

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **202091030** (13) **A1**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2020.11.03

(22) Дата подачи заявки
2018.11.21

(51) Int. Cl. *A61F 9/00* (2006.01)
A61K 47/16 (2006.01)
A61L 12/08 (2006.01)
A61M 35/00 (2006.01)
B05B 1/02 (2006.01)
C07D 211/44 (2006.01)

(54) ОФТАЛЬМОЛОГИЧЕСКАЯ КОМПОЗИЦИЯ И УСТРОЙСТВО ДЛЯ ЕЕ ДОСТАВКИ

(31) 62/589,503; 62/656,174

(32) 2017.11.21; 2018.04.11

(33) US

(86) PCT/US2018/062279

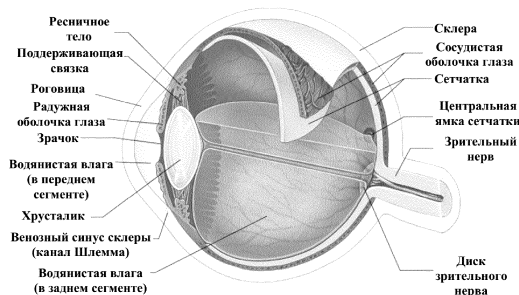
(87) WO 2019/104191 2019.05.31

(71) Заявитель:
СИДНЕКСИС, ИНК. (US)

(74) Представитель:
Строкова О.В., Гизатуллин Ш.Ф.,
Гизатуллина Е.М., Лебедев В.В.,
Парамонова К.В., Джермакян Р.В.,
Христофоров А.А., Угрюмов В.М.,
Глухарёва А.О., Костюшенкова М.Ю.,
Лыу Т.Н. (RU)

(72) Изобретатель:
Остроу Грегори И., Уиддер Кеннет
Дж., Бэйкер Дэвид С. (US)

(57) В изобретении представлена офтальмологическая композиция. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления офтальмологическая композиция включает в себя низкую концентрацию антагониста мускарина или офтальмологического средства для лечения офтальмологического нарушения или состояния в не содержащем консервантов офтальмологическом составе. В данном документе дополнительно раскрыта офтальмологическая композиция, включающая в себя низкую концентрацию антагониста мускарина или офтальмологического средства и дейтерированную воду. В данном документе также раскрыты способы лечения офтальмологического состояния или заболевания посредством введения в глаз индивидуума, нуждающегося в этом, эффективного количества офтальмологической композиции, которая описана в данном документе.



A1

202091030

202091030

A1

ОФТАЛЬМОЛОГИЧЕСКАЯ КОМПОЗИЦИЯ И УСТРОЙСТВО ДЛЯ ЕЕ

ДОСТАВКИ

ОПИСАНИЕ

Ссылка

[0001] Согласно настоящей заявке испрашивается приоритет по предварительной заявке на патент США № 62/589503, поданной 21 ноября 2017, и предварительной заявке на патент США № 62/656174, поданной 11 апреля 2018 года, причем данные заявки включены в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте.

Предшествующий уровень техники настоящего изобретения

[0002] Фармацевтические составы характеризуются сроком годности, который основывается на разложении активного ингредиента.

Краткое раскрытие настоящего изобретения

[0003] В данном документе представлены офтальмологические композиции. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления в данном документе раскрыт офтальмологический продукт, содержащий: (а) дозирующее жидкость устройство, содержащее емкость и дозирующий наконечник, установленный на емкости; и (b) офтальмологическую композицию, содержащую от около 0,001 мас.% до около 0,05 мас.% антагониста мускарина и дейтерированную воду с рD, составляющей от около 4,2 до около 7,9, в емкости; причем офтальмологическую композицию дозируют из дозирующего наконечника в глаз индивидуума, нуждающегося в этом, и при этом дозируемая офтальмологическая композиция по существу не содержит консервантов.

[0004] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления антагонист мускарина содержит атропин, атропина сульфат, норатропин, атропин-N-оксид, тропин, троповую кислоту, гиосцин, скополамин, тропикамид, циклопентолат, пирензепин, гоматропин или их комбинацию. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления антагонист мускарина представляет собой атропин или атропина сульфат.

[0005] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления офтальмологическая композиция имеет рD, составляющий одно из следующего: менее чем около 7,3, менее чем около 7,2, менее чем около 7,1, менее чем около 7, менее чем около 6,8, менее чем около 6,5, менее чем около 6,4, менее чем около 6,3, менее чем около 6,2, менее чем около 6,1,

менее чем около 6, менее чем около 5,9, менее чем около 5,8, менее чем около 5,2 или менее чем около 4,8 после длительного периода времени при условиях хранения.

[0006] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления офтальмологическая композиция содержит менее чем около 1%, менее чем около 0,5%, менее чем около 0,4%, менее чем около 0,3%, менее чем около 0,2%, менее чем около 0,1%, менее чем около 0,01% или менее чем около 0,001% консерванта.

[0007] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления офтальмологическая композиция не содержит консервантов.

[0008] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления дозирующее жидкость устройство необязательно содержит внутренний фильтр или мембрану. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления внутренний фильтр или мембрана расположены в дозирующем жидкость устройстве в положении, допускающем удаление консерванта из офтальмологической композиции перед дозированием офтальмологической композиции в глаз индивидуума. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления внутренний фильтр или мембрана расположены в дозирующем жидкость устройстве в положении, допускающем удаление микроорганизма и/или эндотоксина из офтальмологической композиции перед дозированием офтальмологической композиции в глаз индивидуума. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления внутренний фильтр или мембрана содержат ацетат целлюлозы, нитрат целлюлозы, нейлон, полиэфирсульфон (PES), полипропилен (PP), поливинилдифторид (PVDF), силиксан, поликарбонат или их комбинацию.

[0009] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления дозируемая офтальмологическая композиция содержит менее чем около 1%, менее чем около 0,5%, менее чем около 0,4%, менее чем около 0,3%, менее чем около 0,2%, менее чем около 0,1%, менее чем около 0,01%, менее чем около 0,001% или менее чем около 0,0001% консерванта.

[0010] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления дозируемая офтальмологическая композиция не содержит консервантов.

[0011] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления емкость по меньшей мере частично поддается эластичной деформации для того, чтобы дозировать офтальмологическую композицию посредством нажатия на емкость.

[0012] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления дозирующее жидкость устройство необязательно содержит распылитель, насос или аэрозольный генератор.

[0013] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления емкость содержит полимерный материал. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления полимерный материал содержит пластмассу на основе поливинилхлорида (PVC). В

соответствии с некоторыми вариантами осуществления полимерный материал содержит пластмассы, отличные от PVC. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления полимерный материал содержит полиэтилен высокой плотности (HDPE), полиэтилен низкой плотности (LDPE), полиэтилентерефталат (PET), поливинилхлорид (PVC), полипропилен (PP), полистирол (PS), обработанный фтором HDPE, полимер из вторичных материалов (PCR), K-resin (SBC) или биопластик. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления полимерный материал содержит полиэтилен низкой плотности (LDPE).

[0014] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления емкость содержит стекло.

[0015] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления офтальмологическая композиция содержит по меньшей мере около 80%, по меньшей мере около 85%, по меньшей мере около 90%, по меньшей мере около 93%, по меньшей мере около 95%, по меньшей мере около 97%, по меньшей мере около 98% или по меньшей мере около 99% антагониста мускарина относительно исходной концентрации после длительного периода времени при условиях хранения.

[0016] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления офтальмологическая композиция дополнительно имеет активность, составляющую одно из следующего: по меньшей мере 80%, по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98% или по меньшей мере 99% после длительного периода времени при условиях хранения.

[0017] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления длительный период времени составляет около 1 недели, около 2 недель, около 3 недель, около 1 месяца, около 2 месяцев, около 3 месяцев, около 4 месяцев, около 5 месяцев, около 6 месяцев, около 8 месяцев, около 10 месяцев, около 12 месяцев, около 18 месяцев, около 24 месяцев, около 36 месяцев, около 4 лет или около 5 лет.

[0018] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления условия хранения предполагают температуру хранения, составляющую от около 2°C до около 10°C или от около 16°C до около 26°C.

[0019] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления антагонист мускарина присутствует в композиции в концентрации, составляющей одно из следующего: от около 0,001 мас.% до около 0,04 мас.%, от около 0,001 мас.% до около 0,03 мас.%, от около 0,001 мас.% до около 0,025 мас.%, от около 0,001 мас.% до около 0,02 мас.%, от около 0,001 мас.% до около 0,01 мас.%, от около 0,001 мас.% до около 0,008 мас.% или от около 0,001 мас.% до около 0,005 мас.%.

[0020] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления офтальмологическая композиция дополнительно содержит корректирующее осмолярность средство. В

соответствии с некоторыми вариантами осуществления корректирующее осмоляющее средство представляет собой хлорид натрия.

[0021] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления офтальмологическая композиция дополнительно содержит буферное средство. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления буферное средство является выбранным из боратов, борат-полиольных комплексов, фосфатных буферных средств, цитратных буферных средств, ацетатных буферных средств, карбонатных буферных средств, органических буферных средств, буферных средств на основе аминокислот или их комбинаций.

[0022] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления офтальмологическая композиция имеет менее чем около 60 колониеобразующих единиц (КОЕ), менее чем около 50 колониеобразующих единиц, менее чем около 40 колониеобразующих единиц или менее чем около 30 колониеобразующих единиц микробных агентов на грамм состава.

[0023] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления офтальмологическая композиция по существу не содержит микроорганизмов.

[0024] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления офтальмологическая композиция по существу не содержит эндотоксинов.

[0025] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления офтальмологическая композиция, по существу, не содержит прокаина и бенактизина или их фармацевтически приемлемых солей.

[0026] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления офтальмологическая композиция характеризуется колебанием концентрации антагониста мускарина от дозы к дозе, составляющим одно из следующего: менее чем 50%, менее чем 40%, менее чем 30%, менее чем 20%, менее чем 10% или менее чем 5%.

[0027] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления колебание концентрации антагониста мускарина от дозы к дозе основывается на одном из следующего: 10 последовательных доз, 8 последовательных доз, 5 последовательных доз, 3 последовательных дозы или 2 последовательных дозы.

[0028] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления офтальмологическая композиция дополнительно содержит корректирующее рD средство. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления корректирующее рD средство содержит DCl, NaOD, CD₃COOD или C₆D₈O₇.

[0029] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления офтальмологическая композиция содержит менее чем 5% H₂O, менее чем 4% H₂O, менее чем 3% H₂O, менее чем 2% H₂O, менее чем 1% H₂O, менее чем 0,5% H₂O, менее чем 0,1% H₂O или 0% H₂O.

[0030] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления офтальмологическая композиция составлена в виде офтальмологического раствора для лечения предмиопии, миопии или развития миопии.

[0031] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления дозирующее жидкость устройство представляет собой устройство, содержащее несколько доз и не содержащее консервантов.

[0032] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления дозирующее жидкость устройство обеспечивает возможность дозирования не содержащей консервантов офтальмологической композиции.

[0033] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления в данном документе раскрыт офтальмологический продукт, содержащий: (а) мультидозовое, не содержащее консервантов, дозирующее жидкость устройство, содержащее емкость и дозирующий наконечник, установленный на емкости; и (b) офтальмологическую композицию, содержащую от около 0,001 мас.% до около 0,05 мас.% антагониста мускарина и дейтерированную воду с рD, составляющим от около 4,2 до около 7,9, в емкости; причем офтальмологическую композицию дозируют из дозирующего наконечника в глаз индивидуума, нуждающегося в этом, и при этом офтальмологическая композиция по существу не содержит консервантов.

[0034] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления в данном документе раскрыт способ доставки офтальмологической композиции в глаз индивидуума, нуждающегося в этом, включающий: (а) генерирование по меньшей мере одной капли, содержащей офтальмологическую композицию, которая содержит от около 0,001 мас.% до около 0,05 мас.% антагониста мускарина и дейтерированную воду с рD, составляющим от около 4,2 до около 7,9, с помощью дозирующего жидкость устройства, содержащего емкость и дозирующий наконечник, установленный на емкости; и (b) доставку по меньшей мере одной капли, содержащей указанную офтальмологическую композицию, в глаз индивидуума; причем офтальмологическая композиция, дозируемая на стадии b), по существу не содержит консервантов.

[0035] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления индивидуум имеет предмиопию или миопию.

[0036] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления антагонист мускарина содержит атропин, атропина сульфат, норатропин, атропин-N-оксид, тропин, троповую кислоту, гиосцин, скополамин, тропикамид, циклопентолат, пирензепин, гоматропин или их комбинацию. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления антагонист мускарина представляет собой атропин или атропина сульфат.

[0037] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления офтальмологическая композиция имеет рD, составляющий одно из следующего: менее чем около 7,3, менее чем около 7,2, менее чем около 7,1, менее чем около 7, менее чем около 6,8, менее чем около 6,5, менее чем около 6,4, менее чем около 6,3, менее чем около 6,2, менее чем около 6,1, менее чем около 6, менее чем около 5,9, менее чем около 5,8, менее чем около 5,2 или менее чем около 4,8 после длительного периода времени при условиях хранения.

[0038] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления офтальмологическая композиция содержит менее чем около 1%, менее чем около 0,5%, менее чем около 0,4%, менее чем около 0,3%, менее чем около 0,2%, менее чем около 0,1%, менее чем около 0,01% или менее чем около 0,001% консерванта.

[0039] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления офтальмологическая композиция не содержит консервантов.

[0040] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления дозирующее устройство необязательно содержит внутренний фильтр или мембрану. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления внутренний фильтр или мембрана расположены в дозирующем жидкость устройстве в положении, допускающем удаление консерванта из офтальмологической композиции перед дозированием офтальмологической композиции в глаз индивидуума.

[0041] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления внутренний фильтр или мембрана расположены в дозирующем жидкость устройстве в положении, допускающем удаление микроорганизма и/или эндотоксина из офтальмологической композиции перед дозированием офтальмологической композиции в глаз индивидуума. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления внутренний фильтр или мембрана содержат ацетат целлюлозы, нитрат целлюлозы, нейлон, полиэфирсульфон (PES), полипропилен (PP), поливинилдифторид (PVDF), силоксан, поликарбонат или их комбинацию.

[0042] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления дозируемая офтальмологическая композиция содержит менее чем около 1%, менее чем около 0,5%, менее чем около 0,4%, менее чем около 0,3%, менее чем около 0,2%, менее чем около 0,1%, менее чем около 0,01%, менее чем около 0,001% или менее чем около 0,0001% консерванта.

[0043] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления дозируемая офтальмологическая композиция не содержит консервантов.

[0044] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления емкость по меньшей мере частично поддается эластичной деформации для того, чтобы дозировать офтальмологическую композицию посредством нажатия на емкость.

[0045] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления дозирующее жидкость устройство необязательно содержит распылитель, насос или аэрозольный генератор.

[0046] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления емкость содержит полимерный материал. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления полимерный материал содержит пластмассу на основе поливинилхлорида (PVC). В соответствии с некоторыми вариантами осуществления полимерный материал содержит пластмассы, отличные от PVC. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления полимерный материал содержит полиэтилен высокой плотности (HDPE), полиэтилен низкой плотности (LDPE), полиэтилентерефталат (PET), поливинилхлорид (PVC), полипропилен (PP), полистирол (PS), обработанный фтором HDPE, полимер из вторичных материалов (PCR), K-resin (SBC) или биопластик. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления полимерный материал содержит полиэтилен низкой плотности (LDPE).

[0047] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления емкость содержит стекло.

[0048] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления в емкости хранятся несколько стандартных доз офтальмологической композиции.

[0049] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления офтальмологическая композиция содержит по меньшей мере около 80%, по меньшей мере около 85%, по меньшей мере около 90%, по меньшей мере около 93%, по меньшей мере около 95%, по меньшей мере около 97%, по меньшей мере около 98% или по меньшей мере около 99% антагониста мускарина относительно исходной концентрации после длительного периода времени при условиях хранения.

[0050] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления офтальмологическая композиция дополнительно имеет активность, составляющую одно из следующего: по меньшей мере 80%, по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98% или по меньшей мере 99% после длительного периода времени при условиях хранения.

[0051] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления длительный период времени составляет около 1 недели, около 2 недель, около 3 недель, около 1 месяца, около 2 месяцев, около 3 месяцев, около 4 месяцев, около 5 месяцев, около 6 месяцев, около 8 месяцев, около 10 месяцев, около 12 месяцев, около 18 месяцев, около 24 месяцев, около 36 месяцев, около 4 лет или около 5 лет.

[0052] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления условия хранения предполагают температуру хранения, составляющую от около 2°C до около 10°C или от около 16°C до около 26°C.

[0053] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления антагонист мускарина присутствует в композиции в концентрации, составляющей одно из следующего: от около 0,001 мас.% до около 0,04 мас.%, от около 0,001 мас.% до около 0,03 мас.%, от около 0,001 мас.% до около 0,025 мас.%, от около 0,001 мас.% до около 0,02 мас.%, от около 0,001 мас.% до около 0,01 мас.%, от около 0,001 мас.% до около 0,008 мас.% или от около 0,001 мас.% до около 0,005 мас.%.

[0054] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления офтальмологическая композиция дополнительно содержит корректирующее осмолярность средство. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления корректирующее осмолярность средство представляет собой хлорид натрия.

[0055] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления офтальмологическая композиция дополнительно содержит буферное средство. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления буферное средство является выбранным из боратов, борат-полиольных комплексов, фосфатных буферных средств, цитратных буферных средств, ацетатных буферных средств, карбонатных буферных средств, органических буферных средств, буферных средств на основе аминокислот или их комбинаций.

[0056] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления офтальмологическая композиция имеет менее чем около 60 колониеобразующих единиц (КОЕ), менее чем около 50 колониеобразующих единиц, менее чем около 40 колониеобразующих единиц или менее чем около 30 колониеобразующих единиц микробных агентов на грамм состава.

[0057] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления офтальмологическая композиция по существу не содержит микроорганизмов.

[0058] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления офтальмологическая композиция по существу не содержит эндотоксинов.

[0059] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления офтальмологическая композиция, по существу, не содержит прокаина и бенактизина или их фармацевтически приемлемых солей.

[0060] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления офтальмологическая композиция характеризуется колебанием концентрации антагониста мускарина от дозы к дозе, составляющим одно из следующего: менее чем 50%, менее чем 40%, менее чем 30%, менее чем 20%, менее чем 10% или менее чем 5%.

[0061] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления колебание концентрации антагониста мускарина от дозы к дозе основывается на одном из следующего: 10 последовательных доз, 8 последовательных доз, 5 последовательных доз, 3 последовательных дозы или 2 последовательных дозы.

[0062] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления офтальмологическая композиция дополнительно содержит корректирующее pD средство. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления корректирующее pD средство содержит DCl , $NaOD$, CD_3COOD или $C_6D_8O_7$.

[0063] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления офтальмологическая композиция содержит менее чем 5% H_2O , менее чем 4% H_2O , менее чем 3% H_2O , менее чем 2% H_2O , менее чем 1% H_2O , менее чем 0,5% H_2O , менее чем 0,1% H_2O или 0% H_2O .

[0064] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления офтальмологическая композиция представляет собой офтальмологический раствор.

[0065] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления по меньшей мере 60%, 70%, 80%, 85%, 90%, 95% или 99% выталкиваемой массы по меньшей мере одной капли откладывается на глазу.

[0066] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления индивидуум представляет собой человека.

[0067] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления в данном документе раскрыта офтальмологическая композиция, содержащая от около 0,001 мас.% до около 0,05 мас.% антагониста мускарина и дейтерированную воду с pD , составляющим от около 4,2 до около 7,9, причем офтальмологическая композиция по существу не содержит консервантов.

[0068] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления офтальмологическая композиция содержит менее чем около 1%, менее чем около 0,5%, менее чем около 0,4%, менее чем около 0,3%, менее чем около 0,2%, менее чем около 0,1%, менее чем около 0,01%, менее чем около 0,001% или менее чем около 0,0001% консерванта.

[0069] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления офтальмологическая композиция не содержит консервантов.

[0070] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления антагонист мускарина содержит атропин, атропина сульфат, норатропин, атропин-N-оксид, тропин, троповую кислоту, гиосцин, скополамин, тропикамид, циклопентолат, пирензепин, гоматропин или их комбинацию. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления антагонист мускарина представляет собой атропин или атропина сульфат.

[0071] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления офтальмологическая композиция имеет pD , составляющий одно из следующего: менее чем около 7,3, менее чем около 7,2, менее чем около 7,1, менее чем около 7, менее чем около 6,8, менее чем около 6,5, менее чем около 6,4, менее чем около 6,3, менее чем около 6,2, менее чем около 6,1,

менее чем около 6, менее чем около 5,9, менее чем около 5,8, менее чем около 5,2 или менее чем около 4,8 после длительного периода времени при условиях хранения.

[0072] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления офтальмологическая композиция содержит по меньшей мере около 80%, по меньшей мере около 85%, по меньшей мере около 90%, по меньшей мере около 93%, по меньшей мере около 95%, по меньшей мере около 97%, по меньшей мере около 98% или по меньшей мере около 99% антагониста мускарина относительно исходной концентрации после длительного периода времени при условиях хранения.

[0073] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления офтальмологическая композиция дополнительно имеет активность, составляющую одно из следующего: по меньшей мере 80%, по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98% или по меньшей мере 99% после длительного периода времени при условиях хранения.

[0074] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления длительный период времени составляет около 1 недели, около 2 недель, около 3 недель, около 1 месяца, около 2 месяцев, около 3 месяцев, около 4 месяцев, около 5 месяцев, около 6 месяцев, около 8 месяцев, около 10 месяцев, около 12 месяцев, около 18 месяцев, около 24 месяцев, около 36 месяцев, около 4 лет или около 5 лет.

[0075] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления условия хранения предполагают температуру хранения, составляющую от около 2°C до около 10°C или от около 16°C до около 26°C.

[0076] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления антагонист мускарина присутствует в композиции в концентрации, составляющей одно из следующего: от около 0,001 мас.% до около 0,04 мас.%, от около 0,001 мас.% до около 0,03 мас.%, от около 0,001 мас.% до около 0,025 мас.%, от около 0,001 мас.% до около 0,02 мас.%, от около 0,001 мас.% до около 0,01 мас.%, от около 0,001 мас.% до около 0,008 мас.% или от около 0,001 мас.% до около 0,005 мас.%.

[0077] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления офтальмологическая композиция дополнительно содержит корректирующее осмолярность средство. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления корректирующее осмолярность средство представляет собой хлорид натрия.

[0078] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления офтальмологическая композиция дополнительно содержит буферное средство. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления буферное средство является выбранным из боратов, борат-полиольных комплексов, фосфатных буферных средств, цитратных буферных средств,

ацетатных буферных средств, карбонатных буферных средств, органических буферных средств, буферных средств на основе аминокислот или их комбинаций.

[0079] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления офтальмологическая композиция, по существу, не содержит прокаина и бенактизина или их фармацевтически приемлемых солей.

[0080] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления офтальмологическая композиция имеет менее чем около 60 колониеобразующих единиц (КОЕ), менее чем около 50 колониеобразующих единиц, менее чем около 40 колониеобразующих единиц или менее чем около 30 колониеобразующих единиц микробных агентов на грамм состава.

[0081] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления офтальмологическая композиция по существу не содержит микроорганизмов.

[0082] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления офтальмологическая композиция по существу не содержит эндотоксинов.

[0083] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления офтальмологическая композиция характеризуется колебанием концентрации антагониста мускарина от дозы к дозе, составляющим одно из следующего: менее чем 50%, менее чем 40%, менее чем 30%, менее чем 20%, менее чем 10% или менее чем 5%.

[0084] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления колебание концентрации антагониста мускарина от дозы к дозе основывается на одном из следующего: 10 последовательных доз, 8 последовательных доз, 5 последовательных доз, 3 последовательных дозы или 2 последовательных дозы.

[0085] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления офтальмологическая композиция дополнительно содержит корректирующее рD средство. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления корректирующее рD средство содержит DCl, NaOD, CD₃COOD или C₆D₈O₇.

[0086] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления офтальмологическая композиция содержит менее чем 5% H₂O, менее чем 4% H₂O, менее чем 3% H₂O, менее чем 2% H₂O, менее чем 1% H₂O, менее чем 0,5% H₂O, менее чем 0,1% H₂O или 0% H₂O.

[0087] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления офтальмологическая композиция не составлена в виде инъекционного состава.

[0088] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления офтальмологическая композиция составлена в виде офтальмологического раствора для лечения предмиопии, миопии или развития миопии.

[0089] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления в данном документе раскрыт офтальмологический продукт, содержащий: (а) дозирующее жидкость устройство,

содержащее емкость и дозирующий наконечник, установленный на емкости; и (b) офтальмологическую композицию, содержащую офтальмологическое средство и дейтерированную воду с рD, составляющим от около 4 до около 8, в емкости; причем офтальмологическое средство не представляет собой антагонист мускарина и не продлевает время жизни синглетного кислорода, при этом офтальмологическую композицию дозируют из дозирующего наконечника в глаз индивидуума, нуждающегося в этом, и при этом дозируемая офтальмологическая композиция по существу не содержит консервантов.

[0090] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления офтальмологическое средство содержит афлиберцепт, ранибизумаб, пегаптаниб, циклопентолат, фенилэфрин, гоматропин, скополамин, циклопентолат/фенилэфрин, фенилэфрин/скополамин, тропикамид, кеторолак/фенилэфрин, гидроксиамфетамин/тропикамид, цистеамин, окриплазмин, митомицин, дапипразол, лидокаин, пропаракаин, тетракаин, беноксинат, азитромицин, бацитрацин, безифлоксацин, борную кислоту, хлорамфеникол, ципрофлоксацин, эритромицин, ганцикловир, гатифлоксацин, гентамицин, идоксуридин, левофлоксацин, моксифлоксацин, натамицин, норфлоксацин, офлоксацин, бацитрацин/полимиксин b, тобрамицин, полимиксин b/триметоприм, повидон-йод, трифлуридин, грамицидин/неомицин/полимиксин b, сульфацетамид натрия, сульфизоксазол, бацитрацин/неомицин/полимиксин b, окситетрациклин/полимиксин b, фенилэфрин/сульфацетамид натрия, видарабин, бромфенак, непафенак, кеторолак, циклоспорин, флубипрофен, супрофен, диклофенак, алкафтадин, азеластин, бепотастин, кромолин, эмедастин, эпинастин, кетотифен, левокабастин, лодоксамид, недокромил, нафазолин, нафазолин/фенирамин, нафазолин/сульфат цинка, олопатадин, оксиметазолин, пемиропласт, фенилэфрин, фенилэфрин/сульфат цинка, тетрагидрозолин, тетрагидрозолин/сульфат цинка, флуоресцеин, флуоресцеин/пропаракаин, беноксинат/флуоресцеин, индоцианин зеленый, трипановый синий, ацетилхолин, апраклонидин, бетаксолол, биматопрост, бримонидин, бринзоламид, бримонидин/бринзоламид, карбахол, картеолол, демекария бромид, дипивефрин, дорзоламид, дорзоламид/тимолол, эхотиофата йодид, эпинефрин, эпинефрин/пилокарпин, латанопрост, левобунолол, левобетаксолол, метипранолол, физостигмин, пилокарпин, тафлупрост, тимолол, травопрост, унопростон, искусственную слезу, дексаметазон, дифлупреднат, флуоцинолон, флуорометолон, лотепреднол, медризон, преднизолон, римексолол, триамцинолон, флуорометолон/сульфацетамид натрия, дексаметазон/неомицин, дексаметазон/тобрамицин, дексаметазон/неомицин/полимиксин b, лотепреднол/тобрамицин, преднизолон/сульфацетамид натрия, бацитрацин/гидрокортизон/неомицин/полимиксин b,

гидрокортизон/неомицин/полимиксин b, хлорамфеникол/гидрокортизон/полимиксин b, неомицин/полимиксин b/преднизолон, гентамицин/преднизолон, кеторолак/фенилэфрин, дифенгидрамин, дименгидринат, дицикломин, флавоксат, оксибутирин, тиотропий, гиосцин, скополамин (L-гиосцин), гидроксизин, ипратропий, пирензепин, солифенацин, дарифенацин, бензатропин, мебеверин, проциклидин, аклидиния бромид, тригексифенидил/бензгексол, толтеродин или любые их комбинации.

[0091] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления офтальмологическая композиция содержит по меньшей мере около 80%, около 85%, около 90%, около 95%, около 97%, около 98% или около 99% офтальмологического средства относительно исходной концентрации после длительного периода времени при условиях хранения.

[0092] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления офтальмологическая композиция имеет pD , составляющий одно из следующего: менее чем около 8, менее чем около 7,5, менее чем около 7, менее чем около 6,5, менее чем около 6, менее чем около 5,5, менее чем около 5, менее чем около 4,5 или менее чем около 4 после длительного периода времени при условиях хранения.

[0093] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления офтальмологическая композиция содержит менее чем около 1%, менее чем около 0,5%, менее чем около 0,4%, менее чем около 0,3%, менее чем около 0,2%, менее чем около 0,1%, менее чем около 0,01% или менее чем около 0,001% консерванта.

[0094] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления офтальмологическая композиция не содержит консервантов.

[0095] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления дозирующее жидкость устройство необязательно содержит внутренний фильтр или мембрану. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления внутренний фильтр или мембрана расположены в дозирующем жидкость устройстве в положении, допускающем удаление консерванта из офтальмологической композиции перед дозированием офтальмологической композиции в глаз индивидуума. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления внутренний фильтр или мембрана расположены в дозирующем жидкость устройстве в положении, допускающем удаление микроорганизма и/или эндотоксина из офтальмологической композиции перед дозированием офтальмологической композиции в глаз индивидуума. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления внутренний фильтр или мембрана содержат ацетат целлюлозы, нитрат целлюлозы, нейлон, полиэфирсульфон (PES), полипропилен (PP), поливинилдифторид (PVDF), силоксан, поликарбонат или их комбинацию.

[0096] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления дозируемая офтальмологическая композиция содержит менее чем около 1%, менее чем около 0,5%, менее чем около 0,4%, менее чем около 0,3%, менее чем около 0,2%, менее чем около 0,1%, менее чем около 0,01%, менее чем около 0,001% или менее чем около 0,0001% консерванта.

[0097] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления дозируемая офтальмологическая композиция не содержит консервантов.

[0098] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления емкость по меньшей мере частично поддается эластичной деформации для того, чтобы дозировать офтальмологическую композицию посредством нажатия на емкость.

[0099] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления дозирующее устройство необязательно содержит распылитель, насос или аэрозольный генератор.

[0100] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления емкость содержит полимерный материал. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления полимерный материал содержит пластмассу на основе поливинилхлорида (PVC). В соответствии с некоторыми вариантами осуществления полимерный материал содержит пластмассы, отличные от PVC. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления полимерный материал содержит полиэтилен высокой плотности (HDPE), полиэтилен низкой плотности (LDPE), полиэтилентерефталат (PET), поливинилхлорид (PVC), полипропилен (PP), полистирол (PS), обработанный фтором HDPE, полимер из вторичных материалов (PCR), K-resin (SBC) или биопластик. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления полимерный материал содержит полиэтилен низкой плотности (LDPE).

[0101] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления емкость содержит стекло.

[0102] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления офтальмологическая композиция дополнительно имеет активность, составляющую одно из следующего: по меньшей мере 80%, по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99% после длительного периода времени при условиях хранения.

[0103] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления длительный период времени составляет около 1 недели, около 2 недель, около 3 недель, около 1 месяца, около 2 месяцев, около 3 месяцев, около 4 месяцев, около 5 месяцев, около 6 месяцев, около 8 месяцев, около 10 месяцев, около 12 месяцев, около 18 месяцев, около 24 месяцев, около 36 месяцев, около 4 лет или около 5 лет.

[0104] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления условия хранения предполагают температуру хранения, составляющую от около 16°C до около 30°C или от около 20°C до около 25°C.

[0105] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления офтальмологическое средство присутствует в составе в концентрации, составляющей от около 0,001 мас.% до около 20 мас.%.

[0106] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления офтальмологическая композиция дополнительно содержит корректирующее осмолярность средство, консервант, буферное средство, корректирующее тоничность средство, корректирующее рD средство или их комбинацию. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления корректирующее осмолярность средство представляет собой хлорид натрия. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления буферное средство является выбранным из боратов, борат-полиольных комплексов, фосфатных буферных средств, цитратных буферных средств, ацетатных буферных средств, карбонатных буферных средств, органических буферных средств, буферных средств на основе аминокислот или их комбинаций. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления корректирующее тоничность средство является выбранным из хлорида натрия, нитрата натрия, сульфата натрия, бисульфата натрия, хлорида калия, хлорида кальция, хлорида магния, хлорида цинка, ацетата калия, ацетата натрия, бикарбоната натрия, карбоната натрия, тиосульфата натрия, сульфата магния, гидрофосфата натрия, дигидрофосфата натрия, дигидрофосфата калия, декстрозы, маннита, сорбита, декстрозы, сахарозы, мочевины, пропиленгликоля, глицерина или их комбинации.

[0107] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления офтальмологическая композиция характеризуется колебанием концентрации офтальмологического средства от дозы к дозе, составляющим одно из следующего: менее чем 50%, менее чем 40%, менее чем 30%, менее чем 20%, менее чем 10% или менее чем 5%.

[0108] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления офтальмологическая композиция имеет рD, составляющий одно из следующего: от около 4 до около 8, от около 4,5 до около 7,5, от около 5 до около 7,0 или от около 6 до около 7,0.

[0109] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления офтальмологический продукт дополнительно содержит фармацевтически приемлемый носитель.

[0110] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления фармацевтически приемлемый носитель дополнительно содержит по меньшей мере одно повышающее вязкость средство. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления повышающее вязкость средство является выбранным из полимеров на основе целлюлозы, триблоксополимеров полиоксиэтилен-полиоксипропилен, полимеров на основе декстрана, поливинилового спирта, декстрина, поливинилпирролидона, полиалкиленгликолей, хитозана, коллагена, желатина, гиалуроновой кислоты или их комбинаций.

[0111] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления офтальмологическая композиция содержит менее чем 10% H₂O, менее чем 8% H₂O, менее чем 6% H₂O, менее чем 5% H₂O, менее чем 4% H₂O, менее чем 3% H₂O, менее чем 2% H₂O, менее чем 1% H₂O, менее чем 0,5% H₂O, менее чем 0,1% H₂O или 0% H₂O.

[0112] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления офтальмологическое средство гасит частицы фотогенерируемого синглетного кислорода в композиции.

[0113] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления офтальмологическая композиция не насыщена кислородом.

[0114] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления офтальмологическая композиция не содержит фотосенсибилизатора.

[0115] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления офтальмологическое средство растворено в офтальмологической композиции или суспендировано в офтальмологической композиции.

[0116] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления дозирующее жидкость устройство представляет собой устройство, содержащее несколько доз и не содержащее консервантов.

[0117] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления дозирующее жидкость устройство обеспечивает возможность дозирования не содержащей консервантов офтальмологической композиции.

[0118] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления в данном документе раскрыт офтальмологический продукт, содержащий: (а) мультидозовое, не содержащее консервантов, дозирующее жидкость устройство, содержащее емкость и дозирующий наконечник, установленный на емкости; и (b) офтальмологическую композицию, содержащую офтальмологическое средство и дейтерированную воду с pD, составляющим от около 4 до около 8, в емкости; причем офтальмологическое средство не представляет собой антагонист мускарина и не продлевает время жизни синглетного кислорода, причем офтальмологическую композицию дозируют из дозирующего наконечника в глаз индивидуума, нуждающегося в этом, и при этом дозируемая офтальмологическая композиция по существу не содержит консервантов.

[0119] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления в данном документе раскрыт способ доставки офтальмологической композиции в глаз индивидуума, нуждающегося в этом, включающий: (а) генерирование по меньшей мере одной капли, содержащей офтальмологическую композицию, которая содержит офтальмологическое средство и дейтерированную воду с pD, составляющим от около 4 до около 8, с помощью дозирующего жидкость устройства, содержащего емкость и дозирующий наконечник,

установленный на емкости; и (b) доставку по меньшей мере одной капли, содержащей указанную офтальмологическую композицию, в глаз индивидуума; причем офтальмологическое средство не представляет собой антагонист мускарина и не продлевает время жизни синглетного кислорода, и при этом офтальмологическая композиция, дозируемая на стадии b), по существу не содержит консервантов.

[0120] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления индивидуум имеет офтальмологическое состояние или заболевание.

[0121] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления офтальмологическая композиция предназначена для лечения офтальмологического состояния или заболевания у индивидуума, нуждающегося в этом.

[0122] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления офтальмологическая композиция предназначена для ослабления или уменьшения офтальмологического состояния или заболевания у индивидуума, нуждающегося в этом.

[0123] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления офтальмологическое средство содержит афлиберцепт, ранибизумаб, пегаптаниб, циклопентолат, фенилэфрин, гоматропин, скополамин, циклопентолат/фенилэфрин, фенилэфрин/скополамин, тропикамид, кеторолак/фенилэфрин, гидроксиамфетамин/тропикамид, цистеамин, окриплазмин, митомицин, дапипразол, лидокаин, пропаракаин, тетракаин, беноксинат, азитромицин, бацитрацин, безифлоксацин, борную кислоту, хлорамфеникол, цiproфлоксацин, эритромицин, ганцикловир, гатифлоксацин, гентамицин, идоксуридин, левофлоксацин, моксифлоксацин, натамицин, норфлоксацин, офлоксацин, бацитрацин/полимиксин b, тобрамицин, полимиксин b/триметоприм, повидон-йод, трифлуридин, грамицидин/неомицин/полимиксин b, сульфацетамид натрия, сульфизоксазол, бацитрацин/неомицин/полимиксин b, окситетрациклин/полимиксин b, фенилэфрин/сульфацетамид натрия, видарабин, бромфенак, непафенак, кеторолак, циклоспорин, флубипрофен, супрофен, диклофенак, алкафтадин, азеластин, бепотастин, кромолин, эмедастин, эпинастин, кетотифен, левокабастин, лодоксамид, недокромил, нафазолин, нафазолин/фенирамин, нафазолин/сульфат цинка, олопатадин, оксиметазолин, пемиропласт, фенилэфрин, фенилэфрин/сульфат цинка, тетрагидрозолин, тетрагидрозолин/сульфат цинка, флуоресцеин, флуоресцеин/пропаракаин, беноксинат/флуоресцеин, индоцианин зеленый, трипановый синий, ацетилхолин, апраклонидин, бетаксолол, биматопрост, бримонидин, бринзоламид, бримонидин/бринзоламид, карбахол, картеолол, демекария бромид, дипивефрин, дорзоламид, дорзоламид/тимолол, эхотиофата йодид, эпинефрин, эпинефрин/пилокарпин, латанопрост, левобунолол, левобетаксолол, метипранолол, физостигмин, пилокарпин,

тафлупрост, тимолол, травопрост, унопростон, искусственную слезу, дексаметазон, дифлупреднат, флуоцинолон, флуорометолон, лотепреднол, медризон, преднизолон, римексолон, триамцинолон, флуорометолон/сульфацетамид натрия, дексаметазон/неомицин, дексаметазон/тобрамицин, дексаметазон/неомицин/полимиксин b, лотепреднол/тобрамицин, преднизолон/сульфацетамид натрия, бацитрацин/гидрокортизон/неомицин/полимиксин b, гидрокортизон/неомицин/полимиксин b, хлорамфеникол/гидрокортизон/полимиксин b, неомицин/полимиксин b/преднизолон, гентамицин/преднизолон, кеторолак/фенилэфрин, дифенгидрамин, дименгидринат, дицикломин, флавоксат, оксибутинин, тиотропий, гиосцин, скополамин (L-гиосцин), гидроксизин, ипратропий, пирензепин, солифенацин, дарифенацин, бензатропин, мебеверин, проциклидин, аклидиния бромид, тригексифенидил/бензгексол, толтеродин или любые их комбинации.

[0124] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления офтальмологическая композиция содержит по меньшей мере около 80%, около 85%, около 90%, около 95%, около 97%, около 98% или около 99% офтальмологического средства относительно исходной концентрации после длительного периода времени при условиях хранения.

[0125] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления офтальмологическая композиция имеет рD, составляющий одно из следующего: менее чем около 8, менее чем около 7,5, менее чем около 7, менее чем около 6,5, менее чем около 6, менее чем около 5,5, менее чем около 5, менее чем около 4,5 или менее чем около 4 после длительного периода времени при условиях хранения.

[0126] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления офтальмологическая композиция содержит менее чем около 1%, менее чем около 0,5%, менее чем около 0,4%, менее чем около 0,3%, менее чем около 0,2%, менее чем около 0,1%, менее чем около 0,01% или менее чем около 0,001% консерванта.

[0127] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления офтальмологическая композиция не содержит консервантов.

[0128] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления дозирующее жидкость устройство необязательно содержит внутренний фильтр или мембрану. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления внутренний фильтр или мембрана расположены в дозирующем жидкость устройстве в положении, допускающем удаление консерванта из офтальмологической композиции перед дозированием офтальмологической композиции в глаз индивидуума. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления внутренний фильтр или мембрана расположены в дозирующем жидкость устройстве в положении, допускающем удаление микроорганизма и/или эндотоксина из офтальмологической

композиции перед дозированием офтальмологической композиции в глаз индивидуума. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления внутренний фильтр или мембрана содержат ацетат целлюлозы, нитрат целлюлозы, нейлон, полиэфирсульфон (PES), полипропилен (PP), поливинилдифторид (PVDF), силоксан, поликарбонат или их комбинацию.

[0129] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления дозируемая офтальмологическая композиция содержит менее чем около 1%, менее чем около 0,5%, менее чем около 0,4%, менее чем около 0,3%, менее чем около 0,2%, менее чем около 0,1%, менее чем около 0,01%, менее чем около 0,001% или менее чем около 0,0001% консерванта.

[0130] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления дозируемая офтальмологическая композиция не содержит консервантов.

[0131] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления емкость по меньшей мере частично поддается эластичной деформации для того, чтобы дозировать офтальмологическую композицию посредством нажатия на емкость.

[0132] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления дозирующее жидкость устройство необязательно содержит распылитель, насос или аэрозольный генератор.

[0133] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления емкость содержит полимерный материал. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления полимерный материал содержит пластмассу на основе поливинилхлорида (PVC). В соответствии с некоторыми вариантами осуществления полимерный материал содержит пластмассы, отличные от PVC. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления полимерный материал содержит полиэтилен высокой плотности (HDPE), полиэтилен низкой плотности (LDPE), полиэтилентерефталат (PET), поливинилхлорид (PVC), полипропилен (PP), полистирол (PS), обработанный фтором HDPE, полимер из вторичных материалов (PCR), K-resin (SBC) или биопластик. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления полимерный материал содержит полиэтилен низкой плотности (LDPE).

[0134] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления емкость содержит стекло.

[0135] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления офтальмологическая композиция дополнительно имеет активность, составляющую одно из следующего: по меньшей мере 80%, по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99% после длительного периода времени при условиях хранения.

[0136] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления длительный период времени составляет около 1 недели, около 2 недель, около 3 недель, около 1 месяца, около 2 месяцев, около 3 месяцев, около 4 месяцев, около 5 месяцев, около 6 месяцев, около 8

месяцев, около 10 месяцев, около 12 месяцев, около 18 месяцев, около 24 месяцев, около 36 месяцев, около 4 лет или около 5 лет.

[0137] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления условия хранения предполагают температуру хранения, составляющую от около 16°C до около 30°C или от около 20°C до около 25°C.

[0138] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления офтальмологическую композицию хранят при температуре ниже комнатной температуры перед первым применением или хранят при температуре от около 2°C до около 10°C перед первым применением.

[0139] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления офтальмологическую композицию хранят при температуре ниже комнатной температуры после первого применения, хранят при температуре от около 2°C до около 10°C после первого применения или хранят при температуре от около 16°C до около 26°C после первого применения.

[0140] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления офтальмологическое средство присутствует в составе в концентрации, составляющей от около 0,001 мас.% до около 20 мас.%.

[0141] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления офтальмологическая композиция дополнительно содержит корректирующее осмолярность средство, консервант, буферное средство, корректирующее тоничность средство, корректирующее рD средство или их комбинацию. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления корректирующее осмолярность средство представляет собой хлорид натрия. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления буферное средство является выбранным из боратов, борат-полиольных комплексов, фосфатных буферных средств, цитратных буферных средств, ацетатных буферных средств, карбонатных буферных средств, органических буферных средств, буферных средств на основе аминокислот или их комбинаций. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления корректирующее тоничность средство является выбранным из хлорида натрия, нитрата натрия, сульфата натрия, бисульфата натрия, хлорида калия, хлорида кальция, хлорида магния, хлорида цинка, ацетата калия, ацетата натрия, бикарбоната натрия, карбоната натрия, тиосульфата натрия, сульфата магния, гидрофосфата натрия, дигидрофосфата натрия, дигидрофосфата калия, декстрозы, маннита, сорбита, декстрозы, сахарозы, мочевины, пропиленгликоля, глицерина или их комбинации.

[0142] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления офтальмологическая композиция характеризуется колебанием концентрации офтальмологического средства от

дозы к дозе, составляющим одно из следующего: менее чем 50%, менее чем 40%, менее чем 30%, менее чем 20%, менее чем 10% или менее чем 5%.

[0143] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления офтальмологическая композиция имеет рD, составляющий одно из следующего: от около 4 до около 8, от около 4,5 до около 7,5, от около 5 до около 7,0 или от около 6 до около 7,0.

[0144] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления способ дополнительно предусматривает фармацевтически приемлемый носитель.

[0145] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления фармацевтически приемлемый носитель дополнительно содержит по меньшей мере одно повышающее вязкость средство. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления повышающее вязкость средство является выбранным из полимеров на основе целлюлозы, триблоксополимеров полиоксиэтилен-полиоксипропилен, полимеров на основе декстрана, поливинилового спирта, декстрина, поливинилпирролидона, полиалкиленгликолей, хитозана, коллагена, желатина, гиалуроновой кислоты или их комбинаций.

[0146] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления офтальмологическая композиция содержит менее чем 10% H₂O, менее чем 8% H₂O, менее чем 6% H₂O, менее чем 5% H₂O, менее чем 4% H₂O, менее чем 3% H₂O, менее чем 2% H₂O, менее чем 1% H₂O, менее чем 0,5% H₂O, менее чем 0,1% H₂O или 0% H₂O.

[0147] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления офтальмологическое средство гасит частицы фотогенерируемого синглетного кислорода в композиции.

[0148] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления офтальмологическая композиция не насыщена кислородом.

[0149] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления офтальмологическая композиция не содержит фотосенсибилизатора.

[0150] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления офтальмологическое средство растворено в офтальмологической композиции или суспендировано в офтальмологической композиции.

[0151] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления дозирующее жидкость устройство представляет собой устройство, содержащее несколько доз и не содержащее консервантов.

[0152] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления дозирующее жидкость устройство обеспечивает возможность дозирования не содержащей консервантов офтальмологической композиции.

[0153] В соответствии с определенным вариантом осуществления в данном документе раскрыта мягкая контактная линза, пропитанная офтальмологической композицией,

содержащей от около 0,001 мас.% до около 0,05 мас.% антагониста мускарина и дейтерированную воду с pD , составляющим от около 4,2 до около 7,9. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления мягкая контактная линза содержит гидрогель. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления гидрогель содержит полигидроксиэтилметакрилат (pHEMA). В соответствии с некоторыми вариантами осуществления мягкая контактная линза содержит макромерные или полимерные цепи на основе циклоксана или содержащие силоксан макромерные или полимерные цепи. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления макромерная или полимерная цепь на основе циклоксана или содержащая циклоксан макромерная или полимерная цепь содержит мономер на основе полидиметилсилоксана, трис(триметилсилокси)силилпропилметакрилат (TRIS) и их комбинации или гидрофильные производные TRIS, выбранные из группы, состоящей из трис(триметилсилокси)силилпропилвинилкарбамата (TPVC), трис(триметилсилокси)силилпропилглицеринметакрилата (SIGMA), трис(триметилсилокси)силилпропилметакрилоксиэтилкарбамата (TSMC), полидиметилсилоксана (PDMS) или их комбинации. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления макромерная или полимерная цепь на основе циклоксана или содержащая циклоксан макромерная или полимерная цепь содержат сшивающее средство на основе PDMS с метакрилатной концевой группой и привитыми фторными группами, сшивающее средство на основе сополимера уретана-силоксана с метакрилатной концевой группой, силоксановый полимер со стирольной концевой группой, содержащий полиэтиленоксидные и полипропиленоксидные блоки, циклоксан, содержащий гидрофильные привитые группы или привитые группы из аминокислотных остатков, циклоксаны, содержащие гидрофильные блоки или содержащие привитые группы из аминокислотных остатков, или их комбинацию. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления мягкая контактная линза содержит полимеры на основе углерода или макромеры на основе органических веществ. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления полимер на основе углерода или макромер на основе органических веществ содержит полиэтиленгликоль(200)-диметакрилат (PEG200DMA), этиленгликоль-диметакрилат (EGDMA), тетраэтиленгликоль-диметакрилат (TEGDMA), N,N'-метиленис-акриламид, полиэтиленгликоль(600)-диметакрилат (PEG600DMA) или их комбинацию. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления мягкая контактная линза представляет собой многослойную линзу, содержащую по меньшей мере один слой гидрогеля, пропитанный офтальмологической композицией. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления мягкая контактная линза содержит оптический путь, причем

зрительная ось индивидуума, который носит контактную линзу, проходит через оптический путь; и несущую лекарственное средство зону, содержащую офтальмологическую композицию. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления несущая лекарственное средство зона окружает оптический путь в линзе и не находится на оптическом пути. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления несущая лекарственное средство зона представляет собой непрерывную область, окружающую оптический путь в линзе. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления несущая лекарственное средство зона содержит множество дискретных карманов, окружающих оптический путь в линзе. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления антагонист мускарина содержит атропин, атропина сульфат, норатропин, атропин-N-оксид, тропин, троповую кислоту, гиосцин, скополамин, тропикамид, циклопентолат, пирензепин, гоматропин или их комбинацию. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления антагонист мускарина представляет собой атропин или атропина сульфат. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления офтальмологическая композиция имеет рD, составляющий одно из следующего: менее чем около 7,3, менее чем около 7,2, менее чем около 7,1, менее чем около 7, менее чем около 6,8, менее чем около 6,5, менее чем около 6,4, менее чем около 6,3, менее чем около 6,2, менее чем около 6,1, менее чем около 6, менее чем около 5,9, менее чем около 5,8, менее чем около 5,2 или менее чем около 4,8 после длительного периода времени при условиях хранения. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления офтальмологическая композиция содержит одно из следующего: по меньшей мере около 80%, по меньшей мере около 85%, по меньшей мере около 90%, по меньшей мере около 93%, по меньшей мере около 95%, по меньшей мере около 97%, по меньшей мере около 98% или по меньшей мере около 99% антагониста мускарина относительно исходной концентрации после длительного периода времени при условиях хранения. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления офтальмологическая композиция дополнительно имеет активность, составляющую одно из следующего: по меньшей мере 80%, по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98% или по меньшей мере 99% после длительного периода времени при условиях хранения. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления длительный период времени составляет около 1 недели, около 2 недель, около 3 недель, около 1 месяца, около 2 месяцев, около 3 месяцев, около 4 месяцев, около 5 месяцев, около 6 месяцев, около 8 месяцев, около 10 месяцев, около 12 месяцев, около 18 месяцев, около 24 месяцев, около 36 месяцев, около 4 лет или около 5 лет. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления условия хранения предполагают температуру хранения, составляющую от около 2°C до около 10°C

или от около 16°C до около 26°C. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления антагонист мускарина присутствует в композиции в концентрации, составляющей одно из следующего: от около 0,001 мас.% до около 0,04 мас.%, от около 0,001 мас.% до около 0,03 мас.%, от около 0,001 мас.% до около 0,025 мас.%, от около 0,001 мас.% до около 0,02 мас.%, от около 0,001 мас.% до около 0,01 мас.%, от около 0,001 мас.% до около 0,008 мас.% или от около 0,001 мас.% до около 0,005 мас.%. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления офтальмологическая композиция содержит консервант. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления консервант является выбранным из хлорида бензалкония, цетримония, пербората натрия, стабилизированного оксихлор-комплекса, SofZia, поликватерния-1, хлорбутанола, эдетата динатрия, полигексаметилен-бигуанида или их комбинаций. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления офтальмологическая композиция содержит менее чем около 1%, менее чем около 0,5%, менее чем около 0,4%, менее чем около 0,3%, менее чем около 0,2%, менее чем около 0,1%, менее чем около 0,01% или менее чем около 0,001% консерванта. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления офтальмологическая композиция по существу не содержит консервантов. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления офтальмологическая композиция дополнительно содержит корректирующее осмолярность средство. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления корректирующее осмолярность средство представляет собой хлорид натрия. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления офтальмологическая композиция дополнительно содержит буферное средство. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления буферное средство является выбранным из боратов, борат-полиольных комплексов, фосфатных буферных средств, цитратных буферных средств, ацетатных буферных средств, карбонатных буферных средств, органических буферных средств, буферных средств на основе аминокислот или их комбинаций. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления офтальмологическая композиция имеет менее чем около 60 колониеобразующих единиц (КОЕ), менее чем около 50 колониеобразующих единиц, менее чем около 40 колониеобразующих единиц или менее чем около 30 колониеобразующих единиц микробных агентов на грамм состава. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления офтальмологическая композиция по существу не содержит микроорганизмов. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления офтальмологическая композиция по существу не содержит эндотоксинов. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления офтальмологическая композиция, по существу, не содержит прокаина и бенактизина или их фармацевтически приемлемых солей. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления офтальмологическая композиция

дополнительно содержит корректирующее рD средство. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления корректирующее рD средство содержит DCl, NaOD, CD_3COOD или $\text{C}_6\text{D}_8\text{O}_7$. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления офтальмологическая композиция содержит менее чем 5% H_2O , менее чем 4% H_2O , менее чем 3% H_2O , менее чем 2% H_2O , менее чем 1% H_2O , менее чем 0,5% H_2O , менее чем 0,1% H_2O или 0% H_2O . В соответствии с некоторыми вариантами осуществления антагонист мускарина представляет собой дейтерированный антагонист мускарина. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления офтальмологическая композиция по существу не содержит троповой кислоты. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления офтальмологическая композиция высвобождается в глаз в течение периода, составляющего по меньшей мере 8 часов, по меньшей мере 12 часов, по меньшей мере 18 часов, по меньшей мере 24 часа, по меньшей мере 2 суток, по меньшей мере 3 суток, по меньшей мере 4 суток, по меньшей мере 5 суток, по меньшей мере 6 суток, по меньшей мере 7 суток, по меньшей мере 14 суток, по меньшей мере 30 суток или больше. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления офтальмологическая композиция высвобождается непрерывно. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления офтальмологическая композиция высвобождается в глаз под действием давления века. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления мягкая контактная линза характеризуется кислородопроницаемостью (значением Dk), составляющей более чем 5, более чем 10, более чем 15, более чем 20, более чем 30, более чем 60, более чем 90, более чем 100 или выше. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления материал линзы в мягкой контактной линзе имеет содержание воды, составляющее по меньшей мере 20%, по меньшей мере 30%, по меньшей мере 40%, по меньшей мере 50%, по меньшей мере 60% или по меньшей мере 70%. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления материал линзы является достаточно кислородопроницаемым для ношения индивидом в течение по меньшей мере 12 часов, 18 часов, 24 часов, по меньшей мере 2 суток, по меньшей мере 3 суток, по меньшей мере 4 суток, по меньшей мере 5 суток, по меньшей мере 6 суток, по меньшей мере 7 суток, по меньшей мере 14 суток, по меньшей мере 30 суток или дольше.

[0154] В соответствии с определенными вариантами осуществления в данном документе раскрыта насыщенная лекарственным средством контактная линза, содержащая: оптический путь, причем зрительная ось индивидуума, который носит контактную линзу, проходит через оптический путь; и несущую лекарственное средство зону, содержащую офтальмологическую композицию, которая содержит от около 0,001 мас.% до около 0,05 мас.% антагониста мускарина и дейтерированную воду с рD, составляющим от около 4,2 до около 7,9. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления насыщенная

лекарственным средством контактная линза представляет собой мягкую контактную линзу. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления мягкая контактная линза содержит гидрогель. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления гидрогель содержит полигидроксиэтилметакрилат (pHEMA). В соответствии с некоторыми вариантами осуществления мягкая контактная линза содержит макромерные или полимерные цепи на основе циклоксана или содержащие силоксан макромерные или полимерные цепи. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления макромерная или полимерная цепь на основе силоксана или содержащая силоксан макромерная или полимерная цепь содержит мономер на основе полидиметилсилоксана, трис(триметилсилокси)силилпропилметакрилат (TRIS) и их комбинации или гидрофильные производные TRIS, выбранные из группы, состоящей из трис(триметилсилокси)силилпропилвинилкарбамата (TPVC), трис(триметилсилокси)силилпропилглицерин метакрилата (SIGMA), трис(триметилсилокси)силилпропилметакрилоксиэтилкарбамата (TSMC), полидиметилсилоксана (PDMS) или их комбинации. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления макромерная или полимерная цепь на основе силоксана или содержащая силоксан макромерная или полимерная цепь содержат сшивающее средство на основе PDMS с метакрилатной концевой группой и привитыми фторными группами, сшивающее средство на основе сополимера уретана-силоксана с метакрилатной концевой группой, силоксановый полимер со стирольной концевой группой, содержащий полиэтиленоксидные и полипропиленоксидные блоки, силоксан, содержащий гидрофильные привитые группы или привитые группы из аминокислотных остатков, силоксаны, содержащие гидрофильные блоки или содержащие привитые группы из аминокислотных остатков, или их комбинацию. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления мягкая контактная линза содержит полимеры на основе углерода или макромеры на основе органических веществ. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления полимер на основе углерода или макромер на основе органических веществ содержит полиэтиленгликоль(200)-диметакрилат (PEG200DMA), этиленгликоль-диметакрилат (EGDMA), тетраэтиленгликоль-диметакрилат (TEGDMA), N,N'-метиленис-акриламид, полиэтиленгликоль(600)-диметакрилат (PEG600DMA) или их комбинацию. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления мягкая контактная линза представляет собой многослойную линзу, содержащую по меньшей мере один слой гидрогеля, пропитанный офтальмологической композицией. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления контактная линза содержит оптический путь, причем зрительная ось индивидуума, который носит контактную линзу, проходит через оптический

путь; и несущую лекарственное средство зону, содержащую офтальмологическую композицию. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления несущая лекарственное средство зона окружает оптический путь в линзе и не находится на оптическом пути. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления несущая лекарственное средство зона представляет собой непрерывную область, окружающую оптический путь в линзе. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления несущая лекарственное средство зона содержит множество дискретных карманов, окружающих оптический путь в линзе. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления антагонист мускарина содержит атропин, атропина сульфат, норатропин, атропин-N-оксид, тропин, троповую кислоту, гиосцин, скополамин, тропикамид, циклопентолат, пирензепин, гоматропин или их комбинацию. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления антагонист мускарина представляет собой атропин или атропина сульфат. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления офтальмологическая композиция имеет рD, составляющий одно из следующего: менее чем около 7,3, менее чем около 7,2, менее чем около 7,1, менее чем около 7, менее чем около 6,8, менее чем около 6,5, менее чем около 6,4, менее чем около 6,3, менее чем около 6,2, менее чем около 6,1, менее чем около 6, менее чем около 5,9, менее чем около 5,8, менее чем около 5,2 или менее чем около 4,8 после длительного периода времени при условиях хранения. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления офтальмологическая композиция содержит по меньшей мере около 80%, по меньшей мере около 85%, по меньшей мере около 90%, по меньшей мере около 93%, по меньшей мере около 95%, по меньшей мере около 97%, по меньшей мере около 98% или по меньшей мере около 99% антагониста мускарина относительно исходной концентрации после длительного периода времени при условиях хранения. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления офтальмологическая композиция дополнительно имеет активность, составляющую одно из следующего: по меньшей мере 80%, по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98% или по меньшей мере 99% после длительного периода времени при условиях хранения. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления длительный период времени составляет около 1 недели, около 2 недель, около 3 недель, около 1 месяца, около 2 месяцев, около 3 месяцев, около 4 месяцев, около 5 месяцев, около 6 месяцев, около 8 месяцев, около 10 месяцев, около 12 месяцев, около 18 месяцев, около 24 месяцев, около 36 месяцев, около 4 лет или около 5 лет. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления условия хранения предполагают температуру хранения, составляющую от около 2°C до около 10°C или от около 16°C до около 26°C. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления антагонист мускарина

присутствует в композиции в концентрации, составляющей одно из следующего: от около 0,001 мас.% до около 0,04 мас.%, от около 0,001 мас.% до около 0,03 мас.%, от около 0,001 мас.% до около 0,025 мас.%, от около 0,001 мас.% до около 0,02 мас.%, от около 0,001 мас.% до около 0,01 мас.%, от около 0,001 мас.% до около 0,008 мас.% или от около 0,001 мас.% до около 0,005 мас.%. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления офтальмологическая композиция содержит консервант. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления консервант является выбранным из хлорида бензалкония, цетримония, пербората натрия, стабилизированного оксихлор-комплекса, SofZia, поликватерния-1, хлорбутанола, эдетата динатрия, полигексаметилен-бигуанида или их комбинаций. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления офтальмологическая композиция содержит менее чем около 1%, менее чем около 0,5%, менее чем около 0,4%, менее чем около 0,3%, менее чем около 0,2%, менее чем около 0,1%, менее чем около 0,01% или менее чем около 0,001% консерванта. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления офтальмологическая композиция по существу не содержит консервантов. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления офтальмологическая композиция дополнительно содержит корректирующее осмолярность средство. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления корректирующее осмолярность средство представляет собой хлорид натрия. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления офтальмологическая композиция дополнительно содержит буферное средство. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления буферное средство является выбранным из боратов, борат-полиольных комплексов, фосфатных буферных средств, цитратных буферных средств, ацетатных буферных средств, карбонатных буферных средств, органических буферных средств, буферных средств на основе аминокислот или их комбинаций. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления офтальмологическая композиция имеет менее чем около 60 колониеобразующих единиц (КОЕ), менее чем около 50 колониеобразующих единиц, менее чем около 40 колониеобразующих единиц или менее чем около 30 колониеобразующих единиц микробных агентов на грамм состава. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления офтальмологическая композиция по существу не содержит микроорганизмов. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления офтальмологическая композиция по существу не содержит эндотоксинов. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления офтальмологическая композиция, по существу, не содержит прокаина и бенактизина или их фармацевтически приемлемых солей. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления офтальмологическая композиция дополнительно содержит корректирующее рD средство. В соответствии с некоторыми

вариантами осуществления корректирующее рD средство содержит DCl, NaOD, CD₃COOD или C₆D₈O₇. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления офтальмологическая композиция содержит менее чем 5% H₂O, менее чем 4% H₂O, менее чем 3% H₂O, менее чем 2% H₂O, менее чем 1% H₂O, менее чем 0,5% H₂O, менее чем 0,1% H₂O или 0% H₂O. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления антагонист мускарина представляет собой дейтерированный антагонист мускарина. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления офтальмологическая композиция по существу не содержит троповой кислоты. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления офтальмологическая композиция высвобождается в глаз в течение периода, составляющего по меньшей мере 8 часов, по меньшей мере 12 часов, по меньшей мере 18 часов, по меньшей мере 24 часа, по меньшей мере 2 суток, по меньшей мере 3 суток, по меньшей мере 4 суток, по меньшей мере 5 суток, по меньшей мере 6 суток, по меньшей мере 7 суток, по меньшей мере 14 суток, по меньшей мере 30 суток или больше. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления офтальмологическая композиция высвобождается непрерывно. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления офтальмологическая композиция высвобождается в глаз под действием давления века. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления мягкая контактная линза характеризуется кислородопроницаемостью (значением Dk), составляющей более чем 5, более чем 10, более чем 15, более чем 20, более чем 30, более чем 60, более чем 90, более чем 100 или выше. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления материал линзы в мягкой контактной линзе имеет содержание воды, составляющее по меньшей мере 20%, по меньшей мере 30%, по меньшей мере 40%, по меньшей мере 50%, по меньшей мере 60% или по меньшей мере 70%. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления материал линзы является достаточно кислородопроницаемым для ношения индивидом в течение по меньшей мере 12 часов, 18 часов, 24 часов, по меньшей мере 2 суток, по меньшей мере 3 суток, по меньшей мере 4 суток, по меньшей мере 5 суток, по меньшей мере 6 суток, по меньшей мере 7 суток, по меньшей мере 14 суток, по меньшей мере 30 суток или дольше.

[0155] В соответствии с определенными вариантами осуществления в данном документе раскрыта мягкая контактная линза, пропитанная офтальмологической композицией, содержащей офтальмологическое средство и дейтерированную воду с рD, составляющим от около 4 до около 8, причем офтальмологическое средство не представляет собой антагонист мускарина и не продлевает время жизни синглетного кислорода. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления офтальмологическое средство содержит афлиберцепт, ранибизумаб, пегаптаниб, циклопентолат, фенилэфрин, гоматропин, скополамин, циклопентолат/фенилэфрин, фенилэфрин/скополамин, тропикамид,

кеторолак/фенилэфрин, гидроксиамфетамин/тропикамид, цистеамин, окриплазмин, митомицин, дапипразол, лидокаин, пропаракаин, тетракаин, беноксинат, азитромицин, бацитрацин, безифлоксацин, борную кислоту, хлорамфеникол, ципрофлоксацин, эритромицин, ганцикловир, гатифлоксацин, гентамицин, идоксуридин, левофлоксацин, моксифлоксацин, натамицин, норфлоксацин, офлоксацин, бацитрацин/полимиксин b, тобрамицин, полимиксин b/триметоприм, повидон-йод, трифлуридин, грамицидин/неомицин/полимиксин b, сульфацетамид натрия, сульфизоксазол, бацитрацин/неомицин/полимиксин b, окситетрациклин/полимиксин b, фенилэфрин/сульфацетамид натрия, видарабин, бромфенак, непафенак, кеторолак, циклоспорин, флубипрофен, супрофен, диклофенак, алкафтадин, азеластин, бепотастин, кромолин, эмедастин, эпинастин, кетотифен, левокабастин, лодоксамид, недокромил, нафазолин, нафазолин/фенирамин, нафазолин/сульфат цинка, олопатадин, оксиметазолин, пемиропласт, фенилэфрин, фенилэфрин/сульфат цинка, тетрагидрозолин, тетрагидрозолин/сульфат цинка, флуоресцеин, флуоресцеин/пропаракаин, беноксинат/флуоресцеин, индоцианин зеленый, трипановый синий, ацетилхолин, апраклонидин, бетаксолол, биматопрост, бримонидин, бринзоламид, бримонидин/бринзоламид, карбахол, картеолол, демекария бромид, дипивефрин, дорзоламид, дорзоламид/тимолол, эхотиофата йодид, эпинефрин, эпинефрин/пилокарпин, латанопрост, левобунолол, левобетаксолол, метипранолол, физостигмин, пилокарпин, тафлупрост, тимолол, травопрост, унопростон, искусственную слезу, дексаметазон, дифлупреднат, флуоцинолон, флуорометолон, лотепреднол, медризон, преднизолон, римексолол, триамцинолон, флуорометолон/сульфацетамид натрия, дексаметазон/неомицин, дексаметазон/тобрамицин, дексаметазон/неомицин/полимиксин b, лотепреднол/тобрамицин, преднизолон/сульфацетамид натрия, бацитрацин/гидрокортизон/неомицин/полимиксин b, гидрокортизон/неомицин/полимиксин b, хлорамфеникол/гидрокортизон/полимиксин b, неомицин/полимиксин b/преднизолон, гентамицин/преднизолон, кеторолак/фенилэфрин, дифенгидрамин, дименгидринат, дицикломин, флавоксат, оксибутинин, тиотропий, гиосцин, скополамин (L-гиосцин), гидроксизин, ипратропий, пирензепин, солифенацин, дарифенацин, бензатропин, мебеверин, проциклидин, аклидиния бромид, тригексифенидил/бензгексол, толтеродин или любые их комбинации. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления офтальмологическая композиция содержит по меньшей мере около 80%, около 85%, около 90%, около 95%, около 97%, около 98% или около 99% офтальмологического средства относительно исходной концентрации после длительного периода времени при условиях хранения. В соответствии с некоторыми

вариантами осуществления офтальмологическая композиция имеет рD, составляющий одно из следующего: менее чем около 8, менее чем около 7,5, менее чем около 7, менее чем около 6,5, менее чем около 6, менее чем около 5,5, менее чем около 5, менее чем около 4,5 или менее чем около 4 после длительного периода времени при условиях хранения. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления офтальмологическая композиция содержит одно из следующего: менее чем около 1%, менее чем около 0,5%, менее чем около 0,4%, менее чем около 0,3%, менее чем около 0,2%, менее чем около 0,1%, менее чем около 0,01% или менее чем около 0,001% консерванта. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления офтальмологическая композиция не содержит консервантов. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления офтальмологическая композиция дополнительно имеет активность, составляющую одно из следующего: по меньшей мере 80%, по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99% после длительного периода времени при условиях хранения. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления длительный период времени составляет около 1 недели, около 2 недель, около 3 недель, около 1 месяца, около 2 месяцев, около 3 месяцев, около 4 месяцев, около 5 месяцев, около 6 месяцев, около 8 месяцев, около 10 месяцев, около 12 месяцев, около 18 месяцев, около 24 месяцев, около 36 месяцев, около 4 лет или около 5 лет. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления условия хранения предполагают температуру хранения, составляющую от около 16°C до около 30°C или от около 20°C до около 25°C. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления офтальмологическое средство присутствует в составе в концентрации, составляющей от около 0,001 мас.% до около 20 мас.%. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления офтальмологическая композиция дополнительно содержит корректирующее осмолярность средство, консервант, буферное средство, корректирующее тоничность средство, корректирующее рD средство или их комбинацию. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления корректирующее осмолярность средство представляет собой хлорид натрия. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления буферное средство является выбранным из боратов, борат-полиольных комплексов, фосфатных буферных средств, цитратных буферных средств, ацетатных буферных средств, карбонатных буферных средств, органических буферных средств, буферных средств на основе аминокислот или их комбинаций. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления корректирующее тоничность средство является выбранным из хлорида натрия, нитрата натрия, сульфата натрия, бисульфата натрия, хлорида калия, хлорида кальция, хлорида магния, хлорида цинка, ацетата калия, ацетата натрия, бикарбоната

натрия, карбоната натрия, тиосульфата натрия, сульфата магния, гидрофосфата натрия, дигидрофосфата натрия, дигидрофосфата калия, декстрозы, маннита, сорбита, декстрозы, сахарозы, мочевины, пропиленгликоля, глицерина или их комбинации. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления офтальмологическая композиция имеет рD, составляющий одно из следующего: от около 4 до около 8, от около 4,5 до около 7,5, от около 5 до около 7,0 или от около 6 до около 7,0. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления мягкая контактная линза дополнительно содержит фармацевтически приемлемый носитель. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления фармацевтически приемлемый носитель дополнительно содержит по меньшей мере одно повышающее вязкость средство. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления повышающее вязкость средство является выбранным из полимеров на основе целлюлозы, триблоксополимеров полиоксиэтилен-полиоксипропилен, полимеров на основе декстрана, поливинилового спирта, декстрина, поливинилпирролидона, полиалкиленгликолей, хитозана, коллагена, желатина, гиалуроновой кислоты или их комбинаций. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления офтальмологическая композиция содержит менее чем 10% H₂O, менее чем 8% H₂O, менее чем 6% H₂O, менее чем 5% H₂O, менее чем 4% H₂O, менее чем 3% H₂O, менее чем 2% H₂O, менее чем 1% H₂O, менее чем 0,5% H₂O, менее чем 0,1% H₂O или 0% H₂O. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления офтальмологическое средство гасит частицы фотогенерируемого синглетного кислорода в композиции. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления офтальмологическая композиция не насыщена кислородом. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления офтальмологическая композиция не содержит фотосенсибилизатора.

[0156] В соответствии с определенными вариантами осуществления в данном документе раскрыт способ лечения офтальмологического нарушения или состояния у индивидуума, нуждающегося в этом, включающий введение в глаз индивидуума эффективного количества офтальмологической композиции с помощью мягкой контактной линзы, описанной выше, насыщенной лекарственным средством контактной линзы, описанной выше, или мягкой контактной линзы, описанной выше. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления офтальмологическое нарушение или состояние представляет собой предмиопию, миопию или развитие миопии. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления лечение предусматривает задержку или замедление развития миопии. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления лечение предусматривает предупреждение развития миопии. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления индивидуум представляет собой человека возрастом 18 лет или

моложе. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления индивидуум представляет собой человека возрастом 4 года или старше, возрастом 6 лет или старше, возрастом 10 лет или старше, возрастом 12 лет или старше, возрастом 15 лет или старше или возрастом 18 лет или старше.

[0157] Другие признаки и технические эффекты способов и композиций, описанных в данном документе, будут очевидны из следующего подробного описания. Тем не менее, следует понимать, что подробное описание и конкретные примеры, хотя в них указаны определенные варианты осуществления, представлены только с целью иллюстрации.

Краткое описание чертежей

[0158] Новые признаки настоящего раскрытия изложены с характерными деталями в пунктах прилагаемой формулы изобретения. Лучшее понимание признаков и преимуществ настоящего раскрытия будет достигнуто с учетом следующего подробного описания, в котором изложены иллюстративные варианты осуществления, в которых используются принципы настоящего раскрытия, и прилагаемых чертежей, в которых:

[0159] На фиг. 1 проиллюстрировано схематическое изображение анатомии глаза.

Подробное раскрытие настоящего изобретения

[0160] Настоящим раскрытием предполагается, что существует потребность в стабилизированной офтальмологической композиции с длительным сроком хранения. Настоящим раскрытием также предполагается, что существует потребность в стабилизации офтальмологической композиции посредством задержки или уменьшения гидролиза по меньшей мере некоторых из ее активных средств. Настоящим раскрытием дополнительно предполагается, что существует потребность в офтальмологической композиции, которая обеспечивает удобную и эффективную доставку антагониста мускарина, такого как атропин, в глаз пациента.

[0161] Консерванты добавляют в офтальмологическую композицию для предотвращения роста микроорганизмов во время хранения и для сохранения стерильности раствора. В некоторых случаях с присутствием консервантов связывали чувствительность и/или аллергические реакции. Например, соли бензалкония были классифицированы как умеренно аллергенные, в то время как ртутьсодержащие продукты являются сильно аллергенными. В некоторых случаях тимеросал вызывает реакцию гиперчувствительности замедленного типа в глазу. Было показано, что хлоргексидин вызывает повреждение эндотелия роговицы. Парабены способны приводить к иммунологически опосредованным системным реакциям гиперчувствительности немедленного типа. В дополнительных

случаях применение содержащих консервант глазных капель было связано с развитием или ухудшением заболевания поверхностных тканей глаза.

[0162] Настоящим раскрытием предполагается доставка не содержащих консервантов композиций, содержащих офтальмологическое лекарственное средство. В некоторых случаях офтальмологическое лекарственное средство содержит антагонист мускарина (например, атропин или его фармацевтически приемлемые соли) для лечения, предупреждения и/или задержки развития миопии у людей, например, что подтверждается снижением скорости развития миопии у молодых людей, при дополнительной минимизации риска развития неблагоприятных эффектов (например, чувствительности или аллергической реакции, обусловленной присутствием консерванта). Настоящим раскрытием также предполагаются эффекты антагониста мускарина (например, атропина или его фармацевтически приемлемых солей) в отношении уменьшения удлинения оси и миопии в глазах кур с нарушением зрения и в отношении роста глаза и мускариновых холинэргических рецепторов у молодых макаков-резусов.

[0163] Кроме того, настоящим раскрытием предполагается, что системная абсорбция антагониста мускарина (например, атропина) иногда приводит к нежелательному побочному эффекту, и что локализованная доставка антагониста мускарина (например, атропина или его фармацевтически приемлемых солей) снижает или предотвращает вышеупомянутое системное воздействие.

[0164] Кроме того, настоящим раскрытием предполагается, что некоторые жидкие композиции антагониста мускарина (например, атропина) составлены в диапазоне относительно низких значений pH (например, менее чем 4,5) для стабильности антагониста мускарина (например, атропина или его фармацевтически приемлемых солей). Для некоторых индивидов диапазон более низких значений pH в некоторых случаях вызывает дискомфорт или другие побочные эффекты, такие как боль или чувство жжения в глазу, которые предотвращаются или облегчаются при составлении композиций антагониста мускарина (например, атропина) в диапазонах более высоких значений pH. Для некоторых индивидов более низкий pH в некоторых случаях вызывает ответ в виде слезоотделения, что снижает абсорбцию лекарственного средства в глазу и, следовательно, эффективность.

[0165] Кроме того, настоящим раскрытием предусматривается, что в случае жидких композиций некоторых антагонистов мускарина (например, атропина), составленных в более низких концентрациях (например, от 0,001% до 0,05%), присутствуют проблемы со стабильностью, которые являются менее выраженными при более высоких концентрациях (например, 0,1-1%). Не вдаваясь в какую-либо конкретную теорию, предполагается, что какой-либо антагонист мускарина (например, атропин) оказывает воздействие на

стабильность офтальмологической композиции, такой как водный раствор. Например, концентрация антагониста мускарина (например, атропина) в соответствии с некоторыми вариантами осуществления оказывает воздействие на pH или pD офтальмологической композиции, как например, в случае антагониста мускарина, действующего как буферное средство. Более того, концентрация антагониста мускарина (например, атропина) в соответствии с некоторыми вариантами осуществления воздействует на взаимодействие между антагонистом мускарина и другими ингредиентами офтальмологической композиции, что, в свою очередь, оказывает воздействие на стабильность офтальмологической композиции.

[0166] Наконец, настоящим раскрытием предполагается, что дейтерированная вода стабилизирует офтальмологические композиции. В некоторых случаях дейтерированная вода является слабой кислотой по сравнению с H_2O , поскольку такая дейтерированная вода содержит более низкую концентрацию реакционноспособных частиц (например, $-OD$), которые в некоторых случаях приводят к катализируемому основанием гидролизу активного средства в офтальмологической композиции. В связи с этим в некоторых случаях композиции, содержащие дейтерированную воду, приводят к пониженному катализируемому основанием гидролизу по сравнению с композициями, содержащими H_2O . В некоторых случаях дейтерированная вода дополнительно снижает буферную емкость офтальмологической композиции, что приводит к меньшему слезному рефлексу в глазу.

[0167] Миопия, увеличение длины оси глаза, поражает большую часть населения. Дебют миопии обычно происходит в период обучения в начальной школе и прогрессирует до тех пор, пока не завершится рост глаза. Настоящим раскрытием предполагается важность композиций и методов лечения для предупреждения или задержки развития миопии, в особенности, композиций и методов лечения, которые обеспечивают возможность удобного введения, снижают потенциальные побочные эффекты, имеют подходящую стабильность и/или обеспечивают относительно устойчивые терапевтические эффекты.

[0168] Офтальмологическая композиция антагониста мускарина

[0169] В данном документе представлена офтальмологическая композиция, содержащая низкие концентрации офтальмологического лекарственного средства. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления офтальмологическая композиция включает в себя от около 0,001 мас.% до около 0,05 мас.% офтальмологического лекарственного средства для лечения офтальмологического нарушения или состояния и офтальмологически приемлемый носитель, причем офтальмологическое лекарственное средство распределено с достаточной однородностью в офтальмологически приемлемом носителе. В некоторых

случаях офтальмологическое лекарственное средство представляет собой антагонист мускарина.

[0170] В данном документе представлена офтальмологическая композиция, содержащая низкие концентрации антагониста мускарина. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления офтальмологическая композиция включает в себя от около 0,001 мас.% до около 0,05 мас.% антагониста мускарина для лечения офтальмологического нарушения или состояния и офтальмологически приемлемый носитель, причем антагонист мускарина распределен с достаточной однородностью в офтальмологически приемлемом носителе.

[0171] В некоторых случаях антагонист мускарина включает в себя атропин, атропина сульфат, норатропин, атропин-N-оксид, тропин, троповую кислоту, атропина метонитрат, дифенгидрамин, дименгидринат, дицикломин, флавоксат, оксибутирин, тиотропий, гиосцин, скополамин (L-гиосцин), гидроксизин, ипратропий, тропикамид, циклопентолат, пирензепин, гоматропин, солифенацин, дарифенацин, бензатропин, мебеверин, проциклидин, аклидиния бромид, тригексифенидил/бензгексол, толтеродин или их комбинацию. В некоторых случаях антагонист мускарина включает в себя атропин, атропина сульфат, норатропин, атропин-N-оксид, тропин, троповую кислоту, гиосцин, скополамин, тропикамид, циклопентолат, пирензепин, гоматропин или их комбинацию. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления антагонист мускарина представляет собой атропин или его фармацевтически приемлемую соль или пролекарство. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления антагонист мускарина представляет собой атропина сульфат.

[0172] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления офтальмологическая композиция содержит антагонист мускарина, выбранный из атропина, атропина сульфата, норатропина, атропин-N-оксида, тропина, троповой кислоты, атропина метонитрата, дифенгидрамина, дименгидрината, дицикломина, флавоксата, оксибутина, тиотропия, гиосцина, скополамина (L-гиосцина), гидроксизина, ипратропия, тропикамида, циклопентолата, пирензепина, гоматропина, солифенацина, дарифенацина, бензатропина, мебеверина, проциклидина, аклидиния бромида, тригексифенидила/бензгексола, толтеродина или их комбинации. В некоторых случаях антагонист мускарина включает в себя атропин, атропина сульфат, норатропин, атропин-N-оксид, тропин, троповую кислоту, гиосцин, скополамин, тропикамид, циклопентолат, пирензепин или гоматропин.

[0173] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления офтальмологическая композиция содержит два или больше антагонистов мускарина, причем два или больше антагонистов мускарина содержат атропин, атропина сульфат, норатропин, атропин-N-оксид, тропин, троповую кислоту, атропина метонитрат, дифенгидрамин, дименгидринат,

дицикломин, флавоксат, оксибутирин, тиотропий, гиосцин, скополамин (L-гиосцин), гидроксизин, ипратропий, тропикамид, циклопентолат, пирензепин, гоматропин, солифенацин, дарифенацин, бензатропин, мебеверин, проциклидин, аклидиния бромид, тригексифенидил/бензгексол, толтеродин или их комбинацию. В некоторых случаях антагонист мускарина включает в себя атропин, атропина сульфат, норатропин, атропин-N-оксид, тропин, троповую кислоту, гиосцин, скополамин, тропикамид, циклопентолат, пирензепин, гоматропин или любую их комбинацию.

[0174] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления офтальмологическая композиция содержит один или более антагонистов мускарина в комбинации с одним или более симпатическими агонистами. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления симпатический агонист является выбранным из фенилэфрина или гидроксиамфетамина. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления офтальмологическая композиция содержит один или более из следующих антагонистов мускарина: атропин, атропина сульфат, норатропин, атропин-N-оксид, тропин, троповая кислота, атропина метонитрат, дифенгидрамин, дименгидринат, дицикломин, флавоксат, оксибутирин, тиотропий, гиосцин, скополамин (L-гиосцин), гидроксизин, ипратропий, тропикамид, циклопентолат, пирензепин, гоматропин, солифенацин, дарифенацин, бензатропин, мебеверин, проциклидин, аклидиния бромид, тригексифенидил/бензгексол или толтеродин; в комбинации с одним или более из следующих симпатических агонистов: фенилэфрин или гидроксиамфетамин.

[0175] В данном документе представлена офтальмологическая композиция, содержащая низкие концентрации атропина или его фармацевтически приемлемых солей. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления офтальмологическая композиция включает в себя от около 0,001 мас.% до около 0,05 мас.% атропина или его фармацевтически приемлемых солей для лечения офтальмологического нарушения или состояния и офтальмологически приемлемый носитель, причем офтальмологическое лекарственное средство распределено с достаточной однородностью в офтальмологически приемлемом носителе.

[0176] В данном документе представлена офтальмологическая композиция, содержащая низкие концентрации атропина сульфата. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления офтальмологическая композиция включает в себя от около 0,001 мас.% до около 0,05 мас.% атропина сульфата для лечения офтальмологического нарушения или состояния и офтальмологически приемлемый носитель, причем офтальмологическое лекарственное средство распределено с достаточной однородностью в офтальмологически приемлемом носителе.

[0177] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления офтальмологическое нарушение или состояние представляет собой предмиопию, миопию или развитие миопии.

[0178] Настоящим раскрытием дополнительно предполагается, что клиническое применение атропина в качестве терапевтического средства ограничивалось вследствие его побочных эффектов в отношении глаза, в том числе болезненной реакции на яркий свет вследствие расширения зрачков и нечеткости зрения вследствие потери аккомодации. Не вдаваясь в какую-либо конкретную теорию, предполагают, что ограниченное применение атропина против развития миопии, в том числе его побочные эффекты в отношении глаза, объясняется применяемой концентрацией атропина в известных офтальмологических составах (например, 1 мас.% или выше).

[0179] Настоящим раскрытием дополнительно учитываются проблемы, присутствующие при составлении композиций, которые содержат низкие концентрации, в особенности, очень низкие концентрации (например, от около 0,001 мас.% до около 0,5 мас.%), офтальмологических лекарственных средств, таких как антагонист мускарина (например, атропин или его фармацевтически приемлемые соли). В частности, в случае фармацевтических композиций с офтальмологическим лекарственным средством в таких низких концентрациях сложно поддерживать единообразие между дозами в плане содержания и/или распределения офтальмологического лекарственного средства.

[0180] В соответствии с некоторыми аспектами в данном документе описаны составы или растворы антагониста мускарина (например, атропина), составленные в дейтерированной воде. В соответствии с некоторыми аспектами составы или растворы антагониста мускарина (например, атропина), составленные в дейтерированной воде, являются стабильными при разных температурах, при разной относительной влажности, имеют кислотный рD и активность, составляющую по меньшей мере 80% относительно офтальмологического лекарственного средства. В соответствии с дополнительными аспектами составы или растворы антагониста мускарина (например, атропина), составленные в дейтерированной воде, имеют пониженную буферную емкость. В таких случаях пониженная буферная емкость офтальмологических составов или растворов при введении в глаз позволяет офтальмологическому составу или раствору достигать физиологического рН с большей скоростью по сравнению с эквивалентным офтальмологическим составом или раствором, составленным в H₂O.

[0181] В некоторых случаях в данном документе описаны составы или растворы дейтерированного антагониста мускарина (например, дейтерированного атропина). В некоторых случаях составы или растворы дейтерированного антагониста мускарина (например, атропина) являются стабильными при разных температурах, при разной

относительной влажности, имеют кислотный рD и активность, составляющую по меньшей мере 80% относительно офтальмологического лекарственного средства.

[0182] В соответствии с некоторыми аспектами в данном документе описаны составы антагониста мускарина (например, атропина или дейтерированного атропина) с низкими концентрациями, которые характеризуются отсутствием колебаний от дозы к дозе. В соответствии с некоторыми аспектами в данном документе описаны составы антагониста мускарина (например, атропина) в низких концентрациях, которые являются стабильными при разных температурах, при разной относительной влажности, имеют кислотный рD и активность, составляющую по меньшей мере 80% относительно офтальмологического лекарственного средства.

[0183] В соответствии с другими аспектами в данном документе описано составление офтальмологической композиции в виде офтальмологического геля или офтальмологической мази. Например, какой-либо офтальмологический гель или офтальмологическая мазь, описанные в данном документе, обеспечивают возможность желаемого единообразия от доз к дозы, уменьшенного или ограниченного системного воздействия или их комбинации.

[0184] Офтальмологическая композиция раствора антагониста мускарина

[0185] В соответствии с определенными вариантами осуществления в данном документе раскрыта офтальмологическая композиция, составленная в виде водного раствора. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления офтальмологическая композиция содержит от около 0,001 мас.% до около 0,05 мас.% антагониста мускарина и дейтерированную воду. В контексте данного документа дейтерированная вода относится к D₂O, DHO, тяжелой воде и/или оксиду дейтерия.

[0186] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления композиция содержит по меньшей мере около 80% офтальмологического лекарственного средства (например, антагониста мускарина) в течение длительного периода времени при условиях хранения. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления композиция содержит по меньшей мере около 81% офтальмологического лекарственного средства (например, антагониста мускарина) в течение длительного периода времени при условиях хранения. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления композиция содержит по меньшей мере около 82% офтальмологического лекарственного средства (например, антагониста мускарина) в течение длительного периода времени при условиях хранения. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления композиция содержит по меньшей мере около 83% офтальмологического лекарственного средства (например, антагониста мускарина) в течение длительного периода времени при условиях хранения. В соответствии с

[illegible]

[0188] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления длительный период времени составляет по меньшей мере 1 неделю. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления длительный период времени составляет по меньшей мере 2 недели. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления длительный период времени составляет по меньшей мере 3 недели. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления длительный период времени составляет по меньшей мере 1 месяц. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления длительный период времени составляет по меньшей мере 2 месяца. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления длительный период времени составляет по меньшей мере 3 месяца. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления длительный период времени составляет по меньшей мере 4 месяца. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления длительный период времени составляет по меньшей мере 5 месяцев. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления длительный период времени

составляет по меньшей мере 6 месяцев. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления длительный период времени составляет по меньшей мере 7 месяцев. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления длительный период времени составляет по меньшей мере 8 месяцев. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления длительный период времени составляет по меньшей мере 9 месяцев. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления длительный период времени составляет по меньшей мере 10 месяцев. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления длительный период времени составляет по меньшей мере 11 месяцев. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления длительный период времени составляет по меньшей мере 12 месяцев (т.е. 1 год). В соответствии с некоторыми вариантами осуществления длительный период времени составляет по меньшей мере 18 месяцев (т.е. 1,5 года). В соответствии с некоторыми вариантами осуществления длительный период времени составляет по меньшей мере 24 месяца (т.е. 2 года). В соответствии с некоторыми вариантами осуществления длительный период времени составляет по меньшей мере 36 месяцев (т.е. 3 года). В соответствии с некоторыми вариантами осуществления длительный период времени составляет по меньшей мере 3 года. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления длительный период времени составляет по меньшей мере 5 лет или дольше.

[0189] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления температура при условиях хранения составляет от около 20°C до около 70°C. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления температура при условиях хранения составляет от около 25°C до около 65°C, от около 30°C до около 60°C, от около 35°C до около 55°C или от около 40°C до около 50°C. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления температура при условиях хранения составляет около 25°C. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления температура при условиях хранения составляет около 40°C. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления температура при условиях хранения составляет около 60°C.

[0190] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления относительная влажность при условиях хранения составляет от около 50% до около 80% или от около 60% до около 75%. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления относительная влажность при условиях хранения составляет около 60%. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления относительная влажность при условиях хранения составляет около 75%.

[0191] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления композиция содержит менее чем 60% H₂O. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления композиция содержит менее чем 55% H₂O. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления

[illegible]

[0193] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления композиция имеет рD, составляющий от около 4 до около 8, от около 4,5 до около 7,8, от около 5 до около 7,5 или от около 5,5 до около 7. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления композиция имеет рD, составляющий менее чем около 7,5. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления композиция имеет рD, составляющий менее чем около 7,4. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления композиция имеет рD,

около 4,7. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления композиция имеет рD, составляющий менее чем около 4,6. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления композиция имеет рD, составляющий менее чем около 4,5. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления композиция имеет рD, составляющий менее чем около 4,4. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления композиция имеет рD, составляющий менее чем около 4,3. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления композиция имеет рD, составляющий менее чем около 4,2. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления композиция имеет рD, составляющий менее чем около 4,1. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления композиция имеет рD, составляющий менее чем около 4.

[0194] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления композиция, содержащая дейтерированную воду, имеет более низкую буферную емкость, чем эквивалентная композиция, содержащая H_2O . Как описано в других местах в данном документе, в соответствии с некоторыми вариантами осуществления пониженная буферная емкость позволяет композиции, содержащей дейтерированную воду, нормализовать рН до физиологического уровня с большей скоростью, чем в случае композиции, содержащей H_2O . В соответствии с некоторыми вариантами осуществления пониженная буферная емкость позволяет композиции индуцировать меньший слезный рефлекс, нежели эквивалентная композиция, содержащая H_2O .

[0195] В некоторых случаях композиция, содержащая дейтерированную воду, стабилизирует антагонист мускарина (например, атропин). В соответствии с некоторыми вариантами осуществления это обусловлено более низкой концентрацией реакционноспособных частиц (например, $-OD$) в водной системе на основе D_2O по сравнению с концентрацией реакционноспособных частиц (например, $-OH$) в эквивалентной водной системе на основе H_2O . В некоторых случаях катализируемый основанием гидролиз приводит к присутствию продукта разложения атропина в виде тропина. В некоторых случаях при более низкой концентрации реакционноспособных частиц, которые вызывают образование продукта разложения в виде тропина, раствор атропина является более стабильным в водной системе на основе D_2O по сравнению с эквивалентной водной системой на основе H_2O . В соответствии с некоторыми вариантами осуществления офтальмологическая композиция, составленная с дейтерированной водой, обеспечивает более стабильную офтальмологическую композицию по сравнению с офтальмологической композицией, составленной с H_2O .

[0196] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления композиция содержит менее чем 20% основного продукта разложения, исходя из концентрации

офтальмологического лекарственного средства после длительного периода времени при условиях хранения. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления композиция содержит менее чем 15% основного продукта разложения, исходя из концентрации офтальмологического лекарственного средства после длительного периода времени при условиях хранения.

[illegible]

условиях хранения. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления основной продукт разложения представляет собой троповую кислоту.

[0198] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления продукт первичного разложения представляет собой рано элюируемое сопутствующее вещество с RRT (относительное время удержания), составляющим 0,87-0,89 согласно способу UPLC (сверхэффективная жидкостная хроматография), описанному в данном документе (таблица 10). В некоторых случаях рано элюируемое сопутствующее вещество соответствует RRT 0,87-0,89. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления продукт первичного разложения соответствует RRT 0,87-0,89.

[0199] Концентрация офтальмологического антагониста мускарина

[0200] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления композиции, описанные в данном документе, имеют концентрацию офтальмологического лекарственного средства, составляющую от около 0,001% до около 0,050%, от около 0,005% до около 0,050%, от около 0,010% до около 0,050%, от около 0,015% до около 0,050%, от около 0,020% до около 0,050%, от около 0,025% до около 0,050%, от около 0,030% до около 0,050%, от около 0,035% до около 0,050%, от около 0,040% до около 0,050% или от около 0,045% до около 0,050% офтальмологического лекарственного средства или его фармацевтически приемлемого пролекарства или соли по массе композиции. В некоторых случаях пролекарство офтальмологического лекарственного средства (например, антагониста мускарина) подвергается химическому превращению в офтальмологическое лекарственное средство (например, антагонист мускарина) после введения офтальмологической композиции. В неограничивающем примере пролекарство антагониста мускарина имеет химическую связь, расщепляемую одним или более ферментами в слезах. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления офтальмологическое лекарственное средство представляет собой антагонист мускарина. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления антагонист мускарина содержит атропин, атропина сульфат, норатропин, атропин-N-оксид, тропин, троповую кислоту, гиосцин, скополамин, тропикамид, циклопентолат, пирензепин, гоматропин или их комбинацию. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления антагонист мускарина представляет собой атропин или его фармацевтически приемлемую соль. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления антагонист мускарина представляет собой атропина сульфат. Как описано в данном документе, офтальмологическое лекарственное средство включает в себя оптически чистые стереоизомеры, оптически обогащенные стереоизомеры и рацемическую смесь стереоизомеров. Например, некоторые офтальмологические композиции, раскрытые в данном документе, включают в себя атропин или атропина сульфат, причем в них атропин

представляет собой рацемическую смесь D- и L-изомеров; и некоторые офтальмологические композиции, раскрытые в данном документе, включают в себя атропин или атропина сульфат, причем в них атропин является оптически обогащенным с предпочтением в отношении более офтальмологически активного L-изомера.

[0201] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления композиции, описанные в данном документе, имеют концентрацию офтальмологического лекарственного средства, составляющую от около 0,001% до около 0,045%, от около 0,005% до около 0,045%, от около 0,010% до около 0,045%, от около 0,015% до около 0,045%, от около 0,020% до около 0,045%, от около 0,025% до около 0,045%, от около 0,030% до около 0,045%, от около 0,035% до около 0,045% или от около 0,040% до около 0,045% офтальмологического лекарственного средства или его фармацевтически приемлемого пролекарства или соли по массе композиции. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления офтальмологическое лекарственное средство представляет собой антагонист мускарина. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления антагонист мускарина содержит атропин, атропина сульфат, норатропин, атропин-N-оксид, тропин, троповую кислоту, гиосцин, скополамин, тропикамид, циклопентолат, пирензепин, гоматропин или их комбинацию. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления антагонист мускарина представляет собой атропин или его фармацевтически приемлемую соль. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления антагонист мускарина представляет собой атропина сульфат.

[0202] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления композиции, описанные в данном документе, имеют концентрацию офтальмологического лекарственного средства, составляющую от около 0,001% до около 0,040%, от около 0,005% до около 0,040%, от около 0,010% до около 0,040%, от около 0,015% до около 0,040%, от около 0,020% до около 0,040%, от около 0,025% до около 0,040%, от около 0,030% до около 0,040%, от около 0,035% до около 0,040% активного ингредиента или его фармацевтически приемлемого пролекарства или соли по массе композиции. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления офтальмологическое лекарственное средство представляет собой антагонист мускарина. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления антагонист мускарина содержит атропин, атропина сульфат, норатропин, атропин-N-оксид, тропин, троповую кислоту, гиосцин, скополамин, тропикамид, циклопентолат, пирензепин, гоматропин или их комбинацию. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления антагонист мускарина представляет собой атропин или его фармацевтически приемлемую соль. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления антагонист мускарина представляет собой атропина сульфат.

[0203] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления композиции, описанные в данном документе, имеют концентрацию офтальмологического лекарственного средства, составляющую от около 0,001% до около 0,035%, от около 0,005% до около 0,035%, от около 0,010% до около 0,035%, от около 0,015% до около 0,035%, от около 0,020% до около 0,035%, от около 0,025% до около 0,035% или от около 0,030% до около 0,035% офтальмологического лекарственного средства или его фармацевтически приемлемого пролекарства или соли по массе композиции. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления офтальмологическое лекарственное средство представляет собой антагонист мускарина. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления антагонист мускарина содержит атропин, атропина сульфат, норатропин, атропин-N-оксид, тропин, троповую кислоту, гиосцин, скополамин, тропикамид, циклопентолат, пирензепин, гоматропин или их комбинацию. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления антагонист мускарина представляет собой атропин или его фармацевтически приемлемую соль. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления антагонист мускарина представляет собой атропина сульфат.

[0204] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления композиции, описанные в данном документе, имеют концентрацию офтальмологического лекарственного средства, составляющую от около 0,001% до около 0,030%, от около 0,005% до около 0,030%, от около 0,010% до около 0,030%, от около 0,015% до около 0,030%, от около 0,020% до около 0,030% или от около 0,025% до около 0,030% активного ингредиента или его фармацевтически приемлемого пролекарства или соли по массе композиции. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления офтальмологическое лекарственное средство представляет собой антагонист мускарина. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления антагонист мускарина содержит атропин, атропина сульфат, норатропин, атропин-N-оксид, тропин, троповую кислоту, гиосцин, скополамин, тропикамид, циклопентолат, пирензепин, гоматропин или их комбинацию. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления антагонист мускарина представляет собой атропин или его фармацевтически приемлемую соль. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления антагонист мускарина представляет собой атропина сульфат.

[0205] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления композиции, описанные в данном документе, имеют концентрацию офтальмологического лекарственного средства, составляющую от около 0,001% до около 0,025%, от около 0,005% до около 0,025%, от около 0,010% до около 0,025%, от около 0,015% до около 0,025% или от около 0,020% до около 0,025% офтальмологического лекарственного средства или его фармацевтически

приемлемого пролекарства или соли по массе композиции. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления офтальмологическое лекарственное средство представляет собой антагонист мускарина. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления антагонист мускарина содержит атропин, атропина сульфат, норатропин, атропин-N-оксид, тропин, троповую кислоту, гиосцин, скополамин, тропикамид, циклопентолат, пирензепин, гоматропин или их комбинацию. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления антагонист мускарина представляет собой атропин или его фармацевтически приемлемую соль. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления антагонист мускарина представляет собой атропина сульфат.

[0206] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления композиции, описанные в данном документе, имеют концентрацию офтальмологического лекарственного средства, составляющую от около 0,001% до около 0,020%, от около 0,005% до около 0,020%, от около 0,010% до около 0,020% или от около 0,015% до около 0,020% активного ингредиента или его фармацевтически приемлемого пролекарства или соли по массе композиции. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления офтальмологическое лекарственное средство представляет собой антагонист мускарина. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления антагонист мускарина содержит атропин, атропина сульфат, норатропин, атропин-N-оксид, тропин, троповую кислоту, гиосцин, скополамин, тропикамид, циклопентолат, пирензепин, гоматропин или их комбинацию. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления антагонист мускарина представляет собой атропин или его фармацевтически приемлемую соль. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления антагонист мускарина представляет собой атропина сульфат.

[0207] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления композиции, описанные в данном документе, имеют концентрацию офтальмологического лекарственного средства, составляющую от около 0,001% до около 0,015%, от около 0,005% до около 0,015% или от около 0,010% до около 0,015% офтальмологического лекарственного средства или его фармацевтически приемлемого пролекарства или соли по массе композиции. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления офтальмологическое лекарственное средство представляет собой антагонист мускарина. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления антагонист мускарина содержит атропин, атропина сульфат, норатропин, атропин-N-оксид, тропин, троповую кислоту, гиосцин, скополамин, тропикамид, циклопентолат, пирензепин, гоматропин или их комбинацию. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления антагонист мускарина представляет собой атропин или его фармацевтически приемлемую соль. В соответствии с

некоторыми вариантами осуществления антагонист мускарина представляет собой атропина сульфат.

[0208] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления композиции, описанные в данном документе, имеют концентрацию офтальмологического лекарственного средства, составляющую от около 0,001% до около 0,010%, от около 0,005% до около 0,010% или от около 0,008% до около 0,010% офтальмологического лекарственного средства или его фармацевтически приемлемого пролекарства или соли по массе композиции. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления офтальмологическое лекарственное средство представляет собой антагонист мускарина. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления антагонист мускарина содержит атропин, атропина сульфат, норатропин, атропин-N-оксид, тропин, троповую кислоту, гиосцин, скополамин, тропикамид, циклопентолат, пирензепин, гоматропин или их комбинацию. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления антагонист мускарина представляет собой атропин или его фармацевтически приемлемую соль. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления антагонист мускарина представляет собой атропина сульфат.

[0209] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления композиции, описанные в данном документе, имеют концентрацию офтальмологического лекарственного средства, составляющую около 0,001%, 0,005%, 0,010%, 0,015%, 0,020%, 0,025%, 0,030%, 0,035%, 0,040%, 0,045% или 0,050% офтальмологического лекарственного средства или его фармацевтически приемлемого пролекарства или соли по массе композиции. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления офтальмологическое лекарственное средство представляет собой антагонист мускарина. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления антагонист мускарина содержит атропин, атропина сульфат, норатропин, атропин-N-оксид, тропин, троповую кислоту, гиосцин, скополамин, тропикамид, циклопентолат, пирензепин, гоматропин или их комбинацию. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления антагонист мускарина представляет собой атропин или его фармацевтически приемлемую соль. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления антагонист мускарина представляет собой атропина сульфат.

[0210] Не вдаваясь в какую-либо конкретную теорию, в данном документе предполагается, что низкая концентрация офтальмологического лекарственного средства (например, антагониста мускарина, такого как атропин или атропина сульфат) в раскрытой офтальмологической композиции обеспечивает достаточные и устойчивые терапевтические благоприятные эффекты для индивидуума, нуждающегося в этом, при

этом снижая или исключая побочные эффекты в отношении глаз, в том числе болезненную реакцию на яркий свет вследствие расширения зрачков и нечеткость зрения вследствие потери аккомодации, которые ассоциированы с офтальмологическими составами, содержащими более высокие концентрации офтальмологического лекарственного средства (например, антагониста мускарина, такого как атропин или атропина сульфат).

[0211] Офтальмологические средства

[0212] В соответствии с определенными вариантами осуществления в данном документе раскрыты фармацевтические композиции, содержащие одно или более офтальмологических средств, составленных в присутствии дейтерированной воды. В контексте данного документа дейтерированная вода относится к D₂O, DHO, тяжелой воде и/или оксиду дейтерия. В некоторых случаях одно или более офтальмологических средств не представляют собой антагонист мускарина, описанный выше. В некоторых случаях офтальмологические композиции, составлены в виде водного раствора, геля или в виде мази.

[0213] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления офтальмологические средства, применяемые в офтальмологических композициях, являются чувствительными к разложению посредством гидролиза. В соответствии с одним вариантом осуществления офтальмологические средства, применяемые в офтальмологических композициях, являются чувствительными к разложению посредством катализируемого основанием гидролиза.

[0214] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления, офтальмологические средства включают в себя антиангиогенные офтальмологические средства, мидриатические средства, антимидриатические средства, офтальмологические анестетики, офтальмологические противомикробные средства, офтальмологические противовоспалительные средства, офтальмологические антигистаминные средства и противозастойные средства, офтальмологические диагностические средства, офтальмологические противоглаукомные средства, офтальмологические смазывающие средства и орошающие средства, офтальмологические стероиды, офтальмологические стероиды с противомикробными средствами или офтальмологические хирургические средства.

[0215] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления офтальмологическая композиция, составленная в присутствии дейтерированной воды, включают в себя антиангиогенные офтальмологические средства, мидриатические средства, антимидриатические средства, офтальмологические анестетики, офтальмологические противомикробные средства, офтальмологические противовоспалительные средства,

офтальмологические антигистаминные средства и противозастойные средства, офтальмологические диагностические средства, офтальмологические противоглаукомные средства, офтальмологические смазывающие средства и орошающие средства, офтальмологические стероиды, офтальмологические стероиды с противомикробными средствами, офтальмологические хирургические средства или их комбинации.

[0216] Антиангиогенные офтальмологические средства представляют собой антагонисты фактора роста сосудистого эндотелия (VEGF), которые предотвращают образование новых кровеносных сосудов под действием процесса, называемого неоваскуляризацией. В некоторых случаях антиангиогенные офтальмологические средства применяют для ингибирования неоваскуляризации при возрастной макулярной дегенерации. В некоторых случаях антиангиогенные офтальмологические средства применяют для лечения диабетического макулярного отека, диабетической ретинопатии или макулярного отека. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления макулярный отек представляет собой набухание или утолщение желтого пятна глаза или области глаза, отвечающей за центральное зрение. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления диабетическая ретинопатия относится к повреждениям кровеносных сосудов в сетчатке. Иллюстративные антиангиогенные офтальмологические средства включают в себя, без ограничения, афлиберцепт (также известный как ловушка VEGF (VEGF Trap) (например, Eylea), ранибизумаб (например, Lucentis) или пегаптаниб (например, Macugen).

[0217] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления офтальмологическая композиция, составленная в присутствии дейтерированной воды, включает в себя антиангиогенные офтальмологические средства, такие как, например, афлиберцепт (также известный как ловушка VEGF), ранибизумаб или пегаптаниб. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления офтальмологическая композиция, составленная в присутствии дейтерированной воды, включает в себя афлиберцепт (также известный как ловушка VEGF), ранибизумаб, пегаптаниб или их комбинации.

[0218] Мидриатические средства представляют собой средства, которые расширяют зрачок глаза. В некоторых случаях мидриатики применяют для лечения сухости, покраснения глаз или зуда в глазах, увеита, отравления фосфорорганическими веществами или воспалительных заболеваний глаз, таких как воспаление радужной оболочки глаза и воспаление ресничного тела глаза. Иллюстративные мидриатические средства включают в себя, без ограничения, циклопентолат (например, Cyclogyl, Ak-Pentolate, Cylate, Ocu-Pentolate или Pentolair), фенилэфрин (например, AK-Dilate, AK-Nefrin, Altafrin, Isopto Frin, Mydfrin, Neo-synephrine офтальмологический, Neofrin, Ocu-Phrin, Prefrin или Refresh Redness Relief), гоматропин (например, Homatropaire, Isopto гоматропин), скополамин

(например, Isopto гиосцин), циклопентолат/фенилэфрин (например, Cyclomydril), фенилэфрин/скополамин (например, Murocoll 2), тропикамид (например, Mydral, Ocu-Tropic или Tropicacyl), кеторолак/фенилэфрин (например, Omidria) или гидроксиамфетамин/тропикамид (например, Paremyd).

[0219] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления офтальмологическая композиция, составленная в присутствии дейтерированной воды, включает в себя мидриатические средства, такие как, например, циклопентолат, фенилэфрин, гоматропин, скополамин, циклопентолат/фенилэфрин, фенилэфрин/скополамин, тропикамид, кеторолак/фенилэфрин или гидроксиамфетамин/тропикамид. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления офтальмологическая композиция, составленная в присутствии дейтерированной воды, включает в себя циклопентолат, фенилэфрин, гоматропин, скополамин, циклопентолат/фенилэфрин, фенилэфрин/скополамин, тропикамид, кеторолак/фенилэфрин, гидроксиамфетамин/тропикамид или их комбинации. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления офтальмологическая композиция, составленная в присутствии дейтерированной воды, не включает в себя атропин, атропина сульфат, норатропин, атропин-N-оксид, тропин, троповую кислоту или атропина метонитрат. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления офтальмологическая композиция, составленная в присутствии дейтерированной воды, не включает в себя атропин. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления офтальмологическая композиция, составленная в присутствии дейтерированной воды, не включает в себя атропина сульфат.

[0220] Антимидриатические средства представляют собой средства, которые уменьшают размер зрачка. Иллюстративные антимидриатические средства включают в себя, без ограничения, цистеамин (например, Cystaran), окриплазмин (например, Jetrea), митомицин (например, Mitosol) или дапипразол (например, Rev-Eyes).

[0221] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления офтальмологическая композиция, составленная в присутствии дейтерированной воды, включает в себя антимидриатические средства, такие как, например, цистеамин, окриплазмин, митомицин или дапипразол. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления офтальмологическая композиция, составленная в присутствии дейтерированной воды, включает в себя цистеамин, окриплазмин, митомицин, дапипразол или их комбинации.

[0222] Офтальмологические анестетики представляют собой местные анестетики, которые блокируют болевые сигналы в нервных окончаниях в глазах. Иллюстративные офтальмологические анестетики включают в себя, без ограничения, лидокаин (например, Akten), пропаркаин (например, Alcaine, Ocu-Caine, Ophthetac или Paracaine), тетракаин

(например, Altacaine, Opticaine или TetraVisc) или беноксинат (или оксибупрокаин) (например, Novesine, Novesin).

[0223] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления офтальмологическая композиция, составленная в присутствии дейтерированной воды, включает в себя офтальмологические анестетики, такие как, например, лидокаин, пропаракаин, тетракаин или беноксинат. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления офтальмологическая композиция, составленная в присутствии дейтерированной воды, включает в себя лидокаин, пропаракаин, тетракаин, беноксинат или их комбинации.

[0224] Офтальмологические противоиnфекционные средства представляют собой офтальмологические составы, которые содержат антибиотики и/или противовирусные средства. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления офтальмологические противоиnфекционные средства применяют для лечения блефарита, блефароконъюнктивита, цитомегаловирусного (ЦМВ) ретинита, конъюнктивита, язвы роговицы, сухости или покраснения глаз, дендритного кератита, вызванного вирусом простого герпеса, герпетического кератита, ячменя, кератита, кератоконъюнктивита, конъюнктивита новорожденных или трахомы, или их применяют во время хирургической операции. Иллюстративные противоиnфекционные средства включают в себя, без ограничения, азитромицин (например, Azasite), бацитрацин (например, АК-Tracin, Осу-Tracin), безифлоксацин (например, Besivance), борную кислоту (например, Collyrium Fresh), хлорамфеникол (например, АК-Chlor, Chloromycetin офтальмологический, Chloroptic, Осу-Chlor), ципрофлоксацин (например, Ciloxan), эритромицин (например, Eyemycin, Ilotycin, Roymicin), ганцикловир (например, Vitrasert, Zirgan), гатифлоксацин (например, Zymar, Zymaxid), гентамицин (например, Garamycin офтальмологический, Genoptic, Gentacidin, Gentak, Gentasol, Осу-Mycin), идоксуридин (например, Herplex), левофлоксацин (например, Iquix, Quixin), моксифлоксацин (например, Vigamox, Мохежа), натамицин (например, Natacyn), норфлоксацин (например, Chibroxin), офлоксацин (например, Ocuflux), бацитрацин/полимиксин b (например, Polysporin офтальмологический, АК-Poly-Bac, Polycin-B, Polytracin офтальмологический), тобрамицин (например, Tobrex, АК-Tob, Tomycine), полимиксин b/триметоприм (например, Polytrim), повидон-йод (например, офтальмологический раствор Betadine), трифлуридин (например, Viroptic), грамицидин/неомицин/полимиксин b (например, АК-Spore, мазь АК-Spore, офтальмологический раствор Neocidin), сульфациетамид натрия (например, АК-Sulf, Bleph-10, Cetamide, Isopto Cetamide), сульфизоксазол (например, Gantrisin офтальмологический), бацитрацин/неомицин/полимиксин b (например, Neocidin, Neocin, Осу-Spore-B, Ocutricin), окситетрациклин/полимиксин b (например, Terak, тетраамицин с сульфатом полимиксина b),

фенилэфрин/сульфацетамид натрия (например, Vasosulf) или видарабин (например, Vira-A).

[0225] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления офтальмологическая композиция, составленная в присутствии дейтерированной воды, включает в себя офтальмологические противомикробные средства, такие как, например, азитромицин, бацитрацин, безифлоксацин, борная кислота, хлорамфеникол, ципрофлоксацин, эритромицин, ганцикловир, гатифлоксацин, гентамицин, идоксуридин, левофлоксацин, моксифлоксацин, натамицин, норфлоксацин, офлоксацин, бацитрацин/полимиксин b, тобрамицин, полимиксин b/триметоприм, повидон-йод, трифлуридин, грамицидин/неомицин/полимиксин b, сульфацетамид натрия, сульфизоксазол, бацитрацин/неомицин/полимиксин b, окситетрациклин/полимиксин b, фенилэфрин/сульфацетамид натрия или видарабин. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления офтальмологическая композиция, составленная в присутствии дейтерированной воды, включает в себя азитромицин, бацитрацин, безифлоксацин, борную кислоту, хлорамфеникол, ципрофлоксацин, эритромицин, ганцикловир, гатифлоксацин, гентамицин, идоксуридин, левофлоксацин, моксифлоксацин, натамицин, норфлоксацин, офлоксацин, бацитрацин/полимиксин b, тобрамицин, полимиксин b/триметоприм, повидон-йод, трифлуридин, грамицидин/неомицин/полимиксин b, сульфацетамид натрия, сульфизоксазол, бацитрацин/неомицин/полимиксин b, окситетрациклин/полимиксин b, фенилэфрин/сульфацетамид натрия, видарабин или их комбинации.

[0226] Офтальмологические противовоспалительные средства представляют собой средства, которые уменьшают боль и/или воспаление в глазу. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления офтальмологические противовоспалительные средства применяют для лечения конъюнктивита, язвы роговицы, кератоконъюнктивита, сухого кератоконъюнктивита, повышенного внутриглазного давления после операции, воспаления глаза после операции или сезонного аллергического конъюнктивита. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления офтальмологические противовоспалительные средства применяют для ингибирования интраоперационного миоза. В некоторых случаях офтальмологические противовоспалительные средства применяют во время операций при рефракционной хирургии роговицы. Иллюстративные офтальмологические противовоспалительные средства включают в себя, без ограничения, бромфенак (например, Bromday, Xibrom), непафенак (например, Nevanac), кеторолак (например, Acular, Acular LS, Acular PF, Acuvail), циклопорин (например, Restasis), флупрофен (например, Ocufen), супрофен (например, Profenal) или диклофенак (например, Voltaren офтальмологический).

[0227] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления офтальмологическая композиция, составленная в присутствии дейтерированной воды, включает в себя офтальмологические противовоспалительные средства, такие как, например, бромфенак, непафенак, кеторолак, циклоспорин, флубипрофен, супрофен или диклофенак. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления офтальмологическая композиция, составленная в присутствии дейтерированной воды, включает в себя бромфенак, непафенак, кеторолак, циклоспорин, флубипрофен, супрофен, диклофенак или их комбинации.

[0228] Офтальмологические антигистаминные средства представляют собой антигистаминные средства, которые блокируют гистаминовые рецепторы, которые вызывают, например, слезотечение из глаз, покраснение глаз, зуд в глазах и т.п. Офтальмологические противозастойные средства представляют собой симпатомиметические средства, которые ослабляют красноту в глазу. Иллюстративные офтальмологические антигистаминные средства и противозастойные средства включают в себя, без ограничения, алкафтадин (например, Lastacraft), азеластин (например, Optivar), бепотастин (например, Bepreve), кромолин (например, Opticrom, Crolom), эмедастин (например, Emadine), эпинастин (например, Elestat), кетотифен (например, Alaway, Zaditor, Claritin Eye, капли от зуда в глазах Zyrtec), левокабастин (например, Livostin), лодоксамид (например, Alomide), недокромил (например, Alocril), нафазолин (например, АК-Con, Albalon, All Clear, глазные капли Allerest, Allersol, Clear Eyes, Ocu-Zoline, VasoClear, Vasocon), нафазолин/фенирамин (например, Visine-A, Opcon-A, Eye Allergy Relief), нафазолин/сульфат цинка (например, Clear Eyes ACR, VasoClear A), олопатадин (например, Patanol, Pataday, Pazeo), оксиметазолин (например, OcuClear), пемироласт (например, Alamast), фенилэфрин (например, АК-Dilate, АК-Nefrin, Altafrin, Isopto Frin, Mydfrin, Neofrin, Ocu-Phrin, Prefrin, Refresh redness Relief), фенилэфрин/сульфат цинка (например, Zincfrin), тетрагидрозолин (например, Visine original, Altazine, Geneyes, Opti-Clear, Optigene 3) или тетрагидрозолин/сульфат цинка (например, Visine totality multi-symptom relief).

[0229] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления офтальмологическая композиция, составленная в присутствии дейтерированной воды, включает в себя офтальмологические антигистаминные средства и противозастойные средства, такие как, например, алкафтадин, азеластин, бепотастин, кромолин, эмедастин, эпинастин, кетотифен, левокабастин, лодоксамид, недокромил, нафазолин, нафазолин/фенирамин, нафазолин/сульфат цинка, олопатадин, оксиметазолин, пемироласт, фенилэфрин, фенилэфрин/сульфат цинка, тетрагидрозолин или тетрагидрозолин/сульфат цинка. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления офтальмологическая композиция,

составленная в присутствии дейтерированной воды, включает в себя алкафтадин, азеластин, бепотастин, кромолин, эмедастин, эпинастин, кетотифен, левокабастин, лодоксамид, недокромил, нафазолин, нафазолин/фенирамин, нафазолин/сульфат цинка, олопатадин, оксиметазолин, пемироласт, фенилэфрин, фенилэфрин/сульфат цинка, тетрагидрозолин, тетрагидрозолин/сульфат цинка или их комбинации.

[0230] Офтальмологические диагностические средства представляют собой флуоресцентные молекулы, применяемые для диагностической флуоресцентной ангиографии или ангиоскопии сосудистой сети сетчатки и радужной оболочки глаза. Иллюстративные офтальмологические диагностические средства включают в себя, без ограничения, флуоресцеин (например, AK-Fluor, BioGlo, Ful-Glo), флуоресцеин/пропаракаин (например, Flucaine, Fluoracaine), беноксинат/флуоресцеин (например, Flurox), индоцианин зеленый (например, IC-Green) или трипановый синий (например, MembraneBlue, VisinBlue).

[0231] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления офтальмологическая композиция, составленная в присутствии дейтерированной воды, включает в себя офтальмологические диагностические средства, такие как, например, флуоресцеин, флуоресцеин/пропаракаин, беноксинат/флуоресцеин, индоцианин зеленый или трипановый синий. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления офтальмологическая композиция, составленная в присутствии дейтерированной воды, включает в себя флуоресцеин, флуоресцеин/пропаракаин, беноксинат/флуоресцеин, индоцианин зеленый, трипановый синий или их комбинации.

[0232] Офтальмологические противоглаукомные средства представляют собой средства, которые снижают внутриглазное давление при глаукоме. В некоторых случаях офтальмологические противоглаукомные средства также применяют для лечения внутриглазной гипертензии, повышенного внутриглазного давления после операции или получения миоза. Иллюстративные офтальмологические противоглаукомные средства включают в себя, без ограничения, ацетилхолин (например, Miochol-E), апраклонидин (например, Iopidine), бетаксолол (например, Betoptic, Betoptic S), биматопрост (например, Lumigan), бримонидин (например, Alphagan, Alphagan P), бринзоламид (например, Azopt), бримонидин/бринзоламид (например, Simbrinza), карбахол (например, Carbastat, Carboptic, Isopto Carbachol, Miostat), картеолол (например, Ocupress), демекария бромид (например, Humorsol Ocumeter), дипивефрин (например, Propine), дорзоламид (например, Trusopt), дорзоламид/тимолол (например, Cosopt, Cosopt PF, Combigan), эхотиофата йодид (например, фосфолина йодид), эпинефрин (например, Epifrin, Epinal, Eppy/N, Glaucon), эпинефрин/пилокарпин (например, E-Pilo-1, Epilo-2, P1E1, P2E1, P3E1, P4E1, P6E1),

латанопрост (например, Xalatan), левобунолол (например, АК-Beta, Betagan), левобетаксолол (например, Betaxon), метипранолол (например, OptiPranolol), физостигмин (например, Eserine sulfate офтальмологический), пилокарпин (например, Isopto Carpine, Ocu-Carpine, Pilopine HS, Pilostat), тафлупрост (например, Zioptan), тимолол (например, Betimol, Timoptic Ocudose, Istalol, Timoptic, Timoptic-XE), травопрост (например, Travatan, Travatan Z, Izba) или унопростон (например, Rescula).

[0233] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления офтальмологическая композиция, составленная в присутствии дейтерированной воды, включает в себя офтальмологические противоглаукомные средства, такие как, например, ацетилхолин, апраклонидин, бетаксолол, биматопрост, бримонидин, бринзоламид, бримонидин/бринзоламид, карбахол, картеолол, декекария бромид, дипивефрин, дорзоламид, дорзоламид/тимолол, эхотиофата йодид, эпинефрин, эпинефрин/пилокарпин, латанопрост, левобутанол, левобетаксолол, метипранолол, физостигмин, пилокарпин, тафлупрост, тимолол, травопрост или унопростон. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления офтальмологическая композиция, составленная в присутствии дейтерированной воды, включает в себя ацетилхолин, апраклонидин, бетаксолол, биматопрост, бримонидин, бринзоламид, бримонидин/бринзоламид, карбахол, картеолол, декекария бромид, дипивефрин, дорзоламид, дорзоламид/тимолол, эхотиофата йодид, эпинефрин, эпинефрин/пилокарпин, латанопрост, левобутанол, левобетаксолол, метипранолол, физостигмин, пилокарпин, тафлупрост, тимолол, травопрост, унопростон или их комбинации.

[0234] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления офтальмологические смазывающие средства и орошающие средства применяют для лечения сухих и/или раздраженных глаз. Иллюстративные офтальмологические смазывающие средства и орошающие средства включают в себя, без ограничения, искусственную слезу от Hypotears, System Balance, FreshKote, GenTeal, TheraTears, Lacrisert, Tears Again, Lacri-Lube S.O.P, Systane, Oasis Tears, Artificial Tears, Celluvisc, Clear Eyes CLR, Comfort Tears, Dry Eye Relief, Isopto Tears, Liquitears, Lubricant Eye drops, Lubrifresh PM, Moisture Drops, Murocel, Opti-Free Rewetting Drops, Optive, Puralube Tears, Refresh, Soothe, Sterilube, Tears Naturale, Tears Renew, Ultra Fresh или Visine Tears. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления препараты искусственной слезы включают в себя карбоксиметилцеллюлозу, поливиниловый спирт, гидроксипропилметилцеллюлозу, гидроксипропилцеллюлозу и гиалуроновую кислоту.

[0235] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления офтальмологическая композиция, составленная в присутствии дейтерированной воды, включает в себя

офтальмологические смазывающие средства и орошающие средства, такие как, например, искусственная слеза. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления офтальмологическая композиция, составленная в присутствии дейтерированной воды, включает в себя искусственную слезу.

[0236] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления офтальмологические стероиды применяют для лечения конъюнктивита, воспаления ресничного тела глаза, диабетического макулярного отека, сухости/покраснения/зуда глаз, гипотрихоза ресниц, воспаления радужной оболочки глаза, кератит, макулярного отека, воспаления глаза после операции, розовых угрей, сезонного аллергического конъюнктивита, восприимчивых к стероидам воспалительных состояний, височного артериита, увеита или витрэктомии. Иллюстративные офтальмологические стероиды включают в себя, без ограничения, дексаметазон (например, Ozurdex, AK-Dex, Decadron Ocumeter, Dexasol, Maxidex, Ocu-Dex), дифлупреднат (например, Durezol), флуоцинолон (например, Retisert, Iluvien), флуорометолон (например, FML Forte Liquifilm, Flarex, Fluor-Op, FML, FML S.O.P.), лотепреднол (например, Alrex, Lotemax), медризон (например, HMS), преднизолон (например, AK-Pred, Econopred, Econopred Plus, Inflamase Forte, Inflamase Mild, Omnipred, Pred Forte, Prednisol), римексолон (например, Vexol) или триамцинолон (например, Triesence, Trivaris).

[0237] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления офтальмологическая композиция, составленная в присутствии дейтерированной воды, включает в себя офтальмологические стероиды, такие как, например, дексаметазон, дифлупреднат, флуоцинолон, флуорометолон, лотепреднол, медризон, преднизолон, римексолон или триамцинолон. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления офтальмологическая композиция, составленная в присутствии дейтерированной воды, включает в себя дексаметазон, дифлупреднат, флуоцинолон, флуорометолон, лотепреднол, медризон, преднизолон, римексолон, триамцинолон или их комбинации.

[0238] Иллюстративные офтальмологические стероиды с противомикробными средствами включают в себя, без ограничения, флуорометолон/сульфацетамид натрия (например, FML-S Liquifilm), дексаметазон/неомицин (например, Neo-Decadron, AK-Neo-Dex, Neo-Decadron Ocumeter, Neo-Dex, Neo-Dexair), дексаметазон/тобрамицин (например, TobraDex, Tobradex ST), дексаметазон/неомицин/полимиксин b (например, Neo-Poly-Dex, Maxitrol, AK-Trol, Dexacidin, Dexacine, Dexasporin, Methadex, Ocu-Trol), лотепреднол/тобрамицин (например, Zylet), преднизолон/сульфацетамид натрия (например, Blephamide, Blephamide S.O.P., AK-Cide, Cetapred, Isopto Cetapred, Metimyd, Ocu-Lone C, Vasocidin), бацитрацин/гидрокортизон/неомицин/полимиксин b (например,

офтальмологическую мазь Cortisporin, глазную мазь Cortomycin, Neo-Poly-Bac, Neotricin НС, офтальмологическую мазь Triple Antibiotic НС), гидрокортизон/неомицин/полимиксин b (например, офтальмологическую суспензию Cortisporin, суспензию Cortomycin), хлорамфеникол/гидрокортизон/полимиксин b (например, Ophthocort), неомицин/полимиксин b/преднизолон (например, Poly Pred) или гентамицин/преднизолон (например, Pred-G, Pred-G S.O.P.).

[0239] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления офтальмологическая композиция, составленная в присутствии дейтерированной воды, включает в себя офтальмологические стероиды с противомикробными средствами, такие как, например, флуорометолон/сульфацетамид натрия, дексаметазон/неомицин, дексаметазон/тобрамицин, дексаметазон/неомицин/полимиксин b, лотепреднол/тобрамицин, преднизолон/сульфацетамид натрия, бацитрацин/гидрокортизон/неомицин/полимиксин b, гидрокортизон/неомицин/полимиксин b, хлорамфеникол/гидрокортизон/полимиксин b, неомицин/полимиксин b/преднизолон или гентамицин/преднизолон. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления офтальмологическая композиция, составленная в присутствии дейтерированной воды, включает в себя флуорометолон/сульфацетамид натрия, дексаметазон/неомицин, дексаметазон/тобрамицин, дексаметазон/неомицин/полимиксин b, лотепреднол/тобрамицин, преднизолон/сульфацетамид натрия, бацитрацин/гидрокортизон/неомицин/полимиксин b, гидрокортизон/неомицин/полимиксин b, хлорамфеникол/гидрокортизон/полимиксин b, неомицин/полимиксин b/преднизолон, гентамицин/преднизолон или их комбинации.

[0240] Иллюстративные офтальмологические хирургические средства включают в себя, без ограничения, кеторолак/фенилэфрин (например, Omidria).

[0241] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления офтальмологическая композиция, составленная в присутствии дейтерированной воды, включает в себя хирургические средства, такие как, например, кеторолак/фенилэфрин. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления офтальмологическая композиция, составленная в присутствии дейтерированной воды, включает в себя кеторолак/фенилэфрин.

[0242] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления офтальмологическая композиция, составленная в присутствии дейтерированной воды, включает в себя дифенгидрамин, дименгидринат, дицикломин, флавоксат, оксибутирин, тиотропий, гиосцин, скополамин (L-гиосцин), гидроксизин, ипратропий, пирензепин, солифенацин, дарифенацин, бензатропин, мебеверин, проциклидин, аклидиния бромид, тригексифенидил/бензгексол, толтеродин или их комбинацию.

[0243] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления офтальмологическая композиция, составленная в присутствии дейтерированной воды, включает в себя афлиберцепт (также известный как ловушка VEGF), ранибизумаб, пегаптаниб, циклопентолат, фенилэфрин, гоматропин, скополамин, циклопентолат/фенилэфрин, фенилэфрин/скополамин, тропикамид, кеторолак/фенилэфрин, гидроксиамфетамин/тропикамид, цистеамин, окриплазмин, митомицин, дапипразол, лидокаин, пропаракаин, тетракаин, беноксинат, азитромицин, бацитрацин, безифлоксацин, борную кислоту, хлорамфеникол, ципрофлоксацин, эритромицин, ганцикловир, гатифлоксацин, гентамицин, идоксуридин, левофлоксацин, моксифлоксацин, натамицин, норфлоксацин, офлоксацин, бацитрацин/полимиксин b, тобрамицин, полимиксин b/триметоприм, повидон-йод, трифлуридин, грамицидин/неомицин/полимиксин b, сульфацил натрия, сульфизоксазол, бацитрацин/неомицин/полимиксин b, окситетрациклин/полимиксин b, фенилэфрин/сульфацил натрия, видарабин, бромфенак, непафенак, кеторолак, циклоспорин, флубипрофен, супрофен, диклофенак, алкафтадин, азеластин, бепотастин, кромолин, эмедастин, эпинастин, кетотифен, левокабастин, лодоксамид, недокромил, нафазолин, нафазолин/фенирамин, нафазолин/сульфат цинка, олопатадин, оксиметазолин, пемиропласт, фенилэфрин, фенилэфрин/сульфат цинка, тетрагидрозолин, тетрагидрозолин/сульфат цинка, флуоресцеин, флуоресцеин/пропаракаин, беноксинат/флуоресцеин, индоцианин зеленый, трипановый синий, ацетилхолин, апраклонидин, бетаксолол, биматопрост, бримонидин, бринзоламид, бримонидин/бринзоламид, карбахол, картеолол, демекария бромид, дипивефрин, дорзоламид, дорзоламид/тимолол, эхотиофата йодид, эпинефрин, эпинефрин/пилокарпин, латанопрост, левобунолол, левобетаксолол, метипранолол, физостигмин, пилокарпин, тафлупрост, тимолол, травопрост, унопростон, искусственную слезу, дексаметазон, дифлупреднат, флуоцинолон, флуорометолон, лотепреднол, медризон, преднизолон, римексолол, триамцинолон, флуорометолон/сульфацил натрия, дексаметазон/неомицин, дексаметазон/тобрамицин, дексаметазон/неомицин/полимиксин b, лотепреднол/тобрамицин, преднизолон/сульфацил натрия, бацитрацин/гидрокортизон/неомицин/полимиксин b, гидрокортизон/неомицин/полимиксин b, хлорамфеникол/гидрокортизон/полимиксин b, неомицин/полимиксин b/преднизолон, гентамицин/преднизолон, кеторолак/фенилэфрин, дифенгидрамин, дименгидринат, дицикломин, флавоксат, оксибутирин, тиотропий, гиосцин, скополамин (L-гиосцин), гидроксизин, ипратропий, пирензепин, солифенацин, дарифенацин, бензатропин, мебеверин, проциклидин, аклидиния бромид, тригексифенидил/бензгексол, толтеродин или их комбинации.

[0244] Офтальмологическая композиция, содержащая одно или более офтальмологических средств

[0245] В данном документе представлена офтальмологическая композиция, содержащая одно или более офтальмологических средств для лечения офтальмологического нарушения или состояния, при этом офтальмологическая композиция составлена с дейтерированной водой. В соответствии с некоторыми аспектами офтальмологическая композиция является стабильной при разных температурах, при разной относительной влажности и имеет активность, составляющую по меньшей мере 80% относительно офтальмологического средства. В соответствии с дополнительными аспектами офтальмологическая композиция имеет пониженную буферную емкость. В таких случаях пониженная буферная емкость офтальмологической композиции при введении в глаз позволяет офтальмологической композиции достигать физиологического pH с большей скоростью по сравнению с эквивалентным офтальмологическим составом или раствором, составленным в H₂O.

[0246] В соответствии с некоторыми аспектами в данном документе описана офтальмологическая композиция, которая не имеет колебания от дозы к дозе. В соответствии с некоторыми аспектами в данном документе описана офтальмологическая композиция, которая является стабильной при разных температурах, при разной относительной влажности и имеет активность, составляющую по меньшей мере 80% относительно офтальмологического средства.

[0247] В соответствии с другими аспектами в данном документе описано составление офтальмологической композиции в виде офтальмологического геля или офтальмологической мази. Например, какой-либо офтальмологический гель или офтальмологическая мазь, описанные в данном документе, обеспечивают возможность желаемого единообразия от дозы к дозе, повышенной стабильности, уменьшенного или ограниченного системного воздействия или их комбинации.

[0248] Композиция или состав офтальмологического раствора

[0249] В соответствии с определенными вариантами осуществления в данном документе раскрыта офтальмологическая композиция, содержащая офтальмологическое средство, составленная в виде водного раствора. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления офтальмологическая композиция содержит офтальмологическое средство и дейтерированную воду. В некоторых случаях офтальмологическое средство не представляет собой антагонист мускарина. В контексте данного документа дейтерированная вода относится к D₂O, DHO, тяжелой воде и/или оксиду дейтерия.

[0250] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления композиция содержит по меньшей мере около 80% офтальмологического средства в течение длительного периода

[illegible]

[0252] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления длительный период времени составляет по меньшей мере 1 неделю. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления длительный период времени составляет по меньшей мере 2 недели. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления длительный период времени составляет по меньшей мере 3 недели. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления длительный период времени составляет по меньшей мере 1 месяц. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления длительный период времени составляет по меньшей мере 2 месяца. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления длительный период времени составляет по меньшей мере 3 месяца. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления длительный период времени составляет по меньшей мере 4 месяца. В соответствии с некоторыми вариантами

[0254] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления относительная влажность при условиях хранения составляет от около 50% до около 80% или от около 60% до около

75%. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления относительная влажность при условиях хранения составляет около 60%. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления относительная влажность при условиях хранения составляет около 75%.

[illegible]

[0256] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления композиция содержит от менее чем 5% H₂O до менее чем 0,1% H₂O. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления композиция содержит менее чем 5% H₂O. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления композиция содержит менее чем 4,5% H₂O. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления композиция содержит менее чем 4% H₂O. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления композиция содержит менее чем 3,5% H₂O. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления композиция содержит менее чем 3% H₂O. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления композиция содержит менее чем 2,5% H₂O. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления композиция содержит менее чем 2% H₂O. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления композиция содержит менее чем 1,5% H₂O. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления композиция содержит менее чем 1% H₂O. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления композиция содержит менее чем 0,5% H₂O. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления композиция содержит менее чем

[illegible]

[illegible]

[0258] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления композиция, содержащая дейтерированную воду, имеет более низкую буферную емкость, чем эквивалентная композиция, содержащая H_2O . Как описано в других местах в данном документе, в соответствии с некоторыми вариантами осуществления пониженная буферная емкость позволяет композиции, содержащей дейтерированную воду, нормализовать pH до физиологического уровня с большей скоростью, чем в случае композиции, содержащей H_2O . В соответствии с некоторыми вариантами осуществления пониженная буферная емкость позволяет композиции индуцировать меньший слезный рефлекс, нежели эквивалентная композиция, содержащая H_2O .

[0259] В некоторых случаях композиция, содержащая дейтерированную воду, стабилизирует офтальмологическое средство. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления это обусловлено более низкой концентрацией реакционноспособных частиц (например, $-\text{OD}$) в водной системе на основе D_2O по сравнению с концентрацией реакционноспособных частиц (например, $-\text{OH}$) в эквивалентной водной системе на основе H_2O . В некоторых случаях основной катализ приводит к присутствию продукта разложения офтальмологического средства. В некоторых случаях при более низкой концентрации реакционноспособных частиц, которые вызывают образование продукта разложения, офтальмологический раствор является более стабильным в водной системе на основе D_2O по сравнению с эквивалентной водной системой на основе H_2O . В соответствии с некоторыми вариантами осуществления офтальмологическая композиция, составленная с дейтерированной водой, обеспечивает более стабильную офтальмологическую композицию по сравнению с офтальмологической композицией, составленной с H_2O .

[0260] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления композиция содержит менее чем 20% основного продукта разложения, исходя из концентрации офтальмологического средства после длительного периода времени при условиях хранения. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления композиция содержит менее чем 15% основного продукта разложения, исходя из концентрации офтальмологического средства после длительного периода времени при условиях хранения. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления композиция содержит менее чем 10% основного продукта разложения, исходя из концентрации офтальмологического средства после длительного периода времени при условиях хранения. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления композиция содержит менее чем 5% основного продукта разложения, исходя из концентрации офтальмологического средства после длительного периода времени при условиях хранения. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления композиция содержит

менее чем 2,5% основного продукта разложения, исходя из концентрации офтальмологического средства после длительного периода времени при условиях хранения. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления композиция содержит менее чем 2,0% основного продукта разложения, исходя из концентрации офтальмологического средства после длительного периода времени при условиях хранения. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления композиция содержит менее чем 1,5% основного продукта разложения, исходя из концентрации офтальмологического средства после длительного периода времени при условиях хранения. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления композиция содержит менее чем 1,0% основного продукта разложения, исходя из концентрации офтальмологического средства после длительного периода времени при условиях хранения. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления композиция содержит менее чем 0,5% основного продукта разложения, исходя из концентрации офтальмологического средства после длительного периода времени при условиях хранения. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления композиция содержит менее чем 0,4% основного продукта разложения, исходя из концентрации офтальмологического средства после длительного периода времени при условиях хранения. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления композиция содержит менее чем 0,3% основного продукта разложения, исходя из концентрации офтальмологического средства после длительного периода времени при условиях хранения. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления композиция содержит менее чем 0,2% основного продукта разложения, исходя из концентрации офтальмологического средства после длительного периода времени при условиях хранения. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления композиция содержит менее чем 0,1% основного продукта разложения, исходя из концентрации офтальмологического средства после длительного периода времени при условиях хранения.

[0261] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления композиция не продлевает время жизни синглетного кислорода при облучении ультрафиолетовым (УФ) излучением. В некоторых случаях одно или более из офтальмологических средств, описанных в данном документе, не продлевают время жизни синглетного кислорода при облучении УФ-излучением. В некоторых случаях одно или более офтальмологических средств, описанных в данном документе, представляют собой поглотитель радикалов, который гасит фотогенерируемые частицы синглетного кислорода в композиции. В некоторых случаях одно или более из офтальмологических средств, выбранных из: афлиберцепта,

ранибизумаба, пегаптаниба, циклопентолата, фенилэфрина, гоматропина, скополамина,
 циклопентолата/фенилэфрина, фенилэфрина/скополамина, тропикамида,
 кеторолака/фенилэфрина, гидроксиамфетамина/тропикамида, цистеамина, окриплазина,
 митомицина, дапипразола, лидокаина, пропаракаина, тетракаина, беноксината,
 азитромицина, бацитрацина, безифлоксацина, борной кислоты, хлорамфеникола,
 цiproфлорксацина, эритромицина, ганцикловира, гатифлоксацина, гентамицина,
 идоксуридина, левофлорксацина, моксифлорксацина, натамицина, норфлорксацина,
 офлорксацина, бацитрацина/полимиксина b, тобрамицина, полимиксина b/триметоприма,
 повидон-йода, трифлуридина, грамицидина/неомицина/полимиксина b, сульфацина
 натрия, сульфизоксазола, бацитрацина/неомицина/полимиксина b,
 окситетрациклина/полимиксина b, фенилэфрина/сульфацина натрия, видарабина,
 бромфенака, непафенака, кеторолака, циклоспорина, флуобипрофена, супрофена,
 диклофенака, алкафтадина, азеластина, бепотастина, кромолина, эмедастина, эпинастина,
 кетотифена, левокабастина, лодоксамида, недокромила, нафазолина,
 нафазолина/фенирамина, нафазолина/сульфата цинка, олопатадина, оксиметазолина,
 пемиропласта, фенилэфрина, фенилэфрина/сульфата цинка, тетрагидрозолина,
 тетрагидрозолина/сульфата цинка, флуоресцеина, флуоресцеина/пропаракаина,
 беноксината/флуоресцеина, индоцианина зеленого, трипанового синего, ацетилхолина,
 апраклоницина, бетаксолола, биматопроста, бримонидина, бринзоламида,
 бримонидина/бринзоламида, карбахола, картеолола, демекария бромида, дипивефрина,
 дорзоламида, дорзоламида/тимолола, эхотиофата йодида, эпинефрина,
 эпинефрина/пилокарпина, латанопроста, левобунолола, левобетаксолола, метипранолола,
 физостигмина, пилокарпина, тафлупроста, тимолола, травопроста, унопростона,
 искусственной слезы, дексаметазона, дифлупредната, флуоцинолона, флуорометолона,
 лотепреднола, медризона, преднизолона, римексолона, триамцинолона,
 флуорометолона/сульфацина натрия, дексаметазона/неомицина,
 дексаметазона/тобрамицина, дексаметазона/неомицина/полимиксина b,
 лотепреднола/тобрамицина, преднизолона/сульфацина натрия,
 бацитрацина/гидрокортизона/неомицина/полимиксина b,
 гидрокортизона/неомицина/полимиксина b,
 хлорамфеникола/гидрокортизона/полимиксина b, неомицина/полимиксина
 b/преднизолона, гентамицина/преднизолона, кеторолака/фенилэфрина, дифенгидрамина,
 дименгидрината, дицикломина, флавоксата, оксипутинина, тиотропия, гиосцина,
 скополамина (L-гиосцина), гидроксизина, ипратропия, пирензепина, солифенацина,
 дарифенацина, бензатропина, мебеверина, проциклидина, аклидиния бромида,

тригексифенидила/бензгексола и толтеролина, не продлевают время жизни синглетного кислорода после облучения УФ-излучением или гасят фотогенерируемые частицы синглетного кислорода в композиции. В некоторых случаях офтальмологическое средство представляет собой альфа-аминокарбоновую кислоту или альфа-гидрокси-карбоновую кислоту. В некоторых случаях офтальмологическое средство не представляет собой гидрохлорид бенактизина. В некоторых случаях офтальмологическая композиция не является насыщенной кислородом. В дополнительных случаях офтальмологическая композиция не содержит фотосенсибилизатора.

[0262] Концентрация офтальмологического средства

[0263] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления композиции, описанные в данном документе, имеют концентрацию офтальмологического средства, составляющую от около 0,001% до около 20%, от около 0,005% до около 10%, от около 0,010% до около 5%, от около 0,015% до около 1%, от около 0,020% до около 0,5%, от около 0,025% до около 0,1%, от около 0,030% до около 0,050%, от около 0,035% до около 0,050%, от около 0,040% до около 0,050% или от около 0,045% до около 0,050% офтальмологического средства или его фармацевтически приемлемого пролекарства или соли по массе композиции. В некоторых случаях пролекарство офтальмологического средства подвергается химическому превращению в офтальмологическое средство после введения офтальмологической композиции. В неограничивающем примере офтальмологическое пролекарство имеет химическую связь, расщепляемую одним или более ферментами в слезах. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления офтальмологическое средство представляет собой афлиберцепт (также известный как VEGF Trap), ранибизумаб, пегаптаниб, циклопентолат, фенилэфрин, гоматропин, скополамин, циклопентолат/фенилэфрин, фенилэфрин/скополамин, тропикамид, кеторолак/фенилэфрин, гидроксиамфетамин/тропикамид, цистеамин, окриплазмин, митомицин, дапипразол, лидокаин, пропаракаин, тетракаин, беноксинат, азитромицин, бацитрацин, безифлоксацин, борную кислоту, хлорамфеникол, ципрофлоксацин, эритромицин, ганцикловир, гатифлоксацин, гентамицин, идоксуридин, левофлоксацин, моксифлоксацин, натамицин, норфлоксацин, офлоксацин, бацитрацин/полимиксин b, тобрамицин, полимиксин b/триметоприм, повидон-йод, трифлуридин, грамицидин/неомицин/полимиксин b, сульфацетамид натрия, сульфизоксазол, бацитрацин/неомицин/полимиксин b, окситетрациклин/полимиксин b, фенилэфрин/сульфацетамид натрия, видарабин, бромфенак, непафенак, кеторолак, циклоспорин, флубипрофен, супрофен, диклофенак, алкафтадин, азеластин, бепотастин, кромолин, эмедастин, эпинастин, кетотифен, левокабастин, лодоксамид, недокромил,

нафазолин, нафазолин/фенирамин, нафазолин/сульфат цинка, олопатадин, оксиметазолин, пемиропласт, фенилэфрин, фенилэфрин/сульфат цинка, тетрагидрозолин, тетрагидрозолин/сульфат цинка, флуоресцеин, флуоресцеин/пропаракаин, беноксинат/флуоресцеин, индоцианин зеленый, трипановый синий, ацетилхолин, апраклонидин, бетаксолол, биматопрост, бримонидин, бринзоламид, бримонидин/бринзоламид, карбахол, картеолол, демекария бромид, дипивефрин, дорзоламид, дорзоламид/тимолол, эхотиофата йодид, эпинефрин, эпинефрин/пилокарпин, латанопрост, левобунолол, левобетаксолол, метипранолол, физостигмин, пилокарпин, тафлупрост, тимолол, травопрост, унопростон, искусственную слезу, дексаметазон, дифлупреднат, флуоцинолон, флуорометолон, лотепреднол, медризон, преднизолон, римексолол, триамцинолон, флуорометолон/сульфацетамид натрия, дексаметазон/неомицин, дексаметазон/тобрамицин, дексаметазон/неомицин/полимиксин b, лотепреднол/тобрамицин, преднизолон/сульфацетамид натрия, бацитрацин/гидрокортизон/неомицин/полимиксин b, гидрокортизон/неомицин/полимиксин b, хлорамфеникол/гидрокортизон/полимиксин b, неомицин/полимиксин b/преднизолон, гентамицин/преднизолон, кеторолак/фенилэфрин, дифенгидрамин, дименгидринат, дицикломин, флавоксат, оксибутирин, тиотропий, гиосцин, скополамин (L-гиосцин), гидроксизин, ипратропий, пирензепин, солифенацин, дарифенацин, бензатропин, мебеверин, проциклидин, аклидиния бромид, тригексифенидил/бензгексол или толтеродин.

[0264] Как описано в данном документе, офтальмологическое средство включает в себя оптически чистые стереоизомеры, оптически обогащенные стереоизомеры и рацемическую смесь стереоизомеров. Например, некоторые офтальмологические композиции, раскрытые в данном документе, включают в себя рацемическую смесь D- и L-изомеров; и некоторые офтальмологические композиции, раскрытые в данном документе, включают в себя оптически обогащенные с предпочтением в отношении офтальмологически активного L-изомера.

[0265] Стабильность водного раствора

[0266] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления композиция, описанная в данном документе, содержит буфер. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления буфер является выбранным из боратов, борат-полиольных комплексов, фосфатных буферных средств, цитратных буферных средств, ацетатных буферных средств, карбонатных буферных средств, органических буферных средств, буферных средств на основе аминокислот или их комбинаций. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления композиция, описанная в данном документе, содержит буфер, содержащий

дейтерированную воду. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления дейтерированный буфер является выбранным из боратов, борат-полиольных комплексов, фосфатных буферных средств, цитратных буферных средств, ацетатных буферных средств, карбонатных буферных средств, органических буферных средств, буферных средств на основе аминокислот или их комбинаций составленных в дейтерированной воде.

[0267] В некоторых случаях бораты включают в себя борную кислоту, соли борной кислоты, другие фармацевтически приемлемые бораты и их комбинации. В некоторых случаях бораты включают в себя борную кислоту, борат натрия, борат калия, борат кальция, борат магния, борат марганца и другие такие соли борной кислоты.

[0268] В контексте данного документа термин «полиол» включает в себя любое соединение, имеющее по меньшей мере одну гидроксильную группу на каждом из двух смежных атомов углерода, которые не находятся в транс-конфигурации друг относительно друга. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления полиолы являются линейными или циклическими, замещенными или незамещенными или представляют собой их смеси при условии, что образующийся в результате комплекс является водорастворимым и фармацевтически приемлемым. В некоторых случаях примеры полиола включают в себя: сахара, сахарные спирты, сахарные кислоты и уроновые кислоты. В некоторых случаях полиолы включают в себя, без ограничения: маннит, глицерин, ксилит и сорбит.

[0269] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления фосфатные буферные средства включают в себя фосфорную кислоту; фосфаты щелочных металлов, такие как гидрофосфат натрия, дигидрофосфат натрия, фосфат натрия, гидрофосфат калия, дигидрофосфат калия и фосфат калия; фосфаты щелочноземельных металлов, такие как фосфат кальция, гидрофосфат кальция, дигидрофосфат кальция, фосфат мономагния, фосфат димагния (гидрофосфат магния) и фосфат тримагния; фосфаты аммония, такие как гидрофосфат аммония и дигидрофосфат аммония, или их комбинацию. В некоторых случаях фосфатное буферное средство представляет собой ангидрид. В некоторых случаях фосфатное буферное средство представляет собой гидрат.

[0270] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления борат-полиольные комплексы включают в себя описанные в патенте США № 6503497. В некоторых случаях борат-полиольные комплексы содержат бораты в количестве, составляющем от около 0,01 до около 2,0% масса/объем, и один или более полиолов в количестве, составляющем от около 0,01% до около 5,0% масса/объем.

[0271] В некоторых случаях цитратные буферные средства включают в себя лимонную кислоту и цитрат натрия.

[0272] В некоторых случаях ацетатные буферные средства включают в себя уксусную кислоту, ацетат калия и ацетат натрия.

[0273] В некоторых случаях карбонатные буферные средства включают в себя бикарбонат натрия и карбонат натрия.

[0274] В некоторых случаях органические буферные средства включают в себя буфер Гуда, такой как, например, 2-(N-морфолино)этансульфоновая кислота (MES), *N*-(2-ацетамидо)иминодиуксусная кислота, *N*-(карбамоилметил)иминодиуксусная кислота (ADA), пиперазин-N,N'-бис(2-этансульфоновая кислота (PIPES), *N*-(2-ацетамидо)-2-аминоэтансульфоновая кислота (ACES), β -гидрокси-4-морфолинпропансульфоновая кислота, 3-морфолино-2-гидроксипропансульфоновая кислота (MOPSO), холамина хлорид, 3-(N-морфолино)пропансульфоновая кислота (MOPS), N,N-бис(2-гидроксиэтил)-2-аминоэтансульфоновая кислота (BES), 2-[(2-гидрокси-1,1-бис(гидроксиметил)этил)амино]этансульфоновая кислота (TES), 4-(2-гидроксиэтил)-1-пиперазинэтансульфоновая кислота (HEPES), 3-(N,N-бис[2-гидроксиэтил]амино)-2-гидроксипропансульфоновая кислота (DIPSO), ацетамидоглицин, 3-{[1,3-дигидрокси-2-(гидроксиметил)-2-пропанил]амино}-2-гидрокси-1-пропансульфоновая кислота (TAPSO), пиперазин-1,4,-бис(2-гидроксипропансульфоновая кислота) (POPSO), гидрат 4-(2-гидроксиэтил)пиперазин-1-(2-гидроксипропансульфоновой кислоты) (HEPPSO), 3-[4-(2-гидроксиэтил)-1-пиперазинил]пропансульфоновая кислота (HEPPS), трицин, глицинамид, бицин или натриевая соль *N*-трис(гидроксиметил)метил-3-аминопропансульфоновой кислоты (TAPS); глицин и диэтаноламин (DEA).

[0275] В некоторых случаях буферные средства на основе аминокислот включают в себя таурин, аспарагиновую кислоту и ее соли (например, калиевые соли и т.д.), ϵ -аминокапроновую кислоту и т.д.

[0276] В некоторых случаях композиция, описанная в данном документе, дополнительно содержит корректирующее тоничность средство. Корректирующее тоничность средство представляет собой средство, вводимое в препарат, такой как офтальмологическая композиция, для снижения местного раздражения посредством предотвращения осмотического шока в месте применения. В некоторых случаях буферный раствор и/или корректирующее рD средство, которые, в целом, поддерживают офтальмологический раствор при конкретной концентрации ионов и рD, рассматриваются как корректирующие тоничность средства. В некоторых случаях корректирующие тоничность средства включают в себя различные соли, такие как галогенидные соли одновалентного катиона. В некоторых случаях корректирующие тоничность средства включают в себя маннит, сорбит, декстрозу, сахарозу, мочевины и глицерин. В некоторых случаях подходящие регуляторы

тоничности содержат хлорид натрия, нитрат натрия, сульфат натрия, бисульфат натрия, хлорид калия, хлорид кальция, хлорид магния, хлорид цинка, ацетат калия, ацетат натрия, бикарбонат натрия, карбонат натрия, тиосульфат натрия, сульфат магния, гидрофосфат натрия, дигидрофосфат натрия, дигидрофосфат калия, декстрозу, маннит, сорбит, декстрозу, сахарозу, мочевины, пропиленгликоль, глицерин или их комбинацию.

[0277] В некоторых случаях концентрация корректирующего тоничность средства в композиции, описанной в данном документе, составляет от около 0,5% до около 2,0%. В некоторых случаях концентрация корректирующего тоничность средства в композиции, описанной в данном документе, составляет от около 0,7% до около 1,8%, от около 0,8% до около 1,5% или от около 1% до около 1,3%. В некоторых случаях концентрация корректирующего тоничность средства составляет около 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% или 1,9%. В некоторых случаях процент представляет собой массовый процент.

[0278] В некоторых случаях композиция, описанная в данном документе, дополнительно содержит корректирующее рD средство. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления применяемое корректирующее рD средство представляет собой кислоту или основание. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления основание представляет собой оксиды, гидроксиды, карбонаты, бикарбонаты и т.п. В некоторых случаях оксиды представляют собой оксиды металлов, такие как оксид кальция, оксид магния и т.п.; гидроксиды представляют собой гидроксиды щелочных металлов и щелочноземельных металлов, такие как гидроксид натрия, гидроксид калия, гидроксид кальция и т.п., или их дейтерированные эквиваленты, и карбонаты представляют собой карбонат натрия, бикарбонаты натрия, бикарбонаты калия и т.п. В некоторых случаях кислота представляет собой минеральную кислоту и органические кислоты, такие как соляная кислота, азотная кислота, фосфорная кислота, уксусная кислота, лимонная кислота, фумаровая кислота, яблочная кислота, винная кислота и т.п., или их дейтерированные эквиваленты. В некоторых случаях корректирующее рD средство включает в себя, без ограничения, ацетат, бикарбонат, хлорид аммония, цитрат, фосфат, их фармацевтически приемлемые соли и их комбинации или смеси. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления корректирующее рD средство содержит DCl и NaOD.

[0279] В некоторых случаях композиция имеет рD, составляющий от около 4 до около 8, от около 4,5 до около 7,8, от около 5 до около 7,5 или от около 5,5 до около 7. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления композиция имеет рD, составляющий менее чем около 7,5. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления композиция имеет рD, составляющий менее чем около 7,4. В соответствии с некоторыми вариантами

[illegible]

составляющий менее чем около 4,7. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления композиция имеет pD , составляющий менее чем около 4,6. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления композиция имеет pD , составляющий менее чем около 4,5. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления композиция имеет pD , составляющий менее чем около 4,4. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления композиция имеет pD , составляющий менее чем около 4,3. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления композиция имеет pD , составляющий менее чем около 4,2. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления композиция имеет pD , составляющий менее чем около 4,1. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления композиция имеет pD , составляющий менее чем около 4. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления pD представляет собой pD композиции после длительного периода времени при условиях хранения.

[illegible]

[0281] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления рD композиции, описанной в данном документе, ассоциирован со стабильностью композиции. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления стабильная композиция имеет рD, составляющий от около 4 до около 8, от около 4,5 до около 7,8, от около 5 до около 7,5 или от около 5,5 до около 7. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления стабильная композиция имеет рD, составляющий менее чем около 7,5. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления стабильная композиция имеет рD, составляющий менее чем около 7,4. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления стабильная

[illegible]

соответствии с некоторыми вариантами осуществления стабильная композиция имеет рD, составляющий менее чем около 4,9. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления стабильная композиция имеет рD, составляющий менее чем около 4,8. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления стабильная композиция имеет рD, составляющий менее чем около 4,7. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления стабильная композиция имеет рD, составляющий менее чем около 4,6. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления стабильная композиция имеет рD, составляющий менее чем около 4,5. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления стабильная композиция имеет рD, составляющий менее чем около 4,4. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления стабильная композиция имеет рD, составляющий менее чем около 4,3. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления стабильная композиция имеет рD, составляющий менее чем около 4,2. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления стабильная композиция имеет рD, составляющий менее чем около 4,1. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления стабильная композиция имеет рD, составляющий менее чем около 4.

[0282] Как описано в других местах в данном документе, в некоторых случаях водная система на основе D_2O стабилизирует антагонист мускарина (например, атропин). В соответствии с некоторыми вариантами осуществления это обусловлено более низкой концентрацией реакционноспособных частиц (например, $-OD$) в водной системе на основе D_2O по сравнению с концентрацией реакционноспособных частиц (например, $-OH$) в эквивалентной водной системе на основе H_2O . В некоторых случаях концентрация реакционноспособных частиц (например, $-OD$) в водной системе на основе D_2O является около на треть меньшей, чем концентрация реакционноспособных частиц (например, $-OH$) в эквивалентной водной системе на основе H_2O . В некоторых случаях это обусловлено более низкой или меньшей константой диссоциации для D_2O , чем для H_2O . Например, $K_a(H_2O)$ составляет 1×10^{-14} , в то время как $K_a(D_2O)$ составляет 1×10^{-15} . По этой причине D_2O является более слабой кислотой, чем H_2O . В некоторых случаях катализируемый основанием гидролиз приводит к присутствию продукта разложения атропина в виде тропина. В некоторых случаях при более низкой концентрации реакционноспособных частиц, которые вызывают образование продукта разложения в виде тропина, раствор атропина является более стабильным в водной системе на основе D_2O по сравнению с эквивалентной водной системой на основе H_2O . В соответствии с некоторыми вариантами осуществления офтальмологическая композиция, составленная с дейтерированной водой, обеспечивает более стабильную офтальмологическую композицию по сравнению с офтальмологической композицией, составленной с H_2O .

[0283] В некоторых случаях водная система на основе D_2O стабилизирует офтальмологическую композицию, содержащую офтальмологическое средство. В соответствии с такими вариантами осуществления это обусловлено более низкой концентрацией реакционноспособных частиц (например, $-OD$) в водной системе на основе D_2O по сравнению с концентрацией реакционноспособных частиц (например, $-OH$) в эквивалентной водной системе на основе H_2O . В некоторых случаях концентрация реакционноспособных частиц (например, $-OD$) в водной системе на основе D_2O является около на треть меньшей, чем концентрация реакционноспособных частиц (например, $-OH$) в эквивалентной водной системе на основе H_2O . В некоторых случаях это обусловлено более низкой или меньшей константой диссоциации для D_2O , чем для H_2O . Например, $K_a(H_2O)$ составляет 1×10^{-14} , в то время как $K_a(D_2O)$ составляет 1×10^{-15} . По этой причине D_2O является более слабой кислотой, чем H_2O . В некоторых случаях катализируемый основанием гидролиз приводит к присутствию продукта разложения офтальмологического средства. В некоторых случаях при более низкой концентрации реакционноспособных частиц, которые вызывают образование продукта разложения, офтальмологический раствор является более стабильным в водной системе на основе D_2O по сравнению с эквивалентной водной системой на основе H_2O . В соответствии с некоторыми вариантами осуществления офтальмологическая композиция, составленная с дейтерированной водой, обеспечивает более стабильную офтальмологическую композицию по сравнению с офтальмологической композицией, составленной с H_2O .

[0284] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления присутствие дейтерированной воды сдвигает pK_a буфера. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления присутствие дейтерированной воды позволяет офтальмологической композиции воспроизводить стабильность системы с более низким pH . В некоторых случаях буферную емкость офтальмологической композиции снижают, таким образом обеспечивая возможность более быстрого сдвига pH . В некоторых случаях пониженная буферная емкость офтальмологической композиции при введении в глаз позволяет офтальмологической композиции достигать физиологического pH с большей скоростью по сравнению с офтальмологической композицией, составленной в H_2O . В некоторых случаях офтальмологическая композиция, составленная с дейтерированной водой, обеспечивает более низкую выработку слез или меньший слезный рефлекс в глазу по сравнению с офтальмологической композицией, составленной с H_2O .

[0285] В некоторых случаях композиция, описанная в данном документе, дополнительно содержит дезинфицирующее средство. В некоторых случаях дезинфицирующие средства включают в себя полимерные бигуаниды, полимерные соединения четвертичного аммония,

хлориды, бисбигуаниды, хлоритные соединения (например, хлорит калия, хлорит натрия, хлорит кальция, хлорит магния или их смеси) и их комбинацию.

[0286] В некоторых случаях композиция, описанная в данном документе, дополнительно содержит консервант. В некоторых случаях консервант добавляют в композицию, описанную в данном документе, в концентрации для предотвращения роста или уничтожения микроорганизма, попадающего в композицию. В некоторых случаях микроорганизмы относятся к бактерии (например, *Proteus mirabilis*, *Serratia marcescens*), вирусу (например, вирус простого герпеса, вирус опоясывающего герпеса), грибу (например, грибам из рода *Fusarium*), дрожжам (например, *Candida albicans*), паразитам (например, *Plasmodium* spp., *Gnathostoma* spp.), простейшим (например, *Giardia lamblia*), нематодам (например, *Onchocercus volvulus*), червю (например, *Dirofilaria immitis*) и/или амебе (например, *Acanthamoeba*).

[0287] В некоторых случаях концентрация консерванта составляет от около 0,0001% до около 1%, от около 0,001% до около 0,8%, от около 0,004% до около 0,5%, от около 0,008% до около 0,1% и от около 0,01% до около 0,08%. В некоторых случаях концентрация консервантов составляет около 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% или 1,0%.

[0288] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления консервант является выбранным из хлорида бензалкония, цетримония, пербората натрия, стабилизированного оксихлор-комплекса, SofZia (Alcon), поликватерния-1, хлорбутанола, эдетата динатрия и полигексаметилен-бигуанида.

[0289] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления композиция, описанная в данном документе, по существу не содержит консервантов. В некоторых случаях композиция, описанная в данном документе, содержит менее чем около 1%, менее чем около 0,5%, менее чем около 0,4%, менее чем около 0,3%, менее чем около 0,2%, менее чем около 0,1%, менее чем около 0,01%, менее чем около 0,001% или менее чем около 0,0001% консерванта. В некоторых случаях композиция, описанная в данном документе, не содержит консервантов.

[0290] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления композиция, описанная в данном документе, хранится в емкости дозирующего жидкость устройства. Как описано в других местах в данном документе, емкость содержит пластмассовый материал и/или стеклянный материал. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления пластмассовый материал содержит полиэтилен высокой плотности (HDPE), полиэтилен низкой плотности (LDPE), полиэтилентерефталат (PET), поливинилхлорид (PVC),

[illegible]

осуществления композиция, которая хранится в пластмассовой емкости, имеет рD, составляющий менее чем около 4,1. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления композиция, которая хранится в пластмассовой емкости, имеет рD, составляющий менее чем около 4.

[0292] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления композиция, которая хранится в пластмассовой емкости, имеет активность, составляющую по меньшей мере 80% после длительного периода времени при условиях хранения. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления композиция, которая хранится в пластмассовой емкости, имеет активность, составляющую по меньшей мере 85% после длительного периода времени при условиях хранения. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления композиция, которая хранится в пластмассовой емкости, имеет активность, составляющую по меньшей мере 90% после длительного периода времени при условиях хранения. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления композиция, которая хранится в пластмассовой емкости, имеет активность, составляющую по меньшей мере 93% после длительного периода времени при условиях хранения. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления композиция, которая хранится в пластмассовой емкости, имеет активность, составляющую по меньшей мере 95% после длительного периода времени при условиях хранения. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления композиция, которая хранится в пластмассовой емкости, имеет активность, составляющую по меньшей мере 97% после длительного периода времени при условиях хранения. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления композиция, которая хранится в пластмассовой емкости, имеет активность, составляющую по меньшей мере 98% после длительного периода времени при условиях хранения. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления композиция, которая хранится в пластмассовой емкости, имеет активность, составляющую по меньшей мере 99% после длительного периода времени при условиях хранения. В некоторых случаях условия хранения предполагают температуру, составляющую около 25°C, около 40°C или около 60°C. В некоторых случаях длительный период времени составляет по меньшей мере 1 неделю, по меньшей мере 2 недели, по меньшей мере 3 недели, по меньшей мере 1 месяц, по меньшей мере 2 месяца, по меньшей мере 3 месяца, по меньшей мере 4 месяца, по меньшей мере 5 месяцев, по меньшей мере 6 месяцев, по меньшей мере 8 месяцев, по меньшей мере 10 месяцев, по меньшей мере 12 месяцев, по меньшей мере 18 месяцев или по меньшей мере 24 месяца.

[0293] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления композиция, которая хранится в пластмассовой емкости, имеет активность, составляющую по меньшей мере 80% при температуре около 25°C, около 40°C или около 60°C. В соответствии с некоторыми

[illegible]

содержит менее чем 1,0% продукта первичного разложения, исходя из концентрации антагониста мускарина или офтальмологического средства после длительного периода времени при условиях хранения. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления композиция, которая хранится в пластмассовой емкости, содержит менее чем 0,5% продукта первичного разложения, исходя из концентрации антагониста мускарина или офтальмологического средства после длительного периода времени при условиях хранения. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления композиция, которая хранится в пластмассовой емкости, содержит менее чем 0,4% продукта первичного разложения, исходя из концентрации антагониста мускарина или офтальмологического средства после длительного периода времени при условиях хранения. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления композиция, которая хранится в пластмассовой емкости, содержит менее чем 0,3% продукта первичного разложения, исходя из концентрации антагониста мускарина или офтальмологического средства после длительного периода времени при условиях хранения. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления композиция, которая хранится в пластмассовой емкости, содержит менее чем 0,2% продукта первичного разложения, исходя из концентрации антагониста мускарина или офтальмологического средства после длительного периода времени при условиях хранения. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления композиция, которая хранится в пластмассовой емкости, содержит менее чем 0,1% продукта первичного разложения, исходя из концентрации антагониста мускарина или офтальмологического средства после длительного периода времени при условиях хранения. В некоторых случаях условия хранения предполагают температуру, составляющую около 25°C, около 40°C или около 60°C. В некоторых случаях длительный период времени составляет по меньшей мере 1 неделю, по меньшей мере 2 недели, по меньшей мере 3 недели, по меньшей мере 1 месяц, по меньшей мере 2 месяца, по меньшей мере 3 месяца, по меньшей мере 4 месяца, по меньшей мере 5 месяцев, по меньшей мере 6 месяцев, по меньшей мере 8 месяцев, по меньшей мере 10 месяцев, по меньшей мере 12 месяцев, по меньшей мере 18 месяцев или по меньшей мере 24 месяца.

[0297] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления композиция, которая хранится в пластмассовой емкости, содержит менее чем 20% продукта первичного разложения, исходя из концентрации антагониста мускарина или офтальмологического средства при температуре около 25°C, около 40°C или около 60°C. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления композиция, которая хранится в пластмассовой емкости, содержит менее чем 15% продукта первичного разложения, исходя из концентрации антагониста мускарина или офтальмологического средства при температуре

композиция, которая хранится в пластмассовой емкости, содержит менее чем 0,3% продукта первичного разложения, исходя из концентрации антагониста мускарина или офтальмологического средства при температуре около 25°C, около 40°C или около 60°C. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления композиция, которая хранится в пластмассовой емкости, содержит менее чем 0,2% продукта первичного разложения, исходя из концентрации антагониста мускарина или офтальмологического средства при температуре около 25°C, около 40°C или около 60°C. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления композиция, которая хранится в пластмассовой емкости, содержит менее чем 0,1% продукта первичного разложения, исходя из концентрации антагониста мускарина или офтальмологического средства при температуре около 25°C, около 40°C или около 60°C.

[0299] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления композиция, которая хранится в пластмассовой емкости, содержит менее чем 20% продукта первичного разложения, исходя из концентрации антагониста мускарина или офтальмологического средства, в течение периода по меньшей мере 1 недели, по меньшей мере 2 недель, по меньшей мере 3 недель, по меньшей мере 1 месяца, по меньшей мере 2 месяцев, по меньшей мере 3 месяцев, по меньшей мере 4 месяцев, по меньшей мере 5 месяцев, по меньшей мере 6 месяцев, по меньшей мере 8 месяцев, по меньшей мере 10 месяцев, по меньшей мере 12 месяцев, по меньшей мере 18 месяцев или по меньшей мере 24 месяцев. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления композиция, которая хранится в пластмассовой емкости, содержит менее чем 15% продукта первичного разложения, исходя из концентрации антагониста мускарина или офтальмологического средства, в течение периода по меньшей мере 1 недели, по меньшей мере 2 недель, по меньшей мере 3 недель, по меньшей мере 1 месяца, по меньшей мере 2 месяцев, по меньшей мере 3 месяцев, по меньшей мере 4 месяцев, по меньшей мере 5 месяцев, по меньшей мере 6 месяцев, по меньшей мере 8 месяцев, по меньшей мере 10 месяцев, по меньшей мере 12 месяцев, по меньшей мере 18 месяцев или по меньшей мере 24 месяцев. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления композиция, которая хранится в пластмассовой емкости, содержит менее чем 10% продукта первичного разложения, исходя из концентрации антагониста мускарина или офтальмологического средства, в течение периода по меньшей мере 1 недели, по меньшей мере 2 недель, по меньшей мере 3 недель, по меньшей мере 1 месяца, по меньшей мере 2 месяцев, по меньшей мере 3 месяцев, по меньшей мере 4 месяцев, по меньшей мере 5 месяцев, по меньшей мере 6 месяцев, по меньшей мере 8 месяцев, по меньшей мере 10 месяцев, по меньшей мере 12 месяцев, по меньшей мере 18 месяцев или по меньшей мере 24 месяцев. В соответствии с некоторыми вариантами

[illegible]

месяцев, по меньшей мере 12 месяцев, по меньшей мере 18 месяцев или по меньшей мере 24 месяцев. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления композиция, которая хранится в пластмассовой емкости, содержит менее чем 0,2% продукта первичного разложения, исходя из концентрации антагониста мускарина или офтальмологического средства, в течение периода по меньшей мере 1 недели, по меньшей мере 2 недель, по меньшей мере 3 недель, по меньшей мере 1 месяца, по меньшей мере 2 месяцев, по меньшей мере 3 месяцев, по меньшей мере 4 месяцев, по меньшей мере 5 месяцев, по меньшей мере 6 месяцев, по меньшей мере 8 месяцев, по меньшей мере 10 месяцев, по меньшей мере 12 месяцев, по меньшей мере 18 месяцев или по меньшей мере 24 месяцев. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления композиция, которая хранится в пластмассовой емкости, содержит менее чем 0,1% продукта первичного разложения, исходя из концентрации антагониста мускарина или офтальмологического средства, в течение периода по меньшей мере 1 недели, по меньшей мере 2 недель, по меньшей мере 3 недель, по меньшей мере 1 месяца, по меньшей мере 2 месяцев, по меньшей мере 3 месяцев, по меньшей мере 4 месяцев, по меньшей мере 5 месяцев, по меньшей мере 6 месяцев, по меньшей мере 8 месяцев, по меньшей мере 10 месяцев, по меньшей мере 12 месяцев, по меньшей мере 18 месяцев или по меньшей мере 24 месяцев.

[0301] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления композиция, которая хранится в пластмассовой емкости, содержит менее чем около 60 колониеобразующих единиц (КОЕ), менее чем около 50 колониеобразующих единиц, менее чем около 40 колониеобразующих единиц или менее чем около 30 колониеобразующих единиц микробных агентов на грамм состава. В некоторых случаях композиция, которая хранится в пластмассовой емкости, по существу не содержит микроорганизмов. В некоторых случаях композиция по существу не содержит консервантов.

[0302] В некоторых случаях композиция, которая хранится в пластмассовой емкости, по существу не содержит эндотоксинов. В некоторых случаях композиция по существу не содержит консервантов.

[0303] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления композиция, описанная в данном документе, хранится в стеклянной емкости. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления стеклянная емкость представляет собой стеклянный пузырек, такой как, например, стеклянный пузырек I типа, II типа или III типа. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления стеклянная емкость представляет собой стеклянный пузырек I типа. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления стеклянный пузырек I типа представляет собой пузырек из боросиликатного стекла.

[0304] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления композиция, которая хранится в стеклянной емкости, имеет рD выше чем около 7. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления композиция, которая хранится в стеклянной емкости, имеет рD выше чем около 7,5. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления композиция, которая хранится в стеклянной емкости, имеет рD выше чем около 8. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления композиция, которая хранится в стеклянной емкости, имеет рD выше чем около 8,5. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления композиция, которая хранится в стеклянной емкости, имеет рD выше чем около 9.

[0305] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления композиция, которая хранится в стеклянной емкости, имеет активность, составляющую менее чем 60% при температуре около 25°C, около 40°C или около 60°C. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления композиция, которая хранится в стеклянной емкости, имеет активность, составляющую менее чем 60% в течение периода по меньшей мере 1 недели, по меньшей мере 2 недель, по меньшей мере 3 недель, по меньшей мере 1 месяца, по меньшей мере 2 месяцев, по меньшей мере 3 месяцев, по меньшей мере 4 месяцев, по меньшей мере 5 месяцев, по меньшей мере 6 месяцев, по меньшей мере 8 месяцев, по меньшей мере 10 месяцев, по меньшей мере 12 месяцев, по меньшей мере 18 месяцев или по меньшей мере 24 месяцев.

[0306] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления композиция, которая хранится в стеклянной емкости, содержит менее чем около 60 колониеобразующих единиц (КОЕ), менее чем около 50 колониеобразующих единиц, менее чем около 40 колониеобразующих единиц или менее чем около 30 колониеобразующих единиц микробных агентов на грамм состава. В некоторых случаях композиция, которая хранится в стеклянной емкости, по существу не содержит микроорганизмов. В некоторых случаях композиция по существу не содержит консервантов.

[0307] В некоторых случаях композиция, которая хранится в стеклянной емкости, по существу не содержит эндотоксинов. В некоторых случаях композиция по существу не содержит консервантов.

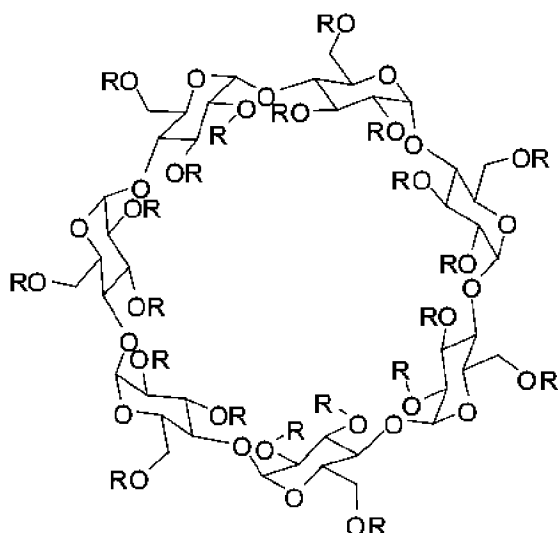
[0308] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления композиция, которая хранится в стеклянной емкости, является менее стабильной, чем композиция, которая хранится в пластмассовой емкости.

[0309] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления композиция хранится в темноте. В некоторых случаях композиция хранится на свету. В некоторых случаях свет

представляет собой внутреннее освещение, комнатное освещение или солнечный свет. В некоторых случаях композиция является стабильной во время хранения на свету.

[0310] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления композиция, описанная в данном документе, составлена в виде водного раствора. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления водный раствор представляет собой стабильный водный раствор. В некоторых случаях водный раствор хранится в пластмассовой емкости, как описано выше. В некоторых случаях водный раствор не хранится в стеклянной емкости. В некоторых случаях водный раствор хранится в темноте. В некоторых случаях водный раствор хранится на свету. В некоторых случаях водный раствор является стабильным на свету.

[0311] В соответствии с конкретным вариантом осуществления офтальмологически приемлемые составы, в качестве альтернативы, содержат циклодекстрин. Циклодекстрины представляют собой циклические олигосахариды, содержащие 6, 7 или 8 глюкопиранозных звеньев, и называются α -циклодекстрином, β -циклодекстрином или γ -циклодекстрином, соответственно. Циклодекстрины имеют гидрофильную внешнюю часть, которая повышает растворимость в воде, и гидрофобную внутреннюю часть, которая образует полость. В водной среде гидрофобные части других молекул часто проникают в гидрофобную полость циклодекстрина с образованием соединений включения. Кроме того, циклодекстрины также способны к другим типам несвязывающих взаимодействий с молекулами, которые не находятся внутри гидрофобной полости. Циклодекстрины имеют три свободных гидроксильных группы на каждое глюкопиранозное звено, или 18 гидроксильных групп на α -циклодекстрине, 21 гидроксильную группу на β -циклодекстрине, и 24 гидроксильных группы на γ -циклодекстрине. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления одна или более из этих гидроксильных групп реагируют с любым из ряда реактивов с образованием разнообразных производных циклодекстрина, в том числе гидроксипропиловых простых эфиров, сульфонатов и сульфоалкиловых простых эфиров. Ниже представлена структура β -циклодекстрина и гидроксипропил- β -циклодекстрина (HP β CD).



$R = H$

β -циклодекстрин

$R = CH_2CH(OH)CH_3$

гидроксипропил- β -циклодекстрин

[0312] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления применение циклодекстринов в фармацевтических композициях, описанных в данном документе, улучшает растворимость лекарственного средства. Соединения включения во многих случаях обеспечивают повышенную растворимость; тем не менее, другие взаимодействия между циклодекстринами и нерастворимыми соединениями также улучшают растворимость. Гидроксипропил- β -циклодекстрин (HP β CD) является коммерчески доступным в виде апирогенного продукта. Он представляет собой негигроскопичный белый порошок, который легко растворяется в воде. HP β CD является термостабильным и не разлагается при нейтральном pH. Таким образом, циклодекстрины улучшают растворимость терапевтического средства в композиции или составе. Соответственно, в соответствии с некоторыми вариантами осуществления циклодекстрины включены для повышения стабильности офтальмологически приемлемых антагонистов мускарина или офтальмологических средств в составах, описанных в данном документе. В соответствии с другими вариантами осуществления циклодекстрины, кроме того, служат в качестве вспомогательных веществ для контролируемого высвобождения в составах, описанных в данном документе.

[0313] Только в качестве примера, производные циклодекстрина для применения включают в себя α -циклодекстрин, β -циклодекстрин, γ -циклодекстрин, гидроксиэтил- β -циклодекстрин, гидроксипропил- γ -циклодекстрин, сульфатированный β -циклодекстрин, сульфатированный α -циклодекстрин, сульфобутиловый простой эфир β -циклодекстрина.

[0314] Концентрация циклодекстрина, применяемого в композициях и способах, раскрытых в данном документе, варьирует в зависимости от физико-химических свойств, фармакокинетических свойств, побочных эффектов или неблагоприятных явлений, особенностей состава или других факторов, ассоциированных с терапевтическими

свойствами антагониста мускарина или офтальмологического средства или их соли или пролекарства или со свойствами других вспомогательных веществ в композиции. Таким образом, в определенных обстоятельствах концентрация или количество применяемого циклодекстрина в соответствии с композициями и способами, раскрытыми в данном документе, будут варьировать в зависимости от потребности. При применении количество циклодекстринов, необходимое для повышения растворимости антагониста мускарина или офтальмологического средства и/или функционирования в качестве вспомогательного вещества для контролируемого высвобождения в любом из составов, описанных в данном документе, выбирают с применением принципов, примеров и идей, описанных в данном документе.

[0315] Другие стабилизаторы, которые являются пригодными в офтальмологически приемлемых составах, раскрытых в данном документе, включают в себя, например, жирные кислоты, жирные спирты, спирты, сложные эфиры длинноцепочечных жирных кислот, длинноцепочечные простые эфиры, гидрофильные производные жирных кислот, поливинилпирролидоны, поливиниловые простые эфиры, поливиниловые спирты, углеводороды, гидрофобные полимеры, влагопоглощающие полимеры и их комбинации. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления также применяют амидные аналоги стабилизаторов. В соответствии с дополнительными вариантами осуществления выбранный стабилизатор изменяет гидрофобность состава, улучшает смешивание различных компонентов в составе, контролирует уровень влаги в составе или контролирует подвижность фазы.

[0316] В соответствии с другими вариантами осуществления стабилизаторы присутствуют в достаточных количествах для ингибирования разложения антагониста мускарина или офтальмологического средства. Примеры таких стабилизирующих средств включают в себя, без ограничения: глицерин, метионин, монотиоглицерин, EDTA, аскорбиновую кислоту, полисорбат 80, полисорбат 20, аргинин, гепарин, декстран-сульфат, циклодекстрины, пентозан-полисульфат и другие гепариноиды, двухвалентные катионы, такие как магний и цинк, или их комбинации.

[0317] Дополнительные пригодные стабилизирующие средства для офтальмологически приемлемых составов включают в себя одну или более антиагрегирующих добавок для повышения стабильности офтальмологических составов посредством снижения скорости агрегации белков. Выбранная антиагрегирующая добавка зависит от природы условий, воздействию которых подвергается антагонист мускарина или офтальмологических средств, например, антагонист мускарина (например, атропин или его фармацевтически приемлемые соли). Например, определенные составы, подвергающиеся взбалтыванию и

термическому стрессу, требуют другой антиагрегирующей добавки, чем состав, подвергавшийся лиофилизации и восстановлению. Пригодные антиагрегирующие добавки включают в себя, только в качестве примера, мочевины, хлорид гуанидиния, простые аминокислоты, такие как глицин или аргинин, сахара, полиспирты, полисорбаты, полимеры, такие как полиэтиленгликоль и декстраны, алкил-сахариды, такие как алкил-гликозид, и поверхностно-активные вещества.

[0318] Другие пригодные составы необязательно включают в себя один или более офтальмологически приемлемых антиоксидантов для повышения химической стабильности в случае, когда это требуется. Подходящие антиоксиданты включают в себя, только в качестве примера, аскорбиновую кислоту, метионин, тиосульфат натрия и метабисульфит натрия. В соответствии с одним вариантом осуществления антиоксиданты являются выбранными из средств, хелатирующих металлы, тиол-содержащих соединений и других общих стабилизирующих средств.

[0319] Другие пригодные композиции включают в себя одно или более офтальмологически приемлемых поверхностно-активных веществ для повышения физической стабильности или для других целей. Подходящие неионные поверхностно-активные вещества включают в себя, без ограничения, полиоксиэтилированные глицериловые сложные эфиры жирных кислот и растительные масла, например, полиоксиэтилен (60)-гидрогенизированное касторовое масло; и алкиловые простые эфиры и алкилфениловые простые эфиры полиоксиэтилена, например, октоксинол 10, октоксинол 40.

[0320] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления офтальмологически приемлемые фармацевтические составы, описанные в данном документе, являются стабильными в отношении разложения соединения (например, менее чем 30% разложение, менее чем 25% разложение, менее чем 20% разложение, менее чем 15% разложение, менее чем 10% разложение, менее чем 8% разложение, менее чем 5% разложение, менее чем 3% разложение, менее чем 2% разложение или менее чем 5% разложение) в течение периода, составляющего по меньшей мере около 1 суток, по меньшей мере около 2 суток, по меньшей мере около 3 суток, по меньшей мере около 4 суток, по меньшей мере около 5 суток, по меньшей мере около 6 суток, по меньшей мере около 1 недели, по меньшей мере около 2 недель, по меньшей мере около 3 недель, по меньшей мере около 4 недель, по меньшей мере около 5 недель, по меньшей мере около 6 недель, по меньшей мере около 7 недель, по меньшей мере около 8 недель, по меньшей мере около 3 месяцев, по меньшей мере около 4 месяцев, по меньшей мере около 5 месяцев или по меньшей мере около 6 месяцев при условиях хранения (например, при комнатной температуре). В соответствии с другими вариантами осуществления составы, описанные в данном документе, являются

стабильными в отношении разложения соединения в течение периода, составляющего по меньшей мере около 1 недели. В данном документе также описаны составы, которые являются стабильными в отношении разложения соединения в течение периода, составляющего по меньшей мере около 1 месяца.

[0321] В соответствии с другими вариантами осуществления дополнительное поверхностно-активное вещество (вспомогательное поверхностно-активное вещество) и/или буферное средство объединяют с одним или более из фармацевтически приемлемых сред, описанных выше в данном документе, благодаря чему поверхностно-активное вещество и/или буферное средство поддерживает продукт при оптимальном рD для стабильности. Подходящие вспомогательные поверхностно-активные вещества включают в себя, без ограничения: а) натуральные и синтетические липофильные средства, например, фосфолипиды, холестерин и холестерилловые сложные эфиры жирных кислот и их производные; b) неионные поверхностно-активные вещества, которые включают в себя, например, полиоксиэтилированные сложные эфиры жирных спиртов, сорбитановые сложные эфиры жирных кислот (Spans), полиоксиэтиленсорбитановые сложные эфиры жирных кислот (например, полиоксиэтилен (20)-сорбитанмоноолеат (Tween 80), полиоксиэтилен (20)-сорбитанмоностеарат (Tween 60), полиоксиэтилен (20)-сорбитанмонолаурат (Tween 20) и другие Tween, сорбитановые сложные эфиры, глицерилловые сложные эфиры, например, Myrj, и глицерол-триацетат (триацетин), полиэтиленгликоли, цетиловый спирт, цетостеариловый спирт, стеариловый спирт, полисорбат 80, полксамеры, полксамины, полиоксиэтиленовые производные касторового масла (например, Cremophor[®] RH40, Cremphor A25, Cremphor A20, Cremophor[®] EL) и другие кремофоры, сульфосукцинаты, алкилсульфаты (SLS); PEG-глицерилловые сложные эфиры жирных кислот, такие как PEG-8 глицерилкаприлат/капрат (Labrasol), PEG-4 глицерилкаприлат/капрат (Labrafac Hydro WL 1219), PEG-32 глицериллаурат (Gelucire 444/14), PEG-6 глицерилмоноолеат (Labrafil M 1944 CS), PEG-6 глицериллинолеат (Labrafil M 2125 CS); пропиленгликолевые сложные моно- и диэфиры жирных кислот, такие как пропиленгликольлаурат, пропиленгликолькаприлат/капрат; Brij[®] 700, аскорбил-6-пальмитат, стеариламин, лаурилсульфат натрия, полиоксиэтиленглицерин-тририцинолеат и любые их комбинации или смеси; c) анионные поверхностно-активные вещества включают в себя, без ограничения, карбоксиметилцеллюлозу кальция, карбоксиметилцеллюлозу натрия, сульфосукцинат натрия, диоктил, альгинат натрия, алкил-полиоксиэтиленсульфаты, лаурилсульфат натрия, триэтаноламинстеарат, лаурат калия, соли желчных кислот и любые их комбинации или

смеси и d) катионные поверхностно-активные вещества, такие как бромид цетилтриметиламмония и хлорид лаурилдиметилбензиламмония.

[0322] В соответствии с дополнительным вариантом осуществления, если в офтальмологически приемлемых составах согласно настоящему раскрытию используют одно или более вспомогательных поверхностно-активных средств, их объединяют, например, с фармацевтически приемлемой средой, и они присутствуют в окончательном составе, например, в количестве, находящемся в диапазоне от около 0,1% до около 20%, от около 0,5% до около 10%.

[0323] В соответствии с одним вариантом осуществления поверхностно-активное вещество имеет значение HLB, составляющее от 0 до 20. В соответствии с дополнительными вариантами осуществления поверхностно-активное вещество имеет значение HLB, составляющее от 0 до 3, от 4 до 6, от 7 до 9, от 8 до 18, от 13 до 15, от 10 до 18.

[0324] Дозирующее жидкость устройство

[0325] В соответствии с определенными вариантами осуществления в данном документе описан офтальмологический продукт, который содержит дозирующее жидкость устройство, содержащее емкость и дозирующий наконечник, установленный на емкости, и композицию, описанную в данном документе, причем композицию дозируют из дозирующего наконечника в глаз индивидуума, нуждающегося в этом. В некоторых случаях композиция в емкости по существу не содержит консервантов. В других случаях композиция в емкости содержит консервант, но подвергается фильтрованию перед дозированием из дозирующего наконечника, и дозируемая композиция по существу не содержит консервантов.

[0326] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления офтальмологическая композиция содержит антагонист мускарина. В некоторых случаях офтальмологический продукт содержит дозирующее жидкость устройство, содержащее емкость и дозирующий наконечник, установленный на емкости; и офтальмологическую композицию, содержащую от около 0,001 мас.% до около 0,05 мас.% антагониста мускарина и дейтерированную воду с рD, составляющим от около 4,2 до около 7,9, в емкости; причем офтальмологическую композицию дозируют из дозирующего наконечника в глаз индивидуума, нуждающегося в этом, и при этом дозируемая офтальмологическая композиция по существу не содержит консервантов.

[0327] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления офтальмологическая композиция содержит офтальмологическое средство. В некоторых случаях офтальмологический продукт содержит дозирующее жидкость устройство, содержащее емкость и дозирующий наконечник, установленный на емкости; и офтальмологическую

композицию, содержащую офтальмологическое средство и дейтерированную воду с pD , составляющим от около 4 до около 8, в емкости; причем офтальмологическое средство не представляет собой антагонист мускарина и не продлевает время жизни синглетного кислорода, при этом офтальмологическую композицию дозируют из дозирующего наконечника в глаз индивидуума, нуждающегося в этом, и при этом дозируемая офтальмологическая композиция по существу не содержит консервантов.

[0328] В контексте данного документа термин «по существу не содержит консервантов» относится к композиции, которая содержит менее чем около 1%, менее чем около 0,5%, менее чем около 0,4%, менее чем около 0,3%, менее чем около 0,2%, менее чем около 0,1%, менее чем около 0,01% или менее чем около 0,001% консерванта. В некоторых случаях термин относится к композиции, которая содержит 0% консерванта или не содержит консервантов.

[0329] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления емкость состоит из полимерного материала, например, из пластмасс на основе поливинилхлорида (PVC) или пластмасс, отличных от PVC. В некоторых случаях материал емкости содержит полиэтилен высокой плотности (HDPE), полиэтилен низкой плотности (LDPE), полиэтилентерефталат (PET), поливинилхлорид (PVC), полипропилен (PP), полистирол (PS), обработанный фтором HDPE, полимер из вторичных материалов (PCR), K-resin (SBC) или биопластик. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления материал емкости содержит этиленвинилацетат (EVA) и блоксополимеры, такие как Kraton®. В некоторых случаях материалы емкости содержат полиэтилен высокой плотности (HDPE). В некоторых случаях материал емкости содержит полиэтилен низкой плотности (LDPE). В некоторых случаях материал емкости содержит полиэтилентерефталат (PET). В некоторых случаях материал емкости содержит полипропилен (PP). В некоторых случаях материал емкости содержит полистирол (PS). В некоторых случаях материал емкости содержит этиленвинилацетат (EVA).

[0330] В некоторых случаях емкость дополнительно содержит пластификатор. Иллюстративный пластификатор включает в себя семейства сложных эфиров фталевой кислоты, таких как ди-2-этилгексилфталат (DEHP), моно-(2-этилгексил)фталат (MEHP) и триэтилгексилтримеллитат (TEHMTM); сложные эфиры лимонной кислоты, такие как ацетилтри-*n*-гексилцитрат, ацетилтри-*n*-(гексил/октил/децил)цитрат, ацетилтри-*n*-(октил/децил)цитрат и *n*-бутирилтри-*n*-гексилцитрат; и нефталатные пластификаторы, такие как TEHMTM, ди(изононил)циклогексан-1,2-дикарбоксилат (DINCH) или *n*-бутирилтри-*n*-гексилцитрат.

[0331] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления емкость по меньшей мере частично поддается эластичной деформации для того, чтобы дозировать офтальмологическую композицию посредством нажатия на емкость.

[0332] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления емкость содержит стекло.

[0333] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления в емкости хранится несколько стандартных доз композиции, описанной в данном документе.

[0334] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления дозирующее жидкость устройство, описанное в данном документе, представляет собой содержащее несколько доз дозирующее жидкость устройство.

[0335] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления дозирующее жидкость устройство, описанное в данном документе, обеспечивает возможность хранения не содержащей консервантов или по существу не содержащей консервантов композиции. В некоторых случаях дозирующее жидкость устройство представляет собой содержащее несколько доз и не содержащее консервантов устройство.

[0336] В некоторых случаях дозирующее жидкость устройство от Aptar Pharma (AptarGroup) используют для доставки композиции, описанной в данном документе. В некоторых случаях композиция не содержит консервантов.

[0337] В некоторых случаях дозирующее жидкость устройство от Nemera La Verpillière S.A.S. используют для доставки композиции, описанной в данном документе. В некоторых случаях дозирующее жидкость устройство, которое описано в патентах США № 8986266 и/или № 8863998, используют для доставки композиции, описанной в данном документе. В некоторых случаях композиция не содержит консервантов.

[0338] В некоторых случаях дозирующее жидкость устройство от CIS Pharma используют для доставки композиции, описанной в данном документе. В некоторых случаях композиция не содержит консервантов.

[0339] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления дозирующее жидкость устройство, описанное в данном документе, необязательно содержит распылитель, насос или аэрозольный генератор. В таких случаях механическая система, такая как насос, аэрозольный генератор или распылитель, встроена в дозирующее жидкость устройство для облегчения доставки композиции, описанной в данном документе, и, необязательно, для содействия единообразия дозы (например, при каждом введении для сведения к минимуму избыточного объема лекарственного средства и/или улучшения единообразия капель). В дополнительных случаях механическая система, такая как насос, аэрозольный генератор или распылитель, встроена в дозирующее жидкость устройство для повышения и/или оптимизации количества лекарственного средства, доставляемого в глаз.

[0340] В некоторых случаях систему с распылителем и/или насосом от Aero Pump GmbH (Adelphi Healthcare Packaging) используют с дозирующим жидкость устройством и композицией, описанной в данном документе. В некоторых случаях содержащее несколько доз дозирующее жидкость устройство от Aero Pump GmbH используют для доставки композиции, описанной в данном документе. В некоторых случаях дозирующее жидкость устройство, которое описано в публикациях патентных документов США № 2016/279663 и/или № 2015/076174 (Aero Pump GmbH), используют с дозирующим жидкость устройством и композицией, описанными в данном документе.

[0341] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления дозирующее жидкость устройство от Eupovia, Inc. используют для доставки композиции, описанной в данном документе. В некоторых случаях дозирующее жидкость устройство, содержащее одну или более из систем для доставки и/или их компонентов, описанных в патентах США и публикациях патентных документов №№ 9539604, 9087145, 9463486 или 2012/143152, используют для доставки композиции, описанной в данном документе.

[0342] В некоторых случаях дозирующее жидкость устройство, содержащее одну или более систем для доставки и/или их компонентов от Kedalion Therapeutics, используют для доставки композиции, описанной в данном документе.

[0343] В некоторых случаях дозирующее жидкость устройство, содержащее одну или более из систем для доставки и/или их компонентов от Aptar Pharma (например, систему с дозирующим насосом), используют для доставки композиции, описанной в данном документе.

[0344] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления дозирующее жидкость устройство необязательно содержит внутренний фильтр или мембрану. В некоторых случаях внутренний фильтр или мембрана расположены в дозирующем жидкость устройстве в положении, допускающем удаление консерванта из офтальмологической композиции перед дозированием офтальмологической композиции в глаз индивидуума. В некоторых случаях консервант является выбранным из хлорида бензалкония, цетримония, пербората натрия, стабилизированного оксихлор-комплекса, SofZia, поликватерния-1, хлорбутанола, эдетата динатрия, полигексаметилен-бигуанида или их комбинаций. В некоторых случаях внутренний фильтр или мембрана расположены в дозирующем жидкость устройстве в положении, допускающем удаление консерванта, выбранного из хлорида бензалкония, цетримония, пербората натрия, стабилизированного оксихлор-комплекса, SofZia, поликватерния-1, хлорбутанола, эдетата динатрия, полигексаметилен-бигуанида или их комбинаций, из офтальмологической композиции перед дозированием офтальмологической композиции в глаз индивидуума. В некоторых случаях внутренний

фильтр или мембрана расположены в дозирующем жидкость устройстве в положении, допускающем удаление консерванта, выбранного из хлорида бензалкония (ВАК, ВАС или ВКС) из офтальмологической композиции перед дозированием офтальмологической композиции в глаз индивидуума. В некоторых случаях внутренний фильтр или мембрана расположены в узле, соединяющем дозирующий наконечник с емкостью. В других случаях внутренний фильтр или мембрана расположены внутри дозирующего наконечника.

[0345] В некоторых случаях внутренний фильтр или мембрана расположены в дозирующем жидкость устройстве в положении, допускающем удаление микроорганизма и/или эндотоксина из офтальмологической композиции перед дозированием офтальмологической композиции в глаз индивидуума. В некоторых случаях внутренний фильтр или мембрана расположены в узле, соединяющем дозирующий наконечник с емкостью. В других случаях внутренний фильтр или мембрана расположены внутри дозирующего наконечника. В некоторых случаях офтальмологическая композиция представляет собой не содержащую консервантов композицию.

[0346] В некоторых случаях внутренний фильтр или мембрана содержат ацетат целлюлозы, нитрат целлюлозы, нейлон, полиэфирсульфон (PES), полипропилен (PP), поливинилдифторид (PVDF), силоксан, поликарбонат или их комбинацию.

[0347] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления фильтрующую систему от TearClear используют с дозирующим жидкость устройством и композицией, описанными в данном документе. В некоторых случаях фильтрующая система от TearClear удаляет консервант из композиции, описанной в данном документе, *in situ*, например, фильтрующая система находится в дозирующем жидкость устройстве, которое удаляет консервант из композиции, когда композиция проходит фильтр и дозируется в глаз индивидуума.

[0348] В некоторых случаях дозируемая композиция содержит менее чем около 1%, менее чем около 0,5%, менее чем около 0,4%, менее чем около 0,3%, менее чем около 0,2%, менее чем около 0,1%, менее чем около 0,01%, менее чем около 0,001% или менее чем около 0,0001% консерванта. В некоторых случаях дозируемая композиция не содержит консервантов.

[0349] В некоторых случаях объем капли, дозируемой из дозирующего жидкость устройства, описанного в данном документе, составляет от около 0,1 мкл до около 50 мкл. В некоторых случаях объем капли составляет от около 0,1 мкл до около 40 мкл, от около 0,5 мкл до около 30 мкл, от около 1 мкл до около 30 мкл, от около 5 мкл до около 20 мкл, от около 10 мкл до около 20 мкл, от около 5 мкл до около 40 мкл, от около 5 мкл до около 30 мкл, от около 6 мкл до около 8 мкл, от около 6 мкл до около 7 мкл, от около 7 мкл до около 8 мкл, от около 10 мкл до около 40 мкл или от около 10 мкл до около 30 мкл. В

некоторых случаях объем капли, дозируемой из дозирующего жидкость устройства, описанного в данном документе, составляет около 0,1 мкл, около 0,2 мкл, около 0,3 мкл, около 0,4 мкл, около 0,5 мкл, около 1 мкл, около 5 мкл, около 6 мкл, около 7 мкл, около 8 мкл, около 9 мкл, около 10 мкл, около 20 мкл, около 30 мкл, около 40 мкл или около 50 мкл.

[0350] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления линейный размер или диаметр капли, когда она является сферической, составляет около от 1 до менее чем 100 микрон. В некоторых случаях линейный размер или диаметр капли составляет около от 20 до 100 микрон, около от 1 до 20 микрон, 1-15 микрон, 1-10 микрон, 8-20 микрон, 8-15 микрон, 8-12 микрон или 1-5 микрон. В случае аэрозоля или тумана размер капли составляет, например, 1-5 микрон, 1-10 микрон, менее чем 10 микрон, более чем 10 микрон или до 100 микрон.

[0351] В некоторых случаях диаметр капли рассчитывают с применением уравнения $V=4\pi r^3$, где диаметр=2r.

[0352] В некоторых случаях дозирующее жидкость устройство является подходящим для дозирования композиции, описанной в данном документе, имеющей вязкость, описанную в данном документе. В некоторых случаях композиция имеет вязкость, составляющую до 500 сП, до 600 сП, до 1000 сП, до 10000 сП или до 50000 сП.

[0353] В некоторых случаях дозирующее жидкость устройство, описанное в данном документе, способствует отложению на глазу индивидуума по меньшей мере 60%, 70%, 80%, 85%, 90%, 95% или 99% выталкиваемой массы капли. В некоторых случаях дозирующее жидкость устройство, описанное в данном документе, способствует отложению на глазу индивидуума по меньшей мере 70% выталкиваемой массы капли. В некоторых случаях дозирующее жидкость устройство, описанное в данном документе, способствует отложению на глазу индивидуума по меньшей мере 80% выталкиваемой массы капли. В некоторых случаях дозирующее жидкость устройство, описанное в данном документе, способствует отложению на глазу индивидуума по меньшей мере 90% выталкиваемой массы капли. В некоторых случаях дозирующее жидкость устройство, описанное в данном документе, способствует отложению на глазу индивидуума по меньшей мере 95% выталкиваемой массы капли. В некоторых случаях дозирующее жидкость устройство, описанное в данном документе, способствует отложению на глазу индивидуума по меньшей мере 99% выталкиваемой массы капли.

[0354] Контактная линза

[0355] В соответствии с определенными вариантами осуществления в данном документе описана система контактной линзы (например, система насыщенной лекарственным

средством контактной линзы) для доставки офтальмологической композиции, описанной в данном документе. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления система контактной линзы содержит биоразлагаемый высвобождающий лекарственное средство материал. В соответствии с другими вариантами осуществления система контактной линзы содержит неразлагаемый высвобождающий лекарственное средство материал. В некоторых случаях биоразлагаемый высвобождающий лекарственное средство материал содержит биоразлагаемый полимер. Иллюстративные биоразлагаемые полимеры включают в себя сополимер молочной и гликолевой кислоты («PLGA»), полилактид, полигликолид, поликапролактон или другие сложные полиэфиры, поли(ортоэфиры), поли(аминоэфиры), полиангидриды, полиорганофосфазены или любую их комбинацию. Другие биоразлагаемые полимеры, известные специалистам в данной области техники, также можно применять и выбрать на основании желаемых механических свойств и взаимодействия полимер-лекарственное средство.

[0356] В соответствии с вариантом осуществления не являющийся биоразлагаемым высвобождающий лекарственное средство материал содержит неразлагаемый полимер. Иллюстративные неразлагаемые полимеры включают в себя этилцеллюлозу, поли(бутилакрилат), поли(уретаны), кремнийорганические смолы, нейлон, полиакрилат аммония, акриламидные сополимеры, сополимеры акрилат/акриламид, сополимеры акрилат/акрилат аммония, сополимеры акрилат/алкилакрилат, сополимеры акрилат/карбамат, сополимеры акрилат/диметиламиноэтилметакрилат, сополимеры акрилата аммония, сополимеры стирол/акрилат, сополимеры винилацетат/акрилат, сополимеры аминотетилпропанол/акрилат/диметиламиноэтилметакрилат или любую их комбинацию. Другие неразлагаемые полимеры, известные специалистам в данной области техники, также можно применять и выбрать на основании желаемых механических свойств и взаимодействия полимер-лекарственное средство.

[0357] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления система контактной линзы представляет собой систему мягкой контактной линзы (например, систему насыщенной лекарственным средством мягкой контактной линзы). В некоторых случаях в данном документе описана мягкая контактная линза, пропитанная офтальмологической композицией, содержащей от около 0,001 мас.% до около 0,05 мас.% антагониста мускарина и дейтерированную воду с рD, составляющим от около 4,2 до около 7,9. В других случаях в данном документе описана насыщенная лекарственным средством контактная линза, которая содержит оптический путь, причем зрительная ось индивидуума, который носит контактную линзу, проходит через оптический путь; и несущую лекарственное средство зону, содержащую офтальмологическую композицию, содержащую от около

0,001 мас.% до около 0,05 мас.% антагониста мускарина и дейтерированную воду с pD , составляющим от около 4,2 до около 7,9. В дополнительных случаях в данном документе описана мягкая контактная линза, пропитанная офтальмологической композицией, содержащей офтальмологическое средство и дейтерированную воду с pD , составляющим от около 4 до около 8, причем офтальмологическое средство не представляет собой антагонист мускарина и не продлевает время жизни синглетного кислорода.

[0358] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления мягкая контактная линза содержит гидрогель. В некоторых случаях гидрогель содержит полигидроксиэтилметакрилат (pHEMA).

[0359] В соответствии с другими вариантами осуществления мягкая контактная линза содержит макромерные или полимерные цепи на основе циклоксана или содержащие силоксан макромерные или полимерные цепи. В некоторых случаях макромерная или полимерная цепь на основе силоксана или содержащая силоксан макромерная или полимерная цепь содержит мономер на основе полидиметилсилоксана, трис(триметилсилокси)силилпропилметакрилат (TRIS) и их комбинации или гидрофильные производные TRIS, выбранные из группы, состоящей из трис(триметилсилокси)силилпропилвинилкарбамата (TPVC), трис(триметилсилокси)силилпропилглицерин метакрилата (SIGMA), трис(триметилсилокси)силилпропилметакрилоксиэтилкарбамата (TSMC), полидиметилсилоксана (PDMS) или их комбинации. В дополнительных случаях макромерная или полимерная цепь на основе силоксана или содержащая силоксан макромерная или полимерная цепь содержат сшивающее средство на основе PDMS с метакрилатной концевой группой и привитыми фторными группами, сшивающее средство на основе сополимера уретана-силоксана с метакрилатной концевой группой, силоксановый полимер со стирольной концевой группой, содержащий полиэтиленоксидные и полипропиленоксидные блоки, силоксан, содержащий гидрофильные привитые группы или привитые группы из аминокислотных остатков, силоксаны, содержащие гидрофильные блоки или содержащие привитые группы из аминокислотных остатков, или их комбинацию.

[0360] В соответствии с дополнительными вариантами осуществления мягкая контактная линза содержит полимеры на основе углерода или макромеры на основе органических веществ. В некоторых случаях полимер на основе углерода или макромер на основе органических веществ содержит полиэтиленгликоль(200)-диметакрилат (PEG200DMA), этиленгликоль-диметакрилат (EGDMA), тетраэтиленгликоль-диметакрилат (TEGDMA),

N,N'-метилден-бис-акриламид, полиэтиленгликоль(600)-диметакрилат (PEG600DMA) или их комбинацию.

[0361] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления контактная линза содержит многослойную линзу, в которой по меньшей мере один слой гидрогеля пропитан офтальмологической композицией. В некоторых случаях контактная линза содержит два или больше слоев гидрогеля (например, полимерные пленки с лекарственным средством), который пропитан офтальмологической композицией, или в ней офтальмологическая композиция заключена между двумя или больше слоями гидрогеля. В некоторых случаях два или больше слоев гидрогеля имеют любую форму и находятся в любом положении друг относительно друга в материале линзы.

[0362] В некоторых случаях контактная линза содержит оптический путь, причем зрительная ось индивидуума, который носит контактную линзу, проходит через оптический путь; и несущую лекарственное средство зону, содержащую офтальмологическую композицию. В некоторых случаях несущая лекарственное средство зона окружает оптический путь в линзе и не находится на оптическом пути. В некоторых случаях несущая лекарственное средство зона представляет собой непрерывную область, окружающую оптический путь в линзе. В других случаях несущая лекарственное средство зона имеет форму кольца с отверстием, которое является практически соосным со зрительной осью, или имеет форму дуги (например, дуги, полумесяца или сегмента круга). В дополнительных случаях несущая лекарственное средство зона содержит множество дискретных карманов, окружающих оптический путь в линзе. Форма несущей лекарственное средство зоны может быть образована с применением пресс-формы желаемой формы или с применением пресс-формы, имеющей, по существу, любую форму большего размера, с получением временной пленки и последующим разрезанием временной пленки в конечную желаемую форму. Точное разрезание можно осуществлять, например, с применением механического режущего оборудования, известного в уровне техники, или с применением лазерных режущих инструментов, известных в уровне техники.

[0363] В соответствии с одним вариантом осуществления высвобождающий лекарственное средство материал несущей лекарственное средство зоны содержит множество перфораций. Например, перфорации представляют собой микроперфорации, расположенные по всей площади части высвобождающего лекарственное средство материала или по всей площади всего высвобождающего лекарственное средство материала. Не вдаваясь в какую-либо теорию, микроперфорации служат для повышения высвобождения лекарственного средства и обеспечивают путь для транспорта кислорода через высвобождающий лекарственное средство материал в роговицу. В соответствии с

некоторыми вариантами осуществления транспорт кислорода может быть достаточно высоким для того, чтобы контактная линза была подходящей для длительного ношения индивидом.

[0364] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления материал линзы содержит отличный от гидрогеля материал, который, например, имеет подходящие свойства проницаемости для кислорода, воды и лекарственного средства, чтобы позволить его применения в качестве контактной линзы. В некоторых случаях материал линзы представляет собой материал для применения в жестких контактных линзах (например, жестких газопроницаемых линзах). В некоторых случаях жесткие контактные линзы имеют перфорации.

[0365] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления контактная линза характеризуется кислородопроницаемостью (значением Dk), составляющей более чем 5, более чем 10, более чем 15, более чем 20, более чем 30, более чем 60, более чем 90, более чем 100 или выше. В некоторых случаях контактная линза имеет значение Dk , составляющее более чем 5. В некоторых случаях материал линзы является достаточно кислородопроницаемым для ношения индивидом в течение по меньшей мере 12 часов, 18 часов, 24 часов, по меньшей мере 2 суток, по меньшей мере 3 суток, по меньшей мере 4 суток, по меньшей мере 5 суток, по меньшей мере 6 суток, по меньшей мере 7 суток, по меньшей мере 14 суток, по меньшей мере 30 суток или дольше. В некоторых случаях кислородопроницаемость является такой, чтобы контактная линза была подходящей для ношения на глазу в течение суток.

[0366] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления материал линзы в контактной линзе имеет содержание воды, составляющее по меньшей мере 20%, по меньшей мере 30%, по меньшей мере 40%, по меньшей мере 50%, по меньшей мере 60% или по меньшей мере 70%. В некоторых случаях содержание воды составляет от около 30% до около 70%, от около 30% до около 60%, от около 40% до около 70% или от около 40% до около 60%.

[0367] В некоторых случаях офтальмологическая композиция высвобождается в глаз в течение периода, составляющего по меньшей мере 1 час, по меньшей мере 2 часа, по меньшей мере 4 часа, по меньшей мере 6 часов, по меньшей мере 8 часов, по меньшей мере 12 часов, по меньшей мере 18 часов, по меньшей мере 24 часа, по меньшей мере 2 суток, по меньшей мере 3 суток, по меньшей мере 4 суток, по меньшей мере 5 суток, по меньшей мере 6 суток, по меньшей мере 7 суток, по меньшей мере 14 суток, по меньшей мере 30 суток или больше. В некоторых случаях офтальмологическая композиция высвобождается в глаз в течение периода, составляющего по меньшей мере 8 часов, по меньшей мере 12

часов, по меньшей мере 18 часов, по меньшей мере 24 часа, по меньшей мере 2 суток, по меньшей мере 3 суток, по меньшей мере 4 суток, по меньшей мере 5 суток, по меньшей мере 6 суток, по меньшей мере 7 суток, по меньшей мере 14 суток, по меньшей мере 30 суток или больше.

[0368] В некоторых случаях офтальмологическая композиция высвобождается непрерывно. В других случаях офтальмологическая композиция высвобождается с перерывами. В дополнительных случаях офтальмологическая композиция высвобождается в глаз под действием давления века.

[0369] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления контактную линзу носят в течение по меньшей мере 1 часа, по меньшей мере 2 часов, по меньшей мере 4 часов, по меньшей мере 8 часов, по меньшей мере 16 часов или даже дольше. В некоторых случаях контактную линзу удаляют по меньшей мере два раза в сутки, по меньшей мере один раз в сутки, по меньшей мере один раз в неделю или по меньшей мере один раз в месяц. В некоторых случаях контактную линзу также удаляют с другой частотой. После удаления контактной линзы ту же самую контактную линзу в некоторых случаях вставляют повторно (например, после очистки и/или санитарной обработки) или вставляют новую контактную линзу.

[0370] В некоторых случаях высвобождение офтальмологической композиции из контактной линзы контролируется, отчасти, композицией полимера в высвобождающем лекарственное средство материале. Например, повышение или снижение скорости высвобождения офтальмологической композиции выполняют посредством изменения полимера. Если полимер представляет собой сополимер, такое изменение включает в себя, например, изменение соотношения мономеров в сополимере. В соответствии с иллюстративным вариантом осуществления полимер в высвобождающем лекарственное средство материале представляет собой PLGA. Повышение соотношения лактида к гликолиду обычно замедляет высвобождение офтальмологической композиции из высвобождающего лекарственное средство материала. Для иллюстрации, полимолочная кислота, которая не содержит гликолид, может обеспечивать систему с самым медленным высвобождением в соответствии с этим вариантом осуществления, в то время как полигликолевая кислота, которая не содержит лактид, может обеспечивать систему с самым быстрым высвобождением в соответствии с этим вариантом осуществления.

[0371] В соответствии с альтернативным вариантом осуществления высвобождение офтальмологической композиции из контактной линзы контролируется, отчасти, посредством подбора соотношения полимера и офтальмологической композиции в высвобождающем лекарственное средство материале. При сохранении постоянной массы

полимера количество офтальмологической композиции в высвобождающем лекарственное средство материале можно уменьшить для того, чтобы соотношения высвобождающих лекарственное средство материалов с полимером и офтальмологической композиции составляли 1:2, 1:4, 1:8, 1:16; 1:32; 1:64; 1:128; 1:256; 1:512, или чтобы могло быть получено любое другое желаемое соотношение. Если для достижения желаемого высвобождения офтальмологической композиции необходимо более высокое соотношение полимера, активность офтальмологической композиции можно корректировать. Обычно повышение активности офтальмологической композиции снижает массу полезной нагрузки офтальмологической композиции, которая должна быть включена в высвобождающий лекарственное средство материал. Более того, повышение активности офтальмологической композиции может уменьшать зону, занимаемую высвобождающим лекарственное средство материалом в устройстве, тем самым повышая гибкость или кислородопроницаемость.

[0372] В контексте данного документа период времени, за который контактная линза высвобождает офтальмологическую композицию, относится к периоду времени, за который линза высвобождает офтальмологическую композицию у индивидуума или в среде, которая имитирует среду у индивидуума. В качестве неограничивающего примера, высвобождение офтальмологической композиции контактной линзой в течение 24 часового периода времени может быть достигнуто при непрерывном ношении индивидом контактной линзы в течение 24 часов или с перерывами в течение суммарного периода, составляющего 24 часа (например, при ношении контактной линзы в течение 1 часа в сутки в течение 24 суток). Таким образом, когда индивидуум носит контактную линзу с перерывами, период времени относится ко времени, когда индивидуум носит контактную линзу. Период времени также может включать в себя любое время, в которое контактная линза не носится индивидом, если контактная линза находится в среде, в которой высвобождается офтальмологическая композиция.

[0373] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления систему контактной линзы от Leo Lens используют с офтальмологической композицией, описанной в данном документе. В некоторых случаях офтальмологическая композиция содержит от около 0,001 мас.% до около 0,05 мас.% антагониста мускарина и дейтерированную воду. В некоторых случаях антагонист мускарина представляет собой атропин или атропина сульфат. В некоторых случаях систему контактной линзы от Leo Lens используют с офтальмологической композицией, содержащей от около 0,001 мас.% до около 0,05 мас.% атропина, атропина сульфата или их комбинации и дейтерированную воду.

[0374] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления систему контактной линзы от Theraoptix используют с офтальмологической композицией, описанной в данном документе. В некоторых случаях офтальмологическая композиция содержит от около 0,001 мас.% до около 0,05 мас.% антагониста мускарина и дейтерированную воду. В некоторых случаях антагонист мускарина представляет собой атропин или атропина сульфат. В некоторых случаях систему контактной линзы от Theraoptix используют с офтальмологической композицией, содержащей от около 0,001 мас.% до около 0,05 мас.% атропина, атропина сульфата или их комбинации и дейтерированную воду.

[0375] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления систему контактной линзы, описанную в патенте США № 8414912 (MIT), используют с офтальмологической композицией, описанной в данном документе. В некоторых случаях офтальмологическая композиция содержит от около 0,001 мас.% до около 0,05 мас.% антагониста мускарина и дейтерированную воду. В некоторых случаях антагонист мускарина представляет собой атропин или атропина сульфат. В некоторых случаях систему контактной линзы, описанную в патенте США № 8414912, используют с офтальмологической композицией, содержащей от около 0,001 мас.% до около 0,05 мас.% атропина, атропина сульфата или их комбинации и дейтерированную воду.

[0376] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления систему контактной линзы от OcuMedic используют с офтальмологической композицией, описанной в данном документе. В некоторых случаях офтальмологическая композиция содержит от около 0,001 мас.% до около 0,05 мас.% антагониста мускарина и дейтерированную воду. В некоторых случаях антагонист мускарина представляет собой атропин или атропина сульфат. В некоторых случаях систему контактной линзы от OcuMedic используют с офтальмологической композицией, содержащей от около 0,001 мас.% до около 0,05 мас.% атропина, атропина сульфата или их комбинации и дейтерированную воду.

[0377] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления систему контактной линзы, описанную в патентах США № 8404271 и № 9238003 (Auburn University), используют с офтальмологической композицией, описанной в данном документе. В некоторых случаях офтальмологическая композиция содержит от около 0,001 мас.% до около 0,05 мас.% антагониста мускарина и дейтерированную воду. В некоторых случаях антагонист мускарина представляет собой атропин или атропина сульфат. В некоторых случаях систему контактной линзы, описанную в патентах США № 8404271 и № 9238003, используют с офтальмологической композицией, содержащей от около 0,001 мас.% до около 0,05 мас.% атропина, атропина сульфата или их комбинации и дейтерированную воду.

[0378] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления систему контактной линзы, описанную в патенте США № 9827250 и Европейском патенте № 2693259B1 (Johnson and Johnson Vision Care Inc.), используют с офтальмологической композицией, описанной в данном документе. В некоторых случаях офтальмологическая композиция содержит от около 0,001 мас.% до около 0,05 мас.% антагониста мускарина и дейтерированную воду. В некоторых случаях антагонист мускарина представляет собой атропин или атропина сульфат. В некоторых случаях систему контактной линзы, описанную в патенте США № 9827250 и Европейском патенте № 2693259B1, используют с офтальмологической композицией, содержащей от около 0,001 мас.% до около 0,05 мас.% атропина, атропина сульфата или их комбинации и дейтерированную воду.

[0379] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления систему контактной линзы, описанную в патенте США № 8623400 (National Chiao Tung University), используют с офтальмологической композицией, описанной в данном документе. В некоторых случаях офтальмологическая композиция содержит от около 0,001 мас.% до около 0,05 мас.% антагониста мускарина и дейтерированную воду. В некоторых случаях антагонист мускарина представляет собой атропин или атропина сульфат. В некоторых случаях систему контактной линзы, описанную в патенте США № 8623400, используют с офтальмологической композицией, содержащей от около 0,001 мас.% до около 0,05 мас.% атропина, атропина сульфата или их комбинации и дейтерированную воду.

[0380] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления систему контактной линзы, описанную в патенте США № 9498035 (CooperVision International Holding Company, LP), используют с офтальмологической композицией, описанной в данном документе. В некоторых случаях офтальмологическая композиция содержит от около 0,001 мас.% до около 0,05 мас.% антагониста мускарина и дейтерированную воду. В некоторых случаях антагонист мускарина представляет собой атропин или атропина сульфат. В некоторых случаях систему контактной линзы, описанную в патенте США № 9 498 035, используют с офтальмологической композицией, содержащей от около 0,001 мас.% до около 0,05 мас.% атропина, атропина сульфата или их комбинации и дейтерированную воду.

[0381] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления систему контактной линзы, описанную в публикации патентного документа США № 20160018671 (Onefocus Technology LLC), используют с офтальмологической композицией, описанной в данном документе. В некоторых случаях офтальмологическая композиция содержит от около 0,001 мас.% до около 0,05 мас.% антагониста мускарина и дейтерированную воду. В некоторых случаях антагонист мускарина представляет собой атропин или атропина сульфат. В некоторых случаях систему контактной линзы, описанную в публикации

патентного документе США № 20160018671, используют с офтальмологической композицией, содержащей от около 0,001 мас.% до около 0,05 мас.% атропина, атропина сульфата или их комбинации и дейтерированную воду.

[0382] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления в данном документе описан способ лечения офтальмологического нарушения или состояния у индивидуума, нуждающегося в этом, включающий введение в глаз индивидуума эффективного количества офтальмологической композиции с помощью мягкой контактной линзы (например, насыщенной лекарственным средством контактной линзы), описанной *выше*. В некоторых случаях офтальмологическое нарушение или состояние представляет собой предмиопию, миопию или развитие миопии. В некоторых случаях лечение предусматривает задержку или замедление развития миопии. В некоторых случаях лечение предусматривает предупреждение развития миопии. В некоторых случаях индивидуум представляет собой человека возрастом 18 лет или младше. В некоторых случаях индивидуум представляет собой человека возрастом 4 года или старше, возрастом 6 лет или старше, возрастом 10 лет или старше, возрастом 12 лет или старше, возрастом 15 лет или старше или возрастом 18 лет или старше.

[0383] pD

[0384] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления pD композиции, описанной в данном документе, корректируют (например, посредством применения буфера и/или корректирующего pD средства) до совместимого с применением в глазу диапазона pD от около 4 до около 8, от около 4,5 до около 7,5 или от около 5 до около 7. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления офтальмологическая композиция имеет pD, составляющий от около 5,0 до около 7,0. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления офтальмологическая композиция имеет pD, составляющий от около 5,5 до около 7,0. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления офтальмологическая композиция имеет pD, составляющий от около 6,0 до около 7,0.

[0385] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления пригодные составы включают в себя одно или более корректирующих pD средств или буферных средств. Подходящие корректирующие pD средства или буферы включают в себя, без ограничения, ацетат, бикарбонат, хлорид аммония, цитрат, фосфат, дейтерированные формы ацетата, бикарбонат, хлорид аммония, цитрат, фосфат, их фармацевтически приемлемые соли и комбинации или смеси. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления корректирующие pD средства или буферы включают в себя дейтерированную соляную кислоту (DCI), дейтерированный гидроксид натрия (NaOD), дейтерированную уксусную кислоту (CD₃COOD) или дейтерированную лимонную кислоту (C₆D₈O₇).

[0386] В соответствии с одним вариантом осуществления, если один или более буферов используют в составах согласно настоящему раскрытию, их объединяют, например, с фармацевтически приемлемой средой, и они присутствуют в окончательном составе, например, в количестве, находящемся в диапазоне от около 0,1% до около 20%, от около 0,5% до около 10%. В соответствии с определенными вариантами осуществления настоящего раскрытия количество буфера, включенного в гелеобразные составы, составляет такое количество, при котором рD гелеобразного состава не препятствует работе природной буферной системы организма.

[0387] В соответствии с одним вариантом осуществления разбавители также применяют для стабилизации соединений, поскольку они обеспечивают более стабильную среду. В некоторых случаях соли, растворенные в буферных растворах (которые также обеспечивают контроль или поддержание рD), используют в качестве разбавителей в уровне техники, в том числе, без ограничения, фосфатно-буферный солевой раствор.

[0388] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления рD рассчитывают согласно формуле, раскрытой в Glasoe *et al.*, "Use of glass electrodes to measure acidities in deuterium oxide," J. Physical Chem. 64(1): 188-190 (1960). В соответствии с вариантом осуществления рD рассчитывают согласно формуле $pD = pH^* + 0,4$, в которой pH^* представляет собой измеренный или наблюдаемый рН офтальмологической композиции, составленной в растворе, содержащем дейтерированную воду (например, D_2O).

[0389] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления офтальмологическая водная композиция, офтальмологическая композиция геля или офтальмологическая композиция мази, описанная в данном документе, имеет рD, составляющий от около 4 до около 8, от около 4,5 до около 8, от около 4,9 до около 7,9, от около 5,4 до около 7,9, от около 5,9 до около 7,9, от около 6,4 до около 7,9 или от около 7,4 до около 7,9. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления офтальмологическая водная композиция, офтальмологическая композиция геля или офтальмологическая композиция мази, описанная в данном документе, имеет рD, составляющий около 4,5-7,5, от около 5,0 до около 7,5, от около 5,5 до около 7,5, от около 6,0 до около 7,5 или от около 7,0 до около 7,5. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления офтальмологическая водная композиция, офтальмологическая композиция геля или офтальмологическая композиция мази, описанная в данном документе, имеет рD, составляющий около 4,5-7,0, от около 5,0 до около 7,0, от около 5,5 до около 7,0, от около 6,0 до около 7,0 или от около 6,5 до около 7,0. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления офтальмологическая водная композиция, офтальмологическая композиция геля или офтальмологическая композиция мази, описанная в данном документе, имеет рD, составляющий около 4,9-7,4, от около 5,4

[illegible]

[0390] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления офтальмологическая композиция представляет собой офтальмологическую водную композицию. В некоторых случаях офтальмологическая водная композиция имеет рD, составляющий от около 4 до около 8, от около 4,5 до около 7,8, от около 5 до около 7,5 или от около 5,5 до около 7. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления офтальмологическая водная композиция имеет рD, составляющий около 7,5. В соответствии с некоторыми вариантами

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[0394] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления водная система на основе D_2O стабилизирует антагонист мускарина (например, атропин). В соответствии с некоторыми вариантами осуществления это обусловлено более низкой концентрацией реакционноспособных частиц (например, $-OD$) в водной системе на основе D_2O по сравнению с концентрацией реакционноспособных частиц (например, $-OH$) в эквивалентной водной системе на основе H_2O . В некоторых случаях концентрация реакционноспособных частиц (например, $-OD$) в водной системе на основе D_2O является около на треть меньшей, чем концентрация реакционноспособных частиц (например, $-OH$) в эквивалентной водной системе на основе H_2O . В некоторых случаях это обусловлено более низкой или меньшей константой диссоциации для D_2O , чем для H_2O . Например, $K_a(H_2O)$ составляет 1×10^{-14} , в то время как $K_a(D_2O)$ составляет 1×10^{-15} . По этой причине D_2O является более слабой кислотой, чем H_2O . В некоторых случаях катализируемый основанием гидролиз приводит к присутствию продукта разложения атропина в виде тропина. В некоторых случаях при более низкой концентрации реакционноспособных частиц, которые вызывают образование продукта разложения в виде тропина, раствор атропина является более стабильным в водной системе на основе D_2O по сравнению с эквивалентной водной системой на основе H_2O . В соответствии с некоторыми вариантами осуществления офтальмологическая композиция, составленная с дейтерированной водой, обеспечивает более стабильную офтальмологическую композицию по сравнению с офтальмологической композицией, составленной с H_2O .

[0395] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления присутствие дейтерированной воды сдвигает pK_a буфера. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления присутствие дейтерированной воды позволяет офтальмологической композиции воспроизводить стабильность системы с более низким pH . В некоторых случаях буферную емкость офтальмологической композиции снижают, таким образом обеспечивая возможность более быстрого сдвига pH . В некоторых случаях пониженная буферная емкость офтальмологической композиции при введении в глаз позволяет офтальмологической композиции достигать физиологического pH с большей скоростью по сравнению с офтальмологической композицией, составленной в H_2O . В некоторых случаях офтальмологическая композиция, составленная с дейтерированной водой, обеспечивает более низкую выработку слез или меньший слезный рефлекс в глазу по сравнению с офтальмологической композицией, составленной с H_2O .

[0396] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления офтальмологическая композиция геля или офтальмологическая композиция мази, описанная в данном документе, имеет pD , составляющий около 4, около 4,1, около 4,2, около 4,3, около 4,4,

около 4,5, около 4,6, около 4,7, около 4,8, около 4,9, около 5,0, около 5,1, около 5,2, около 5,3, около 5,4, около 5,5, около 5,6, около 5,7, около 5,8, около 5,9, около 6,0, около 6,1, около 6,2, около 6,3, около 6,4, около 6,5, около 6,6, около 6,7, около 6,8, около 6,9, около 7,0, около 7,1, около 7,2, около 7,3, около 7,4, около 7,5, около 7,6, около 7,7, около 7,8 или около 7,9.

[0397] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления рD офтальмологической водной композиции, офтальмологической композиции геля или офтальмологической композиции мази, описанной в данном документе, является подходящим для стерилизации (например, посредством фильтрования, или смешивания в асептических условиях, или термической обработки, и/или автоклавной обработки (например, заключительной стерилизации)) офтальмологических составов, описанных в данном документе. В контексте настоящего раскрытия термин «водная композиция» включает в себя композиции, которые имеют в основе D₂O.

[0398] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления фармацевтические составы, описанные в данном документе, являются стабильными в отношении рD в течение периода, составляющего по меньшей мере около 1 суток, по меньшей мере около 2 суток, по меньшей мере около 3 суток, по меньшей мере около 4 суток, по меньшей мере около 5 суток, по меньшей мере около 6 суток, по меньшей мере около 1 недели, по меньшей мере около 2 недель, по меньшей мере около 3 недель, по меньшей мере около 4 недель, по меньшей мере около 5 недель, по меньшей мере около 6 недель, по меньшей мере около 7 недель, по меньшей мере около 8 недель, по меньшей мере около 1 месяца, по меньшей мере около 2 месяцев, по меньшей мере около 3 месяцев, по меньшей мере около 4 месяцев, по меньшей мере около 5 месяцев, по меньшей мере около 6 месяцев, по меньшей мере около 7 месяцев, по меньшей мере около 8 месяцев, по меньшей мере около 9 месяцев, по меньшей мере около 10 месяцев, по меньшей мере около 11 месяцев, по меньшей мере около 12 месяцев, по меньшей мере около 18 месяцев, по меньшей мере около 24 месяцев, по меньшей мере около 3 лет, по меньшей мере около 4 лет, по меньшей мере около 5 лет, по меньшей мере около 6 лет, по меньшей мере около 7 лет, по меньшей мере около 8 лет, по меньшей мере около 9 лет, по меньшей мере около 10 лет или больше. В соответствии с другими вариантами осуществления составы, описанные в данном документе, являются стабильными в отношении рD в течение периода, составляющего по меньшей мере около 1 недели. В соответствии с другими вариантами осуществления составы, описанные в данном документе, являются стабильными в отношении рD в течение периода, составляющего по меньшей мере около 2 недель. В соответствии с другими вариантами осуществления составы, описанные в данном документе, являются стабильными в отношении рD в течение

периода, составляющего по меньшей мере около 3 недель. В соответствии с другими вариантами осуществления составы, описанные в данном документе, являются стабильными в отношении рD в течение периода, составляющего по меньшей мере около 1 месяца. В данном документе также описаны составы, которые являются стабильными в отношении рD в течение периода, составляющего по меньшей мере около 2 месяцев, по меньшей мере около 3 месяцев, по меньшей мере около 4 месяцев, по меньшей мере около 5 месяцев, по меньшей мере около 6 месяцев, по меньшей мере около 12 месяцев, по меньшей мере около 18 месяцев, по меньшей мере около 2 лет или больше.

[0399] Единообразие раствора от дозы к дозе

[0400] Типичные офтальмологические водные растворы упаковывают в бутылочки для глазных капель и вводят в виде капель. Например, одно введение (т.е. однократная доза) офтальмологического водного раствора включает в себя введение в глаза пациента одной капли, двух капель, трех или большего количества капель. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления одна доза офтальмологического водного раствора, описанного в данном документе, представляет собой одну каплю композиции водного раствора из бутылочки для глазных капель.

[0401] В некоторых случаях в данном документе описаны офтальмологические водные композиции, которые обеспечивают единообразные концентрации от дозы к дозе. В некоторых случаях единообразная концентрация от дозы к дозе не предполагает значительных колебаний содержания лекарственного средства от одной дозы к другой. В некоторых случаях единообразная концентрация от дозы к дозе предполагает устойчивое содержание лекарственного средства от одной дозы к другой.

[0402] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления композиция характеризуется колебанием концентрации антагониста мускарина или офтальмологического средства, составляющим менее чем 50%. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления композиция характеризуется колебанием концентрации антагониста мускарина или офтальмологического средства, составляющим менее чем 40%. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления композиция характеризуется колебанием концентрации антагониста мускарина или офтальмологического средства, составляющим менее чем 30%. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления композиция характеризуется колебанием концентрации антагониста мускарина или офтальмологического средства, составляющим менее чем 20%. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления композиция характеризуется колебанием концентрации антагониста мускарина или офтальмологического средства, составляющим менее чем 10%. В соответствии с

некоторыми вариантами осуществления композиция характеризуется колебанием концентрации антагониста мускарина или офтальмологического средства, составляющим менее чем 5%.

[0403] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления колебание концентрации антагониста мускарина или офтальмологического средства от дозы к дозе основывается на 10 последовательных дозах. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления колебание концентрации антагониста мускарина или офтальмологического средства от дозы к дозе основывается на 8 последовательных дозах. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления колебание концентрации антагониста мускарина или офтальмологического средства от дозы к дозе основывается на 5 последовательных дозах. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления колебание концентрации антагониста мускарина или офтальмологического средства от дозы к дозе основывается на 3 последовательных дозах. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления колебание концентрации антагониста мускарина или офтальмологического средства от дозы к дозе основывается на 2 последовательных дозах.

[0404] Неоседающий состав не должен требовать встряхивания для равномерного диспергирования лекарственного средства. «Не требующий встряхивания» состав потенциально имеет преимущество над составами, которые требуют встряхивания, по той простой причине, что характер встряхивания пациентом является главным источником вариативности количества дозируемого лекарственного средства. Сообщалось, что пациенты часто не встряхивают или забывают встряхивать свои офтальмологические композиции, которые требуют встряхивания перед введением дозы, несмотря на инструкции по встряхиванию, которые четко обозначены на этикетке. С другой стороны, даже в случае тех пациентов, которые встряхивают продукт, обычно не представляется возможным определить, является ли встряхивание достаточным по интенсивности и/или продолжительным для того, чтобы сделать продукт однородным. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления офтальмологические композиции геля и офтальмологические композиции мази, описанные в данном документе, представляют собой «не требующие встряхивания» составы, которые сохраняют единообразие от дозы к дозе, описанную в данном документе.

[0405] Для оценки единообразия от дозы к дозе бутылочки с каплями или тубы, содержащие офтальмологические водные композиции, офтальмологические композиции геля или офтальмологические композиции мази, хранят в вертикальном положении в течение минимум 12 часов до начала теста. Для имитации рекомендуемого дозирования этих продуктов предварительно определенное количество капель или полоски дозируют из

каждой из коммерческих бутылочек или туб с предварительно определенными временными интервалами в течение длительного периода времени или до тех пор, пока в бутылочке или тубе оставался продукт. Все капли и полоски дозировали в тарированные стеклянные пузырьки, закрывали колпачком и хранили при комнатной температуре до анализа. Концентрации антагониста мускарина, такого как атропин, в выдавливаемых каплях определяли с применением метода ВЭЖХ с обращенной фазой.

[0406] Вязкость водного раствора

[0407] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления композиция имеет вязкость по Brookfield RVDV, составляющую от около 10 до около 50000 сП при около 20°C и скорости сдвига, составляющей 1 с⁻¹. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления композиция имеет вязкость по Brookfield RVDV, составляющую от около 100 до около 40000 сП при около 20°C и скорости сдвига, составляющей 1 с⁻¹. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления композиция имеет вязкость по Brookfield RVDV, составляющую от около 500 до около 30000 сП при около 20°C и скорости сдвига, составляющей 1 с⁻¹. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления композиция имеет вязкость по Brookfield RVDV, составляющую от около 1000 до около 20000 сП при около 20°C и скорости сдвига, составляющей 1 с⁻¹. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления композиция имеет вязкость по Brookfield RVDV, составляющую от около 2000 до около 10000 сП при около 20°C и скорости сдвига, составляющей 1 с⁻¹. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления композиция имеет вязкость по Brookfield RVDV, составляющую от около 4000 до около 8000 сП при около 20°C и скорости сдвига, составляющей 1 с⁻¹.

[0408] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления офтальмологический водный состав содержит повышающее вязкость средство, достаточное для обеспечения вязкости, составляющей около от 500 до 50000 сантипуаз, около от 750 до 50000 сантипуаз; около от 1000 до 50000 сантипуаз; около от 1000 до 40000 сантипуаз; около от 2000 до 30000 сантипуаз; около от 3000 до 20000 сантипуаз; около от 4000 до 10000 сантипуаз или около от 5000 до 8000 сантипуаз.

[0409] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления композиции, описанные в данном документе, представляют собой композиции с низкой вязкостью при температуре тела. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления композиции с низкой вязкостью содержат от около 1% до около 10% повышающего вязкость средства (например, гелеобразующие компоненты, такие как сополимеры полиоксиэтилен-полиоксипропилен). В соответствии с некоторыми вариантами осуществления композиции с низкой вязкостью содержат от около 2% до около 10% повышающего вязкость средства (например,

гелеобразующие компоненты, такие как сополимеры полиоксиэтилен-полиоксипропилен). В соответствии с некоторыми вариантами осуществления композиции с низкой вязкостью содержат от около 5% до около 10% повышающего вязкость средства (например, гелеобразующие компоненты, такие как сополимеры полиоксиэтилен-полиоксипропилен). В соответствии с некоторыми вариантами осуществления композиции с низкой вязкостью по существу не содержат повышающего вязкость средства (например, гелеобразующих компонентов, таких как сополимеры полиоксиэтилен-полиоксипропилен). В соответствии с некоторыми вариантами осуществления композиция антагониста мускарина/офтальмологического средства с низкой вязкостью, описанная в данном документе, обеспечивает кажущуюся вязкость, составляющую от около 100 сП до около 10000 сП. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления композиция антагониста мускарина/офтальмологического средства с низкой вязкостью, описанная в данном документе, обеспечивает кажущуюся вязкость, составляющую от около 500 сП до около 10000 сП. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления композиция антагониста мускарина/офтальмологического средства с низкой вязкостью, описанная в данном документе, обеспечивает кажущуюся вязкость, составляющую от около 1000 сП до около 10000 сП.

[0410] Осмолярность

[0411] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления композиция, раскрытая в данном документе, составлена для того, чтобы не нарушать ионный баланс в глазу. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления композиция, раскрытая в данном документе, имеет ионный баланс, который является таким же или практически таким же, как и в глазу. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления композиция, раскрытая в данном документе, не нарушает ионный баланс в глазу.

[0412] В контексте данного документа выражение «практическая осмолярность/осмоляльность» или «номинальная осмолярность/осмоляльность» означает осмолярность/осмоляльность композиции, которую определяют посредством измерения осмолярности/осмоляльности антагониста мускарина или офтальмологического средства и всех вспомогательных веществ за исключением гелеобразующего средства и/или загустителя (например, сополимеров полиоксиэтилен-полиоксипропилен, карбоксиметилцеллюлозы или т.п.). Практическую осмолярность композиции, раскрытой в данном документе, измеряют с помощью подходящего способа, например, метода понижения температуры замерзания, как описано в Viegas et. al., Int. J. Pharm., 1998, 160, 157-162. В некоторых случаях практическую осмолярность композиции, раскрытой в данном документе, измеряют с помощью осмометрии с использованием давления паров

(например, метода с понижением давления паров), что обеспечивает возможность определения осмолярности композиции при более высоких температурах. В некоторых случаях метод с понижением давления паров обеспечивает возможность определения осмолярности композиции, содержащей гелеобразующее средство (например, термообратимый полимер), при более высокой температуре, причем гелеобразующее средство присутствует в форме геля.

[0413] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления осмолярность в целевом месте действия (например, в глазу) является около такой же, как номинальная осмолярность композиции, описанной в данном документе. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления композиция, описанная в данном документе, имеет номинальную осмолярность, составляющую от около 150 мОсм/л до около 500 мОсм/л, от около 250 мОсм/л до около 500 мОсм/л, от около 250 мОсм/л до около 350 мОсм/л, от около 280 мОсм/л до около 370 мОсм/л или от около 250 мОсм/л до около 320 мОсм/л.

[0414] Практическая осмоляльность офтальмологической композиции, раскрытой в данном документе, составляет от около 100 мОсм/кг до около 1000 мОсм/кг, от около 200 мОсм/кг до около 800 мОсм/кг, от около 250 мОсм/кг до около 500 мОсм/кг, или от около 250 мОсм/кг до около 320 мОсм/кг, или от около 250 мОсм/кг до около 350 мОсм/кг, или от около 280 мОсм/кг до около 320 мОсм/кг. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления композиция, описанная в данном документе, имеет практическую осмолярность, составляющую от около 100 мОсм/л до около 1000 мОсм/л, от около 200 мОсм/л до около 800 мОсм/л, от около 250 мОсм/л до около 500 мОсм/л, от около 250 мОсм/л до около 350 мОсм/л, около от 250 мОсм/л до около 320 мОсм/л или от около 280 мОсм/л до около 320 мОсм/л.

[0415] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления подходящие корректирующие тоничность средства включают в себя, без ограничения, любой фармацевтически приемлемый сахар, соль или любые их комбинации или смеси, такие как, без ограничения, декстроза, глицерин, маннит, сорбит, хлорид натрия и другие электролиты. В некоторых случаях корректирующее тоничность средство является выбранным из хлорида натрия, нитрата натрия, сульфата натрия, бисульфата натрия, хлорида калия, хлорида кальция, хлорида магния, хлорида цинка, ацетата калия, ацетата натрия, бикарбоната натрия, карбоната натрия, тиосульфата натрия, сульфата магния, гидрофосфата натрия, дигидрофосфата натрия, дигидрофосфата калия, декстрозы, маннита, сорбита, декстрозы, сахарозы, мочевины, пропиленгликоля, глицерина или их комбинации.

[0416] В соответствии с вариантом осуществления офтальмологические композиции, описанные в данном документе, включают в себя одну или более солей в количестве,

требующемся для приведения осмолярности композиции к приемлемому диапазону. Такие соли включают в себя соли, имеющие натриевый, калиевый или аммониевый катионы и хлоридный, цитратный, аскорбатный, боратный, фосфатный, бикарбонатный, сульфатный, тиосульфатный или бисульфитный анионы; подходящие соли включают в себя хлорид натрия, хлорид калия, тиосульфат натрия, бисульфит натрия и сульфат аммония.

[0417] Стерильность

[0418] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления композиции стерилизуют. В варианты осуществления, раскрытые в данном документе, включены средства и процессы для стерилизации фармацевтической композиции, раскрытой в данном документе, для применения у людей. Цель заключается в обеспечении безопасного фармацевтического продукта, относительно свободного от вызывающих инфекцию микроорганизмов. Управление по контролю пищевых продуктов и лекарственных средств США обеспечило регуляторное руководство в публикации “Guidance for Industry: Sterile Drug Products Produced by Aseptic Processing”, доступной по адресу: <http://www.fda.gov/cder/guidance/5882fnl.htm>, которая включена в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте.

[0419] В контексте данного документа стерилизация означает процесс, применяемый для уничтожения или удаления микроорганизмов, которые присутствуют в продукте или упаковке. Применяют любой подходящий способ, доступный для стерилизации объектов и композиций. Доступные способы инактивации микроорганизмов включают в себя, без ограничения, применение нагревания до экстремальных температур, вызывающих гибель микроорганизмов химических продуктов или гамма-излучения. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления способ получения офтальмологического состава предусматривает воздействие на состав способом стерилизации, выбранным из термической стерилизации, химической стерилизации, стерилизации облучением или стерилизации фильтрованием. Применяемый способ преимущественно зависит от природы устройства или композиции, которые нужно подвергнуть стерилизации. Подробные описания многих способов стерилизации приведены в главе 40 в Remington: The Science and Practice of Pharmacy, опубликованном Lippincott, Williams & Wilkins, и данный источник включен посредством ссылки в том, что касается этого объекта.

Фильтрование

[0420] Стерилизация фильтрованием представляет собой способ, применяемый для удаления микроорганизмов из растворов, но без их уничтожения. Мембранные фильтры применяют для фильтрования чувствительных к высокой температуре растворов. Такие фильтры представляют собой тонкие, прочные, однородные полимеры из смешанных

целлюлозных сложных эфиров (MCE), поливинилиденфторида (PVF; также известного как PVDF) или политетрафторэтилена (PTFE) и имеют размеры пор, находящиеся в диапазоне от 0,1 до 0,22 мкм. Растворы с различными характеристиками необязательно фильтруют с применением разных фильтрующих мембран. Например, мембраны из PVF и PTFE хорошо подходят для фильтрования органических растворителей, в то время как водные растворы фильтруют через мембраны из PVF или MCE. Фильтровальные аппараты доступны для применения в различных масштабах в диапазоне от отдельного фильтра для одноразового применения непосредственно в месте использования, прикрепленного к шприцу, вплоть до промышленных фильтров для применения на производственных установках. Мембранные фильтры стерилизуют посредством обработки в автоклаве или химической стерилизации. Валидизацию мембранных систем фильтрации осуществляют, следуя стандартизированным протоколам (Microbiological Evaluation of Filters for Sterilizing Liquids, Vol 4, No. 3. Washington, D.C: Health Industry Manufacturers Association, 1981), и они включают испытание мембранного фильтра известным количеством (около $10^7/\text{см}^2$) необыкновенно мелких микроорганизмов, таких как *Brevundimonas diminuta* (ATCC 19146).

[0421] Фармацевтические композиции необязательно стерилизуют посредством пропускания через мембранные фильтры. Составы, содержащие наночастицы (патент США № 6139870) или многослойные пузырьки (Richard et al., International Journal of Pharmaceutics (2006), 312(1-2):144-50), поддаются стерилизации посредством фильтрования через фильтры с размером ячеек 0,22 мкм без разрушения их организованной структуры.

[0422] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления способы, раскрытые в данном документе, предусматривают стерилизацию состава (или их компонентов) посредством стерилизации фильтрованием. В офтальмологических композициях геля, которые включают в себя термореактивные полимеры, фильтрование осуществляют при температуре (например, около 5°C) ниже температуры гелеобразования (Tgel) для состава, описанного в данном документе, и с вязкостью, которая обеспечивает возможность фильтрования за разумно необходимый период времени с применением перистальтического насоса (например, ниже теоретического значения 100 сП).

[0423] Соответственно, в данном документе представлены способы стерилизации офтальмологических составов, которые предотвращают разложение полимерных компонентов (например, термореактивных и/или других повышающих вязкость средств) и/или антагониста мускарина или офтальмологического средства во время процесса стерилизации. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления разложение антагониста мускарина, такого как атропин или атропина сульфат, или офтальмологического средства снижают или исключают посредством применения

специфических диапазонов rD для буферных компонентов и специфических соотношений повышающих вязкость средств в составах. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления выбор соответствующих повышающих вязкость средств или термореактивного полимера обеспечивает возможность стерилизации составов, описанных в данном документе, посредством фильтрования. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления применение соответствующего термореактивного полимера или других повышающих вязкость средств в комбинации со специфическим диапазоном rD для состава обеспечивает возможность высокотемпературной стерилизации описанных составов практически при отсутствии разложения терапевтического средства или полимерных вспомогательных веществ. Преимуществом способов стерилизации, представленных в данном документе, является то, что в определенных случаях составы подвергают заключительной стерилизации посредством автоклавной обработки без какой-либо потери антагониста мускарина или офтальмологического средства, и/или вспомогательных веществ, и/или повышающих вязкость средств в ходе стадии стерилизации и их делают по существу не содержащими микробов и/или пирогенов.

Стерилизация облучением

[0424] Одним преимуществом стерилизации облучением является возможность стерилизовать многие типы продуктов без термического разложения или другого повреждения. Излучение, которое обычно используется, представляет собой бета-излучение или, в качестве альтернативы, гамма-излучение из источника ^{60}Co . Проникающая способность гамма-излучения обеспечивает возможность его применения в стерилизации многих типов продуктов, в том числе растворов, композиций и неоднородных смесей. Бактерицидные эффекты облучения являются результатом взаимодействия гамма-излучения с биологическими макромолекулами. Это взаимодействие создает заряженные частицы и свободные радикалы. Последующие химические реакции, такие как процессы перегруппировки и сшивания, приводят в результате к потере нормальной функции для этих биологических макромолекул. Составы, описанные в данном документе, также необязательно стерилизуют с применением облучения бета-излучением.

Стерилизация нагреванием

[0425] Многие способы доступны для стерилизации с применением высокой температуры. Один способ заключается в применении автоклава с насыщенным паром. В этом способе насыщенному пару с температурой по меньшей мере 121°C позволяют контактировать с объектом, подлежащим стерилизации. Перенос тепла осуществляется либо напрямую к микроорганизму в случае объекта, который нужно стерилизовать, или опосредованно к микроорганизму посредством нагревания объема водного раствора, который нужно

стерилизовать. Этот способ широко применяют в практике, поскольку он позволяет гибкость, безопасность и экономию в процессе стерилизации.

Микроорганизмы

[0426] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления композиции по существу не содержат микроорганизмов. Приемлемые уровни биологической нагрузки или стерильности основываются на действующих стандартах, которые определяют терапевтически приемлемые композиции, в том числе, без ограничения, Фармакопея США, разделы <1111> и далее., например, приемлемые уровни стерильности (например, биологической нагрузки) включают в себя около 10 колониеобразующих единиц (КОЕ) на грамм состава, около 50 КОЕ на грамм состава, около 100 КОЕ на грамм состава, около 500 КОЕ на грамм состава или около 1000 КОЕ на грамм состава. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления приемлемые уровни биологической нагрузки или стерильности для составов включают в себя менее чем 10 КОЕ/мл, менее чем 50 КОЕ/мл, менее чем 500 КОЕ/мл или менее чем 1000 КОЕ/мл микробных агентов. Кроме того, приемлемые уровни биологической нагрузки или стерильности включают в себя исключение определенных неприемлемых микробиологических агентов. В качестве примера определенные неприемлемые микробиологические агенты включают в себя, без ограничения, *Escherichia coli* (*E. coli*), *Salmonella sp.*, *Pseudomonas aeruginosa* (*P. aeruginosa*) и/или другие специфические микробные агенты.

[0427] Важной составляющей контроля качества гарантирования стерильности, обеспечения качества и процесса валидации является способ тестирования стерильности. Только в качестве примера, тестирование стерильности осуществляют с помощью двух способов. Первый представляет собой прямой посев, при котором образец композиции, подлежащей тесту, добавляют в среду для роста и инкубируют в течение периода времени до 21 суток. Помутнение среды для роста указывает на контаминацию. Недостатки этого способа включают в себя малую численность выборки материалов в объеме, что снижает чувствительность, и выявление роста микроорганизмов на основании визуального осмотра. Альтернативным способом является тестирование стерильности с фильтрованием через мембрану. В этом способе объем продукта пропускают через небольшую мембрану из фильтровальной бумаги. Фильтровальную бумагу затем помещают в среду для стимулирования роста микроорганизмов. Этот способ имеет преимущество, заключающееся в большей чувствительности, поскольку пробу отбирают из всего продукта в объеме. Коммерчески доступную систему для тестирования стерильности Millipore Steritest необязательно применяют для определений посредством тестирования стерильности с фильтрованием через мембрану. Для тестирования кремов или мазей с

фильтрованием применяют систему Steritest с фильтром № TLHVSL210. Для исследования эмульсий и вязких продуктов с фильтрованием применяют систему Steritest с фильтром № TLAREM210 или TDAREM210. Для исследования предварительно заполненных шприцев с фильтрованием применяют систему Steritest с фильтром № TTHASY210. Для исследования материала, дозируемого в виде аэрозоля или пены, с фильтрованием применяют систему Steritest с фильтром № TTHVA210. Для тестирования растворимых порошков в ампулах или пузырьках с фильтрованием применяют систему Steritest с фильтром № TTHADA210 или TTHADV210.

[0428] Тестирование на *E. coli* и *Salmonella* включает в себя применение лактозных бульонов, инкубируемых при 30–35°C в течение 24-72 часов, инкубирование в агаре МакКонки и/или EMB в течение 18-24 часов и/или применение среды Раппапорта. Тестирование для выявления *P. aeruginosa* включает в себя применение NAC агара. В Фармакопее США в разделе <62> дополнительно перечислены процедуры проведения тестов на определенные неприемлемые микроорганизмы.

[0429] В соответствии с определенными вариантами осуществления офтальмологический состав, описанный в данном документе, имеет менее чем около 60 колониеобразующих единиц (КОЕ), менее чем около 50 колониеобразующих единиц, менее чем около 40 колониеобразующих единиц или менее чем около 30 колониеобразующих единиц микробных агентов на грамм состава. В соответствии с определенными вариантами осуществления офтальмологические составы, описанные в данном документе, составляют так, чтобы они являлись изотоничными с глазом.

Эндотоксины

[0430] Дополнительным аспектом процесса стерилизации является удаление побочных продуктов от уничтожения микроорганизмов (далее в данном документе «Продукт»). Процесс депирогенизации удаляет пирогены из образца. Пирогены представляют собой эндотоксины или экзотоксины, которые индуцируют иммунный ответ. Примером эндотоксина является молекула липополисахарида (LPS), находящаяся в клеточной стенке грамотрицательных бактерий. Несмотря на то что процедуры стерилизации, такие как автоклавная обработка или обработка этиленоксидом, уничтожают бактерии, остаток LPS индуцирует провоспалительный иммунный ответ, такой как септический шок. Поскольку размер молекул эндотоксинов колеблется в широких пределах, присутствие эндотоксинов выражают в «единицах эндотоксина» (EU). Одна EU является эквивалентной 100 пикограммам LPS *E. coli*. В некоторых случаях у людей развивается ответ на уровне до 5 EU/кг массы тела. Биологическую нагрузку (например, тест на микробную чистоту) и/или стерильность (например, уровень эндотоксинов) выражают в любых единицах, которые

приняты в данной области техники. В соответствии с определенными вариантами осуществления офтальмологические композиции, описанные в данном документе, содержат более низкие уровни эндотоксинов (например, <4 EU/кг массы тела субъекта) по сравнению с обычно приемлемыми уровнями эндотоксинов (например, 5 EU/кг массы тела субъекта). В соответствии с некоторыми вариантами осуществления офтальмологический состав имеет менее чем около 5 EU/кг массы тела субъекта. В соответствии с другими вариантами осуществления офтальмологический состав имеет менее чем около 4 EU/кг массы тела субъекта. В соответствии с дополнительными вариантами осуществления офтальмологический состав имеет менее чем около 3 EU/кг массы тела субъекта. В соответствии с дополнительными вариантами осуществления офтальмологический состав имеет менее чем около 2 EU/кг массы тела субъекта.

[0431] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления офтальмологический состав имеет менее чем около 5 EU/кг состава. В соответствии с другими вариантами осуществления офтальмологический состав имеет менее чем около 4 EU/кг состава. В соответствии с дополнительными вариантами осуществления офтальмологический состав имеет менее чем около 3 EU/кг состава. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления офтальмологический состав имеет менее чем около 5 EU/кг Продукта. В соответствии с другими вариантами осуществления офтальмологический состав имеет менее чем около 1 EU/кг Продукта. В соответствии с дополнительными вариантами осуществления офтальмологический состав имеет менее чем около 0,2 EU/кг Продукта. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления офтальмологический состав имеет менее чем около 5 EU/г единицы или Продукта. В соответствии с другими вариантами осуществления офтальмологический состав имеет менее чем около 4 EU/г единицы или Продукта. В соответствии с дополнительными вариантами осуществления офтальмологический состав имеет менее чем около 3 EU/г единицы или продукта. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления офтальмологический состав имеет менее чем около 5 EU/мг единицы или Продукта. В соответствии с другими вариантами осуществления офтальмологический состав имеет менее чем около 4 EU/мг единицы или Продукта. В соответствии с дополнительными вариантами осуществления офтальмологический состав имеет менее чем около 3 EU/мг единицы или продукта. В соответствии с определенными вариантами осуществления офтальмологические составы, описанные в данном документе, содержат от около 1 до около 5 EU/мл состава. В соответствии с определенными вариантами осуществления офтальмологические составы, описанные в данном документе, содержат от около 2 до около 5 EU/мл состава, от около 3 до около 5 EU/мл состава или от около 4 до около 5 EU/мл состава.

[0432] В соответствии с определенными вариантами осуществления офтальмологические композиции, описанные в данном документе, содержат более низкие уровни эндотоксинов (например, $<0,5$ EU/мл состава) по сравнению с обычно приемлемыми уровнями эндотоксинов (например, $0,5$ EU/мл состава). В соответствии с некоторыми вариантами осуществления офтальмологический состав имеет менее чем около $0,5$ EU/мл состава. В соответствии с другими вариантами осуществления офтальмологический состав имеет менее чем около $0,4$ EU/мл состава. В соответствии с дополнительными вариантами осуществления офтальмологический состав имеет менее чем около $0,2$ EU/мл состава.

[0433] Только в качестве примера, выявление пирогенов осуществляют с помощью нескольких способов. Подходящие тесты на стерильность включают в себя тесты, описанные в Фармакопее США (USP) в разделе $<71>$ Тесты на стерильность (23-е издание, 1995). Оба из кроличьего теста на пирогены и теста с использованием лизата амебоцитов *Limulus* определены в Фармакопее США в разделах $<85>$ и $<151>$ (USP23/NF 18, Биологические анализы, Фармакопейная конвенция Соединенных Штатов Америки, Роквилл, Мэриленд, 1995). Были разработаны альтернативные анализы пирогенов, основанные на анализе активации моноцитов цитокинами. Были разработаны унифицированные клеточные линии, подходящие для применений в контроле качества, и они продемонстрировали способность к выявлению пирогенных свойств в образцах, которые прошли кроличий тест на пирогены и тест с использованием лизата амебоцитов *Limulus* (Taktak et al, J. Pharm. Pharmacol. (1990), 43:578-82). В соответствии с дополнительным вариантом осуществления офтальмологический состав подвергают депирогенизации. В соответствии с дополнительным вариантом осуществления способ производства офтальмологического состава предусматривает тестирование состава на пирогенность. В соответствии с определенными вариантами осуществления составы, описанные в данном документе, по существу не содержат пирогенов.

[0434] Композиция антагониста мускарина/офтальмологического средства с проникающими в слизь частицами (MPP)

[0435] Проникающие в слизь частицы (MPP) представляют собой частицы, которые быстро проходят через слизь (например, человеческую слизь). В некоторых случаях MPP содержат наночастицу с размером частиц, составляющим около от 200 нм до 500 нм. В некоторых случаях наночастица дополнительно покрыта проникающим в слизь средством. В некоторых случаях композиция, описанная в данном документе (например, антагонист мускарина или офтальмологическое средство), составлена с MPP для проникновения в слизь. В некоторых случаях композиция, описанная в данном документе, составлена с MPP для проникновения в слизь. В некоторых случаях композиция с антагонистом мускарина,

описанная в данном документе, составлена с МРР для проникновения в слезь. В некоторых случаях антагонист мускарина содержит атропин, атропина сульфат, норатропин, атропин-N-оксид, тропин, троповую кислоту, атропина метонитрат, дифенгидрамин, дименгидринат, дицикломин, флавоксат, оксибутирин, тиотропий, гиосцин, скополамин (L-гиосцин), гидроксизин, ипратропий, тропикамид, циклопентолат, пирензепин, гоматропин, солифенацин, дарифенацин, бензатропин, мебеверин, проциклидин, аклидиния бромид, тригексифенидил/бензгексол или толтеродин. В некоторых случаях антагонист мускарина представляет собой атропин или его фармацевтически приемлемую соль. В некоторых случаях антагонист мускарина представляет собой атропина сульфат. В некоторых случаях композиция с атропином, описанная в данном документе, составлена с МРР для проникновения в слезь. В некоторых случаях композиция с атропина сульфатом, описанная в данном документе, составлена с МРР для проникновения в слезь. В неограничивающем примере ММР для применения в раскрытой композиции получают от Kala Pharmaceuticals, Inc. (100 Beaver Street #201, Waltham, MA 02453).

[0436] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления офтальмологическое средство, описанное в данном документе, составлено с МРР для проникновения в слезь. В некоторых случаях офтальмологическое средство содержит афлиберцепт, ранибизумаб, пегаптаниб, циклопентолат, фенилэфрин, гоматропин, скополамин, циклопентолат/фенилэфрин, фенилэфрин/скополамин, тропикамид, кеторолак/фенилэфрин, гидроксиамфетамин/тропикамид, цистеамин, окриплазмин, митомицин, дапипразол, лидокаин, пропаракаин, тетракаин, беноксинат, азитромицин, бацитрацин, безифлоксацин, борную кислоту, хлорамфеникол, ципрофлоксацин, эритромицин, ганцикловир, гатифлоксацин, гентамицин, идоксуридин, левофлоксацин, моксифлоксацин, натамицин, норфлоксацин, офлоксацин, бацитрацин/полимиксин b, тобрамицин, полимиксин b/триметоприм, повидон-йод, трифлуридин, грамицидин/неомицин/полимиксин b, сульфацетамид натрия, сульфизоксазол, бацитрацин/неомицин/полимиксин b, окситетрациклин/полимиксин b, фенилэфрин/сульфацетамид натрия, видарабин, бромфенак, непафенак, кеторолак, циклоспорин, флубипрофен, супрофен, диклофенак, алкафтадин, азеластин, бепотастин, кромолин, эмедастин, эпинастин, кетотифен, левокабастин, лодоксамид, недокромил, нафазолин, нафазолин/фенирамин, нафазолин/сульфат цинка, олопатадин, оксиметазолин, пемиропласт, фенилэфрин, фенилэфрин/сульфат цинка, тетрагидрозолин, тетрагидрозолин/сульфат цинка, флуоресцеин, флуоресцеин/пропаракаин, беноксинат/флуоресцеин, индоцианин зеленый, трипановый синий, ацетилхолин, апраклонидин, бетаксолол, биматопрост, бримонидин, бринзоламид,

бримонидин/бринзоламид, карбахол, картеолол, демякария бромид, дипивефрин, дорзоламид, дорзоламид/тимолол, эхотиофата йодид, эпинефрин, эпинефрин/пилокарпин, латанопрост, левобунолол, левобетаксолол, метипранолол, физостигмин, пилокарпин, тафлупрост, тимолол, травопрост, унопростон, искусственную слезу, дексаметазон, дифлупреднат, флуоцинолон, флуорометолон, лотепреднол, медризон, преднизолон, римексолол, триамцинолон, флуорометолон/сульфацетамид натрия, дексаметазон/неомицин, дексаметазон/тобрамицин, дексаметазон/неомицин/полимиксин b, лотепреднол/тобрамицин, преднизолон/сульфацетамид натрия, бацитрацин/гидрокортизон/неомицин/полимиксин b, гидрокортизон/неомицин/полимиксин b, хлорамфеникол/гидрокортизон/полимиксин b, неомицин/полимиксин b/преднизолон, гентамицин/преднизолон, кеторолак/фенилэфрин, дифенгидрамин, дименгидринат, дицикломин, флавоксат, оксипутинин, тиотропий, гиосцин, скополамин (L-гиосцин), гидроксизин, ипратропий, пирензепин, солифенацин, дарифенацин, бензатропин, мебеверин, проциклидин, аклидиния бромид, тригексифенидил/бензгексол, толтеродин или любые их комбинации. В неограничивающем примере ММР для применения в раскрытой композиции получают от Kala Pharmaceuticals, Inc. (100 Beaver Street #201, Waltham, MA 02453).

[0437] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления наночастица содержит любой подходящий материал, такой как органический материал, неорганический материал, полимер или их комбинации. В некоторых случаях наночастица содержит неорганический материал, такой как, например, металл (например, Ag, Au, Pt, Fe, Cr, Co, Ni, Cu, Zn и другие переходные металлы), полупроводник (например, кремний, соединения кремния и сплавы, селенид кадмия, сульфид кадмия, арсенид индия и фосфид индия) или изолятор (например, керамика, такая как оксид кремния). В некоторых случаях наночастица содержит органические материалы, такие как синтетический полимер и/или натуральный полимер. Примеры синтетических полимеров включают в себя неразлагаемые полимеры, такие как полиметакрилат, и разлагаемые полимеры, такие как полимолочная кислота, полигликолевая кислота и их сополимеры. Примеры натуральных полимеров включают в себя гиалуроновую кислоту, хитозан и коллаген.

[0438] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления наночастица покрыта проникающим в слизь средством. В некоторых случаях проникающее в слизь средство содержит любой подходящий материал, такой как гидрофобный материал, гидрофильный материал и/или амфифильный материал. В некоторых случаях проникающее в слизь средство представляет собой полимер. В некоторых случаях полимер представляет собой синтетический полимер (т.е. полимер, не образующийся в естественных условиях). В

соответствии с другими вариантами осуществления полимер представляет собой натуральный полимер (например, белок, полисахарид, каучук). В соответствии с определенными вариантами осуществления полимер представляет собой поверхностно-активный полимер. В соответствии с определенными вариантами осуществления полимер представляет собой неионный полимер. В соответствии с определенными вариантами осуществления полимер представляет собой неионный блокосополимер. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления полимер представляет собой диблоксополимер, триблоксополимер, например, в котором один блок представляет собой гидрофобный полимер, а другой блок представляет собой гидрофильный полимер. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления полимер является заряженным или незаряженным.

[0439] Дополнительные примеры подходящих полимеров включают в себя, без ограничения, полиамины, полиэфиры, полиамиды, сложные полиэфиры, поликарбаматы, полимочевины, поликарбонаты, полистиролы, полиимиды, полисульфоны, полиуретаны, полиацетилены, полиэтилены, полиэтиленимины, полиизоцианаты, полиакрилаты, полиметакрилаты, полиакрилонитрилы и полиарилаты. Неограничивающие примеры конкретных полимеров включают в себя поли(капролактон) (PCL), полимер этиленвинилацетат (EVA), поли(молочную кислоту) (PLA), поли(L-молочную кислоту) (PLLA), поли(гликолевую кислоту) (PGA), сополимер молочной кислоты и гликолевой кислоты (PLGA), сополимер L-молочной кислоты и гликолевой кислоты (PLLGA), поли(D,L-лактид) (PDLA), поли(L-лактид) (PLLA), сополимер D,L-лактида и капролактона, сополимер D,L-лактида, капролактона и гликолида, сополимер D,L-лактида, PEO и D,L-лактида, сополимер D,L-лактида, PPO и D,L-лактида, полиалкилцианоакрилат, полиуретан, поли-L-лизин (PLL), гидроксипропилметакрилат (HPMA), поли(этиленгликоль), поли-L-глутаминовая кислота, поли(оксикислоты), полиангидриды, сложные полиортоэфиры, поли(амиды сложного эфира), полиамиды, поли(эфиры алкоксикислот), поликарбонаты, полиалкилены, такие как полиэтилен и полипропилен, полиалкиленгликоли, такие как поли(этиленгликоль) (PEG), полиалкиленоксиды (PEO), полиалкилентерефталаты, такие как поли(этилентерефталат), поливиниловые спирты (PVA), поливиниловые эфиры, поливиниловые сложные эфиры, такие как поли(винилацетат), поливинилгалогениды, такие как поли(винилхлорид) (PVC), поливинилпирролидон, полисилоксаны, полистирол (PS), полиуретаны, дериватизированные целлюлозы, такие как алкилцеллюлозы, гидроксилалкилцеллюлозы, эфиры целлюлозы, сложные эфиры целлюлозы, нитроцеллюлозы, гидроксипропилцеллюлоза, карбоксиметилцеллюлоза, полимеры акриловых кислот, такие как поли(метил(мет)акрилат) (PMMA), поли(этил(мет)акрилат), поли(бутил(мет)акрилат), поли(изобутил(мет)акрилат), поли(гексил(мет)акрилат),

поли(изодецил(мет)акрилат), поли(лаурил(мет)акрилат), поли(фенил(мет)акрилат), поли(метилакрилат), поли(изопропилакрилат), поли(изобутилакрилат), поли(октадецилакрилат) (собираательно называемые в данном документе «полиакриловыми кислотами») и их сополимеры и смеси, полидиоксанон и его сополимеры, полигидроксиалканоаты, полипропиленфумарат), полиоксиметилен, полуксамеры, поли(орто)сложные эфиры, поли(масляную кислоту), поли(валериановая кислота), сополимер лактида и капролактона и триметиленкарбонат, поливинилпирролидон.

[0440] В некоторых случаях антагонист мускарина, такой как атропин или атропина сульфат, или офтальмологическое средство, описанное в данном документе, присутствуют в составе MPP в концентрации, составляющей от около 0,001 мас.% до около 0,05 мас.%, от около 0,005% до около 0,050%, от около 0,010% до около 0,050%, от около 0,015% до около 0,050%, от около 0,020% до около 0,050%, от около 0,025% до около 0,050%, от около 0,030% до около 0,050%, от около 0,035% до около 0,050%, от около 0,040% до около 0,050% или от около 0,045% до около 0,050% антагониста мускарина или офтальмологического средства или его фармацевтически приемлемого пролекарства или соли по массе композиции. В некоторых случаях дополнительные средства, такие как буферы, корректирующие рD средства и/или консерванты составлены в составе MPP.

[0441] В некоторых случаях композиция антагониста мускарина/офтальмологического средства с MPP составлена с применением любого подходящего способа. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления процесс размол применяют для уменьшения размера твердого материала с образованием частиц с размером в диапазоне порядка микрометров-нанометров. В некоторых случаях процессы сухого и мокрого размол, такие как размол на струйной мельнице, криоразмол, размол на шаровой мельнице, размол в среде и гомогенизация, являются известными и применяются в способах, описанных в данном документе. Обычно, в процессе мокрого размол суспензию материала, подлежащего применению в качестве наночастиц, смешивают со средой для размол со вспомогательными веществами для снижения размера частиц или без них. Сухой размол представляет собой процесс, в котором материал, подлежащий применению в качестве наночастиц, смешивают со средой для размол со вспомогательными веществами для снижения размера частиц или без них. В процессе криоразмол суспензию материала, подлежащего применению в качестве наночастиц, смешивают со средой для размол со вспомогательными веществами или без них при пониженных температурах.

[0442] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления для размол используют любую подходящую среду для измельчения. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления применяют керамический, и/или полимерный материал, и/или металл.

Примеры подходящих материалов включают в себя оксид циркония, карбид кремния, оксид кремния, нитрид кремния, силикат циркония, оксид иттрия, стекло, окись алюминия, альфа-окись алюминия, оксид алюминия, полистирол, поли(метилметакрилат), титан или сталь. В некоторых случаях среда для измельчения имеет любой подходящий размер. Например, среда для измельчения имеет средний диаметр, составляющий по меньшей мере около 0,1 мм, по меньшей мере около 0,2 мм, по меньшей мере около 0,5 мм, по меньшей мере около 0,8 мм, по меньшей мере около 1 мм, по меньшей мере около 2 мм или по меньшей мере около 5 мм. В некоторых случаях среда для измельчения имеет средний диаметр, меньший или равный около 5 мм, меньший или равный около 2 мм, меньший или равный около 1 мм, меньший или равный около 0,8, меньший или равный около 0,5 мм или меньший или равный около 0,2 мм. Также возможны комбинации вышеуказанных диапазонов (например, средний диаметр, составляющий по меньшей мере около 0,5 миллиметра и меньший или равный около 1 мм). Также возможны другие диапазоны.

[0443] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления для размалывания применяют любой подходящий растворитель. В некоторых случаях выбор растворителя зависит от таких факторов, как твердый материал (например, антагонист мускарина, такой как атропин или офтальмологическое средство), подлежащий размолу, конкретный тип применяемого стабилизатора/проникающего в слизь средства (например, тот, который обеспечивает проникновение частиц в слизь), применяемый материал для измельчения, среди прочих факторов. В некоторых случаях подходящие растворители представляют собой те, которые по существу не растворяют твердый материал или измельчающий материал, но растворяют стабилизатор/проникающее в слизь средство до подходящей степени. Неограничивающие примеры растворителей включают в себя, без ограничения, воду, буферные растворы, другие водные растворы, спирты (например, этанол, метанол, бутанол) и их смеси, которые необязательно включают в себя другие компоненты, такие как фармацевтические вспомогательные вещества, полимеры, фармацевтические средства, соли, средства-консерванты, модификаторы вязкости, модификатор тоничности, маскирующие вкус средства, антиоксиданты, модификатор рD и другие фармацевтические вспомогательные вещества. В соответствии с другими вариантами осуществления применяют органический растворитель. В некоторых случаях фармацевтическое средство (например, антагонист мускарина, такой как атропин или офтальмологическое средство) имеет любую подходящую растворимость в этих или других растворителях, как например, растворимость в одном или более из диапазонов, описанных выше для растворимости в воде или для растворимости в растворах для покрытия.

[0444] В некоторых случаях MPP представляет собой MPP, который описан в международной заявке WO2013/166385. В некоторых случаях MPP представляет собой MPP, который описан в Lai *et al.*, “Rapid transport of large polymeric nanoparticles in fresh undiluted human mucus,” *PNAS* 104(5):1482-1487 (2007). В некоторых случаях композиция антагониста мускарина/офтальмологического средства с MPP составлена с применением способа, который описан в международной заявке WO2013/166385. В некоторых случаях композиция антагониста мускарина/офтальмологического средства с MPP составлена с применением способа, который описан в Lai *et al.*, “Rapid transport of large polymeric nanoparticles in fresh undiluted human mucus,” *PNAS* 104(5):1482-1487 (2007). В некоторых случаях антагонист мускарина представляет собой атропин или атропина сульфат.

[0445] Офтальмологическая композиция геля

[0446] Гели были определены различным образом. Например, Фармакопея США определяет гели как полужидкие системы, состоящие либо из суспензий, образованных из небольших неорганических частиц, либо из крупных органических молекул, между которыми проникает жидкость. Гели включают в себя однофазную или двухфазную систему. Однофазный гель состоит из органических макромолекул, равномерно распределенных по жидкости таким образом, что между диспергированными макромолекулами и жидкостью не существует видимых границ. Некоторые однофазные гели получают из синтетических макромолекул (например, карбомера) или из натуральных камедей (например, трагакантовой камеди). В соответствии с некоторыми вариантами осуществления однофазные гели обычно являются водными, но их также будут получать с применением спиртов и масел. Двухфазные гели состоят из сети небольших дискретных частиц.

[0447] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления гели также классифицируют как гидрофобные или гидрофильные. В соответствии с определенными вариантами осуществления основа согласно неограничивающему примеру гидрофобного геля включает в себя жидкий парафин с полиэтиленом или жирными маслами, образующими гель с коллоидным диоксидом кремния, или алюминиевыми или цинковыми мылами. В отличие от этого, основа согласно неограничивающему примеру гидрофильного геля включает в себя воду, глицерин или пропиленгликоль, образующие гель с подходящим гелеобразующим средством (например, трагакантовая камедь, крахмал, производные целлюлозы, карбоксивиниловые полимеры и алюмосиликаты магния). В соответствии с определенными вариантами осуществления реологические свойства композиций, раскрытых в данном документе, являются псевдопластичными, пластичными, тиксотропными или растяжимыми.

[0448] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления офтальмологическая композиция представляет собой офтальмологический гель, и при этом офтальмологически приемлемый носитель содержит воду и по меньшей мере одно повышающее вязкость средство. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления повышающее вязкость средство является выбранным из полимеров на основе целлюлозы, триблоксополимеров полиоксиэтилен-полиоксипропилен, полимеров на основе декстрана, поливинилового спирта, декстрина, поливинилпирролидона, полиалкиленгликолей, хитозана, коллагена, желатина, гиалуроновой кислоты или их комбинаций.

[0449] В соответствии с вариантом осуществления офтальмологическая композиция геля, описанная в данном документе, является полужидкой или присутствует в гелеобразном состоянии перед ее местным применением (например, при комнатной температуре). Например, подходящие повышающие вязкость средства для таких гелей включают в себя, только в качестве примера, гелеобразующие средства и суспендирующие средства. В соответствии с одним вариантом осуществления состав с повышенной вязкостью не включает в себя буфер. В соответствии с другими вариантами осуществления состав с повышенной вязкостью включает в себя фармацевтически приемлемый буфер. Хлорид натрия или другие регулирующие тоничность средства необязательно применяют для коррекции тоничности, если необходимо.

[0450] Только в качестве примера, офтальмологически приемлемое улучшающее вязкость средство включает в себя гидроксипропилметилцеллюлозу, гидроксиэтилцеллюлозу, поливинилпирролидон, карбоксиметилцеллюлозу, поливиниловый спирт, хондроитинсульфат натрия, гиалуронат натрия. Другие повышающие вязкость средства, совместимые с являющимся мишенью местом в глазу, включают в себя, без ограничения, аравийскую камедь (гуммиарабик), агар, алюмосиликат магния, альгинат натрия, стеарат натрия, ламинарию, бентонит, карбомер, каррагинан, карбопол, ксантан, целлюлозу, микрокристаллическую целлюлозу (МСС), рожковое дерево, хитин, карбоксиметилированный хитозан, хондрус, декстозу, фурцелларан, желатин, гхатти камедь, гуаровую камедь, гекторит, лактозу, сахарозу, мальтодекстрин, маннит, сорбит, мед, маисовый крахмал, пшеничный крахмал, рисовый крахмал, картофельный крахмал, желатин, камедь стеркулии, ксантановую камедь, трагакантовую камедь, этилцеллюлозу, этилгидроксиэтилцеллюлозу, этилметилцеллюлозу, метилцеллюлозу, гидроксиэтилцеллюлозу, гидроксиэтилметилцеллюлозу, гидроксипропилцеллюлозу, поли(гидроксиэтилметакрилат), оксиполижелатин, пектин, полигелин, повидон, пропиленкарбонат, сополимер метилвиниловый эфир/малеиновый ангидрид (PVM/MA), поли(метоксиэтилметакрилат), поли(метоксиэтоксипропилметакрилат),

гидроксипропилцеллюлозу, гидроксипропилметилцеллюлозу (HPMC), карбоксиметилцеллюлозу натрия (СМС), диоксид кремния, поливинилпирролидон (PVP: повидон), Splenda® (декстроза, мальтодекстрин и сукралоза) или их комбинации. В соответствии с конкретными вариантами осуществления повышающее вязкость вспомогательное вещество представляет собой комбинацию МСС и СМС. В соответствии с еще одним вариантом осуществления повышающее вязкость средство представляет собой комбинацию карбоксиметилированного хитозана или хитина и альгината. Комбинация хитина и альгината с антагонистами мускарина или офтальмологическими средствами, раскрытыми в данном документе, действует как состав с контролируемым высвобождением, ограничивая диффузию антагонистов мускарина или офтальмологических средств из состава. Более того, комбинацию карбоксиметилированного хитозана и альгината необязательно применяют, чтобы способствовать повышению проникновения антагонистов мускарина или офтальмологических средств в глаз.

[0451] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления предполагается состав с повышенной вязкостью, содержащий от около 0,1 мМ до около 100 мМ антагониста мускарина или офтальмологического средства, фармацевтически приемлемое улучшающее вязкость средство и воду для инъекции, причем концентрация улучшающего вязкость средства в воде является достаточной для обеспечения конечной вязкости состава с повышенной вязкостью от около 100 до около 100000 сП. В соответствии с определенными вариантами осуществления вязкость геля находится в диапазоне от около 100 до около 50000 сП, от около 100 сП до около 1000 сП, от около 500 сП до около 1500 сП, от около 1000 сП до около 3000 сП, от около 2000 сП до около 8000 сП, от около 4000 сП до около 50000 сП, от около 10000 сП до около 500000 сП, от около 15000 сП до около 1000000 сП. В соответствии с другими вариантами осуществления, если желательна еще более вязкая среда, биологически совместимый гель содержит по меньшей мере около 35%, по меньшей мере около 45%, по меньшей мере около 55%, по меньшей мере около 65%, по меньшей мере около 70%, по меньшей мере около 75% или даже по меньшей мере около 80% или около того по массе антагониста мускарина или офтальмологического средства. В высококонцентрированных образцах биологически совместимый состав с повышенной вязкостью содержит по меньшей мере около 25%, по меньшей мере около 35%, по меньшей мере около 45%, по меньшей мере около 55%, по меньшей мере около 65%, по меньшей мере около 75%, по меньшей мере около 85%, по меньшей мере около 90% или по меньшей мере около 95% или больше по массе антагониста мускарина или офтальмологического средства.

[0452] В соответствии с одним вариантом осуществления фармацевтически приемлемый офтальмологически приемлемый состав с повышенной вязкостью содержит по меньшей мере один антагонист мускарина или офтальмологическое средство и по меньшей мере одно гелеобразующее средство. Подходящие гелеобразующие средства для применения в получении гелеобразного состава включают в себя, без ограничения, целлюлозы, производные целлюлозы, эфиры целлюлозы (например, карбоксиметилцеллюлозу, этилцеллюлозу, гидроксиэтилцеллюлозу, гидроксиметилцеллюлозу, гидроксипропилметилцеллюлозу, гидроксипропилцеллюлозу, метилцеллюлозу), гуаровую камедь, ксантановую камедь, камедь бобов рожкового дерева, альгинаты (например, альгиновую кислоту), силикаты, крахмал, трагакантовую камедь, карбоксивиниловые полимеры, каррагинан, парафин, вазелин и любые их комбинации или смеси. В соответствии с некоторыми другими вариантами осуществления в качестве гелеобразующего средства применяют гидроксипропилметилцеллюлозу (Methocel®). В соответствии с определенными вариантами осуществления повышающие вязкость средства, описанные в данном документе, также используют в качестве гелеобразующего средства для гелеобразных составов, представленных в данном документе.

[0453] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления офтальмологическая композиция геля, описанная в данном документе, присутствует в виде состава *in situ* геля. В некоторых случаях состав *in situ* геля основывается на увеличенном времени пребывания офтальмологической композиции перед роговицей, что улучшает глазную биодоступность, адгезию к слизистой роговицы, взаимодействие с лизосомами и ионное гелеобразование, улучшенную абсорбцию на роговице, термическое гелеобразование или их комбинацию. В некоторых случаях состав *in situ* геля активируется pH, температурой, ионами, УФ-излучением или заменой растворителя.

[0454] В некоторых случаях офтальмологическая композиция геля содержит антагонист мускарина или офтальмологическое средство и одно или более гелеобразующих средств. В некоторых случаях гелеобразующее средство включает в себя, без ограничения, полоксамер (например, полоксамер 407), tetronics, этил(гидроксиэтил)целлюлозу, ацетатфталат целлюлозы (CAP), карбопол (например, карбопол 1342P NF, карбопол 980 NF), альгинаты (например, желлановую камедь с низким содержанием ацетильных групп (Gelrite®)), желлан, гиалуроновую кислоту, pluronics (например, Pluronic F-127), хитозан, поливиниловый спирт (PVA), поливинилпирролидон (PVP), декстран, гидроксипропилметилцеллюлозу (HPMC), гидроксиэтилцеллюлозу (HEC), метилцеллюлозу (MC), тиолированный ксилан, полиметакриловую кислоту (PMMA), полиэтиленгликоль (PEG), псевдолатексы, ксиланоглюканы или их комбинации.

[0455] В некоторых случаях состав *in situ* геля дополнительно предусматривает усилитель проникновения. В некоторых случаях усилитель проникновения включает в себя поверхностно-активные вещества (например, неонные поверхностно-активные вещества), хлорид бензалкония, EDTA, поверхностно-активные гетерогликозиды, хелаторы кальция, гидроксипропил-бета-циклодекстрин (HP beta CD), соли желчных кислот и т.п.

[0456] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления другие гелеобразные составы являются пригодными в зависимости от конкретного применяемого антагониста мускарина или офтальмологического средства, другого фармацевтического средства или вспомогательных средств/добавок, и по этой причине их рассматривают как попадающие в рамки объема настоящего раскрытия. Например, ожидается, что все другие коммерчески доступные гели на основе глицерина, полученных из глицерина соединений, конъюгированные или сшитые гели, матрицы, гидрогели и полимеры, а также желатины и их производные, альгинаты и гели на основе альгината и даже различные натуральные и синтетические гидрогели и полученные из гидрогеля соединения являются пригодными в составах антагониста мускарина или офтальмологического средства, описанных в данном документе. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления офтальмологически приемлемые гели включают в себя, без ограничения, альгинатные гидрогели SAF®-Gel (ConvaTec, Принстон, Нью-Джерси), гидроактивный гель Duoderm® (ConvaTec), Nu-gel® (Johnson & Johnson Medical, Арлингтон, Техас); ацманнановый гидрогель Carrasyn®(V) (Carrington Laboratories, Inc., Ирвинг, Техас); глицериновые гели Elta® Hydrogel (Swiss-American Products, Inc., Даллас, Техас) и K-Y® Sterile (Johnson & Johnson). В соответствии с дополнительными вариантами осуществления биоразлагаемые биологически совместимые гели также представляют собой соединения, присутствующие в офтальмологически приемлемых составах, раскрытых и описанных в данном документе.

[0457] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления повышающее вязкость средство представляет собой полимер на основе целлюлозы, выбранный из целлюлозной камеди, алкилцеллюлозы, гидроксил-алкилцеллюлозы, гидроксил-алкилалкилцеллюлозы, карбокси-алкилцеллюлозы или их комбинаций. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления повышающее вязкость средство представляет собой гидроксил-алкилалкилцеллюлозу. В соответствии с вариантом осуществления повышающее вязкость средство представляет собой гидроксипропилметилцеллюлозу.

[0458] В соответствии с определенными вариантами осуществления состав с повышенной вязкостью характеризуется фазовым переходом между комнатной температурой и температурой тела (включая индивидуума с серьезной лихорадкой, например, вплоть до около 42°C). В соответствии с некоторыми вариантами осуществления фазовый переход

происходит при температуре на 1°C ниже температуры тела, на 2°C ниже температуры тела, на 3°C ниже температуры тела, на 4°C ниже температуры тела, на 6°C ниже температуры тела, на 8°C ниже температуры тела или на 10°C ниже температуры тела. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления фазовый переход происходит при температуре около на 15°C ниже температуры тела, около на 20°C ниже температуры тела или около на 25°C ниже температуры тела. В соответствии с конкретными вариантами осуществления температура гелеобразования (T_{gel}) для состава, описанного в данном документе, составляет около 20°C, около 25°C или около 30°C. В соответствии с определенными вариантами осуществления температура гелеобразования (T_{gel}) для состава, описанного в данном документе, составляет около 35°C или около 40°C. В определение температуры тела включена температура тела здорового индивидуума или нездорового индивидуума, в том числе индивидуума с лихорадкой (вплоть до ~42°C). В соответствии с некоторыми вариантами осуществления фармацевтические композиции, описанные в данном документе, представляют собой жидкости при температуре, около соответствующей комнатной температуре, и их вводят при комнатной температуре или при температуре, около соответствующей комнатной температуре.

[0459] Сополимеры полиоксипропилена и полиоксиэтилена (например, триблоксополимеры полиоксиэтилен-полиоксипропилен) образуют термореактивные гели при включении в водные растворы. Эти полимеры обладают способностью к изменению состояния с жидкого на гелеобразное при температурах, близких к температуре тела, таким образом обеспечивая полезные составы, которые наносят на являющееся мишенью место в глазу. Фазовый переход из жидкого состояния в гелеобразное зависит от концентрации полимера и ингредиентов в растворе.

[0460] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления количество термореактивного полимера в любом составе, описанном в данном документе, составляет около 10%, около 15%, около 20%, около 25%, около 30%, около 35% или около 40% от общей массы состава. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления количество термореактивного полимера в любом составе, описанном в данном документе, составляет около 10%, около 11%, около 12%, около 13%, около 14%, около 15%, около 16%, около 17%, около 18%, около 19%, около 20%, около 21%, около 22%, около 23%, около 24% или около 25% от общей массы состава. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления количество термореактивного полимера (например, полоксамера 407) в любом составе, описанном в данном документе, составляет около 7,5% от общей массы состава. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления количество термореактивного полимера (например, полоксамера 407) в любом составе, описанном в

[illegible]

около 25% от общей массы состава. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления количество загустителя (например, гелеобразующего средства) в любом составе, описанном в данном документе, составляет около 1%, около 5%, около 10% или около 15% от общей массы состава. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления количество загустителя (например, гелеобразующего средства) в любом составе, описанном в данном документе, составляет около 0,5%, около 1%, около 1,5%, около 2%, около 2,5%, около 3%, около 3,5%, около 4%, около 4,5% или около 5% от общей массы состава.

[0461] В соответствии с альтернативным вариантом осуществления термогель представляет собой триблоксополимер PEG-PLGA-PEG (Jeong et al, Nature (1997), 388:860-2; Jeong et al, J. Control. Release (2000), 63:155-63; Jeong et al, Adv. Drug Delivery Rev. (2002), 54:37-51). Полимер демонстрирует поведение золь-гель при концентрации от около 5% мас./мас. до около 40% мас./мас. В зависимости от желаемых свойств молярное отношение лактид/гликолид в сополимере PLGA находится в диапазоне от около 1:1 до около 20:1. Полученные в результате сополимеры являются растворимыми в воде и образуют свободнотекущую жидкость при комнатной температуре, но образуют гидрогель при температуре тела. Коммерчески доступный триблоксополимер PEG-PLGA-PEG представляет собой RESOMER RGP t50106, производимый Boehringer Ingelheim. Этот материал имеет в составе сополимер PLGA из сополимера DL-лактида и гликолида в соотношении 50:50 и содержит 10% мас./мас. PEG и имеет молекулярную массу, составляющую около 6000.

[0462] Дополнительные биоразлагаемые термопластичные сложные полиэфиры включают в себя AtriGel® (обеспечиваемый Atrix Laboratories, Inc.) и/или сложные полиэфиры, раскрытые, например, в патентах США №№ 5324519; 4938763; 5702716; 5744153 и 5990194; причем подходящий биоразлагаемый термопластичный сложный полиэфир раскрыт как термопластичный полимер. Примеры подходящих биоразлагаемых термопластичных сложных полиэфиров включают в себя полилактиды, полигликолиды, поликапролактоны, их сополимеры, их терполимеры и любые их комбинации. В соответствии с некоторыми такими вариантами осуществления подходящий биоразлагаемый термопластичный сложный полиэфир представляет собой полилактид, полигликолид, их сополимер, их терполимер или их комбинацию. В соответствии с одним вариантом осуществления биоразлагаемый термопластичный сложный полиэфир представляет собой сополимер DL-лактида и гликолида в соотношении 50/50, имеющий карбоксильную концевую группу; присутствует в композиции в количестве от около 30 мас.% до около 40 мас.% и имеет среднюю молекулярную массу, составляющую около

23000 до около 45000. В качестве альтернативы, в соответствии с еще одним вариантом осуществления биоразлагаемый термопластичный сложный полиэфир представляет собой сополимер DL-лактида и гликолида в соотношении 75/25 без карбоксильной концевой группы; присутствует в композиции в количестве от около 40 мас.% до около 50 мас.% и имеет среднюю молекулярную массу, составляющую от около 15000 до около 24000. В соответствии с дополнительными или альтернативными вариантами осуществления концевые группы в сополимере DL-лактида и гликолида представляют собой любую из гидроксильной, карбоксильной или сложной эфира в зависимости от способа полимеризации. Поликонденсация молочной или гликолевой кислоты обеспечивает полимер с концевыми гидроксильными и карбоксильными группами. Полимеризация с раскрытием цикла мономеров циклического лактида или гликолида с водой, молочной кислотой или гликолевой кислотой обеспечивает полимеры с одинаковыми концевыми группами. Тем не менее, раскрытие цикла в циклических мономерах с использованием спирта с одной функциональной группой, такого как метанол, этанол или 1-додеканол, обеспечивает полимер с одной гидроксильной и одной сложноэфирной концевыми группами. Полимеризация с раскрытием цикла циклических мономеров с диолом, таким как 1,6-гександиол или полиэтиленгликоль, обеспечивает полимер только с гидроксильными концевыми группами.

[0463] Поскольку полимерные системы термореактивных гелей растворяются более полно при пониженных температурах, способы солюбилизации включают в себя добавление требуемого количества полимера к количеству воды, которое нужно применять, при пониженных температурах. Обычно после смачивания полимера посредством встряхивания, смесь накрывают и помещают в холодильную камеру или в термостатический контейнер с температурой около 0-10°C для того, чтобы растворить полимер. Смесь перемешивают или встряхивают для достижения более быстрого растворения полимера для термореактивного геля. Затем добавляют и растворяют антагонист мускарина или офтальмологическое средство и различные добавки, такие как буферы, соли и консерванты. В некоторых случаях фармацевтическое средство суспендируют, если оно является нерастворимым в воде. pH модулируют посредством добавления соответствующих буферных средств.

[0464] Офтальмологическая композиция мази

[0465] Мазь представляет собой однородный вязкий полужидкий препарат, чаще всего, жирное густое масло (например, 80% масло - 20% вода) с высокой вязкостью, предназначенный для наружного нанесения на кожу или слизистые оболочки. Мази имеют водное число, которое определяет максимальное количество воды, которое они содержат.

Их применяют в качестве смягчающих средств или для нанесения активных ингредиентов на кожу для защитных, терапевтических или профилактических целей, и где желательна окклюзия. Мази применяют местно на различных поверхностях тела. Они включают в себя кожу и слизистые оболочки глаза (глазная мазь), вульвы, ануса и носа.

[0466] Среда для мази является известной как мазевая основа. Выбор основы зависит от клинических показаний для применения мази. Различные типы мазевых основ представляют собой: углеводородные основы, например, твердый парафин, мягкий парафин, микрокристаллический воск и церезиновый воск; абсорбирующие основы, например, шерстяной жир, пчелиный воск; водорастворимые основы, например, макроголы 200, 300, 400; эмульгирующие основы, например, эмульгирующий воск, цетримид; растительные масла, например, оливковое масло, кокосовое масло, кунжутное масло, миндальное масло и арахисовое масло.

[0467] Мази составляют с применением с применением гидрофобных, гидрофильных или эмульгируемых в воде основ для обеспечения препаратов, которые являются несмешиваемыми, смешиваемыми с кожными секретами или эмульгируются ими. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления их также получают из углеводородных (жировых), абсорбирующих, удаляемых с помощью воды или водорастворимых основ. Активные средства диспергированы в основе, а затем они отделяют после проникновения лекарственного средства в целевые участки (например, оболочки, участки кожи и т.д.).

[0468] Настоящим раскрытием предполагается, что иногда представляет сложность включение в мазь лекарственного средства в низкой концентрации с достаточным единообразием от дозы к дозе для эффективного лечения нарушения или заболевания. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления поли(этиленгликоли), полиэтиоксилированные касторовые масла (Cremophor®EL), спирты, имеющие 12-20 атомов углерода, или смесь двух или более из указанных компонентов являются эффективными вспомогательными веществами для диспергирования и/или растворения эффективных количеств офтальмологических лекарственных средств, в частности, аскомицинов и стауроспориновых производных, в мазевой основе, в частности, в мазевой основе, по существу, содержащий масляный и углеводородный компоненты, и что полученные в результате мази прекрасно переносятся кожей и тканью глаза.

[0469] Настоящим раскрытием дополнительно предполагается, что офтальмологические лекарственные средства, такие как антагонист мускарина (например, атропин или его фармацевтически приемлемые соли) или офтальмологическое средство, включенные в композиции мази, описанные в данном документе, целенаправленно воздействуют на

сосудистую оболочку глаза и/или сетчатку у пациента, когда композиции наносят местно на поверхность глаза, в частности, на склеру указанного пациента. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления офтальмологическая композиция мази включает в себя офтальмологическое лекарственное средство, мазевую основу и средство для диспергирования и/или растворения указанного лекарственного средства в мазевой основе, выбранной из поли(этиленгликоля), полиэтиоксилированного касторового масла, спирта, имеющего 12-20 атомов углерода, и смеси двух или более из указанных компонентов.

[0470] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления мазевые основы включают в себя офтальмологически приемлемые масляные и жировые основы, такие как натуральный воск, например, белый и желтый пчелиный воск, карнаубский воск, шерстяной воск (шерстяной жир), очищенный ланолин, безводный ланолин; нефтяной воск, например, твердый парафин, микрокристаллический воск; углеводороды, например, жидкий парафин, белый и желтый мягкий парафин, белый вазелин, желтый вазелин или их комбинации.

[0471] Вышеупомянутые масляные и жировые основы описаны более подробно, например, в Британской Фармакопее, издание 2001 года, или в Европейской Фармакопее, 3-е издание.

[0472] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления мазевая основа присутствует в количествах от около 50 до около 95, предпочтительно, от 70 до 90% по массе, исходя из общей массы композиции.

[0473] Предпочтительная мазевая основа содержит комбинацию одного или более из одного или более натуральных восков, подобных указанным выше, предпочтительно, из шерстяного воска (шерстяного жира), и одного или более углеводородов, подобных указанным выше, предпочтительно, из мягкого парафина или вазелина, более предпочтительно, в комбинации с жидким парафином.

[0474] Конкретный вариант осуществления вышеупомянутой мазевой основы содержит, например, 5-17 массовых частей шерстяного жира и 50-65 массовых частей белого вазелина, а также 20-30 массовых частей жидкого парафина.

[0475] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления средство для диспергирования и/или растворения офтальмологического лекарственного средства в мазевой основе выбрано из поли(этиленгликоля), полиэтиоксилированного касторового масла, спирта, имеющего 12-20 атомов углерода, и смеси из двух или более из указанных компонентов. Средство предпочтительно применяют в количествах, составляющих от 1 до 20 процентов, более предпочтительно, от 1 до 10 процентов по массе всей полужидкой офтальмологической композиции.

[0476] Спирты, имеющие 12-20 атомов углерода включают в себя, в частности, стеариловый спирт ($C_{18}H_{37}OH$), цетиловый спирт ($C_{16}H_{33}OH$) и их смеси. Предпочтительными являются так называемые цетостеариловые спирты, смеси твердых спиртов, по существу, состоящие из стеарилового и цетилового спирта и, предпочтительно, содержащие не менее чем 40 процентов по массе стеарилового спирта, и сумма стеарилового спирта и цетилового спирта составляет по меньшей мере до 90 процентов по массе, и композиции, содержащие не менее чем 80 процентов по массе цетостеарилового спирта и эмульгатор, в частности, цетостеарилсульфат натрия и/или лаурилсульфат натрия, предпочтительно, в количествах не менее чем 7 процентов по массе эмульгатора.

[0477] Полиэтоксिलированные касторовые масла представляют собой продукты реакции натуральных или гидрогенизированных касторовых масел и этиленгликоля. В некоторых случаях такие продукты получают известным образом, например, посредством реакции натурального или гидрогенизированного касторового масла или их фракций с этиленоксидом, например, в молярном соотношении, составляющем от около 1:30 до около 1:60, с необязательным удалением свободных полиэтиленгликолевых компонентов из продукта, например, в соответствии со способами, раскрытыми в немецких патентных документах (German Auslegeschriften) 1182388 и 1518819. Особенно подходящим и предпочтительным является продукт, коммерчески доступный под торговым названием Cremophor®EL и имеющий молекулярную массу (измеренную с помощью паровой осмометрии) = около 1630, число омыления = около 65-70, кислотное число = около 2, йодное число = около 28-32, и n_D^{25} = около 1,471. Также для применения в этой категории предназначен, например, Nikkol®HCO-60 - продукт реакции гидрогенизированного касторового масла и этиленоксида, проявляющий следующие характеристики: кислотное число = около 0,3; число омыления = около 47,4; гидроксильное число = около 42,5. pH (5%) = около 4,6; цвет APHA = около 40; температура плавления = около 36,0°C; температура замерзания = около 32,4°C; содержание H_2O (% KF) = около 0,03.

[0478] Поли(этиленгликоли) применяют в соответствии с некоторыми вариантами осуществления в качестве средства для диспергирования и/или растворения офтальмологического лекарственного средства в мазевой основе в соответствии с настоящим раскрытием. Подходящие поли(этиленгликоли), как правило, представляют собой смеси полимерных соединений общей формулы $H-(OCH_2-CH_2)_nOH$, причем индекс n , как правило, находится в диапазоне от 4 до 230, и средняя молекулярная масса составляет от около 200 до около 10000. Предпочтительно, n представляет собой число от около 6 до около 22, и средняя молекулярная масса составляет от около 300 до около 1000, более предпочтительно, n находится в диапазоне от около 6 до около 13, и средняя

молекулярная масса составляет от около 300 до около 600, наиболее предпочтительно, и имеет величину от около 8,5 до около 9, и относительная молекулярная масса составляет около 400. Подходящие поли(этиленгликоли) легко доступны коммерчески, например, поли(этиленгликоли), имеющие среднюю молекулярную массу, составляют около 200, 300, 400, 600, 1000, 1500, 2000, 3000, 4000, 6000, 8000 и 10000.

[0479] Поли(этиленгликоли), в частности, предпочтительные типы, описанные в вышеприведенном абзаце, предпочтительно, применяемые в количествах от 1 до 10, более предпочтительно, от 1 до 5 процентов по массе всей полужидкой офтальмологической композиции.

[0480] Особенно предпочтительный вариант осуществления композиций в соответствии с настоящим раскрытием содержит средство для диспергирования и/или растворения лекарственного средства в мазевой основе, которая является выбранной из поли(этиленгликоля), полиэтиоксилированного касторового масла и, предпочтительно, смеси указанных компонентов.

[0481] Вязкость геля/мази

[0482] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления композиция имеет вязкость по Brookfield RVDV, составляющую от около 10000 до около 300000 сП при около 20°C и скорости сдвига, составляющей 1 с⁻¹. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления композиция имеет вязкость по Brookfield RVDV, составляющую от около 15000 до около 200000 сП при около 20°C и скорости сдвига, составляющей 1 с⁻¹. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления композиция имеет вязкость по Brookfield RVDV, составляющую от около 50000 до около 150000 сП при около 20°C и скорости сдвига, составляющей 1 с⁻¹. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления композиция имеет вязкость по Brookfield RVDV, составляющую от около 70000 до около 130000 сП при около 20°C и скорости сдвига, составляющей 1 с⁻¹. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления композиция имеет вязкость по Brookfield RVDV, составляющую от около 90000 до около 110000 сП при около 20°C и скорости сдвига, составляющей 1 с⁻¹.

[0483] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления офтальмологический состав геля содержит повышающее вязкость средство, достаточное для обеспечения вязкости, составляющей около от 500 до 1000000 сантипуаз, около от 750 до 1000000 сантипуаз; около от 1000 до 1000000 сантипуаз; около от 1000 до 400000 сантипуаз; около от 2000 до 100000 сантипуаз; около от 3000 до 50000 сантипуаз; около от 4000 до 25000 сантипуаз; около от 5000 до 20000 сантипуаз или около от 6000 до 15000 сантипуаз. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления

офтальмологический состав геля содержит повышающее вязкость средство, достаточное для обеспечения вязкости, составляющей около от 500000 до 1000000 сантипуаз.

[0484] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления композиции, описанные в данном документе, представляют собой композиции с низкой вязкостью при температуре тела. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления композиции с низкой вязкостью содержат от около 1% до около 10% повышающего вязкость средства (например, гелеобразующие компоненты, такие как сополимеры полиоксиэтилен-полиоксипропилен). В соответствии с некоторыми вариантами осуществления композиции с низкой вязкостью содержат от около 2% до около 10% повышающего вязкость средства (например, гелеобразующие компоненты, такие как сополимеры полиоксиэтилен-полиоксипропилен). В соответствии с некоторыми вариантами осуществления композиции с низкой вязкостью содержат от около 5% до около 10% повышающего вязкость средства (например, гелеобразующие компоненты, такие как сополимеры полиоксиэтилен-полиоксипропилен). В соответствии с некоторыми вариантами осуществления композиции с низкой вязкостью по существу не содержат повышающего вязкость средства (например, гелеобразующих компонентов, таких как сополимеры полиоксиэтилен-полиоксипропилен). В соответствии с некоторыми вариантами осуществления композиция антагониста мускарина/офтальмологического средства с низкой вязкостью, описанная в данном документе, обеспечивает кажущуюся вязкость, составляющую от около 100 сП до около 10000 сП. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления композиция антагониста мускарина/офтальмологического средства с низкой вязкостью, описанная в данном документе, обеспечивает кажущуюся вязкость, составляющую от около 500 сП до около 10000 сП. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления композиция антагониста мускарина/офтальмологического средства с низкой вязкостью, описанная в данном документе, обеспечивает кажущуюся вязкость, составляющую от около 1000 сП до около 10000 сП.

[0485] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления композиции, описанные в данном документе, представляют собой вязкие композиции при температуре тела. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления вязкие композиции содержат от около 10% до около 25% повышающего вязкость средства (например, гелеобразующие компоненты, такие как сополимеры полиоксиэтилен-полиоксипропилен). В соответствии с некоторыми вариантами осуществления композиции с низкой вязкостью содержат от около 14% до около 22% повышающего вязкость средства (например, гелеобразующие компоненты, такие как сополимеры полиоксиэтилен-полиоксипропилен). В соответствии с некоторыми вариантами осуществления композиции с низкой вязкостью содержат от около

15% до около 21% повышающего вязкость средства (например, гелеобразующие компоненты, такие как сополимеры полиоксиэтилен-полиоксипропилен). В соответствии с некоторыми вариантами осуществления вязкая офтальмологическая композиция, описанная в данном документе, обеспечивает кажущуюся вязкость, составляющую от около 100000 сП до около 1000000 сП. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления вязкая офтальмологическая композиция, описанная в данном документе, обеспечивает кажущуюся вязкость, составляющую от около 150000 сП до около 500000 сП. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления вязкая офтальмологическая композиция, описанная в данном документе, обеспечивает кажущуюся вязкость, составляющую от около 250000 сП до около 500000 сП. В соответствии с некоторыми из таких вариантов осуществления вязкая офтальмологическая композиция представляет собой жидкость при комнатной температуре и образует гель при температуре около от комнатной температуры до температуры тела (включая индивидуума с серьезной лихорадкой, например, вплоть до около 42°C). В соответствии с некоторыми вариантами осуществления водную офтальмологическую композицию вводят в качестве монотерапии для лечения офтальмологического заболевания или состояния, описанного в данном документе.

[0486] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления вязкость гелеобразных составов, представленных в данном документе, измеряют с помощью любых описанных средств. Например, в соответствии с некоторыми вариантами осуществления вискозиметр типа конус-плита LVDV-II+CP и конический шпиндель CPE-40 применяют для расчета вязкости гелеобразного состава, описанного в данном документе. В соответствии с другими вариантами осуществления вискозиметр Брукфилда (шпиндель и чаша) применяют для расчета вязкости гелеобразного состава, описанного в данном документе. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления диапазоны вязкости, упоминаемые в данном документе, измеряют при комнатной температуре. В соответствии с другими вариантами осуществления диапазоны вязкости, упоминаемые в данном документе, измеряют при температуре тела (например, при средней температуре тела здорового тела).

[0487] Единообразие геля/мази от дозы к дозе

[0488] Типичные офтальмологические гели упаковывают в бутылочки для глазных капель и вводят в виде капель. Например, одно введение (т.е. однократная доза) офтальмологического геля включает в себя введение в глаза пациента одной капли, двух капель, трех или большего количества капель. Более того, типичные офтальмологические мази упаковывают в тубы или другую гибкую тару с дозирующей насадкой, посредством которой доставляют полоски мази. Например, одно введение (т.е. однократная доза)

офтальмологической мази включает в себя введение в глаза пациентов одной полоски или нескольких полосок. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления одна доза офтальмологического геля, описанного в данном документе, представляет собой одну каплю гелевой композиции из бутылочки для глазных капель. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления одна доза офтальмологической мази представляет собой одну полоску композиции мази, дозируемой через насадку на диспергирующей трубе.

[0489] В некоторых случаях в данном документе описаны офтальмологические композиции геля, которые обеспечивают единообразные концентрации от дозы к дозе. В некоторых случаях единообразная концентрация от дозы к дозе не предполагает значительных колебаний содержания лекарственного средства от одной дозы к другой. В некоторых случаях единообразная концентрация от дозы к дозе предполагает устойчивое содержание лекарственного средства от одной дозы к другой.

[0490] В некоторых случаях в данном документе описаны офтальмологические композиции мази, которые обеспечивают единообразные концентрации от дозы к дозе. В некоторых случаях единообразная концентрация от дозы к дозе не предполагает значительных колебаний содержания лекарственного средства от одной дозы к другой. В некоторых случаях единообразная концентрация от дозы к дозе предполагает устойчивое содержание лекарственного средства от одной дозы к другой.

[0491] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления композиция характеризуется колебанием концентрации антагониста мускарина или офтальмологического средства, составляющим менее чем 50%. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления композиция характеризуется колебанием концентрации антагониста мускарина или офтальмологического средства, составляющим менее чем 40%. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления композиция характеризуется колебанием концентрации антагониста мускарина или офтальмологического средства, составляющим менее чем 30%. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления композиция характеризуется колебанием концентрации антагониста мускарина или офтальмологического средства, составляющим менее чем 20%. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления композиция характеризуется колебанием концентрации антагониста мускарина или офтальмологического средства, составляющим менее чем 10%. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления композиция характеризуется колебанием концентрации антагониста мускарина или офтальмологического средства, составляющим менее чем 5%.

[0492] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления колебание концентрации антагониста мускарина или офтальмологического средства от дозы к дозе основывается на 10 последовательных дозах. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления колебание концентрации антагониста мускарина или офтальмологического средства от дозы к дозе основывается на 8 последовательных дозах. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления колебание концентрации антагониста мускарина или офтальмологического средства от дозы к дозе основывается на 5 последовательных дозах. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления колебание концентрации антагониста мускарина или офтальмологического средства от дозы к дозе основывается на 3 последовательных дозах. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления колебание концентрации антагониста мускарина или офтальмологического средства от дозы к дозе основывается на 2 последовательных дозах.

[0493] Неоседающий состав не должен требовать встряхивания для равномерного диспергирования лекарственного средства. «Не требующий встряхивания» состав потенциально имеет преимущество над составами, которые требуют встряхивания, по той простой причине, что характер встряхивания пациентом является главным источником изменчивости количества дозируемого лекарственного средства. Сообщалось, что пациенты часто не встряхивают или забывают встряхивать свои офтальмологические композиции, которые требуют встряхивания перед введением дозы, несмотря на инструкции по встряхиванию, которые четко обозначены на этикетке. С другой стороны, даже в случае тех пациентов, которые встряхивают продукт, обычно не представляется возможным определить, является ли встряхивание достаточным по интенсивности и/или продолжительным для того, чтобы сделать продукт однородным. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления офтальмологические композиции геля и офтальмологические композиции мази, описанные в данном документе, представляют собой «не требующие встряхивания» составы, которые сохраняют единообразие от дозы к дозе, описанную в данном документе.

[0494] Для оценки единообразия от дозы к дозе бутылочки с каплями или тубы, содержащие офтальмологические водные композиции, офтальмологические композиции геля или офтальмологические композиции мази, хранят в вертикальном положении в течение минимум 12 часов до начала теста. Для имитации рекомендуемого дозирования этих продуктов предварительно определенное количество капель или полоски дозируют из каждой из коммерческих бутылочек или туб с предварительно определенными временными интервалами в течение длительного периода времени или до тех пор, пока в бутылочке или тубе оставался продукт. Все капли и полоски дозировали в тарированные стеклянные

пузырьки, закрывали колпачком и хранили при комнатной температуре до анализа. Концентрации антагониста мускарина, такого как атропин, в выдавливаемых каплях определяли с применением метода ВЭЖХ с обращенной фазой.

[0495] Способы лечения

[0496] В данном документе раскрыты способы лечения одного или более офтальмологических состояний или заболеваний посредством введения в глаз индивидуума, нуждающегося в этом, эффективного количества офтальмологической композиции, описанной *выше*. В данном документе также раскрыты способы ослабления или снижения одного или более офтальмологических состояний или заболеваний посредством введения в глаз индивидуума, нуждающегося в этом, эффективного количества офтальмологической композиции, описанной *выше*.

[0497] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления офтальмологическое состояние или заболевание включает в себя состояние или заболевание, ассоциированное с веком, слезной системой или глазницей (фиг. 1). В соответствии с некоторыми вариантами осуществления слезная система включает глазничные структуры для выработки слез и их оттока. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления слезная система содержит слезную железу, отвечающую за выработку слез, выводные протоки, которые переносят жидкость к поверхности глаза, слезные каналы, слезный мешок и носослезный проток. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления глазница включает глаз и его ассоциированные придатки. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления офтальмологическую композицию, описанную в данном документе, вводят в глаз индивидуума, нуждающегося в этом, в случае состояния или заболевания, ассоциированного с веком, слезной системой или глазницей.

[0498] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления офтальмологическое состояние или заболевание включает в себя состояние или заболевание, ассоциированное с конъюнктивой, склерой, роговицей, радужной оболочкой глаза или ресничным телом глаза (фиг. 1). Конъюнктива выстилает внутреннюю поверхность век и покрывает склеру. Склера или белок глаза представляет собой непрозрачный волокнистый защитный наружный слой глаза. Роговица представляет собой прозрачную переднюю часть глаза, которая покрывает радужную оболочку глаза, зрачок и переднюю камеру глаза. Радужная оболочка представляет собой тонкую кольцевую структуру в глазу, ответственную за контроль диаметра и размера зрачка, и следовательно, за количество света, достигающего сетчатки. Ресничное тело включает в себя ресничную мышцу, которая контролирует форму хрусталика, и ресничный эпителий, который продуцирует водянистую влагу. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления офтальмологическую композицию,

описанную в данном документе, вводят в глаз индивидуума, нуждающегося в этом, в случае состояния или заболевания, ассоциированного с конъюнктивой, склерой, роговицей, радужной оболочкой глаза или ресничным телом.

[0499] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления офтальмологическое состояние или заболевание включает в себя состояние или заболевание, ассоциированное с сосудистой оболочкой глаза или сетчаткой (фиг. 1). Сосудистая оболочка глаза, также известная как хориоидея или хороидная оболочка, представляет собой сосудистый слой глаза, содержащий соединительную ткань, и находится между сетчаткой и склерой. Сетчатка представляет собой третью и внутреннюю оболочку глаза и представляет собой слой светочувствительной ткани. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления офтальмологическую композицию, описанную в данном документе, вводят в глаз индивидуума, нуждающегося в этом, в случае состояния или заболевания, ассоциированного с сосудистой оболочкой глаза или сетчаткой.

[0500] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления офтальмологическое состояние или заболевание включает в себя состояние или заболевание, ассоциированное с хрусталиком (фиг. 1). Хрусталик или хрусталик глаза представляет собой прозрачную двояковыпуклую структуру в глазу, которая в сочетании с роговицей помогает преломлять свет, чтобы сфокусировать его на сетчатке. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления офтальмологическую композицию, описанную в данном документе, вводят в глаз индивидуума, нуждающегося в этом, в случае состояния или заболевания, ассоциированного с хрусталиком.

[0501] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления офтальмологические состояния или заболевания включают в себя, без ограничения, акантамебный кератит, паралич Белла, блефарохалазис, блефарит, халазион, катаракта, циклит, цитомегаловирусный (CMV) ретинит, хориоретинальное воспаление, конъюнктивит (например, связанный с аллергией конъюнктивит или конъюнктивит вследствие инфекции), конъюнктивит новорожденных, неоваскуляризацию в роговице, язву роговицы, дерматит, диабетическую ретинопатию, синдром сухого глаза, дакриoadенит, дакриостеноз, эндофтальмит, эпифору, эписклерит, импетиго глаза, гипотрихоз ресниц, дистрофию Фукса (также известную как эндотелиальная дистрофия роговицы Фукса или FCED), глаукому, гиперметропию, воспаление радужной оболочки глаза, кератоконъюнктивит, сухой кератоконъюнктивит, макулярную дегенерацию (например, болезнь Штаргардта), макулярную дистрофию, макулярный отек (например, диабетический макулярный отек), миопию, глазную гипертензию, лоаоз, розовые угри на глазу, онхоцеркоз (или известный как речная слепота или болезнь Роблеса), неврит зрительного

нерва и невропатию зрительного нерва, кератит (например, бактериальный кератит, грибковый кератит, паразитарный кератит или вирусный кератит), пингвекулу и птеригиум, получение миоза, склерит, восприимчивые к стероидам воспалительные состояния, ячмень на глазу (или ячмень), височный артериит, поверхностный точечный кератит Тайджесона (TSPK), трахому, отравление фосфорорганическими соединениями, базальноклеточную карциному, плоскоклеточную карциному, карциному слезных желез, злокачественную меланому, лимфому глазницы, увеит, увеальную меланому, ретинобластому, медуллоэпителиому или первичную внутриглазную лимфому. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления вирусный кератит включает в себя глазной герпес, или герпетический кератит, или дендритный кератит, вызванный вирусом простого герпеса.

[0502] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления вирусы, которые вызывают вирусные глазные инфекции, включают в себя вирус простого герпеса, вирус Эпштейна-Барр или вирус гриппа.

[0503] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления грибы, которые вызывают грибковые глазные инфекции, включают в себя *Arthrotrichum oligospora*, *Aspergillus versicolor*, *Candida*, *Cladosporium*, *Cephalophora irregularis*, *Exophiala*, *Fusarium* (например, *Fusarium solani*), *Phoma* или *Scedosporium* (например, *Scedosporium prolificans*).

[0504] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления бактерии, которые вызывают бактериальные глазные инфекции, включают в себя *Chlamydia trachomatis*, *N. meningitidis*, *Staphylococcus aureus*, *S. epidermidis*, *S. pneumoniae*, *Streptococcus* spp. или *Pseudomonas aeruginosa*.

[0505] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления паразиты, которые вызывают глазные инфекции, включают в себя *Demodex*, *Leishmania*, нематоду, такую как *Loa loa*, *Simulium*, *Toxoplasma gondii* или *Toxocara*.

[0506] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления офтальмологическое состояние или заболевание относится к состоянию или заболеванию, которое требует хирургического вмешательства. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления одну или более из офтальмологических композиций вводят до, во время или после хирургической операции или в случае связанных с хирургической операцией осложнений. Иллюстративные хирургические операции включают в себя лазерную хирургию глаза, хирургическую операцию по удалению катаракты, антиглаукомную хирургическую операцию, каналоластику, рефрактивную хирургию, хирургическую операцию на роговице, витрэктомию, хирургическую операцию на глазной мышце и окулопластическую хирургическую операцию. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления

связанные с хирургической операцией осложнения включают в себя повышенное внутриглазное давление после операции и воспаление глаза после операции.

[0507] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления офтальмологическое состояние или заболевание относится к состоянию или заболеванию, для визуализации которого требуется помощь диагностического средства. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления одну или более из офтальмологических композиций вводят в качестве диагностического средства для визуализации.

[0508] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления офтальмологическую композицию вводят в рамках процедуры нормального или планового обследования глаза. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления процедура нормального или планового обследования глаза представляет собой проверку зрения. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления офтальмологическую композицию, содержащую мидриатическое средство, вводят для расширения зрачка во время проверки зрения.

[0509] В данном документе раскрыты способы задержки развития миопии посредством введения в глаз индивидуума, нуждающегося в этом, эффективного количества офтальмологической композиции, которая описана выше. В данном документе также раскрыты способы лечения миопии посредством введения в глаз индивидуума, нуждающегося в этом, эффективного количества офтальмологической композиции, которая описана выше. В данном документе дополнительно раскрыты способы предупреждения развития миопии посредством введения в глаз индивидуума, нуждающегося в этом, эффективного количества офтальмологической композиции, которая описана выше.

[0510] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления офтальмологические водные составы, описанные в данном документе, упаковывают в бутылочки для глазных капель и вводят в виде капель. Например, одно введение (т.е. однократная доза) офтальмологического водного состава включает в себя введение в глаза пациента одной капли, двух капель, трех или большего количества капель. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления офтальмологические составы геля, описанные в данном документе, упаковывают в бутылочки для глазных капель и вводят в виде капель. Например, одно введение (т.е. однократная доза) офтальмологического геля включает в себя введение в глаза пациента одной капли, двух капель, трех или большего количества капель. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления офтальмологические составы мази, описанные в данном документе, упаковывают в тубы или другую гибкую тару с дозирующей насадкой, посредством которой доставляют полоски мази. Например, одно введение (т.е. однократная доза) офтальмологической мази включает в себя введение

в глаза пациентов одной полоски или более полосок. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления одна доза офтальмологического водного состава, описанного в данном документе, представляет собой одну каплю водной композиции из бутылочки для глазных капель. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления одна доза офтальмологического геля, описанного в данном документе, представляет собой одну каплю гелеобразной композиции из бутылочки для глазных капель. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления одна доза офтальмологической мази представляет собой одну полоску композиции мази, дозируемой через насадку на диспергирующей тубе.

[0511] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления раскрытого способа офтальмологическую композицию хранят при температуре ниже комнатной температуры до первого применения. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления раскрытого способа офтальмологическую композицию хранят при температуре от около 2°C до около 10°C до первого применения. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления раскрытого способа офтальмологическую композицию хранят при температуре, составляющей около 2°C, около 3°C, около 4°C, около 5°C, около 6°C, около 7°C, около 8°C, около 9°C или около 10°C до первого применения. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления раскрытого способа офтальмологическую композицию хранят при температуре от около 4°C до около 8°C до первого применения.

[0512] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления раскрытого способа офтальмологическую композицию хранят при комнатной температуре после первого применения. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления раскрытого способа офтальмологическую композицию хранят при температуре от около 16°C до около 26°C после первого применения. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления раскрытого способа офтальмологическую композицию хранят при температуре, составляющей около 16°C, около 17°C, около 18°C, около 19°C, около 20°C, около 21°C, около 22°C, около 23°C, около 24°C, около 25°C или около 26°C после первого применения.

[0513] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления офтальмологические водные составы вводят следующим образом: нижнее веко глаза, в который нужно произвести введение, оттягивают вниз и предварительно определенное количество водного состава (например, 1-3 капли) наносят на внутреннюю поверхность века. Офтальмологический наконечник дозирующего механизма не касается к какой-либо поверхности для избежания контаминации и/или повреждения.

[0514] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления офтальмологические составы геля вводят следующим образом: нижнее веко глаза, в который нужно произвести введение, оттягивают вниз и предварительно определенное количество геля (например, 1-3

капли) наносят на внутреннюю поверхность века. Офтальмологический наконечник дозирующего механизма не касается к какой-либо поверхности для избежания контаминации и/или повреждения.

[0515] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления офтальмологические составы мази вводят следующим образом: нижнее веко глаза, в который нужно произвести введение, оттягивают вниз и небольшое количество мази (приблизительно 0,25 дюйма) наносят на внутреннюю поверхность века. Офтальмологический наконечник дозирующего механизма не касается к какой-либо поверхности для избежания контаминации и/или повреждения.

[0516] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления офтальмологическую композицию вводят с предварительно определенными временными интервалами в течение длительного периода времени. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления офтальмологическую композицию вводят раз в сутки. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления офтальмологическую композицию вводят раз в двое суток. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления офтальмологическую композицию вводят в течение 1 недели, 2 недели, 1 месяц, 2 месяца, 3 месяца, 6 месяцев, 1 год, 2 года, 3 года, 4 года, 5 лет, 6 лет, 7 лет, 8 лет, 9 лет, 10 лет, 11 лет или 12-15 лет.

[0517] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления офтальмологическую композицию вводят в дозах, характеризующихся колебанием концентрации антагониста мускарина или офтальмологического средства от дозы к дозе, составляющим менее чем 50%, менее чем 40%, менее чем 30%, менее чем 20%, менее чем 10% или менее чем 5%.

[0518] Количество введений композиции индивидууму, нуждающемуся в этом, зависит от решения медицинского работника, нарушения, тяжести нарушения и ответа индивидуума на состав. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления композицию, раскрытую в данном документе, вводят один раз индивидууму с легким острым состоянием, нуждающемуся в этом. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления композицию, раскрытую в данном документе, вводят более чем один раз индивидууму с умеренным или тяжелым острым состоянием, нуждающемуся в этом. В случае, если состояние пациента не улучшается, по решению врача введение антагониста мускарина или офтальмологического средства осуществляют хронически, то есть в течение продолжительного периода времени, в том числе в течение всего периода жизни пациента, для того, чтобы ослабить или иным способом контролировать или ограничивать симптомы заболевания или состояния пациента.

[0519] В случае, если состояние пациента не улучшается, по решению врача введение антагониста мускарина или офтальмологического средства осуществляют хронически, то

есть в течение продолжительного периода времени, в том числе в течение всего периода жизни пациента, для того, чтобы ослабить или иным способом контролировать или ограничивать симптомы заболевания или состояния пациента.

[0520] В случае, если состояние пациента улучшается, по решению врача введение антагониста мускарина или офтальмологического средства осуществляют непрерывно; в качестве альтернативы, дозу вводимого лекарственного средства временно снижают или временно приостанавливают в течение определенного периода времени (*т.е.* «лекарственные каникулы»). Продолительно лекарственных каникул варьирует от 2 суток до 1 года, в том числе, только в качестве пример, 2 суток, 3 суток, 4 суток, 5 суток, 6 суток, 7 суток, 10 суток, 12 суток, 15 суток, 20 суток, 28 суток, 35 суток, 50 суток, 70 суток, 100 суток, 120 суток, 150 суток, 180 суток, 200 суток, 250 суток, 280 суток, 300 суток, 320 суток, 350 суток и 365 суток. Снижение дозы в течение лекарственных каникул составляет 10%-100%, в том числе, только в качестве примера, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% и 100%.

[0521] После того как произошло улучшение офтальмологических состояний у пациента, вводят поддерживающую дозу антагониста мускарина или офтальмологического средства, если необходимо. После этого дозировку, или частоту введения, или обе из них, необязательно, снижают в зависимости от симптомов до уровня, при котором сохраняется улучшение при заболевании, нарушении или состоянии. В соответствии с определенными вариантами осуществления пациенты требуют периодического лечения на долгосрочной основе после любого повторного проявления симптомов.

[0522] Количество антагониста мускарина или офтальмологического средства, которое будет соответствовать такому количеству, будет варьировать в зависимости от таких факторов, как конкретное соединение, заболевание, состояние и его тяжесть, в зависимости от конкретных обстоятельств, связанных со случаем, в том числе, *например*, от конкретного вводимого антагониста мускарина или офтальмологического средства, пути введения, состояния, лечение которого осуществляют, целевой области, подлежащей лечению, и субъекта или хозяина, получающего лечение. Желательная доза присутствует в виде однократной дозы или в виде дробных доз, вводимых одновременно (или в течение короткого периода времени) или с подходящими интервалами.

[0523] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления первоначальное введение предполагает введение конкретного антагониста мускарина или офтальмологического средства, и последующее введение предполагает введение отличающегося состава или антагониста мускарина или офтальмологического средства.

[0524] Наборы/изделия

[0525] Настоящее раскрытие также относится к наборам для лечения офтальмологического состояния или заболевания. В некоторых случаях офтальмологическое состояние или заболевание представляет собой миопию. В некоторых случаях настоящее раскрытие относится к наборам для лечения миопии и/или предупреждения или задержки развития миопии. Такие наборы обычно будут содержать одну или более из офтальмологических композиций, раскрытых в данном документе, и инструкции по применению набора. Настоящим раскрытием также предполагается применение одной или более из офтальмологических композиций в производстве лекарственных препаратов для лечения, смягчения, уменьшения или ослабления симптомов заболевания, дисфункции или нарушения у млекопитающего, такого как человек, который имеет офтальмологическое состояние или заболевание, имеет подозрение на офтальмологическое состояние или заболевание или имеет риск развития офтальмологического состояния или заболевания, такого как, например, миопия.

[0526] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления наборы включают в себя носитель, упаковку или контейнер, который разделен на отсеки, в которые помещаются один или более контейнеров, таких как пузырьки, тубы и т.п., причем каждый из контейнера(контейнеров) включает в себя один из отдельных элементов, подлежащих применению в способе, описанном в данном документе. Подходящие контейнеры включают в себя, например, бутылки, пузырьки, шприцы и пробирки. В соответствии с другими вариантами осуществления контейнеры сформированы из ряда материалов, таких как стекло или пластик.

[0527] Изделия, представленные в данном документе, содержат упаковочные материалы. Упаковочные материалы для применения в упаковке фармацевтических продуктов также представлены в данном документе. См., например, патенты США №№ 5323907, 5052558 и 5033252. Примеры фармацевтических упаковочных материалов включают в себя, без ограничения, бутылочки для капель, тубы, насосы, мешки, пузырьки, контейнеры, шприцы, бутылки и любой упаковочный материал, подходящий для выбранного состава и предполагаемого способа введения и лечения. Предполагается, что широкий спектр офтальмологических композиций, представленных в данном документе, обеспечивает ряд методов лечения для любого заболевания, нарушения или состояния, на которое оказывает благоприятное воздействие введение с контролируемым высвобождением антагониста мускарина или офтальмологического средства в глаз.

[0528] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления набор включает в себя один или более дополнительных контейнеров, каждый из которых содержит один или более из различных материалов (таких как промывочные растворы, салфетки и/или устройства),

желательных с коммерческой и пользовательской точки зрения для применения состава, описанного в данном документе. Такие материалы также включают в себя этикетки с перечнем содержимого и/или инструкциями по применению и листки-вкладыши в упаковке с инструкциями по применению. Необязательно включен набор инструкций. В соответствии с дополнительным вариантом осуществления этикетка присутствует на контейнере или ассоциирована с контейнером. В соответствии с еще одним дополнительным вариантом осуществления этикетка находится на контейнере, когда буквы, числа или другие символы, образующие этикетку, являются прикрепленными, отформованными или выгравированными на самом контейнере; этикетка ассоциирована с контейнером, когда она находится в коробке или подставке, которая также удерживает контейнер, например, в виде листка-вкладыша в упаковке. В соответствии с другими вариантами осуществления этикетку применяют для указания того, что содержимое следует применять для конкретного терапевтического применения. В соответствии с еще одним вариантом осуществления на этикетке также указаны инструкции по применению содержимого, такие как в способах, описанных в данном документе.

[0529] В соответствии с определенными вариантами осуществления офтальмологические композиции присутствуют в дозирующем устройстве, которое содержит одну или более стандартных лекарственных форм, содержащих соединение, представленное в данном документе. В соответствии с дополнительным вариантом осуществления к дозирующему устройству приложены инструкции по введению. В соответствии с дополнительным вариантом осуществления к дозатору также приложено уведомление, ассоциированное с контейнером, в форме, предписанной государственным органом, регулирующим производство, применение или реализацию фармацевтических препаратов, причем в уведомлении отражено одобрение органом формы лекарственного средства для введения человеку или животному. В соответствии с еще одним вариантом осуществления такое уведомление, например, представляет собой этикетку, одобренную Управлением по контролю пищевых продуктов и лекарственных средств США, или одобренный листок-вкладыш. В соответствии с еще одним вариантом осуществления композиции, содержащие соединение, представленное в данном документе и составленное в совместимом фармацевтическом носителе, также получают, помещают в соответствующий контейнер и снабжают этикеткой для лечения указанного состояния.

[0530] Терминология

[0531] Если не указано иное, все технические и научные термины, применяемые в данном документе, имеют то же значение, которое обычно понятно специалисту в области техники, к которой относится заявленный объект настоящего изобретения. Следует понимать, что

вышеизложенное общее описание и следующее за ним подробное описание являются исключительно иллюстративными и пояснительными, и они не ограничивают любой заявленный объект изобретения. В настоящей заявке применение единственного числа включает в себя множественное число, если специально не указано иное. Следует отметить, что при применении в описании и прилагаемой формуле изобретения, формы единственного числа включают в себя соответствующие формы множественного числа, если контекст явно не предписывает иное. В настоящей заявке применение слова «или» означает «и/или», если не указано иное. Более того, применение термина «включающий в себя», а также других форм, таких как «включают в себя», «включает в себя» и «включенный» не является ограничивающим.

[0532] В контексте данного документа диапазоны и количества выражены как термин «приблизительно» в сочетании с конкретным значением или диапазоном. Термин «приблизительно» также включает в себя точное количество. Следовательно, «около 5 мкг» означает «около 5 мкг», а также «5 мкг». В целом, термин «приблизительно» включает в себя количество, которое согласно ожиданиям находится в рамках ошибки эксперимента.

[0533] Используемые в данном документе названия разделов предназначены только для организационных целей, и их не следует толковать как ограничивающие описываемый объект изобретения. Все документы или части документов, цитируемые в данной заявке, в том числе, без ограничения, патенты, патентные заявки, статьи, книги, руководства и монографии, таким образом специально включены посредством ссылки во всей своей полноте для любой цели.

[0534] Термины «субъект» и «индивидуум», которые включены в данный документ, используются взаимозаменяемо. Ни один из терминов не следует интерпретировать как требующий наблюдения медицинского специалиста (например, врача, младшего медицинского работника, помощника врача, санитаря, работника хосписа).

ПРИМЕРЫ**Пример 1. Офтальмологические составы**

[0535] Иллюстративные композиции для приготовления офтальмологических составов описаны в таблицах 1-13.

Таблица 1. Состав не содержащего консервантов водного раствора (атропина)

Ингредиент	Количество (мг/г)	Концентрация (мас.%)
Атропин	0,01-0,5	0,001-0,05 (мас.%)
Буферное средство и/или корректирующее рD средство (например, бораты и/или DCI)	-	q.s. (по необходимости) для рD=4,2-7,9
Корректирующее тоничность и/или осмолярность средство (например, NaCl, маннит и т.д.)	-	q.s. до 0,5-2,0 мас.%
Дейтерированная вода	-	q.s. до 100 мас.%

Таблица 2. Состав не содержащего консервантов водного раствора (атропина сульфата)

Ингредиент	Количество (мг/г)	Концентрация (мас.%)
Атропина сульфат	0,01-0,5	0,001-0,05 (мас.%)
Буферное средство и/или корректирующее рD средство (например, бораты и/или DCI)	-	q.s. для рD=4,2-7,9
Корректирующее тоничность и/или осмолярность средство (например, NaCl, маннит и т.д.)	-	q.s. до 0,5-2,0 мас.%
Дейтерированная вода	-	q.s. до 100 мас.%

Таблица 3. Состав не содержащего консервантов водного раствора (атропина сульфата)

Ингредиент	Количество (мг/г)	Концентрация (мас.%)
Атропина сульфат	0,05-0,15	0,005-0,015 (мас.%)
Буферное средство и/или корректирующее рD средство (например, бораты и/или DCI)	-	q.s. для рD=4,2-7,9
Консервант (например, хлорид бензалкония, цетримония, пербората натрия и т.д.)	-	q.s. для предотвращения роста или для уничтожения микроорганизма, попавшего в раствор
Корректирующее тоничность и/или осмолярность средство (например, NaCl, маннит и т.д.)	-	q.s. до 0,5-2,0 мас.%
Дейтерированная вода	-	q.s. до 100 мас.%

Таблица 4. Не содержащий консервантов состав (атропина) с проникающими в слизь частицами

Ингредиент	Количество (мг/г)	Концентрация (мас.%)
Атропин	0,01-0,5	0,001-0,05 (мас.%)
Буферное средство и/или корректирующее рD средство (например, бораты и/или DCl)	-	q.s. для рD=4,2-7,9
Проникающие в слизь частицы	-	q.s. для получения состава атропина в концентрации 0,001-0,05 мас.%
Дейтерированная вода	-	q.s. до 100 мас.%

Таблица 5. Не содержащий консервантов состав (атропина сульфата) с проникающими в слизь частицами

Ингредиент	Количество (мг/г)	Концентрация (мас.%)
Атропина сульфат	0,01-0,5	0,001-0,05 (мас.%)
Буферное средство и/или корректирующее рD средство (например, бораты и/или DCl)	-	q.s. для рD=4,2-7,9
Проникающие в слизь частицы	-	q.s. для получения состава атропина в концентрации 0,001-0,05 мас.%
Дейтерированная вода	-	q.s. до 100 мас.%

Таблица 6. Состав геля (атропина сульфата) с целлюлозой

Ингредиент	Количество (мг/г)	Концентрация (мас.%)
Атропина сульфат	0,01-0,5	0,001-0,05 (мас.%)
Повышающее вязкость средство (например, гидроксипропилметилцеллюлоза)	10-50	1-5 (мас.%)
Буферное средство и/или корректирующее рD средство (например, ацетат натрия и/или DCl)	-	q.s. для рD=4,2-7,9
Стабилизатор (например EDTA, циклодекстрин и т.д.)	-	q.s. для низкого разложения атропина сульфата (например, менее чем 10%, 5% или 1% разложения)
Модификатор осмолярности (например, NaCl)	-	q.s. для 150-500 мОсм/л
Дейтерированная вода	-	q.s. до 100 мас.%

Таблица 7. Состав термореактивного геля (атропина сульфата)

Ингредиент	Количество (мг/г)	Концентрация (мас.%)
Атропина сульфат	0,01-0,5	0,001-0,05 (мас.%)
Повышающее вязкость средство (например, полоксамер 407)	100-250	10-25 (мас.%)
Буферное средство и/или корректирующее рD средство (например, ацетат натрия и/или DCl)	-	q.s. для pH=4,2-7,9
Стабилизатор (например, EDTA, циклодекстрин и т.д.)	-	q.s. для низкого разложения атропина сульфата (например, менее чем 10%, 5% или 1% разложения)
Модификатор осмолярности (например, NaCl)	-	q.s. для 150-500 мОсм/л
Дейтерированная вода	-	q.s. до 100 мас.%

Таблица 8. Состав мази (атропина сульфата)

Ингредиент	Количество (г) на 1000 мл раствора	Концентрация в 1000 мл водного раствора
Атропина сульфат	0,01-0,5	0,001-0,05 (мас.%)
Диспергирующее средство (например, полиэтиленгликоль, и/или полиэтоксилированное касторовое масло, и/или C12-C20 спирт)	10-200	1-20 (мас.%)
Буферное средство, корректирующее рD средство (например, DCl)	-	q.s. для pH=4,2-7,9
Стабилизатор (например, EDTA, циклодекстрин и т.д.)	-	q.s. для низкого разложения атропина сульфата (например, менее чем 10%, 5% или 1% разложения)
Модификатор осмолярности (например, NaCl)	-	q.s. для 150-500 мОсм/л
Мазевая основа (например, шерстяной воск, и/или вазелин, и/или жидкий парафин)	-	q.s. до 100 мас.%

Таблица 9. Состав водного раствора

Ингредиент	Количество (мг/г)	Концентрация (мас.%)
Офтальмологическое средство	0,01-200	0,001-20 (мас.%)
Буферное средство и/или корректирующее рD средство (например, бораты и/или DCl)	-	q.s. для pH=4-8
Корректирующее тоничность и/или осмолярность средство (например, NaCl, маннит и т.д.)	-	q.s. до 0,5-2,0 мас.%
Дейтерированная вода	-	q.s. до 100 мас.%

Таблица 10. Состав водного раствора

Ингредиент	Количество (мг/г)	Концентрация (мас.%)
Офтальмологическое средство	0,01-50	0,001-5 (мас.%)
Буферное средство и/или корректирующее рD средство (например, бораты и/или DCl)	-	q.s. для рD=4-8
Корректирующее тоничность и/или осмолярность средство (например, NaCl, маннит и т.д.)	-	q.s. до 0,5-2,0 мас.%
Дейтерированная вода	-	q.s. до 100 мас.%

Таблица 11. Состав геля с целлюлозой

Ингредиент	Количество (мг/г)	Концентрация (мас.%)
Офтальмологическое средство	0,01-200	0,001-20 (мас.%)
Повышающее вязкость средство (например, гидроксипропилметилцеллюлоза)	10-50	1-5 (мас.%)
Буферное средство и/или корректирующее рD средство (например, ацетат натрия и/или DCl)	-	q.s. для рD=4-8
Стабилизатор (например, EDTA, циклодекстрин и т.д.)	-	q.s. для низкого разложения офтальмологического средства
Модификатор осмолярности (например, NaCl)	-	q.s. для 150-500 мОсм/л
Дейтерированная вода	-	q.s. до 100 мас.%

Таблица 12. Состав термореактивного геля

Ингредиент	Количество (мг/г)	Концентрация (мас.%)
Офтальмологическое средство	0,01-200	0,001-20 (мас.%)
Повышающее вязкость средство (например, полоксамер 407)	100-250	10-25 (мас.%)
Буферное средство и/или корректирующее рD средство (например, ацетат натрия и/или DCl)	-	q.s. для рН=4,2-7,9
Стабилизатор (например, EDTA, циклодекстрин и т.д.)	-	q.s. для низкого разложения офтальмологического средства
Модификатор осмолярности (например, NaCl)	-	q.s. для 150-500 мОсм/л
Дейтерированная вода	-	q.s. до 100 мас.%

Таблица 13. Состав мази

Ингредиент	Количество (г) на 1000 мл раствора	Концентрация в 1000 мл водного раствора
Офтальмологическое средство	0,01-200	0,001-20 (мас.%)
Диспергирующее средство (например, полиэтиленгликоль, и/или полиэтоксилированное касторовое масло, и/или C12-C20 спирт)	10-200	1-20 (мас.%)
Буферное средство, корректирующее рD средство (например, DCl)	-	q.s. для рD=4-8
Стабилизатор (например, EDTA, циклодекстрин и т.д.)	-	q.s. для низкого разложения офтальмологического средства
Модификатор осмолярности (например, NaCl)	-	q.s. 150-500 мОсм/л
Мазевая основа (например, шерстяной воск, и/или вазелин, и/или жидкий парафин)		q.s. до 100 мас.%

Пример 2. Получение состава водного раствора, содержащего 0,01% атропина в D₂O

[0536] Маточный 1% раствор

[0537] В 100 мл раствора добавляют 1 г атропина и 0,77 г NaCl (и другие ингредиенты/компоненты, предпочтительно, в их сухом состоянии) вместе со стерильной дейтерированной водой для инъекций в количестве, достаточном для того, чтобы объем был равным 100 мл. Раствор смешивают в химическом стакане подходящего размера с использованием якоря магнитной мешалки на нагревательной плите до тех пор, пока все твердые порошки не растворятся, и раствор станет прозрачным без видимых частиц. Затем якорь магнитной мешалки удаляют и раствор выливают в бутылку с фильтром и подвергают вакуумной фильтрации через полиэфирсульфоновый мембранный фильтр с размером ячеек 0,22 микрона в стерильную бутылку. Фильтровальную насадку снимают с бутылки со стерильным маточным раствором и бутылку со стерильным маточным раствором накрывают крышкой для хранения с использованием стерильной крышки для бутылки.

[0538] Разбавленный 0,01% раствор

[0539] 0,3 мл 1% раствора объединяли со стерильным 0,9% хлоридом натрия для инъекций согласно Фармакопее США в количестве, достаточном для достижения общего объема 30 мл. Раствор тщательно перемешивали. pH раствора записывали. Фильтр с размером

ячеек 0,22 микрона помещали на кончик шприца и аликвоты раствора отбирали в отдельные стерильные контейнеры.

Пример 3. Получение состава водного раствора, содержащего 0,01% атропина сульфата

[0540] Маточный 1% раствор

[0541] В 100 мл раствора 1 г атропина сульфата и 0,77 г NaCl (и другие ингредиенты/компоненты, предпочтительно, в их сухом состоянии) добавляли вместе со стерильной водой для инъекций в количестве, достаточном для того, чтобы объем был равным 100 мл. Раствор смешивали в химическом стакане подходящего размера с использованием якоря магнитной мешалки на нагревательной плите до тех пор, пока все твердые порошки не растворялись, и раствор становился прозрачным без видимых частиц. Затем якорь магнитной мешалки удаляли и раствор выливали в бутылку с фильтром и подвергают вакуумной фильтрации через полиэфирсульфоновый мембранный фильтр с размером ячеек 0,22 микрона в стерильную бутылку. Фильтровальную насадку снимали с бутылки со стерильным маточным раствором и бутылку со стерильным маточным раствором накрывали крышкой для хранения с использованием стерильной крышки для бутылки.

[0542] Разбавленный 0,01% раствор

[0543] 0,3 мл 1% раствора объединяли со стерильным 0,9% хлоридом натрия для инъекций согласно Фармакопее США в количестве, достаточном для достижения общего объема 30 мл. Раствор тщательно перемешивали. pH раствора записывали. Фильтр с размером ячеек 0,22 микрона помещали на кончик шприца и аликвоты раствора отбирали в отдельные стерильные контейнеры.

Пример 4. Анализ стабильности

[0544] Оценивали стабильность растворов атропина при разных значениях pH и при разных температурах хранения. Готовили восемнадцать растворов атропина с шести разными значениями pH. Каждый из растворов атропина готовили следующим образом: 83,3 мкг/мл свободного атропина в 0,01% ВАР Cl, 0,9% NaCl и 2,08 mM лимонной кислоте в D₂O, доводили до желаемого pH, во флаконе-капельнице на 5 мл (Adelphi) до общего объема 3,5 мл. Затем 18 растворов атропина делили на 3 набора, причем каждый набор содержит 6 разных флаконов-капельниц с 6 разными значениями pH. Каждый набор хранили при разных температурах хранения. Три температуры составляли 2-8°C, 25°C при 60%

относительной влажности (RH) и 40°C при 75% RH. Каждый флакон хранили в горизонтальной ориентации.

[0545] Образцы из каждого флакона-капельницы забирали через 4 разных временных интервалов (в момент помещения на хранение, через 1 месяц с даты помещения на хранение, через 3 месяца и через 6 месяцев) и оценивали стабильность и чистоту (см. таблицы 14A-C, 15A-C и 16A-C). Растворы оставались прозрачными и бесцветными в течение периода проведения эксперимента.

[0546] Отдельный эксперимент по исследованию стабильности также проводили с использованием флакона для распыляемого раствора объемом 12 мл (Adelphi). В этом эксперименте каждый из трех растворов атропина готовили следующим образом: 83,3 мкг/мл свободного атропина в 0,01% ВАР Cl, 0,9% NaCl, 2,08 мМ лимонной кислоте в D₂O, pH 5,8 (обозначает состав с D₂O). Каждый из трех растворов атропина хранили при разной температуре: 2-8°C, 25°C при 60% RH и 40°C при 75% RH, соответственно. Каждый флакон хранили в горизонтальной ориентации.

[0547] Образцы забирали из каждого флакона для распыляемого раствора через 4 разных временных интервала (в момент помещения на хранение, через 2 месяца с даты помещения на хранение, через 5 месяцев и через 8 месяцев) и оценивали стабильность и чистоту (см. таблицы 14D, 15D и 16D). Растворы оставались прозрачными и бесцветными в течение периода проведения эксперимента.

Таблица 14А. Растворы атропина с pH 5,4 и pH 5,6 и хранением при температуре 2-8°C

Параметр	Момент времени							
	Исходный	T=1 месяц	T=3 месяца	T=6 месяцев	Исходный	T=1 месяц	T=3 месяца	T=6 месяцев
pH*	5,35*	5,35*	5,40*	5,32	5,58*	5,53*	5,56*	5,49
Мониторинг массы ²	NA	+0,9	-2,1	-7,5	NA	+1,2	-8,0	-13,7
Активность ³ (анализ)	102,3%	104,7%	101,1%	100,1%	102,5%	104,3%	101,4%	99,3%
Сопутствующие вещества ⁴ (% площади)								
RRT 0,51-0,52	ND	0,08%	0,08%	ND	ND	ND	ND	ND
Троповая кислота ¹	0,02%	0,07%	0,06%	0,05%	0,04%	0,08%	0,08%	0,08%
RRT 1,21	0,10%	ND	ND	ND	0,10%	ND	ND	ND
RRT 1,75	ND	0,05%	ND	ND	ND	ND	ND	ND
RRT 2,39	ND	0,06%	ND	ND	ND	ND	ND	ND
Общее содержание сопутствующих веществ	0,1%	0,3%	0,1%	0,1%	0,1%	0,1%	0,1%	0,1%
Примеси ВАК, % площади ⁵								
RRT 0,98	ND	ND	ND	0,10%	ND	ND	ND	0,11%
RRT 1,05	0,75%	0,86%	0,80%	0,69%	0,75%	0,87%	0,82%	0,70%
RRT 1,28-1,29	0,13%	0,15%	0,15%	0,15%	0,15%	0,14%	0,14%	0,15%
RRT 1,53	0,19%	0,06%	ND	ND	0,18%	0,06%	ND	ND

*Обозначает состав с D₂O

¹Троповая кислота, идентифицируемая по маркеру времени удержания в каждый момент времени

²Зафиксированное изменение массы бутылки (мг)

³90,0-110,0% от номинального значения

⁴Зафиксированные неизвестные сопутствующие вещества, ≥0,05% площади

⁵Зафиксированные сопутствующие вещества, ≥0,05% площади

Таблица 14В. Растворы атропина с pH 5,8 и pH 6 и хранением при температуре 2-8°C

Параметр	Момент времени							
	Исходный	T=1 месяц	T=3 месяца	T=6 месяцев	Исходный	T=1 месяц	T=3 месяца	T=6 месяцев
pH	5,83*	5,78*	5,81*	5,81	5,99*	6,01*	6,02*	5,98
Мониторинг массы ²	NA	+1,2	+0,8	+3	NA	+1,1	-0,4	-3,6
Активность ³ (анализ)	102,5%	104,4%	101,3%	98,7%	102,6%	104,2%	100,7%	98,7%
Сопутствующие вещества ⁴ (% площади)								
RRT 0,63	ND	ND	ND	ND	ND	0,19%	ND	ND
Троповая кислота ¹	0,05%	0,10%	0,12%	0,14%	0,06%	0,13%	0,15%	0,18%
RRT 0,84-0,85	ND	ND	ND	ND	ND	0,13%	ND	ND
RRT 1,21	0,11%	ND	ND	ND	0,09%	ND	ND	ND
RRT 1,36	ND	ND	ND	ND	ND	0,11%	ND	ND
Общее содержание сопутствующих веществ	0,2%	0,1%	0,1%	0,1%	0,2%	0,6%	0,2%	0,2%
Примеси ВАК, % площади ⁵								
RRT 0,98	ND	ND	ND	0,10%	ND	ND	ND	0,11%
RRT 1,05	0,74%	0,87%	0,82%	0,69%	0,75%	0,88%	0,82%	0,69%
RRT 1,27-1,29	0,14%	0,13%	0,13%	0,15%	0,15%	0,15%	0,14%	0,15%
RRT 1,53	0,20%	0,06%	ND	ND	0,19%	0,07%	ND	ND

*Обозначает состав с D₂O

¹Троповая кислота, идентифицируемая по маркеру времени удержания в каждый момент времени

²Зафиксированное изменение массы бутылки (мг)

³90,0-110,0% от номинального значения

⁴Зафиксированные неизвестные сопутствующие вещества, ≥0,05% площади

⁵Зафиксированные сопутствующие вещества, ≥0,05% площади

Таблица 14С. Растворы атропина с pH 6,2 и pH 6,4 и хранением при температуре 2-8°C

Параметр	Момент времени							
	Исходный	T=1 месяц	T=3 месяца	T=6 месяцев	Исходный	T=1 месяц	T=3 месяца	T=6 месяцев
pH	6,25*	6,18*	6,19*	6,14	6,41*	6,44*	6,43*	6,40
Мониторинг массы ²	NA	+1,1	0,0	-2,0	NA	-0,5	-0,1	-1,3
Активность ³ (анализ)	102,5%	104,4%	101,1%	98,2%	102,6%	104,3%	101,2%	98,5%
Сопутствующие вещества ⁴ (% площади)								
Троповая кислота ¹	0,17%	0,25%	0,28%	0,35%	0,10%	0,24%	0,31%	0,53%
RRT 1,21	0,09%	ND	ND	ND	0,10%	ND	ND	ND
Общее содержание сопутствующих веществ	0,3%	0,3%	0,3%	0,4%	0,2%	0,2%	0,3%	0,5%
Примеси ВАК, % площади ⁵								
RRT 0,98	ND	ND	ND	0,11%	ND	ND	ND	0,1%
RRT 1,05	0,76%	0,90%	0,84%	0,70%	0,76%	0,88%	0,84%	0,68%
RRT 1,28-1,29	0,14%	0,14%	0,12%	0,15%	0,13%	0,15%	0,14%	0,16%
RRT 1,53	0,21%	0,07%	ND	ND	0,23%	0,07%	ND	ND

*Обозначает состав с D₂O

¹Троповая кислота, идентифицируемая по маркеру времени удержания в каждый момент времени

²Зафиксированное изменение массы бутылки (мг)

³90,0-110,0% от номинального значения

⁴Зафиксированные неизвестные сопутствующие вещества, ≥0,05% площади

⁵Зафиксированные сопутствующие вещества, ≥0,05% площади

Таблица 14D. Растворы атропина с pH 5,8, которые хранили в контейнере в виде флакона для распыляемого раствора при температуре хранения 2-8°C

Параметр	Момент времени			
	Исходный	T=2 месяца	T=5 месяцев	T=8 месяцев
pH*	5,80*	5,85*	5,82	5,85*
Активность ² (анализ)	102,6%	102,9%	101,5%	102,2%
Сопутствующие вещества ³ (% площади)				
RRT 0,52	ND	0,05%	ND	
Троповая кислота ¹	0,06%	0,08%	0,09%	0,10%
Общее содержание сопутствующих веществ	0,1%	0,1%	0,1%	0,1%
Примеси ВАК, % площади ⁴				
RRT 0,97	ND	ND	0,13%	ND
RRT 1,05	0,88%	0,83%	0,69%	0,64%
RRT 1,27-1,29	0,14%	0,12%	0,15%	0,11%
RRT 1,51-1,53	0,13%	0,08%	0,05%	0,07%

*Обозначает состав с D₂O

¹Троповая кислота, идентифицируемая по маркеру времени удержания в каждый момент времени

²90,0-110,0% от номинального значения

³Зафиксированные неизвестные сопутствующие вещества, ≥0,05% площади

⁴Зафиксированные сопутствующие вещества, ≥0,05% площади

Таблица 15А. Растворы атропина с рН 5,4 и рН 5,6 и хранением при температуре 25°C/60% RH

Параметр	Момент времени							
	Исходный	T=1 месяц	T=3 месяца	T=6 месяцев	Исходный	T=1 месяц	T=3 месяца	T=6 месяцев
рН	5,35*	5,41*	5,40*	5,33	5,58*	5,51*	5,52*	5,47
Мониторинг массы ²	NA	-13,2	-18,7	-37,1	NA	-11,9	-29,2	-60,8
Активность ³ (анализ)	102,3%	104,5%	101,1%	98,8%	102,5%	104,4%	101,1%	98,7%
Сопутствующие вещества ⁴ (% площади)								
RRT 0,51-0,52	ND	0,08%	0,08%	ND	ND	ND	ND	ND
Троповая кислота ¹	0,02%	0,17%	0,32%	0,60%	0,04%	0,24%	0,45%	0,83%
RRT 1,21	0,10%	ND	ND	ND	0,10%	ND	ND	ND
Общее содержание сопутствующих веществ	0,1%	0,3%	0,4%	0,6%	0,1%	0,2%	0,5%	0,8%
Примеси ВАК, % площади ⁵								
RRT 0,98	ND	ND	ND	0,11%	ND	ND	ND	0,12%
RRT 1,05	0,75%	0,79%	0,63%	0,38%	0,75%	0,81%	0,65%	0,38%
RRT 1,28-1,29	0,13%	0,15%	0,14%	0,15%	0,15%	0,13%	0,14%	0,15%
RRT 1,53	0,19%	ND	ND	ND	0,18%	ND	ND	ND

*Обозначает состав с D₂O

¹Троповая кислота, идентифицируемая по маркеру времени удержания в каждый момент времени

²Зафиксированное изменение массы бутылки (мг)

³90,0-110,0% от номинального значения

⁴Зафиксированные неизвестные сопутствующие вещества, ≥0,05% площади

⁵Зафиксированные сопутствующие вещества, ≥0,05% площади

Таблица 15В. Растворы атропина с pH 5,8 и pH 6 и хранением при температуре 25°C/60% RH

Параметр	Момент времени							
	Исходный	T=1 месяц	T=3 месяца	T=6 месяцев	Исходный	T=1 месяц	T=3 месяца	T=6 месяцев
pH	5,83*	5,78*	5,79*	5,79	5,99*	6,01*	6,01*	5,96
Мониторинг массы ²	NA	-12,7	-41,4	-38,5	NA	-7,7	-17,1	-41,1
Активность ³ (анализ)	102,5%	104,3%	101,0%	97,9%	102,6%	104,1%	100,2%	97,3%
Сопутствующие вещества ⁴ (% площади)								
Троповая кислота ¹	0,05%	0,38%	0,82%	1,58%	0,06%	0,56%	1,28%	2,56%
RRT 0,84	ND	ND	ND	ND	ND	0,13%	ND	ND
RRT 1,21	0,11%	ND	ND	ND	0,09%	ND	ND	ND
RRT 1,55	ND	ND	ND	0,06%	ND	ND	ND	0,08%
Общее содержание сопутствующих веществ	0,2%	0,4%	0,8%	1,6%	0,2%	0,7%	1,3%	2,6%
Примеси ВАК, % площади ⁵								
RRT 0,98	ND	ND	ND	0,12%	ND	ND	ND	0,11%
RRT 1,05	0,74%	0,81%	0,65%	0,38%	0,75%	0,79%	0,64%	0,38%
RRT 1,28-1,29	0,14%	0,14%	0,13%	0,16%	0,15% [#]	0,15% [#]	0,13% [#]	0,15% [#]
RRT 1,53	0,20%	ND	ND	ND	0,19% ^{##}	ND	ND	ND

*Обозначает состав с D₂O

¹Троповая кислота, идентифицируемая по маркеру времени удержания в каждый момент времени

²Зафиксированное изменение массы бутылки (мг)

³90,0-110,0% от номинального значения

⁴Зафиксированные неизвестные сопутствующие вещества, ≥0,05% площади

⁵Зафиксированные сопутствующие вещества, ≥0,05% площади

[#]RRT 1,27-1,29

^{##}RRT 1,53-1,55

Таблица 15С. Растворы атропина с рН 6,2 и рН 6,4 и хранением при температуре 25°C/60% RH

Параметр	Момент времени							
	Исходный	T=1 месяц	T=3 месяца	T=6 месяцев	Исходный	T=1 месяц	T=3 месяца	T=6 месяцев
рН	6,25*	6,20*	6,16*	6,08	6,41*	6,42*	6,41*	6,4
Мониторинг массы ²	NA	-6,4	-13,7	-38,2	NA	-8,1	-15,9	-44,9
Активность ³ (анализ)	102,5%	103,9%	99,6%	96,2%	102,6%	102,8%	98,1%	92,9%
Сопутствующие вещества ⁴ (% площади)								
Троповая кислота ¹	0,17%	0,87%	1,93%	3,63%	0,10%	1,27%	3,23%	6,34%
RRT 0,84	ND	ND	ND	ND	ND	0,05%	ND	ND
RRT 1,21	0,09%	ND	ND	ND	0,10%	ND	ND	ND
RRT 1,55	ND	ND	0,06%	0,10%	ND	ND	0,07%	0,14%
Общее содержание сопутствующих веществ	0,3%	0,9%	2,0%	3,7%	0,2%	1,3%	3,3%	6,5%
Примеси ВАК, % площади ⁵								
RRT 0,98	ND	ND	ND	0,15%	ND	ND	ND	0,10%
RRT 1,05	0,76%	0,79%	0,66%	0,38%	0,76%	0,79%	0,66%	0,39%
RRT 1,27	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	0,15%
RRT 1,28-1,29	0,14%	0,14%	0,14%	0,15%	0,13% [#]	0,13% [#]	0,14% [#]	0,15% [#]
RRT 1,53	0,21%	ND	ND	ND	0,23% ^{##}	ND	ND	ND

*Обозначает состав с D₂O

¹Троповая кислота, идентифицируемая по маркеру времени удержания в каждый момент времени

²Зафиксированное изменение массы бутылки (мг)

³90,0-110,0% от номинального значения

⁴Зафиксированные неизвестные сопутствующие вещества, ≥0,05% площади

⁵Зафиксированные сопутствующие вещества, ≥0,05% площади

[#]RRT 1,27-1,29

^{##}RRT 1,53-1,55

Таблица 15D. Растворы атропина с pH 5,8, которые хранили в контейнере в виде флакона для распыляемого раствора при температуре хранения 25°C/60% RH

Параметр	Момент времени			
	Исходный	T=2 месяца	T=5 месяцев	T=8 месяцев
pH*	5,80*	5,89*	5,79*	5,72*
Активность ² (анализ)	102,6%	101,4%	107,0%	102,1%
Сопутствующие вещества ³ (% площади)				
RRT 0,51-0,52	ND	0,05%	2,06%	ND
Троповая кислота ¹	0,06%	0,54%	1,38%	2,22%
RRT 1,09	ND	ND	ND	0,06%
RRT 1,31	ND	0,06%	ND	ND
RRT 1,55	ND	ND	0,07%	0,07%
Общее содержание сопутствующих веществ	0,1%	0,6%	1,5%	2,4%
Примеси ВАК, % площади ⁴				
RRT 0,98	ND	ND	0,18%	ND
RRT 1,05	0,88%	0,83%	0,48%	0,73%
RRT 1,27-1,29	0,14%	0,15%	0,17%	0,15%
RRT 1,53	0,13%	ND	ND	ND

*Обозначает состав с D₂O

¹Троповая кислота, идентифицируемая по маркеру времени удержания в каждый момент времени

²90,0-110,0% от номинального значения

³Зафиксированные неизвестные сопутствующие вещества, ≥0,05% площади

⁴Зафиксированные сопутствующие вещества, ≥0,05% площади

Таблица 16А. Растворы атропина с рН 5,4 и рН 5,6 и хранением при температуре 40°C/75% RH

Параметр	Момент времени							
	Исходный	T=1 месяц	T=3 месяца	T=6 месяцев	Исходный	T=1 месяц	T=3 месяца	T=6 месяцев
рН	5,35*	5,40*	5,39*	5,3	5,58*	5,52*	5,50*	5,40
Мониторинг массы ²	NA	-11,4	NA	-95,9	NA	-13,9	-77,0	-59,2
Активность ³ (анализ)	102,3%	104,0%	102,4%	97,1%	102,5%	103,7%	99,1%	95,7%
Сопутствующие вещества ⁴ (% площади)								
RRT 0,50-0,52	ND	0,09%	0,08%	ND	ND	ND	ND	ND
RRT 0,63	ND	ND	ND	ND	ND	0,11%	ND	ND
Троповая кислота ¹	0,02%	0,64%	1,68%	3,36%	0,04%	0,95%	2,42%	4,85%
RRT 1,21-1,22	0,10%	ND	0,08%	0,11%	0,10%	ND	0,06%	0,10%
RRT 1,31	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	0,16%
RRT 1,36	ND	ND	ND	ND	ND	0,13%	ND	ND
RRT 1,46	ND	0,07%	0,05%	ND	ND	0,06%	0,05%	ND
RRT 1,53-1,55	ND	0,06%	0,18%	0,40%	ND	0,06%	0,20%	0,46%
Общее содержание сопутствующих веществ	0,1%	0,9%	2,1%	3,9%	0,1%	1,3%	2,7%	5,6%
Примеси ВАК, % площади ⁵								
RRT 0,98	ND	ND	ND	0,12%	ND	ND	ND	0,12%
RRT 1,05	0,75%	0,51%	0,22%	ND	0,75%	0,52%	0,23%	ND
RRT 1,27-1,29	0,13%	0,12%	0,15%	0,16%	0,15%	0,13%	0,12%	0,16%
RRT 1,50-1,53	0,19%	ND	ND	0,06%	0,18% [#]	ND	ND	0,06% [#]

*Обозначает состав с D₂O

¹Троповая кислота, идентифицируемая по маркеру времени удержания в каждый момент времени

²Зафиксированное изменение массы бутылки (мг)

³90,0-110,0% от номинального значения

⁴Зафиксированные неизвестные сопутствующие вещества, ≥0,05% площади

⁵Зафиксированные сопутствующие вещества, ≥0,05% площади

[#]RRT 1,55

Таблица 16В. Растворы атропина с pH 5,8 и pH 6 и хранением при температуре 40°C/75% RH

Параметр	Момент времени							
	Исходный	T=1 месяц	T=3 месяца	T=6 месяцев	Исходный	T=1 месяц	T=3 месяца	T=6 месяцев
pH	5,83*	5,81*	5,75*	5,68	5,99*	5,98*	5,99*	5,84
Мониторинг массы ²	NA	-14,5	-266,2	-66,9	NA	-11,9	-40,1	-61,9
Активность ³ (анализ)	102,5%	102,4%	102,1%	91,7%	102,6%	101,6%	94,3%	86,9%
Сопутствующие вещества ⁴ (% площади)								
RRT 0,59	ND	ND	ND	ND	ND	0,07%	ND	ND
Троповая кислота ¹	0,05%	1,78%	4,44%	8,95%	0,06%	2,82%	7,18%	13,46%
RRT 1,21-1,22	0,11%	ND	0,07%	0,09%	0,09%	ND	0,07%	0,10%
RRT 1,46	ND	0,07%	0,05%	ND	ND	0,05%	0,05%	ND
RRT 1,50	ND	ND	ND	0,06%	ND	ND	ND	ND
RRT 1,55-1,56	ND	0,10%	0,28%	0,56%	ND	0,14%	0,36%	0,65%
Общее содержание сопутствующих веществ	0,2%	2,0%	4,8%	9,7%	0,2%	3,1%	7,7%	14,2%
Примеси ВАК, % площади ⁵								
RRT 0,98	ND	ND	ND	0,12%	ND	ND	ND	0,11%
RRT 1,05	0,74%	0,51%	0,22%	ND	0,75%	0,52%	0,22%	ND
RRT 1,27-1,29	0,14%	0,13%	0,14%	0,16%	0,15%	0,15%	0,14%	0,16%
RRT 1,50-1,53	0,20%	ND	0,05%	0,06%	0,19%	ND	0,06%	0,05%

*Обозначает состав с D₂O

¹Троповая кислота, идентифицируемая по маркеру времени удержания в каждый момент времени

²Зафиксированное изменение массы бутылки (мг)

³90,0-110,0% от номинального значения

⁴Зафиксированные неизвестные сопутствующие вещества, ≥0,05% площади

⁵Зафиксированные сопутствующие вещества, ≥0,05% площади

Таблица 16С. Растворы атропина с рН 6,2 и рН 6,4 и хранением при температуре 40°C/75% RH

Параметр	Момент времени							
	Исходный	T=1 месяц	T=3 месяца	T=6 месяцев	Исходный	T=1 месяц	T=3 месяца	T=6 месяцев
рН	6,25*	6,18*	6,09*	5,79	6,41*	6,44*	6,27*	6,11
Мониторинг массы ²	NA	-12,0	-28,1	-55,8	NA	-12,8	-27,6	-55,4
Активность ³ (анализ)	102,5%	100,1%	91,3%	85,2%	102,6%	97,1%	83,9%	71,8%
Сопутствующие вещества ⁴ (% площади)								
RRT 0,34	ND	ND	ND	0,09%	ND	ND	ND	ND
Троповая кислота ¹	0,17%	4,20%	10,23%	14,87%	0,10%	6,98%	16,55%	28,06%
RRT 0,90	ND	ND	ND	0,06%	ND	ND	ND	ND
RRT 1,21-1,22	0,09%	ND	0,08%	0,12%	0,10%	ND	0,06%	0,10%
RRT 1,35	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	0,05%
RRT 1,46	ND	0,07%	0,05%	ND	ND	0,07%	ND	ND
RRT 1,55-1,56	0,21%	0,17%	0,43%	0,64%	ND	0,24%	0,55%	0,92%
RRT 1,77	ND	ND	ND	0,15%	ND	ND	ND	ND
Общее содержание сопутствующих веществ	0,5%	4,4%	10,8%	15,8%	0,2%	7,3%	17,2%	29,1%
Примеси ВАК, % площади ⁵								
RRT 0,97	ND	ND	ND	0,26%	ND	ND	ND	0,12%
RRT 1,05	0,76%	0,50%	0,23%	ND	0,76%	0,50%	0,25%	ND
RRT 1,28-1,29	0,14%	0,13%	0,14%	0,18%	0,13%	0,14%	0,14%	0,14%
RRT 1,50-1,53	0,21%	ND	0,05%	0,06%	0,23%	ND	0,06%	0,06%

*Обозначает состав с D₂O

¹Троповая кислота, идентифицируемая по маркеру времени удержания в каждый момент времени

²Зафиксированное изменение массы бутылки (мг)

³90,0-110,0% от номинального значения

⁴Зафиксированные неизвестные сопутствующие вещества, ≥0,05% площади

⁵Зафиксированные сопутствующие вещества, ≥0,05% площади

Таблица 16D. Растворы атропина с pH 5,8, которые хранили в контейнере в виде флакона для распыляемого раствора при температуре хранения 40°C/75% RH

Параметр	Момент времени		
	Исходный	T=2 месяца	T=5 месяцев
pH*	5,80*	5,80*	5,77
Активность ² (анализ)	102,6%	99,7%	95,8%
Сопутствующие вещества ³ (% площади)			
RRT 0,52	ND	0,05%	ND
Троповая кислота ¹	0,06%	3,25%	8,94%
RRT 0,79	ND	ND	0,09%
RRT 1,10	ND	0,06%	ND
RRT 1,31	ND	0,08%	ND
RRT 1,55	ND	0,20%	0,48%
Общее содержание сопутствующих веществ	0,1%	3,6%	9,0%
Примеси ВАК, % площади ⁴			
RRT 1,05	0,88%	0,80%	0,41%
RRT 1,28-1,29	0,14%	0,14%	0,09%
RRT 1,53	0,13%	ND	ND

*Обозначает состав с D₂O

¹Троповая кислота, идентифицируемая по маркеру времени удержания в каждый момент времени

²90,0-110,0% от номинального значения

³Зафиксированные неизвестные сопутствующие вещества, ≥0,05% площади

⁴Зафиксированные сопутствующие вещества, ≥0,05% площади

Пример 5. Получение состава водного раствора, содержащего 0,01% офтальмологического средства в D₂O

[0548] Маточный 1% раствор

[0549] В 100 мл раствора добавляют 1 г офтальмологическое средство и 0,77 г NaCl (и другие ингредиенты/компоненты, предпочтительно, в их сухом состоянии) вместе со стерильной дейтерированной водой для инъекций в количестве, достаточном для того, чтобы объем был равным 100 мл. Раствор смешивают в химическом стакане подходящего размера с использованием якоря магнитной мешалки на нагревательной плите до тех пор, пока все твердые порошки не растворятся, и раствор станет прозрачным без видимых частиц. Затем якорь магнитной мешалки удаляют и раствор выливают в бутылку с фильтром и подвергают вакуумной фильтрации через полиэфирсульфоновый мембранный фильтр с размером ячеек 0,22 микрона в стерильную бутылку. Фильтровальную насадку снимают с бутылки со стерильным маточным раствором и бутылку со стерильным маточным раствором накрывают крышкой для хранения с использованием стерильной крышки для бутылки.

[0550] Разбавленный 0,01% раствор

[0551] 0,3 мл 1% раствора объединяют со стерильным 0,9% хлоридом натрия для инъекций согласно Фармакопее США в количестве, достаточном для достижения общего объема 30 мл. Раствор тщательно перемешивают. рD раствора записывают. Фильтр с размером ячеек 0,22 микрона помещают на кончик шприца и аликвоты раствора отбирают в отдельные стерильные контейнеры.

Пример 6. Единообразие дозы (на 10 доз) – Не содержащее консервантов, дозирующее жидкость устройство

[0552] Для оценки единообразия от дозы к дозе не содержащие консервантов дозирующие жидкость устройства, содержащие офтальмологическую водную композицию, хранят в вертикальном положении в течение предварительно определенного периода времени (например, 12 часов) до начала теста. Для имитации рекомендуемого дозирования продукта 10 капель водной композиции дозируют из каждого устройства с предварительно определенными временными интервалами (например, последовательно, каждую 1 минуту, каждые 10 минут, каждый часа или каждые 24 часа). Все капли дозируют в тарированные стеклянные пузырьки, закрывают колпачком и хранят при комнатной температуре до анализа. Концентрации атропина в выдавливаемых каплях определяют с применением метода ВЭЖХ с обращенной фазой.

Пример 7. Единообразие дозы (на 10 доз) – дозирующее жидкость устройство, содержащее внутренний фильтр

[0553] Для оценки единообразия от дозы к дозе дозирующие жидкость устройства, содержащие офтальмологическую водную композицию, хранят в вертикальном положении в течение предварительно определенного периода времени (например, 12 часов) до начала теста. Каждое из дозирующих жидкость устройств содержит внутренний фильтр. Для имитации рекомендуемого дозирования продукта 5 капель водной композиции дозируют из каждого устройства с предварительно определенными временными интервалами (например, последовательно, каждую 1 минуту, каждые 10 минут, каждый часа или каждые 24 часа). Все капли дозируют в тарированные стеклянные пузырьки, закрывают колпачком и хранят при комнатной температуре до анализа. Концентрации атропина в выдавливаемых каплях определяют с применением метода ВЭЖХ с обращенной фазой.

Пример 8. Воздействие pH на офтальмологическую приемлемость у морских свинок

[0554] Когорте морских свинок вводят 50 мкл не содержащих консервантов офтальмологических составов, имеющих разные значения pH, описанные в данном документе. Например, офтальмологические составы, содержащие H₂O или дейтерированную воду (например, D₂O), вводят животным. Поведение животного записывают с предварительно определенными временными интервалами для оценки приемлемости офтальмологических составов.

Пример 9. In vivo тест раздражения глаза кроликов

[0555] Иллюстративные композиции, раскрытые в данном документе, подвергают тесту раздражения глаза кроликов для оценки их профиля безопасности. Исследуемую композицию подвергают исследованию в тесте раздражения глаза на новозеландских кроликах (см., например, Abraham M H, et al., *Draize rabbit eye test compatibility with eye irritation thresholds in humans: a quantitative structure-activity relationship analysis*. Toxicol Sci. 2003 December; 76(2):384-91. Epub 2003 Sep. 26; см. также Gettings S D et al., *A comparison of low volume, Draize and in vitro eye irritation test data. III. Surfactant-based formulations*. Food Chem Toxicol. 1998 March; 36(3):209-31). Исследование включает одно введение в правый глаз и введение такого же объема плацебо в левый глаз каждого из трех кроликов. Кроликов оценивают сразу и после инстилляций композиций в течение 4, 24, 48 и 72 часов после инстилляций, записывая признаки/симптомы раздражения глаза, если они

присутствуют. Исследуемые композиции не демонстрируют признаки раздражения на на роговице, радужной оболочке глаза и конъюнктиве глаз кролика.

Пример 10. In vivo исследование офтальмологического водного состава у морских свинок

[0556] Депривационную миопию (FDM) получают с применением латексного щитка, закрывающего один глаз. Для индуцированной расфокусировкой миопии выполненную из латекса маску удерживали на месте с помощью резиновой ленты вокруг головы животных, оставляя оба глаза, нос, рот и уши открытыми для воздействия. Линзу на -4,00 D приклеивают на пластиковую рамку для линзы. Рамку для линзы затем прикрепляют к маске вокруг одного глаза с помощью тканевой застежки-липучки после того, как оптический центр линзы выравняли с центром зрачка. Линзу отсоединяли и очищали с двух сторон с использованием смоченной водой марли по меньшей мере один раз в сутки с последующим повторным прикреплением к маске. Всех животных содержали с циклом чередования 12 часов освещения (500 люкс) и 12 часов темноты в течение периода проведения эксперимента.

[0557] Когорту морских свинок возрастом 3 недели произвольно распределяли в группу с FDM (маска носится на одном глазу) или группу с индуцированной расфокусировкой миопией (линза на -4,00 D носится на одном глазу) и контрольную группу. Группы с FDM получали обработку офтальмологическим водным составом, офтальмологическим носителем (без офтальмологического средства) или имели только FDM. Группы с индуцированной расфокусировкой миопией получали обработку офтальмологическим водным составом, офтальмологическим носителем (без офтальмологического средства) или имели только расфокусировку. Контрольные группы получали обработку офтальмологическим водным составом, офтальмологическим носителем (без офтальмологического средства) или не получали обработку. Биометрические параметры глаз измеряют в обоих глазах отдельных животных перед обработкой и через 11 суток обработки.

[0558] Биометрические параметры (например, рефракцию, кривизну роговицы и осевые компоненты глаза) измеряет оптометрист, ортоптист или офтальмолог при содействии помощника, осуществляющего уход за животными, в течение светлой части цикла (дневной части) после удаления маски или линзы. Оптометрист, ортоптист или офтальмолог не имеет информации относительно условий обработки для каждого животного.

[0559] Рефракцию измеряют с помощью ретиноскопии после того, как зрачок был полностью расширен посредством местного введения 1% гидрохлорида циклопентолата.

Результаты ретиноскопии записывают в виде среднего значения для горизонтальных и вертикальных меридианов.

[0560] Кривизну роговицы измеряют с использованием кератометра, модифицированного посредством прикрепления линзы на +8 D на передней поверхности кератометра. Группу шариков из нержавеющей стали с диаметром от 5,5 до 11,0 мм измеряют с помощью модифицированного кератомера. Три результата измерений записывают для каждого измерения для получения среднего значения. Радиус кривизны роговицы затем выводили на основании результатов измерений, полученных на шариках с известными радиусами.

[0561] Ультразвуковое исследование в А-режиме используют для измерения осевых компонентов глаза (толщина хрусталика, и длина стекловидного тела, и длина по оси). Скорость проведения составляла 1723,3 м/с для измерения толщины хрусталика и 1540 м/с для измерения длины стекловидного тела, как описано ранее. Каждый из осевых компонентов рассчитывают в виде среднего значения от 10 повторностей измерений.

Пример 11. Исследования безопасности и эффективности офтальмологического водного состава

[0562] Клиническое испытание осуществляют для изучения эффективности и безопасности офтальмологических водных составов, описанных в данном документе, у пациентов с миопией. В некоторых случаях исследование представляет собой открытое одностороннее слепое или двойное слепое исследование. Критерии отбора пациентов включают в себя миопическую рефракцию по меньшей мере 1,0 D в обоих глазах и дополнительные факторы, такие как астигматизм, документально подтвержденное прогрессирование миопии, возраст, пол и/или состояние здоровья.

[0563] Пациентов рандомизируют для получения 0,05%, 0,01% или 0,001 водного состава атропина либо в H₂O, либо в дейтерированной воде (например, D₂O) раз в ночь в оба глаза. Соотношение для распределения в некоторых случаях определяют, исходя из популяции пациентов.

[0564] Пациентов оценивают в День 0 (этап включения), День 14, День 30, а затем через 2, 3, 4, 5, 6, 8, 10, 12, 18, 20, 24 и 36 месяцев. При каждом посещении остроту зрения на дальнем расстоянии с наилучшей коррекцией (BCVA) с использованием системы logMar оценивает оптометрист, ортопист или офтальмолог с использованием таблицы, разработанной в ходе исследований по изучению раннего лечения диабетической ретинопатии. Остроту зрения на ближнем расстоянии оценивают с использованием очковой коррекции, обеспечивающей наилучшую корригированную остроту зрения при использовании сокращенной таблицы для чтения logMar, размещенной в 40 см в условиях с хорошим освещением. Близкую точку

аккомодации (NPA) измеряют с применением линейки RAF (Королевские ВВС Великобритании) с использованием очковой коррекции, обеспечивающей наилучшую корригированную остроту зрения. Пациентов инструктируют перемещать мишень к себе до тех пор, пока надпись N5 не станет слегка размытой, а затем от себя, пока она не станет четкой. Амплитуду аккомодации рассчитывают как величину, обратную NPA. Размер зрачка в мезопических условиях измеряют с использованием пупиллометра Procyon 3000. Размер зрачка в фотопических условиях измеряют с использованием пупиллометра Neuroptics.

[0565] Авторефракцию с мидриатиком определяют через 30 минут после введения 3 капель 1% циклопентолата с интервалом 5 минут с использованием авторефрактора Canon RK-F1. Бесконтактную интерферометрию частично-когерентного света с использованием прибора Zeiss IOL Master используют для измерения длины глаза по оси.

[0566] Основным критерием эффективности является прогрессирование миопии за период проведения исследования. Безопасность оценивают, исходя из неблагоприятных явлений, в том числе аллергических реакций, раздражения или проявления неясности зрения в одном или обоих глазах.

Пример 12. Получение состава мази, содержащего атропина сульфат

[0567] Атропина сульфат смешивают с диспергирующим средством (например, полиэтиленгликолем) при нагревании и ультразвуковой обработке и эту смесь в дальнейшем тщательно смешивают с расплавленной мазевой основой (например, смесью шерстяного воска, белого вазелина и жидкого парафина). Смесь помещают в сосуд высокого давления и стерилизуют при 125°C в течение 30-45 минут и охлаждают до комнатной температуры. В соответствии с еще одним вариантом осуществления осуществления автоклавную обработку осуществляют в атмосфере азота. Полученную в результате офтальмологическую мазь заполняют в асептических условиях в предварительно стерилизованные контейнеры (например, тубы).

Пример 13. Композиция атропина с проникающими в слизь частицами

[0568] Композицию 0,01% атропина с проникающими в слизь частицами получали с использованием процедуры размолла. Водную дисперсию, содержащую частицы атропина и обеспечивающее MPP проникающее в слизь средство, размалывали со средой для измельчения до тех пор, пока размер частиц не уменьшался до приблизительно 200 нм с показателем полидисперсности менее чем 0,15 по результатам измерения динамического рассеяния света. Дополнительные средства, такие как консерванты, также добавляют в ходе

процедуры размола. Затем композицию атропина-MPP хранят при температурах, составляющих от около 15°C до около 25°C.

Пример 14. Композиция атропина сульфата с проникающими в слизь частицами

[0569] Композицию 0,01% атропина сульфата с проникающими в слизь частицами получали с использованием процедуры размола. Водную дисперсию, содержащую частицы атропина и обеспечивающее MPP проникающее в слизь средство, размалывали со средой для измельчения до тех пор, пока размер частиц не уменьшался до приблизительно 200 нм с показателем полидисперсности менее чем 0,15 по результатам измерения динамического рассеяния света. Дополнительные средства, такие как консерванты, также добавляют в ходе процедуры размола. Затем композицию атропина-MPP хранят при температурах, составляющих от около 15°C до около 25°C.

[0570] Вариант осуществления 1. Способ доставки офтальмологической композиции в глаз индивидуума, нуждающегося в этом, включающий:

- a) генерирование по меньшей мере одной капли, содержащей офтальмологическую композицию, которая содержит от около 0,001 мас.% до около 0,05 мас.% антагониста мускарина и дейтерированную воду с рD, составляющим от около 4,2 до около 7,9, с помощью дозирующего жидкость устройства, содержащего емкость и дозирующий наконечник, установленный на емкости; и
- b) доставку по меньшей мере одной капли, содержащей указанную офтальмологическую композицию, в глаз индивидуума;

причем офтальмологическая композиция, дозируемая на стадии b), по существу не содержит консервантов.

[0571] Вариант осуществления 2. Способ согласно варианту осуществления 1, причем индивидуум имеет предмиопию или миопию.

[0572] Вариант осуществления 3. Способ согласно варианту осуществления 1, причем антагонист мускарина содержит атропин, атропина сульфат, норатропин, атропин-N-оксид, тропин, троповую кислоту, гиосцин, скополамин, тропикамид, циклопентолат, пирензепин, гоматропин или их комбинацию.

[0573] Вариант осуществления 4. Способ согласно варианту осуществления 3, причем антагонист мускарина представляет собой атропин или атропина сульфат.

[0574] Вариант осуществления 5. Способ согласно любому из вариантов осуществления 1-4, причем офтальмологическая композиция имеет рD, составляющий одно из следующего:

менее чем около 7,3, менее чем около 7,2, менее чем около 7,1, менее чем около 7, менее чем около 6,8, менее чем около 6,5, менее чем около 6,4, менее чем около 6,3, менее чем около 6,2, менее чем около 6,1, менее чем около 6, менее чем около 5,9, менее чем около 5,8, менее чем около 5,2 или менее чем около 4,8 после длительного периода времени при условиях хранения.

[0575] Вариант осуществления 6. Способ согласно любому из вариантов осуществления 1-5, причем офтальмологическая композиция содержит менее чем около 1%, менее чем около 0,5%, менее чем около 0,4%, менее чем около 0,3%, менее чем около 0,2%, менее чем около 0,1%, менее чем около 0,01% или менее чем около 0,001% консерванта.

[0576] Вариант осуществления 7. Способ согласно любому из вариантов осуществления 1-6, причем офтальмологическая композиция не содержит консервантов.

[0577] Вариант осуществления 8. Способ согласно варианту осуществления 1, причем дозирующее жидкость устройство необязательно содержит внутренний фильтр или мембрану.

[0578] Вариант осуществления 9. Способ согласно варианту осуществления 8, причем внутренний фильтр или мембрана расположены в дозирующем жидкость устройстве в положении, допускающем удаление консерванта из офтальмологической композиции перед дозированием офтальмологической композиции в глаз индивидуума.

[0579] Вариант осуществления 10. Способ согласно варианту осуществления 8, причем внутренний фильтр или мембрана расположены в дозирующем жидкость устройстве в положении, допускающем удаление микроорганизма и/или эндотоксина из офтальмологической композиции перед дозированием офтальмологической композиции в глаз индивидуума.

[0580] Вариант осуществления 11. Способ согласно любому из вариантов осуществления 8-10, причем внутренний фильтр или мембрана содержат ацетат целлюлозы, нитрат целлюлозы, нейлон, полиэфирсульфон (PES), полипропилен (PP), поливинилдифторид (PVDF), силиксан, поликарбонат или их комбинацию.

[0581] Вариант осуществления 12. Способ согласно варианту осуществления 1, причем дозируемая офтальмологическая композиция содержит менее чем около 1%, менее чем около 0,5%, менее чем около 0,4%, менее чем около 0,3%, менее чем около 0,2%, менее чем около 0,1%, менее чем около 0,01%, менее чем около 0,001% или менее чем около 0,0001% консерванта.

[0582] Вариант осуществления 13. Способ согласно варианту осуществления 1, причем дозируемая офтальмологическая композиция не содержит консервантов.

[0583] Вариант осуществления 14. Способ согласно варианту осуществления 1, причем емкость по меньшей мере частично поддается эластичной деформации для того, чтобы дозировать офтальмологическую композицию посредством нажатия на емкость.

[0584] Вариант осуществления 15. Способ согласно варианту осуществления 1, причем дозирующее жидкость устройство необязательно содержит распылитель, насос или аэрозольный генератор.

[0585] Вариант осуществления 16. Способ согласно любому из вариантов осуществления 1-15, причем емкость содержит полимерный материал.

[0586] Вариант осуществления 17. Способ согласно варианту осуществления 16, причем полимерный материал содержит пластмассы на основе поливинилхлорида (PVC).

[0587] Вариант осуществления 18. Способ согласно варианту осуществления 16, причем полимерный материал содержит пластмассы, отличные от PVC.

[0588] Вариант осуществления 19. Способ согласно варианту осуществления 16, причем полимерный материал содержит полиэтилен высокой плотности (HDPE), полиэтилен низкой плотности (LDPE), полиэтилентерефталат (PET), поливинилхлорид (PVC), полипропилен (PP), полистирол (PS), обработанный фтором HDPE, полимер из вторичных материалов (PCR), K-resin (SBC) или биопластик.

[0589] Вариант осуществления 20. Способ согласно варианту осуществления 16, причем полимерный материал содержит полиэтилен низкой плотности (LDPE).

[0590] Вариант осуществления 21. Способ согласно любому из вариантов осуществления 1-15, причем емкость содержит стекло.

[0591] Вариант осуществления 22. Способ согласно любому из вариантов осуществления 1-21, причем в емкости хранится несколько стандартных доз офтальмологической композиции.

[0592] Вариант осуществления 23. Способ согласно любому из вариантов осуществления 1-22, причем офтальмологическая композиция содержит по меньшей мере около 80%, по меньшей мере около 85%, по меньшей мере около 90%, по меньшей мере около 93%, по меньшей мере около 95%, по меньшей мере около 97%, по меньшей мере около 98% или по меньшей мере около 99% антагониста мускарина относительно исходной концентрации после длительного периода времени при условиях хранения.

[0593] Вариант осуществления 24. Способ согласно любому из вариантов осуществления 1-23, причем офтальмологическая композиция дополнительно имеет активность, составляющую одно из следующего: по меньшей мере 80%, по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 97%,

по меньшей мере 98% или по меньшей мере 99% после длительного периода времени при условиях хранения.

[0594] Вариант осуществления 25. Способ согласно любому из вариантов осуществления 1-24, причем длительный период времени составляет около 1 недели, около 2 недель, около 3 недель, около 1 месяца, около 2 месяцев, около 3 месяцев, около 4 месяцев, около 5 месяцев, около 6 месяцев, около 8 месяцев, около 10 месяцев, около 12 месяцев, около 18 месяцев, около 24 месяцев, около 36 месяцев, около 4 лет или около 5 лет.

[0595] Вариант осуществления 26. Способ согласно любому из вариантов осуществления 1-25, причем условия хранения предполагают температуру хранения от около 2°C до около 10°C или от около 16°C до около 26°C.

[0596] Вариант осуществления 27. Способ согласно любому из вариантов осуществления 1-26, причем антагонист мускарина присутствует в композиции в концентрации, составляющей одно из следующего: от около 0,001 мас.% до около 0,04 мас.%, от около 0,001 мас.% до около 0,03 мас.%, от около 0,001 мас.% до около 0,025 мас.%, от около 0,001 мас.% до около 0,02 мас.%, от около 0,001 мас.% до около 0,01 мас.%, от около 0,001 мас.% до около 0,008 мас.% или от около 0,001 мас.% до около 0,005 мас.%.

[0597] Вариант осуществления 28. Способ согласно любому из вариантов осуществления 1-27, причем офтальмологическая композиция дополнительно содержит корректирующее осмолярность средство.

[0598] Вариант осуществления 29. Способ согласно варианту осуществления 28, причем корректирующее осмолярность средство представляет собой хлорид натрия.

[0599] Вариант осуществления 30. Способ согласно любому из вариантов осуществления 1-29, причем офтальмологическая композиция дополнительно содержит буферное средство.

[0600] Вариант осуществления 31. Способ согласно варианту осуществления 30, причем буферное средство является выбранным из боратов, борат-полиольных комплексов, фосфатных буферных средств, цитратных буферных средств, ацетатных буферных средств, карбонатных буферных средств, органических буферных средств, буферных средств на основе аминокислот или их комбинаций.

[0601] Вариант осуществления 32. Способ согласно любому из вариантов осуществления 1-31, причем офтальмологическая композиция имеет менее чем около 60 колониеобразующих единиц (КОЕ), менее чем около 50 колониеобразующих единиц, менее чем около 40 колониеобразующих единиц или менее чем около 30 колониеобразующих единиц микробных агентов на грамм состава.

[0602] Вариант осуществления 33. Способ согласно любому из вариантов осуществления 1-32, причем офтальмологическая композиция по существу не содержит микроорганизмов.

[0603] Вариант осуществления 34. Способ согласно любому из вариантов осуществления 1-33, причем офтальмологическая композиция по существу не содержит эндотоксинов.

[0604] Вариант осуществления 35. Способ согласно любому из вариантов осуществления 1-34, причем офтальмологическая композиция, по существу, не содержит прокаина и бенактизина или их фармацевтически приемлемых солей.

[0605] Вариант осуществления 36. Способ согласно любому из вариантов осуществления 1-35, причем офтальмологическая композиция характеризуется колебанием концентрации антагониста мускарина от дозы к дозе, составляющим одно из следующего: менее чем 50%, менее чем 40%, менее чем 30%, менее чем 20%, менее чем 10%, или менее чем 5%.

[0606] Вариант осуществления 37. Способ согласно варианту осуществления 36, причем колебание концентрации антагониста мускарина от дозы к дозе основывается на одном из следующего. 10 последовательных доз, 8 последовательных доз, 5 последовательных доз, 3 последовательных дозы или 2 последовательных дозы.

[0607] Вариант осуществления 38. Способ согласно любому из вариантов осуществления 1-37, причем офтальмологическая композиция дополнительно содержит корректирующее рD средство.

[0608] Вариант осуществления 39. Способ согласно варианту осуществления 38, причем корректирующее рD средство содержит DCl, NaOD, CD₃COOD или C₆D₈O₇.

[0609] Вариант осуществления 40. Способ согласно любому из вариантов осуществления 1-39, причем офтальмологическая композиция содержит менее чем 5% H₂O, менее чем 4% H₂O, менее чем 3% H₂O, менее чем 2% H₂O, менее чем 1% H₂O, менее чем 0,5% H₂O, менее чем 0,1% H₂O или 0% H₂O.

[0610] Вариант осуществления 41. Способ согласно любому из вариантов осуществления 1-40, причем офтальмологическая композиция представляет собой офтальмологический раствор.

[0611] Вариант осуществления 42. Способ согласно любому из вариантов осуществления 1-41, причем по меньшей мере 60%, 70%, 80%, 85%, 90%, 95% или 99% выталкиваемой массы по меньшей мере одной капли откладывается на глазу.

[0612] Вариант осуществления 43. Способ согласно любому из вариантов осуществления 1-42, причем индивидуум представляет собой человека.

[0613] Вариант осуществления 44. Офтальмологическая композиция, содержащая от около 0,001 мас.% до около 0,05 мас.% антагониста мускарина и дейтерированную воду с рD,

составляющим от около 4,2 до около 7,9, причем офтальмологическая композиция по существу не содержит консервантов.

[0614] Вариант осуществления 45. Офтальмологическая композиция согласно варианту осуществления 44, причем офтальмологическая композиция содержит менее чем около 1%, менее чем около 0,5%, менее чем около 0,4%, менее чем около 0,3%, менее чем около 0,2%, менее чем около 0,1%, менее чем около 0,01%, менее чем около 0,001% или менее чем около 0,0001% консерванта.

[0615] Вариант осуществления 46. Офтальмологическая композиция согласно варианту осуществления 44, причем офтальмологическая композиция не содержит консервантов.

[0616] Вариант осуществления 47. Офтальмологическая композиция согласно варианту осуществления 44, причем антагонист мускарина содержит атропин, атропина сульфат, норатропин, атропин-N-оксид, тропин, троповую кислоту, гиосцин, скополамин, тропикамид, циклопентолат, пирензепин, гоматропин или их комбинацию.

[0617] Вариант осуществления 48. Офтальмологическая композиция согласно варианту осуществления 47, причем антагонист мускарина представляет собой атропин или атропина сульфат.

[0618] Вариант осуществления 49. Офтальмологическая композиция согласно любому из вариантов осуществления 44-48, причем офтальмологическая композиция имеет рD, составляющий одно из следующего: менее чем около 7,3, менее чем около 7,2, менее чем около 7,1, менее чем около 7, менее чем около 6,8, менее чем около 6,5, менее чем около 6,4, менее чем около 6,3, менее чем около 6,2, менее чем около 6,1, менее чем около 6, менее чем около 5,9, менее чем около 5,8, менее чем около 5,2 или менее чем около 4,8 после длительного периода времени при условиях хранения.

[0619] Вариант осуществления 50. Офтальмологическая композиция согласно любому из вариантов осуществления 44-49, причем офтальмологическая композиция содержит по меньшей мере около 80%, по меньшей мере около 85%, по меньшей мере около 90%, по меньшей мере около 93%, по меньшей мере около 95%, по меньшей мере около 97%, по меньшей мере около 98% или по меньшей мере около 99% антагониста мускарина относительно исходной концентрации после длительного периода времени при условиях хранения.

[0620] Вариант осуществления 51. Офтальмологическая композиция согласно любому из вариантов осуществления 44-50, причем офтальмологическая композиция дополнительно имеет активность, составляющую одно из следующего: по меньшей мере 80%, по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 95%, по меньшей

мере 97%, по меньшей мере 98% или по меньшей мере 99% после длительного периода времени при условиях хранения.

[0621] Вариант осуществления 52. Офтальмологическая композиция согласно любому из вариантов осуществления 44-51, причем длительный период времени составляет около 1 недели, около 2 недель, около 3 недель, около 1 месяца, около 2 месяцев, около 3 месяцев, около 4 месяцев, около 5 месяцев, около 6 месяцев, около 8 месяцев, около 10 месяцев, около 12 месяцев, около 18 месяцев, около 24 месяцев, около 36 месяцев, около 4 лет или около 5 лет.

[0622] Вариант осуществления 53. Офтальмологическая композиция согласно любому из вариантов осуществления 44-52, причем условия хранения предполагают температуру хранения от около 2°C до около 10°C или от около 16°C до около 26°C.

[0623] Вариант осуществления 54. Офтальмологическая композиция согласно любому из вариантов осуществления 44-53, причем антагонист мускарина присутствует в композиции в концентрации, составляющей одно из следующего: от около 0,001 мас.% до около 0,04 мас.%, от около 0,001 мас.% до около 0,03 мас.%, от около 0,001 мас.% до около 0,025 мас.%, от около 0,001 мас.% до около 0,02 мас.%, от около 0,001 мас.% до около 0,01 мас.%, от около 0,001 мас.% до около 0,008 мас.% или от около 0,001 мас.% до около 0,005 мас.%.

[0624] Вариант осуществления 55. Офтальмологическая композиция согласно любому из вариантов осуществления 44-54, причем офтальмологическая композиция дополнительно содержит корректирующее осмолярность средство.

[0625] Вариант осуществления 56. Офтальмологическая композиция согласно варианту осуществления 55, причем корректирующее осмолярность средство представляет собой хлорид натрия.

[0626] Вариант осуществления 57. Офтальмологическая композиция согласно любому из вариантов осуществления 44-56, причем офтальмологическая композиция дополнительно содержит буферное средство.

[0627] Вариант осуществления 58. Офтальмологическая композиция согласно варианту осуществления 57, причем буферное средство является выбранным из боратов, борат-полиольных комплексов, фосфатных буферных средств, цитратных буферных средств, ацетатных буферных средств, карбонатных буферных средств, органических буферных средств, буферных средств на основе аминокислот или их комбинаций.

[0628] Вариант осуществления 59. Офтальмологическая композиция согласно любому из вариантов осуществления 44-58, причем офтальмологическая композиция, по существу, не содержит прокаина и бенактизина или их фармацевтически приемлемых солей.

[0629] Вариант осуществления 60. Офтальмологическая композиция согласно любому из вариантов осуществления 44-59, причем офтальмологическая композиция имеет менее чем около 60 колониеобразующих единиц (КОЕ), менее чем около 50 колониеобразующих единиц, менее чем около 40 колониеобразующих единиц или менее чем около 30 колониеобразующих единиц микробных агентов на грамм состава.

[0630] Вариант осуществления 61. Офтальмологическая композиция согласно любому из вариантов осуществления 44-59, причем офтальмологическая композиция по существу не содержит микроорганизмов.

[0631] Вариант осуществления 62. Офтальмологическая композиция согласно любому из вариантов осуществления 44-61, причем офтальмологическая композиция по существу не содержит эндотоксинов.

[0632] Вариант осуществления 63. Офтальмологическая композиция согласно любому из вариантов осуществления 44-62, причем офтальмологическая композиция характеризуется колебанием концентрации антагониста мускарина от дозы к дозе, составляющим одно из следующего: менее чем 50%, менее чем 40%, менее чем 30%, менее чем 20%, менее чем 10% или менее чем 5%.

[0633] Вариант осуществления 64. Офтальмологическая композиция согласно варианту осуществления 63, причем колебание концентрации антагониста мускарина от дозы к дозе основывается на одном из следующего: 10 последовательных доз, 8 последовательных доз, 5 последовательных доз, 3 последовательных доз или 2 последовательных доз.

[0634] Вариант осуществления 65. Офтальмологическая композиция согласно любому из вариантов осуществления 44-64, причем офтальмологическая композиция дополнительно содержит корректирующее рD средство.

[0635] Вариант осуществления 66. Офтальмологическая композиция согласно варианту осуществления 65, причем корректирующее рD средство содержит DCl, NaOD, CD_3COOD или $\text{C}_6\text{D}_8\text{O}_7$.

[0636] Вариант осуществления 67. Офтальмологическая композиция согласно любому из вариантов осуществления 44-66, причем офтальмологическая композиция содержит менее чем 5% H_2O , менее чем 4% H_2O , менее чем 3% H_2O , менее чем 2% H_2O , менее чем 1% H_2O , менее чем 0,5% H_2O , менее чем 0,1% H_2O или 0% H_2O .

[0637] Вариант осуществления 68. Офтальмологическая композиция согласно любому из вариантов осуществления 44-67, причем офтальмологическая композиция не составлена в виде инъекционного состава.

[0638] Вариант осуществления 69. Офтальмологическая композиция согласно любому из вариантов осуществления 44-68, причем офтальмологическая композиция составлена в

виде офтальмологического раствора для лечения предмиопии, миопии или развития миопии.

[0639] Вариант осуществления 70. Офтальмологический продукт, содержащий:

а) дозирующее жидкость устройство, содержащее емкость и дозирующий наконечник, установленный на емкости; и

б) офтальмологическую композицию, содержащую офтальмологическое средство и дейтерированную воду с pD , составляющим от около 4 до около 8, в емкости;

причем офтальмологическое средство не представляет собой антагонист мускарина и не продлевает время жизни синглетного кислорода, при этом офтальмологическую композицию дозируют из дозирующего наконечника в глаз индивидуума, нуждающегося в этом, и при этом дозируемая офтальмологическая композиция по существу не содержит консервантов.

[0640] Вариант осуществления 71. Офтальмологический продукт согласно варианту осуществления 70, причем офтальмологическое средство содержит афлиберцепт, ранибизумаб, пегаптаниб, циклопентолат, фенилэфрин, гоматропин, скополамин, циклопентолат/фенилэфрин, фенилэфрин/скополамин, тропикамид, кеторолак/фенилэфрин, гидроксиамфетамин/тропикамид, цистеамин, окриплазмин, митомицин, дапипразол, лидокаин, пропаракан, тетракаин, беноксинат, азитромицин, бацитрацин, безифлоксацин, борную кислоту, хлорамфеникол, ципрофлоксацин, эритромицин, ганцикловир, гатифлоксацин, гентамицин, идоксуридин, левофлоксацин, моксифлоксацин, натамицин, норфлоксацин, офлоксацин, бацитрацин/полимиксин b, тобрамицин, полимиксин b/триметоприм, повидон-йод, трифлуридин, грамицидин/неомицин/полимиксин b, сульфацетамид натрия, сульфизоксазол, бацитрацин/неомицин/полимиксин b, окситетрациклин/полимиксин b, фенилэфрин/сульфацетамид натрия, видарабин, бромфенак, непафенак, кеторолак, циклоспорин, флубипрофен, супрофен, диклофенак, алкафтадин, азеластин, бепотастин, кромолин, эмедастин, эпинастин, кетотифен, левокабастин, лодоксамид, недокромил, нафазолин, нафазолин/фенирамин, нафазолин/сульфат цинка, олопатадин, оксиметазолин, пемироласт, фенилэфрин, фенилэфрин/сульфат цинка, тетрагидрозолин, тетрагидрозолин/сульфат цинка, флуоресцеин, флуоресцеин/пропаракан, беноксинат/флуоресцеин, индоцианин зеленый, трипановый синий, ацетилхолин, апраклонидин, бетаксолол, биматопрост, бримонидин, бринзоламид, бримонидин/бринзоламид, карбахол, картеолол, демекария бромид, дипивефрин, дорзоламид, дорзоламид/тимолол, эхотиофата йодид, эпинефрин, эпинефрин/пилокарпин, латанопрол, левобунолол, левобетаксолол, метипранолол, физостигмин, пилокарпин,

тафлупрост, тимолол, травопрост, унопростон, искусственную слезу, дексаметазон, дифлупреднат, флуоцинолон, флуорометолон, лотепреднол, медризон, преднизолон, римексолон, триамцинолон, флуорометолон/сульфацетамид натрия, дексаметазон/неомицин, дексаметазон/тобрамицин, дексаметазон/неомицин/полимиксин b, лотепреднол/тобрамицин, преднизолон/сульфацетамид натрия, бацитрацин/гидрокортизон/неомицин/полимиксин b, гидрокортизон/неомицин/полимиксин b, хлорамфеникол/гидрокортизон/полимиксин b, неомицин/полимиксин b/преднизолон, гентамицин/преднизолон, кеторолак/фенилэфрин, дифенгидрамин, дименгидринат, дицикломин, флавоксат, оксибутинин, тиотропий, гиосцин, скополамин (L-гиосцин), гидроксизин, ипратропий, пирензепин, солифенацин, дарифенацин, бензатропин, мебеверин, проциклидин, аклидиния бромид, тригексифенидил/бензгексол, толтеродин или любые их комбинации.

[0641] Вариант осуществления 72. Офтальмологический продукт согласно варианту осуществления 70 или 71, причем офтальмологическая композиция содержит по меньшей мере около 80%, около 85%, около 90%, около 95%, около 97%, около 98% или около 99% офтальмологического средства относительно исходной концентрации после длительного периода времени при условиях хранения.

[0642] Вариант осуществления 73. Офтальмологический продукт согласно любому из вариантов осуществления 70-72, причем офтальмологическая композиция имеет рD, составляющий одно из следующего: менее чем около 8, менее чем около 7,5, менее чем около 7, менее чем около 6,5, менее чем около 6, менее чем около 5,5, менее чем около 5, менее чем около 4,5 или менее чем около 4 после длительного периода времени при условиях хранения.

[0643] Вариант осуществления 74. Офтальмологический продукт согласно любому из вариантов осуществления 70-73, причем офтальмологическая композиция содержит менее чем около 1%, менее чем около 0,5%, менее чем около 0,4%, менее чем около 0,3%, менее чем около 0,2%, менее чем около 0,1%, менее чем около 0,01% или менее чем около 0,001% консерванта.

[0644] Вариант осуществления 75. Офтальмологический продукт согласно любому из вариантов осуществления 70-73, причем офтальмологическая композиция не содержит консервантов.

[0645] Вариант осуществления 76. Офтальмологический продукт согласно варианту осуществления 70, причем дозирующее жидкость устройство необязательно содержит внутренний фильтр или мембрану.

[0646] Вариант осуществления 77. Офтальмологический продукт согласно варианту осуществления 76, причем внутренний фильтр или мембрана расположены в дозирующем жидкость устройстве в положении, допускающем удаление консерванта из офтальмологической композиции перед дозированием офтальмологической композиции в глаз индивидуума.

[0647] Вариант осуществления 78. Офтальмологический продукт согласно варианту осуществления 76, причем внутренний фильтр или мембрана расположены в дозирующем жидкость устройстве в положении, допускающем удаление микроорганизма и/или эндотоксина из офтальмологической композиции перед дозированием офтальмологической композиции в глаз индивидуума.

[0648] Вариант осуществления 79. Офтальмологический продукт согласно любому из вариантов осуществления 76-78, причем внутренний фильтр или мембрана содержат ацетат целлюлозы, нитрат целлюлозы, нейлон, полиэфирсульфон (PES), полипропилен (PP), поливинилдифторид (PVDF), силоксан, поликарбонат или их комбинацию.

[0649] Вариант осуществления 80. Офтальмологический продукт согласно варианту осуществления 76, причем дозируемая офтальмологическая композиция содержит менее чем около 1%, менее чем около 0,5%, менее чем около 0,4%, менее чем около 0,3%, менее чем около 0,2%, менее чем около 0,1%, менее чем около 0,01%, менее чем около 0,001% или менее чем около 0,0001% консерванта.

[0650] Вариант осуществления 81. Офтальмологический продукт согласно варианту осуществления 76, причем дозируемая офтальмологическая композиция не содержит консервантов.

[0651] Вариант осуществления 82. Офтальмологический продукт согласно варианту осуществления 70, причем емкость по меньшей мере частично поддается эластичной деформации для того, чтобы дозировать офтальмологическую композицию посредством нажатия на емкость.

[0652] Вариант осуществления 83. Офтальмологический продукт согласно любому из вариантов осуществления 70-82, причем дозирующее жидкость устройство необязательно содержит распылитель, насос или аэрозольный генератор.

[0653] Вариант осуществления 84. Офтальмологический продукт согласно любому из вариантов осуществления 70-83, причем емкость содержит полимерный материал.

[0654] Вариант осуществления 85. Офтальмологический продукт согласно варианту осуществления 84, причем полимерный материал содержит пластмассы на основе поливинилхлорида (PVC).

[0655] Вариант осуществления 86. Офтальмологический продукт согласно варианту осуществления 84, причем полимерный материал содержит пластмассы, отличные от PVC.

[0656] Вариант осуществления 87. Офтальмологический продукт согласно варианту осуществления 84, причем полимерный материал содержит полиэтилен высокой плотности (HDPE), полиэтилен низкой плотности (LDPE), полиэтилентерефталат (PET), поливинилхлорид (PVC), полипропилен (PP), полистирол (PS), обработанный фтором HDPE, полимер из вторичных материалов (PCR), K-resin (SBC) или биопластик.

[0657] Вариант осуществления 88. Офтальмологический продукт согласно варианту осуществления 84, причем полимерный материал содержит полиэтилен низкой плотности (LDPE).

[0658] Вариант осуществления 89. Офтальмологический продукт согласно любому из вариантов осуществления 70-83, причем емкость содержит стекло.

[0659] Вариант осуществления 90. Офтальмологический продукт согласно любому из вариантов осуществления 70-89, причем офтальмологическая композиция дополнительно имеет активность, составляющую одно из следующего: по меньшей мере 80%, по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99% после длительного периода времени при условиях хранения.

[0660] Вариант осуществления 91. Офтальмологический продукт согласно любому из вариантов осуществления 70-90, причем длительный период времени составляет около 1 недели, около 2 недель, около 3 недель, около 1 месяца, около 2 месяцев, около 3 месяцев, около 4 месяцев, около 5 месяцев, около 6 месяцев, около 8 месяцев, около 10 месяцев, около 12 месяцев, около 18 месяцев, около 24 месяцев, около 36 месяцев, около 4 лет или около 5 лет.

[0661] Вариант осуществления 92. Офтальмологический продукт согласно любому из вариантов осуществления 70-91, причем условия хранения предполагают температуру хранения от около 16°C до около 30°C или от около 20°C до около 25°C.

[0662] Вариант осуществления 93. Офтальмологический продукт согласно любому из вариантов осуществления 70-92, причем офтальмологическое средство присутствует в составе в концентрации, составляющей от около 0,001 мас.% до около 20 мас.%.

[0663] Вариант осуществления 94. Офтальмологический продукт согласно варианту осуществления 70, причем офтальмологическая композиция дополнительно содержит корректирующее осмоляемость средство, консервант, буферное средство, корректирующее тоничность средство, корректирующее pH средство или их комбинацию.

[0664] Вариант осуществления 95. Офтальмологический продукт согласно варианту осуществления 94, причем корректирующее осмолярность средство представляет собой хлорид натрия.

[0665] Вариант осуществления 96. Офтальмологический продукт согласно варианту осуществления 94, причем буферное средство является выбранным из боратов, борат-полиольных комплексов, фосфатных буферных средств, цитратных буферных средств, ацетатных буферных средств, карбонатных буферных средств, органических буферных средств, буферных средств на основе аминокислот или их комбинаций.

[0666] Вариант осуществления 97. Офтальмологический продукт согласно варианту осуществления 94, причем корректирующее тоничность средство выбрано из хлорида натрия, нитрата натрия, сульфата натрия, бисульфата натрия, хлорида калия, хлорида кальция, хлорида магния, хлорида цинка, ацетата калия, ацетата натрия, бикарбоната натрия, карбоната натрия, тиосульфата натрия, сульфата магния, гидрофосфата натрия, дигидрофосфата натрия, дигидрофосфата калия, декстрозы, маннита, сорбита, декстрозы, сахарозы, мочевины, пропиленгликоля, глицерина или их комбинации.

[0667] Вариант осуществления 98. Офтальмологический продукт согласно любому из вариантов осуществления 70-97, причем офтальмологическая композиция характеризуется колебанием концентрации антагониста мускарина от дозы к дозе, составляющим одно из следующего: менее чем 50%, менее чем 40%, менее чем 30%, менее чем 20%, менее чем 10% или менее чем 5%.

[0668] Вариант осуществления 99. Офтальмологический продукт согласно любому из вариантов осуществления 70-98, причем офтальмологическая композиция имеет рD, составляющий одно из следующего: от около 4 до около 8, от около 4,5 до около 7,5, от около 5 до около 7,0 или от около 6 до около 7,0.

[0669] Вариант осуществления 100. Офтальмологический продукт согласно любому из вариантов осуществления 70-99, дополнительно включающий фармацевтически приемлемый носитель.

[0670] Вариант осуществления 101. Офтальмологический продукт согласно варианту осуществления 100, причем фармацевтически приемлемый носитель дополнительно содержит по меньшей мере одно повышающее вязкость средство.

[0671] Вариант осуществления 102. Офтальмологический продукт согласно варианту осуществления 101, причем повышающее вязкость средство является выбранным из полимеров на основе целлюлозы, триблок-сополимеров полиоксиэтилен-полиоксипропилена, полимеров на основе декстрана, поливинилового спирта, декстрина,

поливинилпирролидона, полиалкиленгликолей, хитозана, коллагена, желатина, гиалуроновой кислоты или их комбинаций.

[0672] Вариант осуществления 103. Офтальмологический продукт согласно любому из вариантов осуществления 70-102, причем офтальмологическая композиция содержит менее чем 10% H₂O, менее чем 8% H₂O, менее чем 6% H₂O, менее чем 5% H₂O, менее чем 4% H₂O, менее чем 3% H₂O, менее чем 2% H₂O, менее чем 1% H₂O, менее чем 0,5% H₂O, менее чем 0,1% H₂O или 0% H₂O.

[0673] Вариант осуществления 104. Офтальмологический продукт согласно любому из вариантов осуществления 70-103, причем офтальмологическое средство гасит частицы фотогенерируемого синглетного кислорода в композиции.

[0674] Вариант осуществления 105. Офтальмологический продукт согласно любому из вариантов осуществления 70-104, причем офтальмологическая композиция не является насыщенной кислородом.

[0675] Вариант осуществления 106. Офтальмологический продукт согласно любому из вариантов осуществления 70-105, причем офтальмологическая композиция не содержит фотосенсибилизатора.

[0676] Вариант осуществления 107. Офтальмологический продукт согласно любому из вариантов осуществления 70-106, причем офтальмологическое средство растворено в офтальмологической композиции или суспендировано в офтальмологической композиции.

[0677] Вариант осуществления 108. Офтальмологический продукт согласно любому из вариантов осуществления 70-107, причем дозирующее жидкость устройство представляет собой устройство, содержащее несколько доз и не содержащее консервантов.

[0678] Вариант осуществления 109. Офтальмологический продукт согласно любому из вариантов осуществления 70-108, причем дозирующее жидкость устройство обеспечивает возможность дозирования не содержащей консервантов офтальмологической композиции.

[0679] Вариант осуществления 110. Офтальмологический продукт, содержащий:

а) мультидозовое, не содержащее консервантов, дозирующее жидкость устройство, содержащее емкость и дозирующий наконечник, установленный на емкости; и

б) офтальмологическую композицию, содержащую офтальмологическое средство и дейтерированную воду с pD, составляющим от около 4 до около 8, в емкости;

причем офтальмологическое средство не представляет собой антагонист мускарина и не продлевает время жизни синглетного кислорода, при этом офтальмологическую композицию дозируют из дозирующего наконечника в глаз индивидуума, нуждающегося в этом, и при этом дозируемая офтальмологическая композиция по существу не содержит консервантов.

[0680] Вариант осуществления 111. Способ доставки офтальмологической композиции в глаз индивидуума, нуждающегося в этом, включающий:

- а) генерирование по меньшей мере одной капли, содержащей офтальмологическую композицию, содержащую офтальмологическое средство и дейтерированную воду с рD, составляющим от около 4 до около 8, с помощью дозирующего жидкость устройства, содержащего емкость и дозирующий наконечник, установленный на емкости; и
- б) доставку по меньшей мере одной капли, содержащей указанную офтальмологическую композицию, в глаз индивидуума;

причем офтальмологическое средство не представляет собой антагонист мускарина и не продлевает время жизни синглетного кислорода, и при этом офтальмологическая композиция, дозируемая на стадии б), по существу не содержит консервантов.

[0681] Вариант осуществления 112. Способ согласно варианту осуществления 111, причем индивидуум имеет офтальмологическое состояние или заболевание.

[0682] Вариант осуществления 113. Способ согласно варианту осуществления 111 или 112, причем офтальмологическая композиция предназначена для лечения офтальмологического состояния или заболевания у индивидуума, нуждающегося в этом.

[0683] Вариант осуществления 114. Способ согласно варианту осуществления 111 или 112, причем офтальмологическая композиция предназначена для ослабления или уменьшения офтальмологического состояния или заболевания у индивидуума, нуждающегося в этом.

[0684] Вариант осуществления 115. Способ согласно любому из вариантов осуществления 111-114, причем офтальмологическое средство содержит афлиберцепт, ранибизумаб, пегаптаниб, циклопентолат, фенилэфрин, гоматропин, скополамин, циклопентолат/фенилэфрин, фенилэфрин/скополамин, тропикамид, кеторолак/фенилэфрин, гидроксиамфетамин/тропикамид, цистеамин, окриплазмин, митомицин, дапипразол, лидокаин, пропаракаин, тетракаин, беноксинат, азитромицин, бацитрацин, безифлоксацин, борную кислоту, хлорамфеникол, ципрофлоксацин, эритромицин, ганцикловир, гатифлоксацин, гентамицин, идоксуридин, левофлоксацин, моксифлоксацин, натамицин, норфлоксацин, офлоксацин, бацитрацин/полимиксин b, тобрамицин, полимиксин b/триметоприм, повидон-йод, трифлуридин, грамицидин/неомицин/полимиксин b, сульфацетамид натрия, сульфизоксазол, бацитрацин/неомицин/полимиксин b, окситетрациклин/полимиксин b, фенилэфрин/сульфацетамид натрия, видарабин, бромфенак, непафенак, кеторолак, циклоспорин, флубипрофен, супрофен, диклофенак, алкафтадин, азеластин, бепотастин, кромолин, эмедастин, эпинастин, кетотифен, левокабастин, лодоксамид, недокромил,

нафазолин, нафазолин/фенирамин, нафазолин/сульфат цинка, олопатадин, оксиметазолин, пемиропласт, фенилэфрин, фенилэфрин/сульфат цинка, тетрагидрозолин, тетрагидрозолин/сульфат цинка, флуоресцеин, флуоресцеин/пропаракаин, беноксинат/флуоресцеин, индоцианин зеленый, трипановый синий, ацетилхолин, апраклонидин, бетаксолол, биматопрост, бримонидин, бринзоламид, бримонидин/бринзоламид, карбахол, картеолол, декекария бромид, дипивефрин, дорзоламид, дорзоламид/тимолол, эхотиофата йодид, эпинефрин, эпинефрин/пилокарпин, латанопрост, левобунолол, левобетаксолол, метипранолол, физостигмин, пилокарпин, тафлупрост, тимолол, травопрост, унопростон, искусственную слезу, дексаметазон, дифлупреднат, флуоцинолон, флуорометолон, лотепреднол, медризон, преднизолон, римексолол, триамцинолон, флуорометолон/сульфацетамид натрия, дексаметазон/неомицин, дексаметазон/тобрамицин, дексаметазон/неомицин/полимиксин b, лотепреднол/тобрамицин, преднизолон/сульфацетамид натрия, бацитрацин/гидрокортизон/неомицин/полимиксин b, гидрокортизон/неомицин/полимиксин b, хлорамфеникол/гидрокортизон/полимиксин b, неомицин/полимиксин b/преднизолон, гентамицин/преднизолон, кеторолак/фенилэфрин, дифенгидрамин, дименгидринат, дицикломин, флавоксат, оксибутирин, тиотропий, гиосцин, скополамин (L-гиосцин), гидроксизин, ипратропий, пирензепин, солифенацин, дарифенацин, бензатропин, мебеверин, проциклидин, аклидиния бромид, тригексифенидил/бензгексол, толтеродин или любые их комбинации.

[0685] Вариант осуществления 116. Способ согласно любому из вариантов осуществления 111-115, причем офтальмологическая композиция содержит по меньшей мере около 80%, около 85%, около 90%, около 95%, около 97%, около 98% или около 99% офтальмологического средства относительно исходной концентрации после длительного периода времени при условиях хранения.

[0686] Вариант осуществления 117. Способ согласно любому из вариантов осуществления 111-116, причем офтальмологическая композиция имеет рD, составляющий одно из следующего: менее чем около 8, менее чем около 7,5, менее чем около 7, менее чем около 6,5, менее чем около 6, менее чем около 5,5, менее чем около 5, менее чем около 4,5 или менее чем около 4 после длительного периода времени при условиях хранения.

[0687] Вариант осуществления 118. Способ согласно любому из вариантов осуществления 111-117, причем офтальмологическая композиция содержит менее чем около 1%, менее чем около 0,5%, менее чем около 0,4%, менее чем около 0,3%, менее чем около 0,2%, менее чем около 0,1%, менее чем около 0,01% или менее чем около 0,001% консерванта.

[0688] Вариант осуществления 119. Способ согласно любому из вариантов осуществления 111-118, причем офтальмологическая композиция не содержит консервантов.

[0689] Вариант осуществления 120. Способ согласно варианту осуществления 111, причем дозирующее жидкость устройство необязательно содержит внутренний фильтр или мембрану.

[0690] Вариант осуществления 121. Способ согласно варианту осуществления 120, причем внутренний фильтр или мембрана расположены в дозирующем жидкость устройстве в положении, допускающем удаление консерванта из офтальмологической композиции перед дозированием офтальмологической композиции в глаз индивидуума.

[0691] Вариант осуществления 122. Способ согласно варианту осуществления 120, причем внутренний фильтр или мембрана расположены в дозирующем жидкость устройстве в положении, допускающем удаление микроорганизма и/или эндотоксина из офтальмологической композиции перед дозированием офтальмологической композиции в глаз индивидуума.

[0692] Вариант осуществления 123. Способ согласно любому из вариантов осуществления 120-122, причем внутренний фильтр или мембрана содержат ацетат целлюлозы, нитрат целлюлозы, нейлон, полиэфирсульфон (PES), полипропилен (PP), поливинилдифторид (PVDF), силиксан, поликарбонат или их комбинацию.

[0693] Вариант осуществления 124. Способ согласно варианту осуществления 111, причем дозируемая офтальмологическая композиция содержит менее чем около 1%, менее чем около 0,5%, менее чем около 0,4%, менее чем около 0,3%, менее чем около 0,2%, менее чем около 0,1%, менее чем около 0,01%, менее чем около 0,001% или менее чем около 0,0001% консерванта.

[0694] Вариант осуществления 125. Способ согласно варианту осуществления 111, причем дозируемая офтальмологическая композиция не содержит консервантов.

[0695] Вариант осуществления 126. Способ согласно варианту осуществления 111, причем емкость по меньшей мере частично поддается эластичной деформации для того, чтобы дозировать офтальмологическую композицию посредством нажатия на емкость.

[0696] Вариант осуществления 127. Способ согласно любому из вариантов осуществления 111-126, причем дозирующее жидкость устройство необязательно содержит распылитель, насос или аэрозольный генератор.

[0697] Вариант осуществления 128. Способ согласно любому из вариантов осуществления 111-127, причем емкость содержит полимерный материал.

[0698] Вариант осуществления 129. Способ согласно варианту осуществления 128, причем полимерный материал содержит пластмассы на основе поливинилхлорида (PVC).

[0699] Вариант осуществления 130. Способ согласно варианту осуществления 128, причем полимерный материал содержит пластмассы, отличные от PVC.

[0700] Вариант осуществления 131. Способ согласно варианту осуществления 128, причем полимерный материал содержит полиэтилен высокой плотности (HDPE), полиэтилен низкой плотности (LDPE), полиэтилентерефталат (PET), поливинилхлорид (PVC), полипропилен (PP), полистирол (PS), обработанный фтором HDPE, полимер из вторичных материалов (PCR), K-resin (SBC) или биопластик.

[0701] Вариант осуществления 132. Способ согласно варианту осуществления 128, причем полимерный материал содержит полиэтилен низкой плотности (LDPE).

[0702] Вариант осуществления 133. Способ согласно любому из вариантов осуществления 111-127, причем емкость содержит стекло.

[0703] Вариант осуществления 134. Способ согласно любому из вариантов осуществления 111-133, причем офтальмологическая композиция дополнительно имеет активность, составляющую одно из следующего: по меньшей мере 80%, по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99% после длительного периода времени при условиях хранения.

[0704] Вариант осуществления 135. Способ согласно любому из вариантов осуществления 111-134, причем длительный период времени составляет около 1 недели, около 2 недель, около 3 недель, около 1 месяца, около 2 месяцев, около 3 месяцев, около 4 месяцев, около 5 месяцев, около 6 месяцев, около 8 месяцев, около 10 месяцев, около 12 месяцев, около 18 месяцев, около 24 месяцев, около 36 месяцев, около 4 лет или около 5 лет.

[0705] Вариант осуществления 136. Способ согласно любому из вариантов осуществления 111-135, причем условия хранения предполагают температуру хранения от около 16°C до около 30°C или от около 20°C до около 25°C.

[0706] Вариант осуществления 137. Способ согласно любому из вариантов осуществления 111-136, причем офтальмологическую композицию хранят при температуре ниже комнатной температуры перед первым применением или хранят при температуре от около 2°C до около 10°C перед первым применением.

[0707] Вариант осуществления 138. Способ согласно любому из вариантов осуществления 111-137, причем офтальмологическую композицию хранят при температуре ниже комнатной температуры после первого применения, хранят при температуре от около 2°C до около 10°C после первого применения или хранят при температуре от около 16°C до около 26°C после первого применения.

[0708] Вариант осуществления 139. Способ согласно любому из вариантов осуществления 111-138, причем офтальмологическое средство присутствует в составе в концентрации, составляющей от около 0,001 мас.% до около 20 мас.%.

[0709] Вариант осуществления 140. Способ согласно любому из вариантов осуществления 111-139, причем офтальмологическая композиция дополнительно содержит корректирующее осмолярность средство, консервант, буферное средство, корректирующее тоничность средство, корректирующее рD средство или их комбинацию.

[0710] Вариант осуществления 141. Способ согласно варианту осуществления 140, причем корректирующее осмолярность средство представляет собой хлорид натрия.

[0711] Вариант осуществления 142. Способ согласно варианту осуществления 140, причем буферное средство является выбранным из боратов, борат-полиольных комплексов, фосфатных буферных средств, цитратных буферных средств, ацетатных буферных средств, карбонатных буферных средств, органических буферных средств, буферных средств на основе аминокислот или их комбинаций.

[0712] Вариант осуществления 143. Способ согласно варианту осуществления 140, причем корректирующее тоничность средство выбрано из хлорида натрия, нитрата натрия, сульфата натрия, бисульфата натрия, хлорида калия, хлорида кальция, хлорида магния, хлорида цинка, ацетата калия, ацетата натрия, бикарбоната натрия, карбоната натрия, тиосульфата натрия, сульфата магния, гидрофосфата натрия, дигидрофосфата натрия, дигидрофосфата калия, декстрозы, маннита, сорбита, декстрозы, сахарозы, мочевины, пропиленгликоля, глицерина или их комбинации.

[0713] Вариант осуществления 144. Способ согласно любому из вариантов осуществления 111-143, причем офтальмологическая композиция характеризуется колебанием концентрации офтальмологического средства рецепторов от дозы к дозе, составляющим одно из следующего: менее чем 50%, менее чем 40%, менее чем 30%, менее чем 20%, менее чем 10% или менее чем 5%.

[0714] Вариант осуществления 145. Способ согласно любому из вариантов осуществления 111-144, причем офтальмологическая композиция имеет рD, составляющий одно из следующего: от около 4 до около 8, от около 4,5 до около 7,5, от около 5 до около 7,0 или от около 6 до около 7,0.

[0715] Вариант осуществления 146. Способ согласно любому из вариантов осуществления 111-145, дополнительно включающий фармацевтически приемлемый носитель.

[0716] Вариант осуществления 147. Способ согласно варианту осуществления 146, причем фармацевтически приемлемый носитель дополнительно содержит по меньшей мере одно повышающее вязкость средство.

[0717] Вариант осуществления 148. Способ согласно варианту осуществления 147, причем повышающее вязкость средство является выбранным из полимеров на основе целлюлозы, триблоксополимеров полиоксиэтилен-полиоксипропилен, полимеров на основе декстрана, поливинилового спирта, декстрина, поливинилпирролидона, полиалкиленгликолей, хитозана, коллагена, желатина, гиалуроновой кислоты или их комбинаций.

[0718] Вариант осуществления 149. Способ согласно любому из вариантов осуществления 111-148, причем офтальмологическая композиция содержит менее чем 10% H₂O, менее чем 8% H₂O, менее чем 6% H₂O, менее чем 5% H₂O, менее чем 4% H₂O, менее чем 3% H₂O, менее чем 2% H₂O, менее чем 1% H₂O, менее чем 0,5% H₂O, менее чем 0,1% H₂O или 0% H₂O.

[0719] Вариант осуществления 150. Способ согласно любому из вариантов осуществления 111-149, причем офтальмологическое средство гасит частицы фотогенерируемого синглетного кислорода в композиции.

[0720] Вариант осуществления 151. Способ согласно любому из вариантов осуществления 111-150, причем офтальмологическая композиция не является насыщенной кислородом.

[0721] Вариант осуществления 152. Способ согласно любому из вариантов осуществления 111-151, причем офтальмологическая композиция не содержит фотосенсибилизатора.

[0722] Вариант осуществления 153. Способ согласно любому из вариантов осуществления 111-152, причем офтальмологическое средство растворено в офтальмологической композиции или суспендировано в офтальмологической композиции.

[0723] Вариант осуществления 154. Способ согласно любому из вариантов осуществления 111-153, причем дозирующее жидкость устройство представляет собой устройство, содержащее несколько доз и не содержащее консервантов.

[0724] Вариант осуществления 155. Способ согласно любому из вариантов осуществления 111-154, причем дозирующее жидкость устройство обеспечивает возможность дозирования не содержащей консервантов офтальмологической композиции.

[0725] Вариант осуществления 156. Мягкая контактная линза, пропитанная офтальмологической композицией, содержащей от около 0,001 мас.% до около 0,05 мас.% антагониста мускарина и дейтерированную воду с рD, составляющим от около 4,2 до около 7,9.

[0726] Вариант осуществления 157. Мягкая контактная линза согласно варианту осуществления 156, причем мягкая контактная линза содержит гидрогель.

[0727] Вариант осуществления 158. Мягкая контактная линза согласно варианту осуществления 157, причем гидрогель содержит полигидроксиэтилметакрилат (pHEMA).

[0728] Вариант осуществления 159. Мягкая контактная линза согласно варианту осуществления 156, причем мягкая контактная линза содержит макромерные или полимерные цепи на основе сиклоксана или содержащие силоксан макромерные или полимерные цепи.

[0729] Вариант осуществления 160. Мягкая контактная линза согласно варианту осуществления 159, причем макромерная или полимерная цепь на основе силоксана или содержащая силоксан макромерная или полимерная цепь содержит мономер на основе полидиметилсилоксана, трис(триметилсилокси)силилпропилметакрилат (TRIS) и их комбинации или гидрофильные производные TRIS, выбранные из группы, состоящей из трис(триметилсилокси)силилпропилвинилкарбамата (TPVC), трис(триметилсилокси)силилпропилглицерин метакрилата (SIGMA), трис(триметилсилокси)силилпропилметакрилоксиэтилкарбамата (TSMC), полидиметилсилоксана (PDMS) или их комбинации.

[0730] Вариант осуществления 161. Мягкая контактная линза согласно варианту осуществления 159, причем макромерная или полимерная цепь на основе силоксана или содержащая силоксан макромерная или полимерная цепь содержат сшивающее средство на основе PDMS с метакрилатной концевой группой и привитыми фторными группами, сшивающее средство на основе сополимера уретана-силоксана с метакрилатной концевой группой, силоксановый полимер со стирольной концевой группой, содержащий полиэтиленоксидные и полипропиленоксидные блоки, силоксан, содержащий гидрофильные привитые группы или привитые группы из аминокислотных остатков, силоксаны, содержащие гидрофильные блоки или содержащие привитые группы из аминокислотных остатков, или их комбинацию.

[0731] Вариант осуществления 162. Мягкая контактная линза согласно варианту осуществления 156, причем мягкая контактная линза содержит полимеры на основе углерода или макромеры на основе органических веществ.

[0732] Вариант осуществления 163. Мягкая контактная линза согласно варианту осуществления 162, причем полимер на основе углерода или макромер на основе органических веществ содержит полиэтиленгликоль(200)-диметакрилат (PEG200DMA), этиленгликоль-диметакрилат (EGDMA), тетраэтиленгликоль-диметакрилат (TEGDMA), N,N'-метилден-бис-акриламид, полиэтиленгликоль(600)-диметакрилат (PEG600DMA) или их комбинацию.

[0733] Вариант осуществления 164. Мягкая контактная линза согласно любому из вариантов осуществления 156-163, причем мягкая контактная линза представляет собой

многослойную линзу, содержащую по меньшей мере один слой гидрогеля, пропитанный офтальмологической композицией.

[0734] Вариант осуществления 165. Мягкая контактная линза согласно любому из вариантов осуществления 156-164, причем мягкая контактная линза содержит оптический путь, при этом зрительная ось индивидуума, который носит контактную линзу, проходит через оптический путь; и несущую лекарственное средство зону, содержащую офтальмологическую композицию.

[0735] Вариант осуществления 166. Мягкая контактная линза согласно варианту осуществления 165, причем несущая лекарственное средство зона окружает оптический путь в линзе и не находится на оптическом пути.

[0736] Вариант осуществления 167. Мягкая контактная линза согласно варианту осуществления 165 или 166, причем несущая лекарственное средство зона представляет собой непрерывную область, окружающий оптический путь в линзе.

[0737] Вариант осуществления 168. Мягкая контактная линза согласно варианту осуществления 165 или 166, причем несущая лекарственное средство зона содержит множество дискретных карманов, окружающих оптический путь в линзе.

[0738] Вариант осуществления 169. Мягкая контактная линза согласно любому из вариантов осуществления 156-168, причем антагонист мускарина содержит атропин, атропина сульфат, норатропин, атропин-N-оксид, тропин, троповую кислоту, гиосцин, скополамин, тропикамид, циклопентолат, пирензепин, гоматропин или их комбинацию.

[0739] Вариант осуществления 170. Мягкая контактная линза согласно любому из вариантов осуществления 156-169, причем антагонист мускарина представляет собой атропин или атропина сульфат.

[0740] Вариант осуществления 171. Мягкая контактная линза согласно любому из вариантов осуществления 156-170, причем офтальмологическая композиция имеет pD , составляющий одно из следующего: менее чем около 7,3, менее чем около 7,2, менее чем около 7,1, менее чем около 7, менее чем около 6,8, менее чем около 6,5, менее чем около 6,4, менее чем около 6,3, менее чем около 6,2, менее чем около 6,1, менее чем около 6, менее чем около 5,9, менее чем около 5,8, менее чем около 5,2 или менее чем около 4,8 после длительного периода времени при условиях хранения.

[0741] Вариант осуществления 172. Мягкая контактная линза согласно любому из вариантов осуществления 156-171, причем офтальмологическая композиция содержит по меньшей мере около 80%, по меньшей мере около 85%, по меньшей мере около 90%, по меньшей мере около 93%, по меньшей мере около 95%, по меньшей мере около 97%, по меньшей мере около 98% или по меньшей мере около 99% антагониста мускарина

относительно исходной концентрации после длительного периода времени при условиях хранения.

[0742] Вариант осуществления 173. Мягкая контактная линза согласно любому из вариантов осуществления 156-172, причем офтальмологическая композиция дополнительно имеет активность, составляющую одно из следующего: по меньшей мере 80%, по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98% или по меньшей мере 99% после длительного периода времени при условиях хранения.

[0743] Вариант осуществления 174. Мягкая контактная линза согласно любому из вариантов осуществления 156-173, причем длительный период времени составляет около 1 недели, около 2 недель, около 3 недель, около 1 месяца, около 2 месяцев, около 3 месяцев, около 4 месяцев, около 5 месяцев, около 6 месяцев, около 8 месяцев, около 10 месяцев, около 12 месяцев, около 18 месяцев, около 24 месяцев, около 36 месяцев, около 4 лет или около 5 лет.

[0744] Вариант осуществления 175. Мягкая контактная линза согласно любому из вариантов осуществления 156-174, причем условия хранения предполагают температуру хранения от около 2°C до около 10°C или от около 16°C до около 26°C.

[0745] Вариант осуществления 176. Мягкая контактная линза согласно любому из вариантов осуществления 156-175, причем антагонист мускарина присутствует в композиции в концентрации, составляющей одно из следующего: от около 0,001 мас.% до около 0,04 мас.%, от около 0,001 мас.% до около 0,03 мас.%, от около 0,001 мас.% до около 0,025 мас.%, от около 0,001 мас.% до около 0,02 мас.%, от около 0,001 мас.% до около 0,01 мас.%, от около 0,001 мас.% до около 0,008 мас.% или от около 0,001 мас.% до около 0,005 мас.%.

[0746] Вариант осуществления 177. Мягкая контактная линза согласно любому из вариантов осуществления 156-176, причем офтальмологическая композиция содержит консервант.

[0747] Вариант осуществления 178. Мягкая контактная линза согласно варианту осуществления 177, причем консервант является выбранным из хлорида бензалкония, цетримония, пербората натрия, стабилизированного оксихлор-комплекса, SofZia, поликватерния-1, хлорбутанола, эдетата динатрия, полигексаметилен-бигуанида или их комбинаций.

[0748] Вариант осуществления 179. Мягкая контактная линза согласно любому из вариантов осуществления 156-178, причем офтальмологическая композиция содержит менее чем около 1%, менее чем около 0,5%, менее чем около 0,4%, менее чем около 0,3%,

менее чем около 0,2%, менее чем около 0,1%, менее чем около 0,01% или менее чем около 0,001% консерванта.

[0749] Вариант осуществления 180. Мягкая контактная линза согласно любому из вариантов осуществления 156-179, причем офтальмологическая композиция по существу не содержит консервантов.

[0750] Вариант осуществления 181. Мягкая контактная линза согласно любому из вариантов осуществления 156-180, причем офтальмологическая композиция дополнительно содержит корректирующее осмоларность средство.

[0751] Вариант осуществления 182. Мягкая контактная линза согласно варианту осуществления 181, причем корректирующее осмоларность средство представляет собой хлорид натрия.

[0752] Вариант осуществления 183. Мягкая контактная линза согласно любому из вариантов осуществления 156-182, причем офтальмологическая композиция дополнительно содержит буферное средство.

[0753] Вариант осуществления 184. Мягкая контактная линза согласно варианту осуществления 183, причем буферное средство является выбранным из боратов, борат-полиольных комплексов, фосфатных буферных средств, цитратных буферных средств, ацетатных буферных средств, карбонатных буферных средств, органических буферных средств, буферных средств на основе аминокислот или их комбинаций.

[0754] Вариант осуществления 185. Мягкая контактная линза согласно любому из вариантов осуществления 156-184, причем офтальмологическая композиция имеет менее чем около 60 колониеобразующих единиц (КОЕ), менее чем около 50 колониеобразующих единиц, менее чем около 40 колониеобразующих единиц или менее чем около 30 колониеобразующих единиц микробных агентов на грамм состава.

[0755] Вариант осуществления 186. Мягкая контактная линза согласно любому из вариантов осуществления 156-185, причем офтальмологическая композиция по существу не содержит микроорганизмов.

[0756] Вариант осуществления 187. Мягкая контактная линза согласно любому из вариантов осуществления 156-186, причем офтальмологическая композиция по существу не содержит эндотоксинов.

[0757] Вариант осуществления 188. Мягкая контактная линза согласно любому из вариантов осуществления 156-187, причем офтальмологическая композиция, по существу, не содержит прокаина и бенактизина или их фармацевтически приемлемых солей.

[0758] Вариант осуществления 189. Мягкая контактная линза согласно любому из вариантов осуществления 156-188, причем офтальмологическая композиция дополнительно содержит корректирующее рD средство.

[0759] Вариант осуществления 190. Мягкая контактная линза согласно варианту осуществления 189, причем корректирующее рD средство содержит DCl, NaOD, CD₃COOD или C₆D₈O₇.

[0760] Вариант осуществления 191. Мягкая контактная линза согласно любому из вариантов осуществления 156-190, причем офтальмологическая композиция содержит менее чем 5% H₂O, менее чем 4% H₂O, менее чем 3% H₂O, менее чем 2% H₂O, менее чем 1% H₂O, менее чем 0,5% H₂O, менее чем 0,1% H₂O или 0% H₂O.

[0761] Вариант осуществления 192. Мягкая контактная линза согласно любому из вариантов осуществления 156-191, причем антагонист мускарина представляет собой дейтерированный антагонист мускарина.

[0762] Вариант осуществления 193. Мягкая контактная линза согласно любому из вариантов осуществления 156-192, причем офтальмологическая композиция по существу не содержит троповую кислоту.

[0763] Вариант осуществления 194. Мягкая контактная линза согласно любому из вариантов осуществления 156-193, причем офтальмологическая композиция высвобождается в глаз в течение периода, составляющего по меньшей мере 8 часов, по меньшей мере 12 часов, по меньшей мере 18 часов, по меньшей мере 24 часа, по меньшей мере 2 суток, по меньшей мере 3 суток, по меньшей мере 4 суток, по меньшей мере 5 суток, по меньшей мере 6 суток, по меньшей мере 7 суток, по меньшей мере 14 суток, по меньшей мере 30 суток или больше.

[0764] Вариант осуществления 195. Мягкая контактная линза согласно варианту осуществления 194, причем офтальмологическая композиция высвобождается непрерывно.

[0765] Вариант осуществления 196. Мягкая контактная линза согласно варианту осуществления 194, причем офтальмологическая композиция высвобождается в глаз под действием давления века.

[0766] Вариант осуществления 197. Мягкая контактная линза согласно любому из вариантов осуществления 156-196, причем мягкая контактная линза характеризуется кислородопроницаемостью (значением Dk), составляющей более чем 5, более чем 10, более чем 15, более чем 20, более чем 30, более чем 60, более чем 90, более чем 100 или выше.

[0767] Вариант осуществления 198. Мягкая контактная линза согласно любому из вариантов осуществления 156-197, причем материал линзы в мягкой контактной линзе имеет содержание воды, составляющее по меньшей мере 20%, по меньшей мере 30%, по

меньшей мере 40%, по меньшей мере 50%, по меньшей мере 60% или по меньшей мере 70%.

[0768] Вариант осуществления 199. Мягкая контактная линза согласно любому из вариантов осуществления 156-198, причем материал линзы является достаточно кислородопроницаемым для ношения индивидом в течение по меньшей мере 12 часов, 18 часов, 24 часов, по меньшей мере 2 суток, по меньшей мере 3 суток, по меньшей мере 4 суток, по меньшей мере 5 суток, по меньшей мере 6 суток, по меньшей мере 7 суток, по меньшей мере 14 суток, по меньшей мере 30 суток или дольше.

[0769] Вариант осуществления 200. Насыщенная лекарственным средством контактная линза, содержащая:

оптический путь, причем зрительная ось индивидуума, который носит контактную линзу, проходит через оптический путь; и

несущую лекарственное средство зону, содержащую офтальмологическую композицию, содержащую от около 0,001 мас.% до около 0,05 мас.% антагониста мускарина и дейтерированную воду с рD, составляющим от около 4,2 до около 7,9.

[0770] Вариант осуществления 201. Насыщенная лекарственным средством контактная линза согласно варианту осуществления 200, причем насыщенная лекарственным средством контактная линза представляет собой мягкую контактную линзу.

[0771] Вариант осуществления 202. Насыщенная лекарственным средством контактная линза согласно варианту осуществления 201, причем мягкая контактная линза содержит гидрогель.

[0772] Вариант осуществления 203. Насыщенная лекарственным средством контактная линза согласно варианту осуществления 202, причем гидрогель содержит полигидроксиэтилметакрилат (pHEMA).

[0773] Вариант осуществления 204. Насыщенная лекарственным средством контактная линза согласно варианту осуществления 201, причем мягкая контактная линза содержит макромерные или полимерные цепи на основе циклоксана или содержащие силоксан макромерные или полимерные цепи.

[0774] Вариант осуществления 205. Насыщенная лекарственным средством контактная линза согласно варианту осуществления 204, причем макромерная или полимерная цепь на основе силоксана или содержащая силоксан макромерная или полимерная цепь содержит мономер на основе полидиметилсилоксана, трис(триметилсилокси)силпропилметакрилат (TRIS) и их комбинации или гидрофильные производные TRIS, выбранные из группы, состоящей из трис(триметилсилокси)силпропилвинилкарбамата (TPVC),

трис(триметилсилокси)силилпропилглицерин метакрилата (SIGMA),
 трис(триметилсилокси)силилпропилметакрилоксиэтилкарбамата (TSMC),
 полидиметилсилоксана (PDMS) или их комбинации.

[0775] Вариант осуществления 206. Насыщенная лекарственным средством контактная линза согласно варианту осуществления 204, причем макромерная или полимерная цепь на основе силоксана или содержащая силоксан макромерная или полимерная цепь содержат сшивающее средство на основе PDMS с метакрилатной концевой группой и привитыми фторными группами, сшивающее средство на основе сополимера уретана-силоксана с метакрилатной концевой группой, силоксановый полимер со стирольной концевой группой, содержащий полиэтиленоксидные и полипропиленоксидные блоки, силоксан, содержащий гидрофильные привитые группы или привитые группы из аминокислотных остатков, силоксаны, содержащие гидрофильные блоки или содержащие привитые группы из аминокислотных остатков, или их комбинацию.

[0776] Вариант осуществления 207. Насыщенная лекарственным средством контактная линза согласно варианту осуществления 201, причем мягкая контактная линза содержит полимеры на основе углерода или макромеры на основе органических веществ.

[0777] Вариант осуществления 208. Насыщенная лекарственным средством контактная линза согласно варианту осуществления 207, причем полимер на основе углерода или макромер на основе органических веществ содержит полиэтиленгликоль(200)-диметакрилат (PEG200DMA), этиленгликоль-диметакрилат (EGDMA), тетраэтиленгликоль-диметакрилат (TEGDMA), N,N'-метилден-бис-акриламид, полиэтиленгликоль(600)-диметакрилат (PEG600DMA) или их комбинацию.

[0778] Вариант осуществления 209. Насыщенная лекарственным средством контактная линза согласно любому из вариантов осуществления 201-208, причем мягкая контактная линза представляет собой многослойную линзу, содержащую по меньшей мере один слой гидрогеля, пропитанный офтальмологической композицией.

[0779] Вариант осуществления 210. Насыщенная лекарственным средством контактная линза согласно любому из вариантов осуществления 200-209, причем контактная линза содержит оптический путь, при этом зрительная ось индивидуума, который носит контактную линзу, проходит через оптический путь; и несущую лекарственное средство зону, содержащую офтальмологическую композицию.

[0780] Вариант осуществления 211. Насыщенная лекарственным средством контактная линза согласно варианту осуществления 210, причем несущая лекарственное средство зона окружает оптический путь в линзе и не находится на оптическом пути.

[0781] Вариант осуществления 212. Насыщенная лекарственным средством контактная линза согласно варианту осуществления 210 или 211, причем несущая лекарственное средство зона представляет собой непрерывную область, окружающий оптический путь в линзе.

[0782] Вариант осуществления 213. Насыщенная лекарственным средством контактная линза согласно варианту осуществления 210 или 211, причем несущая лекарственное средство зона содержит множество дискретных карманов, окружающих оптический путь в линзе.

[0783] Вариант осуществления 214. Насыщенная лекарственным средством контактная линза согласно любому из вариантов осуществления 200-213, причем антагонист мускарина содержит атропин, атропина сульфат, норатропин, атропин-N-оксид, тропин, троповую кислоту, гиосцин, скополамин, тропикамид, циклопентолат, пирензепин, гоматропин или их комбинацию.

[0784] Вариант осуществления 215. Насыщенная лекарственным средством контактная линза согласно любому из вариантов осуществления 200-214, причем антагонист мускарина представляет собой атропин или атропина сульфат.

[0785] Вариант осуществления 216. Насыщенная лекарственным средством контактная линза согласно любому из вариантов осуществления 200-215, причем офтальмологическая композиция имеет рD, составляющий одно из следующего: менее чем около 7,3, менее чем около 7,2, менее чем около 7,1, менее чем около 7, менее чем около 6,8, менее чем около 6,5, менее чем около 6,4, менее чем около 6,3, менее чем около 6,2, менее чем около 6,1, менее чем около 6, менее чем около 5,9, менее чем около 5,8, менее чем около 5,2 или менее чем около 4,8 после длительного периода времени при условиях хранения.

[0786] Вариант осуществления 217. Насыщенная лекарственным средством контактная линза согласно любому из вариантов осуществления 200-216, причем офтальмологическая композиция содержит по меньшей мере около 80%, по меньшей мере около 85%, по меньшей мере около 90%, по меньшей мере около 93%, по меньшей мере около 95%, по меньшей мере около 97%, по меньшей мере около 98% или по меньшей мере около 99% антагониста мускарина относительно исходной концентрации после длительного периода времени при условиях хранения.

[0787] Вариант осуществления 218. Насыщенная лекарственным средством контактная линза согласно любому из вариантов осуществления 200-217, причем офтальмологическая композиция дополнительно имеет активность, составляющую одно из следующего: по меньшей мере 80%, по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 93%,

по меньшей мере 95%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98% или по меньшей мере 99% после длительного периода времени при условиях хранения.

[0788] Вариант осуществления 219. Насыщенная лекарственным средством контактная линза согласно любому из вариантов осуществления 200-218, причем длительный период времени составляет около 1 недели, около 2 недель, около 3 недель, около 1 месяца, около 2 месяцев, около 3 месяцев, около 4 месяцев, около 5 месяцев, около 6 месяцев, около 8 месяцев, около 10 месяцев, около 12 месяцев, около 18 месяцев, около 24 месяцев, около 36 месяцев, около 4 лет или около 5 лет.

[0789] Вариант осуществления 220. Насыщенная лекарственным средством контактная линза согласно любому из вариантов осуществления 200-219, причем условия хранения предполагают температуру хранения от около 2°C до около 10°C или от около 16°C до около 26°C.

[0790] Вариант осуществления 221. Насыщенная лекарственным средством контактная линза согласно любому из вариантов осуществления 200-220, причем антагонист мускарина присутствует в композиции в концентрации, составляющей одно из следующего: от около 0,001 мас.% до около 0,04 мас.%, от около 0,001 мас.% до около 0,03 мас.%, от около 0,001 мас.% до около 0,025 мас.%, от около 0,001 мас.% до около 0,02 мас.%, от около 0,001 мас.% до около 0,01 мас.%, от около 0,001 мас.% до около 0,008 мас.% или от около 0,001 мас.% до около 0,005 мас.%.

[0791] Вариант осуществления 222. Насыщенная лекарственным средством контактная линза согласно любому из вариантов осуществления 200-221, причем офтальмологическая композиция содержит консервант.

[0792] Вариант осуществления 223. Насыщенная лекарственным средством контактная линза согласно варианту осуществления 222, причем консервант является выбранным из хлорида бензалкония, цетримония, пербората натрия, стабилизированного оксихлор-комплекса, SofZia, поликватерния-1, хлорбутанола, эдетата динатрия, полигексаметилен-бигуанида или их комбинаций.

[0793] Вариант осуществления 224. Насыщенная лекарственным средством контактная линза согласно любому из вариантов осуществления 200-223, причем офтальмологическая композиция содержит менее чем около 1%, менее чем около 0,5%, менее чем около 0,4%, менее чем около 0,3%, менее чем около 0,2%, менее чем около 0,1%, менее чем около 0,01% или менее чем около 0,001% консерванта.

[0794] Вариант осуществления 225. Насыщенная лекарственным средством контактная линза согласно любому из вариантов осуществления 200-221, причем офтальмологическая композиция по существу не содержит консервантов.

[0795] Вариант осуществления 226. Насыщенная лекарственным средством контактная линза согласно любому из вариантов осуществления 200-225, причем офтальмологическая композиция дополнительно содержит корректирующее осмоларность средство.

[0796] Вариант осуществления 227. Насыщенная лекарственным средством контактная линза согласно варианту осуществления 226, причем корректирующее осмоларность средство представляет собой хлорид натрия.

[0797] Вариант осуществления 228. Насыщенная лекарственным средством контактная линза согласно любому из вариантов осуществления 200-227, причем офтальмологическая композиция дополнительно содержит буферное средство.

[0798] Вариант осуществления 229. Насыщенная лекарственным средством контактная линза согласно варианту осуществления 228, причем буферное средство является выбранным из боратов, борат-полиольных комплексов, фосфатных буферных средств, цитратных буферных средств, ацетатных буферных средств, карбонатных буферных средств, органических буферных средств, буферных средств на основе аминокислот или их комбинаций.

[0799] Вариант осуществления 230. Насыщенная лекарственным средством контактная линза согласно любому из вариантов осуществления 200-229, причем офтальмологическая композиция имеет менее чем около 60 колониеобразующих единиц (КОЕ), менее чем около 50 колониеобразующих единиц, менее чем около 40 колониеобразующих единиц или менее чем около 30 колониеобразующих единиц микробных агентов на грамм состава.

[0800] Вариант осуществления 231. Насыщенная лекарственным средством контактная линза согласно любому из вариантов осуществления 200-230, причем офтальмологическая композиция по существу не содержит микроорганизмов.

[0801] Вариант осуществления 232. Насыщенная лекарственным средством контактная линза согласно любому из вариантов осуществления 200-231, причем офтальмологическая композиция по существу не содержит эндотоксинов.

[0802] Вариант осуществления 233. Насыщенная лекарственным средством контактная линза согласно любому из вариантов осуществления 200-232, причем офтальмологическая композиция, по существу, не содержит прокаина и бенактизина или их фармацевтически приемлемых солей.

[0803] Вариант осуществления 234. Насыщенная лекарственным средством контактная линза согласно любому из вариантов осуществления 200-233, причем офтальмологическая композиция дополнительно содержит корректирующее рD средство.

[0804] Вариант осуществления 235. Насыщенная лекарственным средством контактная линза согласно варианту осуществления 234, причем корректирующее рD средство содержит DCl, NaOD, CD_3COOD или $C_6D_8O_7$.

[0805] Вариант осуществления 236. Насыщенная лекарственным средством контактная линза согласно любому из вариантов осуществления 200-235, причем офтальмологическая композиция содержит менее чем 5% H_2O , менее чем 4% H_2O , менее чем 3% H_2O , менее чем 2% H_2O , менее чем 1% H_2O , менее чем 0,5% H_2O , менее чем 0,1% H_2O или 0% H_2O .

[0806] Вариант осуществления 237. Насыщенная лекарственным средством контактная линза согласно любому из вариантов осуществления 200-236, причем антагонист мускарина представляет собой дейтерированный антагонист мускарина.

[0807] Вариант осуществления 238. Насыщенная лекарственным средством контактная линза согласно любому из вариантов осуществления 200-237, причем офтальмологическая композиция по существу не содержит троповую кислоту.

[0808] Вариант осуществления 239. Насыщенная лекарственным средством контактная линза согласно любому из вариантов осуществления 200-238, причем офтальмологическая композиция высвобождается в глаз в течение периода, составляющего по меньшей мере 8 часов, по меньшей мере 12 часов, по меньшей мере 18 часов, по меньшей мере 24 часа, по меньшей мере 2 суток, по меньшей мере 3 суток, по меньшей мере 4 суток, по меньшей мере 5 суток, по меньшей мере 6 суток, по меньшей мере 7 суток, по меньшей мере 14 суток, по меньшей мере 30 суток или больше.

[0809] Вариант осуществления 240. Насыщенная лекарственным средством контактная линза согласно варианту осуществления 239, причем офтальмологическая композиция высвобождается непрерывно.

[0810] Вариант осуществления 241. Насыщенная лекарственным средством контактная линза согласно варианту осуществления 239, причем офтальмологическая композиция высвобождается в глаз под действием давления века.

[0811] Вариант осуществления 242. Насыщенная лекарственным средством контактная линза согласно любому из вариантов осуществления 200-241, причем мягкая контактная линза характеризуется кислородопроницаемостью (значением Dk), составляющей более чем 5, более чем 10, более чем 15, более чем 20, более чем 30, более чем 60, более чем 90, более чем 100 или выше.

[0812] Вариант осуществления 243. Насыщенная лекарственным средством контактная линза согласно любому из вариантов осуществления 200-242, причем материал линзы в мягкой контактной линзе имеет содержание воды, составляющее по меньшей мере 20%, по

меньшей мере 30%, по меньшей мере 40%, по меньшей мере 50%, по меньшей мере 60% или по меньшей мере 70%.

[0813] Вариант осуществления 244. Насыщенная лекарственным средством контактная линза согласно любому из вариантов осуществления 200-243, причем материал линзы является достаточно кислородопроницаемым для ношения индивидом в течение по меньшей мере 12 часов, 18 часов, 24 часов, по меньшей мере 2 суток, по меньшей мере 3 суток, по меньшей мере 4 суток, по меньшей мере 5 суток, по меньшей мере 6 суток, по меньшей мере 7 суток, по меньшей мере 14 суток, по меньшей мере 30 суток или дольше.

[0814] Вариант осуществления 245. Мягкая контактная линза, пропитанная офтальмологической композицией, содержащей офтальмологическое средство и дейтерированную воду с pD , составляющим от около 4 до около 8, причем офтальмологическое средство не представляет собой антагонист мускарина и не продлевает время жизни синглетного кислорода.

[0815] Вариант осуществления 246. Мягкая контактная линза согласно варианту осуществления 245, причем офтальмологическое средство содержит афлиберцепт, ранибизумаб, пегаптаниб, циклопентолат, фенилэфрин, гоматропин, скополамин, циклопентолат/фенилэфрин, фенилэфрин/скополамин, тропикамид, кеторолак/фенилэфрин, гидроксиамфетамин/тропикамид, цистеамин, окриплазмин, митомицин, дапипразол, лидокаин, пропаракаин, тетракаин, беноксинат, азитромицин, бацитрацин, безифлоксацин, борную кислоту, хлорамфеникол, ципрофлоксацин, эритромицин, ганцикловир, гатифлоксацин, гентамицин, идоксуридин, левофлоксацин, моксифлоксацин, натамицин, норфлоксацин, офлоксацин, бацитрацин/полимиксин b, тобрамицин, полимиксин b/триметоприм, повидон-йод, трифлуридин, грамицидин/неомицин/полимиксин b, сульфацетамид натрия, сульфизоксазол, бацитрацин/неомицин/полимиксин b, окситетрациклин/полимиксин b, фенилэфрин/сульфацетамид натрия, видарабин, бромфенак, непафенак, кеторолак, циклоспорин, флубипрофен, супрофен, диклофенак, алкафтадин, азеластин, бепотастин, кромолин, эмедастин, эпинастин, кетотифен, левокабастин, лодоксамид, недокромил, нафазолин, нафазолин/фенирамин, нафазолин/сульфат цинка, олопатадин, оксиметазолин, пемиропласт, фенилэфрин, фенилэфрин/сульфат цинка, тетрагидрозолин, тетрагидрозолин/сульфат цинка, флуоресцеин, флуоресцеин/пропаракаин, беноксинат/флуоресцеин, индоцианин зеленый, трипановый синий, ацетилхолин, апраклонидин, бетаксолол, биматопрост, бримонидин, бринзоламид, бримонидин/бринзоламид, карбахол, картеолол, демекария бромид, дипивефрин, дорзоламид, дорзоламид/тимолол, эхотиофата йодид, эпинефрин, эпинефрин/пилокарпин,

латанопрост, левобунолол, левобетаксолол, метипранолол, физостигмин, пилокарпин, тафлупрост, тимолол, травопрост, унопростон, искусственную слезу, дексаметазон, дифлупреднат, флуоцинолон, флуорометолон, лотепреднол, медризон, преднизолон, римексолол, триамцинолон, флуорометолон/сульфацетамид натрия, дексаметазон/неомицин, дексаметазон/тобрамицин, дексаметазон/неомицин/полимиксин b, лотепреднол/тобрамицин, преднизолон/сульфацетамид натрия, бацитрацин/гидрокортизон/неомицин/полимиксин b, гидрокортизон/неомицин/полимиксин b, хлорамфеникол/гидрокортизон/полимиксин b, неомицин/полимиксин b/преднизолон, гентамицин/преднизолон, кеторолак/фенилэфрин, дифенгидрамин, дименгидринат, дицикломин, флавоксат, оксибутинин, тиотропий, гиосцин, скополамин (L-гиосцин), гидроксизин, ипратропий, пирензепин, солифенацин, дарифенацин, бензатропин, мебеверин, проциклидин, аклидиния бромид, тригексифенидил/бензгексол, толтеродин или любые их комбинации.

[0816] Вариант осуществления 247. Мягкая контактная линза согласно варианту осуществления 245 или 246, причем офтальмологическая композиция содержит по меньшей мере около 80%, около 85%, около 90%, около 95%, около 97%, около 98% или около 99% офтальмологического средства относительно исходной концентрации после длительного периода времени при условиях хранения.

[0817] Вариант осуществления 248. Мягкая контактная линза согласно любому из вариантов осуществления 245-247, причем офтальмологическая композиция имеет рD, составляющий одно из следующего: менее чем около 8, менее чем около 7,5, менее чем около 7, менее чем около 6,5, менее чем около 6, менее чем около 5,5, менее чем около 5, менее чем около 4,5 или менее чем около 4 после длительного периода времени при условиях хранения.

[0818] Вариант осуществления 249. Мягкая контактная линза согласно любому из вариантов осуществления 245-248, причем офтальмологическая композиция содержит менее чем около 1%, менее чем около 0,5%, менее чем около 0,4%, менее чем около 0,3%, менее чем около 0,2%, менее чем около 0,1%, менее чем около 0,01% или менее чем около 0,001% консерванта.

[0819] Вариант осуществления 250. Мягкая контактная линза согласно любому из вариантов осуществления 245-249, причем офтальмологическая композиция не содержит консервантов.

[0820] Вариант осуществления 251. Мягкая контактная линза согласно любому из вариантов осуществления 245-250, причем офтальмологическая композиция дополнительно имеет активность, составляющую одно из следующего: по меньшей мере

80%, по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99% после длительного периода времени при условиях хранения.

[0821] Вариант осуществления 252. Мягкая контактная линза согласно любому из вариантов осуществления 245-251, причем длительный период времени составляет около 1 недели, около 2 недель, около 3 недель, около 1 месяца, около 2 месяцев, около 3 месяцев, около 4 месяцев, около 5 месяцев, около 6 месяцев, около 8 месяцев, около 10 месяцев, около 12 месяцев, около 18 месяцев, около 24 месяцев, около 36 месяцев, около 4 лет или около 5 лет.

[0822] Вариант осуществления 253. Мягкая контактная линза согласно любому из вариантов осуществления 245-252, причем условия хранения предполагают температуру хранения от около 16°C до около 30°C или от около 20°C до около 25°C.

[0823] Вариант осуществления 254. Мягкая контактная линза согласно любому из вариантов осуществления 245-253, причем офтальмологическое средство присутствует в составе в концентрации, составляющей от около 0,001 мас.% до около 20 мас.%.

[0824] Вариант осуществления 255. Мягкая контактная линза согласно любому из вариантов осуществления 245-254, причем офтальмологическая композиция дополнительно содержит корректирующее осмолярность средство, консервант, буферное средство, корректирующее тоничность средство, корректирующее рD средство или их комбинацию.

[0825] Вариант осуществления 256. Мягкая контактная линза согласно варианту осуществления 255, причем корректирующее осмолярность средство представляет собой хлорид натрия.

[0826] Вариант осуществления 257. Мягкая контактная линза согласно варианту осуществления 255, причем буферное средство является выбранным из боратов, борат-полиольных комплексов, фосфатных буферных средств, цитратных буферных средств, ацетатных буферных средств, карбонатных буферных средств, органических буферных средств, буферных средств на основе аминокислот или их комбинаций.

[0827] Вариант осуществления 258. Мягкая контактная линза согласно варианту осуществления 255, причем корректирующее тоничность средство выбрано из хлорида натрия, нитрата натрия, сульфата натрия, бисульфата натрия, хлорида калия, хлорида кальция, хлорида магния, хлорида цинка, ацетата калия, ацетата натрия, бикарбоната натрия, карбоната натрия, тиосульфата натрия, сульфата магния, гидрофосфата натрия, дигидрофосфата натрия, дигидрофосфата калия, декстрозы, маннита, сорбита, декстрозы, сахарозы, мочевины, пропиленгликоля, глицерина или их комбинации.

[0828] Вариант осуществления 259. Мягкая контактная линза согласно любому из вариантов осуществления 245-258, причем офтальмологическая композиция имеет pD , составляющий одно из следующего: от около 4 до около 8, от около 4,5 до около 7,5, от около 5 до около 7,0 или от около 6 до около 7,0.

[0829] Вариант осуществления 260. Мягкая контактная линза согласно любому из вариантов осуществления 245-259, дополнительно содержащая фармацевтически приемлемый носитель.

[0830] Вариант осуществления 261. Мягкая контактная линза согласно любому из вариантов осуществления 245-260, причем фармацевтически приемлемый носитель дополнительно содержит по меньшей мере одно повышающее вязкость средство.

[0831] Вариант осуществления 262. Мягкая контактная линза согласно варианту осуществления 261, причем повышающее вязкость средство является выбранным из полимеров на основе целлюлозы, триблоксополимеров полиоксиэтилен-полиоксипропилен, полимеров на основе декстрана, поливинилового спирта, декстрина, поливинилпирролидона, полиалкиленгликолей, хитозана, коллагена, желатина, гиалуроновой кислоты или их комбинаций.

[0832] Вариант осуществления 263. Мягкая контактная линза согласно любому из вариантов осуществления 245-262, причем офтальмологическая композиция содержит менее чем 10% H_2O , менее чем 8% H_2O , менее чем 6% H_2O , менее чем 5% H_2O , менее чем 4% H_2O , менее чем 3% H_2O , менее чем 2% H_2O , менее чем 1% H_2O , менее чем 0,5% H_2O , менее чем 0,1% H_2O или 0% H_2O .

[0833] Вариант осуществления 264. Мягкая контактная линза согласно любому из вариантов осуществления 245-263, причем офтальмологическое средство гасит частицы фотогенерируемого синглетного кислорода в композиции.

[0834] Вариант осуществления 265. Мягкая контактная линза согласно любому из вариантов осуществления 245-264, причем офтальмологическая композиция не является насыщенной кислородом.

[0835] Вариант осуществления 266. Мягкая контактная линза согласно любому из вариантов осуществления 245-264, причем офтальмологическая композиция не содержит фотосенсибилизатора.

[0836] Вариант осуществления 267. Способ лечения офтальмологического нарушения или состояния у индивидуума, нуждающегося в этом, включающий введение в глаз индивидуума эффективного количества офтальмологической композиции с помощью мягкой контактной линзы согласно вариантам осуществления 156-199, насыщенной

лекарственным средством контактной линзы согласно вариантам осуществления 200-244 или мягкой контактной линзы согласно вариантам осуществления 245-266.

[0837] Вариант осуществления 268. Способ согласно варианту осуществления 267, причем офтальмологическое нарушение или состояние представляет собой предмиопию, миопию или развитие миопии.

[0838] Вариант осуществления 269. Способ согласно варианту осуществления 267, причем лечение предусматривает задержку или замедление развития миопии.

[0839] Вариант осуществления 270. Способ согласно варианту осуществления 267, причем лечение предусматривает предупреждение развития миопии.

[0840] Вариант осуществления 271. Способ согласно любому из вариантов осуществления 267-270, причем индивидуум представляет собой человека возрастом 18 лет или младше.

[0841] Вариант осуществления 272. Способ согласно любому из вариантов осуществления 267-270, причем индивидуум представляет собой человека возрастом 4 года или старше, возрастом 6 лет или старше, возрастом 10 лет или старше, возрастом 12 лет или старше, возрастом 15 лет или старше или возрастом 18 лет или старше.

[0842] Несмотря на то что в данном документе были показаны и описаны предпочтительные варианты осуществления настоящего раскрытия, такие варианты осуществления представлены только в качестве примера. При практическом осуществлении настоящего раскрытия, необязательно, используются различные альтернативы для вариантов осуществления, описанных в данном документе. Предполагается, что следующими пунктами формулы изобретения определяется объем настоящего раскрытия, и что ими охватываются способы и структуры в пределах объема этих пунктов формулы, а также их эквиваленты.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Офтальмологический продукт, содержащий:

- а) дозирующее жидкость устройство, содержащее емкость и дозирующий наконечник, установленный на емкости; и
- б) офтальмологическую композицию, содержащую от около 0,001 мас.% до около 0,05 мас.% антагониста мускарина и дейтерированную воду с рD, составляющим от около 4,2 до около 7,9, в емкости;

причем офтальмологическая композиция является дозируемой из дозирующего наконечника в глаз индивидуума, нуждающегося в этом, и при этом дозируемая офтальмологическая композиция по существу не содержит консервантов.

2. Офтальмологический продукт по п. 1, причем антагонист мускарина содержит атропин, атропина сульфат, норатропин, атропин-N-оксид, тропин, троповую кислоту, гиосцин, скополамин, тропикамид, циклопентолат, пирензепин, гоматропин или их комбинацию.

3. Офтальмологический продукт по п. 2, причем антагонист мускарина представляет собой атропин или атропина сульфат.

4. Офтальмологический продукт по п. 1, причем офтальмологическая композиция имеет рD, составляющий одно из следующего: менее чем около 7,3, менее чем около 7,2, менее чем около 7,1, менее чем около 7, менее чем около 6,8, менее чем около 6,5, менее чем около 6,4, менее чем около 6,3, менее чем около 6,2, менее чем около 6,1, менее чем около 6, менее чем около 5,9, менее чем около 5,8, менее чем около 5,2 или менее чем около 4,8 после длительного периода времени при условиях хранения.

5. Офтальмологический продукт по п. 1, причем офтальмологическая композиция содержит менее чем около 1%, менее чем около 0,5%, менее чем около 0,4%, менее чем около 0,3%, менее чем около 0,2%, менее чем около 0,1%, менее чем около 0,01% или менее чем около 0,001% консерванта.

6. Офтальмологический продукт по п. 1, причем офтальмологическая композиция не содержит консервантов.

7. Офтальмологический продукт по п. 1, причем дозирующее жидкость устройство содержит внутренний фильтр или мембрану.

8. Офтальмологический продукт по п. 7, причем внутренний фильтр или мембрана расположены в дозирующем жидкость устройстве в положении, допускающем удаление консерванта из офтальмологической композиции перед дозированием офтальмологической композиции в глаз индивидуума.

9. Офтальмологический продукт по п. 7, причем внутренний фильтр или мембрана расположены в дозирующем жидкость устройстве в положении, допускающем удаление микроорганизма и/или эндотоксина из офтальмологической композиции перед дозированием офтальмологической композиции в глаз индивидуума.

10. Офтальмологический продукт по п. 7, причем внутренний фильтр или мембрана содержат ацетат целлюлозы, нитрат целлюлозы, нейлон, полиэфирсульфон (PES), полипропилен (PP), поливинилдифторид (PVDF), силоксан, поликарбонат или их комбинацию.

11. Офтальмологический продукт по п. 1, причем дозируемая офтальмологическая композиция содержит менее чем около 1%, менее чем около 0,5%, менее чем около 0,4%, менее чем около 0,3%, менее чем около 0,2%, менее чем около 0,1%, менее чем около 0,01%, менее чем около 0,001% или менее чем около 0,0001% консерванта.

12. Офтальмологический продукт по п. 1, причем дозируемая офтальмологическая композиция не содержит консервантов.

13. Офтальмологический продукт по п. 1, причем емкость по меньшей мере частично поддается эластичной деформации для того, чтобы дозировать офтальмологическую композицию посредством нажатия на емкость.

14. Офтальмологический продукт по п. 1, причем дозирующее жидкость устройство содержит распылитель, насос или аэрозольный генератор.

15. Офтальмологический продукт по п. 1, причем емкость содержит полимерный материал.

16. Офтальмологический продукт по п. 15, причем полимерный материал содержит:
пластмассы на основе поливинилхлорида (PVC);
пластмассы, отличные от PVC;
полиэтилен высокой плотности (HDPE), полиэтилен низкой плотности (LDPE),
полиэтилентерефталат (PET), поливинилхлорид (PVC), полипропилен (PP), полистирол (PS), обработанный фтором HDPE, полимер из вторичных материалов (PCR), K-resin (SBC),
или биопластик, или

полиэтилен низкой плотности (LDPE).

17. Офтальмологический продукт по п. 1, причем емкость содержит стекло.

18. Офтальмологический продукт по п. 1, причем офтальмологическая композиция содержит одно из следующего: по меньшей мере около 80%, по меньшей мере около 85%, по меньшей мере около 90%, по меньшей мере около 93%, по меньшей мере около 95%, по меньшей мере около 97%, по меньшей мере около 98% или по меньшей мере около 99%

антагониста мускарина относительно исходной концентрации после длительного периода времени при условиях хранения.

19. Офтальмологический продукт по п. 1, причем офтальмологическая композиция дополнительно имеет активность, составляющую одно из следующего: по меньшей мере 80%, по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98% или по меньшей мере 99% после длительного периода времени при условиях хранения.

20. Офтальмологический продукт по любому из пп. 1-19, причем длительный период времени составляет около 1 недели, около 2 недель, около 3 недель, около 1 месяца, около 2 месяцев, около 3 месяцев, около 4 месяцев, около 5 месяцев, около 6 месяцев, около 8 месяцев, около 10 месяцев, около 12 месяцев, около 18 месяцев, около 24 месяцев, около 36 месяцев, около 4 лет или около 5 лет.

21. Офтальмологический продукт по любому из пп. 1-20, причем условия хранения предполагают температуру хранения от около 2°C до около 10°C или от около 16°C до около 26°C.

22. Офтальмологический продукт по п. 1, причем антагонист мускарина присутствует в композиции в концентрации, составляющей одно из следующего: от около 0,001 мас.% до около 0,04 мас.%, от около 0,001 мас.% до около 0,03 мас.%, от около 0,001 мас.% до около 0,025 мас.%, от около 0,001 мас.% до около 0,02 мас.%, от около 0,001 мас.% до около 0,01 мас.%, от около 0,001 мас.% до около 0,008 мас.% или от около 0,001 мас.% до около 0,005 мас.%.

23. Офтальмологический продукт по п. 1, причем офтальмологическая композиция дополнительно содержит корректирующее осмолярность средство, необязательно, хлорид натрия.

24. Офтальмологический продукт по п. 1, причем офтальмологическая композиция дополнительно содержит буферное средство, необязательно выбранное из боратов, борат-полиольных комплексов, фосфатных буферных средств, цитратных буферных средств, ацетатных буферных средств, карбонатных буферных средств, органических буферных средств, буферных средств на основе аминокислот или их комбинаций.

25. Офтальмологический продукт по п. 1, причем офтальмологическая композиция имеет менее чем около 60 колониеобразующих единиц (КОЕ), менее чем около 50 колониеобразующих единиц, менее чем около 40 колониеобразующих единиц или менее чем около 30 колониеобразующих единиц микробных агентов на грамм состава.

26. Офтальмологический продукт по п. 1, причем офтальмологическая композиция: по существу не содержит микроорганизмов;

по существу не содержит эндотоксинов;
 по существу, не содержит прокаина и бенактизина или их фармацевтически приемлемых солей; или
 обладает комбинацией этих свойств.

27. Офтальмологический продукт по п. 1, причем офтальмологическая композиция характеризуется колебанием концентрации антагониста мускарина от дозы к дозе, составляющим одно из следующего: менее чем 50%, менее чем 40%, менее чем 30%, менее чем 20%, менее чем 10% или менее чем 5%.

28. Офтальмологический продукт по п. 27, причем колебание концентрации антагониста мускарина от дозы к дозе основывается на одном из следующего: 10 последовательных доз, 8 последовательных доз, 5 последовательных доз, 3 последовательных дозы или 2 последовательных дозы.

29. Офтальмологический продукт по п. 1, причем офтальмологическая композиция дополнительно содержит корректирующее рD средство, необязательно, DCl, NaOD, CD₃COOD или C₆D₈O₇.

30. Офтальмологический продукт по п. 1, причем офтальмологическая композиция содержит менее чем 5% H₂O, менее чем 4% H₂O, менее чем 3% H₂O, менее чем 2% H₂O, менее чем 1% H₂O, менее чем 0,5% H₂O, менее чем 0,1% H₂O или 0% H₂O.

31. Офтальмологический продукт по п. 1, причем офтальмологическая композиция составлена в виде офтальмологического раствора для лечения предмиопии, миопии или развития миопии.

32. Офтальмологический продукт по п. 1, причем дозирующее жидкость устройство представляет собой устройство, содержащее несколько доз и не содержащее консервантов.

33. Офтальмологический продукт по п. 1, причем дозирующее жидкость устройство обеспечивает возможность дозирования не содержащей консервантов офтальмологической композиции.

34. Офтальмологический продукт, содержащий:

- a) мультидозовое, не содержащее консервантов, дозирующее жидкость устройство, содержащее емкость и дозирующий наконечник, установленный на емкости; и
- b) офтальмологическую композицию, содержащую от около 0,001 мас.% до около 0,05 мас.% антагониста мускарина и дейтерированную воду с рD, составляющим от около 4,2 до около 7,9, в емкости;

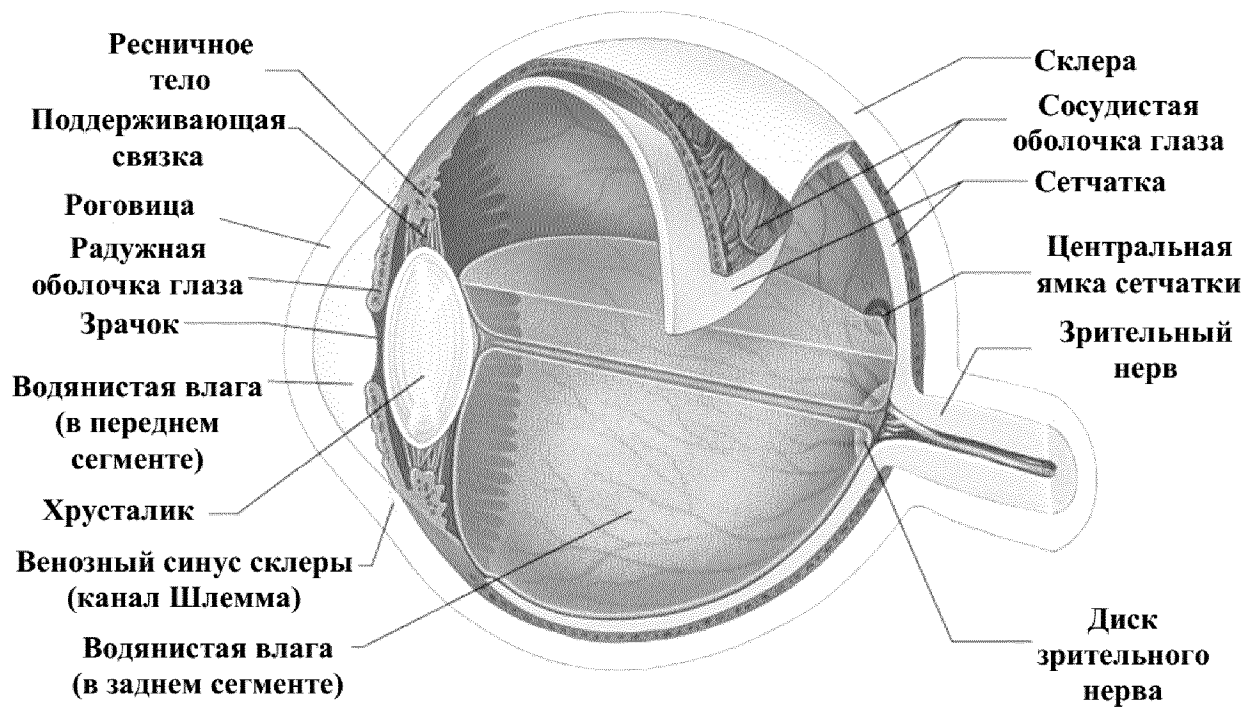
причем офтальмологическая композиция является дозируемой из дозирующего наконечника в глаз индивидуума, нуждающегося в этом, и при этом офтальмологическая композиция по существу не содержит консервантов.

35. Способ доставки офтальмологической композиции в глаз индивидуума, нуждающегося в этом, включающий:

- c) генерирование по меньшей мере одной капли, содержащей офтальмологическую композицию, которая содержит от около 0,001 мас.% до около 0,05 мас.% антагониста мускарина и дейтерированную воду с рD, составляющим от около 4,2 до около 7,9, с помощью дозирующего жидкость устройства, содержащего емкость и дозирующий наконечник, установленный на емкости; и
- d) доставку по меньшей мере одной капли, содержащей указанную офтальмологическую композицию, в глаз индивидуума;

причем офтальмологическая композиция, дозируемая на стадии b), по существу не содержит консервантов.

36. Способ по п. 35, причем индивидуум имеет предмиопию или миопию.

**Фиг. 1**