausch+Lomb(批号198421)获得1%硫酸阿托品样品。为了进行比较,在纯溶液以及使用媒介物稀释至当前标称浓度(0.01%硫酸阿托品)的样品中测定1%硫酸阿托品药物产品的pH。此外,用方法稀释剂将样品稀释至标称浓度。使用RP-UPLC方法(表10)分析稀释至标称浓度的两种样品。结果在表13中列出。

表13.Bausch+Lomb硫酸阿托品样品的pH和纯度

样品	pH	纯度(面积%)
1%硫酸阿托品	4.89	ND
0.01%硫酸阿托品, 用媒介物稀释	6.16	99.6%
0.01%硫酸阿托品, 用稀释剂稀释	ND	99.6%
媒介物	7.94	ND

ND=未测定

#### 实施例6—剂量均匀性(10个剂量)

[0319] 为了评估剂量间均匀性,在测试开始之前,将含有眼用水性组合物的滴瓶直立储存预定的时间段(例如12小时)。为了模拟该产品的推荐给药,以预定的时间间隔(例如连续地,每1分钟、每10分钟、每小时或每24小时)从每瓶分配10滴水性组合物。所有滴都分配至

配衡的玻璃小瓶中,加盖,并储存在室温下直至进行分析。使用反相HPLC方法来测定所表示的滴中阿托品的浓度。

实施例7—剂量均匀性(5个剂量)

[0320] 为了评估剂量间均匀性,在测试开始之前,将含有眼用水性组合物的滴瓶直立储存预定的时间段(例如12小时)。为了模拟该产品的推荐给药,以预定的时间间隔(例如连续地,每1分钟、每10分钟、每小时或每24小时)从每瓶分配5滴水性组合物。所有滴都分配至配衡的玻璃小瓶中,加盖,并储存在室温下直至进行分析。使用反相HPLC方法来测定所表示的滴中阿托品的浓度。

实施例8—剂量均匀性(2个剂量)

[0321] 为了评估剂量间均匀性,在测试开始之前,将含有眼用水性组合物的滴瓶直立储存预定的时间段(例如12小时)。为了模拟该产品的推荐给药,以预定的时间间隔(例如连续地,每1分钟、每10分钟、每小时或每24小时)从每瓶分配2滴水性组合物。所有滴都分配至配衡的玻璃小瓶中,加盖,并储存在室温下直至进行分析。使用反相HPLC方法来测定所表示的滴中阿托品的浓度。

实施例9—制剂稳定性比较

[0322] 使用硫酸阿托品一水合物(MP Bio;批号7825K)和托品酸(Sigma Aldrich;批号STBD6457V)进行该实验。在t=0、2周和4周时对表14A中示出的八种制剂进行分析。使用RP-HPLC方法进行该分析。

表14A. 硫酸阿托品制剂

制剂	硫酸阿托品一水合物	苯扎氯铵(BAK)	氯化钠	乙酸	柠檬酸	pH/pD	水性物质
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

[0323] 数值以%w/v表示。在容量玻璃器皿中以100mL规模制备制剂。制剂7和制剂8的pD分别为5.2和6.2。在一些情况下,将pD计算为pD=0.4+pH\*,其中pH\*为在含有氘化水的溶液中配制的溶液的所测量到或所观察到的pH。

[0324] 表14B示出了表14A中列出的制剂的分析时间点。

表14B. 硫酸阿托品制剂测试时间表

储存条件 (水平的)	时间点		
	初始 (t=0)	2 周	4 周
25 °C/60%RH	X	X	X
40 °C/75%RH		X	X
60 °C		X	X

[0325] 表15示出了与八种制剂中的每一种相关的硫酸阿托品纯度数据。将纯度表示为曲线下面积的百分比。

表15. 硫酸阿托品纯度 (以面积%表示)

溶剂	条件	t=0	t=2 周	t=4 周 <sup>1</sup>
制剂 1 pH 4.2	25/60	97.39	97.76	98.20
	40/75		97.25	97.04
	60 °C		94.98	93.87
制剂 2 pH 4.2	25/60	98.85	99.03	99.08
	40/75		98.50	98.32
	60 °C		97.47	96.65
制剂 3 pH 4.8	25/60	98.16	98.16	98.45
	40/75		97.98	97.35
	60 °C		95.94	94.65
制剂 4 pH 4.8	25/60	98.81	98.75	98.46
	40/75		98.26	98.01
	60 °C		96.22	94.04
制剂 5 pH 5.8	25/60	98.16	97.92	97.54
	40/75		95.88	93.51
	60 °C		80.94	66.83
制剂 6 pH 5.8	25/60	99.08	98.91	98.46
	40/75		97.65	96.20
	60 °C		89.15	80.68
制剂 7 pD 5.2	25/60	98.93	99.07	98.39
	40/75		98.51	97.55
	60 °C		96.70	94.01
制剂 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>对于许多t=4周稳定性样品,观察到在运行后期(约27-32分钟)发生一些色谱干扰,并且认为这些干扰在一些情况下与系统有关。

[0326] 在60°C下储存四周之后,在一些情况下,硫酸阿托品浓度影响pH为4.2、含有乙酸的制剂的稳定性。例如,与浓度为0.010%w/v的硫酸阿托品(制剂1)相比,浓度为0.025%w/v的硫酸阿托品(制剂2)显示出在pH 4.2下纯度%增加2.8%。对于pH 4.8的乙酸制剂(制剂

3和制剂4)未观察到这种趋势;相反,对于较高剂量观察到纯度%降低0.6%。

[0327] 在pH为5.8、含有柠檬酸的制剂(制剂5和制剂6)中也观察到在pH=4.2下观察到的剂量依赖性稳定性趋势。在60℃下储存四周之后,在较高剂量中的降解比在较低剂量中观察到的降解少约14%。

[0328] 在高剂量及低剂量下,在以较高pH开始的制剂中观察到更多降解。这种降解主要是托品酸的增长。在一些情况下,缓冲物质在不同pH值之间所观察到的降解中发挥作用。

[0329] 在t=4周及在60℃下,针对每种制剂所观察到的托品酸百分比如下:

[0330] 制剂1-观察到的托品酸为0.54%。

[0331] 制剂2-观察到的托品酸为0.93%。

[0332] 制剂3-观察到的托品酸为1.58%。

[0333] 制剂4-观察到的托品酸为3.03%。

[0334] 制剂5-观察到的托品酸为29.13%。

[0335] 制剂6-观察到的托品酸为16.84%。

[0336] 制剂7-观察到的托品酸为1.07%。

[0337] 制剂8-观察到的托品酸为4.03%。

[0338] 在一些实施方案中,将水源切换成氘化水( $D_2O$ )对稳定pD为5.2、含有乙酸的制剂(制剂7)的托品酸峰的增长具有影响,参见图4。此外,在pD为6.2、含有柠檬酸的制剂(制剂8)中,氘化水也使硫酸阿托品稳定,参见图5。

[0339] 表16将八种制剂中的每一种的托品酸示为曲线下面积。托品酸为硫酸阿托品的降解物。在一些情况下,先前用RP-HPLC方法发现LOQ为0.05%。

表16. 托品酸(以面积%表示)

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

[0340] 表17示出了八种制剂中的阿托品的效力百分比。

表17. 效力%

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

[0341] 在储存4周之后,观察到的效力值从t=0和2周时间点升高,60°C下的制剂5和制剂6除外,其效力由于降解而下降。在一些情况下,这些效力值在HPLC方法的误差内,但似乎趋于向上。计算60°C数据的质量平衡,并且在各制剂和降解水平之间结果是一致的,尽管在4周时由于高于预期的效力值而向下偏斜,参见图3。

[0342] 表18示出了八种制剂的pH或pD稳定性。

表18. pH/pD稳定性

溶剂	条件	t=0	t=2 周	t=4 周
制剂 1 (pH)	25/60	4.21	3.93	4.02
	40/75		3.86	3.96
	60 °C		3.71	3.86

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

[0343] 斜体值为氘化样品的pD值。在一些实施方案中,氘化样品的pD为 $pD = pH_{读数} + 0.4$  (Glasoe等人. "Use of glass electrodes to measure acidities in deuterium oxide" J.Physical Chem. 64 (1) :188-190 (1960) )。

[0344] 在两个较低温度下,  $t=4$ 周时的pH值从 $t=2$ 周时间点略微升高。这些数据使用新的玻璃pH探针产生。在一些情况下, 所观察到的差异是由于探针差异或其他变量, 诸如例如, 标准缓冲液的年限或实验室环境内的温度梯度而产生的。在 $t=4$ 周时, 每种制剂随温度升高而pH降低的趋势与先前数据一致, 并且与在稳定性样品中存在的托品酸的量的增加一致。

#### 实施例10—保质期和活化能的测定

[0345] 计算实施例9中公开的八种制剂的活化能, 并采用制剂4-7与参考标准进行比较。

[0346] 表19示出了活化能 (Ea) 计算。Ea最小值为17.8Kcal/mol, Ea最大值为21.3Kcal/mol, 而Ea平均值为19.5Kcal/mol。平均值为 $+/-3$ \*标准差。图6和图7分别示出了制剂4和制剂7的RS与托品酸之间的较差相关性。图8和图9分别示出了制剂5和制剂6的RS与托品酸之间的改善的相关性。在较低的pH(例如pH 4.8或更低)下, 观察到较差的相关性(制剂4和制剂7)。这是由于缓慢的水解和增加的替代降解途径。在较高的pH(例如pH 5.8或更高)下, 观察到改善的或更好的相关性(制剂5和制剂6)。这是由于阿托品作为主要降解物的水解。应当注意, 活化能是针对特定酸催化降解成托品酸(在pH 5.8或更高pH下运行的主要降解产物和降解机制)而言的。

表19. 总相关物质 (RS) 和托品酸的活化能

总 RS		托品酸
1	较差相关性	较差相关性
2	12.2	较差相关性
3	较差相关性	18.3
4	16.8	18.1
5	19.8	19.7
6	19.2	20.0
7	13.2	15.5
8	较差相关性	18.9
<b>平均值</b>		16.2
<b>标准差</b>		3.4
<b>RSD</b>		21%
		9%

[0347] 表20示出了在40°C下每周RS或托品酸形成的比率。

表20

	制剂	40°C比率 (总 RS%/周)	40°C比率 (托品酸 %/周)
制剂 5	0.01%柠檬酸阿托品, pH5.8	1.16	1.09
制剂 6	0.025%柠檬酸阿托品, pH5.8	0.72	0.61
制剂 8	0.01%柠檬酸阿托品, pH 6.2, D <sub>2</sub> O		0.163

[0348] 表21示出了基于表20计算的30°C下的活化能和预测保质期。对于该计算,假定托品酸和总RS为5% (保质期)。

表21A

制剂	30°C下的比率 (总 RS %/周)			30°C下的估计保质期 (月)		
	Ea min	Ea 平均值	Ea max	Ea min	Ea 平均值	Ea max
5	0.45	0.41	0.38	2.78	3.04	3.33
6	0.28	0.26	0.23	4.47	4.90	5.37
8	--	--	--	--	--	--

表21B

制剂	30°C下的比率 (托品酸 %/周)			30°C下的估计保质期 (月)		
	Ea min	Ea 平均值	Ea max	Ea min	Ea 平均值	Ea max
5	0.42	0.39	0.35	2.95	3.24	3.54
6	0.24	0.22	0.20	5.28	5.78	6.33
8	0.06	0.06	0.05	19.75	21.64	23.70

[0349] 在pD 6.2下,氯化制剂(制剂8)在30°C下具有接近2年的预测保质期。

[0350] 表22分别示出了制剂4-8在40°C、30°C、25°C和2-8°C温度下关于总RS和托品酸的预测保质期。

表22

稳定性预测		RS		托品酸		
制剂	温度 (°C)	周	月	温度 (°C)	周	月
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

#### 实施例11—其他制剂稳定性比较

[0351] 使用硫酸阿托品一水合物 (MP Bio; 批号7825K) 和托品酸 (Sigma Aldrich; 批号 STBD6457V) 进行该实验。对表23A中示出的十三种制剂进行分析。制剂1-8在  $t=0$ 、2周、4周和8周时进行分析。制剂9-13在  $t=0$ 、2周和4周时进行分析。本文报告的pH值是使用Thermo Scientific, Orion Dual Star pH/ISE台式pH计和用基于H<sub>2</sub>O的标准品校准的Orion Double Junction Micro pH探头S/N S01-18520获得的经测量的pH值。

表23A. 硫酸阿托品制剂

制剂	硫酸阿托品 一水合物	苯扎氯铵 (BAK)	氯化钠	乙酸	柠檬酸	pH/pD	水性物质
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 (对照)
11	0.010	-	0.90	-	0.08	6.4	H <sub>2</sub> O (对照)
12	0.010	-	0.90	-	0.04	7.2 (pD)	D <sub>2</sub> O
13	0.010	-	0.90	-	0.04	6.8	H <sub>2</sub> O (对照)

[0352] 数值以% w/v表示。在容量玻璃器皿中以100mL规模制备制剂并将该制剂填充至LDPE滴眼管中。在一些情况下,将pD计算为pD=0.4+pH\*,其中pH\*为在含有氘化水的溶液中配制的溶液的所测量到或所观察到的pH。

[0353] 表23B示出了表23A中列出的制剂的分析时间点。

表23B. 硫酸阿托品制剂测试时间表

储存条件(水平的)	时间点		
	初始 (t=0)	2周	4周
25 °C/60%RH	X	X	X
40 °C/75%RH		X	X
60 °C		X	X

[0354] 表24A和表24B示出了与硫酸阿托品制剂相关的硫酸阿托品纯度数据。将纯度表示为曲线下面积的百分比。↑与↓表示硫酸阿托品一水合物的高或低浓度(0.01%和0.025%)。A与C表示所用的缓冲物质,分别为乙酸和柠檬酸。

表24A. H<sub>2</sub>O制剂的硫酸阿托品纯度(以面积%表示)

溶剂	条件	t=0	t=2 周	t=4 周
制剂 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
制剂 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
制剂 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
制剂 11	25/60	99.47	97.87	96.69
	40/75		90.97	84.26
↓C(2x)H <sub>2</sub> O pH 6.4	60 °C		54.96	34.40
制剂 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

表24B.D<sub>2</sub>O制剂的硫酸阿托品纯度(以面积%表示)

溶剂	条件	t=0	t=2 周	t=4 周
制剂 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
制剂 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
制剂 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
制剂 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

[0355] 表25A和表25B示出了与硫酸阿托品制剂相关的托品酸形成。托品酸是硫酸阿托品的降解物,并且表示为曲线下面积的百分比。用RP-HPLC方法发现LOQ为0.05%。↑与↓表示硫酸阿托品一水合物的高或低浓度(0.01%和0.025%)。A与C表示所用的缓冲物质,分别为乙酸和柠檬酸。

表25A.H<sub>2</sub>O制剂的托品酸(以面积%表示)

溶剂	条件	t=0	t=2 周	t=4 周
制剂 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
制剂 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
制剂 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
制剂 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
制剂 13	25/60	2.21	3.66	6.11
↓C H <sub>2</sub> O pH 6.8	40/75		15.47	25.80
	60 °C		53.24	69.34

表25B.D<sub>2</sub>O制剂的托品酸(以面积%表示)

溶剂	条件	t=0	t=2 周	t=4 周
制剂 7 ↓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
制剂 8 ↓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
制剂 9 ↓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
制剂 12 ↓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

[0356] 表26A和表26B示出了制剂中阿托品的效力百分比。↑与↓表示硫酸阿托品一水合物的高或低浓度(0.01%和0.025%)。A与C表示所用的缓冲物质,分别为乙酸和柠檬酸。

表26A.H<sub>2</sub>O制剂的效力百分比

溶剂	条件	t=0	t=2 周	t=4 周
制剂 3 ↓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
制剂 5 ↓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
制剂 10 ↓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
制剂 11 ↓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
制剂 13 ↓C H <sub>2</sub> O pH 6.8	25/60	99.4	96.9	94.1
	40/75		85.0	74.0
	60 °C		46.4	29.8

表26B.D<sub>2</sub>O制剂的效力百分比

溶剂	条件	t=0	t=2 周	t=4 周
制剂 7 ↓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
制剂 8 ↓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
制剂 9 ↓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
制剂 12 ↓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

[0357] 表27A和表27B示出了硫酸阿托品制剂的pH或pD的稳定性。↑与↓表示硫酸阿托品一水合物的高或低浓度(0.01%和0.025%)。A与C表示所用的缓冲物质,分别为乙酸和柠檬酸。

表27A.H<sub>2</sub>O制剂的pH稳定性

溶剂	条件	t=0	t=2 周	t=4 周
制剂 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
制剂 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
制剂 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
制剂 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
制剂 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

表27B.D<sub>2</sub>O制剂的pD稳定性

溶剂	条件	t=0	t=2 周	t=4 周
制剂 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
制剂 8	25/60	6.25	5.72	5.88
↓C D <sub>2</sub> O pD 6.2	40/75		5.74	5.78
	60 °C		5.58	5.50
制剂 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
制剂 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

### 实施例12—实施例11的硫酸阿托品制剂的保质期和活化能的测定

[0358] 计算实施例11中公开的硫酸阿托品制剂的活化能。具体而言,从40°C和60°C下的相关物质(RS)的总%(2点计算)以及从40°C和60°C下的托品酸形成(2点计算)来计算活化能。然后对这些值取平均。表28示出了活化能计算。表29分别示出了由%RS和托品酸的40°C形成速率估计的保质期。图10示出了D<sub>2</sub>O和H<sub>2</sub>O制剂的估计保质期。

表28.活化能

阿托品制剂	总 RS	托品酸
7	14	19
3	16	17
8	20	21
5	14	较差相关性
6	15	16
平均值	16.3	18.7
标准差	2.68	1.90
RSD	16%	10%
较差相关性:	一条或多条曲线具有 $R^2 < 0.95$	

表29. 估计保质期

	估计保质期/月			
	总相关物质% (极限值=8%)		托品酸% (极限值=5%)	
制剂	8°C	25°C	8°C	25°C

<b>0.01% w/v 阿托品</b> <b>0.01% w/v 乙酸盐</b> <b>0.9% w/v NaCl</b> <b>0.01% w/v BAK</b> <b>pD 5.2 D<sub>2</sub>O (制剂 7)</b>	189	26	1427	147
<b>0.01% w/v 阿托品</b> <b>0.01% w/v 乙酸盐</b> <b>0.9% w/v NaCl</b> <b>0.01% w/v BAK</b> <b>pH4.8 H<sub>2</sub>O (制剂 3)</b>	211	29	1095	113
<b>0.01% w/v 阿托品</b> <b>0.04% w/v 柠檬酸盐</b> <b>0.9% w/v NaCl</b> <b>0.01% w/v BAK</b> <b>pD 6.2 D<sub>2</sub>O (制剂 8)</b>	158	22	369.8	38
<b>0.01% w/v 阿托品</b> <b>0.04% w/v 柠檬酸盐</b> <b>0.9% w/v NaCl</b> <b>0.01% w/v BAK</b> <b>pH5.8 H<sub>2</sub>O (制剂 5)</b>	37	5.2	54	5.5
<b>0.01% 阿托品</b> <b>0.9% w/v NaCl</b> <b>pH5.9 H<sub>2</sub>O</b> <b>临时制品</b>	13.6	2.6		

[0359] 表30分别示出了制剂2-8在40℃、30℃、25℃和2-8℃温度下关于总RS和托品酸的预测保质期。

表30

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

#### 实施例13—pH对豚鼠中眼可接受性的影响

[0360] 向一组豚鼠施用50 $\mu$ L本文描述的具有不同pH值的眼用制剂。例如,向动物施用包含H<sub>2</sub>O或氘化水(例如D<sub>2</sub>O)的眼用制剂。以预定的时间间隔记录动物行为,以评价眼用制剂的可接受性。

#### 实例14—兔体内眼刺激测试

[0361] 使本文公开的示例性组合物经受兔眼刺激测试,以评价其安全性概况。在新西兰兔中利用眼刺激测试来对测试组合物进行测试(参见,例如Abraham M H等人,Draize rabbit eye test compatibility with eye irritation thresholds in humans:a quantitative structure-activity relationship analysis.Toxicol Sci.2003年12月;76 (2):384-91.Epub2003年9月26日;还参见Gettings S D等人,A comparison of low volume,Draize and in vitro eye irritation test data.III.Surfactant-based formulations.Food Chem Toxicol.1998年3月;36 (3):209-31)。该研究涉及向三只兔中每一只的右眼中单眼施用,并向其左眼施用相同体积的安慰剂。在组合物滴注后立即以及在滴注后4小时、24小时、48小时和72小时对兔进行检查,以记录眼刺激的体征/症状(如果存

在)。测试组合物在兔眼的角膜、虹膜和结膜中未显示出刺激体征。

#### 实施例15—眼用水性制剂在豚鼠中的体内测试

[0362] 通过使用乳胶罩覆盖一只眼来实现焦点剥夺性近视(FDM)。对于散焦诱导的近视，通过围绕动物头部的橡胶带将乳胶制成的面罩保持在适当位置，使得双眼、鼻、口和耳自由暴露。将-4.00D镜片胶粘至塑料镜框上。随后在将镜片的光学中心与瞳孔中心对准之后，用织物钩-环紧固件将镜框围绕一只眼附接至面罩。每天至少一次使镜片脱离并用水润湿的纱布在两侧清洁，然后重新附接至面罩。在实验期间将所有动物维持在12h照明(500勒克斯)和12h黑暗的循环中。

[0363] 将一组3周龄的豚鼠随机分配至FDM组(单眼佩戴面罩)或散焦诱导近视组(单眼佩戴-4.00D镜片)和对照组。FDM组用眼用水性制剂、眼用载体(无眼用剂)或仅FDM处理。散焦诱导近视组用眼用水性制剂、眼用载体(无眼用剂)或仅散焦处理。对照组用眼用水性制剂、眼用载体(无眼用剂)处理或不处理。在处理前和处理第11天，测量单个动物的双眼的眼生物计量参数。

[0364] 在面罩或镜片移除后，在光照期(日间)期间，在动物照护助理的帮助下，由验光师、视轴矫正师或眼科医师测量生物计量参数(例如眼睛的屈光、角膜曲率和轴向分量)。对验光师、视轴矫正师或眼科医师隐瞒关于每只动物的处理条件。

[0365] 在通过局部施用1%盐酸环喷托酯使瞳孔完全扩张后，通过视网膜镜检来测量屈光。将视网膜镜检的结果记录为水平和垂直子午线(meridian)的平均值。

[0366] 采用通过将+8D镜片附接至角膜曲率计的前表面上而改良的角膜曲率计来测量角膜曲率。用改良的角膜曲率计来测量一组直径为5.5至11.0mm的不锈钢球。对于每一测量记录三个读数以提供平均结果。然后从具有已知半径的球的读数推断出角膜曲率的半径。

[0367] 使用A-扫描超声图示仪(A-scan ultrasonograph)测量眼睛的轴向分量(晶状体厚度和玻璃体长度及轴向长度)。如前所述，对于晶状体厚度的测量，执行速度为1,723.3m/s，而对于玻璃体长度的测量，执行速度为1,540m/s。将每个轴向分量计算为10次重复测量的平均值。

#### 实施例16—眼用水性制剂的安全性和功效研究

[0368] 进行临床试验以研究本文描述的眼用水性制剂在近视患者中的功效和安全性。在一些情况下，该研究为开放标签、单盲或双盲研究。患者选择标准包括双眼中至少1.0D的近视屈光和诸如散光、有记载的近视进展、年龄、性别和/或健康状况等其他因素。

[0369] 将患者随机分配，以在双眼中每夜接受一次在H<sub>2</sub>O或氘化水(例如D<sub>2</sub>O)中配制的0.05%、0.01%或0.001%阿托品水性制剂。在一些情况下，基于患者群体来定义分配比。

[0370] 在第0天(基线)、14天、30天时对患者进行评价，随后在2个月、3个月、4个月、5个月、6个月、8个月、10个月、12个月、18个月、20个月、24个月和36个月时对患者进行评价。在每次访视时，由验光师、视轴矫正师或眼科医师使用早期治疗糖尿病视网膜病变研究图表来评估最佳校正的距离logMar视敏度(BCVA)。在光线良好的条件下，用放置在40cm处的缩小的logMar读数图表，使用最佳校正的距离可视校正(distance spectable correction)来评估近距视敏度。使用最佳校正的距离可视校正，用RAF尺测量调节近点(NPA)。指示患者向内移动目标直到N5印迹变得稍微模糊，随后向外移动目标直到N5印迹刚好变得清楚。将调节幅度计算为NPA的倒数。利用Procyon 3000瞳孔计来测量中间视力瞳孔大小。使用

Neuroptics瞳孔计来测量光适应瞳孔大小。

[0371] 在间隔5分钟施用3滴1%环喷托酯后30分钟,使用Canon RK-F1自动屈光计来测定致睫状肌麻痹的自动屈光。使用非接触部分相干干涉测量法Zeiss IOL Master来测量眼轴长度。

[0372] 主要结果是在研究时段内的近视进展。通过包括变态反应、刺激或者单眼或双眼视力模糊的发展在内的不良事件来评价安全性。

#### 实施例17—含有硫酸阿托品的软膏制剂的制备

[0373] 在加热和超声处理下将硫酸阿托品与分散剂(例如聚乙二醇)混合,并进一步将该混合物与熔化的软膏基质(例如羊毛蜡、白凡士林和液体石蜡的混合物)充分混合。将混合物置于压力容器中,并在125°C下灭菌30-45分钟并冷却至室温。在另一个实施方案中,在氮气下进行高压灭菌。将所得眼用软膏无菌填充至预先灭菌的容器(例如管)中。

#### 实施例18—阿托品-粘液渗透粒子组合物

[0374] 利用研磨程序制备0.01%阿托品-粘液渗透粒子组合物。将含有阿托品粒子和MPP使能性粘液渗透剂的水性分散体与研磨介质一起研磨,直到粒径减小至约200nm,如通过动态光散射测量的多分散性指数小于0.15。在研磨程序期间还添加了其他试剂,如防腐剂。随后,将阿托品-MPP组合物储存在约15°C与约25°C之间的温度下。

#### 实施例19—硫酸阿托品-粘液渗透粒子组合物

[0375] 利用研磨程序制备0.01%硫酸阿托品-粘液渗透粒子组合物。将含有阿托品粒子和MPP使能性粘液渗透剂的水性分散体与研磨介质一起研磨,直到粒径减小至约200nm,如通过动态光散射测量的多分散性指数小于0.15。在研磨程序期间还添加了其他试剂,如防腐剂。随后,将阿托品-MPP组合物储存在约15°C与约25°C之间的温度下。

[0376] 根据本发明的另一个方面,本文描述了一种眼用组合物,其包含约0.001wt%至约0.05wt%的毒蕈碱拮抗剂和水,其pH为约3.8至约7.5。

[0377] 在一些情况下,所述毒蕈碱拮抗剂包括阿托品、硫酸阿托品、去甲阿托品、阿托品-N-氧化物、托品、托品酸、东莨菪碱、莨菪碱、托吡卡胺、环喷托酯、哌仑西平、后马托品或其组合。在一些情况下,该毒蕈碱拮抗剂为阿托品。在一些情况下,该毒蕈碱拮抗剂为硫酸阿托品。

[0378] 在一些情况下,在储存条件下在延长的时间段后,基于初始浓度,所述眼用组合物包含以下之一的毒蕈碱拮抗剂:至少约80%、至少约85%、至少约90%、至少约93%、至少约95%、至少约97%、至少约98%或至少约99%。

[0379] 在一些情况下,在储存条件下在延长的时间段后,所述眼用组合物具有以下之一的pH:小于约7.3、小于约7.2、小于约7.1、小于约7、小于约6.8、小于约6.5、小于约6.4、小于约6.3、小于约6.2、小于约6.1、小于约6、小于约5.9、小于约5.8、小于约5.2、小于约4.8或小于约4.2。

[0380] 在一些情况下,在储存条件下在延长的时间段后,所述眼用组合物进一步具有以下之一的效力:至少80%、至少85%、至少90%、至少93%、至少95%、至少97%、至少98%或至少99%。

[0381] 在一些情况下,所述延长的时间段为以下之一:约1周、约2周、约3周、约1个月、约2个月、约3个月、约4个月、约5个月、约6个月、约8个月、约10个月、约12个月、约18个月、约24

个月、约36个月、约4年或约5年。

[0382] 在一些情况下,所述储存条件具有以下之一的储存温度:约25℃、约40℃或约60℃。在一些情况下,所述储存条件具有约2℃至约10℃或约16℃至约26℃的储存温度。在一些情况下,所述储存条件具有约60%或约75%的相对湿度。

[0383] 在一些情况下,所述眼用组合物为水溶液形式。在一些情况下,所述毒蕈碱拮抗剂以下之一的浓度存在于所述组合物中:约0.001wt%至约0.04wt%、约0.001wt%至约0.03wt%、约0.001wt%至约0.025wt%、约0.001wt%至约0.02wt%、约0.001wt%至约0.01wt%、约0.001wt%至约0.008wt%,或约0.001wt%至约0.005wt%。

[0384] 在一些情况下,所述眼用组合物进一步包含摩尔渗透压浓度调节剂。在一些情况下,该摩尔渗透压浓度调节剂为氯化钠。

[0385] 在一些情况下,所述眼用组合物进一步包含防腐剂。在一些情况下,该防腐剂选自苯扎氯铵、西曲铵、过硼酸钠、稳定的氧基氯复合物、SofZia、聚季铵盐-1、氯丁醇、依地酸二钠、聚六亚甲基双胍或其组合。

[0386] 在一些情况下,所述眼用组合物进一步包含缓冲剂。在一些情况下,该缓冲剂选自硼酸盐、硼酸盐-多元醇复合物、磷酸盐缓冲剂、柠檬酸盐缓冲剂、乙酸盐缓冲剂、碳酸盐缓冲剂、有机缓冲剂、氨基酸缓冲剂或其组合。

[0387] 在一些情况下,所述眼用组合物进一步包含张力调节剂。在一些情况下,该张力调节剂选自氯化钠、硝酸钠、硫酸钠、硫酸氢钠、氯化钾、氯化钙、氯化镁、氯化锌、乙酸钾、乙酸钠、碳酸氢钠、碳酸钠、硫代硫酸钠、硫酸镁、磷酸氢二钠、磷酸二氢钠、磷酸二氢钾、右旋糖、甘露醇、山梨醇、右旋糖、蔗糖、尿素、丙二醇、甘油或其组合。

[0388] 在一些情况下,所述眼用组合物储存在塑料容器中。在一些情况下,该塑料容器的材料包括低密度聚乙烯(LDPE)。

[0389] 在一些情况下,所述眼用组合物具有以下之一的剂量间毒蕈碱拮抗剂浓度变化:小于50%、小于40%、小于30%、小于20%、小于10%或小于5%。在一些情况下,该剂量间毒蕈碱拮抗剂浓度变化基于以下之一:10个连续的剂量、8个连续的剂量、5个连续的剂量、3个连续的剂量或2个连续的剂量。

[0390] 在一些情况下,所述眼用组合物具有以下之一的pH:约3.8至约7.5、约4.2至约7.5、约4.8至约7.3、约5.2至约7.2、约5.8至约7.1、约6.0至约7.0,或约6.2至约6.8。

[0391] 在一些情况下,所述眼用组合物进一步包含pH调节剂。在一些情况下,该pH调节剂包括HCl、NaOH、CH<sub>3</sub>COOH或C<sub>6</sub>H<sub>8</sub>O<sub>7</sub>。

[0392] 在一些情况下,所述眼用组合物包含以下之一:少于5%的D<sub>2</sub>O、少于4%的D<sub>2</sub>O、少于3%的D<sub>2</sub>O、少于2%的D<sub>2</sub>O、少于1%的D<sub>2</sub>O、少于0.5%的D<sub>2</sub>O、少于0.1%的D<sub>2</sub>O,或0%D<sub>2</sub>O。在一些情况下,所述眼用组合物基本不含D<sub>2</sub>O。

[0393] 在一些情况下,所述眼用组合物进一步包含药学上可接受的载体。

[0394] 在一些情况下,所述眼用组合物被配制成用于治疗眼科病症的眼用溶液。在一些情况下,该眼科病症或病况为近视前期、近视或近视进展。

[0395] 在一些情况下,所述眼用组合物不配制成可注射制剂。

[0396] 尽管本文中已经示出并描述了本发明的优选实施方案,但这些实施方案仅以示例的方式提供。本文描述的实施方案的各种替代方案任选地在实施本发明中使用。目的在于

以下述权利要求限定本发明的范围，并由此涵盖这些权利要求范围内的方法和结构及其等同项。

周							
	温度 (°C)	0	1	1.571429	2.142857	3.428571	6.571429
T1	25	0.08			0.88		2.81
T2	40	0.08		3.47		4.48	

图1A

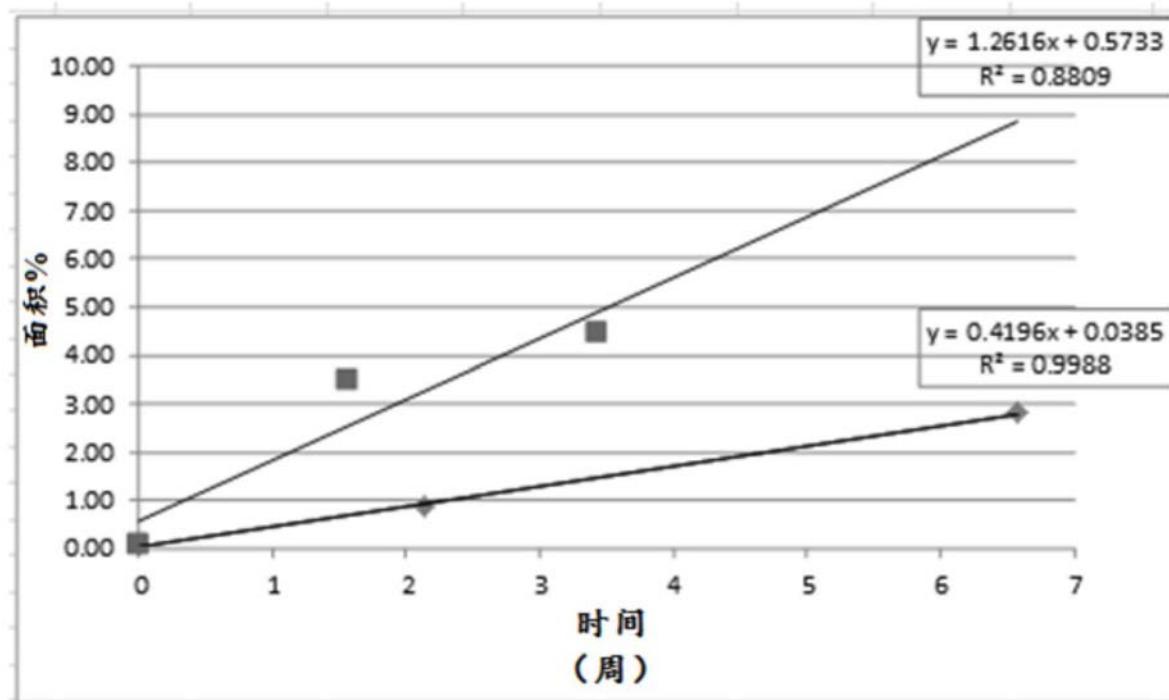


图1B

制剂：	分析物的平均值		
稳定性预测：	RRT 0.87		
规范极限值：	0.50	% (不超过)	
保质期			
	周	月	
比率	1.24844 在 40°C 下	0.4	0.1
比率	0.60617 在 30°C 下	0.8	0.2
比率	0.41477 在 25°C 下	1.2	0.3
比率	0.07932 在 2-8°C 下	6.3	1.6
比率	0.00694 在 -20°C 下	N/A	N/A

图1C

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

图2A

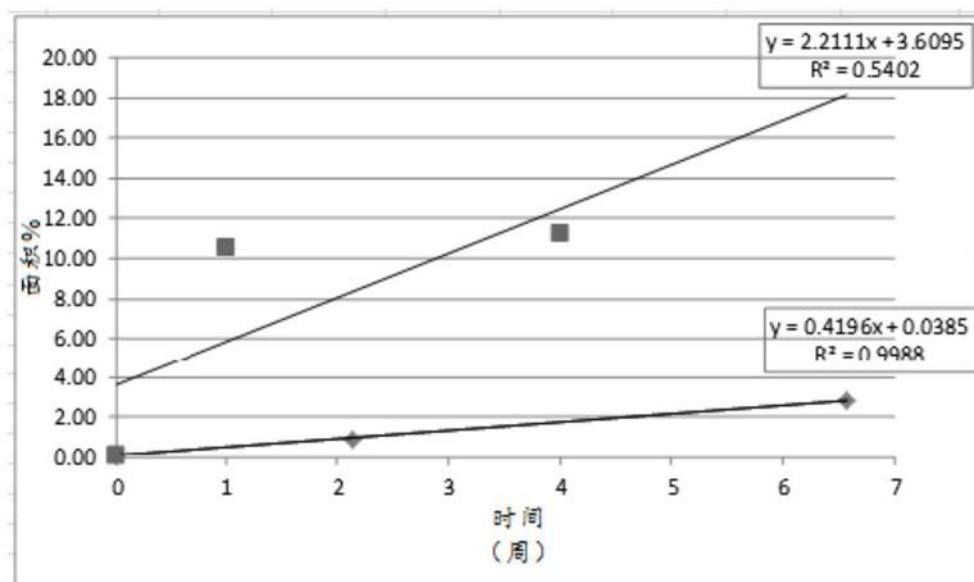


图2B

制剂：	分析物的平均值		
稳定性预测：	RRT 0.87		
规范极限值：	0.50	% (不超过)	
保质期			
	周	月	
比率	0.88876 在 40°C 下	0.6	0.1
比率	0.54051 在 30°C 下	0.9	0.2
比率	0.41627 在 25°C 下	1.2	0.3
比率	0.13331 在 2-8°C 下	3.8	0.9
比率	0.02493 在 -20°C 下	N/A	N/A

图2C

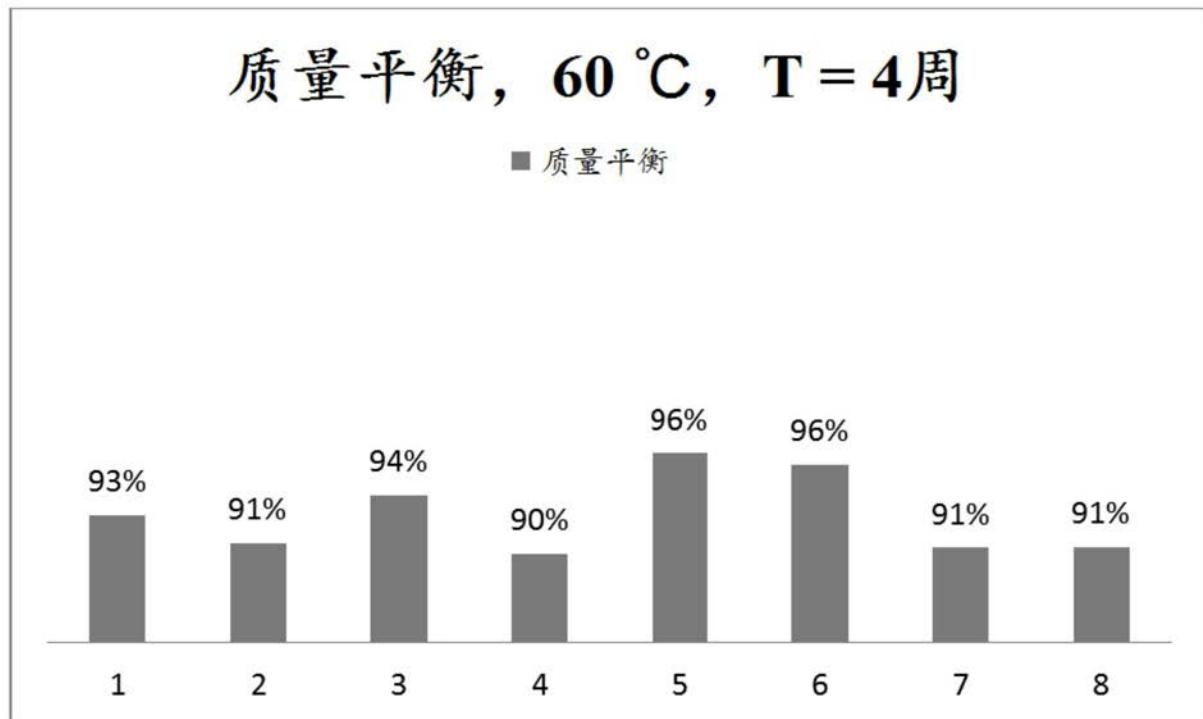


图3

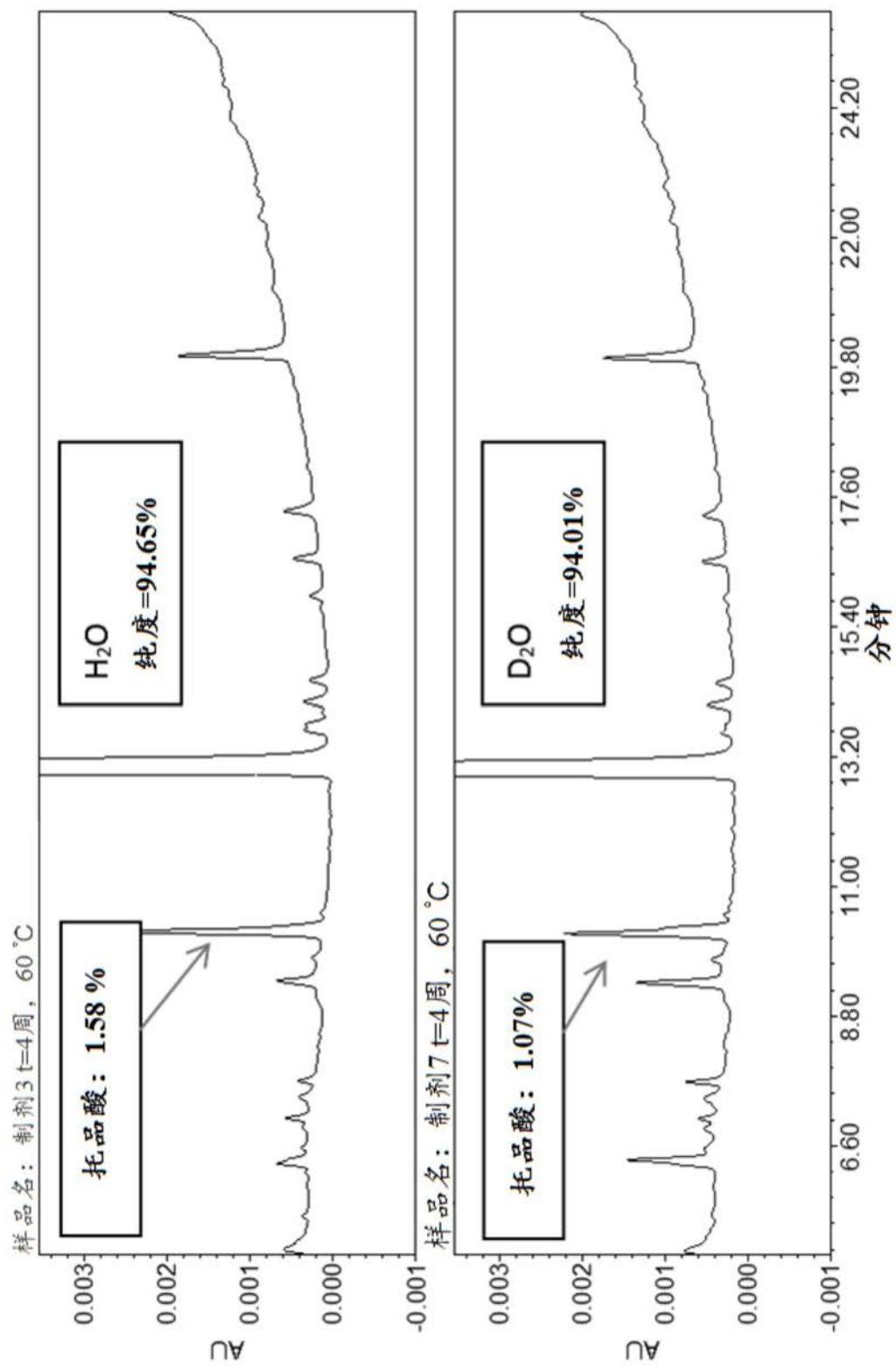


图4

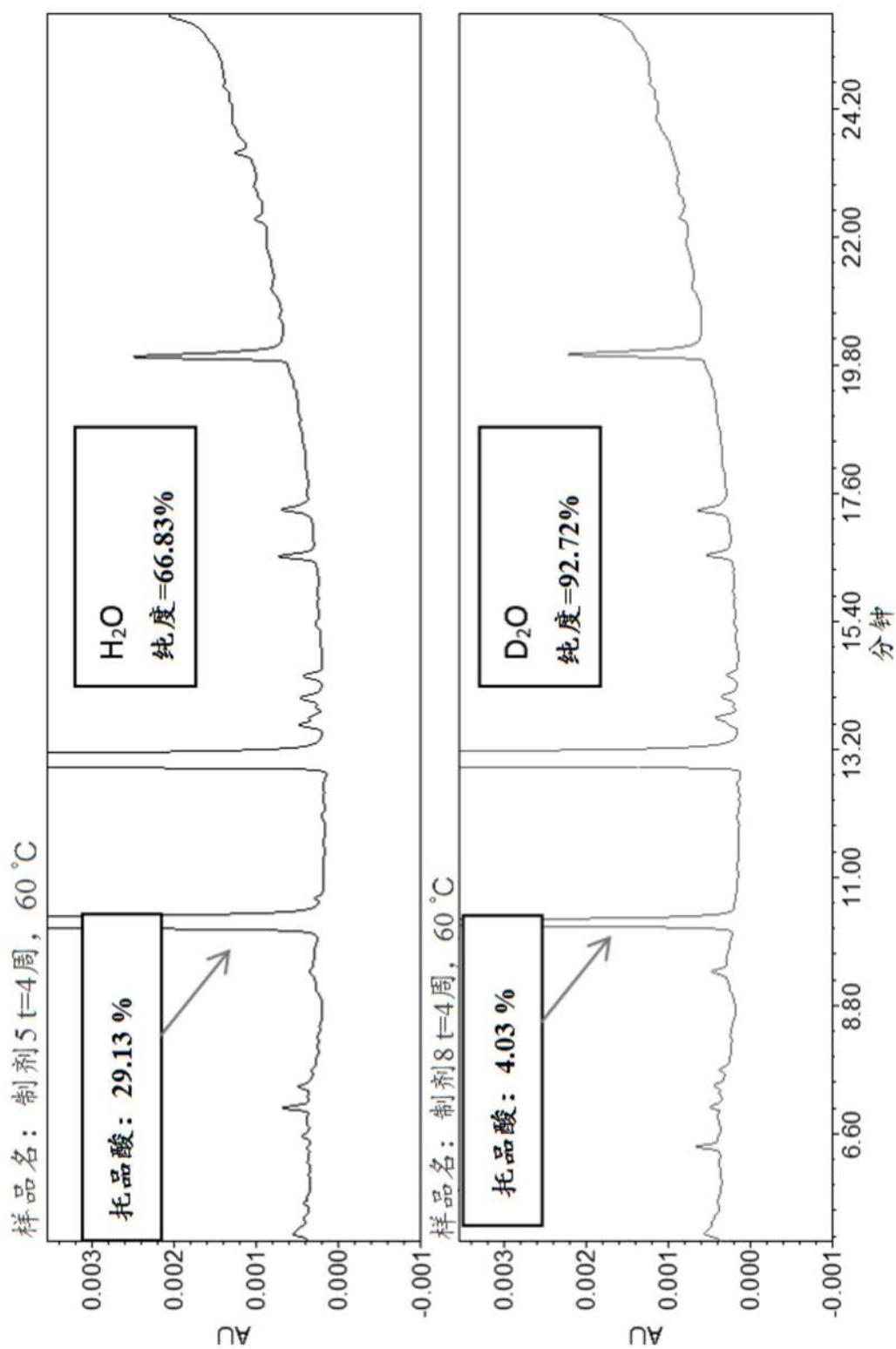


图5

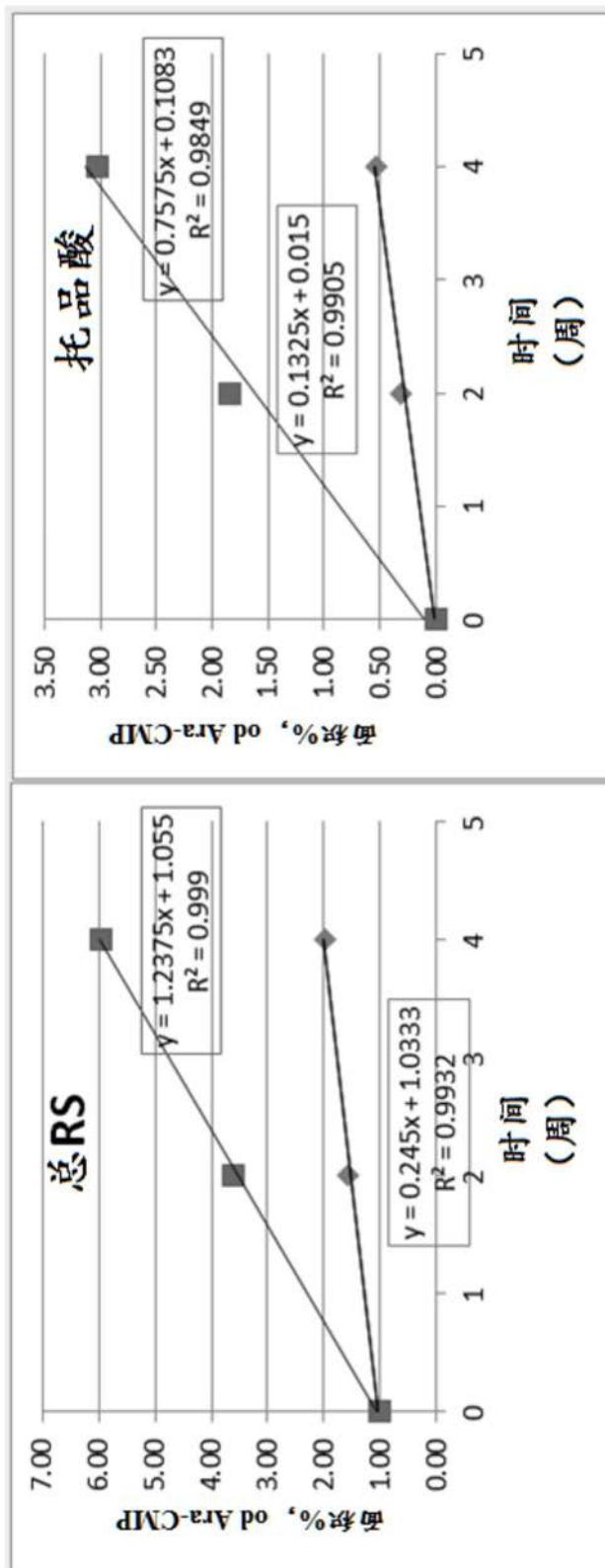


图6

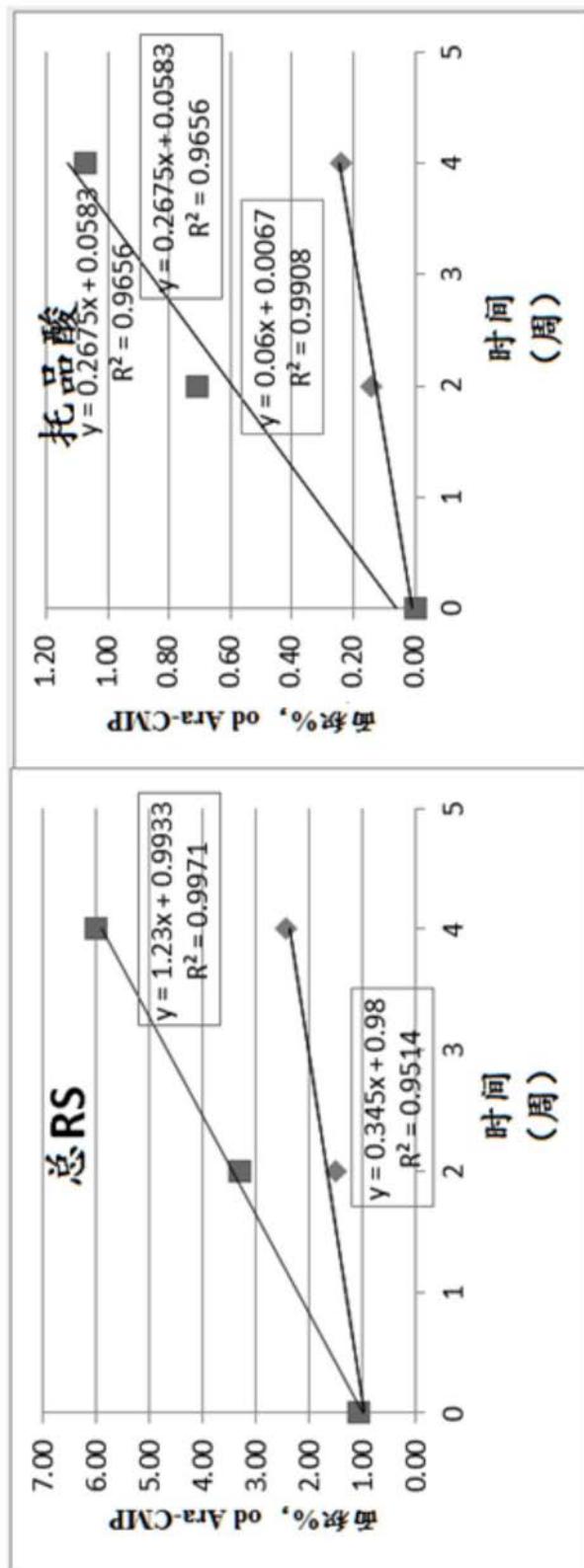


图7

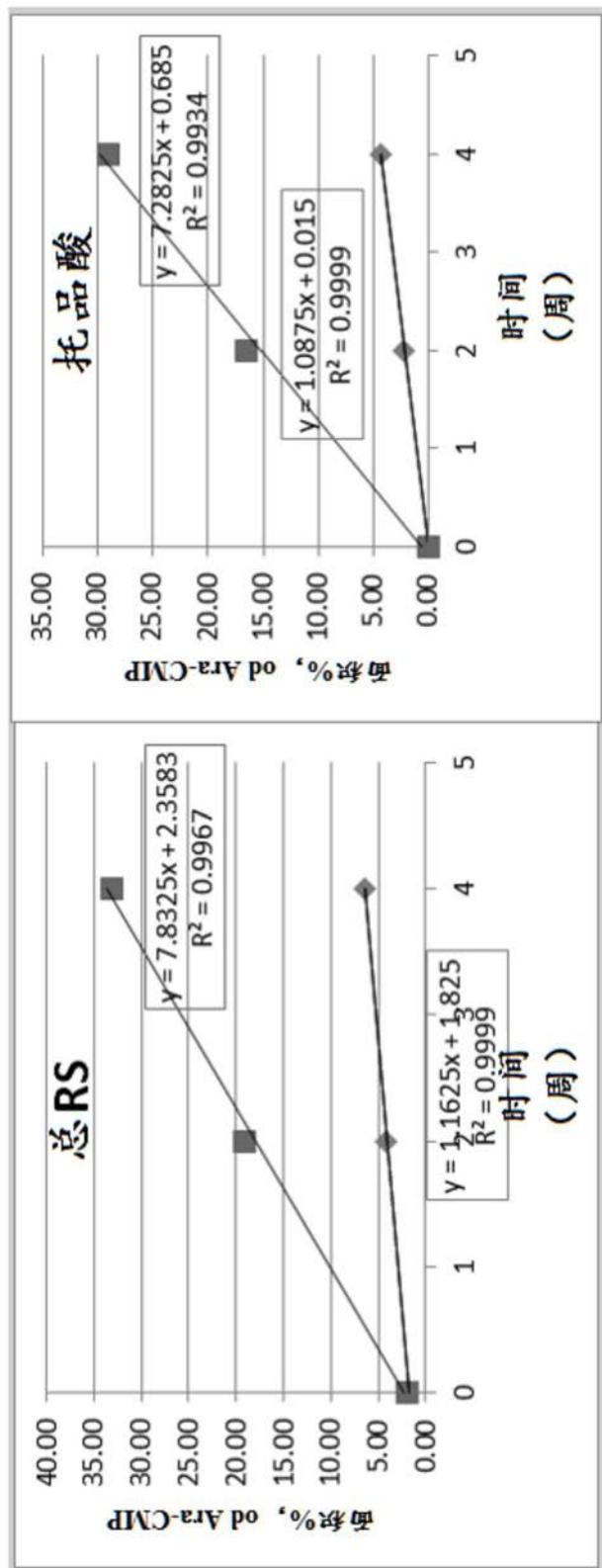


图8

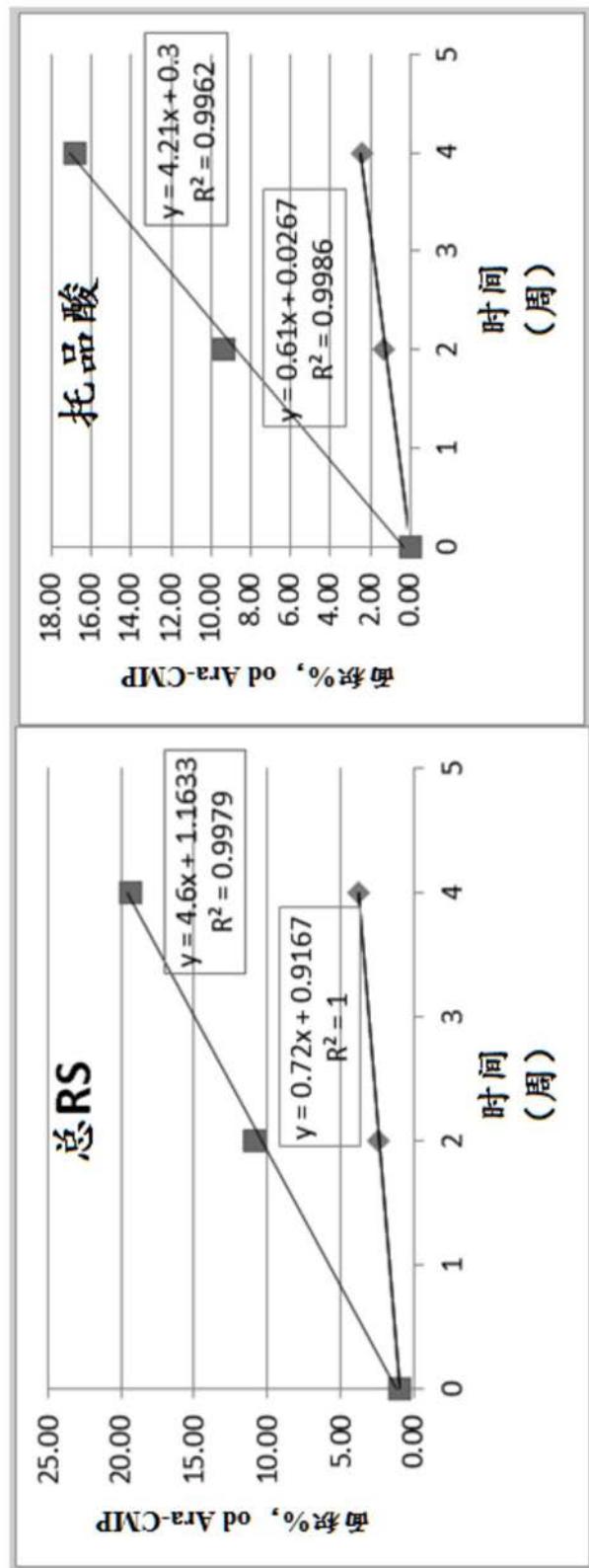


图9

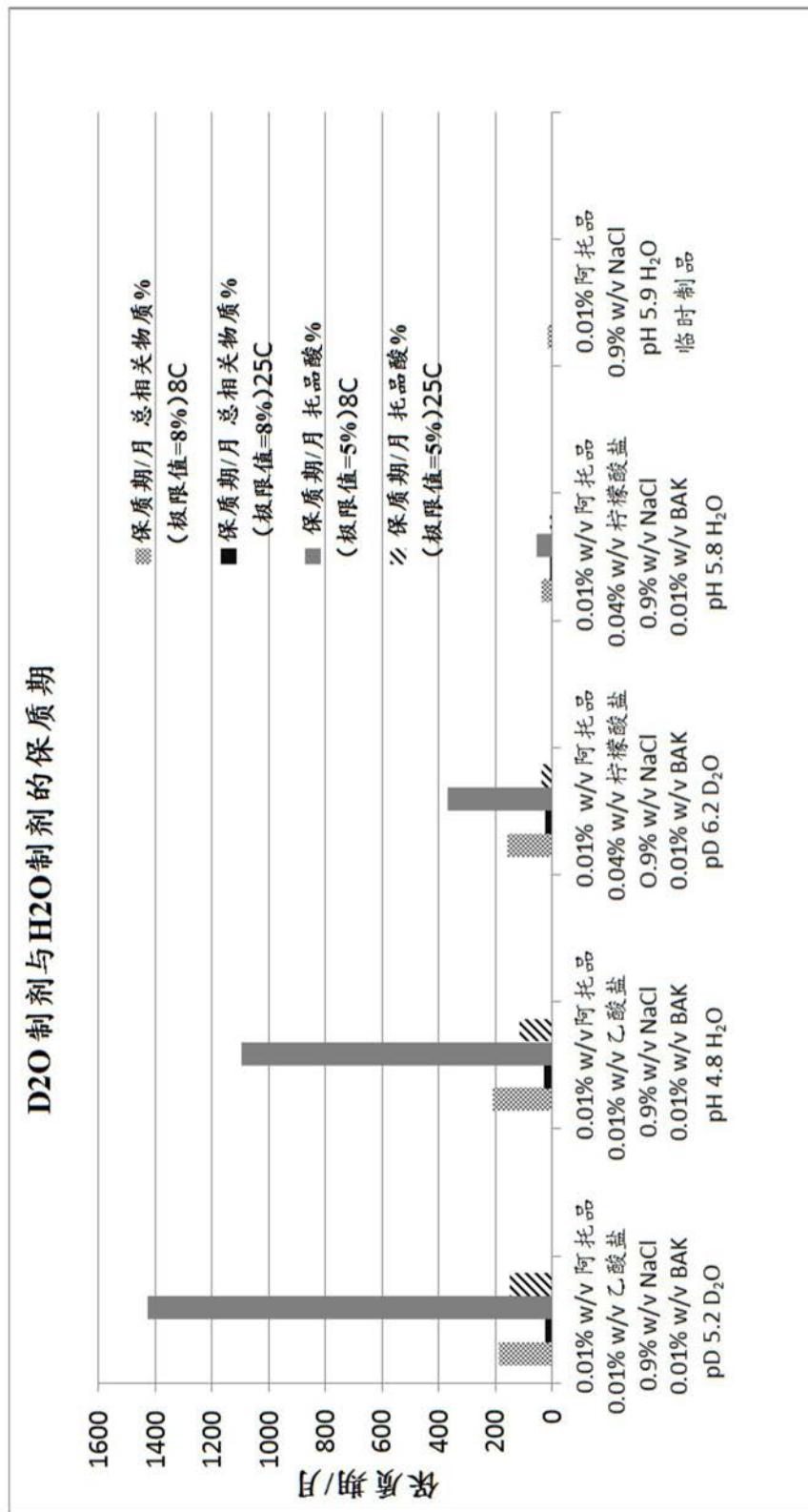


图10