

TRADUZIONE DEL TESTO DEL BREVETTO EUROPEO N. 3 160 471

"Composizioni oftalmiche comprendenti un antagonista muscarinico e acqua deuterata"

Sydnexis, Inc.,

con sede Del Mar, CA (Stati Uniti)

\* \* \* \* \*

#### DESCRIZIONE

#### RIFERIMENTO INCROCIATO

Questa domanda rivendica il beneficio delle domande provvisorie statunitensi n. 62/016,502, depositata il 24 giugno 2014; 62/096,433, depositata il 23 dicembre 2014; e 62/151,926, depositata il 23 aprile 2015; ed è una continuazione in parte della domanda statunitense n. 14/726,139, depositata il 29 maggio 2015.

#### CONTESTO DELLA DIVULGAZIONE

Le formulazioni farmaceutiche hanno una data di scadenza che si basa sulla degradazione del principio attivo.

#### SOMMARIO DELLA DIVULGAZIONE

Qui sono fornite composizioni oftalmiche. In alcune forme di realizzazione, qui è divulgata una composizione oftalmica, comprendente da circa lo 0,001% in peso a circa lo 0,05% in peso di un antagonista muscarinico e acqua deuterata, a un pD compreso tra circa 4,2 e circa 7,9.

In alcune forme di realizzazione, l'antagonista muscarinico comprende atropina, atropina solfato, noratropina, atropina-N-ossido, tropina, acido tropico, ioscina, scopolomina, tropicamide,

Marco Giovanni Mari  
USBM-CPI-090

ciclopentolato, pirenzapina, omatropina o una loro combinazione. In alcune forme di realizzazione, l'antagonista muscarinico è atropina. In alcune forme di realizzazione, l'antagonista muscarinico è atropina solfato.

In alcune forme di realizzazione, la composizione oftalmica ha un pD di uno tra: inferiore a circa 7,3, inferiore a circa 7,2, inferiore a circa 7,1, inferiore a circa 7, inferiore a circa 6,8, inferiore a circa 6,5, inferiore a circa 6,4, inferiore a circa 6,3, inferiore a circa 6,2, inferiore a circa 6,1, inferiore a circa 6, inferiore a circa 5,9, inferiore a circa 5,8, inferiore a circa 5,2, o inferiore a circa 4,8 dopo un periodo di tempo prolungato in condizione di conservazione.

In alcune forme di realizzazione, la composizione oftalmica comprende uno tra: almeno circa l'80%, almeno circa l'85%, almeno circa il 90%, almeno circa il 93%, almeno circa il 95%, almeno circa il 97%, almeno circa il 98% o almeno circa il 99% dell'antagonista muscarinico in base a una concentrazione iniziale dopo un periodo di tempo prolungato in condizione di conservazione. Come descritto in questa divulgazione, la percentuale di agente oftalmico nella composizione dopo la conservazione si basa sulla quantità di agente oftalmico che è inizialmente presente nella composizione (vale a dire prima della condizione di conservazione).

In alcune forme di realizzazione, la composizione oftalmica ha, inoltre, una potenza di uno tra: almeno l'80%, almeno l'85%, almeno l'90%, almeno il 93%, almeno il 95%, almeno il 97%, almeno il 98% o

Marco Giovanni Mari  
USBM-CPI-090

almeno il 99% dopo un periodo di tempo prolungato in condizione di conservazione. Come descritto in questa divulgazione, la potenza dell'agente oftalmico nella composizione dopo la conservazione si basa sulla potenza di agente oftalmico che è inizialmente presente nella composizione (vale a dire prima della condizione di conservazione).

In alcune forme di realizzazione, il periodo di tempo prolungato è uno tra: circa 1 settimana, circa 2 settimane, circa 3 settimane, circa 1 mese, circa 2 mesi, circa 3 mesi, circa 4 mesi, circa 5 mesi, circa 6 mesi, circa 8 mesi, circa 10 mesi, circa 12 mesi, circa 18 mesi, circa 24 mesi, circa 36 mesi, circa 4 anni o circa 5 anni.

In alcune forme di realizzazione, la condizione di conservazione ha una temperatura di conservazione da circa 2 °C a circa 10 °C o da circa 16 °C a circa 26 °C. In alcune forme di realizzazione, la condizione di conservazione ha una temperatura di conservazione di circa 25 °C. In alcune forme di realizzazione, la condizione di conservazione ha una temperatura di conservazione di circa 40 °C. In alcune forme di realizzazione, la condizione di conservazione ha una temperatura di conservazione di circa 60 °C.

In alcune forme di realizzazione, la condizione di conservazione ha un'umidità relativa di circa il 60%. In alcune forme di realizzazione, la condizione di conservazione ha un'umidità relativa di circa il 75%.

In alcune forme di realizzazione, l'antagonista muscarinico è presente nella composizione a una concentrazione di uno tra: da circa

lo 0,001% in peso a circa lo 0,04% in peso, da circa lo 0,001% in peso a circa lo 0,03% in peso, da circa lo 0,001% in peso a circa lo 0,025% in peso, da circa lo 0,001% in peso a circa lo 0,02% in peso, da circa lo 0,001% in peso a circa lo 0,01% in peso, da circa lo 0,001% in peso a circa lo 0,008% in peso, o da circa lo 0,001% in peso a circa lo 0,005% in peso.

In alcune forme di realizzazione, la composizione comprende meno del 20% di degradante principale in base alla concentrazione dell'agente oftalmico dopo un periodo di tempo prolungato in condizione di conservazione. In alcune forme di realizzazione, la composizione comprende meno del 15% di degradante principale in base alla concentrazione dell'agente oftalmico dopo un periodo di tempo prolungato in condizione di conservazione.

In alcune forme di realizzazione, la composizione comprende meno del 10% di degradante principale in base alla concentrazione dell'agente oftalmico dopo un periodo di tempo prolungato in condizione di conservazione. In alcune forme di realizzazione, la composizione comprende meno del 5% di degradante principale in base alla concentrazione dell'agente oftalmico dopo un periodo di tempo prolungato in condizione di conservazione. In alcune forme di realizzazione, la composizione comprende meno del 2,5% di degradante principale in base alla concentrazione dell'agente oftalmico dopo un periodo di tempo prolungato in condizione di conservazione. In alcune forme di realizzazione, la composizione comprende meno del 2,0% di degradante principale in base alla concentrazione dell'agente

Marco Giovanni Mari  
USBM-CPI-090

oftalmico dopo un periodo di tempo prolungato in condizione di conservazione. In alcune forme di realizzazione, la composizione comprende meno dell'1,5% di degradante principale in base alla concentrazione dell'agente oftalmico dopo un periodo di tempo prolungato in condizione di conservazione. In alcune forme di realizzazione, la composizione comprende meno dell'1,0% di degradante principale in base alla concentrazione dell'agente oftalmico dopo un periodo di tempo prolungato in condizione di conservazione. In alcune forme di realizzazione, la composizione comprende meno dello 0,5% di degradante principale in base alla concentrazione dell'agente oftalmico dopo un periodo di tempo prolungato in condizione di conservazione. In alcune forme di realizzazione, la composizione comprende meno dello 0,4% di degradante principale in base alla concentrazione dell'agente oftalmico dopo un periodo di tempo prolungato in condizione di conservazione. In alcune forme di realizzazione, la composizione comprende meno dello 0,3% di degradante principale in base alla concentrazione dell'agente oftalmico dopo un periodo di tempo prolungato in condizione di conservazione. In alcune forme di realizzazione, la composizione comprende meno dello 0,2% di degradante principale in base alla concentrazione dell'agente oftalmico dopo un periodo di tempo prolungato in condizione di conservazione. In alcune forme di realizzazione, la composizione comprende meno dello 0,1% di degradante principale in base alla concentrazione dell'agente oftalmico dopo un periodo di tempo prolungato in condizione di

conservazione. In alcune forme di realizzazione, il degradante principale è acido tropico. Come descritto in questa divulgazione, la percentuale di degradante primario nella composizione dopo la conservazione si basa sulla quantità di agente oftalmico che è inizialmente presente nella composizione (vale a dire prima della condizione di conservazione).

In alcune forme di realizzazione, la composizione è in una forma di soluzione acquosa.

In alcune forme di realizzazione, la composizione comprende, inoltre, un agente regolatore di osmolarità. In alcune forme di realizzazione, l'agente regolatore di osmolarità è cloruro di sodio.

In alcune forme di realizzazione, la composizione oftalmica comprende, inoltre, un conservante. In alcune forme di realizzazione, il conservante è selezionato tra cloruro di benzalconio, cetrimonio, perborato di sodio, complesso di ossicloro stabilizzato, SofZia, poliquaternio-1, clorobutanolo, disodio edetato, poliesametilene biguanide, o loro combinazioni.

In alcune forme di realizzazione, la composizione oftalmica comprende, inoltre, un agente tampone. In alcune forme di realizzazione, l'agente tampone è selezionato tra borati, complessi borato-poliolo, agenti tampone fosfato, agenti tampone citrato, agenti tampone acetato, agenti tampone carbonato, agenti tampone organici, agenti tampone amminoacidici, o loro combinazioni.

In alcune forme di realizzazione, la composizione oftalmica comprende, inoltre, un agente regolatore di tonicità. In alcune forme

di realizzazione, l'agente regolatore di tonicità è selezionato tra cloruro di sodio, nitrato di sodio, solfato di sodio, bisolfato di sodio, cloruro di potassio, cloruro di calcio, cloruro di magnesio, cloruro di zinco, acetato di potassio, acetato di sodio, bicarbonato di sodio, carbonato di sodio, tiosolfato di sodio, solfato di magnesio, idrogenofosfato di disodio, diidrogenofosfato di sodio, diidrogenofosfato di potassio, destrosio, mannitolo, sorbitolo, destrosio, saccarosio, urea, propilenglicole, glicerina, o una loro combinazione.

In alcune forme di realizzazione, la composizione è conservata in un contenitore di plastica. In alcune forme di realizzazione, il materiale del contenitore di plastica comprende polietilene a bassa densità (LDPE).

In alcune forme di realizzazione, la composizione oftalmica è essenzialmente priva di procaina e benactizina, o loro sali farmaceuticamente accettabili.

In alcune forme di realizzazione, la composizione ha una variazione della concentrazione dell'agente oftalmico da dose a dose inferiore al 50%. In alcune forme di realizzazione, la composizione ha una variazione della concentrazione dell'agente oftalmico da dose a dose inferiore al 40%. In alcune forme di realizzazione, la composizione ha una variazione della concentrazione dell'agente oftalmico da dose a dose inferiore al 30%. In alcune forme di realizzazione, la composizione ha una variazione della concentrazione dell'agente oftalmico da dose a dose inferiore al 20%. In alcune

Marco Giovanni Mari  
USBM-CPI-090

forme di realizzazione, la composizione ha una variazione della concentrazione dell'agente oftalmico da dose a dose inferiore al 10%. In alcune forme di realizzazione, la composizione ha una variazione della concentrazione dell'agente oftalmico da dose a dose inferiore al 5%. In alcune forme di realizzazione, la variazione della concentrazione dell'agente oftalmico da dose a dose si basa su 10 dosi consecutive. In alcune forme di realizzazione, la variazione della concentrazione dell'agente oftalmico da dose a dose si basa su 8 dosi consecutive. In alcune forme di realizzazione, la variazione della concentrazione dell'agente oftalmico da dose a dose si basa su 5 dosi consecutive. In alcune forme di realizzazione, la variazione della concentrazione dell'agente oftalmico da dose a dose si basa su 3 dosi consecutive. In alcune forme di realizzazione, la variazione della concentrazione dell'agente oftalmico da dose a dose si basa su 2 dosi consecutive.

In alcune forme di realizzazione, la composizione comprende, inoltre, un agente regolatore di pH. In alcune forme di realizzazione, l'agente regolatore di pH comprende DCl, NaOH,  $CD_3COOD$  o  $C_6D_8O_7$ .

In alcune forme di realizzazione, la composizione comprende, inoltre, un carrier farmaceuticamente accettabile. In alcune forme di realizzazione, il carrier accettabile a livello oftalmico comprende, inoltre, almeno un agente che aumenta la viscosità. In alcune forme di realizzazione, l'agente che aumenta la viscosità è selezionato tra polimeri a base di cellulosa, copolimeri triblocco di

poliossietilene-poliossipropilene, polimeri a base di destrano, alcol polivinilico, destrina, polivinilpirrolidone, polialchilenglicoli, chitosano, collagene, gelatina, acido ialuronico o loro combinazioni.

In alcune forme di realizzazione, la composizione oftalmica comprende uno tra: meno del 60% di H<sub>2</sub>O, meno del 55% di H<sub>2</sub>O, meno del 50% di H<sub>2</sub>O, meno del 45% di H<sub>2</sub>O, meno del 40% di H<sub>2</sub>O, meno del 35% di H<sub>2</sub>O, meno del 30% di H<sub>2</sub>O, meno del 25% di H<sub>2</sub>O, meno del 20% di H<sub>2</sub>O, meno del 15% di H<sub>2</sub>O o meno del 10% di H<sub>2</sub>O.

In alcune forme di realizzazione, la composizione oftalmica comprende uno tra: meno del 5% di H<sub>2</sub>O, meno del 4% di H<sub>2</sub>O, meno del 3% di H<sub>2</sub>O, meno del 2% di H<sub>2</sub>O, meno dell'1% di H<sub>2</sub>O, meno dello 0,5% di H<sub>2</sub>O, meno dello 0,1% di H<sub>2</sub>O o lo 0% di H<sub>2</sub>O.

In alcune forme di realizzazione, la composizione oftalmica è conservata al di sotto della temperatura ambiente prima del primo uso. In alcune forme di realizzazione, la composizione oftalmica è conservata tra circa 2 °C e circa 10 °C prima del primo uso. In alcune forme di realizzazione, la composizione oftalmica è conservata tra circa 4 °C e circa 8 °C prima del primo uso.

In alcune forme di realizzazione, la composizione oftalmica è conservata a temperatura ambiente dopo il primo uso. In alcune forme di realizzazione, la composizione oftalmica è conservata tra circa 16 °C e circa 26 °C dopo il primo uso.

In alcune forme di realizzazione, la composizione oftalmica non è formulata come formulazione iniettabile.

In alcune forme di realizzazione, la composizione oftalmica è

formulata come soluzione oftalmica per il trattamento di un disturbo oftalmico. In alcune forme di realizzazione, il disturbo oftalmico o la condizione oftalmica è pre-miopia, miopia o progressione della miopia. In alcune forme di realizzazione, la composizione oftalmica è formulata come soluzione oftalmica per il trattamento di pre-miopia, miopia o progressione della miopia.

In alcune forme di realizzazione, la composizione oftalmica è una soluzione.

In alcune forme di realizzazione, qui è divulgato è un metodo per arrestare lo sviluppo di miopia che comprende somministrare a un occhio di un individuo che ne ha bisogno una quantità efficace di una composizione oftalmica descritta qui. qui è anche descritto un metodo per impedire lo sviluppo di miopia che comprende somministrare a un occhio di un individuo che ne ha bisogno una quantità efficace di una composizione oftalmica descritta qui. In alcune forme di realizzazione, qui è descritto è un metodo per arrestare o impedire lo sviluppo di miopia, comprendente somministrare a un occhio di un individuo che ne ha bisogno una quantità efficace di una composizione oftalmica comprendente da circa lo 0,001% in peso a circa lo 0,05% in peso di un antagonista muscarinico e acqua deuterata, a un pD compreso tra circa 4,2 e circa 7,9. In alcune forme di realizzazione, la composizione oftalmica è somministrata a intervalli di tempo predeterminati per un periodo di tempo prolungato. In alcune forme di realizzazione, la composizione oftalmica è somministrata una volta al giorno. In alcune forme di realizzazione, la composizione oftalmica è

Marco Giovanni Mari  
USBM-CPI-090

somministrata a giorni alterni. In alcune forme di realizzazione, la composizione oftalmica è somministrata nell'arco di 1 settimana, 2 settimane, 1 mese, 2 mesi, 3 mesi, 6 mesi, 1 anno, 2 anni, 3 anni, 4 anni, 5 anni, 6 anni, 7 anni, 8 anni, 9 anni, 10 anni, 11 anni o 12-15 anni. In alcune forme di realizzazione, la composizione oftalmica è conservata al di sotto della temperatura ambiente prima del primo uso. In alcune forme di realizzazione, la composizione oftalmica è conservata tra circa 2 °C e circa 10 °C prima del primo uso. In alcune forme di realizzazione, la composizione oftalmica è conservata tra circa 4 °C e circa 8 °C prima del primo uso. In alcune forme di realizzazione, la composizione oftalmica è conservata a temperatura ambiente dopo il primo uso. In alcune forme di realizzazione, la composizione oftalmica è conservata tra circa 16 °C e circa 26 °C dopo il primo uso.

In alcune forme di realizzazione, qui è divulgata una soluzione oftalmica che comprende da circa lo 0,001% in peso a circa lo 0,05% in peso di un antagonista muscarinico e acqua deuterata, a un pD compreso tra circa 4,2 e circa 7,9. In alcune forme di realizzazione, la soluzione oftalmica ha un pD di uno tra: inferiore a circa 7,3, inferiore a circa 7,2, inferiore a circa 7,1, inferiore a circa 7, inferiore a circa 6,8, inferiore a circa 6,5, inferiore a circa 6,4, inferiore a circa 6,3, inferiore a circa 6,2, inferiore a circa 6,1, inferiore a circa 6, inferiore a circa 5,9, inferiore a circa 5,8, inferiore a circa 5,2, o inferiore a circa 4,8 dopo un periodo di tempo prolungato in condizione di conservazione. In alcune forme di

Marco Giovanni Mari  
USBM-CPI-090

realizzazione, l'antagonista muscarinico comprende atropina, atropina solfato, noratropina, atropina-N-ossido, tropina, acido tropico, ioscina, scopolomina, tropicamide, ciclopentolato, pirenzapina, omatropina o una loro combinazione. In alcune forme di realizzazione, la soluzione oftalmica comprende uno tra: meno del 5% di H<sub>2</sub>O, meno del 4% di H<sub>2</sub>O, meno del 3% di H<sub>2</sub>O, meno del 2% di H<sub>2</sub>O, meno dell'1% di H<sub>2</sub>O, meno dello 0,5% di H<sub>2</sub>O, meno dello 0,1% di H<sub>2</sub>O o lo 0% di H<sub>2</sub>O. In alcune forme di realizzazione, la composizione oftalmica comprende uno tra: almeno circa l'80%, almeno circa l'85%, almeno circa il 90%, almeno circa il 93%, almeno circa il 95%, almeno circa il 97%, almeno circa il 98%, o almeno circa il 99% dell'antagonista muscarinico in base a una concentrazione iniziale dopo un periodo di tempo prolungato in condizione di conservazione. In alcune forme di realizzazione, la composizione oftalmica ha, inoltre, una potenza di uno tra: almeno l'80%, almeno l'85%, almeno l'90%, almeno il 93%, almeno il 95%, almeno il 97%, almeno il 98%, o almeno il 99% dopo un periodo di tempo prolungato in condizione di conservazione. In alcune forme di realizzazione, il periodo di tempo prolungato è uno tra: circa 1 settimana, circa 2 settimane, circa 3 settimane, circa 1 mese, circa 2 mesi, circa 3 mesi, circa 4 mesi, circa 5 mesi, circa 6 mesi, circa 8 mesi, circa 10 mesi, circa 12 mesi, circa 18 mesi, circa 24 mesi, circa 36 mesi, circa 4 anni o circa 5 anni. In alcune forme di realizzazione, l'antagonista muscarinico è presente nella composizione a una concentrazione di uno tra: da circa lo 0,001% in peso a circa lo 0,04% in peso, da circa lo 0,001% in peso a circa lo

0,03% in peso, da circa lo 0,001% in peso a circa lo 0,025% in peso, da circa lo 0,001% in peso a circa lo 0,02% in peso, da circa lo 0,001% in peso a circa lo 0,01% in peso, da circa lo 0,001% in peso a circa lo 0,008% in peso, o da circa lo 0,001% in peso a circa lo 0,005% in peso. In alcune forme di realizzazione, la condizione di conservazione ha una temperatura di conservazione da circa 2 °C a circa 10 °C o da circa 16 °C a circa 26 °C. In alcune forme di realizzazione, la composizione oftalmica ha una variazione della concentrazione di antagonista muscarinico da dose a dose di uno tra: inferiore al 50%, inferiore al 40%, inferiore al 30%, inferiore al 20%, inferiore al 10% o inferiore al 5%. In alcune forme di realizzazione, la variazione della concentrazione di antagonista muscarinico da dose a dose si basa su uno tra: 10 dosi consecutive, 8 dosi consecutive, 5 dosi consecutive, 3 dosi consecutive o 2 dosi consecutive.

In alcune forme di realizzazione, qui è divulgata una composizione oftalmica, comprendente da circa lo 0,001% in peso a circa lo 0,05% in peso di un antagonista muscarinico e acqua, a un pH compreso tra circa 3,8 e circa 7,5.

In alcune forme di realizzazione, l'antagonista muscarinico comprende atropina, atropina solfato, noratropina, atropina-N-ossido, tropina, acido tropico, ioscina, scopolomina, tropicamide, ciclopentolato, pirenzapina, omatropina o una loro combinazione. In alcune forme di realizzazione, l'antagonista muscarinico è atropina o atropina solfato.

In alcune forme di realizzazione, la composizione oftalmica comprende uno tra: almeno circa l'80%, almeno circa l'85%, almeno circa il 90%, almeno circa il 93%, almeno circa il 95%, almeno circa il 97%, almeno circa il 98% o almeno circa il 99% dell'antagonista muscarinico in base a una concentrazione iniziale dopo un periodo di tempo prolungato in condizione di conservazione.

In alcune forme di realizzazione, la composizione oftalmica ha un pH di uno tra: inferiore a circa 7,3, inferiore a circa 7,2, inferiore a circa 7,1, inferiore a circa 7, inferiore a circa 6,8, inferiore a circa 6,5, inferiore a circa 6,4, inferiore a circa 6,3, inferiore a circa 6,2, inferiore a circa 6,1, inferiore a circa 6, inferiore a circa 5,9, inferiore a circa 5,8, inferiore a circa 5,2, inferiore a circa 4,8 o inferiore a circa 4,2 dopo un periodo di tempo prolungato in condizione di conservazione.

In alcune forme di realizzazione, la composizione oftalmica ha, inoltre, una potenza di uno tra: almeno l'80%, almeno l'85%, almeno l'90%, almeno il 93%, almeno il 95%, almeno il 97%, almeno il 98%, o almeno il 99% dopo un periodo di tempo prolungato in condizione di conservazione.

In alcune forme di realizzazione, il periodo di tempo prolungato è uno tra: circa 1 settimana, circa 2 settimane, circa 3 settimane, circa 1 mese, circa 2 mesi, circa 3 mesi, circa 4 mesi, circa 5 mesi, circa 6 mesi, circa 8 mesi, circa 10 mesi, circa 12 mesi, circa 18 mesi, circa 24 mesi, circa 36 mesi, circa 4 anni o circa 5 anni.

In alcune forme di realizzazione, la condizione di conservazione

Marco Giovanni Mari  
USBM-CPI-090

ha una temperatura di conservazione di uno tra: circa 25 °C, circa 40 °C o circa 60 °C. In alcune forme di realizzazione, la condizione di conservazione ha una temperatura di conservazione da circa 2 °C a circa 10 °C o da circa 16 °C a circa 26 °C.

In alcune forme di realizzazione, la condizione di conservazione ha un'umidità relativa di circa il 60% o circa il 75%.

In alcune forme di realizzazione, l'antagonista muscarinico è presente nella composizione a una concentrazione di uno tra: da circa lo 0,001% in peso a circa lo 0,04% in peso, da circa lo 0,001% in peso a circa lo 0,03% in peso, da circa lo 0,001% in peso a circa lo 0,025% in peso, da circa lo 0,001% in peso a circa lo 0,02% in peso, da circa lo 0,001% in peso a circa lo 0,01% in peso, da circa lo 0,001% in peso a circa lo 0,008% in peso, o da circa lo 0,001% in peso a circa lo 0,005% in peso.

In alcune forme di realizzazione, la composizione oftalmica comprende, inoltre, un agente regolatore di osmolarità. In alcune forme di realizzazione, l'agente regolatore di osmolarità è cloruro di sodio.

In alcune forme di realizzazione, la composizione oftalmica comprende, inoltre, un conservante. In alcune forme di realizzazione, il conservante è selezionato tra cloruro di benzalconio, cetrimonio, perborato di sodio, complesso di ossicloro stabilizzato, SofZia, poliquaternio-1, clorobutanolo, disodio edetato, poliesametilene biguanide, o loro combinazioni.

In alcune forme di realizzazione, la composizione oftalmica

comprende, inoltre, un agente tampone. In alcune forme di realizzazione, l'agente tampone è selezionato tra borati, complessi borato-poliolo, agenti tampone fosfato, agenti tampone citrato, agenti tampone acetato, agenti tampone carbonato, agenti tampone organici, agenti tampone amminoacidici, o loro combinazioni.

In alcune forme di realizzazione, la composizione oftalmica comprende, inoltre, un agente regolatore di tonicità. In alcune forme di realizzazione, l'agente regolatore di tonicità è selezionato tra cloruro di sodio, nitrato di sodio, solfato di sodio, bisolfato di sodio, cloruro di potassio, cloruro di calcio, cloruro di magnesio, cloruro di zinco, acetato di potassio, acetato di sodio, bicarbonato di sodio, carbonato di sodio, tiosolfato di sodio, solfato di magnesio, idrogenofosfato di disodio, diidrogenofosfato di sodio, diidrogenofosfato di potassio, destrosio, mannitolo, sorbitolo, destrosio, saccarosio, urea, propilenglicole, glicerina, o una loro combinazione.

In alcune forme di realizzazione, la composizione oftalmica è conservata in un contenitore di plastica. In alcune forme di realizzazione, il materiale del contenitore di plastica comprende polietilene a bassa densità (LDPE).

In alcune forme di realizzazione, la composizione oftalmica ha una variazione della concentrazione di antagonista muscarinico da dose a dose di uno tra: inferiore al 50%, inferiore al 40%, inferiore al 30%, inferiore al 20%, inferiore al 10% o inferiore al 5%.

In alcune forme di realizzazione, la variazione della

concentrazione di antagonista muscarinico da dose a dose si basa su uno tra: 10 dosi consecutive, 8 dosi consecutive, 5 dosi consecutive, 3 dosi consecutive o 2 dosi consecutive.

In alcune forme di realizzazione, la composizione oftalmica ha un pH di uno tra: da circa 3,8 a circa 7,5, da circa 4,2 a circa 7,5, da circa 4,8 a circa 7,3, da circa 5,2 a circa 7,2, da circa 5,8 a circa 7,1, da circa 6,0 a circa 7,0 o da circa 6,2 a circa 6,8.

In alcune forme di realizzazione, la composizione oftalmica comprende, inoltre, un agente regolatore di pH. In alcune forme di realizzazione, l'agente regolatore di pH comprende HCl, NaOH, CH<sub>3</sub>COOH o C<sub>6</sub>H<sub>8</sub>O<sub>7</sub>.

In alcune forme di realizzazione, la composizione oftalmica comprende uno tra: meno del 60% di D<sub>2</sub>O, meno del 55% di D<sub>2</sub>O, meno del 50% di D<sub>2</sub>O, meno del 45% di D<sub>2</sub>O, meno del 40% di D<sub>2</sub>O, meno del 35% di D<sub>2</sub>O, meno del 30% di D<sub>2</sub>O, meno del 25% di D<sub>2</sub>O, meno del 20% di D<sub>2</sub>O, meno del 15% di D<sub>2</sub>O o meno del 10% di D<sub>2</sub>O.

In alcune forme di realizzazione, la composizione oftalmica comprende uno tra: meno del 5% di D<sub>2</sub>O, meno del 4% di D<sub>2</sub>O, meno del 3% di D<sub>2</sub>O, meno del 2% di D<sub>2</sub>O, meno dell'1% di D<sub>2</sub>O, meno dello 0,5% di D<sub>2</sub>O, meno dello 0,1% di D<sub>2</sub>O o lo 0% di D<sub>2</sub>O. In alcune forme di realizzazione, la composizione oftalmica è essenzialmente priva di D<sub>2</sub>O.

In alcune forme di realizzazione, la composizione comprende, inoltre, un carrier farmaceuticamente accettabile.

In alcune forme di realizzazione, la composizione oftalmica è

formulata come soluzione oftalmica per il trattamento di un disturbo oftalmico. In alcune forme di realizzazione, il disturbo oftalmico o la condizione oftalmica è pre-miopia, miopia o progressione della miopia.

In alcune forme di realizzazione, la composizione oftalmica non è formulata come formulazione iniettabile.

Altre caratteristiche ed effetti tecnici dei metodi e delle composizioni qui descritti risulteranno evidenti dalla seguente descrizione dettagliata. Tuttavia, è assodato che la descrizione dettagliata e gli specifici esempi, sebbene indicanti specifiche forme di realizzazione, sono forniti soltanto a titolo di illustrazione.

#### BREVE DESCRIZIONE DEI DISEGNI

Le caratteristiche innovative della divulgazione sono espone con precisione nelle rivendicazioni allegate. Una migliore comprensione delle caratteristiche e dei vantaggi della presente divulgazione sarà ottenuta mediante riferimento alla seguente descrizione dettagliata che espone forme di realizzazione illustrative, in cui sono utilizzati i principi della divulgazione, e ai disegni allegati dei quali:

le Figure da Figura 1A a Figura 1C mostrano la predizione della durata di conservazione di una soluzione di atropina solfato allo 0,01% con un degradante primario RRT 0,87-0,89, e un n.m.t. dello 0,5% di area, in base a dati ottenuti da campioni conservati a 25 °C e 40 °C. L'intervallo di pH della soluzione

di atropina solfato è compreso tra 5,9 e 6,2.

Le Figure da Figura 2A a Figura 2C mostrano la predizione della durata di conservazione di una soluzione di atropina solfato allo 0,01% con un degradante primario RRT 0,87-0,89, e un n.m.t. dello 0,5% di area, in base a dati ottenuti da campioni conservati a 25 °C e 60 °C. L'intervallo di pH della soluzione di atropina solfato è compreso tra 5,9 e 6,2.

La Figura 3 illustra il bilancio di massa a 4 settimane e alla condizione di 60 °C per le formulazioni di atropina solfato divulgate nell'Esempio 9.

La Figura 4 illustra la stabilità della formulazione di atropina solfato (0,010%) in acido acetico. La formulazione di atropina solfato è formulata con acido acetico e con H<sub>2</sub>O (pannello superiore, Formulazione 3) o D<sub>2</sub>O (pannello inferiore, Formulazione 7). La Formulazione 3 ha un pH di 4,8 e la Formulazione 7 ha un pD di 5,2. Entrambe le formulazioni sono conservate a 60 °C per 4 settimane prima dell'analisi.

La Figura 5 illustra la stabilità della formulazione di atropina solfato (0,01%) in acido citrico. La formulazione di atropina solfato è formulata con acido citrico e con H<sub>2</sub>O (pannello superiore, Formulazione 5) o D<sub>2</sub>O (pannello inferiore, Formulazione 8). La Formulazione 5 ha un pH di 5,8 e la Formulazione 8 ha un pD di 6,2. Entrambe le formulazioni sono conservate a 60 °C per 4 settimane prima dell'analisi.

La Figura 6 illustra il confronto tra RS totale e acido tropico

per la formulazione di atropina solfato (0,025%) (Formulazione 4) a pH 4,8 in H<sub>2</sub>O.

La Figura 7 illustra il confronto tra RS totale e acido tropico per la formulazione di atropina solfato (0,01%) (Formulazione 7) a pD 5,2 in D<sub>2</sub>O.

La Figura 8 illustra il confronto tra RS totale e acido tropico per la formulazione di atropina solfato (0,01%) (Formulazione 5) a pH 5,8 in H<sub>2</sub>O.

La Figura 9 illustra il confronto tra RS totale e acido tropico per la formulazione di atropina solfato (0,025%) (Formulazione 6) a pH 5,8 in H<sub>2</sub>O.

La Figura 10 illustra le durate di conservazione stimate per le formulazioni di D<sub>2</sub>O e H<sub>2</sub>O divulgate negli Esempi 11 e 12.

#### DESCRIZIONE DETTAGLIATA DELLA DIVULGAZIONE

La presente divulgazione riconosce che vi è l'esigenza di una composizione oftalmica stabilizzata con una durata di conservazione prolungata al momento della conservazione. La presente divulgazione riconosce anche che vi è l'esigenza di stabilizzare una composizione oftalmica attraverso l'arresto o la riduzione dell'idrolisi di almeno alcuni dei suoi agenti attivi. La presente divulgazione riconosce, inoltre, che vi è l'esigenza di una composizione oftalmica che fornisca un'erogazione comoda ed efficace di un antagonista muscarinico, come atropina, nell'occhio di un paziente.

La presente divulgazione riconosce che l'antagonista muscarinico (per esempio, atropina o suoi sali farmaceuticamente accettabili)

Marco Giovanni Mari  
USBM-CPI-090

impedisce o arresta lo sviluppo di miopia nell'uomo, per esempio, come evidenziato dalla riduzione del tasso di aumento della miopia nei giovani. La presente divulgazione riconosce anche gli effetti dell'antagonista muscarinico (per esempio, atropina o suoi sali farmaceuticamente accettabili) sulla riduzione dell'allungamento assiale e della miopia negli occhi di pulcini ipovedenti, e sulla crescita oculare e sui recettori colinergici muscarinici in scimmie Rhesus giovani.

Inoltre, la presente divulgazione riconosce che l'assorbimento sistemico dell'antagonista muscarinico (per esempio, atropina) porta, talvolta, a effetti collaterali indesiderabili, e che l'erogazione localizzata dell'antagonista muscarinico (per esempio, atropina o suoi sali farmaceuticamente accettabili) riduce o impedisce l'esposizione sistemica precedentemente menzionata.

Inoltre, la presente divulgazione riconosce che alcune composizioni liquide di antagonista muscarinico (per esempio, atropina) sono formulate a un intervallo di pH relativamente inferiore (per esempio, inferiore a 4,5) per la stabilità dell'antagonista muscarinico (per esempio, atropina o suoi sali farmaceuticamente accettabili). Per alcuni individui, l'intervallo di pH inferiore in alcuni casi causa fastidio o altri effetti collaterali come dolore o sensazione di bruciore nell'occhio, il che è impedito o alleviato formulando composizioni di antagonista muscarinico (per esempio, atropina) a intervalli di pH superiori. Per alcuni individui, il pH inferiore in alcuni casi provoca una risposta

lacrimale che riduce l'assorbimento del farmaco nell'occhio e, di conseguenza, l'efficacia.

Ancora ulteriormente, la presente divulgazione riconosce che alcune composizioni liquide di antagonista muscarinico (per esempio, atropina) formulate a concentrazioni inferiori (per esempio, dallo 0,001% allo 0,05%) presentano difficoltà di stabilità che lo sono meno in concentrazioni superiori (per esempio, 0,1-1%). Senza voler essere vincolati da alcuna particolare teoria, è contemplato che un certo antagonista muscarinico (per esempio, atropina) contribuisca alla stabilità di una composizione oftalmica, come una soluzione acquosa. Per esempio, la concentrazione dell'antagonista muscarinico (per esempio, atropina) in alcune forme di realizzazione influenza il pH o il pD della composizione oftalmica, come con l'antagonista muscarinico che agisce come agente tampone. Per di più, la concentrazione dell'antagonista muscarinico (per esempio, atropina) in alcune forme di realizzazione influenza l'interazione tra l'antagonista muscarinico e gli altri ingredienti della composizione oftalmica, il che, a sua volta, influenza la stabilità della composizione oftalmica.

Infine, la presente divulgazione riconosce che l'acqua deuterata stabilizza le composizioni oftalmiche. In alcuni casi, l'acqua deuterata è un acido debole rispetto all' $H_2O$ , pertanto l'acqua deuterata comprende una concentrazione inferiore delle specie reattive (per esempio,  $-OD$ ), il che, in alcuni casi, porta all'idrolisi catalizzata da basi di un agente attivo nella

Marco Giovanni Mari  
USBM-CPI-090

composizione oftalmica. Pertanto, in alcuni casi, le composizioni comprendenti acqua deuterata portano a una ridotta idrolisi catalizzata da basi rispetto alle composizioni comprendenti H<sub>2</sub>O. In alcuni casi, l'acqua deuterata abbassa ulteriormente la capacità tampone di una composizione oftalmica, portando a un minore riflesso lacrimale nell'occhio.

La miopia, l'allungamento assiale dell'occhio, colpisce gran parte della popolazione. L'insorgenza della miopia avviene, generalmente, durante gli anni della scuola elementare e progredisce fino al completamento della crescita dell'occhio. La presente divulgazione riconosce l'importanza di composizioni e trattamenti per impedire o arrestare lo sviluppo di miopia, in particolare di composizioni e trattamenti che consentono una somministrazione comoda, riducono i potenziali effetti collaterali, hanno una stabilità idonea, e/o forniscono effetti terapeutici relativamente costanti.

#### Composizione di antagonista muscarinico oftalmico

qui è fornita una composizione oftalmica contenente basse concentrazioni di un agente oftalmico. In alcune forme di realizzazione, la composizione oftalmica include da circa lo 0,001% in peso a circa lo 0,05% in peso di un agente oftalmico per il trattamento di un disturbo oftalmico o di una condizione oftalmica; e un carrier accettabile a livello oftalmico, in cui l'agente oftalmico è distribuito con sostanziale uniformità in tutto il carrier accettabile a livello oftalmico. In alcuni casi, l'agente oftalmico è

un antagonista muscarinico.

E' fornita qui una composizione oftalmica contenente basse concentrazioni di un antagonista muscarinico. In alcune forme di realizzazione, la composizione oftalmica include da circa lo 0,001% in peso a circa lo 0,05% in peso di un antagonista muscarinico per il trattamento di un disturbo oftalmico o di una condizione oftalmica; e un carrier accettabile a livello oftalmico, in cui l'antagonista muscarinico è distribuito con sostanziale uniformità in tutto il carrier accettabile a livello oftalmico.

In alcuni casi, l'antagonista muscarinico include atropina, atropina solfato, noratropina, atropina-N-ossido, tropina, acido tropico, atropina metonitrato, difenidramina, dimenidrinato, diciclomina, flavoxato, ossibutinina, tiotropio, ioscina, scopolomina (L-ioscina), idrossizina, ipratropio, tropicamide, ciclopentolato, pirenzapina, omatropina, solifenacina, darifenacina, benzatropina, mebeverina, prociclidina, bromuro di aclidinio, triesifenidil/benzoosolo, tolterodina, o una loro combinazione. In alcuni casi, l'antagonista muscarinico include atropina, atropina solfato, noratropina, atropina-N-ossido, tropina, acido tropico, ioscina, scopolomina, tropicamide, ciclopentolato, pirenzapina, omatropina o una loro combinazione. In alcune forme di realizzazione, l'antagonista muscarinico è atropina, o un suo sale o profarmaco farmaceuticamente accettabile. In alcune forme di realizzazione, l'antagonista muscarinico è atropina solfato.

In alcune forme di realizzazione, la composizione oftalmica

comprende un antagonista muscarinico selezionato tra atropina, atropina solfato, noratropina, atropina-N-ossido, tropina, acido tropico, atropina metonitrato, difenidramina, dimenidrinato, diciclomina, flavoxato, ossibutinina, tiotropio, ioscina, scopolomina (L-ioscina), idrossizina, ipratropio, tropicamide, ciclopentolato, pirenzapina, omatropina, solifenacina, darifenacina, benzatropina, mebeverina, prociclidina, bromuro di aclidinio, triesifenidil/benzoeso, tolterodina, o una loro combinazione. In alcuni casi, l'antagonista muscarinico include atropina, atropina solfato, noratropina, atropina-N-ossido, tropina, acido tropico, ioscina, scopolomina, tropicamide, ciclopentolato, pirenzapina od omatropina.

In alcune forme di realizzazione, la composizione oftalmica comprende due o più antagonisti muscarinici, in cui i due o più antagonisti muscarinici comprendono atropina, atropina solfato, noratropina, atropina-N-ossido, tropina, acido tropico, atropina metonitrato, difenidramina, dimenidrinato, diciclomina, flavoxato, ossibutinina, tiotropio, ioscina, scopolomina (L-ioscina), idrossizina, ipratropio, tropicamide, ciclopentolato, pirenzapina, omatropina, solifenacina, darifenacina, benzatropina, mebeverina, prociclidina, bromuro di aclidinio, triesifenidil/benzoeso, tolterodina, o una loro combinazione. In alcuni casi, l'antagonista muscarinico include atropina, atropina solfato, noratropina, atropina-N-ossido, tropina, acido tropico, ioscina, scopolomina, tropicamide, ciclopentolato, pirenzapina, omatropina o una qualsiasi

loro combinazione.

In alcune forme di realizzazione, la composizione oftalmica comprende uno o più antagonisti muscarinici in combinazione con uno o più agonisti simpatici. In alcune forme di realizzazione, l'agonista simpatico è selezionato tra fenilefrina o idrossiamfetamina. In alcune forme di realizzazione, la composizione oftalmica comprende uno o più degli antagonisti muscarinici: atropina, atropina solfato, noratropina, atropina-N-ossido, tropina, acido tropico, atropina metonitrato, difenidramina, dimenidrinato, diciclomina, flavoxato, ossibutinina, tiotropio, ioscina, scopolomina (L-ioscina), idrossizina, ipratropio, tropicamide, ciclopentolato, pirenzapina, omatropina, solifenacina, darifenacina, benzatropina, mebeverina, prociclidina, bromuro di aclidinio, triesifenidil/benzoeso, tolterodina, o una loro combinazione.

Qui è fornita una composizione oftalmica contenente basse concentrazioni di atropina o suoi sali farmaceuticamente accettabili. In alcune forme di realizzazione, la composizione oftalmica include da circa lo 0,001% in peso a circa lo 0,05% in peso di atropina o suoi sali farmaceuticamente accettabili per il trattamento di un disturbo oftalmico o di una condizione oftalmica; e un carrier accettabile a livello oftalmico, in cui l'agente oftalmico è distribuito con sostanziale uniformità in tutto il carrier accettabile a livello oftalmico.

Qui è fornita una composizione oftalmica contenente basse concentrazioni di atropina solfato. In alcune forme di realizzazione,

la composizione oftalmica include da circa lo 0,001% in peso a circa lo 0,05% in peso di atropina solfato per il trattamento di un disturbo oftalmico o di una condizione oftalmica; e un carrier accettabile a livello oftalmico, in cui l'agente oftalmico è distribuito con sostanziale uniformità in tutto il carrier accettabile a livello oftalmico.

In alcune forme di realizzazione, il disturbo oftalmico o la condizione oftalmica è pre-miopia, miopia o progressione della miopia.

La presente divulgazione riconosce, inoltre, che l'uso clinico dell'atropina come terapia è stato limitato a causa dei suoi effetti collaterali oculari che includono l'abbagliamento da dilatazione pupillare e la visione offuscata dovuta alla perdita di accomodazione. Senza voler essere vincolati da alcuna particolare teoria, è contemplato che l'uso limitato dell'atropina contro lo sviluppo di miopia, inclusi i suoi effetti collaterali oculari, sia attribuibile alla concentrazione di atropina usata nelle formulazioni oftalmiche note (per esempio, dell'1% in peso o superiore).

La presente divulgazione riconosce, inoltre, le insidie presenti nella formulazione di composizioni che contengono basse concentrazioni, in particolare concentrazioni molto basse (per esempio, da circa lo 0,001% in peso a circa lo 0,5% in peso), di agenti oftalmici, come antagonista muscarinico (per esempio, atropina o suoi sali farmaceuticamente accettabili). In particolare, le composizioni farmaceutiche con agente oftalmico a concentrazioni così

Marco Giovanni Mari  
USBM-CPI-090

basse sono difficilmente in grado di mantenere l'uniformità da dose a dose in termini di contenuto e/o distribuzione dell'agente oftalmico.

In alcuni aspetti, qui sono descritte formulazioni o soluzioni di antagonista muscarinico (per esempio, atropina) formulate in acqua deuterata. In alcuni aspetti, le formulazioni o soluzioni di antagonista muscarinico (per esempio, atropina) formulate in acqua deuterata sono stabili a temperature differenti, a umidità relativa differente, con un pD acido, e con una potenza di almeno l'80% rispetto all'agente oftalmico. In ulteriori aspetti, le formulazioni o soluzioni di antagonista muscarinico (per esempio, atropina) formulate in acqua deuterata hanno una ridotta capacità tampone. In questi casi, la ridotta capacità tampone delle formulazioni o soluzioni oftalmiche quando somministrate nell'occhio consente alla formulazione o soluzione oftalmica di raggiungere il pH fisiologico a un tasso maggiore rispetto a una equivalente formulazione o soluzione oftalmica formulata in H<sub>2</sub>O.

In alcuni aspetti, qui sono descritte formulazioni di un antagonista muscarinico (per esempio, atropina) a basse concentrazioni che non hanno una variazione da dose a dose. In alcuni aspetti, qui sono descritte formulazioni o soluzioni di antagonista muscarinico (per esempio, atropina) a basse concentrazioni che sono stabili a temperature differenti, a umidità relativa differente, con un pD acido, e con una potenza di almeno l'80% rispetto all'agente oftalmico.

In altri aspetti, qui descritte quiincludono formulare la

Marco Giovanni Mari  
USBM-CPI-090

composizione oftalmica come un gel oftalmico o una pomata oftalmica. Per esempio, un certo gel oftalmico o una certa pomata oftalmica descritto/a qui consente un'uniformità da dose a dose desiderabile, una ridotta o limitata esposizione sistemica, o loro combinazioni.

Composizione di soluzione oftalmica a base di antagonista muscarinico

In determinate forme di realizzazione, qui è divulgata una composizione oftalmica formulata come soluzione acquosa. In alcune forme di realizzazione, la composizione oftalmica comprende da circa lo 0,001% in peso a circa lo 0,05% in peso di un antagonista muscarinico e acqua deuterata. Come usato qui, acqua deuterata si riferisce a D2O, DHO, acqua pesante e/o ossido di deuterio.

In alcune forme di realizzazione, la composizione comprende almeno circa l'80% dell'agente oftalmico (per esempio, antagonista muscarinico) per un periodo di tempo prolungato in condizione di conservazione. In alcune forme di realizzazione, la composizione comprende almeno circa l'81% dell'agente oftalmico (per esempio, antagonista muscarinico) per un periodo di tempo prolungato in condizione di conservazione. In alcune forme di realizzazione, la composizione comprende almeno circa l'82% dell'agente oftalmico (per esempio, antagonista muscarinico) per un periodo di tempo prolungato in condizione di conservazione. In alcune forme di realizzazione, la composizione comprende almeno circa l'83% dell'agente oftalmico (per esempio, antagonista muscarinico) per un periodo di tempo prolungato in condizione di conservazione. In alcune forme di realizzazione, la composizione comprende almeno circa l'84% dell'agente oftalmico (per

esempio, antagonista muscarinico) per un periodo di tempo prolungato in condizione di conservazione. In alcune forme di realizzazione, la composizione comprende almeno circa l'85% dell'agente oftalmico (per esempio, antagonista muscarinico) per un periodo di tempo prolungato in condizione di conservazione. In alcune forme di realizzazione, la composizione comprende almeno circa l'86% dell'agente oftalmico (per esempio, antagonista muscarinico) per un periodo di tempo prolungato in condizione di conservazione. In alcune forme di realizzazione, la composizione comprende almeno circa l'87% dell'agente oftalmico (per esempio, antagonista muscarinico) per un periodo di tempo prolungato in condizione di conservazione. In alcune forme di realizzazione, la composizione comprende almeno circa l'88% dell'agente oftalmico (per esempio, antagonista muscarinico) per un periodo di tempo prolungato in condizione di conservazione. In alcune forme di realizzazione, la composizione comprende almeno circa l'89% dell'agente oftalmico (per esempio, antagonista muscarinico) per un periodo di tempo prolungato in condizione di conservazione. In alcune forme di realizzazione, la composizione comprende almeno circa il 90% dell'agente oftalmico (per esempio, antagonista muscarinico) per un periodo di tempo prolungato in condizione di conservazione. In alcune forme di realizzazione, la composizione comprende almeno circa il 91% dell'agente oftalmico (per esempio, antagonista muscarinico) per un periodo di tempo prolungato in condizione di conservazione. In alcune forme di realizzazione, la composizione comprende almeno circa il 92% dell'agente oftalmico (per esempio, antagonista muscarinico) per un periodo di tempo prolungato

Marco Giovanni Mari  
USBM-CPI-090

in condizione di conservazione.

In alcune forme di realizzazione, la composizione comprende almeno circa il 93% dell'agente oftalmico (per esempio, antagonista muscarinico) per un periodo di tempo prolungato in condizione di conservazione. In alcune forme di realizzazione, la composizione comprende almeno circa il 94% dell'agente oftalmico (per esempio, antagonista muscarinico) per un periodo di tempo prolungato in condizione di conservazione. In alcune forme di realizzazione, la composizione comprende almeno circa il 95% dell'agente oftalmico (per esempio, antagonista muscarinico) per un periodo di tempo prolungato in condizione di conservazione. In alcune forme di realizzazione, la composizione comprende almeno circa il 96% dell'agente oftalmico (per esempio, antagonista muscarinico) per un periodo di tempo prolungato in condizione di conservazione. In alcune forme di realizzazione, la composizione comprende almeno circa il 97% dell'agente oftalmico (per esempio, antagonista muscarinico) per un periodo di tempo prolungato in condizione di conservazione. In alcune forme di realizzazione, la composizione comprende almeno circa il 98% dell'agente oftalmico (per esempio, antagonista muscarinico) per un periodo di tempo prolungato in condizione di conservazione. In alcune forme di realizzazione, la composizione comprende almeno circa il 99% dell'agente oftalmico (per esempio, antagonista muscarinico) per un periodo di tempo prolungato in condizione di conservazione.

In alcune forme di realizzazione, la composizione ha una potenza di almeno circa l'80% dopo un periodo di tempo prolungato in

Marco Giovanni Mari  
USBM-CPI-090

condizione di conservazione. In alcune forme di realizzazione, la composizione ha una potenza di almeno circa l'81% dopo un periodo di tempo prolungato in condizione di conservazione. In alcune forme di realizzazione, la composizione ha una potenza di almeno circa l'82% dopo un periodo di tempo prolungato in condizione di conservazione. In alcune forme di realizzazione, la composizione ha una potenza di almeno circa l'83% dopo un periodo di tempo prolungato in condizione di conservazione. In alcune forme di realizzazione, la composizione ha una potenza di almeno circa l'84% dopo un periodo di tempo prolungato in condizione di conservazione. In alcune forme di realizzazione, la composizione ha una potenza di almeno circa l'85% dopo un periodo di tempo prolungato in condizione di conservazione. In alcune forme di realizzazione, la composizione ha una potenza di almeno circa l'86% dopo un periodo di tempo prolungato in condizione di conservazione. In alcune forme di realizzazione, la composizione ha una potenza di almeno circa l'87% dopo un periodo di tempo prolungato in condizione di conservazione. In alcune forme di realizzazione, la composizione ha una potenza di almeno circa l'88% dopo un periodo di tempo prolungato in condizione di conservazione. In alcune forme di realizzazione, la composizione ha una potenza di almeno circa l'89% dopo un periodo di tempo prolungato in condizione di conservazione. In alcune forme di realizzazione, la composizione ha una potenza di almeno il 90% dopo un periodo di tempo prolungato in condizione di conservazione. In alcune forme di realizzazione, la composizione ha una potenza di almeno il 91% dopo un periodo di tempo

prolungato in condizione di conservazione. In alcune forme di realizzazione, la composizione ha una potenza di almeno il 92% dopo un periodo di tempo prolungato in condizione di conservazione. In alcune forme di realizzazione, la composizione ha una potenza di almeno il 93% dopo un periodo di tempo prolungato in condizione di conservazione. In alcune forme di realizzazione, la composizione ha una potenza di almeno il 94% dopo un periodo di tempo prolungato in condizione di conservazione. In alcune forme di realizzazione, la composizione ha una potenza di almeno il 95% dopo un periodo di tempo prolungato in condizione di conservazione. In alcune forme di realizzazione, la composizione ha una potenza di almeno il 96% dopo un periodo di tempo prolungato in condizione di conservazione. In alcune forme di realizzazione, la composizione ha una potenza di almeno il 97% dopo un periodo di tempo prolungato in condizione di conservazione. In alcune forme di realizzazione, la composizione ha una potenza di almeno il 98% dopo un periodo di tempo prolungato in condizione di conservazione. In alcune forme di realizzazione, la composizione ha una potenza di almeno il 99% dopo un periodo di tempo prolungato in condizione di conservazione.

In alcune forme di realizzazione, il periodo di tempo prolungato è di almeno 1 settimana. In alcune forme di realizzazione, il periodo di tempo prolungato è di almeno 2 settimane. In alcune forme di realizzazione, il periodo di tempo prolungato è di almeno 3 settimane. In alcune forme di realizzazione, il periodo di tempo prolungato è di almeno 1 mese. In alcune forme di realizzazione, il

Marco Giovanni Mari  
USM-CPI-090

periodo di tempo prolungato è di almeno 2 mesi. In alcune forme di realizzazione, il periodo di tempo prolungato è di almeno 3 mesi. In alcune forme di realizzazione, il periodo di tempo prolungato è di almeno 4 mesi. In alcune forme di realizzazione, il periodo di tempo prolungato è di almeno 5 mesi. In alcune forme di realizzazione, il periodo di tempo prolungato è di almeno 6 mesi. In alcune forme di realizzazione, il periodo di tempo prolungato è di almeno 7 mesi. In alcune forme di realizzazione, il periodo di tempo prolungato è di almeno 8 mesi. In alcune forme di realizzazione, il periodo di tempo prolungato è di almeno 9 mesi. In alcune forme di realizzazione, il periodo di tempo prolungato è di almeno 10 mesi. In alcune forme di realizzazione, il periodo di tempo prolungato è di almeno 11 mesi. In alcune forme di realizzazione, il periodo di tempo prolungato è di almeno 12 mesi (vale a dire 1 anno). In alcune forme di realizzazione, il periodo di tempo prolungato è di almeno 18 mesi (vale a dire 1,5 anni). In alcune forme di realizzazione, il periodo di tempo prolungato è di almeno 24 mesi (vale a dire 2 anni). In alcune forme di realizzazione, il periodo di tempo prolungato è di almeno 36 mesi (vale a dire 3 anni). In alcune forme di realizzazione, il periodo di tempo prolungato è di almeno 3 anni. In alcune forme di realizzazione, il periodo di tempo prolungato è di almeno 5 anni, più.

In alcune forme di realizzazione, la temperatura della condizione di conservazione è compresa tra circa 20 °C e circa 70 °C. In alcune forme di realizzazione, la temperatura della condizione di

Marco Giovanni Mari  
USBM-CPI-090

conservazione è compresa tra circa 25 °C e circa 65 °C, tra circa 30 °C e circa 60 °C, tra circa 35 °C e circa 55 °C, o tra circa 40 °C e circa 50 °C. In alcune forme di realizzazione, la temperatura della condizione di conservazione è di circa 25 °C. In alcune forme di realizzazione, la temperatura della condizione di conservazione è di circa 40 °C. In alcune forme di realizzazione, la temperatura della condizione di conservazione è di circa 60 °C.

In alcune forme di realizzazione, l'umidità relativa della condizione di conservazione è compresa tra circa il 50% e circa l'80%, o tra circa il 60% e circa il 75%. In alcune forme di realizzazione, l'umidità relativa della condizione di conservazione è di circa il 60%. In alcune forme di realizzazione, l'umidità relativa della condizione di conservazione è di circa il 75%.

In alcune forme di realizzazione, la composizione comprende meno del 60% di H<sub>2</sub>O. In alcune forme di realizzazione, la composizione comprende meno del 55% di H<sub>2</sub>O. In alcune forme di realizzazione, la composizione comprende meno del 50% di H<sub>2</sub>O. In alcune forme di realizzazione, la composizione comprende meno del 45% di H<sub>2</sub>O. In alcune forme di realizzazione, la composizione comprende meno del 40% di H<sub>2</sub>O. In alcune forme di realizzazione, la composizione comprende meno del 35% di H<sub>2</sub>O. In alcune forme di realizzazione, la composizione comprende meno del 30% di H<sub>2</sub>O. In alcune forme di realizzazione, la composizione comprende meno del 25% di H<sub>2</sub>O. In alcune forme di realizzazione, la composizione comprende meno del 20% di H<sub>2</sub>O. In alcune forme di realizzazione, la composizione comprende

meno del 15% di H<sub>2</sub>O. In alcune forme di realizzazione, la composizione comprende meno del 10% di H<sub>2</sub>O.

In alcune forme di realizzazione, la composizione comprende da meno del 5% di H<sub>2</sub>O allo 0% di H<sub>2</sub>O. In alcune forme di realizzazione, la composizione comprende meno del 5% di H<sub>2</sub>O. In alcune forme di realizzazione, la composizione comprende meno del 4.5% di H<sub>2</sub>O. In alcune forme di realizzazione, la composizione comprende meno del 4% di H<sub>2</sub>O. In alcune forme di realizzazione, la composizione comprende meno del 3,5% di H<sub>2</sub>O. In alcune forme di realizzazione, la composizione comprende meno del 3% di H<sub>2</sub>O. In alcune forme di realizzazione, la composizione comprende meno del 2,5% di H<sub>2</sub>O. In alcune forme di realizzazione, la composizione comprende meno del 2% di H<sub>2</sub>O. In alcune forme di realizzazione, la composizione comprende meno dell'1,5% di H<sub>2</sub>O. In alcune forme di realizzazione, la composizione comprende meno dell'1% di H<sub>2</sub>O. In alcune forme di realizzazione, la composizione comprende meno dello 0,5% di H<sub>2</sub>O. In alcune forme di realizzazione, la composizione comprende meno dello 0,4% di H<sub>2</sub>O. In alcune forme di realizzazione, la composizione comprende meno dello 0,3% di H<sub>2</sub>O. In alcune forme di realizzazione, la composizione comprende meno dello 0,2% di H<sub>2</sub>O. In alcune forme di realizzazione, la composizione comprende meno dello 0,1% di H<sub>2</sub>O. In alcune forme di realizzazione, la composizione comprende lo 0% di H<sub>2</sub>O.

In alcune forme di realizzazione, la composizione ha un pD compreso tra circa 4 e circa 8, tra circa 4,5 e circa 7,8, tra circa

5 e circa 7,5, o tra circa 5,5 e circa 7. In alcune forme di realizzazione, la composizione ha un pD inferiore a circa 7,5. In alcune forme di realizzazione, la composizione ha un pD inferiore a circa 7,4. In alcune forme di realizzazione, la composizione ha un pD inferiore a circa 7,3. In alcune forme di realizzazione, la composizione ha un pD inferiore a circa 7,2. In alcune forme di realizzazione, la composizione ha un pD inferiore a circa 7,1. In alcune forme di realizzazione, la composizione ha un pD inferiore a circa 7. In alcune forme di realizzazione, la composizione ha un pD inferiore a circa 6,9. In alcune forme di realizzazione, la composizione ha un pD inferiore a circa 6,8. In alcune forme di realizzazione, la composizione ha un pD inferiore a circa 6,7. In alcune forme di realizzazione, la composizione ha un pD inferiore a circa 6,6. In alcune forme di realizzazione, la composizione ha un pD inferiore a circa 6,5. In alcune forme di realizzazione, la composizione ha un pD inferiore a circa 6,4. In alcune forme di realizzazione, la composizione ha un pD inferiore a circa 6,3. In alcune forme di realizzazione, la composizione ha un pD inferiore a circa 6,2. In alcune forme di realizzazione, la composizione ha un pD inferiore a circa 6,1. In alcune forme di realizzazione, la composizione ha un pD inferiore a circa 6. In alcune forme di realizzazione, la composizione ha un pD inferiore a circa 5,9. In alcune forme di realizzazione, la composizione ha un pD inferiore a circa 5,8. In alcune forme di realizzazione, la composizione ha un pD inferiore a circa 5,7. In alcune forme di realizzazione, la

composizione ha un pD inferiore a circa 5,6. In alcune forme di realizzazione, la composizione ha un pD inferiore a circa 5,5. In alcune forme di realizzazione, la composizione ha un pD inferiore a circa 5,4. In alcune forme di realizzazione, la composizione ha un pD inferiore a circa 5,3. In alcune forme di realizzazione, la composizione ha un pD inferiore a circa 5,2. In alcune forme di realizzazione, la composizione ha un pD inferiore a circa 5,1. In alcune forme di realizzazione, la composizione ha un pD inferiore a circa 5. In alcune forme di realizzazione, la composizione ha un pD inferiore a circa 4,9. In alcune forme di realizzazione, la composizione ha un pD inferiore a circa 4,8. In alcune forme di realizzazione, la composizione ha un pD inferiore a circa 4,7. In alcune forme di realizzazione, la composizione ha un pD inferiore a circa 4,6. In alcune forme di realizzazione, la composizione ha un pD inferiore a circa 4,5. In alcune forme di realizzazione, la composizione ha un pD inferiore a circa 4,4. In alcune forme di realizzazione, la composizione ha un pD inferiore a circa 4,3. In alcune forme di realizzazione, la composizione ha un pD inferiore a circa 4,2. In alcune forme di realizzazione, la composizione ha un pD inferiore a circa 4,1. In alcune forme di realizzazione, la composizione ha un pD inferiore a circa 4.

In alcune forme di realizzazione, la composizione comprendente acqua deuterata ha una capacità tampone ridotta rispetto a una composizione equivalente comprendente H<sub>2</sub>O. Come descritto altrove qui, in alcune forme di realizzazione, la capacità tampone ridotta

consente alla composizione comprendente acqua deuterata di normalizzare a pH fisiologico a un tasso più rapido di una composizione comprendente H<sub>2</sub>O. In alcune forme di realizzazione, la capacità tampone ridotta consente alla composizione di indurre meno riflesso lacrimale rispetto a una composizione equivalente comprendente H<sub>2</sub>O.

In alcuni casi, la composizione comprendente acqua deuterata stabilizza l'antagonista muscarinico (per esempio, atropina). In alcune forme di realizzazione, ciò è dovuto a una minore concentrazione delle specie reattive (per esempio, -OD) nel sistema acquoso di D<sub>2</sub>O rispetto alla concentrazione delle specie reattive (per esempio, -OH) in un sistema acquoso di H<sub>2</sub>O equivalente. In alcuni casi, l'idrolisi catalizzata da basi porta alla presenza di un degradante di tropina da atropina. In alcuni casi, con una minore concentrazione delle specie reattive che causa la formazione di un degradante di tropina, la soluzione di atropina è più stabile in un sistema acquoso di D<sub>2</sub>O rispetto a un sistema acquoso di H<sub>2</sub>O equivalente. In alcune forme di realizzazione, la composizione oftalmica formulata con acqua deuterata consente una composizione oftalmica più stabile rispetto alla composizione oftalmica formulata con H<sub>2</sub>O.

In alcune forme di realizzazione, la composizione comprende meno del 20% di degradante principale in base alla concentrazione dell'agente oftalmico dopo un periodo di tempo prolungato in condizione di conservazione. In alcune forme di realizzazione, la

composizione comprende meno del 15% di degradante principale in base alla concentrazione dell'agente oftalmico dopo un periodo di tempo prolungato in condizione di conservazione.

In alcune forme di realizzazione, la composizione comprende meno del 10% di degradante principale in base alla concentrazione dell'agente oftalmico dopo un periodo di tempo prolungato in condizione di conservazione. In alcune forme di realizzazione, la composizione comprende meno del 5% di degradante principale in base alla concentrazione dell'agente oftalmico dopo un periodo di tempo prolungato in condizione di conservazione. In alcune forme di realizzazione, la composizione comprende meno del 2.0% di degradante principale in base alla concentrazione dell'agente oftalmico dopo un periodo di tempo prolungato in condizione di conservazione. In alcune forme di realizzazione, la composizione comprende meno dell'1,5% di degradante principale in base alla concentrazione dell'agente oftalmico dopo un periodo di tempo prolungato in condizione di conservazione. In alcune forme di realizzazione, la composizione comprende meno dell'1,0% di degradante principale in base alla concentrazione dell'agente oftalmico dopo un periodo di tempo prolungato in condizione di conservazione. In alcune forme di realizzazione, la composizione comprende meno dello 0,5% di degradante principale in base alla concentrazione dell'agente oftalmico dopo un periodo di tempo prolungato in condizione di conservazione. In alcune forme di realizzazione, la composizione comprende meno dello 0,4% di degradante principale in base alla

Marco Giovanni Mari  
USBM-CPI-090

concentrazione dell'agente oftalmico dopo un periodo di tempo prolungato in condizione di conservazione. In alcune forme di realizzazione, la composizione comprende meno dello 0,3% di degradante principale in base alla concentrazione dell'agente oftalmico dopo un periodo di tempo prolungato in condizione di conservazione. In alcune forme di realizzazione, la composizione comprende meno dello 0,2% di degradante principale in base alla concentrazione dell'agente oftalmico dopo un periodo di tempo prolungato in condizione di conservazione. In alcune forme di realizzazione, la composizione comprende meno dello 0,1% di degradante principale in base alla concentrazione dell'agente oftalmico dopo un periodo di tempo prolungato in condizione di conservazione. In alcune forme di realizzazione, il degradante principale è acido tropico.

In alcune forme di realizzazione, il degradante primario è una sostanza correlata all'eluizione precoce a un RRT di 0,87-0,89 secondo il metodo di UPLC descritto qui (Tabella 10). In alcuni casi, la sostanza correlata all'eluizione precoce è indicata come RRT 0,87-0,89. In alcune forme di realizzazione, il degradante primario è RRT 0,87-0,89.

Concentrazione di antagonista muscarinico oftalmico

In alcune forme di realizzazione, le composizioni descritte qui hanno una concentrazione di agente oftalmico compresa tra circa lo 0,001% e circa lo 0,050%, tra circa lo 0,005% e circa lo 0,050%, tra circa lo 0,010% e circa lo 0,050%, tra circa lo 0,015% e circa lo

0,050%, tra circa lo 0,020% e circa lo 0,050%, tra circa lo 0,025% e circa lo 0,050%, tra circa lo 0,030% e circa lo 0,050%, tra circa lo 0,035% e circa lo 0,050%, tra circa lo 0,040% e circa lo 0,050%, o tra circa lo 0,045% e circa lo 0,050% dell'agente oftalmico, o del suo profarmaco o sale farmaceuticamente accettabile, in peso della composizione. In alcuni casi, il profarmaco dell'agente oftalmico (per esempio, l'antagonista muscarinico) è convertito chimicamente nell'agente oftalmico (per esempio, l'antagonista muscarinico) dopo la somministrazione della composizione oftalmica. In un esempio non limitativo, il profarmaco dell'antagonista muscarinico ha un legame chimico clivabile, mediante uno o più enzimi, a formare lacrime. In alcune forme di realizzazione, l'agente oftalmico è un antagonista muscarinico. In alcune forme di realizzazione, l'antagonista muscarinico comprende atropina, atropina solfato, noratropina, atropina-N-ossido, tropina, acido tropico, ioscina, scopolomina, tropicamide, ciclopentolato, pirenzapina, omatropina o una loro combinazione. In alcune forme di realizzazione, l'antagonista muscarinico è atropina, o un suo sale farmaceuticamente accettabile. In alcune forme di realizzazione, l'antagonista muscarinico è atropina solfato. Come descritto qui, l'agente oftalmico include stereoisomeri otticamente puri, stereoisomeri otticamente arricchiti e una miscela racemica di stereoisomeri. Per esempio, alcune composizioni oftalmiche divulgate qui includono atropina o atropina solfato, in cui l'atropina è una miscela racemica di isomeri D e L; e alcune composizioni oftalmiche divulgate qui includono atropina o

atropina solfato, in cui l'atropina è un'atropina otticamente arricchita a favore dell'isomero L più attivo a livello oftalmico.

In alcune forme di realizzazione, le composizioni descritte qui hanno una concentrazione di agente oftalmico compresa tra circa lo 0,001% e circa lo 0,045%, tra circa lo 0,005% e circa lo 0,045%, tra circa lo 0,010% e circa lo 0,045%, tra circa lo 0,015% e circa lo 0,045%, tra circa lo 0,020% e circa lo 0,045%, tra circa lo 0,025% e circa lo 0,045%, tra circa lo 0,030% e circa lo 0,045%, tra circa lo 0,035% e circa lo 0,045% o tra circa lo 0,040% e circa lo 0,045% dell'agente oftalmico, o del suo profarmaco o sale farmaceuticamente accettabile, in peso della composizione. In alcune forme di realizzazione, l'agente oftalmico è un antagonista muscarinico. In alcune forme di realizzazione, l'antagonista muscarinico comprende atropina, atropina solfato, noratropina, atropina-N-ossido, tropina, acido tropico, ioscina, scopolomina, tropicamide, ciclopentolato, pirenzapina, omatropina o una loro combinazione. In alcune forme di realizzazione, l'antagonista muscarinico è atropina, o un suo sale farmaceuticamente accettabile. In alcune forme di realizzazione, l'antagonista muscarinico è atropina solfato.

In alcune forme di realizzazione, le composizioni descritte qui hanno una concentrazione di agente oftalmico compresa tra circa lo 0,001% e circa lo 0,040%, tra circa lo 0,005% e circa lo 0,040%, tra circa lo 0,010% e circa lo 0,040%, tra circa lo 0,015% e circa lo 0,040%, tra circa lo 0,020% e circa lo 0,040%, tra circa lo 0,025% e circa lo 0,040%, tra circa lo 0,030% e circa lo 0,040%, tra circa lo

Marco Giovanni Mari  
USBM-CPI-090

0,035% e circa lo 0,040% dell'agente oftalmico, o del suo profarmaco o sale farmaceuticamente accettabile, in peso della composizione. In alcune forme di realizzazione, l'agente oftalmico è un antagonista muscarinico. In alcune forme di realizzazione, l'antagonista muscarinico comprende atropina, atropina solfato, noratropina, atropina-N-ossido, tropina, acido tropico, ioscina, scopolomina, tropicamide, ciclopentolato, pirenzapina, omatropina o una loro combinazione. In alcune forme di realizzazione, l'antagonista muscarinico è atropina, o un suo sale farmaceuticamente accettabile. In alcune forme di realizzazione, l'antagonista muscarinico è atropina solfato.

In alcune forme di realizzazione, le composizioni descritte qui hanno una concentrazione di agente oftalmico compresa tra circa lo 0,001% e circa lo 0,035%, tra circa lo 0,005% e circa lo 0,035%, tra circa lo 0,010% e circa lo 0,035%, tra circa lo 0,015% e circa lo 0,035%, tra circa lo 0,020% e circa lo 0,035%, tra circa lo 0,025% e circa lo 0,035%, tra circa lo 0,030% e circa lo 0,035% dell'agente oftalmico, o del suo profarmaco o sale farmaceuticamente accettabile, in peso della composizione. In alcune forme di realizzazione, l'agente oftalmico è un antagonista muscarinico. In alcune forme di realizzazione, l'antagonista muscarinico comprende atropina, atropina solfato, noratropina, atropina-N-ossido, tropina, acido tropico, ioscina, scopolomina, tropicamide, ciclopentolato, pirenzapina, omatropina o una loro combinazione. In alcune forme di realizzazione, l'antagonista muscarinico è atropina, o un suo sale farmaceuticamente

accettabile. In alcune forme di realizzazione, l'antagonista muscarinico è atropina solfato.

In alcune forme di realizzazione, le composizioni descritte qui hanno una concentrazione di agente oftalmico compresa tra circa lo 0,001% e circa lo 0,030%, tra circa lo 0,005% e circa lo 0,030%, tra circa lo 0,010% e circa lo 0,030%, tra circa lo 0,015% e circa lo 0,030%, tra circa lo 0,020% e circa lo 0,030%, tra circa lo 0,025% e circa lo 0,030% del principio attivo, o del suo profarmaco o sale farmaceuticamente accettabile, in peso della composizione. In alcune forme di realizzazione, l'agente oftalmico è un antagonista muscarinico. In alcune forme di realizzazione, l'antagonista muscarinico comprende atropina, atropina solfato, noratropina, atropina-N-ossido, tropina, acido tropico, ioscina, scopolomina, tropicamide, ciclopentolato, pirenzapina, omatropina o una loro combinazione. In alcune forme di realizzazione, l'antagonista muscarinico è atropina, o un suo sale farmaceuticamente accettabile. In alcune forme di realizzazione, l'antagonista muscarinico è atropina solfato.

In alcune forme di realizzazione, le composizioni descritte qui hanno una concentrazione di agente oftalmico compresa tra circa lo 0,001% e circa lo 0,025%, tra circa lo 0,005% e circa lo 0,025%, tra circa lo 0,010% e circa lo 0,025%, tra circa lo 0,015% e circa lo 0,025%, tra circa lo 0,020% e circa lo 0,025% dell'agente oftalmico, o del suo profarmaco o sale farmaceuticamente accettabile, in peso della composizione. In alcune forme di realizzazione, l'agente

oftalmico è un antagonista muscarinico. In alcune forme di realizzazione, l'antagonista muscarinico comprende atropina, atropina solfato, noratropina, atropina-N-ossido, tropina, acido tropico, ioscina, scopolomina, tropicamide, ciclopentolato, pirenzapina, omatropina o una loro combinazione. In alcune forme di realizzazione, l'antagonista muscarinico è atropina, o un suo sale farmaceuticamente accettabile. In alcune forme di realizzazione, l'antagonista muscarinico è atropina solfato.

In alcune forme di realizzazione, le composizioni descritte qui hanno una concentrazione di agente oftalmico compresa tra circa lo 0,001% e circa lo 0,020%, tra circa lo 0,005% e circa lo 0,020%, tra circa lo 0,010% e circa lo 0,020%, tra circa lo 0,015% e circa lo 0,020% del principio attivo, o del suo profarmaco o sale farmaceuticamente accettabile, in peso della composizione. In alcune forme di realizzazione, l'agente oftalmico è un antagonista muscarinico. In alcune forme di realizzazione, l'antagonista muscarinico comprende atropina, atropina solfato, noratropina, atropina-N-ossido, tropina, acido tropico, ioscina, scopolomina, tropicamide, ciclopentolato, pirenzapina, omatropina o una loro combinazione. In alcune forme di realizzazione, l'antagonista muscarinico è atropina, o un suo sale farmaceuticamente accettabile. In alcune forme di realizzazione, l'antagonista muscarinico è atropina solfato.

In alcune forme di realizzazione, le composizioni descritte qui hanno una concentrazione di agente oftalmico compresa tra circa lo

0,001% e circa lo 0,015%, tra circa lo 0,005% e circa lo 0,015%, tra circa lo 0,010% e circa lo 0,015% dell'agente oftalmico, o del suo profarmaco o sale farmaceuticamente accettabile, in peso della composizione. In alcune forme di realizzazione, l'agente oftalmico è un antagonista muscarinico. In alcune forme di realizzazione, l'antagonista muscarinico comprende atropina, atropina solfato, noratropina, atropina-N-ossido, tropina, acido tropico, ioscina, scopolomina, tropicamide, ciclopentolato, pirenzapina, omatropina o una loro combinazione. In alcune forme di realizzazione, l'antagonista muscarinico è atropina, o un suo sale farmaceuticamente accettabile. In alcune forme di realizzazione, l'antagonista muscarinico è atropina solfato.

In alcune forme di realizzazione, le composizioni descritte qui hanno una concentrazione di agente oftalmico compresa tra circa lo 0,001% e circa lo 0,010%, tra circa lo 0,005% e circa lo 0,010%, tra circa lo 0,008% e circa lo 0,010% dell'agente oftalmico, o del suo profarmaco o sale farmaceuticamente accettabile, in peso della composizione. In alcune forme di realizzazione, l'agente oftalmico è un antagonista muscarinico. In alcune forme di realizzazione, l'antagonista muscarinico comprende atropina, atropina solfato, noratropina, atropina-N-ossido, tropina, acido tropico, ioscina, scopolomina, tropicamide, ciclopentolato, pirenzapina, omatropina o una loro combinazione. In alcune forme di realizzazione, l'antagonista muscarinico è atropina, o un suo sale farmaceuticamente accettabile. In alcune forme di realizzazione, l'antagonista

muscarinico è atropina solfato.

In alcune forme di realizzazione, le composizioni descritte qui hanno una concentrazione di agente oftalmico compresa di circa lo 0,001%, lo 0,005%, lo 0,010%, lo 0,015%, lo 0,020%, lo 0,025%, lo 0,030%, lo 0,035%, lo 0,040%, lo 0,045% o lo 0,050% dell'agente oftalmico, o del suo profarmaco o sale farmaceuticamente accettabile, in peso della composizione. In alcune forme di realizzazione, l'agente oftalmico è un antagonista muscarinico. In alcune forme di realizzazione, l'antagonista muscarinico comprende atropina, atropina solfato, noratropina, atropina-N-ossido, tropina, acido tropico, ioscina, scopolomina, tropicamide, ciclopentolato, pirenzapina, omatropina o una loro combinazione. In alcune forme di realizzazione, l'antagonista muscarinico è atropina, o un suo sale farmaceuticamente accettabile. In alcune forme di realizzazione, l'antagonista muscarinico è atropina solfato.

Senza voler essere vincolati da alcuna particolare teoria, è contemplato qui che la bassa concentrazione dell'agente oftalmico (per esempio, un antagonista muscarinico come atropina o atropina solfato) nella composizione oftalmica divulgata fornisca benefici terapeutici sufficienti e costanti a un individuo che ne ha bisogno, riducendo o evitando, al contempo, gli effetti collaterali oculari che includono abbagliamento da dilatazione pupillare e visione offuscata dovuta a perdita di accomodazione che sono associati a formulazioni oftalmiche contenenti concentrazioni superiori dell'agente oftalmico (per esempio, un antagonista muscarinico come

atropina o atropina solfato).

Stabilità della soluzione acquosa

In alcune forme di realizzazione, la composizione descritta qui comprende un tampone. In alcune forme di realizzazione, un tampone è selezionato tra borati, complessi borato-poliolo, agenti tampone fosfato, agenti tampone citrato, agenti tampone acetato, agenti tampone carbonato, agenti tampone organici, agenti tampone amminoacidici, o loro combinazioni. In alcune forme di realizzazione, la composizione descritta qui comprende un tampone comprendente acqua deuterata. In alcune forme di realizzazione, un tampone deuterato è selezionato tra borati, complessi borato-poliolo, agenti tampone fosfato, agenti tampone citrato, agenti tampone acetato, agenti tampone carbonato, agenti tampone organici, agenti tampone amminoacidici, o loro combinazioni, formulati in acqua deuterata.

In alcuni casi, i borati includono acido bórico, sali di acido bórico, altri borati farmaceuticamente accettabili, e loro combinazioni. In alcuni casi, i borati includono acido bórico, borato di sodio, borato di potassio, borato di calcio, borato di magnesio, borato di manganese, e altri di tali sali borati.

Come usato qui, il termine poliolo include qualsiasi composto avente almeno un gruppo idrossilico su ciascuno di due atomi di carbonio adiacenti che non sono in configurazione trans l'uno rispetto all'altro. In alcune forme di realizzazione, i polioli sono lineari o ciclici, sostituiti o non sostituiti, o loro miscele, purché il complesso risultante sia idrosolubile e farmaceuticamente

accettabile. In alcuni casi, esempi di poliolo includono: zuccheri, alditoli, acidi di zuccheri e acidi uronici. In alcuni casi, i polioli includono, in via non limitativa: mannitolo, glicerina, xilitolo e sorbitolo.

In alcune forme di realizzazione, gli agenti tampone fosfato includono acido fosforico; fosfati di metalli alcalini come idrogenofosfato di disodio, diidrogenofosfato di sodio, fosfato di trisodio, idrogenofosfato di dipotassio, diidrogenofosfato di potassio e fosfato di tripotassio; fosfati di metalli alcalino-terrosi come fosfato di calcio, idrogenofosfato di calcio, diidrogenofosfato di calcio, fosfato di monomagnesio, fosfato di dimagnesio (idrogenofosfato di magnesio) e fosfato di trimagnesio; fosfati di ammonio come idrogenofosfato di diammonio e diidrogenofosfato di ammonio; o una loro combinazione. In alcuni casi, l'agente tampone fosfato è un'anidride. In alcuni casi, l'agente tampone fosfato è un idrato.

In alcune forme di realizzazione, i complessi borato-poliolo includono quelli descritti nel brevetto statunitense numero 6,503,497. In alcuni casi, i complessi borato-poliolo comprendono borati in una quantità da circa lo 0,01 a circa il 2,0% p/v, e uno o più polioli in una quantità da circa lo 0,01 a circa il 5,0% p/v.

In alcuni casi, gli agenti tampone citrato includono acido citrico e citrato di sodio.

In alcuni casi, gli agenti tampone acetato includono acido acetico, acetato di potassio e acetato di sodio.

In alcuni casi, gli agenti tampone carbonato includono bicarbonato di sodio e carbonato di sodio.

In alcuni casi, gli agenti tampone organici includono tampone di Good, come, per esempio, acido 2-[N-morfolino]etansolfonico (MES), acido N-(2-acetammido)imminodiacetico, acido N-(carbamoilmetil)imminodiacetico (ADA), l'acido piperazin-N,N'-bis(2-etansolfonico (PIPES), acido N-(2-acetammido)-2-amminoetansolfonico (ACES), acido  $\beta$ -idrossi-4-morfolinopropansolfonico, acido 3-morfolino-2-idrossipropansolfonico (MOPSO), cloruro di colamina, acido 3-(N-morfolino)propansolfonico (MOPS), acido N,N-bis(2-idrossietil)-2-amminoetansolfonico (BES), acido 2-[(2-idrossi-1,1-bis(idrossimetil) etil)ammino]etansolfonico (TES), acido 4-(2-idrossietil)-1-piperazinetansolfonico (HEPES), acido 3-(N,N-bis[2-idrossietil]ammino)-2-idrossipropansolfonico (DIPSO), acetamidoglicina, acido 3-{[1,3-diidrossi-2-(idrossimetil)-2-propanil]ammino}-2-idrossi-1-propansolfonico (TAPSO), acido piperazin-1,4,-bis(2-idrossipropansolfonico) (POPSO), acido 4-(2-idrossietil)piperazin-1-(2-idrossipropansolfonico) (HEPPSO), acido 3-[4-(2-idrossietil)-1-piperazinil]propansolfonico (HEPPS), tricina, glicinammide, bicina o acido N-tris(idrossimetil)metil-3-amminopropansolfonico sodico (TAPS); glicina; e dietanolamina (DEA).

In alcuni casi, gli agenti tampone aminoacidici includono taurina, acido aspartico e suoi sali (per esempio, sali di potassio, eccetera), acido E-amminocaproico, e simili.

In alcuni casi, la composizione descritta qui comprende,

Marco Giovanni Mari  
USBM-CPI-090

inoltre, un agente regolatore di tonicità. L'agente regolatore di tonicità è un agente introdotto in una preparazione come una composizione oftalmica per ridurre l'irritazione locale impedendo lo shock osmotico in corrispondenza del sito di applicazione. In alcuni casi, la soluzione tampone e/o un agente regolatore di pD che mantiene ampiamente la soluzione oftalmica a una particolare concentrazione ionica e pD sono considerati agenti regolatori di tonicità. In alcuni casi, gli agenti regolatori di tonicità includono vari sali, come sali di alogenuro di un catione monovalente. In alcuni casi, gli agenti regolatori di tonicità includono mannitolo, sorbitolo, destrosio, saccarosio, urea e glicerina. In alcuni casi, regolatori di tonicità idonei comprendono cloruro di sodio, nitrato di sodio, solfato di sodio, bisolfato di sodio, cloruro di potassio, cloruro di calcio, cloruro di magnesio, cloruro di zinco, acetato di potassio, acetato di sodio, bicarbonato di sodio, carbonato di sodio, tiosolfato di sodio, solfato di magnesio, idrogenofosfato di disodio, diidrogenofosfato di sodio, diidrogenofosfato di potassio, destrosio, mannitolo, sorbitolo, destrosio, saccarosio, urea, propilenglicole, glicerina, o una loro combinazione.

In alcuni casi, la concentrazione dell'agente regolatore di tonicità in una composizione descritta qui è compresa tra circa lo 0,5% e circa il 2,0%. In alcuni casi, la concentrazione dell'agente regolatore di tonicità nella composizione descritta qui è compresa tra circa lo 0,7% e circa l'1,8%, tra circa lo 0,8% e circa l'1,5%, o tra circa l'1% e circa l'1,3%. In alcuni casi, la concentrazione

dell'agente regolatore di tonicità è di circa lo 0,6%, lo 0,7%, lo 0,8%, lo 0,9%, l'1,0%, l'1,1%, l'1,2%, l'1,3%, l'1,4%, l'1,5%, l'1,6%, l'1,7%, l'1,8% o l'1,9%. In alcuni casi, la percentuale è una percentuale in peso.

In alcuni casi, la composizione descritta qui comprende, inoltre, un agente regolatore di pD. In alcune forme di realizzazione, l'agente regolatore di pD usato è un acido o una base. In alcune forme di realizzazione, la base è costituita da ossidi, idrossidi, carbonati, bicarbonati e simili. In alcuni casi, gli ossidi sono ossidi metallici come ossido di calcio, ossido di magnesio e simili; gli idrossidi sono di metalli alcalini e alcalino-terrosi come idrossido di sodio, idrossido di potassio, idrossido di calcio e simili o loro equivalenti deuterati, e i carbonati sono carbonato di sodio, bicarbonati di sodio, bicarbonati di potassio e simili. In alcuni casi, l'acido è costituito da acido minerale e acidi organici come acido cloridrico, acido nitrico, acido fosforico, acido acetico, acido citrico, acido fumarico, acido malico tartarico e simili o loro equivalenti deuterati. In alcuni casi, l'agente regolatore di pD include, in via non limitativa, acetato, bicarbonato, cloruro di ammonio, citrato, fosfato, loro sali farmaceuticamente accettabili e loro combinazioni o miscele. In alcune forme di realizzazione, l'agente regolatore di pD comprende DCl e NaOD.

In alcuni casi, la composizione ha un pD compreso tra circa 4 e circa 8, tra circa 4,5 e circa 7,8, tra circa 5 e circa 7,5, o tra

circa 5,5 e circa 7. In alcune forme di realizzazione, la composizione ha un pD inferiore a circa 7,5. In alcune forme di realizzazione, la composizione ha un pD inferiore a circa 7,4. In alcune forme di realizzazione, la composizione ha un pD inferiore a circa 7,3. In alcune forme di realizzazione, la composizione ha un pD inferiore a circa 7,2. In alcune forme di realizzazione, la composizione ha un pD inferiore a circa 7,1. In alcune forme di realizzazione, la composizione ha un pD inferiore a circa 7. In alcune forme di realizzazione, la composizione ha un pD inferiore a circa 6,9. In alcune forme di realizzazione, la composizione ha un pD inferiore a circa 6,8. In alcune forme di realizzazione, la composizione ha un pD inferiore a circa 6,7. In alcune forme di realizzazione, la composizione ha un pD inferiore a circa 6,6. In alcune forme di realizzazione, la composizione ha un pD inferiore a circa 6,5. In alcune forme di realizzazione, la composizione ha un pD inferiore a circa 6,4. In alcune forme di realizzazione, la composizione ha un pD inferiore a circa 6,3. In alcune forme di realizzazione, la composizione ha un pD inferiore a circa 6,2. In alcune forme di realizzazione, la composizione ha un pD inferiore a circa 6,1. In alcune forme di realizzazione, la composizione ha un pD inferiore a circa 6. In alcune forme di realizzazione, la composizione ha un pD inferiore a circa 5,9. In alcune forme di realizzazione, la composizione ha un pD inferiore a circa 5,8. In alcune forme di realizzazione, la composizione ha un pD inferiore a circa 5,7. In alcune forme di realizzazione, la composizione ha un pD

inferiore a circa 5,6. In alcune forme di realizzazione, la composizione ha un pD inferiore a circa 5,5. In alcune forme di realizzazione, la composizione ha un pD inferiore a circa 5,4. In alcune forme di realizzazione, la composizione ha un pD inferiore a circa 5,3. In alcune forme di realizzazione, la composizione ha un pD inferiore a circa 5,2. In alcune forme di realizzazione, la composizione ha un pD inferiore a circa 5,1. In alcune forme di realizzazione, la composizione ha un pD inferiore a circa 5. In alcune forme di realizzazione, la composizione ha un pD inferiore a circa 4,9. In alcune forme di realizzazione, la composizione ha un pD inferiore a circa 4,8. In alcune forme di realizzazione, la composizione ha un pD inferiore a circa 4,7. In alcune forme di realizzazione, la composizione ha un pD inferiore a circa 4,6. In alcune forme di realizzazione, la composizione ha un pD inferiore a circa 4,5. In alcune forme di realizzazione, la composizione ha un pD inferiore a circa 4,4. In alcune forme di realizzazione, la composizione ha un pD inferiore a circa 4,3. In alcune forme di realizzazione, la composizione ha un pD inferiore a circa 4,2. In alcune forme di realizzazione, la composizione ha un pD inferiore a circa 4,1. In alcune forme di realizzazione, la composizione ha un pD inferiore a circa 4. In alcune forme di realizzazione, il pD è il pD della composizione dopo un periodo di tempo prolungato in condizione di conservazione.

In alcuni casi, la composizione ha un pD iniziale compreso tra circa 4 e circa 8, tra circa 4,5 e circa 7,8, tra circa 5 e circa

7,5, o tra circa 5,5 e circa 7. In alcune forme di realizzazione, la composizione ha un pD iniziale di circa 7,5. In alcune forme di realizzazione, la composizione ha un pD iniziale di circa 7,4. In alcune forme di realizzazione, la composizione ha un pD iniziale di circa 7,3. In alcune forme di realizzazione, la composizione ha un pD iniziale di circa 7,2. In alcune forme di realizzazione, la composizione ha un pD iniziale di circa 7,1. In alcune forme di realizzazione, la composizione ha un pD iniziale di circa 7. In alcune forme di realizzazione, la composizione ha un pD iniziale di circa 6,9. In alcune forme di realizzazione, la composizione ha un pD iniziale di circa 6,8. In alcune forme di realizzazione, la composizione ha un pD iniziale di circa 6,7. In alcune forme di realizzazione, la composizione ha un pD iniziale di circa 6,6. In alcune forme di realizzazione, la composizione ha un pD iniziale di circa 6,5. In alcune forme di realizzazione, la composizione ha un pD iniziale di circa 6,4. In alcune forme di realizzazione, la composizione ha un pD iniziale di circa 6,3. In alcune forme di realizzazione, la composizione ha un pD iniziale di circa 6,2. In alcune forme di realizzazione, la composizione ha un pD iniziale di circa 6,1. In alcune forme di realizzazione, la composizione ha un pD iniziale di circa 6. In alcune forme di realizzazione, la composizione ha un pD iniziale di circa 5,9. In alcune forme di realizzazione, la composizione ha un pD iniziale di circa 5,8. In alcune forme di realizzazione, la composizione ha un pD iniziale di circa 5,7. In alcune forme di realizzazione, la composizione ha un pD

iniziale di circa 5,6. In alcune forme di realizzazione, la composizione ha un pD iniziale di circa 5,5. In alcune forme di realizzazione, la composizione ha un pD iniziale di circa 5,4. In alcune forme di realizzazione, la composizione ha un pD iniziale di circa 5,3. In alcune forme di realizzazione, la composizione ha un pD iniziale di circa 5,2. In alcune forme di realizzazione, la composizione ha un pD iniziale di circa 5,1. In alcune forme di realizzazione, la composizione ha un pD iniziale di circa 5. In alcune forme di realizzazione, la composizione ha un pD iniziale di circa 4,9. In alcune forme di realizzazione, la composizione ha un pD iniziale di circa 4,8. In alcune forme di realizzazione, la composizione ha un pD iniziale di circa 4,7. In alcune forme di realizzazione, la composizione ha un pD iniziale di circa 4,6. In alcune forme di realizzazione, la composizione ha un pD iniziale di circa 4,5. In alcune forme di realizzazione, la composizione ha un pD iniziale di circa 4,4. In alcune forme di realizzazione, la composizione ha un pD iniziale di circa 4,3. In alcune forme di realizzazione, la composizione ha un pD iniziale di circa 4,2. In alcune forme di realizzazione, la composizione ha un pD iniziale di circa 4,1. In alcune forme di realizzazione, la composizione ha un pD iniziale di circa 4.

In alcune forme di realizzazione, il pD della composizione descritta qui è associato alla stabilità della composizione. In alcune forme di realizzazione, una composizione stabile comprende un pD compreso tra circa 4 e circa 8, tra circa 4,5 e circa 7,8, tra

circa 5 e circa 7,5, o tra circa 5,5 e circa 7. In alcune forme di realizzazione, una composizione stabile comprende un pD inferiore a circa 7,5. In alcune forme di realizzazione, una composizione stabile comprende un pD inferiore a circa 7,4. In alcune forme di realizzazione, una composizione stabile comprende un pD inferiore a circa 7,3. In alcune forme di realizzazione, una composizione stabile comprende un pD inferiore a circa 7,2. In alcune forme di realizzazione, una composizione stabile comprende un pD inferiore a circa 7,1. In alcune forme di realizzazione, una composizione stabile comprende un pD inferiore a circa 7. In alcune forme di realizzazione, una composizione stabile comprende un pD inferiore a circa 6,9. In alcune forme di realizzazione, una composizione stabile comprende un pD inferiore a circa 6,8. In alcune forme di realizzazione, una composizione stabile comprende un pD inferiore a circa 6,7. In alcune forme di realizzazione, una composizione stabile comprende un pD inferiore a circa 6,6. In alcune forme di realizzazione, una composizione stabile comprende un pD inferiore a circa 6,5. In alcune forme di realizzazione, una composizione stabile comprende un pD inferiore a circa 6,4. In alcune forme di realizzazione, una composizione stabile comprende un pD inferiore a circa 6,3. In alcune forme di realizzazione, una composizione stabile comprende un pD inferiore a circa 6,2. In alcune forme di realizzazione, una composizione stabile comprende un pD inferiore a circa 6,1. In alcune forme di realizzazione, una composizione stabile comprende un pD inferiore a circa 6. In alcune forme di

realizzazione, una composizione stabile comprende un pD inferiore a circa 5,9. In alcune forme di realizzazione, una composizione stabile comprende un pD inferiore a circa 5,8. In alcune forme di realizzazione, una composizione stabile comprende un pD inferiore a circa 5,7. In alcune forme di realizzazione, una composizione stabile comprende un pD inferiore a circa 5,6. In alcune forme di realizzazione, una composizione stabile comprende un pD inferiore a circa 5,5. In alcune forme di realizzazione, una composizione stabile comprende un pD inferiore a circa 5,4. In alcune forme di realizzazione, una composizione stabile comprende un pD inferiore a circa 5,3. In alcune forme di realizzazione, una composizione stabile comprende un pD inferiore a circa 5,2. In alcune forme di realizzazione, una composizione stabile comprende un pD inferiore a circa 5,1. In alcune forme di realizzazione, una composizione stabile comprende un pD inferiore a circa 5. In alcune forme di realizzazione, una composizione stabile comprende un pD inferiore a circa 4,9. In alcune forme di realizzazione, una composizione stabile comprende un pD inferiore a circa 4,8. In alcune forme di realizzazione, una composizione stabile comprende un pD inferiore a circa 4,7. In alcune forme di realizzazione, una composizione stabile comprende un pD inferiore a circa 4,6. In alcune forme di realizzazione, una composizione stabile comprende un pD inferiore a circa 4,5. In alcune forme di realizzazione, una composizione stabile comprende un pD inferiore a circa 4,4. In alcune forme di realizzazione, una composizione stabile comprende un pD inferiore a

circa 4,3. In alcune forme di realizzazione, una composizione stabile comprende un pD inferiore a circa 4,2. In alcune forme di realizzazione, una composizione stabile comprende un pD inferiore a circa 4,1. In alcune forme di realizzazione, una composizione stabile comprende un pD inferiore a circa 4.

Come descritto altrove qui, in alcuni casi, il sistema acquoso di D<sub>2</sub>O stabilizza un antagonista muscarinico (per esempio, atropina). In alcune forme di realizzazione, ciò è dovuto a una minore concentrazione delle specie reattive (per esempio, -OD) nel sistema acquoso di D<sub>2</sub>O rispetto alla concentrazione delle specie reattive (per esempio, -OH) in un sistema acquoso di H<sub>2</sub>O equivalente. In alcuni casi, la concentrazione delle specie reattive (per esempio, -OD) nel sistema acquoso di D<sub>2</sub>O è circa un terzo inferiore alla concentrazione delle specie reattive (per esempio, -OH) nel sistema acquoso di H<sub>2</sub>O equivalente. In alcuni casi, ciò è dovuto a una costante di dissociazione inferiore o minore di D<sub>2</sub>O rispetto a H<sub>2</sub>O. Per esempio, la  $K_a(\text{H}_2\text{O})$  è  $1 \times 10^{-14}$ , laddove la  $K_a(\text{D}_2\text{O})$  è  $1 \times 10^{-15}$ . Pertanto, D<sub>2</sub>O è un acido più debole di H<sub>2</sub>O. In alcuni casi, l'idrolisi catalizzata da basi porta alla presenza di un degradante di tropina da atropina. In alcuni casi, con una minore concentrazione delle specie reattive che causa la formazione di un degradante di tropina, la soluzione di atropina è più stabile in un sistema acquoso di D<sub>2</sub>O rispetto a un sistema acquoso di H<sub>2</sub>O equivalente. In alcune forme di realizzazione, la composizione oftalmica formulata con acqua deuterata consente una composizione oftalmica più stabile rispetto

alla composizione oftalmica formulata con H<sub>2</sub>O.

In alcune forme di realizzazione, la presenza di acqua deuterata sposta la pKa del tampone. In alcune forme di realizzazione, la presenza di acqua deuterata consente alla composizione oftalmica di simulare la stabilità di un sistema a pH inferiore. In alcuni casi, la capacità tampone della composizione oftalmica è ridotta, consentendo, di conseguenza, un più rapido spostamento nel pH. In alcuni casi, la ridotta capacità tampone della composizione oftalmica quando somministrata nell'occhio consente alla composizione oftalmica di raggiungere il pH fisiologico a un tasso maggiore rispetto a una composizione oftalmica formulata in H<sub>2</sub>O. In alcuni casi, la composizione oftalmica formulata con acqua deuterata consente di ottenere una produzione di lacrime inferiore, o riflesso lacrimale minore nell'occhio, rispetto a una composizione oftalmica formulata con H<sub>2</sub>O.

In alcuni casi, la composizione descritta qui comprende, inoltre, un agente disinfettante. In alcuni casi, gli agenti disinfettanti includono biguanidi polimerici, composti polimerici di ammonio quaternario, cloriti, bisbiguanidi, composti di clorito (per esempio, clorito di potassio, clorito di sodio, clorito di calcio, clorito di magnesio, o loro miscele), e una loro combinazione.

In alcuni casi, la composizione descritta qui comprende, inoltre, un conservante. In alcuni casi, un conservante è aggiunto a una concentrazione a una composizione descritta qui per impedire la crescita o per distruggere un microrganismo introdotto nella

composizione. In alcuni casi, microrganismi si riferiscono a batteri (per esempio, *Proteus mirabilis*, *Serratia marcesens*), virus (per esempio, virus Herpes simplex, virus herpes zoster), funghi (per esempio, funghi dal genere *Fusarium*), lieviti (per esempio, *Candida albicans*), parassiti (per esempio, *Plasmodium spp.*, *Gnathostoma spp.*), protozoi (per esempio, *Giardia lamblia*), nematodi (per esempio, *Onchocercus volvulus*), vermi (per esempio, *Dirofilaria immitis*), e/o amoebe (per esempio, *Acanthameoba*).

In alcuni casi, la concentrazione del conservante è compresa tra circa lo 0,0001% e circa l'1%, tra circa lo 0,001% e circa lo 0,8%, tra circa lo 0,004% e circa lo 0,5%, tra circa lo 0,008% e circa lo 0,1%, e tra circa lo 0,01% e circa lo 0,08%. In alcuni casi, la concentrazione dei conservanti è di circa lo 0,001%, lo 0,002%, lo 0,003%, lo 0,004%, lo 0,005%, lo 0,006%, lo 0,008%, lo 0,009%, lo 0,009%, lo 0,01%, lo 0,015%, lo 0,02%, lo 0,025%, lo 0,03%, lo 0,04%, lo 0,05%, lo 0,06%, lo 0,07%, lo 0,08%, lo 0,09%, lo 0,1%, lo 0,2%, lo 0,3%, lo 0,4%, lo 0,5%, lo 0,6%, lo 0,7%, lo 0,8%, lo 0,9% o l'1,0%.

In alcune forme di realizzazione, il conservante è selezionato tra cloruro di benzalconio, cetrimonio, perborato di sodio, complesso di ossicloro stabilizzato, SofZia (Alcon), poliquaternio-1, clorobutanolo, disodio edetato e poliesametilene biguanide.

In alcune forme di realizzazione, la composizione descritta qui è conservata in un contenitore di plastica. In alcune forme di realizzazione, il materiale del contenitore di plastica comprende

polietilene ad alta densità (HDPE), polietilene a bassa densità (LDPE), polietilene tereftalato (PET), cloruro di polivinile (PVC), polipropilene (PP), polistirene (PS), HDPE trattato con fluoro, resina post-consumo (PCR), K-resina (SBC) o bioplastica. In alcune forme di realizzazione, il materiale del contenitore di plastica comprende LDPE.

In alcune forme di realizzazione, la composizione descritta qui è conservata in un contenitore di plastica. In alcune forme di realizzazione, la composizione conservata in un contenitore di plastica ha un pD compreso tra circa 4 e circa 8, tra circa 4,5 e circa 7,9 o tra circa 4,9 e circa 7,5. In alcune forme di realizzazione, la composizione conservata in un contenitore di plastica ha un pD inferiore a circa 7,4. In alcune forme di realizzazione, la composizione conservata in un contenitore di plastica ha un pD inferiore a circa 7,3. In alcune forme di realizzazione, la composizione conservata in un contenitore di plastica ha un pD inferiore a circa 7,2. In alcune forme di realizzazione, la composizione conservata in un contenitore di plastica ha un pD inferiore a circa 7,1. In alcune forme di realizzazione, la composizione conservata in un contenitore di plastica ha un pD inferiore a circa 7. In alcune forme di realizzazione, la composizione conservata in un contenitore di plastica ha un pD inferiore a circa 6,9. In alcune forme di realizzazione, la composizione conservata in un contenitore di plastica ha un pD inferiore a circa 6,8. In alcune forme di

realizzazione, la composizione conservata in un contenitore di plastica ha un pD inferiore a circa 6,7. In alcune forme di realizzazione, la composizione conservata in un contenitore di plastica ha un pD inferiore a circa 6,6. In alcune forme di realizzazione, la composizione conservata in un contenitore di plastica ha un pD inferiore a circa 6,5. In alcune forme di realizzazione, la composizione conservata in un contenitore di plastica ha un pD inferiore a circa 6,4. In alcune forme di realizzazione, la composizione conservata in un contenitore di plastica ha un pD inferiore a circa 6,3. In alcune forme di realizzazione, la composizione conservata in un contenitore di plastica ha un pD inferiore a circa 6,2. In alcune forme di realizzazione, la composizione conservata in un contenitore di plastica ha un pD inferiore a circa 6,1. In alcune forme di realizzazione, la composizione conservata in un contenitore di plastica ha un pD inferiore a circa 6. In alcune forme di realizzazione, la composizione conservata in un contenitore di plastica ha un pD inferiore a circa 5,9. In alcune forme di realizzazione, la composizione conservata in un contenitore di plastica ha un pD inferiore a circa 5,8. In alcune forme di realizzazione, la composizione conservata in un contenitore di plastica ha un pD inferiore a circa 5,7. In alcune forme di realizzazione, la composizione conservata in un contenitore di plastica ha un pD inferiore a circa 5,6. In alcune forme di realizzazione, la composizione conservata in un contenitore di

plastica ha un pD inferiore a circa 5,5. In alcune forme di realizzazione, la composizione conservata in un contenitore di plastica ha un pD inferiore a circa 5,4. In alcune forme di realizzazione, la composizione conservata in un contenitore di plastica ha un pD inferiore a circa 5,3. In alcune forme di realizzazione, la composizione conservata in un contenitore di plastica ha un pD inferiore a circa 5,2. In alcune forme di realizzazione, la composizione conservata in un contenitore di plastica ha un pD inferiore a circa 5,1. In alcune forme di realizzazione, la composizione conservata in un contenitore di plastica ha un pD inferiore a circa 5. In alcune forme di realizzazione, la composizione conservata in un contenitore di plastica ha un pD inferiore a circa 4,9. In alcune forme di realizzazione, la composizione conservata in un contenitore di plastica ha un pD inferiore a circa 4,8. In alcune forme di realizzazione, la composizione conservata in un contenitore di plastica ha un pD inferiore a circa 4,7. In alcune forme di realizzazione, la composizione conservata in un contenitore di plastica ha un pD inferiore a circa 4,6. In alcune forme di realizzazione, la composizione conservata in un contenitore di plastica ha un pD inferiore a circa 4,5. In alcune forme di realizzazione, la composizione conservata in un contenitore di plastica ha un pD inferiore a circa 4,4. In alcune forme di realizzazione, la composizione conservata in un contenitore di plastica ha un pD inferiore a circa 4,3. In alcune forme di

realizzazione, la composizione conservata in un contenitore di plastica ha un pD inferiore a circa 4,2. In alcune forme di realizzazione, la composizione conservata in un contenitore di plastica ha un pD inferiore a circa 4,1. In alcune forme di realizzazione, la composizione conservata in un contenitore di plastica ha un pD inferiore a circa 4.

In alcune forme di realizzazione, la composizione conservata in un contenitore di plastica ha una potenza di almeno l'80% dopo un periodo di tempo prolungato in condizione di conservazione. In alcune forme di realizzazione, la composizione conservata in un contenitore di plastica ha una potenza di almeno l'85% dopo un periodo di tempo prolungato in condizione di conservazione. In alcune forme di realizzazione, la composizione conservata in un contenitore di plastica ha una potenza di almeno il 90% dopo un periodo di tempo prolungato in condizione di conservazione. In alcune forme di realizzazione, la composizione conservata in un contenitore di plastica ha una potenza di almeno il 93% dopo un periodo di tempo prolungato in condizione di conservazione. In alcune forme di realizzazione, la composizione conservata in un contenitore di plastica ha una potenza di almeno il 95% dopo un periodo di tempo prolungato in condizione di conservazione. In alcune forme di realizzazione, la composizione conservata in un contenitore di plastica ha una potenza di almeno il 97% dopo un periodo di tempo prolungato in condizione di conservazione. In alcune forme di realizzazione, la composizione conservata in un contenitore di

Marco Giovanni Mari  
USM-CPI-090

plastica ha una potenza di almeno il 98% dopo un periodo di tempo prolungato in condizione di conservazione. In alcune forme di realizzazione, la composizione conservata in un contenitore di plastica ha una potenza di almeno il 99% dopo un periodo di tempo prolungato in condizione di conservazione. In alcuni casi, la condizione di conservazione comprende una temperatura di circa 25 °C, circa 40 °C o circa 60 °C. In alcuni casi, il periodo di tempo prolungato è almeno 1 settimana, almeno 2 settimane, almeno 3 settimane, almeno 1 mese, almeno 2 mesi, almeno 3 mesi, almeno 4 mesi, almeno 5 mesi, almeno 6 mesi, almeno 8 mesi, almeno 10 mesi, almeno 12 mesi, almeno 18 mesi o almeno 24 mesi.

In alcune forme di realizzazione, la composizione conservata in un contenitore di plastica ha una potenza di almeno l'80% a una temperatura di circa 25 °C, circa 40 °C o circa 60 °C. In alcune forme di realizzazione, la composizione conservata in un contenitore di plastica ha una potenza di almeno l'85% a una temperatura di circa 25 °C, circa 40 °C, o circa 60 °C. In alcune forme di realizzazione, la composizione conservata in un contenitore di plastica ha una potenza di almeno il 90% a una temperatura di circa 25 °C, circa 40 °C o circa 60 °C. In alcune forme di realizzazione, la composizione conservata in un contenitore di plastica ha una potenza di almeno il 93% a una temperatura di circa 25 °C, circa 40 °C o circa 60 °C. In alcune forme di realizzazione, la composizione conservata in un contenitore di plastica ha una potenza di almeno il 95% a una temperatura di circa 25 °C, circa 40 °C o circa 60 °C. In alcune

forme di realizzazione, la composizione conservata in un contenitore di plastica ha una potenza di almeno il 97% a una temperatura di circa 25 °C, circa 40 °C o circa 60 °C. In alcune forme di realizzazione, la composizione conservata in un contenitore di plastica ha una potenza di almeno il 98% a una temperatura di circa 25 °C, circa 40 °C o circa 60 °C. In alcune forme di realizzazione, la composizione conservata in un contenitore di plastica ha una potenza di almeno il 99% a una temperatura di circa 25 °C, circa 40 °C o circa 60 °C.

In alcune forme di realizzazione, la composizione conservata in un contenitore di plastica ha una potenza di almeno l'80% per un periodo di almeno 1 settimana, almeno 2 settimane, almeno 3 mese, almeno 1 mesi, almeno 2 mesi, almeno 3 mesi, almeno 4 mesi, almeno 5 mesi, almeno 6 mesi, almeno 8 mesi, almeno 10 mesi, almeno 12 mesi o almeno 18 mesi o almeno 24 mesi. In alcune forme di realizzazione, la composizione conservata in un contenitore di plastica ha una potenza di almeno l'85% per un periodo di almeno 1 settimana, almeno 2 settimane, almeno 3 mese, almeno 1 mesi, almeno 2 mesi, almeno 3 mesi, almeno 4 mesi, almeno 5 mesi, almeno 6 mesi, almeno 8 mesi, almeno 10 mesi, almeno 12 mesi o almeno 18 mesi o almeno 24 mesi. In alcune forme di realizzazione, la composizione conservata in un contenitore di plastica ha una potenza di almeno il 90% per un periodo di almeno 1 settimana, almeno 2 settimane, almeno 3 mese, almeno 1 mesi, almeno 2 mesi, almeno 3 mesi, almeno 4 mesi, almeno 5 mesi, almeno 6 mesi, almeno 8 mesi, almeno 10 mesi, almeno 12 mesi o

almeno 18 mesi o almeno 24 mesi. In alcune forme di realizzazione, la composizione conservata in un contenitore di plastica ha una potenza di almeno il 93% per un periodo di almeno 1 settimana, almeno 2 settimane, almeno 3 mese, almeno 1 mesi, almeno 2 mesi, almeno 3 mesi, almeno 4 mesi, almeno 5 mesi, almeno 6 mesi, almeno 8 mesi, almeno 10 mesi, almeno 12 mesi o almeno 18 mesi o almeno 24 mesi. In alcune forme di realizzazione, la composizione conservata in un contenitore di plastica ha una potenza di almeno il 95% per un periodo di almeno 1 settimana, almeno 2 settimane, almeno 3 mese, almeno 1 mesi, almeno 2 mesi, almeno 3 mesi, almeno 4 mesi, almeno 5 mesi, almeno 6 mesi, almeno 8 mesi, almeno 10 mesi, almeno 12 mesi o almeno 18 mesi o almeno 24 mesi. In alcune forme di realizzazione, la composizione conservata in un contenitore di plastica ha una potenza di almeno il 97% per un periodo di almeno 1 settimana, almeno 2 settimane, almeno 3 mese, almeno 1 mesi, almeno 2 mesi, almeno 3 mesi, almeno 4 mesi, almeno 5 mesi, almeno 6 mesi, almeno 8 mesi, almeno 10 mesi, almeno 12 mesi o almeno 18 mesi o almeno 24 mesi. In alcune forme di realizzazione, la composizione conservata in un contenitore di plastica ha una potenza di almeno il 98% per un periodo di almeno 1 settimana, almeno 2 settimane, almeno 3 mese, almeno 1 mesi, almeno 2 mesi, almeno 3 mesi, almeno 4 mesi, almeno 5 mesi, almeno 6 mesi, almeno 8 mesi, almeno 10 mesi, almeno 12 mesi o almeno 18 mesi o almeno 24 mesi. In alcune forme di realizzazione, la composizione conservata in un contenitore di plastica ha una potenza di almeno il 99% per un periodo di almeno 1 settimana, almeno 2

settimane, almeno 3 mese, almeno 1 mesi, almeno 2 mesi, almeno 3 mesi, almeno 4 mesi, almeno 5 mesi, almeno 6 mesi, almeno 8 mesi, almeno 10 mesi, almeno 12 mesi o almeno 18 mesi o almeno 24 mesi.

In alcune forme di realizzazione, la composizione conservata in un contenitore di plastica comprende meno del 20% di degradante primario in base alla concentrazione dell'agente oftalmico dopo un periodo di tempo prolungato in condizione di conservazione. In alcune forme di realizzazione, la composizione conservata in un contenitore di plastica comprende meno del 15% di degradante primario in base alla concentrazione dell'agente oftalmico dopo un periodo di tempo prolungato in condizione di conservazione. In alcune forme di realizzazione, la composizione conservata in un contenitore di plastica comprende meno del 10% di degradante primario in base alla concentrazione dell'agente oftalmico dopo un periodo di tempo prolungato in condizione di conservazione. In alcune forme di realizzazione, la composizione conservata in un contenitore di plastica comprende meno del 5% di degradante primario in base alla concentrazione dell'agente oftalmico dopo un periodo di tempo prolungato in condizione di conservazione.

In alcune forme di realizzazione, la composizione conservata in un contenitore di plastica comprende da meno del 2,5% di degradante primario a meno dello 0,1% di degradante primario in base alla concentrazione dell'agente oftalmico dopo un periodo di tempo prolungato in condizione di conservazione. In alcune forme di realizzazione, la composizione conservata in un contenitore di

plastica comprende meno del 2,5% di degradante primario in base alla concentrazione dell'agente oftalmico dopo un periodo di tempo prolungato in condizione di conservazione. In alcune forme di realizzazione, la composizione conservata in un contenitore di plastica comprende meno del 2,0% di degradante primario in base alla concentrazione dell'agente oftalmico dopo un periodo di tempo prolungato in condizione di conservazione. In alcune forme di realizzazione, la composizione conservata in un contenitore di plastica comprende meno dell'1,5% di degradante primario in base alla concentrazione dell'agente oftalmico dopo un periodo di tempo prolungato in condizione di conservazione. In alcune forme di realizzazione, la composizione conservata in un contenitore di plastica comprende meno dell'1,0% di degradante primario in base alla concentrazione dell'agente oftalmico dopo un periodo di tempo prolungato in condizione di conservazione. In alcune forme di realizzazione, la composizione conservata in un contenitore di plastica comprende meno dello 0,5% di degradante primario in base alla concentrazione dell'agente oftalmico dopo un periodo di tempo prolungato in condizione di conservazione. In alcune forme di realizzazione, la composizione conservata in un contenitore di plastica comprende meno dello 0,4% di degradante primario in base alla concentrazione dell'agente oftalmico dopo un periodo di tempo prolungato in condizione di conservazione. In alcune forme di realizzazione, la composizione conservata in un contenitore di plastica comprende meno dello 0,3% di degradante primario in base

alla concentrazione dell'agente oftalmico dopo un periodo di tempo prolungato in condizione di conservazione. In alcune forme di realizzazione, la composizione conservata in un contenitore di plastica comprende meno dello 0,2% di degradante primario in base alla concentrazione dell'agente oftalmico dopo un periodo di tempo prolungato in condizione di conservazione. In alcune forme di realizzazione, la composizione conservata in un contenitore di plastica comprende meno dello 0,1% di degradante primario in base alla concentrazione dell'agente oftalmico dopo un periodo di tempo prolungato in condizione di conservazione. In alcuni casi, la condizione di conservazione comprende una temperatura di circa 25 °C, circa 40 °C o circa 60 °C. In alcuni casi, il periodo di tempo prolungato è almeno 1 settimana, almeno 2 settimane, almeno 3 settimane, almeno 1 mese, almeno 2 mesi, almeno 3 mesi, almeno 4 mesi, almeno 5 mesi, almeno 6 mesi, almeno 8 mesi, almeno 10 mesi, almeno 12 mesi, almeno 18 mesi o almeno 24 mesi.

In alcune forme di realizzazione, la composizione conservata in un contenitore di plastica comprende meno del 20% di degradante primario in base alla concentrazione dell'agente oftalmico a una temperatura di circa 25 °C, circa 40 °C o circa 60 °C. In alcune forme di realizzazione, la composizione conservata in un contenitore di plastica comprende meno del 15% di degradante primario in base alla concentrazione dell'agente oftalmico a una temperatura di circa 25 °C, circa 40 °C o circa 60 °C. In alcune forme di realizzazione, la composizione conservata in un contenitore di plastica comprende

meno del 10% di degradante primario in base alla concentrazione dell'agente oftalmico a una temperatura di circa 25 °C, circa 40 °C o circa 60 °C. In alcune forme di realizzazione, la composizione conservata in un contenitore di plastica comprende meno del 5% di degradante primario in base alla concentrazione dell'agente oftalmico a una temperatura di circa 25 °C, circa 40 °C o circa 60 °C.

In alcune forme di realizzazione, la composizione conservata in un contenitore di plastica comprende da meno del 2,5% di degradante primario a meno dello 0,1% di degradante primario in base alla concentrazione dell'agente oftalmico a una temperatura di circa 25 °C, circa 40 °C o circa 60 °C. In alcune forme di realizzazione, la composizione conservata in un contenitore di plastica comprende meno del 2,5% di degradante primario in base alla concentrazione dell'agente oftalmico a una temperatura di circa 25 °C, circa 40 °C o circa 60 °C. In alcune forme di realizzazione, la composizione conservata in un contenitore di plastica comprende meno del 2,0% di degradante primario in base alla concentrazione dell'agente oftalmico a una temperatura di circa 25 °C, circa 40 °C o circa 60 °C. In alcune forme di realizzazione, la composizione conservata in un contenitore di plastica comprende meno dell'1,5% di degradante primario in base alla concentrazione dell'agente oftalmico a una temperatura di circa 25 °C, circa 40 °C o circa 60 °C. In alcune forme di realizzazione, la composizione conservata in un contenitore di plastica comprende meno dell'1,0% di degradante primario in base alla concentrazione dell'agente oftalmico a una temperatura di circa

25 °C, circa 40 °C o circa 60 °C. In alcune forme di realizzazione, la composizione conservata in un contenitore di plastica comprende meno dello 0,5% di degradante primario in base alla concentrazione dell'agente oftalmico a una temperatura di circa 25 °C, circa 40 °C o circa 60 °C. In alcune forme di realizzazione, la composizione conservata in un contenitore di plastica comprende meno dello 0,4% di degradante primario in base alla concentrazione dell'agente oftalmico a una temperatura di circa 25 °C, circa 40 °C o circa 60 °C. In alcune forme di realizzazione, la composizione conservata in un contenitore di plastica comprende meno dello 0,3% di degradante primario in base alla concentrazione dell'agente oftalmico a una temperatura di circa 25 °C, circa 40 °C o circa 60 °C. In alcune forme di realizzazione, la composizione conservata in un contenitore di plastica comprende meno dello 0,2% di degradante primario in base alla concentrazione dell'agente oftalmico a una temperatura di circa 25 °C, circa 40 °C o circa 60 °C. In alcune forme di realizzazione, la composizione conservata in un contenitore di plastica comprende meno dello 0,1% di degradante primario in base alla concentrazione dell'agente oftalmico a una temperatura di circa 25 °C, circa 40 °C o circa 60 °C.

In alcune forme di realizzazione, la composizione conservata in un contenitore di plastica comprende meno del 20% di degradante primario in base alla concentrazione dell'agente oftalmico per un periodo di almeno 1 settimana, almeno 2 settimane, almeno 3 mese, almeno 1 mesi, almeno 2 mesi, almeno 3 mesi, almeno 4 mesi, almeno 5

Marco Giovanni Mari  
USBM-CPI-090

mesi, almeno 6 mesi, almeno 8 mesi, almeno 10 mesi, almeno 12 mesi o almeno 18 mesi o almeno 24 mesi. In alcune forme di realizzazione, la composizione conservata in un contenitore di plastica comprende meno del 15% di degradante primario in base alla concentrazione dell'agente oftalmico per un periodo di almeno 1 settimana, almeno 2 settimane, almeno 3 mese, almeno 1 mesi, almeno 2 mesi, almeno 3 mesi, almeno 4 mesi, almeno 5 mesi, almeno 6 mesi, almeno 8 mesi, almeno 10 mesi, almeno 12 mesi o almeno 18 mesi o almeno 24 mesi. In alcune forme di realizzazione, la composizione conservata in un contenitore di plastica comprende meno del 10% di degradante primario in base alla concentrazione dell'agente oftalmico per un periodo di almeno 1 settimana, almeno 2 settimane, almeno 3 mese, almeno 1 mesi, almeno 2 mesi, almeno 3 mesi, almeno 4 mesi, almeno 5 mesi, almeno 6 mesi, almeno 8 mesi, almeno 10 mesi, almeno 12 mesi o almeno 18 mesi o almeno 24 mesi. In alcune forme di realizzazione, la composizione conservata in un contenitore di plastica comprende meno del 5% di degradante primario in base alla concentrazione dell'agente oftalmico per un periodo di almeno 1 settimana, almeno 2 settimane, almeno 3 mese, almeno 1 mesi, almeno 2 mesi, almeno 3 mesi, almeno 4 mesi, almeno 5 mesi, almeno 6 mesi, almeno 8 mesi, almeno 10 mesi, almeno 12 mesi o almeno 18 mesi o almeno 24 mesi.

In alcune forme di realizzazione, la composizione conservata in un contenitore di plastica comprende da meno del 2,5% di degradante primario a meno dello 0,1% di degradante primario in base alla concentrazione dell'agente oftalmico per un periodo di almeno 1

Marco Giovanni Mari  
USBM-CPI-090

settimana, almeno 2 settimane, almeno 3 settimane, almeno 1 mese, almeno 2 mesi, almeno 3 mesi, almeno 4 mesi, almeno 5 mesi, almeno 6 mesi, almeno 8 mesi, almeno 10 mesi, almeno 12 mesi, almeno 18 mesi o almeno 24 mesi. In alcune forme di realizzazione, la composizione conservata in un contenitore di plastica comprende meno del 2,5% di degradante primario in base alla concentrazione dell'agente oftalmico per un periodo di almeno 1 settimana, almeno 2 settimane, almeno 3 mese, almeno 1 mesi, almeno 2 mesi, almeno 3 mesi, almeno 4 mesi, almeno 5 mesi, almeno 6 mesi, almeno 8 mesi, almeno 10 mesi, almeno 12 mesi o almeno 18 mesi o almeno 24 mesi. In alcune forme di realizzazione, la composizione conservata in un contenitore di plastica comprende meno del 2,0% di degradante primario in base alla concentrazione dell'agente oftalmico per un periodo di almeno 1 settimana, almeno 2 settimane, almeno 3 mese, almeno 1 mesi, almeno 2 mesi, almeno 3 mesi, almeno 4 mesi, almeno 5 mesi, almeno 6 mesi, almeno 8 mesi, almeno 10 mesi, almeno 12 mesi o almeno 18 mesi o almeno 24 mesi. In alcune forme di realizzazione, la composizione conservata in un contenitore di plastica comprende meno dell'1,5% di degradante primario in base alla concentrazione dell'agente oftalmico per un periodo di almeno 1 settimana, almeno 2 settimane, almeno 3 mese, almeno 1 mesi, almeno 2 mesi, almeno 3 mesi, almeno 4 mesi, almeno 5 mesi, almeno 6 mesi, almeno 8 mesi, almeno 10 mesi, almeno 12 mesi o almeno 18 mesi o almeno 24 mesi. In alcune forme di realizzazione, la composizione conservata in un contenitore di plastica comprende meno dell'1,0% di degradante primario in base alla

Marco Giovanni Mari  
USM-CPI-090

concentrazione dell'agente oftalmico per un periodo di almeno 1 settimana, almeno 2 settimane, almeno 3 mese, almeno 1 mesi, almeno 2 mesi, almeno 3 mesi, almeno 4 mesi, almeno 5 mesi, almeno 6 mesi, almeno 8 mesi, almeno 10 mesi, almeno 12 mesi o almeno 18 mesi o almeno 24 mesi. In alcune forme di realizzazione, la composizione conservata in un contenitore di plastica comprende meno dello 0,5% di degradante primario in base alla concentrazione dell'agente oftalmico per un periodo di almeno 1 settimana, almeno 2 settimane, almeno 3 mese, almeno 1 mesi, almeno 2 mesi, almeno 3 mesi, almeno 4 mesi, almeno 5 mesi, almeno 6 mesi, almeno 8 mesi, almeno 10 mesi, almeno 12 mesi o almeno 18 mesi o almeno 24 mesi. In alcune forme di realizzazione, la composizione conservata in un contenitore di plastica comprende meno dello 0,4% di degradante primario in base alla concentrazione dell'agente oftalmico per un periodo di almeno 1 settimana, almeno 2 settimane, almeno 3 mese, almeno 1 mesi, almeno 2 mesi, almeno 3 mesi, almeno 4 mesi, almeno 5 mesi, almeno 6 mesi, almeno 8 mesi, almeno 10 mesi, almeno 12 mesi o almeno 18 mesi o almeno 24 mesi. In alcune forme di realizzazione, la composizione conservata in un contenitore di plastica comprende meno dello 0,3% di degradante primario in base alla concentrazione dell'agente oftalmico per un periodo di almeno 1 settimana, almeno 2 settimane, almeno 3 mese, almeno 1 mesi, almeno 2 mesi, almeno 3 mesi, almeno 4 mesi, almeno 5 mesi, almeno 6 mesi, almeno 8 mesi, almeno 10 mesi, almeno 12 mesi o almeno 18 mesi o almeno 24 mesi. In alcune forme di realizzazione, la composizione conservata in un contenitore di

Marco Giovanni Mari  
USBM-CPI-090

plastica comprende meno dello 0,2% di degradante primario in base alla concentrazione dell'agente oftalmico per un periodo di almeno 1 settimana, almeno 2 settimane, almeno 3 mese, almeno 1 mesi, almeno 2 mesi, almeno 3 mesi, almeno 4 mesi, almeno 5 mesi, almeno 6 mesi, almeno 8 mesi, almeno 10 mesi, almeno 12 mesi o almeno 18 mesi o almeno 24 mesi. In alcune forme di realizzazione, la composizione conservata in un contenitore di plastica comprende meno dello 0,1% di degradante primario in base alla concentrazione dell'agente oftalmico per un periodo di almeno 1 settimana, almeno 2 settimane, almeno 3 mese, almeno 1 mesi, almeno 2 mesi, almeno 3 mesi, almeno 4 mesi, almeno 5 mesi, almeno 6 mesi, almeno 8 mesi, almeno 10 mesi, almeno 12 mesi o almeno 18 mesi o almeno 24 mesi.

In alcune forme di realizzazione, la composizione descritta qui è conservata in un contenitore di vetro. In alcune forme di realizzazione, il contenitore di vetro è una fiala di vetro, come, per esempio, una fiala di vetro di tipo I, di tipo II o di tipo III. In alcune forme di realizzazione, il contenitore di vetro è una fiala di vetro di tipo I. In alcune forme di realizzazione, la fiala di vetro di tipo I è una fiala di vetro borosilicato.

In alcune forme di realizzazione, la composizione conservata in un contenitore di vetro ha un pD superiore a circa 7. In alcune forme di realizzazione, la composizione conservata in un contenitore di vetro ha un pD superiore a circa 7,5. In alcune forme di realizzazione, la composizione conservata in un contenitore di vetro ha un pD superiore a circa 8. In alcune forme di realizzazione, la

Marco Giovanni Mari  
USBM-CPI-090

composizione conservata in un contenitore di vetro ha un pD superiore a circa 8,5. In alcune forme di realizzazione, la composizione conservata in un contenitore di vetro ha un pD superiore a circa 9.

In alcune forme di realizzazione, la composizione conservata in un contenitore di vetro ha una potenza inferiore al 60% a una temperatura di circa 25 °C, circa 40 °C o circa 60 °C. In alcune forme di realizzazione, la composizione conservata in un contenitore di vetro ha una potenza inferiore al'60% per un periodo di almeno 1 settimana, almeno 2 settimane, almeno 3 mese, almeno 1 mesi, almeno 2 mesi, almeno 3 mesi, almeno 4 mesi, almeno 5 mesi, almeno 6 mesi, almeno 8 mesi, almeno 10 mesi, almeno 12 mesi o almeno 18 mesi o almeno 24 mesi.

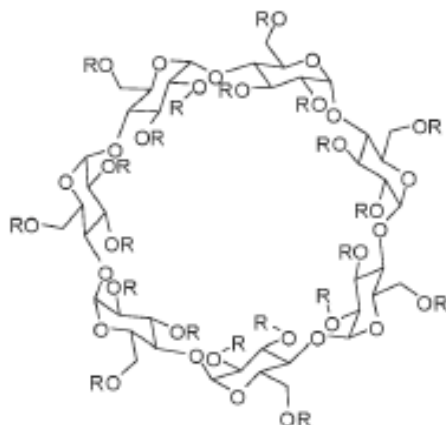
In alcune forme di realizzazione, la composizione conservata in un contenitore di vetro è meno stabile di una composizione conservata in un contenitore di plastica.

In alcune forme di realizzazione, la composizione è conservata al buio. In alcuni casi, la composizione è conservata in presenza di luce. In alcuni casi, la luce è luce di interni, luce di stanza o luce del sole. In alcuni casi, la composizione è stabile mentre è conservata in presenza di luce.

In alcune forme di realizzazione, la composizione descritta qui è formulata come soluzione acquosa. In alcune forme di realizzazione, la soluzione acquosa è una soluzione acquosa stabile. In alcuni casi, la soluzione acquosa è conservata in un contenitore di plastica come descritto sopra. In alcuni casi, la soluzione acquosa non è

conservata in un contenitore di vetro. In alcuni casi, la soluzione acquosa è conservata al buio. In alcuni casi, la soluzione acquosa è conservata in presenza di luce. In alcuni casi, la soluzione acquosa è stabile in presenza di luce.

In una forma di realizzazione specifica, le formulazioni accettabili a livello oftalmico comprendono, in alternativa, una ciclodestrina. Le ciclodestrine sono oligosaccaridi ciclici contenenti 6, 7 o 8 unità di glucopiranosio, indicate rispettivamente come  $\alpha$ -ciclodestrina,  $\beta$ -ciclodestrina o  $\gamma$ -ciclodestrina. Le ciclodestrine hanno un esterno idrofilo, che aumenta l'idrosolubilità, e un interno idrofobo che forma una cavità. In un ambiente acquoso, le porzioni idrofobiche di altre molecole spesso entrano nella cavità idrofobica della ciclodestrina per formare composti di inclusione. In aggiunta, le ciclodestrine sono in grado anche di altri tipi di interazioni non leganti con molecole che non sono all'interno della cavità idrofobica. Le ciclodestrine hanno tre gruppi idrossilici liberi per ciascuna unità di glucopiranosio, o 18 gruppi idrossilici su  $\alpha$ -ciclodestrina, 21 gruppi idrossilici su  $\beta$ -ciclodestrina e 24 gruppi idrossilici su  $\gamma$ -ciclodestrina. In alcune forme di realizzazione, uno o più di questi gruppi idrossilici sono fatti reagire con uno qualsiasi di un certo numero di reagenti per formare un'ampia varietà di derivati di ciclodestrina, che includono idrossipropileteri, solfonati e solfoalchileteri. Di seguito è mostrata la struttura della  $\beta$ -ciclodestrina e della idrossipropil- $\beta$ -ciclodestrina (HP $\beta$ CD).



R = H

$\beta$ -ciclodestrina

R =  $\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_3$

idrossipropil P-ciclodestrina

In alcune forme di realizzazione, l'uso delle ciclodestrine nelle composizioni farmaceutiche descritte qui migliora la solubilità del farmaco. I composti di inclusione sono implicati in molti casi di solubilità aumentata; tuttavia, anche altre interazioni tra ciclodestrine e composti insolubili migliorano la solubilità. L'idrossipropil- $\beta$ -ciclodestrina (HP $\beta$ CD) è disponibile in commercio come prodotto privo di pirogeni. Si tratta di una polvere bianca non igroscopica che si discioglie prontamente in acqua. L'HP $\beta$ CD è termicamente stabile e non degrada a pH neutro. Pertanto, le ciclodestrine migliorano la solubilità di un agente terapeutico in una composizione o formulazione. Di conseguenza, in alcune forme di realizzazione, le ciclodestrine sono incluse per aumentare la solubilità degli agenti oftalmici accettabili a livello oftalmico all'interno delle formulazioni descritte qui. In altre forme di

realizzazione, le ciclodestrine servono, in aggiunta, da eccipienti a rilascio controllato all'interno delle formulazioni descritte qui.

A puro titolo esemplificativo, derivati di ciclodestrina per l'uso includono  $\alpha$ -ciclodestrina,  $\beta$ -ciclodestrina,  $\gamma$ -ciclodestrina, idrossietil- $\beta$ -ciclodestrina, idrossipropil- $\gamma$ -ciclodestrina,  $\beta$ -ciclodestrina solfatata,  $\alpha$ -ciclodestrina solfatata,  $\beta$ -ciclodestrina solfobutilettere.

La concentrazione della ciclodestrina usata nelle composizioni e nei metodi divulgati qui varia in funzione delle proprietà fisico-chimiche, delle proprietà farmacocinetiche, degli effetti collaterali o degli eventi avversi, delle considerazioni di formulazione, o di altri fattori associati all'agente terapeuticamente oftalmico, o a un suo sale o profarmaco, o alle proprietà degli altri eccipienti della composizione. Pertanto, in determinate circostanze, la concentrazione o la quantità di ciclodestrina usata in conformità con le composizioni e i metodi divulgati qui potrà variare, a seconda dell'esigenza. Quando usata, la quantità di ciclodestrine necessaria per aumentare la solubilità dell'agente oftalmico e/o la funzione di eccipiente a rilascio controllato in una qualsiasi delle formulazioni descritte qui è scelta usando i principi, gli esempi e gli insegnamenti descritti qui.

Altri stabilizzanti che sono utili nelle formulazioni accettabili a livello oftalmico divulgati qui includono, per esempio, acidi grassi, alcoli grassi, alcoli, esteri di acidi grassi a catena lunga, eteri a catena lunga, derivati idrofili di acidi grassi,

polivinilpirrolidoni, polivinileteri, alcoli polivinilici, idrocarburi, polimeri idrofobici, polimeri assorbenti l'umidità, e loro combinazioni. In alcune forme di realizzazione, sono usati anche analoghi ammidici di stabilizzanti. In ulteriori forme di realizzazione, lo stabilizzante scelto cambia l'idrofobicità della formulazione, migliora la miscelazione dei vari componenti nella formulazione, controlla il livello di umidità nella formulazione, o controlla la mobilità della fase.

In altre forme di realizzazione, gli stabilizzanti sono presenti in quantità sufficienti a inibire la degradazione dell'agente oftalmico. Esempi di tali agenti stabilizzanti, includono, in via non limitativa: glicerolo, metionina, monotioglicerolo, EDTA, acido ascorbico, polisorbato 80, polisorbato 20, arginina, eparina, destrano solfato, ciclodestrine, pentosano polisolfato e altri eparinoidi, cationi bivalenti come magnesio e zinco, o loro combinazioni.

Ulteriori agenti di stabilizzazione utili per formulazioni accettabili a livello oftalmico includono uno o più additivi anti-aggregazione per aumentare la stabilità delle formulazioni oftalmiche mediante riduzione del tasso di aggregazione proteica. L'additivo anti-aggregante selezionato dipende dalla natura delle condizioni a cui sono esposti gli agenti oftalmici, per esempio, un antagonista muscarinico (per esempio, atropina o suoi sali farmaceuticamente accettabili). Per esempio, determinate formulazioni sottoposte ad agitazione e sollecitazione termica richiedono un additivo anti-

aggregazione differente rispetto a una formulazione sottoposta a liofilizzazione e reidratazione. Additivi anti-aggregazione utili includono, a puro titolo esemplificativo, urea, cloruro di guanidinio, amminoacidi semplici come glicina o arginina, zuccheri, polialcoli, polisorbati, polimeri come polietilenglicole e destrani, alchil saccaridi, come alchil glicosidi, e tensioattivi.

Altre formulazioni utili includono, facoltativamente, uno o più antiossidanti accettabili a livello oftalmico per aumentare la stabilità chimica, laddove richiesto. Antiossidanti idonei includono, a titolo puramente esemplificativo, acido ascorbico, metionina, tiosolfato di sodio e metabisolfato di sodio. In una forma di realizzazione, gli antiossidanti sono selezionati tra agenti chelanti metallici, composti contenenti tiolo e altri agenti stabilizzanti generali.

Ancora altre composizioni utili includono uno o più tensioattivi accettabili a livello oftalmico per aumentare la stabilità fisica o per altri scopi. Tensioattivi non ionici idonei includono, in via non limitativa, gliceridi di acidi grassi di poliossietilene e oli vegetali, per esempio, olio di ricino idrogenato di poliossietilene (60); e alchileteri di poliossietilene e alchilfenileteri, per esempio, octoxynol 10, octoxynol 40.

In alcune forme di realizzazione, le formulazioni farmaceutiche accettabili a livello oftalmico descritte qui sono stabili rispetto alla degradazione dei composti (per esempio, meno del 30% di degradazione, meno del 25% di degradazione, meno del 20% di

degradazione, meno del 15% di degradazione, meno del 10% di degradazione, meno dell'8% di degradazione, meno del 5% di degradazione, meno del 3% di degradazione, meno del 2% di degradazione o meno del 5% di degradazione) nell'arco di un periodo di almeno circa 1 giorno, almeno circa 2 giorni, almeno circa 3 giorni, almeno circa 4 giorni, almeno circa 5 giorni, almeno circa 6 giorni, almeno circa 1 settimana, almeno circa 2 settimane, almeno circa 3 settimane, almeno circa 4 settimane, almeno circa 5 settimane, almeno circa 6 settimane, almeno circa 7 settimane, almeno circa 8 settimane, almeno circa 3 mesi, almeno circa 4 mesi, almeno circa 5 mesi o almeno circa 6 mesi in condizioni di conservazione (per esempio, temperatura ambiente). In altre forme di realizzazione, le formulazioni descritte qui sono stabili rispetto alla degradazione dei composti nell'arco di un periodo di almeno circa 1 settimana. Qui sono anche descritte formulazioni che sono stabili rispetto alla degradazione dei composti nell'arco di un periodo di almeno circa 1 mese.

In altre forme di realizzazione, un tensioattivo aggiuntivo (co-tensioattivo) e/o un agente tampone è combinato con uno o più dei veicoli farmaceuticamente accettabili precedentemente descritti qui in modo tale che il tensioattivo e/o l'agente tampone mantenga il prodotto a un pD ottimale per la stabilità. Co-tensioattivi idonei includono, in via non limitativa: a) agenti lipofili naturali e sintetici, per esempio, fosfolipidi, colesterolo ed esteri di acidi grassi del colesterolo e loro derivati; b) tensioattivi non ionici,

che includono, per esempio, esteri di alcoli grassi di poliossietilene, esteri di acidi grassi di sorbitano (Spans), esteri di acidi grassi di poliossietilene sorbitano (per esempio, sorbitano monooleato di poliossietilene (20) (Tween 80), sorbitano monostearato di poliossietilene (20) (Tween 60), sorbitano monolaurato di poliossietilene (20) (Tween 20) e altri Tween, esteri di sorbitano, esteri di glicerolo, per esempio, triacetato di Myrj e glicerolo (triacetina), glicoli polietilenici, alcool cetilico, alcool cetostearilico, alcool stearilico, polisorbato 80, polossameri, polosammine, derivati di olio di ricino di poliossietilene (per esempio, Cremophor® RH40, Cremphor A25, Cremphor A20, Cremophor® EL) e altri Cremophor, solfosuccinati, alchil solfati (SLS); esteri di acidi grassi di PEG gliceril come, per esempio, PEG-8 gliceril caprilato/caprato (Labrasol), PEG-4 gliceril caprilato/caprato (Labrafac Hydro WL 1219), PEG-32 gliceril laurato (Gelucire 444/14), PEG-6 gliceril monooleato (Labrafil M 1944 CS), PEG-6 gliceril linoleato (Labrafil M 2125 CS); esteri di acidi mono- e di-grassi di propilenglicole come, per esempio, propilenglicole laurato, propilenglicole caprilato/caprato; Brij® 700, ascorbil-6-palmitato, stearilamina, lauril solfato di sodio, triiricinoleato di poliossietilenglicerolo, e loro combinazioni o miscele; c) tensioattivi anionici includono, in via non limitativa, carbossimetilcellulosa di calcio, carbossimetilcellulosa di sodio, solfosuccinato di sodio, diottile, alginato di sodio, solfati di alchil poliossietilene, lauril solfato di sodio, stearato di

trietanolamina, laurato di potassio, sali biliari, e loro combinazioni o miscele; e d) tensioattivi cationici come, bromuro di cetiltrimetilammonio, e cloruro di laurildimetilbenzil-ammonio.

In un'ulteriore forma di realizzazione, quando uno o più co-tensioattivi sono utilizzati nelle formulazioni accettabili a livello oftalmico della presente divulgazione, essi sono combinati, per esempio, con un veicolo farmaceuticamente accettabile e sono presenti nella formulazione finale, per esempio, in una quantità che va da circa lo 0,1% a circa il 20%, da circa lo 0,5% a circa il 10%.

In una forma di realizzazione, il tensioattivo ha un valore di HLB da 0 a 20. In forme di realizzazione aggiuntive, il tensioattivo ha un valore di HLB da 0 a 3, da 4 a 6, da 7 a 9, da 8 a 18, da 13 a 15, da 10 a 18.

pD

In alcune forme di realizzazione, il pD di una composizione descritta qui è adattato (per esempio, mediante l'uso di un tampone e/o di un agente regolatore di pD) a un intervallo di pD compatibile a livello oftalmico da circa 4 a circa 8, da circa 4,5 a circa 7,5 o da circa 5 a circa 7. In alcune forme di realizzazione, la composizione oftalmica ha un pD compreso tra circa 5,0 e circa 7,0. In alcune forme di realizzazione, la composizione oftalmica ha un pD compreso tra circa 5,5 e circa 7,0. In alcune forme di realizzazione, la composizione oftalmica ha un pD compreso tra circa 6,0 e circa 7,0.

In alcune forme di realizzazione, le formulazioni utili

includono uno o più agenti regolatori di pD o agenti tampone. Agenti regolatori di pD o tamponi idonei includono, in via non limitativa, acetato, bicarbonato, cloruro di ammonio, citrato, fosfato, forme deuterate di acetato, bicarbonato, cloruro di ammonio, citrato, fosfato, loro sali farmaceuticamente accettabili e loro combinazioni o miscele. In alcune forme di realizzazione, gli agenti regolatori di pD o i tamponi includono acido cloridrico deuterato ( $\text{DCl}$ ), idrossido di sodio deuterato ( $\text{NaOD}$ ), acido acetico deuterato ( $\text{CD}_3\text{COOD}$ ) o acido citrico deuterato ( $\text{C}_6\text{D}_8\text{O}_7$ ).

In una forma di realizzazione, quando uno o più tamponi sono utilizzati nelle formulazioni della presente divulgazione, essi sono combinati, per esempio, con un veicolo farmaceuticamente accettabile e sono presenti nella formulazione finale, per esempio, in una quantità che va da circa lo 0,1% a circa il 20%, da circa lo 0,5% a circa il 10%. In determinate forme di realizzazione della presente divulgazione, la quantità di tampone inclusa nelle formulazioni di gel è una quantità tale che il pD della formulazione di gel non interferisce con il sistema tampone naturale del corpo.

In una forma di realizzazione, sono usati anche diluenti per stabilizzare i composti perché forniscono un ambiente più stabile. In alcuni casi, sali disciolti in soluzioni tamponate (che forniscono anche il controllo o il mantenimento del pD) sono utilizzati come diluenti nella tecnica, inclusa, in via non limitativa, una soluzione salina tamponata al fosfato.

In alcune forme di realizzazione, il pD è calcolato secondo la

Marco Giovanni Mari  
USBM-CPI-090

formula divulgata in Glasoe et al., "Use of glass electrodes to measure acidities in deuterium oxide", J. Physical Chem. 64(1): 188-190 (1960). In alcune forme di realizzazione, il pD è calcolato come  $pD = pH^* + 0,4$ , in cui  $pH^*$  è il pH misurato o osservato della composizione oftalmica formulata in una soluzione comprendente acqua deuterata (per esempio,  $D_2O$ ).

In alcune forme di realizzazione, la composizione oftalmica acquosa, di gel o di pomata descritta qui ha un pD compreso tra circa 4 e circa 8, tra circa 4,5 e circa 8, tra circa 4,9 e circa 7,9, tra circa 5,4 e circa 7,9, tra circa 5,9 e circa 7,9, tra circa 6,4 e circa 7,9 o tra circa 7,4 e circa 7,9. In alcune forme di realizzazione, la composizione oftalmica acquosa, di gel o di pomata descritta qui ha un pD compreso tra circa 4,5-7,5, tra circa 5,0 e circa 7,5, tra circa 5,5 e circa 7,5, tra circa 6,0 e circa 7,5 o tra circa 7,0 e circa 7,5. In alcune forme di realizzazione, la composizione oftalmica acquosa, di gel o di pomata descritta qui ha un pD compreso tra circa 4,5-7,0, tra circa 5,0 e circa 7,0, tra circa 5,5 e circa 7,0, tra circa 6,0 e circa 7,0 o tra circa 6,5 e circa 7,0. In alcune forme di realizzazione, la composizione oftalmica acquosa, di gel o di pomata descritta qui ha un pD compreso tra circa 4,9-7,4, tra circa 5,4 e circa 7,4, tra circa 5,9 e circa 7,4, tra circa 6,4 e circa 7,4 o tra circa 6,9 e circa 7,4. In alcune forme di realizzazione, la composizione oftalmica acquosa, di gel o di pomata descritta qui ha un pD compreso tra circa 4,5-6,5, tra circa 5,0 e circa 6,5, tra circa 5,5 e circa 6,5 o tra circa 6,0 e

circa 6,5. In alcune forme di realizzazione, la composizione oftalmica acquosa, di gel o di pomata descritta qui ha un pD compreso tra circa 4,9-6,9, tra circa 5,4 e circa 6,9, tra circa 5,9 e circa 6,9 o tra circa 6,4 e circa 6,9. In alcune forme di realizzazione, la composizione oftalmica acquosa, di gel o di pomata descritta qui ha un pD compreso tra circa 4,5-6,0, tra circa 5,0 e circa 6,0 o tra circa 5,5 e circa 6,0. In alcune forme di realizzazione, la composizione oftalmica acquosa, di gel o di pomata descritta qui ha un pD compreso tra circa 4,9-6,4, tra circa 5,4 e circa 6,4 o tra circa 5,9 e circa 6,4. In alcune forme di realizzazione, la composizione oftalmica acquosa, di gel o di pomata descritta qui ha un pD compreso tra circa 4,5-5,5 o tra circa 5,0 e circa 5,5. In alcune forme di realizzazione, la composizione oftalmica acquosa, di gel o di pomata descritta qui ha un pD compreso tra circa 4,9-5,9 o tra circa 5,4 e circa 5,9. In alcune forme di realizzazione, la composizione oftalmica acquosa, di gel o di pomata descritta qui ha un pD compreso tra circa 4,5 e 5,0. In alcune forme di realizzazione, la composizione oftalmica acquosa, di gel o di pomata descritta qui ha un pD compreso tra circa 4,9 e 5,4.

In alcune forme di realizzazione, la composizione oftalmica è una composizione acquosa oftalmica. In alcuni casi, la composizione acquosa oftalmica ha un pD compreso tra circa 4 e circa 8, tra circa 4,5 e circa 7,8, tra circa 5 e circa 7,5, o tra circa 5,5 e circa 7. In alcune forme di realizzazione, la composizione acquosa oftalmica ha un pD di circa 7,5. In alcune forme di realizzazione, la

composizione acquosa oftalmica ha un pD di circa 7,4. In alcune forme di realizzazione, la composizione acquosa oftalmica ha un pD di circa 7,3. In alcune forme di realizzazione, la composizione acquosa oftalmica ha un pD di circa 7,2. In alcune forme di realizzazione, la composizione acquosa oftalmica ha un pD di circa 7,1. In alcune forme di realizzazione, la composizione acquosa oftalmica ha un pD di circa 7. In alcune forme di realizzazione, la composizione acquosa oftalmica ha un pD di circa 6,9. In alcune forme di realizzazione, la composizione acquosa oftalmica ha un pD di circa 6,8. In alcune forme di realizzazione, la composizione acquosa oftalmica ha un pD di circa 6,7. In alcune forme di realizzazione, la composizione acquosa oftalmica ha un pD di circa 6,6. In alcune forme di realizzazione, la composizione acquosa oftalmica ha un pD di circa 6,5. In alcune forme di realizzazione, la composizione acquosa oftalmica ha un pD di circa 6,4. In alcune forme di realizzazione, la composizione acquosa oftalmica ha un pD di circa 6,3. In alcune forme di realizzazione, la composizione acquosa oftalmica ha un pD di circa 6,2. In alcune forme di realizzazione, la composizione acquosa oftalmica ha un pD di circa 6,1. In alcune forme di realizzazione, la composizione acquosa oftalmica ha un pD di circa 6. In alcune forme di realizzazione, la composizione acquosa oftalmica ha un pD di circa 5,9. In alcune forme di realizzazione, la composizione acquosa oftalmica ha un pD di circa 5,8. In alcune forme di realizzazione, la composizione acquosa oftalmica ha un pD di circa 5,7. In alcune forme di realizzazione, la composizione acquosa oftalmica ha un pD di circa 5,6. In alcune forme

di realizzazione, la composizione acquosa oftalmica ha un pD di circa 5,5. In alcune forme di realizzazione, la composizione acquosa oftalmica ha un pD di circa 5,4. In alcune forme di realizzazione, la composizione acquosa oftalmica ha un pD di circa 5,3. In alcune forme di realizzazione, la composizione acquosa oftalmica ha un pD di circa 5,2. In alcune forme di realizzazione, la composizione acquosa oftalmica ha un pD di circa 5,1. In alcune forme di realizzazione, la composizione acquosa oftalmica ha un pD di circa 5. In alcune forme di realizzazione, la composizione acquosa oftalmica ha un pD di circa 4,9. In alcune forme di realizzazione, la composizione acquosa oftalmica ha un pD di circa 4,8. In alcune forme di realizzazione, la composizione acquosa oftalmica ha un pD di circa 4,7. In alcune forme di realizzazione, la composizione acquosa oftalmica ha un pD di circa 4,6. In alcune forme di realizzazione, la composizione acquosa oftalmica ha un pD di circa 4,5. In alcune forme di realizzazione, la composizione acquosa oftalmica ha un pD di circa 4,4. In alcune forme di realizzazione, la composizione acquosa oftalmica ha un pD di circa 4,3. In alcune forme di realizzazione, la composizione acquosa oftalmica ha un pD di circa 4,2. In alcune forme di realizzazione, la composizione acquosa oftalmica ha un pD di circa 4,1. In alcune forme di realizzazione, la composizione acquosa oftalmica ha un pD di circa 4. In alcune forme di realizzazione, il pD è un pD iniziale della composizione acquosa oftalmica. In alcune forme di realizzazione, il pD è il pD della composizione acquosa oftalmica dopo un periodo di tempo prolungato in condizione di conservazione.

In alcuni casi, la composizione acquosa oftalmica ha un pD iniziale compreso tra circa 4 e circa 8, tra circa 4,5 e circa 7,8, tra circa 5 e circa 7,5, o tra circa 5,5 e circa 7. In alcune forme di realizzazione, la composizione acquosa oftalmica ha un pD iniziale di circa 7,5. In alcune forme di realizzazione, la composizione acquosa oftalmica ha un pD iniziale di circa 7,4. In alcune forme di realizzazione, la composizione acquosa oftalmica ha un pD iniziale di circa 7,3. In alcune forme di realizzazione, la composizione acquosa oftalmica ha un pD iniziale di circa 7,2. In alcune forme di realizzazione, la composizione acquosa oftalmica ha un pD iniziale di circa 7,1. In alcune forme di realizzazione, la composizione acquosa oftalmica ha un pD iniziale di circa 7. In alcune forme di realizzazione, la composizione acquosa oftalmica ha un pD iniziale di circa 6,9. In alcune forme di realizzazione, la composizione acquosa oftalmica ha un pD iniziale di circa 6,8. In alcune forme di realizzazione, la composizione acquosa oftalmica ha un pD iniziale di circa 6,7. In alcune forme di realizzazione, la composizione acquosa oftalmica ha un pD iniziale di circa 6,6. In alcune forme di realizzazione, la composizione acquosa oftalmica ha un pD iniziale di circa 6,5. In alcune forme di realizzazione, la composizione acquosa oftalmica ha un pD iniziale di circa 6,4. In alcune forme di realizzazione, la composizione acquosa oftalmica ha un pD iniziale di circa 6,3. In alcune forme di realizzazione, la composizione acquosa oftalmica ha un pD iniziale di circa 6,2. In alcune forme di realizzazione, la composizione acquosa oftalmica ha un pD iniziale di

circa 6,1. In alcune forme di realizzazione, la composizione acquosa oftalmica ha un pD iniziale di circa 6. In alcune forme di realizzazione, la composizione acquosa oftalmica ha un pD iniziale di circa 5,9. In alcune forme di realizzazione, la composizione acquosa oftalmica ha un pD iniziale di circa 5,8. In alcune forme di realizzazione, la composizione acquosa oftalmica ha un pD iniziale di circa 5,7. In alcune forme di realizzazione, la composizione acquosa oftalmica ha un pD iniziale di circa 5,6. In alcune forme di realizzazione, la composizione acquosa oftalmica ha un pD iniziale di circa 5,5. In alcune forme di realizzazione, la composizione acquosa oftalmica ha un pD iniziale di circa 5,4. In alcune forme di realizzazione, la composizione acquosa oftalmica ha un pD iniziale di circa 5,3. In alcune forme di realizzazione, la composizione acquosa oftalmica ha un pD iniziale di circa 5,2. In alcune forme di realizzazione, la composizione acquosa oftalmica ha un pD iniziale di circa 5,1. In alcune forme di realizzazione, la composizione acquosa oftalmica ha un pD iniziale di circa 5. In alcune forme di realizzazione, la composizione acquosa oftalmica ha un pD iniziale di circa 4,9. In alcune forme di realizzazione, la composizione acquosa oftalmica ha un pD iniziale di circa 4,8. In alcune forme di realizzazione, la composizione acquosa oftalmica ha un pD iniziale di circa 4,7. In alcune forme di realizzazione, la composizione acquosa oftalmica ha un pD iniziale di circa 4,6. In alcune forme di realizzazione, la composizione acquosa oftalmica ha un pD iniziale di circa 4,5. In alcune forme di realizzazione, la composizione acquosa

oftalmica ha un pD iniziale di circa 4,4. In alcune forme di realizzazione, la composizione acquosa oftalmica ha un pD iniziale di circa 4,3. In alcune forme di realizzazione, la composizione acquosa oftalmica ha un pD iniziale di circa 4,2. In alcune forme di realizzazione, la composizione acquosa oftalmica ha un pD iniziale di circa 4,1. In alcune forme di realizzazione, la composizione acquosa oftalmica ha un pD iniziale di circa 4.

In alcuni casi, la composizione acquosa oftalmica ha un pD compreso tra circa 4 e circa 8, tra circa 4,5 e circa 7,8, tra circa 5 e circa 7,5, o tra circa 5,5 e circa 7. In alcune forme di realizzazione, la composizione acquosa oftalmica ha un pD inferiore a circa 7,5. In alcune forme di realizzazione, la composizione acquosa oftalmica ha un pD inferiore a circa 7,4. In alcune forme di realizzazione, la composizione acquosa oftalmica ha un pD inferiore a circa 7,3. In alcune forme di realizzazione, la composizione acquosa oftalmica ha un pD inferiore a circa 7,2. In alcune forme di realizzazione, la composizione acquosa oftalmica ha un pD inferiore a circa 7,1. In alcune forme di realizzazione, la composizione acquosa oftalmica ha un pD inferiore a circa 7. In alcune forme di realizzazione, la composizione acquosa oftalmica ha un pD inferiore a circa 6,9. In alcune forme di realizzazione, la composizione acquosa oftalmica ha un pD inferiore a circa 6,8. In alcune forme di realizzazione, la composizione acquosa oftalmica ha un pD inferiore a circa 6,7. In alcune forme di realizzazione, la composizione acquosa oftalmica ha un pD inferiore a circa 6,6. In alcune forme di

realizzazione, la composizione acquosa oftalmica ha un pD inferiore a circa 6,5. In alcune forme di realizzazione, la composizione acquosa oftalmica ha un pD inferiore a circa 6,4. In alcune forme di realizzazione, la composizione acquosa oftalmica ha un pD inferiore a circa 6,3. In alcune forme di realizzazione, la composizione acquosa oftalmica ha un pD inferiore a circa 6,2. In alcune forme di realizzazione, la composizione acquosa oftalmica ha un pD inferiore a circa 6,1. In alcune forme di realizzazione, la composizione acquosa oftalmica ha un pD inferiore a circa 6. In alcune forme di realizzazione, la composizione acquosa oftalmica ha un pD inferiore a circa 5,9. In alcune forme di realizzazione, la composizione acquosa oftalmica ha un pD inferiore a circa 5,8. In alcune forme di realizzazione, la composizione acquosa oftalmica ha un pD inferiore a circa 5,7. In alcune forme di realizzazione, la composizione acquosa oftalmica ha un pD inferiore a circa 5,6. In alcune forme di realizzazione, la composizione acquosa oftalmica ha un pD inferiore a circa 5,5. In alcune forme di realizzazione, la composizione acquosa oftalmica ha un pD inferiore a circa 5,4. In alcune forme di realizzazione, la composizione acquosa oftalmica ha un pD inferiore a circa 5,3. In alcune forme di realizzazione, la composizione acquosa oftalmica ha un pD inferiore a circa 5,2. In alcune forme di realizzazione, la composizione acquosa oftalmica ha un pD inferiore a circa 5,1. In alcune forme di realizzazione, la composizione acquosa oftalmica ha un pD inferiore a circa 5. In alcune forme di realizzazione, la composizione acquosa oftalmica ha un pD inferiore a

circa 4,9. In alcune forme di realizzazione, la composizione acquosa oftalmica ha un pD inferiore a circa 4,8. In alcune forme di realizzazione, la composizione acquosa oftalmica ha un pD inferiore a circa 4,7. In alcune forme di realizzazione, la composizione acquosa oftalmica ha un pD inferiore a circa 4,6. In alcune forme di realizzazione, la composizione acquosa oftalmica ha un pD inferiore a circa 4,5. In alcune forme di realizzazione, la composizione acquosa oftalmica ha un pD inferiore a circa 4,4. In alcune forme di realizzazione, la composizione acquosa oftalmica ha un pD inferiore a circa 4,3. In alcune forme di realizzazione, la composizione acquosa oftalmica ha un pD inferiore a circa 4,2. In alcune forme di realizzazione, la composizione acquosa oftalmica ha un pD inferiore a circa 4,1. In alcune forme di realizzazione, la composizione acquosa oftalmica ha un pD inferiore a circa 4. In alcune forme di realizzazione, il pD è il pD della composizione acquosa oftalmica dopo un periodo di tempo prolungato in condizione di conservazione.

In alcune forme di realizzazione, il pD della composizione acquosa oftalmica descritta qui è associato alla stabilità della composizione acquosa oftalmica. In alcune forme di realizzazione, una composizione stabile comprende un pD compreso tra circa 4 e circa 8, tra circa 4,5 e circa 7,8, tra circa 5 e circa 7,5, o tra circa 5,5 e circa 7. In alcune forme di realizzazione, una composizione stabile comprende un pD inferiore a circa 7,5. In alcune forme di realizzazione, una composizione stabile comprende un pD inferiore a circa 7,4. In alcune forme di realizzazione, una composizione stabile

comprende un pD inferiore a circa 7,3. In alcune forme di realizzazione, una composizione stabile comprende un pD inferiore a circa 7,2. In alcune forme di realizzazione, una composizione stabile comprende un pD inferiore a circa 7,1. In alcune forme di realizzazione, una composizione stabile comprende un pD inferiore a circa 7. In alcune forme di realizzazione, una composizione stabile comprende un pD inferiore a circa 6,9. In alcune forme di realizzazione, una composizione stabile comprende un pD inferiore a circa 6,8. In alcune forme di realizzazione, una composizione stabile comprende un pD inferiore a circa 6,7. In alcune forme di realizzazione, una composizione stabile comprende un pD inferiore a circa 6,6. In alcune forme di realizzazione, una composizione stabile comprende un pD inferiore a circa 6,5. In alcune forme di realizzazione, una composizione stabile comprende un pD inferiore a circa 6,4. In alcune forme di realizzazione, una composizione stabile comprende un pD inferiore a circa 6,3. In alcune forme di realizzazione, una composizione stabile comprende un pD inferiore a circa 6,2. In alcune forme di realizzazione, una composizione stabile comprende un pD inferiore a circa 6,1. In alcune forme di realizzazione, una composizione stabile comprende un pD inferiore a circa 6. In alcune forme di realizzazione, una composizione stabile comprende un pD inferiore a circa 5,9. In alcune forme di realizzazione, una composizione stabile comprende un pD inferiore a circa 5,8. In alcune forme di realizzazione, una composizione stabile comprende un pD inferiore a circa 5,7. In alcune forme di

realizzazione, una composizione stabile comprende un pD inferiore a circa 5,6. In alcune forme di realizzazione, una composizione stabile comprende un pD inferiore a circa 5,5. In alcune forme di realizzazione, una composizione stabile comprende un pD inferiore a circa 5,4. In alcune forme di realizzazione, una composizione stabile comprende un pD inferiore a circa 5,3. In alcune forme di realizzazione, una composizione stabile comprende un pD inferiore a circa 5,2. In alcune forme di realizzazione, una composizione stabile comprende un pD inferiore a circa 5,1. In alcune forme di realizzazione, una composizione stabile comprende un pD inferiore a circa 5. In alcune forme di realizzazione, una composizione stabile comprende un pD inferiore a circa 4,9. In alcune forme di realizzazione, una composizione stabile comprende un pD inferiore a circa 4,8. In alcune forme di realizzazione, una composizione stabile comprende un pD inferiore a circa 4,7. In alcune forme di realizzazione, una composizione stabile comprende un pD inferiore a circa 4,6. In alcune forme di realizzazione, una composizione stabile comprende un pD inferiore a circa 4,5. In alcune forme di realizzazione, una composizione stabile comprende un pD inferiore a circa 4,4. In alcune forme di realizzazione, una composizione stabile comprende un pD inferiore a circa 4,3. In alcune forme di realizzazione, una composizione stabile comprende un pD inferiore a circa 4,2. In alcune forme di realizzazione, una composizione stabile comprende un pD inferiore a circa 4,1. In alcune forme di realizzazione, una composizione stabile comprende un pD inferiore a

circa 4.

In alcune forme di realizzazione, il sistema acquoso di D<sub>2</sub>O stabilizza un antagonista muscarinico (per esempio, atropina). In alcune forme di realizzazione, ciò è dovuto a una minore concentrazione delle specie reattive (per esempio, -OD) nel sistema acquoso di D<sub>2</sub>O rispetto alla concentrazione delle specie reattive (per esempio, -OH) in un sistema acquoso di H<sub>2</sub>O equivalente. In alcuni casi, la concentrazione delle specie reattive (per esempio, -OD) nel sistema acquoso di D<sub>2</sub>O è circa un terzo inferiore alla concentrazione delle specie reattive (per esempio, -OH) nel sistema acquoso di H<sub>2</sub>O equivalente. In alcuni casi, ciò è dovuto a una costante di dissociazione inferiore o minore di D<sub>2</sub>O rispetto a H<sub>2</sub>O. Per esempio, la  $K_a(\text{H}_2\text{O})$  è  $1 \times 10^{-14}$ , laddove la  $K_a(\text{D}_2\text{O})$  è  $1 \times 10^{-15}$ . Pertanto, D<sub>2</sub>O è un acido più debole di H<sub>2</sub>O. In alcuni casi, l'idrolisi catalizzata da basi porta alla presenza di un degradante di tropina da atropina. In alcuni casi, con una minore concentrazione delle specie reattive che causa la formazione di un degradante di tropina, la soluzione di atropina è più stabile in un sistema acquoso di D<sub>2</sub>O rispetto a un sistema acquoso di H<sub>2</sub>O equivalente. In alcune forme di realizzazione, la composizione oftalmica formulata con acqua deuterata consente una composizione oftalmica più stabile rispetto alla composizione oftalmica formulata con H<sub>2</sub>O.

In alcune forme di realizzazione, la presenza di acqua deuterata sposta la pKa del tampone. In alcune forme di realizzazione, la presenza di acqua deuterata consente alla composizione oftalmica di

simulare la stabilità di un sistema a pH inferiore. In alcuni casi, la capacità tampone della composizione oftalmica è ridotta, consentendo, di conseguenza, un più rapido spostamento nel pH. In alcuni casi, la ridotta capacità tampone della composizione oftalmica quando somministrata nell'occhio consente alla composizione oftalmica di raggiungere il pH fisiologico a un tasso maggiore rispetto a una composizione oftalmica formulata in H<sub>2</sub>O. In alcuni casi, la composizione oftalmica formulata con acqua deuterata consente di ottenere una produzione di lacrime inferiore, o riflesso lacrimale minore nell'occhio, rispetto a una composizione oftalmica formulata con H<sub>2</sub>O.

In alcune forme di realizzazione, la composizione di gel o pomata oftalmico/a descritta qui ha un pD di circa 4, circa 4,1, circa 4,2, circa 4,3, circa 4,4, circa 4,5, circa 4,6, circa 4,7, circa 4,8, circa 4,9, circa 5,0, circa 5,1, circa 5,2, circa 5,3, circa 5,4, circa 5,5, circa 5,6, circa 5,7, circa 5,8, circa 5,9, circa 6,0, circa 6,1, circa 6,2, circa 6,3, circa 6,4, circa 6,5, circa 6,6, circa 6,7, circa 6,8, circa 6,9, circa 7,0, circa 7,1, circa 7,2, circa 7,3, circa 7,4, circa 7,5, circa 7,6, circa 7,7, circa 7,8 o circa 7,9.

In alcune forme di realizzazione, il pD della composizione oftalmica acquosa, di gel o di pomata descritta qui è idoneo alla sterilizzazione (per esempio, mediante filtrazione o miscelazione aseptica o trattamento termico e/o autoclavaggio (per esempio, sterilizzazione terminale)) delle formulazioni oftalmiche descritte

qui. Come usato qui divulgazione, il termine "composizione acquosa" include composizioni che sono a base di D<sub>2</sub>O.

In alcune forme di realizzazione, le formulazioni farmaceutiche descritte qui sono stabili rispetto al pD nell'arco di un periodo qualsiasi tra almeno circa 1 giorno, almeno circa 2 giorni, almeno circa 3 giorni, almeno circa 4 giorni, almeno circa 5 giorni, almeno circa 6 giorni, almeno circa 1 settimana, almeno circa 2 settimane, almeno circa 3 settimane, almeno circa 4 settimane, almeno circa 5 settimane, almeno circa 6 settimane, almeno circa 7 settimane, almeno circa 8 settimane, almeno circa 1 mese, almeno circa 2 mesi, almeno circa 3 mesi, almeno circa 4 mesi, almeno circa 5 mesi, almeno circa 6 mesi, almeno circa 7 mesi, almeno circa 8 mesi, almeno circa 9 mesi, almeno circa 10 mesi, almeno circa 11 mesi, almeno circa 12 mesi, almeno circa 18 mesi, almeno circa 24 mesi, almeno circa 3 anni, almeno circa 4 anni, almeno circa 5 anni, almeno circa 6 anni, almeno circa 7 anni, almeno circa 8 anni, almeno circa 9 anni, almeno circa 10 anni o più. In altre forme di realizzazione, le formulazioni descritte qui sono stabili rispetto al pD nell'arco di un periodo di almeno circa 1 settimana. In altre forme di realizzazione, le formulazioni descritte qui sono stabili rispetto al pD nell'arco di un periodo di almeno circa 2 settimane. In altre forme di realizzazione, le formulazioni descritte qui sono stabili rispetto al pD nell'arco di un periodo di almeno circa 3 settimane. In altre forme di realizzazione, le formulazioni descritte qui sono stabili rispetto al pD nell'arco di un periodo di almeno circa 1 mese. Qui

sono anche descritte formulazioni che sono stabili rispetto al pD nell'arco di un periodo di almeno circa 2 mesi, almeno circa 3 mesi, almeno circa 4 mesi, almeno circa 5 mesi, almeno circa 6 mesi, almeno circa 12 mesi, almeno circa 18 mesi, almeno circa 2 anni o più.

Uniformità da dose a dose della soluzione acquosa

Le soluzioni acquose oftalmiche tipiche sono confezionate in flaconi per gocce oculari e somministrate sotto forma di gocce. Per esempio, una singola somministrazione (vale a dire una singola dose) di una soluzione acquosa oftalmica include una singola goccia, due gocce, tre gocce o più negli occhi del paziente. In alcune forme di realizzazione, una dose della soluzione acquosa oftalmica descritta qui è una goccia della composizione di soluzione acquosa dal flacone per gocce oculari.

In alcuni casi, descritte qui includono composizioni acquose oftalmiche che forniscono una concentrazione da dose a dose uniforme. In alcuni casi, la concentrazione da dose a dose uniforme non presenta variazioni significative del contenuto di farmaco da una dose all'altra. In alcuni casi, la concentrazione da dose a dose uniforme fornisce un contenuto di farmaco costante da una dose all'altra.

In alcune forme di realizzazione, la composizione ha una variazione della concentrazione dell'agente oftalmico da dose a dose inferiore al 50%. In alcune forme di realizzazione, la composizione ha una variazione della concentrazione dell'agente oftalmico da dose a dose inferiore al 40%. In alcune forme di realizzazione, la

Marco Giovanni Mari  
USBM-CPI-090

composizione ha una variazione della concentrazione dell'agente oftalmico da dose a dose inferiore al 30%. In alcune forme di realizzazione, la composizione ha una variazione della concentrazione dell'agente oftalmico da dose a dose inferiore al 20%. In alcune forme di realizzazione, la composizione ha una variazione della concentrazione dell'agente oftalmico da dose a dose inferiore al 10%. In alcune forme di realizzazione, la composizione ha una variazione della concentrazione dell'agente oftalmico da dose a dose inferiore al 5%.

In alcune forme di realizzazione, la variazione della concentrazione dell'agente oftalmico da dose a dose si basa su 10 dosi consecutive. In alcune forme di realizzazione, la variazione della concentrazione dell'agente oftalmico da dose a dose si basa su 8 dosi consecutive. In alcune forme di realizzazione, la variazione della concentrazione dell'agente oftalmico da dose a dose si basa su 5 dosi consecutive. In alcune forme di realizzazione, la variazione della concentrazione dell'agente oftalmico da dose a dose si basa su 3 dosi consecutive. In alcune forme di realizzazione, la variazione della concentrazione dell'agente oftalmico da dose a dose si basa su 2 dosi consecutive.

Una formulazione che non sedimenta non deve essere agitata per disperdere il farmaco in modo uniforme. Una formulazione "no-shake" è potenzialmente vantaggiosa rispetto a formulazioni che richiedono l'agitazione per la semplice ragione che il comportamento di agitazione del paziente è una delle principali fonti di variabilità

Marco Giovanni Mari  
USBM-CPI-090

della quantità di farmaco dosato. È stato riportato che i pazienti spesso non agitano o dimenticano di agitare le loro composizioni oftalmiche, il che richiede un'agitazione prima di somministrare una dose, nonostante le istruzioni per l'agitazione chiaramente indicate sull'etichetta. D'altra parte, anche per quei pazienti che agitano il prodotto, normalmente non è possibile determinare se l'agitazione sia di intensità e/o durata adeguata a rendere uniforme il prodotto. In alcune forme di realizzazione, le composizioni di gel oftalmico e le composizioni di pomata oftalmica descritte qui sono formulazioni "no-shake" che hanno mantenuto l'uniformità da dose a dose descritta qui.

Per valutare l'uniformità da dose a dose, i flaconi per gocce o i tubetti contenenti le composizioni acquose oftalmiche, le composizioni di gel oftalmico, o le composizioni di pomata oftalmica, sono conservati in posizione verticale per un minimo di 12 ore prima dell'inizio del test. Per simulare il dosaggio consigliato di questi prodotti, da ciascun flacone o tubetto commerciale è erogato un numero predeterminato di gocce o strisce a intervalli di tempo predeterminati per un periodo di tempo prolungato o finché non è rimasto prodotto nel flacone o nel tubetto. Tutte le gocce e le strisce sono erogate in fiale di vetro tarate, tappate e conservate a temperatura ambiente fino all'analisi. Le concentrazioni di un antagonista muscarinico, come atropina, nelle gocce espresse sono state determinate usando un metodo di HPLC a fase inversa.

#### Viscosità della soluzione acquosa

In alcune forme di realizzazione, la composizione ha una

Marco Giovanni Mari  
USBM-CPI-090

viscosità RVDV Brookfield da circa 10 a circa 50.000 cps a circa 20 °C e un tasso di taglio di  $1s^{-1}$ . In alcune forme di realizzazione, la composizione ha una viscosità RVDV Brookfield da circa 100 a circa 40.000 cps a circa 20 °C e un tasso di taglio di  $1s^{-1}$ . In alcune forme di realizzazione, la composizione ha una viscosità RVDV Brookfield da circa 500 a circa 30.000 cps a circa 20 °C e un tasso di taglio di  $1s^{-1}$ . In alcune forme di realizzazione, la composizione ha una viscosità RVDV Brookfield da circa 1000 a circa 20.000 cps a circa 20 °C e un tasso di taglio di  $1s^{-1}$ . In alcune forme di realizzazione, la composizione ha una viscosità RVDV Brookfield da circa 2000 a circa 10.000 cps a circa 20 °C e un tasso di taglio di  $1s^{-1}$ . In alcune forme di realizzazione, la composizione ha una viscosità RVDV Brookfield da circa 4000 a circa 8000 cps a circa 20 °C e un tasso di taglio di  $1s^{-1}$ .

In alcune forme di realizzazione, la formulazione acquosa oftalmica contiene un agente che aumenta la viscosità sufficiente a fornire una viscosità compresa tra circa 500 e 50.000 centipoise, tra circa 750 e 50.000 centipoise; tra circa 1000 e 50.000 centipoise; tra circa 1000 e 40.000 centipoise; tra circa 2000 e 30.000 centipoise; tra circa 3000 e 20.000 centipoise; tra circa 4000 e 10.000 centipoise o tra circa 5000 e 8000 centipoise.

In alcune forme di realizzazione, le composizioni descritte qui sono composizioni a bassa viscosità a temperatura corporea. In alcune forme di realizzazione, le composizioni a bassa viscosità contengono da circa l'1% a circa il 10% di un agente che aumenta la viscosità

(per esempio, componenti gelificanti, come copolimeri di polioossietilene e polioossipropilene). In alcune forme di realizzazione, le composizioni a bassa viscosità contengono da circa il 2% a circa il 10% di un agente che aumenta la viscosità (per esempio, componenti gelificanti, come copolimeri di polioossietilene e polioossipropilene). In alcune forme di realizzazione, le composizioni a bassa viscosità contengono da circa il 5% a circa il 10% di un agente che aumenta la viscosità (per esempio, componenti gelificanti, come copolimeri di polioossietilene e polioossipropilene). In alcune forme di realizzazione, le composizioni a bassa viscosità sono sostanzialmente prive di un agente che aumenta la viscosità (per esempio, componenti gelificanti, come copolimeri di polioossietilene e polioossipropilene). In alcune forme di realizzazione, una composizione di agente oftalmico a bassa viscosità descritta qui fornisce una viscosità apparente da circa 100 cP a circa 10.000 cP. In alcune forme di realizzazione, una composizione di agente oftalmico a bassa viscosità descritta qui fornisce una viscosità apparente da circa 500 cP a circa 10.000 cP. In alcune forme di realizzazione, una composizione di agente oftalmico a bassa viscosità descritta qui fornisce una viscosità apparente da circa 1000 cP a circa 10.000 cP.

#### Osmolarità

In alcune forme di realizzazione, una composizione divulgata qui è formulata al fine di non rompere l'equilibrio ionico dell'occhio. In alcune forme di realizzazione, una composizione divulgata qui ha

un equilibrio ionico che è uguale o sostanzialmente uguale a quello dell'occhio. In alcune forme di realizzazione, una composizione divulgata qui non rompe l'equilibrio ionico dell'occhio.

Come usato qui, "osmolarità/osmolalità pratica" o "osmolarità/osmolalità erogabile" indica l'osmolarità/osmolalità di una composizione determinata misurando l'osmolarità/osmolalità dell'agente oftalmico e di tutti gli eccipienti ad eccezione dell'agente gelificante e/o addensante (per esempio, copolimeri di poliossietilene-poliossipropilene, carbossimetilcellulosa o simili). L'osmolarità pratica di una composizione divulgata qui è misurata mediante un metodo idoneo, per esempio, un metodo di abbassamento del punto di congelamento come descritto in Viegas et. al., Int. J. Pharm., 1998, 160, 157-162. In alcuni casi, l'osmolarità pratica di una composizione divulgata qui è misurata mediante osmometria a pressione di vapore (per esempio, il metodo di abbassamento della pressione di vapore) che consente la determinazione dell'osmolarità di una composizione a temperature superiori. In alcuni casi, il metodo di abbassamento della pressione di vapore consente la determinazione dell'osmolarità di una composizione comprendente un agente gelificante (per esempio, un polimero termoreversibile) a una temperatura superiore in cui l'agente gelificante è sotto forma di gel.

In alcune forme di realizzazione, l'osmolarità in un sito d'azione bersaglio (per esempio, l'occhio) è circa uguale all'osmolarità erogata di una composizione descritta qui. In alcune

Marco Giovanni Mari  
USBM-CPI-090

forme di realizzazione, una composizione descritta qui ha un'osmolarità erogabile da circa 150 mOsm/L a circa 500 mOsm/L, da circa 250 mOsm/L a circa 500 mOsm/L, da circa 250 mOsm/L a circa 350 mOsm/L, da circa 280 mOsm/L a circa 370 mOsm/L o da circa 250 mOsm/L a circa 320 mOsm/L.

L'osmolalità pratica di una composizione oftalmica divulgata qui è da circa 100 mOsm/kg a circa 1000 mOsm/kg, da circa 200 mOsm/kg a circa 800 mOsm/kg, da circa 250 mOsm/kg a circa 500 mOsm/kg, o da circa 250 mOsm/kg a circa 320 mOsm/kg, o da circa 250 mOsm/kg a circa 350 mOsm/kg o da circa 280 mOsm/kg a circa 320 mOsm/kg. In alcune forme di realizzazione, una composizione descritta qui ha un'osmolarità pratica da circa 100 mOsm/L a circa 1000 mOsm/L, da circa 200 mOsm/L a circa 800 mOsm/L, da circa 250 mOsm/L a circa 500 mOsm/L, da circa 250 mOsm/L a circa 350 mOsm/L, da circa 250 mOsm/L a circa 320 mOsm/L o da circa 280 mOsm/L a circa 320 mOsm/L.

In alcune forme di realizzazione, agenti regolatori di tonicità idonei includono, in via non limitativa, qualsiasi zucchero farmaceuticamente accettabile, suo sale o combinazioni o miscele come, in via non limitativa, destrosio, glicerina, mannitolo, sorbitolo, cloruro di sodio e altri elettroliti. In alcuni casi, l'agente regolatore di tonicità è selezionato tra cloruro di sodio, nitrato di sodio, solfato di sodio, bisolfato di sodio, cloruro di potassio, cloruro di calcio, cloruro di magnesio, cloruro di zinco, acetato di potassio, acetato di sodio, bicarbonato di sodio, carbonato di sodio, tiosolfato di sodio, solfato di magnesio,

idrogenofosfato di disodio, diidrogenofosfato di sodio, diidrogenofosfato di potassio, destrosio, mannitolo, sorbitolo, destrosio, saccarosio, urea, propilenglicole, glicerina, o una loro combinazione.

In alcune forme di realizzazione, le composizioni oftalmiche descritte qui includono uno o più sali in una quantità necessaria per portare l'osmolalità della composizione in un intervallo accettabile. Tali sali includono quelli aventi cationi di sodio, potassio o ammonio e anioni di cloruro, citrato, ascorbato, borato, fosfato, bicarbonato, solfato, tiosolfato o bisolfito; idonei sali includono cloruro di sodio, cloruro di potassio, tiosolfato di sodio, bisolfito di sodio e solfato di ammonio.

#### Sterilità

In alcune forme di realizzazione, le composizioni sono sterilizzate. All'interno delle forme di realizzazione divulgate qui sono inclusi mezzi e processi per la sterilizzazione di una composizione farmaceutica divulgata qui per uso nell'uomo. L'obiettivo è fornire un prodotto farmaceutico sicuro, relativamente privo di microrganismi causanti infezione. La U. S. Food and Drug Administration ha fornito orientamenti normativi nella pubblicazione "Guidance for Industry: Sterile Drug Products Produced by Aseptic Processing" available at:

<http://www.fda.gov/cder/guidance/5882fn1.htm>.

Come usato qui, sterilizzazione indica un processo usato per distruggere o rimuovere microrganismi che sono presenti in un

Marco Giovanni Mari  
USBM-CPI-090

prodotto o in una confezione. È usato qualsiasi metodo idoneo disponibile per la sterilizzazione di oggetti e composizioni. I metodi disponibili per l'inattivazione di microrganismi includono, in via non limitativa, l'applicazione di calore estremo, sostanze chimiche letali, o radiazione gamma. In alcune forme di realizzazione, un processo per la preparazione di una formulazione oftalmica comprende sottoporre la formulazione a un metodo di sterilizzazione selezionato tra sterilizzazione termica, sterilizzazione chimica, sterilizzazione per radiazione o sterilizzazione per filtrazione. Il metodo usato dipende in larga misura dalla natura del dispositivo o della composizione da sterilizzare. Descrizioni dettagliate di molti metodi di sterilizzazione sono fornite nel capitolo 40 di Remington: The Science and Practice of Pharmacy published by Lippincott, Williams & Wilkins.

#### *Filtrazione*

La sterilizzazione per filtrazione è un metodo usato per rimuovere, tuttavia, non distruggere, microrganismi da soluzioni. Filtri a membrana sono usati per filtrare soluzioni sensibili al calore. Tali filtri sono polimeri sottili, forti e omogenei di esteri misti cellulosici (MCE), fluoruro di polivinilidene (PVF; noto anche come PVDF), o politetrafluoroetilene (PTFE) e hanno dimensioni dei pori che vanno da 0,1 a 0,22  $\mu\text{m}$ . Soluzioni di varie caratteristiche sono facoltativamente filtrate usando membrane di filtro differenti. Per esempio, le membrane in PVF e PTFE ben si prestano a filtrare i

solventi organici mentre le soluzioni acquose sono filtrate attraverso membrane in PVF o MCE. Apparecchi filtranti sono disponibili per l'uso su molte scale che vanno dal filtro monouso a singolo punto di utilizzo fissato a una siringa fino ai filtri commerciali per l'uso in stabilimenti produttivi. I filtri a membrana sono sterilizzati mediante autoclave o sterilizzazione chimica. La convalida dei sistemi di filtrazione a membrana è eseguita seguendo protocolli standardizzati (Microbiological Evaluation of Filters for Sterilizing Liquids, Volume 4, numero 3. Washington, DC: Health Industry Manufacturers Association, 1981) e implicano la stimolazione del filtro a membrana con una quantità nota (circa 10<sup>7</sup>/cm<sup>2</sup>) di microrganismi insolitamente piccoli, come *Brevundimonas diminuta* (ATCC 19146).

Le composizioni farmaceutiche sono facoltativamente sterilizzate mediante passaggio attraverso filtri a membrana. Formulazioni comprendenti nanoparticelle ( brevetto statunitense n. 6,139,870) o vescicole multilamellari (Richard et al., International Journal of Pharmaceutics (2006), 312 (1-2): 144-50) sono suscettibili di sterilizzazione per filtrazione attraverso filtri da 0,22 µm senza distruggerne la struttura organizzata.

In alcune forme di realizzazione, i metodi divulgati qui comprendono sterilizzare la formulazione (o suoi componenti) tramite sterilizzazione per filtrazione. Nelle composizioni di gel oftalmico che includono polimeri termoindurenti, la filtrazione è effettuata al di sotto (per esempio, circa 5 °C) della temperatura di gelificazione

(Tgel) di una formulazione descritta qui e con una viscosità che consente la filtrazione in tempi ragionevoli usando una pompa peristaltica (per esempio, al di sotto di un valore teorico di 100 cP).

Di conseguenza, qui sono forniti metodi per la sterilizzazione di formulazioni oftalmiche che impediscono la degradazione dei componenti polimerici (per esempio, agenti termoindurenti e/o altri agenti che aumentano la viscosità) e/o dell'agente oftalmico durante il processo di sterilizzazione. In alcune forme di realizzazione, la degradazione dell'agente oftalmico (per esempio, un antagonista muscarinico, come atropina o atropina solfato) è ridotta o eliminata attraverso l'uso di intervalli di pD specifici per i componenti tampone e proporzioni specifiche di agenti che aumentano la viscosità nelle formulazioni. In alcune forme di realizzazione, la scelta di un agente che aumenta la viscosità o polimero termoindurente appropriato consente la sterilizzazione delle formulazioni descritte qui per filtrazione. In alcune forme di realizzazione, l'uso di un polimero termoindurente appropriato o di altri agenti che aumentano la viscosità in combinazione con un intervallo di pD specifico per la formulazione consente la sterilizzazione a temperatura elevata delle formulazioni descritte con sostanziale assenza di degradazione dell'agente terapeutico o degli eccipienti polimerici. Un vantaggio dei metodi di sterilizzazione forniti qui è che, in determinati casi, le formulazioni sono sottoposte a sterilizzazione terminale tramite autoclavaggio senza alcuna perdita dell'agente oftalmico e/o degli

eccipienti e/o degli agenti che aumentano la viscosità durante la fase di sterilizzazione e sono rese sostanzialmente prive di microbi e/o pirogeni.

#### *Sterilizzazione per radiazione*

Un vantaggio della sterilizzazione per radiazione è la capacità di sterilizzare molti tipi di prodotti senza degradazione termica o altri danni. La radiazione comunemente impiegata è la radiazione beta o, in alternativa, la radiazione gamma da una sorgente di  $^{60}\text{Co}$ . La capacità di penetrazione della radiazione gamma ne consente l'uso nella sterilizzazione di molti tipi di prodotti, che includono soluzioni, composizioni e miscele eterogenee. Gli effetti germicidi dell'irradiazione derivano dall'interazione della radiazione gamma con le macromolecole biologiche. Questa interazione genera specie cariche e radicali liberi. Reazioni chimiche successive, come ridisposizioni e processi di reticolazione, hanno come risultato la perdita della normale funzione di queste macromolecole biologiche. Le formulazioni descritte qui sono anche, facoltativamente, sterilizzate usando la radiazione beta.

#### *Sterilizzazione mediante calore*

Sono disponibili molti metodi per la sterilizzazione mediante l'applicazione di calore elevato. Un metodo prevede l'uso di un'autoclave a vapore saturo. In questo metodo, vapore saturo a una temperatura di almeno  $121\text{ }^{\circ}\text{C}$  è lasciato entrare a contatto con l'oggetto da sterilizzare. Il trasferimento di calore avviene sia direttamente al microorganismo, nel caso di un oggetto da

sterilizzare, sia indirettamente al microorganismo mediante riscaldamento della massa di una soluzione acquosa da sterilizzare. Questo metodo è ampiamente messo in pratica in quanto consente flessibilità, sicurezza ed economia nel processo di sterilizzazione.

#### *Microorganismi*

In alcune forme di realizzazione, le composizioni sono sostanzialmente prive di microrganismi. Livelli accettabili di carica microbica o di sterilità si basano su standard applicabili che definiscono composizioni terapeuticamente accettabili, come i capitoli <1111> e seguenti della Farmacopea statunitense. Per esempio, livelli accettabili di sterilità (per esempio, di carica microbica) includono circa 10 unità formanti colonia (cfu) per grammo di formulazione, circa 50 cfu per grammo di formulazione, circa 100 cfu per grammo di formulazione, circa 500 cfu per grammo di formulazione o circa 1000 cfu per grammo di formulazione. In alcune forme di realizzazione, livelli accettabili di carica microbica o di sterilità per formulazioni includono meno di 10 ufc/ml, meno di 50 ufc/ml, meno di 500 ufc/ml o meno di 1000 ufc/ml di agenti microbici. In aggiunta, livelli accettabili di carica microbica o di sterilità includono l'esclusione di specifici agenti microbiologici discutibili. A titolo esemplificativo, specifici agenti microbiologici discutibili includono, in via non limitativa, *Escherichia coli* (*E. coli*), *Salmonella sp.*, *Pseudomonas aeruginosa* (*P. aeruginosa*) e/o altri agenti microbici specifici.

Un componente importante del controllo di qualità della garanzia

Marco Giovanni Mari  
USBM-CPI-090

di sterilità, della garanzia di qualità e del processo di convalida è il metodo di esecuzione di test di sterilità. L'esecuzione di test di sterilità, a puro titolo esemplificativo, è eseguita mediante due metodi. Il primo è l'inoculazione diretta, in cui un campione della composizione da testare è aggiunto al terreno di crescita e incubato per un periodo di tempo fino a 21 giorni. La torbidità del terreno di crescita indica una contaminazione. Gli inconvenienti di questo metodo includono la piccola dimensione di campionamento dei materiali sfusi, il che riduce la sensibilità e il rilevamento della crescita dei microrganismi in base a un'osservazione visiva. Un metodo alternativo è l'esecuzione di test di sterilità per filtrazione su membrana. In questo metodo, un volume di prodotto è fatto passare attraverso una piccola carta da filtro a membrana. In seguito, la carta da filtro è collocata in terreni per favorire la crescita di microrganismi. Questo metodo ha il vantaggio di una maggiore sensibilità in quanto l'intero prodotto sfuso è campionato. Il sistema di esecuzione di test di sterilità Millipore Steritest disponibile in commercio è facoltativamente usato per le determinazioni mediante esecuzione di test di sterilità per filtrazione su membrana. Per l'esecuzione di test di filtrazione di creme o pomate è usato il sistema di filtrazione Steritest numero TLHVSL210. Per l'esecuzione di test di filtrazione di emulsioni o prodotti viscosi è usato il sistema di filtrazione Steritest numero TLAREM210 o TDAREM210. Per l'esecuzione di test di filtrazione di siringhe preriempite è usato il sistema di filtrazione Steritest

numero TTHASY210. Per l'esecuzione di test di filtrazione di materiale erogato come aerosol o schiuma è usato il sistema filtrante Steritest numero TTHVA210. Per l'esecuzione di test di filtrazione di polveri solubili in ampolle o fiale è usato il sistema filtrante Steritest numero TTHADA210 o TTHADV210.

L'esecuzione di test per quanto riguarda E. coli e Salmonella include l'uso di brodi di lattosio incubati a 30 - 35 °C per 24-72 ore, l'incubazione in agar MacConkey e/o EMB per 18-24 ore e/o l'uso di terreno di Rappaport. L'esecuzione di test per quanto riguarda il rilevamento di *P. aeruginosa* include l'uso di agar NAC. Il capitolo <62> della Farmacopea statunitense enumera, inoltre, le procedure di esecuzione di test per specifici microrganismi discutibili.

In determinate forme di realizzazione, la formulazione oftalmica descritta qui ha meno di circa 60 unità formanti colonia (CFU), meno di circa 50 unità formanti colonia, meno di circa 40 unità formanti colonia o meno di circa 30 unità formanti colonia di agenti microbici per grammo di formulazione. In determinate forme di realizzazione, le formulazioni oftalmiche descritte qui sono formulate per essere isotoniche con l'occhio.

#### Endotossine

Un aspetto aggiuntivo del processo di sterilizzazione è la rimozione di sottoprodotti dall'uccisione di microrganismi (più avanti, "Prodotto"). Il processo di depirogenazione rimuove i pirogeni dal campione. I pirogeni sono endotossine o esotossine che inducono una risposta immunitaria. Un esempio di endotossina è la

molecola di lipopolisaccaride (LPS) presente nella parete cellulare di batteri gram-negativi. Mentre le procedure di sterilizzazione come l'autoclavaggio o il trattamento con ossido di etilene uccidono i batteri, il residuo di LPS induce una risposta immunitaria proinfiammatoria, come lo shock settico. Poiché la dimensione molecolare delle endotossine varia notevolmente, la presenza di endotossine è espressa in "unità di endotossine" (EU). Una EU equivale a 100 picogrammi di LPS di E. coli. In alcuni casi, l'uomo sviluppa una risposta a soli 5 EU/kg di peso corporeo. La carica microbica (per esempio, il limite microbico) e/o la sterilità (per esempio, il livello di endotossine) è espressa in una qualsiasi unità come riconosciuto nella tecnica. In determinate forme di realizzazione, le composizioni oftalmiche descritte qui contengono livelli di endotossine inferiori (per esempio, < 4 EU/kg di peso corporeo di un soggetto) quando confrontati con livelli di endotossine convenzionalmente accettabili (per esempio, 5 EU/kg di peso corporeo di un soggetto). In alcune forme di realizzazione, la formulazione oftalmica ha meno di circa 5 EU/kg di peso corporeo di un soggetto. In altre forme di realizzazione, la formulazione oftalmica ha meno di circa 4 EU/kg di peso corporeo di un soggetto. In forme di realizzazione aggiuntive, la formulazione oftalmica ha meno di circa 3 EU/kg di peso corporeo di un soggetto. In forme di realizzazione aggiuntive, la formulazione oftalmica ha meno di circa 2 EU/kg di peso corporeo di un soggetto.

In alcune forme di realizzazione, la formulazione oftalmica ha

Marco Giovanni Mari  
USBM-CPI-090

meno di circa 5 EU/kg di formulazione. In altre forme di realizzazione, la formulazione oftalmica ha meno di circa 4 EU/kg di formulazione. In forme di realizzazione aggiuntive, la formulazione oftalmica ha meno di circa 3 EU/kg di formulazione. In alcune forme di realizzazione, la formulazione oftalmica ha meno di circa 5 EU/kg di prodotto. In altre forme di realizzazione, la formulazione oftalmica ha meno di circa 1 EU/kg di prodotto. In ulteriori forme di realizzazione, la formulazione oftalmica ha meno di circa lo 0,2 EU/kg di prodotto. In alcune forme di realizzazione, la formulazione oftalmica ha meno di circa 5 EU/g di unità o prodotto. In altre forme di realizzazione, la formulazione oftalmica ha meno di circa 4 EU/g di unità o prodotto. In ulteriori forme di realizzazione, la formulazione oftalmica ha meno di circa 3 EU/g di unità o prodotto. In alcune forme di realizzazione, la formulazione oftalmica ha meno di circa 5 EU/mg di unità o prodotto. In altre forme di realizzazione, la formulazione oftalmica ha meno di circa 4 EU/mg di unità o prodotto. In ulteriori forme di realizzazione, la formulazione oftalmica ha meno di circa 3 EU/mg di unità o prodotto. In determinate forme di realizzazione, le formulazioni oftalmiche descritte qui contengono da circa 1 a circa 5 EU/ml di formulazione. In determinate forme di realizzazione, le formulazioni oftalmiche descritte qui contengono da circa 2 a circa 5 EU/ml di formulazione, da circa 3 a circa 5 EU/ml di formulazione o da circa 4 a circa 5 EU/ml di formulazione.

In determinate forme di realizzazione, le composizioni

Marco Giovanni Mari  
USBM-CPI-090

oftalmiche descritte qui contengono livelli di endotossine inferiori (per esempio < 0,5 EU/ml di formulazione) quando confrontati con livelli di endotossine convenzionalmente accettabili (per esempio, 0,5 EU/ml di formulazione). In alcune forme di realizzazione, la formulazione oftalmica ha meno di circa lo 0,5 EU/ml di formulazione. In altre forme di realizzazione, la formulazione oftalmica ha meno di circa lo 0,4 EU/ml di formulazione. In ulteriori forme di realizzazione, la formulazione oftalmica ha meno di circa lo 0,2 EU/ml di formulazione.

Il rilevamento di pirogeni, a puro titolo esemplificativo, è eseguito mediante svariati metodi. Test idonei per quanto riguarda la sterilità includono i test descritti nella Farmacopea statunitense (USP) <71> Sterility Tests (23<sup>a</sup> edizione, 1995). Il test dei pirogeni su conigli e il test del lisato di amebociti di Limulus sono entrambi specificati nei Capitoli <85> e <151> della di Farmacopea statunitense (USP23/NF 18, Biological Tests, The United States Pharmacopeial Convention, Rockville, MD, 1995). Sono stati sviluppati saggi dei pirogeni alternativi in base al saggio delle citochine di attivazione dei monociti. Linee cellulari uniformi idonee ad applicazioni di controllo della qualità sono state sviluppate e hanno dimostrato la capacità di rilevare la pirogenicità in campioni che hanno superato il test dei pirogeni su conigli e il test del lisato di amebociti di Limulus (Taktak et al, J. Pharm. Pharmacol. (1990), 43:578-82). In una forma di realizzazione aggiuntiva, la formulazione oftalmica è soggetta a depirogenazione. In un'ulteriore forma di

Marco Giovanni Mari  
USP23-NF-18-090

realizzazione, il processo per la fabbricazione della formulazione oftalmica comprende testare la formulazione per quanto riguarda la pirogenicità. In determinate forme di realizzazione, le formulazioni descritte qui sono sostanzialmente prive di pirogeni.

Composizione di particelle penetranti nel muco (MPP) a base di antagonista muscarinico oftalmico

Le particelle penetranti nel muco (MPP) sono particelle che attraversano rapidamente il muco (per esempio, il muco umano). In alcuni casi, le MPP comprendono una nanoparticella con granulometria compresa tra circa 200 nm e 500 nm. In alcuni casi, la nanoparticella è, inoltre, rivestita con un agente penetrante nel muco. In alcuni casi, una composizione descritta qui è formulata con MPP per la penetrazione nel muco. In alcuni casi, una composizione di agente oftalmico descritta qui è formulata con MPP per la penetrazione nel muco. In alcuni casi, l'agente oftalmico è un antagonista muscarinico. In alcuni casi, una composizione di antagonista muscarinico descritta qui è formulata con MPP per la penetrazione nel muco. In alcuni casi, un antagonista muscarinico comprende atropina, atropina solfato, noratropina, atropina-N-ossido, tropina, acido tropico, atropina metonitrato, difenidramina, dimenidrinato, diciclomina, flavoxato, ossibutinina, tiotropio, ioscina, scopolomina (L-ioscina), idrossizina, ipratropio, tropicamide, ciclopentolato, pirenzapina, omatropina, solifenacina, darifenacina, benzatropina, mebeverina, prociclidina, bromuro di aclidinio, triesifenidil/benzoeso o tolterodina. In alcuni casi, un

antagonista muscarinico è atropina o un suo sale farmaceuticamente accettabile. In alcuni casi, un antagonista muscarinico è atropina solfato. In alcuni casi, una composizione di atropina descritta qui è formulata con MPP per la penetrazione nel muco. In alcuni casi, una composizione di atropina solfato descritta qui è formulata con MPP per la penetrazione nel muco. In un esempio non limitativo, le MMP per l'uso nella composizione divulgata sono ottenute da Kala Pharmaceuticals, Inc. (100 Beaver Street #201, Waltham, MA 02453).

In alcune forme di realizzazione, la nanoparticella comprende qualsiasi materiale idoneo, come un materiale organico, un materiale inorganico, un polimero, o loro combinazioni. In alcuni casi, la nanoparticella comprende materiale inorganico, come, per esempio, un metallo (per esempio, Ag, Au, Pt, Fe, Cr, Co, Ni, Cu, Zn, e altri metalli di transizione), un semiconduttore (per esempio, silicio, composti e leghe di silicio, seleniuro di cadmio, solfuro di cadmio, arseniuro di indio e fosfuro di indio), o un isolante (per esempio, ceramiche come ossido di silicio). In alcuni casi, la nanoparticella comprende materiali organici come un polimero sintetico e/o un polimero naturale. Esempi di polimeri sintetici includono polimeri non degradabili, come polimetacrilato, e polimeri degradabili, come acido polilattico, acido poliglicolico e loro copolimeri. Esempi di polimeri naturali includono acido ialuronico, chitosano e collagene.

In alcune forme di realizzazione, la nanoparticella è rivestita con un agente penetrante nel muco. In alcuni casi, l'agente penetrante nel muco comprende qualsiasi materiale idoneo, per esempio

un materiale idrofobico, un materiale idrofilo e/o un materiale anfifilico. In alcuni casi, l'agente penetrante nel muco è un polimero. In alcuni casi, il polimero è un polimero sintetico (vale a dire, un polimero non prodotto in natura). In altre forme di realizzazione, il polimero è un polimero naturale (per esempio, una proteina, un polisaccaride, una gomma). In determinate forme di realizzazione, il polimero è un polimero tensioattivo. In determinate forme di realizzazione, il polimero è un polimero non-ionico. In determinate forme di realizzazione, il polimero è un copolimero a blocchi non ionico. In alcune forme di realizzazione, il polimero è un copolimero diblocco, un copolimero triblocco, per esempio, per esempio, dove un blocco è un polimero idrofobico e un altro blocco è un polimero idrofilo. In alcune forme di realizzazione, il polimero è caricato o non caricato.

Esempi aggiuntivi di polimeri idonei includono, in via non limitativa, poliammine, polieteri, poliammidi, poliesteri, policarbonammati, poliuree, policarbonati, polistireni, poliimmidi, polisolfoni, poliuretani, poliacetileni, polietileni, polietilenimine, poliisocianati, poliacrilati, polimetacrilati, poliacrilonitrili e poliarilati. Esempi non limitativi di polimeri specifici includono: poli(caprolattone) (PCL), polimero etilene vinil acetato (EVA), poli(acido lattico) (PLA), poli(acido L-lattico) (PLLA), poli(acido glicolico) (PGA), poli(acido lattico-acido co-glicolico) (PLGA), poli(acido L-lattico-acido co-glicolico) (PLLGA), poli(D,L-lattide)

(PDLA), poli(L-lattide) (PLLA), poli(D,L-lattide-co-caprolattone), poli(D,L-lattide-co-caprolattone-co-glicolide), poli(D,L-lattide-co-PEO-co-D,L-lattide), poli(D,L-lattide-co-PPO-co-D,L-lattide), polialchil cianoacrilato, poliuretano, poli-L-lisina (PLL), idrossipropil metacrilato (HPMA), poli(etilenglicole), acido poli-L-glutammico, poli(idrossi acidi), polianidridi, poliortoesteri, poli(esteammidi), poliammidi, poli(estereteri), policarbonati, polialchileni, come polietilene e polipropilene, polialchilene-glicole, come poli(etilenglicole) (PEG), ossidi di polialchilene (PEO), polialchilen tereftalati, come poli(etilen tereftalato), alcoli polivinilici (PVA), polivinileteri, polivinilesteri come poli(vinil acetato), polivinil alogenuri, come poli(vinil clorruro) (PVC), polivinilpirrolidone, polisilossani, polistirene (PS), poliuretani, cellulose derivatizzate come alchilcellulose, idrossialchilcellulose, eteri di cellulosa, esteri di cellulosa, nitrocellulose, idrossipropilcellulosa, carbossimetilcellulosa, polimeri of acidi acrilici, come poli(metil(met)acrilato) (PMMA), poli(etil(met)acrilato), poli(butil(met)acrilato), poli(isobutil(met)acrilato), poli(esil(met)acrilato), poli(isodecil(met)acrilato), poli(lauril(met)acrilato), poli(fenil(met)acrilato), poli(metilacrilato), poli(isopropil acrilato), poli(isobutil acrilato), poli(ottadecil acrilato) (congiuntamente qui indicati come "acidi poliacrilici"), e loro copolimeri e miscele, polidiossano e suoi copolimeri, poliidrossialcanoati, polipropilene fumarato),

poliossimetilene, polossameri, poli(orto)esteri, poli(acido butirrico), poli(acido valerico), poli(lattide-co-caprolattone), e carbonato di trimetilene, polivinilpirrolidone.

In alcuni casi, un agente oftalmico (per esempio, un antagonista muscarinico come atropina o atropina solfato) è presente nella formulazione di MPP a una concentrazione compresa tra circa lo 0,001% in peso e circa lo 0,05% in peso, tra circa lo 0,005% e circa lo 0,050%, tra circa lo 0,010% e circa lo 0,050%, tra circa lo 0,015% e circa lo 0,050%, tra circa lo 0,020% e circa lo 0,050%, tra circa lo 0,025% e circa lo 0,050%, tra circa lo 0,030% e circa lo 0,050%, tra circa lo 0,035% e circa lo 0,050%, tra circa lo 0,040% e circa lo 0,050%, o tra circa lo 0,045% e circa lo 0,050% dell'agente oftalmico, o del suo profarmaco o sale farmaceuticamente accettabile, in peso della composizione. In alcuni casi, agenti aggiuntivi, come tamponi, agenti regolatori di pH e/o conservanti sono formulati nella formulazione di MPP.

In alcuni casi, la composizione di agente oftalmico-MPP è formulata usando qualsiasi metodo idoneo. In alcune forme di realizzazione, un processo di macinazione è usato per ridurre la dimensione di un materiale solido per formare particelle nell'intervallo di dimensioni micrometriche-nanometriche. In alcuni casi, sono noti e usati nei metodi descritti qui processi di macinazione a secco e a umido, come macinazione a getto, criomacinazione, macinazione a palle, macinazione a supporti e omogeneizzazione. Generalmente, in un processo di macinazione a

Marco Giovanni Mari  
USBM-CPI-090

umido, una sospensione del materiale da usare come nanoparticella è miscelata con supporti di macinazione con o senza eccipienti per ridurre la granulometria. La macinazione a secco è un processo in cui il materiale da usare come nanoparticella è miscelato con supporti di macinazione con o senza eccipienti per ridurre la granulometria. In un processo di crio-macinazione, una sospensione del materiale da usare come nanoparticella è miscelata con supporti di macinazione con o senza eccipienti a temperatura raffreddata.

In alcune forme di realizzazione, qualsiasi supporto di molatura idoneo è usato per la macinazione. In alcune forme di realizzazione, è usato un materiale ceramico e/o polimerico e/o un metallo. Esempi di materiali idonei includono ossido di zirconio, carburo di silicio, ossido di silicio, nitruro di silicio, silicato di zirconio, ossido di ittrio, vetro, allumina, alfa-allumina, ossido di alluminio, polistirene, poli(metil metacrilato), titanio, acciaio. In alcuni casi, un supporto di molatura ha qualsiasi dimensione idonea. Per esempio, il supporto di molatura ha un diametro medio di almeno circa 0,1 mm, almeno circa 0,2 mm, almeno circa 0,5 mm, almeno circa 0,8 mm, almeno circa 1 mm, almeno circa 2 mm o almeno circa 5 mm. In alcuni casi, il supporto di molatura ha un diametro medio inferiore o uguale a circa 5 mm, inferiore o uguale a circa 2 mm, inferiore o uguale a circa 1 mm, inferiore o uguale a circa 0,8, inferiore o uguale a circa 0,5 mm o inferiore o uguale a circa 0,2 mm. Sono anche possibili combinazioni degli intervalli indicati sopra (per esempio, un diametro medio di almeno circa 0,5 millimetri e inferiore o uguale

a circa 1 mm). Sono possibili anche altri intervalli.

In alcune forme di realizzazione, qualsiasi solvente idoneo è usato per la macinazione. In alcuni casi, la scelta del solvente dipende da fattori come il materiale solido (per esempio, un antagonista muscarinico come atropina) da macinare, il particolare tipo di stabilizzante/agente penetrante nel muco usato (per esempio, uno che rende la particella penetrante nel muco), il materiale di molatura usato, tra gli altri fattori. In alcuni casi, solventi idonei sono quelli che non disciolgono sostanzialmente il materiale solido o il materiale di molatura, tuttavia, disciolgono in misura idonea lo stabilizzante/agente penetrante nel muco. Esempi non limitativi di solventi includono, in via non limitativa, acqua, soluzioni tamponate, altre soluzioni acquose, alcoli (per esempio, etanolo, metanolo, butanolo), e loro miscele che, facoltativamente, includono altri componenti, come eccipienti farmaceutici, polimeri, agenti farmaceutici, sali, agenti conservanti, modificatori di viscosità, modificatori di tonicità, agenti di mascheramento del gusto, antiossidanti, modificatori di pD, e altri eccipienti farmaceutici. In altre forme di realizzazione, è usato un solvente organico. In alcuni casi, un agente farmaceutico (per esempio, un antagonista muscarinico come atropina) ha una qualsiasi solubilità idonea in questi o altri solventi, come una solubilità in uno o più degli intervalli descritti sopra per la solubilità in acqua o per la solubilità in una soluzione di rivestimento.

In alcuni casi, una MPP è una MPP come descritta in

Marco Giovanni Mari  
USBM-CPI-090

WO2013/166385. In alcuni casi, una MPP è una MPP come descritta in Lai et al., "Rapid transport of large polymeric nanoparticles in fresh undiluted human mucus," PNAS 104(5):1482-1487 (2007). In alcuni casi, una composizione di agente oftalmico-MPP è formulata usando un metodo come descritto in WO2013/166385. In alcuni casi, una composizione di agente oftalmico-MPP è formulata usando un metodo come descritto in Lai et al., "Rapid transport of large polymeric nanoparticles in fresh undiluted human mucus," PNAS 104(5): 1482-1487 (2007). In alcuni casi, l'agente oftalmico è un antagonista muscarinico, come atropina o atropina solfato.

Composizione di gel oftalmico a base di antagonista muscarinico

I gel sono stati definiti in vari modi. Per esempio, la Farmacopea statunitense definisce i gel come sistemi semisolidi costituiti da sospensioni di piccole particelle inorganiche o grandi molecole organiche compenstrate da un liquido. I gel includono un sistema monofase o uno bifase. Un gel monofase è costituito da macromolecole organiche distribuite uniformemente in tutto un liquido in modo tale che non esistano confini evidenti tra le macromolecole disperse e il liquido. Alcuni gel monofase sono preparati da macromolecole sintetiche (per esempio, Carbomer) o da gomme naturali (per esempio, adragante). In alcune forme di realizzazione, i gel monofase sono generalmente acquosi, tuttavia, saranno realizzati anche usando alcoli e oli. I gel bifase sono costituiti da una rete di piccole particelle discrete.

In alcune forme di realizzazione, i gel sono anche classificati

come idrofobici o idrofili. In determinate forme di realizzazione, la base di un esempio non limitativo di un gel idrofobico include una paraffina liquida con polietilene od oli grassi gelificati con silice colloidale, o saponi di alluminio o di zinco. Al contrario, la base di un esempio non limitativo di un gel idrofilo include acqua, glicerolo, o propilenglicole gelificati con un agente gelificante idoneo (per esempio, adragante, amido, derivati di cellulosa, carbossivinilpolimeri e silicati di magnesio-alluminio). In determinate forme di realizzazione, la reologia delle composizioni divulgate qui è pseudoplastica, plastica, tissotropica o dilatante.

In alcune forme di realizzazione, la composizione oftalmica è un gel oftalmico, e in cui il carrier accettabile a livello oftalmico comprende acqua e almeno un agente che aumenta la viscosità. In alcune forme di realizzazione, l'agente che aumenta la viscosità è selezionato tra polimeri a base di cellulosa, copolimeri triblocco di poliossietilene-poliossipropilene, polimeri a base di destrano, alcol polivinilico, destrina, polivinilpirrolidone, polialchilenglicoli, chitosano, collagene, gelatina, acido ialuronico o loro combinazioni.

In alcune forme di realizzazione, la composizione di gel oftalmico descritta qui è un semisolido o è allo stato gelificato prima della sua somministrazione topica (per esempio, a temperatura ambiente). Per esempio, agenti che aumentano la viscosità idonei per tali gel includono, a puro titolo esemplificativo, agenti gelificanti e agenti sospendenti. In una forma di realizzazione, la formulazione a viscosità aumentata non include un tampone. In altre forme di

realizzazione, la formulazione a viscosità aumentata include un tampone farmaceuticamente accettabile. Cloruro di sodio o altri agenti di tonicità sono facoltativamente usati per regolare la tonicità, se necessario.

A puro titolo esemplificativo, l'agente di viscosità accettabile a livello oftalmico include idrossipropilmetilcellulosa, idrossietilcellulosa, polivinilpirrolidone, carbossimetilcellulosa, alcol polivinilico, condroitina solfato di sodio, ialuronato di sodio. Altri agenti che aumentano la viscosità compatibili con il sito oculare bersaglio includono, in via non limitativa, acacia (gomma arabica), agar, silicato di alluminio e magnesio, alginato di sodio, stearato di sodio, quercia marina, bentonite, Carbomer, carragenina, Carbopol, xantano, cellulosa, cellulosa microcristallina (MCC), ceratonia, chitina, chitosano carbossimetilato, condro, destrosio, furcellarano, gelatina, gomma di Ghatti, gomma di guar, hectorite, lattosio, saccarosio, maltodestrina, mannitolo, sorbitolo, miele, amido di mais, amido di frumento, amido di riso, amido di patate, gelatina, gomma sterculia, gomma di xantano, gomma adragante, etilcellulosa, etilidrossietilcellulosa, etilmetilcellulosa, metilcellulosa, idrossietilcellulosa, idrossietilmetilcellulosa, idrossipropilcellulosa, poli(idrossietil metacrilato), ossipoligelatina, pectina, poligelina, povidone, carbonato di propilene, copolimero metil vinil etero/anidride maleica (PVM/MA), poli(metossietil metacrilato), poli(metossietossietil metacrilato), idrossipropilcellulosa, idrossipropilmetilcellulosa (HPMC),

carbossimetilcellulosa di sodio (CMC), diossido di silicio, polivinilpirrolidone (PVP: povidone), Splenda®

(destrosio, maltodestrina e sucralosio) o loro combinazioni. In forme di realizzazione specifiche, l'eccipiente che aumenta la viscosità è una combinazione di MCC e CMC. In un'altra forma di realizzazione, l'agente che aumenta la viscosità è una combinazione di chitosano carbossimetilato, o chitina, e alginato. L'associazione di chitina e alginato con gli agenti oftalmici divulgati qui funge da formulazione a rilascio controllato, limitando la diffusione degli agenti oftalmici dalla formulazione. Inoltre, la combinazione di chitosano carbossimetilato e alginato è facoltativamente usata per contribuire ad aumentare la permeabilità degli agenti oftalmici nell'occhio.

In alcune forme di realizzazione, è una formulazione a viscosità aumentata, comprendente da circa 0,1 mM a circa 100 mM di un agente oftalmico, un agente di viscosità farmaceuticamente accettabile e acqua per iniezione, la concentrazione dell'agente di viscosità nell'acqua essendo sufficiente a fornire una formulazione a viscosità aumentata con una viscosità finale da circa 100 a circa 100.000 cP. In determinate forme di realizzazione, la viscosità del gel è nell'intervallo da circa 100 a circa 50.000 cP, da circa 100 cP a circa 1.000 cP, da circa 500 cP a circa 1500 cP, da circa 1000 cP a circa 3000 cP, da circa 2000 cP a circa 8.000 cP, da circa 4.000 cP a circa 50.000 cP, da circa 10.000 cP a circa 500.000 cP, da circa 15.000 cP a circa 1.000.000 cP. In altre forme di realizzazione,

Marco Giovanni Mari  
USBM-CPI-090

quando si desidera un mezzo ancora più viscoso, il gel biocompatibile comprende almeno circa il 35%, almeno circa il 45%, almeno circa il 55%, almeno circa il 65%, almeno circa il 70%, almeno circa il 75% o anche almeno circa l'80% o giù di lì in peso dell'agente oftalmico. Nei campioni fortemente concentrati, la formulazione biocompatibile a viscosità aumentata comprende almeno circa il 25%, almeno circa il 35%, almeno circa il 45%, almeno circa il 55%, almeno circa il 65%, almeno circa il 75%, almeno circa l'85%, almeno circa il 90% o almeno circa il 95% o più in peso dell'agente oftalmico.

In una forma di realizzazione, la formulazione farmaceuticamente accettabile a viscosità aumentata accettabile a livello oftalmico comprende almeno un agente oftalmico e almeno un agente gelificante. Agenti gelificanti idonei all'uso nella preparazione della formulazione di gel includono, in via non limitativa, cellulose, derivati di cellulosa, eteri di cellulosa (per esempio, carbossimetilcellulosa, etilcellulosa, idrossietilcellulosa, idrossimetilcellulosa, idrossipropilmetilcellulosa, idrossipropilcellulosa, metilcellulosa), gomma di guar, gomma di xantano, gomma di semi di carrube, alginati (per esempio, acido alginico), silicati, amido, adragante, polimeri carbossivinilici, carragenina, paraffina, petrolato e qualsiasi loro combinazione o miscela. In alcune altre forme di realizzazione, idrossipropilmetilcellulosa (Methocel®) è utilizzata come agente gelificante. In determinate forme di realizzazione, gli agenti che aumentano la viscosità descritti qui sono anche utilizzati come

Marco Giovanni Mari  
USBM-CPI-090

agente gelificante per le formulazioni di gel presentate qui.

In alcune forme di realizzazione, la composizione di gel oftalmico descritta qui è una formulazione di gel in situ. In alcuni casi, la formazione del gel in situ si basa su un tempo di permanenza pre-corneale aumentato della composizione oftalmica che migliora la biodisponibilità oculare, la mucoadesione corneale, l'interazione lisosomiale e la gelazione ionica, un migliorato assorbimento corneale, gelazione termica, o una loro combinazione. In alcuni casi, la formulazione di gel in situ è attivata mediante cambio di pH, temperatura, ioni, UV o solvente.

In alcuni casi, la composizione di gel oftalmico comprende un antagonista muscarinico e uno o più agenti gelificanti. In alcuni casi, l'agente gelificante include, in via non limitativa, polossamero (per esempio, Poloxamer 407), tetronici, etil(idrossietil)cellulosa, acetato di cellulosa ftalato (CAP), Carbopol (per esempio, Carbopol 1342P NF, Carbopol 980 NF), alginati (per esempio, gomma a basso contenuto di acetil gellano (Gelrite®)), gellano, acido ialuronico, pluronici (per esempio, Pluronic F-127), chitosano, alcool polivinilico (PVA), polivinilpirrolidone (PVP), destrano, idrossipropilmetilcellulosa (HPMC), idrossietilcellulosa (HEC), metilcellulosa (MC), xiloglucano tiolato, acido polimetacrilico (PMMA), polietilenglicole (PEG), pseudolattici, xiloglucani, o loro combinazioni.

In alcuni casi, la formazione di gel in situ comprende, inoltre, un enhancer di permeazione. In alcuni casi, l'enhancer di permeazione

include tensioattivi (per esempio, tensioattivi non ionici), cloruro di benzalconio, EDTA, eteroglicosidi tensioattivi, chelatori di calcio, idrossipropilbetaciclodestrina (HP beta CD), sali biliari, e simili.

In alcune forme di realizzazione, altre formulazioni di gel sono utili a seconda del particolare agente oftalmico, altro agente farmaceutico o eccipienti/additivi usati, e, pertanto, sono considerate rientranti nell'ambito della presente divulgazione. Per esempio, nelle formulazioni di agente oftalmico descritte qui si prevedono essere utili tutti gli altri gel disponibile in commercio a base di glicerina, composti derivati dalla glicerina, gel coniugati o reticolati, matrici, idrogel e polimeri, nonché gelatine e loro derivati, alginati e gel a base di alginati, e anche vari idrogel nativi e sintetici e composti derivati da idrogel. In alcune forme di realizzazione, i gel accettabili a livello oftalmico includono, in via non limitativa, gli idrogel di alginato SAF®-Gel (ConvaTec, Princeton, N.J.), Duoderm® Hydroactive Gel (ConvaTec), Nu-gel® (Johnson & Johnson Medical, Arlington, Tex.); Carrasyn®(V) Acemannan Hydrogel (Carrington Laboratories, Inc., Irving, Tex.); i gel di glicerina Elta® Hydrogel (Swiss-American Products, Inc., Dallas, Tex.) e K-Y® Sterile (Johnson & Johnson). In ulteriori forme di realizzazione, i gel biocompatibili biodegradabili rappresentano anche i composti presenti nelle formulazioni accettabili a livello oftalmico divulgate e descritte qui.

In alcune forme di realizzazione, l'agente che aumenta la

Marco Giovanni Mari  
USBM-CPI-090

viscosità è un polimero a base di cellulosa selezionato tra gomma di cellulosa, alchilcellulosa, idrossialchilcellulosa, idrossialchilalchilcellulosa, carbossialchilcellulosa, o loro combinazioni. In alcune forme di realizzazione, l'agente che aumenta la viscosità è idrossialchilalchilcellulosa. In alcune forme di realizzazione, l'agente che aumenta la viscosità è idrossipropilmetilcellulosa.

In determinate forme di realizzazione, la formulazione a viscosità aumentata è caratterizzata da una transizione di fase tra la temperatura ambiente e la temperatura corporea (che include un individuo con una febbre grave, per esempio, fino a circa 42 °C). In alcune forme di realizzazione, la transizione di fase avviene a 1 °C al di sotto della temperatura corporea, a 2 °C al di sotto della temperatura corporea, a 3 °C al di sotto della temperatura corporea, a 4 °C al di sotto della temperatura corporea, a 6 °C al di sotto della temperatura corporea, a 8 °C al di sotto della temperatura corporea o a 10 °C al di sotto della temperatura corporea. In alcune forme di realizzazione, la transizione di fase avviene a circa 15 °C al di sotto della temperatura corporea, a circa 20 °C al di sotto della temperatura corporea o a circa 25 °C al di sotto della temperatura corporea. In forme di realizzazione specifiche, la temperatura di gelazione (Tgel) di una formulazione descritta qui è di circa 20 °C, circa 25 °C o circa 30 °C. In determinate forme di realizzazione, la temperatura di gelazione (Tgel) di una formulazione descritta qui è di circa 35 °C o circa 40 °C. Nella definizione di

temperatura corporea è inclusa la temperatura corporea di un individuo sano, o un individuo non sano, che include un individuo con febbre (fino a ~42 °C). In alcune forme di realizzazione, le composizioni farmaceutiche descritte qui sono liquidi a circa temperatura ambiente e sono somministrate a o a circa temperatura ambiente.

Copolimeri di polioossipropilene e polioossietilene (per esempio, copolimeri triblocco di polioossietilene-polioossipropilene) formano gel termoindurenti quando incorporati in soluzioni acquose. Questi polimeri hanno la capacità di passare dallo stato liquido allo stato di gel a temperature prossime alla temperatura corporea, consentendo, di conseguenza, formulazioni utili che sono applicate al sito oculare bersaglio. La transizione di fase dallo stato liquido allo stato di gel dipende dalla concentrazione del polimero e dagli ingredienti nella soluzione.

In alcune forme di realizzazione, la quantità di polimero termoindurente in qualsiasi formulazione descritta qui è circa il 10%, circa il 15%, circa il 20%, circa il 25%, circa il 30%, circa il 35% o circa il 40% del peso totale della formulazione. In alcune forme di realizzazione, la quantità di polimero termoindurente in qualsiasi formulazione descritta qui è circa il 10%, circa l'11%, circa il 12%, circa il 13%, circa il 14%, circa il 15%, circa il 16%, circa il 17%, circa il 18%, circa il 19%, circa il 20%, circa il 21%, circa il 22%, circa il 23%, circa il 24% o circa il 25% del peso totale della formulazione. In alcune forme di realizzazione, la

quantità di polimero termoindurente (per esempio, Poloxamer 407) in qualsiasi formulazione descritta qui è circa il 7,5% del peso totale della formulazione. In alcune forme di realizzazione, la quantità di polimero termoindurente (per esempio, Poloxamer 407) in qualsiasi formulazione descritta qui è circa il 10% del peso totale della formulazione. In alcune forme di realizzazione, la quantità di polimero termoindurente (per esempio, Poloxamer 407) in qualsiasi formulazione descritta qui è circa l'11% del peso totale della formulazione. In alcune forme di realizzazione, la quantità di polimero termoindurente (per esempio, Poloxamer 407) in qualsiasi formulazione descritta qui è circa il 12% del peso totale della formulazione. In alcune forme di realizzazione, la quantità di polimero termoindurente (per esempio, Poloxamer 407) in qualsiasi formulazione descritta qui è circa il 13% del peso totale della formulazione. In alcune forme di realizzazione, la quantità di polimero termoindurente (per esempio, Poloxamer 407) in qualsiasi formulazione descritta qui è circa il 14% del peso totale della formulazione. In alcune forme di realizzazione, la quantità di polimero termoindurente (per esempio, Poloxamer 407) in qualsiasi formulazione descritta qui è circa il 15% del peso totale della formulazione. In alcune forme di realizzazione, la quantità di polimero termoindurente (per esempio, Poloxamer 407) in qualsiasi formulazione descritta qui è circa il 16% del peso totale della formulazione. In alcune forme di realizzazione, la quantità di polimero termoindurente (per esempio, Poloxamer 407) in qualsiasi

formulazione descritta qui è circa il 17% del peso totale della formulazione. In alcune forme di realizzazione, la quantità di polimero termoindurente (per esempio, Poloxamer 407) in qualsiasi formulazione descritta qui è circa il 18% del peso totale della formulazione. In alcune forme di realizzazione, la quantità di polimero termoindurente (per esempio, Poloxamer 407) in qualsiasi formulazione descritta qui è circa il 19% del peso totale della formulazione. In alcune forme di realizzazione, la quantità di polimero termoindurente (per esempio, Poloxamer 407) in qualsiasi formulazione descritta qui è circa il 20% del peso totale della formulazione. In alcune forme di realizzazione, la quantità di polimero termoindurente (per esempio, Poloxamer 407) in qualsiasi formulazione descritta qui è circa il 21% del peso totale della formulazione. In alcune forme di realizzazione, la quantità di polimero termoindurente (per esempio, Poloxamer 407) in qualsiasi formulazione descritta qui è circa il 23% del peso totale della formulazione. In alcune forme di realizzazione, la quantità di polimero termoindurente (per esempio, Poloxamer 407) in qualsiasi formulazione descritta qui è circa il 25% del peso totale della formulazione. In alcune forme di realizzazione, la quantità di agente addensante (per esempio, un agente gelificante) in qualsiasi formulazione descritta qui è circa l'1%, circa il 5%, circa il 10% o circa il 15% del peso totale della formulazione. In alcune forme di realizzazione, la quantità di agente addensante (per esempio, un agente gelificante) in qualsiasi formulazione descritta qui è circa

lo 0,5%, circa l'1%, circa l'1,5%, circa il 2%, circa il 2,5%, circa il 3%, circa il 3,5%, circa il 4%, circa il 4,5% o circa il 5% del peso totale della formulazione.

In una forma di realizzazione alternativa, il termogel è un copolimero triblocco di 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). Il polimero presenta un comportamento sol-gel oltre una concentrazione compresa tra circa il 5% p/p e circa il 40% p/p. A seconda delle proprietà desiderate, il rapporto molare lattide/glicolide nel copolimero di PLGA va da circa 1:1 a circa 20:1. I copolimeri risultanti sono solubili in acqua e formano un liquido scorrevole a temperatura ambiente, tuttavia, formano un idrogel alla temperatura corporea. Un copolimero triblocco di PEG-PLGA-PEG disponibile in commercio è RESOMER RGP t50106 fabbricato da Boehringer Ingelheim. Questo materiale è costituito da un copolimero di PLGA di poli(DL-lattide-co-glicolide) 50:50 ed è per il 10% p/p PEG e ha un peso molecolare di circa 6000.

Poliesteri termoplastici biodegradabili aggiuntivi includono AtriGel® (fornito da Atrix Laboratories, Inc.) e/o quelli divulgati, per esempio, nei brevetti statunitensi n. 5,324,519; 4,938,763; 5,702,716; 5,744,153; e 5,990,194; in cui il poliestere termoplastico biodegradabile idoneo è divulgato come polimero termoplastico. Esempi di poliesteri termoplastici biodegradabili idonei includono polilattidi, poliglicolidi, policaprolattoni, loro copolimeri, loro terpolimeri e qualsiasi loro combinazione. In alcune di tali forme di

Marco Giovanni Mari  
USBM-CPI-090

realizzazione, il poliestere termoplastico biodegradabile idoneo è un polilattide, un poliglicolide, un suo copolimero, un suo terpolimero o una loro combinazione. In una forma di realizzazione, il poliestere termoplastico biodegradabile è poli(DL-lattide-co-glicolide) 50/50 avente un gruppo carbossi terminale; è presente in un valore da circa il 30% in peso a circa il 40% in peso della composizione; e ha un peso molecolare medio da circa 23.000 a circa 45.000. In alternativa, in un'altra forma di realizzazione, il poliestere termoplastico biodegradabile è poli(DL-lattide-co-glicolide) 75/25 senza un gruppo carbossi terminale; è presente in un valore da circa il 40% in peso a circa il 50% in peso della composizione; e ha un peso molecolare medio da circa 15.000 a circa 24.000. In forme di realizzazione ulteriori o alternative, i gruppi terminali del poli(DL-lattide-co-glicolide) sono idrossilici, carbossilici o esterici a seconda del metodo di polimerizzazione. La policondensazione di acido lattico o glicolico fornisce un polimero con gruppi idrossilici e carbossilici terminali. La polimerizzazione ad apertura di anello dei monomeri di lattide o di glicolide ciclici con acqua, acido lattico o acido glicolico fornisce polimeri con gruppi terminali uguali. Tuttavia, l'apertura di anello dei monomeri ciclici con un alcool monofunzionale come metanolo, etanolo o 1-dodecanolo fornisce un polimero con un gruppo idrossilico e un gruppo terminale esterico. La polimerizzazione ad apertura di anello dei monomeri ciclici con un diolo come 1,6-esandiolo o polietilenglicole fornisce un polimero soltanto con gruppi terminali idrossilici.

Poiché i sistemi polimerici dei gel termoindurenti si disciolgono più completamente a temperature ridotte, i metodi di solubilizzazione includono aggiungere la quantità di polimero richiesta alla quantità di acqua da usare a temperature ridotte. Generalmente, dopo aver bagnato il polimero mediante agitazione, la miscela è tappata e collocata in una camera fredda o in un contenitore termostato a circa 0-10 °C al fine di disciogliere il polimero. La miscela è mescolata o agitata per ottenere una più rapida dissoluzione del polimero di gel termoindurente. L'agente oftalmico e i vari additivi, come tamponi, sali e conservanti, sono successivamente aggiunti e disciolti. In alcuni casi, l'agente farmaceutico è sospeso se insolubile in acqua. Il pH è modulato mediante l'aggiunta di agenti tampone appropriati.

#### Composizione di pomata oftalmica a base di antagonista muscarinico

Una pomata è una preparazione omogenea, viscosa, semisolida, più comunemente un olio grasso e denso (per esempio, 80% di olio - 20% di acqua) a viscosità elevata, destinato all'applicazione esterna sulla pelle o sulle mucose. Le pomate hanno un numero d'acqua che definisce la quantità massima di acqua che contiene. Esse sono usate come emollienti o per l'applicazione di principi attivi sulla pelle a scopo protettivo, terapeutico o profilattico e dove si desidera un grado di occlusione. Le pomate sono usate per via topica su una varietà di superfici corporee. Queste includono la pelle e le mucose dell'occhio (una pomata per occhi), la vulva, l'ano e il naso.

Il veicolo di una pomata è noto come base di pomata. La scelta

di una base dipende dall'indicazione clinica per la pomata. I tipi differenti di basi di pomata sono: basi idrocarburiche, per esempio, paraffina dura, paraffina morbida, cera microcristallina e ceresina; basi di assorbimento, per esempio, grasso di lana, cera d'api; basi idrosolubili, per esempio, macrogol 200, 300, 400; basi emulsionanti, per esempio, cera emulsionante, cetrimide; oli vegetali, per esempio, olio di oliva, olio di cocco, olio di sesamo, olio di mandorla e olio di arachidi.

Le pomate sono formulate usando basi idrofobiche, idrofile o emulsionanti con acqua per fornire preparazioni che sono immiscibili, miscibili o emulsionabili con le secrezioni cutanee. In alcune forme di realizzazione, esse sono anche derivate da basi idrocarburiche (grasse), di assorbimento, rimovibile con acqua o idrosolubili. Gli agenti attivi sono dispersi nella base e, successivamente, vengono divisi dopo la penetrazione del farmaco nei siti bersaglio (per esempio, membrane, pelle, eccetera).

La presente divulgazione riconosce che è talvolta difficile incorporare nella pomata un farmaco a bassa concentrazione con uniformità da dose a dose sufficiente per trattare efficacemente un disturbo o una malattia. In alcune forme di realizzazione, poli(etilenglicoli), oli di ricino polietossilati (Cremophor®EL), alcoli aventi da 12 a 20 atomi di carbonio o una miscela di due o più di detti componenti sono eccipienti efficaci per disperdere e/o disciogliere quantità efficaci di farmaci oftalmici, in particolare di ascomicine e derivati di staurosporina, in una base di pomata, in

particolare in una base di pomata comprendente sostanzialmente componenti oleosi e idrocarburici, e che le pomate risultanti sono tollerate in modo eccellente dalla pelle e dal tessuto oculare.

La presente divulgazione riconosce, inoltre, che farmaci oftalmici, come un antagonista muscarinico (per esempio, atropina o suoi sali farmaceuticamente accettabili), incorporati nelle composizioni di pomata descritte qui bersagliano la coroide e/o la retina in un paziente quando le composizioni sono somministrate per via topica sulla superficie oculare, in particolare sulla sclera di detto paziente. In alcune forme di realizzazione, una composizione di pomata oftalmico include un farmaco oftalmico, una base di pomata e un agente per disperdere e/o disciogliere detto farmaco nella base di pomata, selezionato tra un poli(etilenglicole), un olio di ricino polietossilato, un alcol avente da 12 a 20 atomi di carbonio e una miscela di due o più di detti componenti.

In alcune forme di realizzazione, le basi di pomata includono basi di oli e grassi accettabili a livello oftalmico, come cera naturale, per esempio, cera d'api bianca e gialla, cera di carnauba, cera di lana (grasso di lana), lanolina purificata, lanolina anidra; cera di petrolio, per esempio, paraffina solida, cera microcristallina; idrocarburi, per esempio, paraffina liquida, paraffina morbida bianca e gialla, petrolato bianco, petrolato giallo; o loro combinazioni.

Le basi di oli e grassi menzionate sopra sono descritte in modo maggiormente dettagliato, per esempio, nella Farmacopea britannica,

Edizione 2001, o nella Farmacopea europea, 3a Edizione.

In alcune forme di realizzazione, la base di pomata è presente in quantità da circa il 50 a circa il 95, preferibilmente dal 70 al 90% in peso in base al peso totale della composizione.

Una base di pomata preferita comprende una combinazione di una o più di una o più cere naturali come quelle indicate sopra, preferibilmente cera di lana (grasso di lana), e uno o più idrocarburi come quelli indicati sopra, preferibilmente una paraffina morbida o un petrolato, più preferibilmente in combinazione con paraffina liquida.

Una forma di realizzazione speciale della base di pomata precedentemente menzionata comprende, per esempio, da 5 a 17 parti in peso di grasso di lana e da 50 a 65 parti in peso di petrolato bianco e da 20 a 30 parti in peso di paraffina liquida.

In alcune forme di realizzazione, l'agente per disperdere e/o disciogliere il farmaco oftalmico nella base di pomata è selezionato tra un poli(etilenglicole), un olio di ricino polietossilato, un alcol avente da 12 a 20 atomi di carbonio e una miscela di due o più di detti componenti. L'agente è preferibilmente usato in quantità dall'1 al 20%, più preferibilmente dall'1 al 10% in peso dell'intera composizione oftalmica semisolida.

Gli alcoli aventi da 12 a 20 atomi di carbonio includono, in particolare, alcol stearilico (C<sub>18</sub>H<sub>37</sub>OH), alcol cetilico (C<sub>16</sub>H<sub>33</sub>OH) e loro miscele. Preferiti sono i cosiddetti alcoli cetostearilici, miscele di alcoli solidi sostanzialmente costituiti da alcol

stearilico e cetilico e, preferibilmente, comprendenti non meno del 40% in peso di alcol stearilico e una somma di alcol stearilico e cetilico pari ad almeno il 90% in peso, e composizioni comprendenti non meno dell'80% in peso di alcol cetilico e un emulsionante, in particolare cetostearile solfato di sodio e/o lauril solfato di sodio, preferibilmente in quantità non inferiori al 7% in peso di emulsionante.

Gli oli di ricino polietossilati sono prodotti di reazione di oli di ricino naturali o idrogenati ed etilenglicole. In alcuni casi, tali prodotti sono ottenuti in modo noto, per esempio, mediante reazione di un olio di ricino naturale o idrogenato o sue frazioni con ossido di etilene, per esempio, in un rapporto molare da circa 1:30 a circa 1:60, con facoltativa rimozione dei componenti di polietilenglicole liberi dal prodotto, per esempio, in conformità con i metodi divulgati negli Auslegeschriften tedeschi 1,182,388 e 1,518,819. Particolarmente idoneo e preferito è un prodotto disponibile in commercio con il nome commerciale Cremophor®EL avente un peso molecolare (mediante osmometria a vapore)=circa 1630, un numero di saponificazione =circa 65-70, un numero di acido=circa 2, un numero di iodio=circa 28-32 e un nD 25=circa 1,471. Anche idoneo all'uso in questa categoria è, per esempio, Nikkol®HCO-60, un prodotto di reazione di olio di ricino idrogenato e ossido di etilene che presenta le seguenti caratteristiche: numero di acido=circa 0,3; numero di saponificazione=circa 47,4; valore di idrossi=circa 42,5. pH (5%)=circa 4,6; Colore APHA=circa 40; m.p.=circa 36,0 °C.; punto

di congelamento=circa 32,4 °C.; contenuto di H<sub>2</sub>O (% , KF)=circa 0,03.

I poli(etilenglicoli) sono usati in alcune forme di realizzazione come agente per disperdere e/o disciogliere il farmaco oftalmico nella base di pomata secondo la presente divulgazione. Poli(etilenglicoli) idonei sono tipicamente miscele di composti polimerici della formula generale H-(OCH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>OH, in cui l'indice n va tipicamente da 4 a 230 e il peso molecolare medio da circa 200 a circa 10000. Preferibilmente, n è un numero compreso tra circa 6 e circa 22 e il peso molecolare medio è compreso tra circa 300 e circa 1000, più preferibilmente n varia da circa 6 a circa 13 e il peso molecolare medio da circa 300 a circa 600, in modo massimamente preferibile n ha un valore compreso tra circa 8,5 e circa 9 e il peso molecolare relativo è di circa 400. Poli(etilenglicoli) idonei sono prontamente disponibili in commercio, per esempio, poli(etilenglicoli) aventi un peso molecolare medio di circa 200, 300, 400, 600, 1000, 1500, 2000, 3000, 4000, 6000, 8000 e 10000.

I poli(etilenglicoli), in particolare i tipi preferiti descritti nel paragrafo precedente, sono preferibilmente usati in quantità dall'1 al 10, più preferibilmente dall'1 al 5% in peso dell'intera composizione oftalmica semisolida.

Una forma di realizzazione particolarmente preferita delle composizioni secondo la presente divulgazione comprende un agente per disperdere e/o disciogliere il farmaco nella base di pomata che è selezionato tra un poli(etilenglicole), un olio di ricino polietossilato e, preferibilmente, una miscela di detti componenti.

Viscosità del gel/della pomata

In alcune forme di realizzazione, la composizione ha una viscosità RVDV Brookfield da circa 10.000 a circa 300.000 cps a circa 20 °C e un tasso di taglio di  $1s^{-1}$ . In alcune forme di realizzazione, la composizione ha una viscosità RVDV Brookfield da circa 15.000 a circa 200.000 cps a circa 20 °C e un tasso di taglio di  $1s^{-1}$ . In alcune forme di realizzazione, la composizione ha una viscosità RVDV Brookfield da circa 50.000 a circa 150.000 cps a circa 20 °C e un tasso di taglio di  $1s^{-1}$ . In alcune forme di realizzazione, la composizione ha una viscosità RVDV Brookfield da circa 70.000 a circa 130.000 cps a circa 20 °C e un tasso di taglio di  $1s^{-1}$ . In alcune forme di realizzazione, la composizione ha una viscosità RVDV Brookfield da circa 90.000 a circa 110.000 cps a circa 20 °C e un tasso di taglio di  $1s^{-1}$ .

In alcune forme di realizzazione, la formulazione di gel oftalmico contiene un agente che aumenta la viscosità sufficiente a fornire una viscosità compresa tra circa 500 e 1.000.000 centipoise, tra circa 750 e 1.000.000 centipoise; tra circa 1000 e 1.000.000 centipoise; tra circa 1000 e 400.000 centipoise; tra circa 2000 e 100.000 centipoise; tra circa 3000 e 50.000 centipoise; tra circa 4000 e 25.000 centipoise; tra circa 5000 e 20.000 centipoise; o tra circa 6000 e 15.000 centipoise. In alcune forme di realizzazione, la formulazione di gel oftalmico contiene un agente che aumenta la viscosità sufficiente a fornire una viscosità compresa tra circa 50,0000 e 1.000.000 centipoise.

In alcune forme di realizzazione, le composizioni descritte qui sono composizioni a bassa viscosità a temperatura corporea. In alcune forme di realizzazione, le composizioni a bassa viscosità contengono da circa l'1% a circa il 10% di un agente che aumenta la viscosità (per esempio, componenti gelificanti, come copolimeri di poliossietilene e poliossipropilene). In alcune forme di realizzazione, le composizioni a bassa viscosità contengono da circa il 2% a circa il 10% di un agente che aumenta la viscosità (per esempio, componenti gelificanti, come copolimeri di poliossietilene e poliossipropilene). In alcune forme di realizzazione, le composizioni a bassa viscosità contengono da circa il 5% a circa il 10% di un agente che aumenta la viscosità (per esempio, componenti gelificanti, come copolimeri di poliossietilene e poliossipropilene). In alcune forme di realizzazione, le composizioni a bassa viscosità sono sostanzialmente prive di un agente che aumenta la viscosità (per esempio, componenti gelificanti, come copolimeri di poliossietilene e poliossipropilene). In alcune forme di realizzazione, una composizione di agente oftalmico a bassa viscosità descritta qui fornisce una viscosità apparente da circa 100 cP a circa 10.000 cP. In alcune forme di realizzazione, una composizione di agente oftalmico a bassa viscosità descritta qui fornisce una viscosità apparente da circa 500 cP a circa 10.000 cP. In alcune forme di realizzazione, una composizione di agente oftalmico a bassa viscosità descritta qui fornisce una viscosità apparente da circa 1000 cP a circa 10.000 cP.

In alcune forme di realizzazione, le composizioni descritte qui sono composizioni viscosse a temperatura corporea. In alcune forme di realizzazione, le composizioni viscosse contengono da circa il 10% a circa il 25% di un agente che aumenta la viscosità (per esempio, componenti gelificanti, come copolimeri di poliossietilene e poliossipropilene). In alcune forme di realizzazione, le composizioni viscosse contengono da circa il 14% a circa il 22% di un agente che aumenta la viscosità (per esempio, componenti gelificanti, come copolimeri di poliossietilene e poliossipropilene). In alcune forme di realizzazione, le composizioni viscosse contengono da circa il 15% a circa il 21% di un agente che aumenta la viscosità (per esempio, componenti gelificanti, come copolimeri di poliossietilene e poliossipropilene). In alcune forme di realizzazione, una composizione oftalmica viscosa descritta qui fornisce una viscosità apparente da circa 100,000 cP a circa 1.000.000 cP. In alcune forme di realizzazione, una composizione oftalmica viscosa descritta qui fornisce una viscosità apparente da circa 150,000 cP a circa 500.000 cP. In alcune forme di realizzazione, una composizione oftalmica viscosa descritta qui fornisce una viscosità apparente da circa 250,000 cP a circa 500.000 cP. In alcune di tali forme di realizzazione, una composizione oftalmica viscosa è un liquido a temperatura ambiente e gela all'incirca tra la temperatura ambiente e la temperatura corporea (che include un individuo con una febbre grave, per esempio, fino a circa 42 °C). In alcune forme di realizzazione, una composizione oftalmica viscosa è somministrata

Marco Giovanni Mari  
USBM-CPI-090

come monoterapia per il trattamento di una malattia o condizione oftalmica descritta qui.

In alcune forme di realizzazione, la viscosità delle formulazioni di gel presentate qui è misurata mediante qualsiasi mezzo descritto. Per esempio, in alcune forme di realizzazione, un viscosimetro a piastra e cono LVDV-II+CP e un mandrino conico CPE-40 sono usati per calcolare la viscosità della formulazione di gel descritta qui. In altre forme di realizzazione, un viscosimetro Brookfield (mandrino e coppa) è usato per calcolare la viscosità della formulazione di gel descritta qui. In alcune forme di realizzazione, gli intervalli di viscosità indicati qui sono misurati a temperatura ambiente. In altre forme di realizzazione, gli intervalli di viscosità indicati qui sono misurati alla temperatura corporea (per esempio, alla temperatura corporea media di un uomo sano).

#### Uniformità da dose a dose del gel/della pomata

Gel oftalmici tipici sono confezionati in flaconi per gocce oculari e somministrati sotto forma di gocce. Per esempio, una singola somministrazione (vale a dire una singola dose) di un gel oftalmico include una singola goccia, due gocce, tre gocce o più negli occhi del paziente. Per di più, pomate oftalmiche tipiche sono confezionate in tubetti o altri contenitori spremibili con un ugello di erogazione attraverso il quale sono erogate strisce di pomata. Per esempio, una singola somministrazione (vale a dire una singola dose) di una pomata oftalmica include una singola striscia, o più strisce

negli occhi del paziente. In alcune forme di realizzazione, una dose del gel oftalmico descritto qui è una goccia della composizione di gel dal flacone per gocce oculari. In alcune forme di realizzazione, una dose della pomata oftalmica è una striscia della composizione di pomata erogata attraverso l'ugello di un tubetto di erogazione.

In alcuni casi descritti qui includono composizioni di gel oftalmico che forniscono una concentrazione da dose a dose uniforme. In alcuni casi, la concentrazione da dose a dose uniforme non presenta variazioni significative del contenuto di farmaco da una dose all'altra. In alcuni casi, la concentrazione da dose a dose uniforme fornisce un contenuto di farmaco costante da una dose all'altra.

In alcuni casi, descritti qui includono composizioni di pomata oftalmica che forniscono una concentrazione da dose a dose uniforme. In alcuni casi, la concentrazione da dose a dose uniforme non presenta variazioni significative del contenuto di farmaco da una dose all'altra. In alcuni casi, la concentrazione da dose a dose uniforme fornisce un contenuto di farmaco costante da una dose all'altra.

In alcune forme di realizzazione, la composizione ha una variazione della concentrazione dell'agente oftalmico da dose a dose inferiore al 50%. In alcune forme di realizzazione, la composizione ha una variazione della concentrazione dell'agente oftalmico da dose a dose inferiore al 40%. In alcune forme di realizzazione, la composizione ha una variazione della concentrazione dell'agente

oftalmico da dose a dose inferiore al 30%. In alcune forme di realizzazione, la composizione ha una variazione della concentrazione dell'agente oftalmico da dose a dose inferiore al 20%. In alcune forme di realizzazione, la composizione ha una variazione della concentrazione dell'agente oftalmico da dose a dose inferiore al 10%. In alcune forme di realizzazione, la composizione ha una variazione della concentrazione dell'agente oftalmico da dose a dose inferiore al 5%.

In alcune forme di realizzazione, la variazione della concentrazione dell'agente oftalmico da dose a dose si basa su 10 dosi consecutive. In alcune forme di realizzazione, la variazione della concentrazione dell'agente oftalmico da dose a dose si basa su 8 dosi consecutive. In alcune forme di realizzazione, la variazione della concentrazione dell'agente oftalmico da dose a dose si basa su 5 dosi consecutive. In alcune forme di realizzazione, la variazione della concentrazione dell'agente oftalmico da dose a dose si basa su 3 dosi consecutive. In alcune forme di realizzazione, la variazione della concentrazione dell'agente oftalmico da dose a dose si basa su 2 dosi consecutive.

Una formulazione che non sedimenta non deve essere agitata per disperdere il farmaco in modo uniforme. Una formulazione "no-shake" è potenzialmente vantaggiosa rispetto a formulazioni che richiedono l'agitazione per la semplice ragione che il comportamento di agitazione del paziente è una delle principali fonti di variabilità della quantità di farmaco dosato. È stato riportato che i pazienti

spesso non agitano o dimenticano di agitare le loro composizioni oftalmiche, il che richiede un'agitazione prima di somministrare una dose, nonostante le istruzioni per l'agitazione chiaramente indicate sull'etichetta. D'altra parte, anche per quei pazienti che agitano il prodotto, normalmente non è possibile determinare se l'agitazione sia di intensità e/o durata adeguata a rendere uniforme il prodotto. In alcune forme di realizzazione, le composizioni di gel oftalmico e le composizioni di pomata oftalmica descritte qui sono formulazioni "no-shake" che hanno mantenuto l'uniformità da dose a dose descritta qui.

Per valutare l'uniformità da dose a dose, i flaconi per gocce o i tubetti contenenti le composizioni acquose oftalmiche, le composizioni di gel oftalmico, o le composizioni di pomata oftalmica, sono conservati in posizione verticale per un minimo di 12 ore prima dell'inizio del test. Per simulare il dosaggio consigliato di questi prodotti, da ciascun flacone o tubetto commerciale è erogato un numero predeterminato di gocce o strisce a intervalli di tempo predeterminati per un periodo di tempo prolungato o finché non è rimasto prodotto nel flacone o nel tubetto. Tutte le gocce e le strisce sono erogate in fiale di vetro tarate, tappate e conservate a temperatura ambiente fino all'analisi. Le concentrazioni di un antagonista muscarinico, come atropina, nelle gocce espresse sono state determinate usando un metodo di HPLC a fase inversa.

#### Metodi di trattamento

Qui sono divulgati metodi per arrestare lo sviluppo di miopia somministrando a un occhio di un individuo che ne ha bisogno una

quantità efficace di una composizione oftalmica come descritta sopra. Qui sono divulgati anche metodi per impedire lo sviluppo di miopia somministrando a un occhio di un individuo che ne ha bisogno una quantità efficace di una composizione oftalmica come descritta sopra.

In alcune forme di realizzazione, le formulazioni acquose oftalmiche descritte qui sono confezionate in flaconi per gocce oculari e somministrate sotto forma di gocce. Per esempio, una singola somministrazione (vale a dire una singola dose) di una formulazione acquosa oftalmica include una singola goccia, due gocce, tre gocce o più negli occhi del paziente. In alcune forme di realizzazione, le formulazioni di gel oftalmico descritte qui sono confezionate in flaconi per gocce oculari e somministrate sotto forma di gocce. Per esempio, una singola somministrazione (vale a dire una singola dose) di un gel oftalmico include una singola goccia, due gocce, tre gocce o più negli occhi del paziente. In alcune forme di realizzazione, le formulazioni di pomata oftalmica descritte qui sono confezionate in tubetti o altri contenitori spremibili con un ugello di erogazione attraverso il quale sono erogate strisce di pomata. Per esempio, una singola somministrazione (vale a dire una singola dose) di una pomata oftalmica include una singola striscia, o più strisce negli occhi del paziente. In alcune forme di realizzazione, una dose della formulazione acquosa oftalmica descritta qui è una goccia della formulazione di soluzione acquosa dal flacone per gocce oculari. In alcune forme di realizzazione, una dose del gel oftalmico descritto qui è una goccia della composizione di gel dal flacone per gocce

oculari. In alcune forme di realizzazione, una dose della pomata oftalmica è una striscia della composizione di pomata erogata attraverso l'ugello di un tubetto di erogazione.

In alcune forme di realizzazione del metodo divulgato, la composizione oftalmica è conservata al di sotto della temperatura ambiente prima del primo uso. In alcune forme di realizzazione del metodo divulgato, la composizione oftalmica è conservata tra circa 2 °C e circa 10 °C prima del primo uso. In alcune forme di realizzazione del metodo divulgato, la composizione oftalmica è conservata a circa 2 °C, circa 3 °C, circa 4 °C, circa 5 °C, circa 6 °C, circa 7 °C, circa 8 °C, circa 9 °C o circa 10 °C prima del primo uso. In alcune forme di realizzazione del metodo divulgato, la composizione oftalmica è conservata tra circa 4 °C e circa 8 °C prima del primo uso.

In alcune forme di realizzazione del metodo divulgato, la composizione oftalmica è conservata a temperatura ambiente dopo il primo uso. In alcune forme di realizzazione del metodo divulgato, la composizione oftalmica è conservata tra circa 16 °C e circa 26 °C dopo il primo uso. In alcune forme di realizzazione del metodo divulgato, la composizione oftalmica è conservata a circa 16 °C, circa 17 °C, circa 18 °C, circa 19 °C, circa 20 °C, circa 21 °C, circa 22 °C, circa 23 °C, circa 24 °C, circa 25 °C o circa 26 °C dopo il primo uso.

In alcune forme di realizzazione, le formulazioni acquose oftalmiche sono somministrate come segue: la palpebra inferiore

dell'occhio cui somministrare è stata tirata verso il basso e una quantità predeterminata della formulazione acquosa (per esempio, 1-3 gocce) è applicata all'interno della palpebra. La punta oftalmica del meccanismo di erogazione non tocca alcuna superficie per evitare una contaminazione e/o lesione.

In alcune forme di realizzazione, le formulazioni di gel oftalmico sono somministrate come segue: la palpebra inferiore dell'occhio che deve ricevere la somministrazione è stata tirata verso il basso e una quantità predeterminata del gel (per esempio, 1-3 gocce) è applicata all'interno della palpebra. La punta oftalmica del meccanismo di erogazione non tocca alcuna superficie per evitare una contaminazione e/o lesione.

In alcune forme di realizzazione, le formulazioni di pomata oftalmica sono somministrate come segue: la palpebra inferiore dell'occhio cui somministrare è stata tirata verso il basso e una piccola quantità di pomata (approssimativamente, 0,25 pollici) è stata applicata all'interno della palpebra. La punta oftalmica del meccanismo di erogazione non tocca alcuna superficie per evitare una contaminazione e/o lesione.

In alcune forme di realizzazione, la composizione oftalmica è somministrata a intervalli di tempo predeterminati per un periodo di tempo prolungato. In alcune forme di realizzazione, la composizione oftalmica è somministrata una volta al giorno. In alcune forme di realizzazione, la composizione oftalmica è somministrata a giorni alterni. In alcune forme di realizzazione, la composizione oftalmica

è somministrata nell'arco di 1 settimana, 2 settimane, 1 mese, 2 mesi, 3 mesi, 6 mesi, 1 anno, 2 anni, 3 anni, 4 anni, 5 anni, 6 anni, 7 anni, 8 anni, 9 anni, 10 anni, 11 anni o 12-15 anni.

In alcune forme di realizzazione, la composizione oftalmica è somministrata in dosi aventi una variazione della concentrazione di agente oftalmico da dose a dose inferiore al 50%, inferiore al 40%, inferiore al 30%, inferiore al 20%, inferiore al 10% o inferiore al 5%.

Il numero di volte che una composizione è somministrata a un individuo che ne ha bisogno dipende dalla discrezionalità di un medico, dal disturbo, dalla gravità del disturbo e dalla risposta dell'individuo alla formulazione. In alcune forme di realizzazione, una composizione divulgata qui è somministrata una volta a un individuo che ne ha bisogno con una condizione acuta lieve. In alcune forme di realizzazione, una composizione divulgata qui è somministrata più di una volta a un individuo che ne ha bisogno con una condizione acuta moderata o grave. Nel caso in cui la condizione del paziente non migliora, a discrezione del medico, la somministrazione di un agente oftalmico è somministrata cronicamente, vale a dire per un periodo di tempo prolungato, che include per tutta la durata della vita del paziente al fine di migliorare o controllare in altro modo o limitare i sintomi della malattia o della condizione del paziente.

Nel caso in cui la condizione del paziente non migliora, a discrezione del medico, la somministrazione dell'agente oftalmico è

Marco Giovanni Mari  
USBM-CPI-090

somministrata cronicamente, vale a dire per un periodo di tempo prolungato, che include per tutta la durata della vita del paziente al fine di migliorare o controllare in altro modo o limitare i sintomi della malattia o della condizione del paziente.

Nel caso in cui lo stato del paziente migliora, a discrezione del medico la somministrazione dell'agente oftalmico è somministrata continuamente; in alternativa, la dose di farmaco somministrato è temporaneamente ridotta o temporaneamente sospesa per una determinata lunghezza del periodo di tempo (vale a dire, un "periodo di sospensione del farmaco"). La lunghezza del periodo di sospensione del farmaco varia tra 2 giorni e 1 anno, che include, a puro titolo esemplificativo, 2 giorni, 3 giorni, 4 giorni, 5 giorni, 6 giorni, 7 giorni, 10 giorni, 12 giorni, 15 giorni, 20 giorni, 28 giorni, 35 giorni, 50 giorni, 70 giorni, 100 giorni, 120 giorni, 150 giorni, 180 giorni, 200 giorni, 250 giorni, 280 giorni, 300 giorni, 320 giorni, 350 giorni e 365 giorni. La riduzione della dose durante un periodo di sospensione del farmaco è compresa tra il 10% e il 100%, che include, a puro titolo esemplificativo, il 10%, il 15%, il 20%, il 25%, il 30%, il 35%, il 40%, il 45%, il 50%, il 55%, il 60%, il 65%, il 70%, il 75%, l'80%, l'85%, il 90%, il 95% e il 100%.

Una volta verificatosi un miglioramento delle condizioni oftalmiche del paziente, è somministrata una dose di mantenimento di agente oftalmico, se necessario. Successivamente, il dosaggio o la frequenza di somministrazione o entrambi sono facoltativamente ridotti, in funzione dei sintomi, a un livello al quale la malattia,

il disturbo o la condizione migliorata/o è conservata/o. In determinate forme di realizzazione, i pazienti richiedono il trattamento intermittente su una base a lungo termine a seguito di eventuali recidive dei sintomi.

La quantità di agente oftalmico che corrisponderà a tale quantità varierà a seconda di fattori come il particolare composto, la condizione della malattia e la sua gravità, secondo le particolari circostanze del caso, che includono, per esempio, lo specifico agente oftalmico somministrato, la via di somministrazione, la condizione trattata, l'area bersaglio trattata e il soggetto o l'ospite trattato. La dose desiderata si presenta in una dose singola o in dosi frazionate somministrate contemporaneamente (o nell'arco di un breve periodo di tempo) o a intervalli appropriati.

In alcune forme di realizzazione, la somministrazione iniziale è un particolare agente oftalmico e la somministrazione successiva una formulazione o agente oftalmico differente.

#### Kit/Articoli di fabbricazione

La divulgazione fornisce anche kit per impedire o arrestare lo sviluppo di miopia. Tali kit comprenderanno, generalmente, una o più delle composizioni oftalmiche divulgate qui, ed istruzioni per usare il kit. La divulgazione contempla anche l'uso di una o più delle composizioni oftalmiche, nella fabbricazione di medicinali per trattare, debellare, ridurre o migliorare i sintomi di una malattia, di una disfunzione o di un disturbo in un mammifero, come un uomo che ha, è sospettato di avere, o è a rischio di sviluppare, la miopia.

Marco Giovanni Mari  
USBM-CPI-090

In alcune forme di realizzazione, i kit includono un carrier, una confezione, o un contenitore che è suddiviso in scomparti per ricevere uno o più contenitori, come fiale, tubetti, e simili, ciascuno dell'uno o più contenitori includendo uno degli elementi separati da usare in un metodo descritto qui. Contenitori idonei includono, per esempio, flaconi, fiale, siringhe e provette. In altre forme di realizzazione, i contenitori sono formati in una varietà di materiali come vetro o plastica.

Gli articoli di fabbricazione forniti qui contengono materiali di confezionamento. Materiali di confezionamento per uso nel confezionamento di prodotti farmaceutici sono anch'essi presentati qui. Si vedano, per esempio, i brevetti statunitensi n. 5,323,907, 5,052,558 e 5,033,252. Esempi di materiali di confezionamento farmaceutico includono, in via non limitativa, flaconi, tubetti, inalatori, pompe, sacche, fiale, contenitori, siringhe, flaconi, e qualsiasi materiale di confezionamento idoneo a una formulazione selezionata e modalità desiderata di somministrazione e trattamento. Una vasta gamma di composizioni oftalmiche fornite qui è contemplata come una varietà di trattamenti per qualsiasi malattia, disturbo, o condizione che beneficia della somministrazione a rilascio controllato di un agente oftalmico all'occhio.

In alcune forme di realizzazione, un kit include uno o più contenitori aggiuntivi, ciascuno con uno o più di vari materiali (come risciacqui, panni e/o dispositivi) desiderabili dal punto di vista commerciale e dell'utilizzatore per uso di una formulazione

descritta qui. Tali materiali includono anche etichette che elencano il contenuto e/o le istruzioni per l'uso e foglietti illustrativi con le istruzioni per l'uso. Un insieme di istruzioni è facoltativamente incluso. In un'ulteriore forma di realizzazione, un'etichetta è sul o associata al contenitore. In ancora un'ulteriore forma di realizzazione, un'etichetta è su un contenitore quando le lettere, i numeri o gli altri caratteri formanti l'etichetta sono fissati, stampati o incisi nel contenitore stesso, un'etichetta è associata a un contenitore quando è presente all'interno di un recipiente o supporto che contiene anche il contenitore, per esempio, come un foglietto illustrativo. In altre forme di realizzazione, un'etichetta è usata per indicare che i contenuti devono essere usati per una specifica applicazione terapeutica. In ancora un'altra forma di realizzazione, l'etichetta indica anche istruzioni per l'uso dei contenuti, come nei metodi descritti qui.

In determinate forme di realizzazione, le composizioni oftalmiche sono presentate in un dispositivo erogatore che contiene una o più forme di dosaggio unitario contenenti un composto fornito qui. In un'ulteriore forma di realizzazione, il dispositivo erogatore è accompagnato da istruzioni per la somministrazione. In ancora un'ulteriore forma di realizzazione, l'erogatore è accompagnato da un avviso associato al contenitore sotto forma stabilita da un'agenzia governativa che regola la fabbricazione, l'uso, o la vendita di prodotti farmaceutici, il quale avviso riflette l'approvazione dell'agenzia della forma del farmaco per la somministrazione umana o

veterinaria. In un'altra forma di realizzazione, tale avviso, per esempio, è l'etichettatura approvata dalla U.S. Food and Drug Administration per i farmaci da prescrizione, o l'inserito di prodotto approvato. In ancora un'altra forma di realizzazione, composizioni contenenti un composto fornito qui formulate in un carrier farmaceutico compatibile sono preparate, collocate in un contenitore appropriato, ed etichettate per il trattamento di una condizione indicata.

ESEMPI

Esempio 1 - Formulazioni oftalmiche

Composizioni esemplificative per la preparazione di formulazioni oftalmiche sono descritte nelle Tabelle 1-8.

Tabella 1 - Formulazione di soluzione acquosa (atropina)

Ingrediente	Quantità (mg/g)	Concentrazione (% in peso)
Atropina	0,01-0,5	0,001-0,05 (% in peso)
Agente tampone e/o agente regolatore di pD (per esempio, borati e/o DCl)	-	q.b. per pD=4,2-7,9
Conservante (per esempio, cloruro di benzalconio, sodio perborato di cetrimonio, eccetera)	-	q.b. per impedire la crescita o per distruggere i microrganismi introdotti nella soluzione
Regolatore di tonicità e/o osmolarità (per esempio, NaCl, mannitolo, eccetera)	-	q.b. allo 0,5-2,0% in peso
Acqua deuterata	-	q.b. al 100% in peso

Tabella 2 - Formulazione di soluzione acquosa (atropina solfato)

Ingrediente	Quantità (mg/g)	Concentrazione (% in peso)
Atropina solfato	0,01-0,5	0,001-0,05 (% in peso)
Agente tampone e/o agente regolatore di pD (per esempio, borati e/o DCl)	-	q.b. per pD=4,2-7,9
Conservante (per esempio, cloruro di benzalconio, sodio perborato di cetrimonio, eccetera)	-	q.b. per impedire la crescita o per distruggere i microrganismi introdotti nella soluzione
Regolatore di tonicità e/o osmolarità (per esempio, NaCl, mannitolo, eccetera)	-	q.b. allo 0,5-2,0% in peso
Acqua deuterata	-	q.b. al 100% in peso

Tabella 3 - Formulazione di soluzione acquosa (atropina solfato)

Ingrediente	Quantità (mg/g)	Concentrazione (% in peso)
Atropina solfato	0,05-0,15	0,005-0,015 (% in peso)
Agente tampone e/o agente regolatore di pD (per esempio, borati e/o DCl)	-	q.b. per pD=4,2-7,9
Conservante (per esempio, cloruro di benzalconio, sodio perborato di cetrimonio, eccetera)	-	q.b. per impedire la crescita o per distruggere i microrganismi introdotti nella soluzione
Regolatore di tonicità e/o osmolarità (per esempio, NaCl, mannitolo, eccetera)	-	q.b. allo 0,5-2,0% in peso
Acqua deuterata	-	q.b. al 100% in peso

Tabella 4 - Formulazione di particelle penetranti nel muco (atropina)

Ingrediente	Quantità (mg/g)	Concentrazione (% in peso)
Atropina	0,01-0,5	0,001-0,05 (% in peso)
Agente tampone e/o agente regolatore di pD (per esempio, borati e/o DCl)	-	q.b. per pD=4,2-7,9
Conservante (per esempio, cloruro di benzalconio, sodio perborato di cetrimonio, eccetera)	-	q.b. per impedire la crescita o per distruggere i microrganismi introdotti nella soluzione
Particelle penetranti nel muco	-	q.b. per formulare atropina allo 0,001-0,05% in peso
Acqua deuterata	-	q.b. al 100% in peso

Tabella 5 - Formulazione di particelle penetranti nel muco (atropina solfato)

Ingrediente	Quantità (mg/g)	Concentrazione (% in peso)
Atropina solfato	0,01-0,5	0,001-0,05 (% in peso)
Agente tampone e/o agente regolatore di pD (per esempio, borati e/o DCl)	-	q.b. per pD=4,2-7,9
Conservante (per esempio, cloruro di benzalconio, sodio perborato di cetrimonio, eccetera)	-	q.b. per impedire la crescita o per distruggere i microrganismi introdotti nella soluzione
Particelle penetranti nel muco	-	q.b. per formulare atropina allo 0,001-0,05% in peso
Acqua deuterata	-	q.b. al 100% in peso

Tabella 6 - Formulazione di gel di cellulosa (atropina solfato)

Ingrediente	Quantità (mg/g)	Concentrazione (% in peso)
Atropina solfato	0,01-0,5	0,001-0,05 (% in peso)
Agente che aumenta la viscosità (per esempio, idrossipropilmetilcellulosa)	10-50	1-5 (% in peso)
Agente tampone e/o agente regolatore di pD (per esempio, acetato di sodio e/o DCl)	-	q.b. per pD=4,2-7,9
Stabilizzante (per esempio, EDTA, ciclodestrina, eccetera)	-	q.b. per una bassa degradazione di atropina solfato (per esempio, degradazione inferiore al 10%, al 5% o all'1%)
Modificatore di osmolarità (per esempio, NaCl)	-	q.b. 150-500 mOsm/L
Acqua deuterata	-	q.b. al 100% in peso

Tabella 7 - Formulazione di gel termoindurente (atropina solfato)

Ingrediente	Quantità (mg/g)	Concentrazione (% in peso)
Atropina solfato	0,01-0,5	0,001-0,05 (% in peso)
Agente che aumenta la viscosità (per esempio, Poloxamer 407)	100-250	10-25 (% in peso)
Agente tampone e/o agente regolatore di pH (per esempio, acetato di sodio e/o DCl)	-	q.b. per pH=4,2-7,9
Stabilizzante (per esempio, EDTA, ciclodestrina, eccetera)	-	q.b. per una bassa degradazione di atropina solfato (per esempio, degradazione inferiore al 10%, al 5% o all'1%)
Modificatore di osmolarità (per esempio, NaCl)	-	q.b. 150-500 mOsm/L
Acqua deuterata	-	q.b. al 100% in peso

Tabella 8 - Formulazione di pomata (atropina solfato)

Ingrediente	Quantità (g) per 1000 ml di soluzione	Concentrazione in 1000 ml di soluzione acquosa
Atropina solfato	0,01-0,5	0,001-0,05 (% in peso)
Agente disperdente (per esempio, polietilenglicole e/o olio di ricino polietossilato e/o alcol C12-C20)	10-200	1-20 (% in peso)
Agente tampone regolatore di pH (per esempio, DCl)	-	q.b. per pH=4,2-7,9
Stabilizzante (per esempio, EDTA, ciclodestrina, eccetera)	-	q.b. per una bassa degradazione di atropina solfato (per esempio, degradazione inferiore al 10%, al 5% o all'1%)
Modificatore di osmolarità (per esempio, NaCl)	-	q.b. 150-500 mOsm/L
Base di pomata (per esempio, cera di lana e/o petrolato e/o paraffina liquida)	-	q.b. al 100% in peso

Esempio 2 - Preparazione di una formulazione di soluzione acquosa contenente lo 0,01% di atropina in D<sub>2</sub>O

Soluzione madre all'1%

In una soluzione di 100 ml sono aggiunti 1 grammo di atropina e 0,77 g di NaCl (ed altri ingredienti/componenti preferibilmente allo stato secco) insieme a una quantità sufficiente a eguagliare 100 ml di acqua deuterata sterile per iniezione. La soluzione è miscelata in un becher dimensionato in modo appropriato con una barretta di mescolamento su piastra calda finché tutte le polveri solide non si sono disciolte e la soluzione è diventata limpida senza particelle visibili. Successivamente, la barretta di mescolamento è rimossa e la

soluzione è versata in un flacone con filtro e filtrata sottovuoto attraverso un filtro a membrana di polietersolfone da 0,22 micron in un flacone sterile. La sommità del filtro è rimossa dal flacone madre sterile e il flacone madre è tappato per la conservazione con un tappo per flacone sterile.

Soluzione diluita allo 0,01%

0,3 ml della soluzione all'1% sono stati combinati con una quantità sufficiente a raggiungere 30 ml totali di cloruro di sodio allo 0,9% per iniezione USP. La soluzione è stata miscelata accuratamente. Il pH della soluzione è stato registrato. Un filtro da 0,22 micron è stato collocato sulla punta della siringa e la soluzione è stata suddivisa in aliquote in contenitori sterili separati.

Esempio 3 - Preparazione di una formulazione di soluzione acquosa contenente lo 0,01% di atropina solfato

Soluzione madre all'1%

In una soluzione di 100 ml sono aggiunti 1 grammo di atropina solfato e 0,77 g di NaCl (ed altri ingredienti/componenti preferibilmente allo stato secco) insieme a una quantità sufficiente a eguagliare 100 ml di acqua sterile per iniezione. La soluzione è stata miscelata in un becher dimensionato in modo appropriato con una barretta di mescolamento su piastra calda finché tutte le polveri solide non si sono disciolte e la soluzione è diventata limpida senza particelle visibili. Successivamente, la barretta di mescolamento è stata rimossa e la soluzione è stata versata in un flacone con filtro

e filtrata sottovuoto attraverso un filtro a membrana di polietersolfone da 0,22 micron in un flacone sterile. La sommità del filtro è stata rimossa dal flacone madre sterile e il flacone madre è stato tappato per la conservazione con un tappo per flacone sterile.

Soluzione diluita allo 0,01%

0,3 ml della soluzione all'1% sono stati combinati con una quantità sufficiente a raggiungere 30 ml totali di cloruro di sodio allo 0,9% per iniezione USP. La soluzione è stata miscelata accuratamente. Il pH della soluzione è stato registrato. Un filtro da 0,22 micron è stato collocato sulla punta della siringa e la soluzione è stata suddivisa in aliquote in contenitori sterili separati.

Esempio 4 - Analisi di stabilità

Cinque soluzioni di atropina solfato allo 0,01% sono state preparate dalla soluzione madre di atropina solfato all'1% (preparazione come descritto nell'Esempio 2). Il pH delle cinque soluzioni era, rispettivamente, di 5,87, 5,97, 5,90, 6,24 e 6,16 per le soluzioni 1-5. Ciascuna soluzione è stata miscelata accuratamente. Un filtro da 0,22 micron è stato collocato sulla punta della siringa e la soluzione è stata suddivisa in aliquote in contenitori sterili separati secondo la Tabella 9.

Tabella 9. Profilo del riempimento del contenitore

<b>Tipo di contenitore</b>	<b>Volume del prodotto farmaceutico di atropina solfato allo 0,01% nel contenitore</b>	<b>Totale contenitori riempiti</b>
Contagocce oculari sterili	5 ml	12
Fiale di vetro sterili	5 ml	12

Marco Giovanni Mari  
USBM-CPI-090

I campioni sono stati successivamente conservati in condizioni differenti per l'analisi di stabilità. I campioni sono stati analizzati in punti temporali differenti fino a 2 mesi. Le condizioni di conservazione includono: 40 °C con il 75% di umidità relativa (RH) (i campioni sono stati trasferiti dalla condizione di 2-8 °C dopo 3 giorni), 25 °C con il 60% di RH e 60 °C. I punti temporali erano 1 settimana, 2 settimane, 1 mese e 2 mesi. A ciascun punto temporale, un contagocce oculare di plastica (plastica di LDPE) e una fiala di vetro da ciascuna delle condizioni conservate sono stati rimossi e lasciati equilibrare alle condizioni ambiente. Una volta equilibrati, sia il contagocce oculare di plastica sia le fiale di vetro sono stati capovolti 3 volte. La soluzione nei contagocce oculari è stata trasferita in una fiala per HPLC goccia a goccia attraverso il contagocce oculare. La soluzione nella fiala di vetro è stata suddivisa in aliquote in una fiala per HPLC usando una pipetta di vetro Pasteur. I campioni sono stati successivamente testati per quanto riguarda la purezza e la potenza con il metodo UPLC elencato nella Tabella 10.

Tabella 10. Parametri del metodo UPLC

Parametro	Condizione
Colonna	EMD, Hiber HR PurospherSTAR C-18, 100 x 2,1 mm, 2 µm
Fase mobile/diluente	87:13, 50 mM di fosfato di potassio: Acetonitrile, pH 3,5
Flusso	Isocratico
Portata	0,5 ml/min
Lunghezza d'onda di rilevamento	210 nm
Temperatura della colonna	30 ± 3 °C
Temperatura dell'auto-campionatore	5 ± 3 °C
Tempo di esecuzione	6,0 minuti
Volume di iniezione	10 µL*
Soluzione di lavaggio dell'ago	Acqua: Acetonitrile 90/10
*Modificato dal metodo originale per mantenere la sensibilità a 100 µg/ml nominale.	

Marco Giovanni Mari  
USBM-CPI-090

La Tabella 11 elenca i dati di stabilità per le soluzioni di atropina solfato allo 0,01%.

Tabella 11. Dati di stabilità per soluzioni di atropina solfato allo 0,01%

Analista	Tipo di contenitore	Condizioni di conservazione	t=0			t=1 settimana		t=2 settimane <sup>1</sup>		t=1 mese <sup>2</sup>			t=2 mese <sup>3</sup>		
			Purezza	Potenza	PH	Purezza	Potenza	Purezza	Potenza	Purezza	Potenza	PH	Purezza	Potenza	PH
1	Contagocce oculare, LDPE (Plastica)	25 °C/60% di RH	99,5	99,8	5,9	ND	ND	99,1	99,9	ND	ND	ND	95,4	97,4	6,3
		40 °C/75% di RH				ND	ND	96,2	97,3	95,1	95,6	5,2	ND	ND	ND
		60 °C				80,8	83,3	86,2	88,6	88,3	91,5	4,2	ND	ND	ND
	Fiala di vetro	25 °C/60% di RH	99,8	100,4	ND	ND	ND	92,2	93,1	80,7	80,5	7,8	73,0	74,5	7,3
		40°C/75% di RH				ND	ND	73,6	74,1	50,1	50,2	7,4	ND	ND	ND
		60 °C				43,1	43,9	28,3	28,4	ND	ND	ND	ND	ND	ND
2	Contagocce oculare, LDPE (Plastica)	25 °C/60% di RH	99,7	99,9	6,0	ND	ND	99,1	99,6	ND	ND	ND	97,0	99,1	6,1
		40 °C-75% KH				ND	ND	96,6	97,2	95,5	95,8	5,6	ND	ND	ND
		60 °C				89,4	92,2	92,2	94,0	90,6	94,4	4,1	ND	ND	ND
	Fiala di vetro	25 °C/60% di RH	99,8	100,2	ND	ND	ND	92,6	92,9	82,5	82,2	7,6	80,2	81,6	7,3
		40°C/75% di RH				ND	ND	74,7	75,1	59,1	59,0	7,2	ND	ND	ND
		60 °C				54,2	55,2	37,3	37,4	ND	ND	ND	ND	ND	ND
3	Contagocce oculare, LDPE (Plastica)	25 °C/60% di RH	99,3	96,3	5,9	ND	ND	98,7	96,1	ND	ND	ND	95,8	94,8	6,3
		40°C/75% di RH				ND	ND	96,7	93,1	94,8	91,8	5,5	ND	ND	ND
		60 °C				88,8	88,0	88,0	86,8	88,6	87,7	4,1	ND	ND	ND
	Fiala di vetro	25 °C/60% di RH	99,4	98,4	ND	ND	ND	94,1	91,2	85,0	81,9	7,5	79,3	78,3	7,3
		40°C/75% di RH				ND	ND	72,2	74,6	61,3	63,0	7,2	ND	ND	ND
		60 °C				48,6	51,1	34,1	34,9	ND	ND	ND	ND	ND	ND
4	Contagocce oculare, LDPE (Plastica)	25 °C/60% di RH	99,8	99,6	6,2	ND	ND	99,1	98,8	ND	ND	ND	96,4	97,6	6,3
		40°C/75% di RH				ND	ND	96,3	97,0	94,5	94,2	5,6	ND	ND	ND
		60 °C				90,5	93,0	89,3	90,6	84,2	85,8	4,2	ND	ND	ND
	Fiala di vetro	25 °C/60% di RH	99,8	98,8	ND	ND	ND	90,7	90,0	76,9	75,1	7,6	72,5	71,6	7,4
		40°C/75% di RH				ND	ND	71,0	68,7	57,0	56,7	7,2	ND	ND	ND
		60 °C				52,4	52,1	29,7	28,6	ND	ND	ND	ND	ND	ND
5	Contagocce oculare, LDPE (Plastica)	25 °C/60% di RH	99,6	100,5	6,2	ND	ND	99,3	100,4	ND	ND	ND	97,8	100,5	6,2
		40°C/75% di RH				ND	ND	95,9	96,7	96,8	97,6	5,5	ND	ND	ND
		60 °C				91,2	94,6	91,4	93,6	90,3	92,8	4,2	ND	ND	ND
	Fiala di vetro	25 °C/60% di RH	99,8	100,7	ND	ND	ND	90,5	91,3	79,3	79,7	7,8	72,8	74,6	7,3
		40°C/75% di RH				ND	ND	71,3	71,9	56,0	56,4	7,3	ND	ND	ND
		60 °C				46,3	47,4	29,5	29,6	ND	ND	ND	ND	ND	ND

<sup>1</sup> campioni a 25 °C e 60 °C sono stati prelevati a 16 giorni, i campioni a 40 °C sono stati prelevati a 11 giorni.

<sup>2</sup> campioni a 25 °C e 60 °C sono stati prelevati a 28giorni, i campioni a 40 °C sono stati prelevati a 24 giorni.

<sup>3</sup> campioni a 25 °C e 60 °C sono stati prelevati a 46 giorni.

Nel corso dello studio di stabilità è stato osservato un cambiamento del pH delle soluzioni di atropina solfato allo 0,01%. I contagocce oculari di plastica (LDPE) hanno mantenuto il pH intorno a 6,2 quando sono conservati a 25 °C per 2 mesi. Tuttavia, allo stesso punto temporale, il pH dell'atropina allo 0,01% è aumentato a 7,2 quando conservato in fiale di vetro. In aggiunta, quando conservato a temperature elevate (per esempio, 40 °C e 60 °C), il pH nei contagocce oculari per occhi di plastica (LDPE) è sceso ad approssimativamente 4-5, mentre il pH si è mantenuto intorno a 7,2 quando conservato nelle fiale di vetro.

Vi era anche una differenza significativa del tasso di degradazione per l'atropina solfato (0,01%) quando conservato in contagocce oculari di plastica (LDPE) rispetto a fiale di vetro di tipo I. Tuttavia, in entrambi i contenitori vi è stato un aumento di una sostanza correlata all'eluizione precoce al tempo di ritenzione relativo (RRT) =0,87-0,89. In alcuni casi, questa sostanza correlata all'eluizione precoce è indicata come degradante primario. In alcuni casi, il degradante primario è indicato come RRT 0,87-0,89. Questa sostanza correlata è suscettibile di essere il primo parametro a non riuscire a specificare indipendentemente dal contenitore. La quantità di questa sostanza correlata è stata tracciata a ciascun punto temporale ed è elencata nella Tabella 12.

Tabella 12. Area (%) delle principali specie di degradazione per l'atropina solfato allo 0,01% (RRT 0,87-0,89)

Analista	Temperatura °C	t=0	t=1 settimana	t=2 settimane	t=1 mese	t=2 mesi
1	25	0,08	NA	0,92	NA	3,98
	40	NA	NA	3,74	4,78	NA
	60	NA	17,78	13,49	11,51	NA
2	25	0,07	NA	0,88	NA	2,46
	40	NA	NA	3,26	4,37	NA
	60	NA	9,38	7,67	9,13	NA
3	25	0,07	NA	1,05	NA	2,88
	40	NA	NA	2,98	4,85	NA
	60	NA	9,59	11,57	10,55	NA
4	25	0,08	NA	0,92	NA	3,09
	40	NA	NA	3,43	5,32	NA
	60	NA	8,30	10,46	15,49	NA
5	25	0,08	NA	0,64	NA	1,66
	40	NA	NA	3,96	3,07	NA
	60	NA	7,61	8,35	9,7	NA
<i>Media 25 °C</i>		<i>0,08</i>	<i>NA</i>	<i>0,88</i>	<i>NA</i>	<i>2,81</i>
<i>Media 40 °C</i>		<i>NA</i>	<i>NA</i>	<i>3,47</i>	<i>4,48</i>	<i>NA</i>
<i>Media 60 °C</i>		<i>NA</i>	<i>10,53</i>	<i>10,31</i>	<i>11,28</i>	<i>NA</i>

Predizioni della durata di conservazione basate su Arrhenius sono state calcolate usando i dati della sostanza correlata dalla Tabella 12. Queste predizioni si basano sul presupposto che la degradazione sia di primo ordine (lineare). Queste predizioni sono illustrate nelle Figure 1 e 2. La Figura 1 mostra la predizione della durata di conservazione di una soluzione di atropina solfato allo 0,01% con un degradante primario RRT 0,87-0,89, e un n.m.t. dello 0,5% di area, in base a dati ottenuti da campioni conservati a 25 °C e 40 °C. L'intervallo di pH della soluzione di atropina solfato è compreso tra 5,9 e 6,2. La Figura 2 mostra la predizione della durata di conservazione di una soluzione di atropina solfato allo 0,01% con un degradante primario RRT 0,87-0,89, e un n.m.t. dello 0,5% di area, in base a dati ottenuti da campioni conservati a 25 °C e 60 °C. L'intervallo di pH della soluzione di atropina solfato è compreso tra

5,9 e 6,2.

Esempio 5 - Analisi del campione di atropina solfato (Bausch + Lomb)  
all'1%

Il campione di atropina solfato all'1% è stato ottenuto da Bausch + Lomb (Lotto 198421). Per il confronto è stato determinato il pH del prodotto farmaceutico di atrofina solfato all'1% nella soluzione pura nonché in un campione che è stato diluito alla concentrazione nominale attuale (atropina solfato allo 0,01%) usando il veicolo. In aggiunta, un campione è stato diluito alla concentrazione nominale con il diluente del metodo. Entrambi i campioni diluiti alla concentrazione nominale sono stati analizzati usando il metodo di RP-UPLC (Tabella 10). I risultati sono elencati nella Tabella 13.

Tabella 13. pH e purezza del campione di atropina solfato di Bausch +

Lomb

Campione	pH	Purezza (area %)
Atropina solfato all'1%	4,89	ND
Atropina solfato allo 0,01%, diluito con veicolo	6,16	99,6%
Atropina solfato allo 0,01%, diluito con diluente	ND	99,6%
Veicolo	7,94	ND

ND= non determinato

Esempio 6 - Uniformità di dose (10 dosi)

Per valutare l'uniformità da dose a dose, flaconi per gocce contenenti la composizione acquosa oftalmica sono conservati in posizione verticale per un periodo di tempo predeterminato (per esempio, 12 ore) prima dell'inizio del test. Per simulare il dosaggio consigliato del prodotto, da ciascun flacone sono erogate 10 gocce della composizione acquosa a intervalli di tempo predeterminati (per

Marco Giovanni Mari  
USBM-CPI-090

esempio, consecutivamente, ogni 1 minuto, ogni 10 minuti, ogni ora o ogni 24 ore). Tutte le gocce sono erogate in fiale di vetro tarate, tappate e conservate a temperatura ambiente fino all'analisi. Le concentrazioni di atropina nelle gocce espresse sono determinate con un metodo di HPLC a fase inversa.

Esempio 7 - Uniformità di dose (5 dosi)

Per valutare l'uniformità da dose a dose, flaconi per gocce contenenti la composizione acquosa oftalmica sono conservati in posizione verticale per un periodo di tempo predeterminato (per esempio, 12 ore) prima dell'inizio del test. Per simulare il dosaggio consigliato del prodotto, da ciascuna flacone sono erogate 5 gocce della composizione acquosa a intervalli di tempo predeterminati (per esempio, consecutivamente, ogni 1 minuto, ogni 10 minuti, ogni ora o ogni 24 ore). Tutte le gocce sono erogate in fiale di vetro tarate, tappate e conservate a temperatura ambiente fino all'analisi. Le concentrazioni di atropina nelle gocce espresse sono determinate con un metodo di HPLC a fase inversa.

Esempio 8 - Uniformità di dose (2 dosi)

Per valutare l'uniformità da dose a dose, flaconi per gocce contenenti la composizione acquosa oftalmica sono conservati in posizione verticale per un periodo di tempo predeterminato (per esempio, 12 ore) prima dell'inizio del test. Per simulare il dosaggio consigliato del prodotto, da ciascun flacone sono erogate 2 gocce della composizione acquosa a intervalli di tempo predeterminati (per esempio, consecutivamente, ogni 1 minuto, ogni 10 minuti, ogni ora o

ogni 24 ore). Tutte le gocce sono erogate in fiale di vetro tarate, tappate e conservate a temperatura ambiente fino all'analisi. Le concentrazioni di atropina nelle gocce espresse sono determinate con un metodo di HPLC a fase inversa.

Esempio 9 - Confronto della stabilità della formulazione

Per questo esperimento sono stati usati atropina solfato monoidrato (MP Bio; Numero di lotto 7825K) e acido tropico (Sigma Aldrich; Numero di lotto STBD6457V). Otto formulazioni illustrate nella Tabella 14A sono state analizzate a t=0, 2 settimane e 4 settimane. Per effettuare l'analisi è stato usato un metodo di RP-HPLC.

Tabella 14A. Formulazioni di atropina solfato

Formulazione	Atropina solfato monoidrato	Cloruro di benzalconio (BAK)	Cloruro di sodio	Acido acetico	Acido citrico	pH/pD	Acquosa
1	0,010	0,01	0,90	0,01	-	4,2	ACQUA STERILE PER INIEZIONE
2	0,025	0,01	0,90	0,01	-	4,2	ACQUA STERILE PER INIEZIONE
3	0,010	0,01	0,90	0,01	-	4,8	ACQUA STERILE PER INIEZIONE
4	0,025	0,01	0,90	0,01	-	4,8	ACQUA STERILE PER INIEZIONE
5	0,010	0,01	0,90	-	0,04	5,8	ACQUA STERILE PER INIEZIONE
6	0,025	0,01	0,90	-	0,04	5,8	ACQUA STERILE PER INIEZIONE
7	0,010	0,01	0,90	0,01	-	5,2 (pD)	D <sub>2</sub> O
8	0,010	0,01	0,90	-	0,04	6,2 (pD)	D <sub>2</sub> O

I valori sono % p/v. Le formulazioni sono state preparate su scala di 100 ml in vetreria volumetrica. I pD della Formulazione 7 e della Formulazione 8 sono, rispettivamente, 5,2 e 6,2. In alcuni casi, il pD è calcolato come  $pD = 0,4 + pH^*$ , in cui  $pH^*$  è il pH misurato o osservato della soluzione formulata in una soluzione contenente acqua deuterata.

La Tabella 14B illustra i punti temporali di analisi delle formulazioni elencate nella Tabella 14A.

Tabella 14B. Pianificazione per l'esecuzione di test della formulazione di atropina solfato

Condizione di conservazione (orizzontale)	Punto temporale		
	Iniziale (t=0)	2 Settimane	4 Settimane
25 °C/60% di RH	X	X	X
40 °C/75% di RH		X	X
60 °C		X	X

La Tabella 15 illustra i dati di purezza dell'atropina solfato associati a ciascuna delle otto formulazioni. La purezza è indicata come percentuale di area sotto la curva.

Tabella 15. Purezza dell'atropina solfato come % di area

Solvente	Condizione	t=0	t=2 settimane	t=4 settimane <sup>1</sup>
Formulazione 1 pH 4,2	25/60	97,39	97,76	98,20
	40/75		97,25	97,04
	60 °C		94,98	93,87
Formulazione 2 pH 4,2	25/60	98,85	99,03	99,08
	40/75		98,50	98,32
	60 °C		97,47	96,65
Formulazione 3 pH 4,8	25/60	98,16	98,16	98,45
	40/75		97,98	97,35
	60 °C		95,94	94,65
Formulazione 4 pH 4,8	25/60	98,81	98,75	98,46
	40/75		98,26	98,01
	60 °C		96,22	94,04
Formulazione 5 pH 5,8	25/60	98,16	97,92	97,54
	40/75		95,88	93,51
	60 °C		80,94	66,83
Formulazione 6 pH 5,8	25/60	99,08	98,91	98,46
	40/75		97,65	96,20
	60 °C		89,15	80,68

<b>Formulazione 7 pD 5,2</b>	25/60	98,93	99,07	98,39
	40/75		98,51	97,55
	60 °C		96,70	94,01
<b>Formulazione 8 pD 6,2</b>	25/60	98,93	98,95	98,51
	40/75		98,53	97,44
	60 °C		95,97	92,72

<sup>1</sup>Una certa interferenza cromatografica è stata osservata in ritardo nell'esecuzione (~27-32 minuti) per molti dei campioni di stabilità di t=4 settimane e, in alcuni casi, si propone di correlarla al sistema.

Dopo quattro settimane di conservazione a 60 °C, in alcuni casi, la concentrazione di atropina solfato influisce sulla stabilità delle formulazioni contenenti acido acetico a pH 4,2. Per esempio, la concentrazione di atropina solfato allo 0,025% p/v (Formulazione 2) ha mostrato un aumento del 2,8% della purezza % a pH 4,2 rispetto alla concentrazione di atropina solfato allo 0,010% p/v (Formulazione 1). Questo andamento non è stato osservato per le formulazioni di acido acetico a pH 4,8 (Formulazioni 3 e 4); piuttosto è stata osservata una diminuzione dello 0,6% della purezza % per le dosi superiori.

L'andamento dose-dipendente della stabilità che è stato osservato a pH=4,2 è stato osservato anche nelle formulazioni contenenti acido citrico a pH 5,8 (Formulazioni 5 e 6). Dopo quattro settimane di conservazione a 60 °C vi è approssimativamente il 14% in meno di degradazione nelle dosi superiori rispetto a quanto osservato nella dose inferiore.

Alle dosi sia elevate sia basse si osserva una maggiore degradazione nelle formulazioni che iniziano a pH superiori. Questa

degradazione è prevalentemente la crescita di acido tropico. In alcuni casi, la specie tampone svolge un ruolo nella degradazione osservata tra i valori differenti di pH.

Le percentuali di acido tropico osservate per ciascuna delle formulazioni a t=4 settimane e a 60 °C sono le seguenti:

Formulazione 1 - L'acido tropico osservato è dello 0,54%.

Formulazione 2 - L'acido tropico osservato è dello 0,93%.

Formulazione 3 - L'acido tropico osservato è dell'1,58%.

Formulazione 4 - L'acido tropico osservato è del 3,03%.

Formulazione 5 - L'acido tropico osservato è del 29,13%.

Formulazione 6 - L'acido tropico osservato è del 16,84%.

Formulazione 7 - L'acido tropico osservato è dell'1,07%.

Formulazione 8 - L'acido tropico osservato è del 4,03%.

In alcune forme di realizzazione, il passaggio della fonte d'acqua all'acqua deuterata (D<sub>2</sub>O) ha un impatto sulla stabilizzazione della crescita del picco dell'acido tropico per la formulazione contenente acido acetico a pD 5,2 (Formulazione 7), si veda la Figura 4. In aggiunta, nella formulazione contenente acido citrico a pD 6,2 (Formulazione 8), l'acqua deuterata stabilizza anche l'atropina solfato, si veda la Figura 5.

La tabella 16 illustra l'acido tropico come area sotto la curva per ciascuna delle otto formulazioni. L'acido tropico è un degradante dell'atropina solfato. In alcuni casi, il LOQ è risultato essere precedentemente pari allo 0,05% per il metodo di RP-HPLC.

Tabella 16. Acido tropico come % di area

Solvente	Condizione	t=0	t=2 settimane	t=4 settimane
Formulazione 1 pH 4,2	25/60	<LOQ	0,08	<LOQ
	40/75		0,10	0,10
	60 °C		0,37	0,51
Formulazione 2 pH 4,2	25/60	<LOQ	0,05	<LOQ
	40/75		0,11	0,12
	60 °C		0,46	0,93
Formulazione 3 pH 4,8	25/60	<LOQ	0,12	0,05
	40/75		0,19	0,27
	60 °C		0,90	1,58
Formulazione 4 pH 4,8	25/60	<LOQ	0,10	0,13
	40/75		0,31	0,53
	60 °C		1,84	3,03
Formulazione 5 pH 5,8	25/60	<LOQ	0,40	0,71
	40/75		2,22	4,35
	60 °C		16,62	29,13
Formulazione 6 pH 5,8	25/60	<LOQ	0,24	0,42
	40/75		1,30	2,44
	60 °C		9,32	16,84
Formulazione 7 pD 5,2	25/60	<LOQ	0,07	0,08
	40/75		0,14	0,24
	60 °C		0,71	1,07
Formulazione 8 pD 6,2	25/60	<LOQ	0,11	0,14
	40/75		0,33	0,65
	60 °C		2,32	4,03

La Tabella 17 illustra la percentuale di potenza dell'atropina nelle otto formulazioni.

Tabella 17. Potenza %

Solvente	Condizione	t=0	t=2 settimane	t=4 settimane
Formulazione 1 pH 4,2	25/60	109,4	110,3	112,8
	40/75		111,0	112,4
	60 °C		112,8	114,8
Formulazione 2 pH 4,2	25/60	102,9	107,1	109,7
	40/75		108,4	109,6
	60 °C		109,4	111,0
Formulazione 3 pH 4,8	25/60	106,3	108,0	109,6
	40/75		108,1	110,0
	60 °C		108,0	109,9
Formulazione 4 pH 4,8	25/60	102,5	107,9	109,2
	40/75		107,4	108,9
	60 °C		107,9	108,8
Formulazione 5 pH 5,8	25/60	105,0	105,9	107,1
	40/75		103,8	103,5
	60 °C		90,2	77,7
Formulazione 6 pH 5,8	25/60	107,2	107,1	109,1
	40/75		106,8	107,1
	60 °C		99,0	93,7
Formulazione 7 pD 5,2	25/60	107,3	111,3	112,9
	40/75		111,6	113,5
	60 °C		111,8	113,5
Formulazione 8 pD 6,2	25/60	99,0	103,0	105,0
	40/75		104,9	104,7
	60 °C		101,6	103,0

Dopo 4 settimane di conservazione, i valori di potenza osservati sono stati elevati rispetto ai punti temporali settimanali t=0 e 2, con l'eccezione delle Formulazioni 5 e 6 a 60 °C dove le potenze sono calate a causa della degradazione. In alcuni casi, questi valori di potenza sono all'interno dell'errore del metodo di HPLC, tuttavia, sembrano essere tendenti verso l'alto. Il bilancio di massa è stato calcolato per i dati a 60 °C e i risultati sono stati coerenti tra le formulazioni e i livelli di degradazione, sebbene distorti più in basso a causa dei valori di potenza più alti del previsto a 4 settimane, si veda la Figura 3.

La Tabella 18 illustra la stabilità del pH o pD delle otto formulazioni.

Tabella 18. Stabilità del pH/pD

Solvente	Condizione	t=0	t=2 settimane	t=4 settimane
Formulazione 1 (pH)	25/60	4,21	3,93	4,02
	40/75		3,86	3,96
	60 °C		3,71	3,86
Formulazione 2 (pH)	25/60	4,26	4,11	4,25
	40/75		4,04	4,17
	60 °C		3,93	4,10
Formulazione 3 (pH)	25/60	4,85	4,44	4,61
	40/75		4,41	4,54
	60 °C		4,32	4,40
Formulazione 4 (pH)	25/60	4,98	4,93	5,05
	40/75		4,89	4,98
	60 °C		4,77	4,77
Formulazione 5 (pH)	25/60	5,87	5,93	6,03
	40/75		5,96	5,96
	60 °C		5,82	5,78
Formulazione 6 (pH)	25/60	5,80	5,69	5,77
	40/75		5,65	5,67
	60 °C		5,54	5,50
Formulazione 7 (pD)	25/60	5,31	5,10	5,24
	40/75		5,08	5,15
	60 °C		5,00	4,93
Formulazione 8 (pD)	25/60	6,25	5,72	5,88
	40/75		5,74	5,78
	60 °C		5,58	5,50

I valori in corsivo sono valori di pD per un campione deuterato. In alcune forme di realizzazione, il pD dei campioni deuterati è  $pD = pH_{lettura} + 0,4$  (Glasoe, et al. "Use of glass electrodes to measure acidities in deuterium oxide" J. Physical Chem. 64(1): 188-190 (1960)).

Alle due temperature inferiori, i valori di pH alla settimana  $t=4$  sono leggermente elevati rispetto al punto temporale settimanale  $t=2$ . Questi dati sono stati generati usando una nuova sonda di pH in vetro. In alcuni casi, le differenze osservate sono dovute alle differenze della sonda o a variabili aggiuntive, come, per esempio, l'età dei tamponi standard o i gradienti di temperatura all'interno dell'ambiente di laboratorio. L'andamento del pH verso il basso per ciascuna formulazione con temperature crescenti alla settimana  $t=4$  è coerente con i dati precedenti ed è coerente con l'aumento della quantità di acido tropico presente nel campione di stabilità.

Esempio 10-Determinazione della durata di conservazione e dell'energia di attivazione

L'energia di attivazione è stata calcolata per le otto formulazioni divulgate nell'Esempio 9 e il confronto con uno standard di riferimento è stato fatto con le Formulazioni 4-7.

La Tabella 19 illustra il calcolo dell'energia di attivazione ( $E_a$ ). Il minimo dell' $E_a$  è 17,8 Kcal/mol, il massimo dell' $E_a$  è 21,3 Kcal/mol e la media dell' $E_a$  è 19,5 Kcal/mol. La media è +/- 3\* deviazione standard. Le Figure 6 e 7 illustrano la scarsa correlazione tra RS e acido tropico con la Formulazione 4 e la

Formulazione 7, rispettivamente. Le Figure 8 e 9 illustrano una correlazione migliorata tra RS e acido tropico con la Formulazione 5 e la Formulazione 6, rispettivamente. A un pH inferiore (per esempio, pH 4,8 o inferiore), è stata osservata una scarsa correlazione (Formulazione 4 e Formulazione 7). Ciò era dovuto a un'idrolisi rallentata e a un aumento delle vie di degradazione alternative. A un pH superiore (per esempio, pH 5,8 o superiore), è stata osservata una correlazione migliorata o migliore (Formulazione 5 e Formulazione 6). Ciò era dovuto all'idrolisi dell'atropina come degradante primario. Si noti che l'energia di attivazione è, per la specifica degradazione catalizzata da acido in acido tropico, il prodotto di degradazione predominante e il meccanismo di degradazione che opera a pH 5,8 o superiore.

Tabella 19. Energia di attivazione per la sostanza correlata totale (RS) e l'acido tropico.

	<b>RS totale</b>	<b>Acido Tropico</b>	
<b>1</b>	Scarsa correlazione	Scarsa correlazione	
<b>2</b>	12,2	Scarsa correlazione	
<b>3</b>	Scarsa correlazione	18,3	
<b>4</b>	16,8	18,1	
<b>5</b>	19,8	19,7	
<b>6</b>	19,2	20,0	
<b>7</b>	13,2	15,5	
<b>8</b>	Scarsa correlazione	18,9	
<b>Media</b>	16,2	18,4	Kcal/mole
<b>Deviazione standard</b>	3,4	1,6	
<b>RSD</b>	21%	9%	

La Tabella 20 illustra il tasso di formazione di RS o acido tropico per settimana a 40 °C.

Marco Giovanni Mari  
 USBM-CPI-090

Tabella 20

	Formulazione	Tasso a 40 °C (% di RS totale/settimana)	Tasso a 40 °C (% di acidoTropico/settimana)
Formulazione 5	Atr Citrato allo 0,01% pH5,8	1,16	1,09
Formulazione 6	Atr Citrato allo 0,025% pH5,8	0,72	0,61
Formulazione 8	Atr Citrato allo 0,01% pD 6,2 D <sub>2</sub> O		0,163

La Tabella 21 illustra l'energia di attivazione e la durata di conservazione predetta a 30 °C calcolate in base alla Tabella 20. Si ipotizza, per il calcolo, che l'acido tropico e la RS totale siano del 5% (durata di conservazione).

Tabella 21A.

Formulazione	Tasso a 30 °C (% di RS totale/settimana)			Durata di conservazione stimata a 30 °C (mo)		
	Ea min	Ea media	Ea max	Ea min	Ea media	Ea max
5	0,45	0,41	0,38	2,78	3,04	3,33
6	0,28	0,26	0,23	4,47	4,90	5,37
8	--	--	--	--	--	--

Tabella 21B.

Formulazione	Tasso a 30 °C (% di acidoTropico/settimana)			Durata di conservazione stimata a 30 °C (mo)		
	Ea min	Ea media	Ea max	Ea min	Ea media	Ea max
5	0,42	0,39	0,35	2,95	3,24	3,54
6	0,24	0,22	0,20	5,28	5,78	6,33
8	0,06	0,06	0,05	19,75	21,64	23,70

Al pD 6,2, la formulazione deuterata (Formulazione 8) ha una durata di conservazione predetta di quasi 2 anni a 30 °C.

La Tabella 22 illustra la durata di conservazione predetta alle temperature di 40 °C, 30 °C, 25 °C e 2-8 °C per le Formulazioni 4-8, rispettivamente, per RS totale e acido tropico.

Tabella 22

Predizione di stabilità		RS		Temperatura (°C)	Acido Tropico	
Formulazione	Temperatura (°C)	settimane	mesi		settimane	mesi
4	40	16,5	4,1	40	7,7	1,9
	30	40,2	10,1	30	20,0	5,0
	25	64,2	16,0	25	33,0	8,3
	2-8	493,4	123,4	2-8	296,8	74,2
5	40	2,8	0,7	40	0,9	0,2
	30	7,9	2,0	30	2,7	0,7
	25	13,7	3,4	25	4,6	1,2
	2-8	151,1	37,8	2-8	50,5	12,6
6	40	5,8	1,4	40	1,7	0,4
	30	15,9	4,0	30	4,8	1,2
	25	27,3	6,8	25	8,4	2,1
	2-8	281,6	70,4	2-8	95,9	24,0
7	40	11,5	2,9	40	16,9	4,2
	30	23,2	5,8	30	38,4	9,6
	25	33,4	8,4	25	59,1	14,8
	2-8	165,7	41,4	2-8	388,2	97,1
8	40	-	-	40	6,2	1,6
	30	-	-	30	17,0	4,3
	25	-	-	25	28,9	7,2
	2-8	-	-	2-8	287,1	71,8

Esempio 11 - Confronto della stabilità della formulazione aggiuntiva

Per questo esperimento sono stati usati atropina solfato monoidrato (MP Bio; Numero di lotto 7825K) e acido tropico (Sigma Aldrich; Numero di lotto STBD6457V). Sono state analizzate tredici formulazioni illustrate nella Tabella 23a. Le Formulazioni 1-8 sono state analizzate a t=0, 2 settimane, 4 settimane e 8 settimane. Le Formulazioni 9-13 sono state analizzate a t=0, 2 settimane e 4 settimane. I valori di pH riportati qui sono i valori di pH misurati ottenuti usando il misuratore del pH da banco Thermo Scientific, Orion Dual Star pH/ISE e la sonda Orion Double Junction Micro pH S/N S01-18520 calibrata con standard in base a H<sub>2</sub>O.

Tabella 23A. Formulazioni di atropina solfato

Formulazione	Atropina solfato monoidrato	Cloruro di benzalconio (BAK)	Cloruro di sodio	Acido acetico	Acido citrico	pH/pD	Acquosa
1	0,010	0,01	0,90	0,01	-	4,2	ACQUA STERILE PER INIEZIONE
2	0,025	0,01	0,90	0,01	-	4,2	ACQUA STERILE PER INIEZIONE
3	0,010	0,01	0,90	0,01	-	4,8	ACQUA STERILE PER INIEZIONE
4	0,025	0,01	0,90	0,01	-	4,8	ACQUA STERILE PER INIEZIONE
5	0,010	0,01	0,90	-	0,04	5,8	ACQUA STERILE PER INIEZIONE
6	0,025	0,01	0,90	-	0,04	5,8	ACQUA STERILE PER INIEZIONE
7	0,010	0,01	0,90	0,01	-	5,2 (pD)	D <sub>2</sub> O
8	0,010	0,01	0,90	-	0,04	6,2 (pD)	D <sub>2</sub> O
9	0,010	-	0,90	-	0,04	6,8 (pD)	D <sub>2</sub> O
10	0,010	-	0,90	-	0,04	6,4	H <sub>2</sub> O (controllo)
11	0,010	-	0,90	-	0,08	6,4	H <sub>2</sub> O (controllo)
12	0,010	-	0,90	-	0,04	7,2 (pD)	D <sub>2</sub> O
13	0,010	-	0,90	-	0,04	6,8	H <sub>2</sub> O (controllo)

I valori sono % p/v. Le formulazioni sono state preparate su scala da 100 ml in vetreria volumetrica e riempite in contagocce oculari di LDPE. In alcuni casi, il pD è calcolato come  $pD = 0,4 + pH^*$ , in cui  $pH^*$  è il pH misurato o osservato della soluzione formulata in una soluzione contenente acqua deuterata.

La Tabella 23B illustra i punti temporali di analisi delle formulazioni elencate nella Tabella 23A.

Tabella 23B. Pianificazione per l'esecuzione di test della  
formulazione di atropina solfato

Condizione di conservazione (orizzontale)	Punto temporale		
	Iniziale (t=0)	2 Settimane	4 Settimane
25 °C/60% di RH	X	X	X
40 °C/75% di RH	X	X	X
60 °C	X	X	X

La Tabella 24A e la Tabella 24B illustrano i dati di purezza dell'atropina solfato associati alle formulazioni di atropina solfato. La purezza è indicata come percentuale di area sotto la curva. ↑ & ↓ indica la concentrazione elevata o bassa di atropina solfato monoidrato (0,01% e 0,025%). A & C indicano, rispettivamente, la specie tampone, l'acido acetico e l'acido citrico usati.

Tabella 24A. Purezza dell'atropina solfato come % di area per

formulazioni di H<sub>2</sub>O

Solvente	Condizione	t=0	t=2 settimane	t=4 settimane
<b>Formulazione 3</b>	25/60	98,16	98,16	98,45
↓A H <sub>2</sub> O pH 4,8	40/75		97,98	97,35
	60 °C		95,94	94,65
<b>Formulazione 5</b>	25/60	98,16	97,92	97,54
↓C H <sub>2</sub> O pH 5,8	40/75		95,88	93,51
	60 °C		80,94	66,83
<b>Formulazione 10</b>	25/60	98,66	96,67	95,81
↓C H <sub>2</sub> O pH 6,4	40/75		91,07	85,27
	60 °C		59,77	42,87
<b>Formulazione 11</b>	25/60	99,47	97,87	96,69
↓C(2x) H <sub>2</sub> O pH 6,4	40/75		90,97	84,26
	60 °C		54,96	34,40
<b>Formulazione 13</b>	25/60	97,21	95,42	93,24
↓C H <sub>2</sub> O pH 6,8	40/75		83,05	73,00
	60 °C		43,99	27,50

Tabella 24B. Purezza dell'atropina solfato come % di area per

formulazioni di D<sub>2</sub>O

Solvente	Condizione	t=0	t=2 settimane	t=4 settimane
Formulazione 7 ↓A D <sub>2</sub> O pD 5,2	25/60	98,93	99,07	98,39
	40/75		98,51	97,55
	60 °C		96,70	94,01
Formulazione 8 ↓C D <sub>2</sub> O pD 6,2	25/60	98,93	98,95	98,51
	40/75		98,53	97,44
	60 °C		95,97	92,72
Formulazione 9 ↓C D <sub>2</sub> O pD 6,8	25/60	99,29	98,42	98,07
	40/75		95,20	93,22
	60 °C		75,17	65,97
Formulazione 12 ↓C D <sub>2</sub> O pD 7,2	25/60	98,53	97,17	95,99
	40/75		90,75	84,64
	60 °C		56,78	46,05

Le Tabelle 25A e 25B illustrano la formazione di acido tropico associata alle formulazioni di atropina solfato. L'acido tropico è un degradante dell'atropina solfato, ed è indicato come percentuale dell'area sotto la curva. Il LOQ è risultato essere dello 0,05% per il metodo di RP-HPLC. ↑ & ↓ indica la concentrazione elevata o bassa di atropina solfato monoidrato (0,01% e 0,025%). A & C indicano, rispettivamente, la specie tampone, l'acido acetico e l'acido citrico usati.

Tabella 25A. Acido tropico come % di area per formulazioni di H<sub>2</sub>O

Solvente	Condizione	t=0	t=2 settimane	t=4 settimane
Formulazione 3 ↑A H <sub>2</sub> O pH 4,8	25/60	<LOQ	0,12	0,05
	40/75		0,19	0,27
	60 °C		0,90	1,58
Formulazione 5 ↓C H <sub>2</sub> O pH 5,8	25/60	<LOQ	0,40	0,71
	40/75		2,22	4,35
	60 °C		16,62	29,13
Formulazione 10 ↓C H <sub>2</sub> O pH 6,4	25/60	0,74	1,90	3,21
	40/75		7,61	13,49
	60 °C		37,44	54,06
Formulazione 11 ↓C(2x) H <sub>2</sub> O pH 6,4	25/60	0,09	1,31	2,64
	40/75		7,61	14,68
	60 °C		42,43	62,23
Formulazione 13 ↓C H <sub>2</sub> O pH 6,8	25/60	2,21	3,66	6,11
	40/75		15,47	25,80
	60 °C		53,24	69,34

Tabella 25B. Acido tropico come % di area per formulazioni di D<sub>2</sub>O

Solvente	Condizione	t=0	t=2 settimane	t=4 settimane
Formulazione 7 ↓A D <sub>2</sub> O pD 5,2	25/60	<LOQ	0,07	0,08
	40/75		0,14	0,24
	60 °C		0,71	1,07
Formulazione 8 ↓C D <sub>2</sub> O pD 6,2	25/60	<LOQ	0,11	0,14
	40/75		0,33	0,65
	60 °C		2,32	4,03
Formulazione 9 ↓C D <sub>2</sub> O pD 6,8	25/60	0,06	0,55	1,06
	40/75		3,16	6,29
	60 °C		21,09	29,25
Formulazione 12 ↓C D <sub>2</sub> O pD 7,2	25/60	0,42	1,35	2,62
	40/75		7,27	13,53
	60 °C		38,58	48,15

La Tabella 26A e la Tabella 26B illustrano la percentuale di potenza dell'atropina nelle formulazioni. ↑ & ↓ indica la concentrazione elevata o bassa di atropina solfato monoidrato (0,01% e 0,025%). A & C indicano, rispettivamente, la specie tampone, l'acido acetico e l'acido citrico usati.

Tabella 26A. Percentuale di potenza per formulazioni di H<sub>2</sub>O

Solvente	Condizione	t=0	t=2 settimane	t=4 settimane
Formulazione 3 ↓A H <sub>2</sub> O pH 4,8	25/60	106,3	108,0	109,6
	40/75		108,1	110,0
	60 °C		108,0	109,9
Formulazione 5 ↓C H <sub>2</sub> O pH 5,8	25/60	105,0	105,9	107,1
	40/75		103,8	103,5
	60 °C		90,2	77,7
Formulazione 10 ↓C H <sub>2</sub> O pH 6,4	25/60	101,7	100,0	98,0
	40/75		89,4	87,0
	60 °C		63,7	45,7
Formulazione 11 ↓C(2x) H <sub>2</sub> O pH 6,4	25/60	97,5	96,1	94,3
	40/75		89,4	82,0
	60 °C		55,7	35,20
Formulazione 13 ↓C H <sub>2</sub> O pH 6,8	25/60	99,4	96,9	94,1
	40/75		85,0	74,0
	60 °C		46,4	29,8

Tabella 26B. Percentuale di potenza per formulazioni di D<sub>2</sub>O

Solvente	Condizione	t=0	t=2 settimane	t=4 settimane
<b>Formulazione 7</b> †A D <sub>2</sub> O pD 5,2	25/60	107,3	111,3	112,9
	40/75		111,6	113,5
	60 °C		111,8	113,5
<b>Formulazione 8</b> †C D <sub>2</sub> O pD 6,2	25/60	99,0	103,0	105,0
	40/75		104,9	104,7
	60 °C		101,6	103,0
<b>Formulazione 9</b> †C D <sub>2</sub> O pD 6,8	25/60	101,4	99,9	100,1
	40/75		97,4	93,2
	60 °C		78,7	68,9
<b>Formulazione 12</b> †C D <sub>2</sub> O pD 7,2	25/60	104,9	103,5	101,6
	40/75		96,9	89,1
	60 °C		62,5	50,9

La Tabella 27A e la Tabella 27B illustrano la stabilità del pH o del pD per le formulazioni di atropina solfato. † & ‡ indica la concentrazione elevata o bassa di atropina solfato monoidrato (0,01% e 0,025%). A & C indicano, rispettivamente, la specie tampone, l'acido acetico e l'acido citrico usati.

Tabella 27A. Stabilità del pH per formulazioni di H<sub>2</sub>O

Solvente	Condizione	t=0	t=2 settimane	t=4 settimane
<b>Formulazione 3</b> †A H <sub>2</sub> O pH 4,8	25/60	4,85	4,44	4,61
	40/75		4,41	4,54
	60 °C		4,32	4,40
<b>Formulazione 5</b> †C H <sub>2</sub> O pH 5,8	25/60	5,87	5,93	6,03
	40/75		5,96	5,96
	60 °C		5,82	5,78
<b>Formulazione 10</b> †C H <sub>2</sub> O pH 6,4	25/60	6,43	6,41	6,46
	40/75		6,62	6,67
	60 °C		6,01	5,92
<b>Formulazione 11</b> †C(2x) H <sub>2</sub> O pH 6,4	25/60	6,44	6,47	6,72
	40/75		6,66	6,61
	60 °C		6,27	6,23
<b>Formulazione 13</b> †C H <sub>2</sub> O pH 6,8	25/60	6,77	6,91	6,91
	40/75		6,65	6,62
	60 °C		6,30	6,19

Tabella 27B. Stabilità del pH per formulazioni di D<sub>2</sub>O

Solvente	Condizione	t=0	t=2 settimane	t=4 settimane
Formulazione 7 ↓A D <sub>2</sub> O pD 5,2	25/60	5,31	5,10	5,24
	40/75		5,08	5,15
	60 °C		5,00	4,93
Formulazione 8 ↓C D <sub>2</sub> O pD 6,2	25/60	6,25	5,72	5,88
	40/75		5,74	5,78
	60 °C		5,58	5,50
Formulazione 9 ↓C D <sub>2</sub> O pD 6,8	25/60	6,76	6,80	6,81
	40/75		6,78	6,86
	60 °C		6,45	6,24
Formulazione 12 ↓C D <sub>2</sub> O pD 7,2	25/60	7,25	7,18	7,26
	40/75		7,14	7,15
	60 °C		6,52	6,36

Esempio 12. Determinazione della durata di conservazione e dell'energia di attivazione per le formulazioni di atropina solfato dell'Esempio 11

L'energia di attivazione è stata calcolata per le formulazioni di atropina solfato divulgate nell'Esempio 11. Nello specifico, le energie di attivazione sono state calcolate dalla % totale di sostanze correlate (RS) a 40 °C e 60 °C (calcoli a 2 punti) e dalla formazione di acido tropico a 40 °C e 60 °C (calcoli a 2 punti). Di questi valori è stata successivamente stabilita una media. La Tabella 28 illustra il calcolo dell'energia di attivazione. La Tabella 29 illustra le durate di conservazione stimate dal tasso di formazione a 40 °C di RS % e acido tropico, rispettivamente. La Figura 10 illustra le durate di conservazione stimate per le formulazioni di D<sub>2</sub>O e H<sub>2</sub>O.

Tabella 28. Energia di attivazione

Formulazioni di atropina	RS totale	Acido Tropicico
7	14	19
3	16	17
8	20	21
5	14	Scarsa correlazione
6	15	16
Media	16,3	18,7
Deviazione standard	2,68	1,90
RSD	16%	10%
Scarsa correlazione:	Una o più curve avevano $R^2 < 0,95$	

Tabella 29. Durata di conservazione stimata

Formulazione	Durata di conservazione stimata/mesi			
	% di sostanze correlate totali (limite=8%)		% di acido tropico (limite=5%)	
	8 °C	25 °C	8 °C	25 °C
0,01% w/v di Atr	189	26	1427	147
0,01% p/v di Acetato				
0,9% p/v di NaCl				
0,01% p/v di BAK				
pD 5,2 D <sub>2</sub> O (Formulazione 7)				
0,01% w/v di Atr	211	29	1095	113
0,01% p/v di Acetato				
0,9% p/v di NaCl				
0,01% p/v di BAK				
pH 4,8 H <sub>2</sub> O (Formulazione 3)				
0,01% w/v di Atr	158	22	369,8	38
0,04% p/v di Citrato				
0,9% p/v di NaCl				
0,01% p/v di BAK				
pD 6,2 D <sub>2</sub> O (Formulazione 8)				
0,01% w/v di Atr	37	5,2	54	5,5
0,04% p/v di Citrato				
0,9% p/v di NaCl				
0,01% p/v di BAK				
pH 5,8 H <sub>2</sub> O (Formulazione 5)				
0,01% di Atr	13,6	2,6		
0,9% p/v di NaCl				
pH 5,9 H <sub>2</sub> O				
preparazione				
estemporanea				

Le Tabelle 30 illustrano la durata di conservazione predetta alle temperature di 40 °C, 30 °C, 25 °C e 2-8 °C per le Formulazioni 2-8, rispettivamente, per RS totale e acido tropico.

Tabella 30

Predizione di stabilità		RS			Acido Tropico	
Formulazione	Temperatura (°C)	settimane	mesi	Temperatura (°C)	settimane	mesi
2	40	64,5	16,1	40	-	-
	30	153,2	38,3	30	-	-
	25	241,2	60,3	25	-	-
	2-8	1747,9	437,0	2-8	-	-
3	40	31,1	7,8	40	99,5	24,9
	30	73,9	18,5	30	268,3	67,1
	25	116,3	29,1	25	451,8	113,0
	2-8	842,9	210,7	2-8	4382,0	1095,5
4	40	30,7	7,7	40	42,1	10,5
	30	73,0	18,2	30	113,7	28,4
	25	114,9	28,7	25	191,5	47,9
	2-8	832,6	208,1	2-8	1857,0	464,2
5	40	5,5	1,4	40	4,9	1,2
	30	13,1	3,3	30	13,2	3,3
	25	20,6	5,2	25	22,2	5,5
	2-8	149,3	37,3	2-8	215,0	53,8
6	40	10,7	2,7	40	8,8	2,2
	30	25,5	6,4	30	23,7	5,9
	25	40,1	10,0	25	39,8	10,0
	2-8	290,5	72,6	2-8	386,5	96,6
7	40	27,9	7,0	40	129,6	32,4
	30	66,4	16,6	30	349,6	87,4
	25	104,5	26,1	25	588,7	147,2
	2-8	757,3	189,3	2-8	5709,4	1427,4
8	40	23,3	5,8	40	33,6	8,4
	30	55,3	13,8	30	90,6	22,6
	25	87,2	21,8	25	152,5	38,1
	2-8	631,6	157,9	2-8	1479,2	369,8

Esempio 13 - Effetto del pH sull'accettazione oftalmica in cavie

A una coorte di cavie sono somministrati 50 µl di formulazioni oftalmiche aventi valori differenti di pH descritti qui. Per esempio, agli animali sono somministrate formulazioni oftalmiche comprendenti H<sub>2</sub>O o acqua deuterata (per esempio, D<sub>2</sub>O). Il comportamento dell'animale è registrato a intervalli di tempo predeterminati per

valutare l'accettazione delle formulazioni oftalmiche

Esempio 14 - Test in vivo di irritazione oculare su conigli

Le composizioni esemplificative divulgate qui sono sottoposte a un test di irritazione oculare su conigli per valutare il loro profilo di sicurezza. La composizione di test è testata per quanto riguarda il test di irritazione oculare in conigli New Zealand (si veda, per esempio, Abraham M H, et al., Draize rabbit eye test compatibility with eye irritation thresholds in humans: a quantitative structure-activity relationship analysis. Toxicol Sci. dicembre 2003; 76(2):384-91. pubblicazione elettronica settembre 2003. 26; si veda anche 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. marzo 1998; 36(3):209-31). Lo studio implica una singola somministrazione oculare nell'occhio destro e uguale volume del suo placebo nell'occhio sinistro di ciascuno dei tre conigli. I conigli sono esaminati immediatamente e dopo l'instillazione delle composizioni per 4, 24, 48 e 72 ore dopo l'instillazione per notare eventuali segni/sintomi di irritazione oculare. Le composizioni di test non mostrano alcun segno di irritabilità nella cornea, nell'iride e nella congiuntiva degli occhi dei conigli.

Esempio 15 - Esecuzione di test in vivo della formulazione oftalmica acquosa in cavie

La miopia da deprivazione da focalizzazione (FDM) è raggiunta usando uno schermo in lattice per coprire un occhio. Per la miopia

Marco Giovanni Mari  
USBM-CPI-090

indotta da defocalizzazione, una maschera in lattice è stata tenuta in posizione mediante una fascia di gomma intorno alla testa degli animali, lasciando entrambi gli occhi, il naso, la bocca e le orecchie liberamente esposti. Una lente da -4,00 D è incollata su un telaio per lenti in plastica. Il telaio per lenti è successivamente fissato alla maschera intorno a un occhio mediante un dispositivo di fissaggio a gancio-anello di tessuto dopo che il centro ottico della lente è stato allineato con il centro della pupilla. La lente è staccata e pulita da entrambi i lati con una garza bagnata con acqua almeno una volta al giorno, seguita da un nuovo fissaggio alla maschera. Tutti gli animali sono mantenuti in un ciclo di illuminazione di 12-h (500 Lux) e di buio di 12 h durante il periodo sperimentale

Una coorte di cavie all'età di 3 settimane è assegnata in modo casuale a gruppi FDM (una maschera indossata monoculare) o di miopia indotta da defocalizzazione (una lente da -4.00 D indossata monoculare) e di controllo. I gruppi FDM sono stati trattati con la formulazione acquosa oftalmica, il carrier oftalmico (senza l'agente oftalmico), o soltanto FDM. I gruppi di miopia indotta da defocalizzazione sono stati trattati con la formulazione acquosa oftalmica, il carrier oftalmico (senza l'agente oftalmico), o soltanto defocalizzazione. I gruppi di controllo sono stati trattati con la formulazione acquosa oftalmica, il carrier oftalmico (senza l'agente oftalmico), o nessun trattamento. I parametri biometrici oculari sono misurati in entrambi gli occhi dei singoli animali prima

e a 11 giorni di trattamento

I parametri biometrici (per esempio, la rifrazione, la curvatura corneale e le componenti assiali dell'occhio) sono misurati da un optometrista, un ortottista o un oftalmologo con l'aiuto di un assistente sanitario veterinario durante il ciclo di luce (diurno) dopo la rimozione della maschera o della lente. L'optometrista, l'ortottista o l'oftalmologo sono all'oscuro delle condizioni di trattamento di ciascun animale.

La rifrazione è misurata mediante retinoscopia dopo che la pupilla è stata completamente dilatata mediante somministrazione topica di ciclopentolato cloridrato all'1%. I risultati della retinoscopia sono registrati come il valore medio dei meridiani orizzontali e verticali.

La curvatura corneale è misurata con un cheratometro modificato mediante fissaggio di una lente da +8 D sulla superficie anteriore del cheratometro. Un gruppo di palle di acciaio inossidabile di diametro compreso tra 5,5 e 11,0 mm è misurato con il cheratometro modificato. Tre letture sono registrate per ciascuna misurazione per fornire un risultato medio. Il raggio di curvatura corneale è successivamente dedotto dalle letture sulle palle con raggi noti.

Un ultrasonografo a scansione è usato per misurare le componenti assiali dell'occhio (spessore della lente e lunghezza e lunghezza assiale del vitreo). La velocità di conduzione era di 1.723,3 m/s per la misurazione dello spessore della lente e di 1.540 m/s per la misurazione della lunghezza del vitreo come descritto in precedenza.

Ciascuna delle componenti assiali è calcolata come la media di 10 misurazioni ripetute.

Esempio 16 - Studi di sicurezza ed efficacia della formulazione acquosa oftalmica

È eseguita una sperimentazione clinica per indagare l'efficacia e la sicurezza delle formulazioni acquose oftalmiche descritte qui in pazienti con miopia. In alcuni casi, lo studio è uno studio in aperto, in cieco singolo o in doppio cieco. I criteri di selezione dei pazienti includono una rifrazione miopica di almeno 1,0 D in entrambi gli occhi e fattori aggiuntivi, come astigmatismo, una progressione miopica documentata, l'età, il sesso e/o lo stato di salute.

I pazienti sono randomizzati per ricevere lo 0,05%, lo 0,01% o lo 0,001 formulazione acquosa di atropina formulata in H<sub>2</sub>O o acqua deuterata (per esempio, D<sub>2</sub>O) una volta a notte in entrambi gli occhi. In alcuni casi, il rapporto di allocazione è definito in base alla popolazione di pazienti.

I pazienti sono valutati il giorno 0 (valore di riferimento), il giorno 14, il giorno 30, e successivamente a 2, 3, 4, 5, 6, 8, 10, 12, 18, 20, 24 e 36 mesi. A ciascuna visita, la acuità visiva logMar a distanza corretta al meglio (BCVA) è valutata da un optometrista, un ortottista o un oftalmologo usando il grafico dello studio della retinopatia diabetica per il trattamento precoce. L'acuità visiva da vicino è valutata usando la correzione degli occhiali a distanza corretta al meglio con un grafico di lettura logMar ridotto collocato

a 40 cm in condizioni di buona illuminazione. Il punto prossimo di accomodazione (NPA) è misurato usando una riga graduata RAF usando la correzione degli occhiali a distanza corretta al meglio. I pazienti sono addestrati a muovere il bersaglio verso l'interno, finché la stampa N5 diventa leggermente offuscata, e successivamente verso l'esterno finché non diventa semplicemente chiaro. L'ampiezza di accomodazione è calcolata come l'inverso dell'NPA. La dimensione della pupilla mesopica è misurata con un pupillometro Procyon 3000. La dimensione della pupilla fotopica è misurata usando il pupillometro Neuroptics.

L'autorefrazione cicloplegica è determinata 30 minuti dopo che 3 gocce di ciclopentolato all'1% sono state somministrate a distanza di 5 minuti usando un autorefrattore Canon RK-F1. Uno IOL Master di Zeiss, un interferometro a coerenza parziale senza contatto, è usato per misurare la lunghezza assiale oculare.

L'esito principale è la progressione della miopia nell'arco del periodo di tempo dello studio. La sicurezza è valutata mediante eventi avversi che includono reazioni allergiche, irritazione o sviluppo di visione offuscata in uno o entrambi gli occhi.

Esempio 17 - Preparazione di una formulazione di pomata contenente atropina solfato

Atropina solfato è miscelato con l'agente disperdente (per esempio, polietilenglicole) sotto riscaldamento e sonicazione e questa miscela è ulteriormente miscelata a fondo con una base di pomata fusa (per esempio, una miscela di cera di lana, petrolato

bianco e paraffina liquida). La miscela è collocata in un recipiente sotto pressione, e sterilizzata a 125 °C per 30-45 minuti e raffreddata a temperatura ambiente. In un'altra forma di realizzazione, l'autoclavaggio è condotta sotto azoto. La pomata oftalmica risultante è riempita asepticamente in contenitori pre-sterilizzati (per esempio, tubetti).

Esempio 18 - Composizione di atropina-particelle penetranti nel muco

Una composizione di atropina-particelle penetranti nel muco allo 0,01% è stata preparata utilizzando un procedimento di macinazione. Una dispersione acquosa contenente particelle di atropina e un agente penetrante nel muco che consente MPP è stata macinata con un supporto di molatura finché la granulometria non è stata ridotta ad approssimativamente 200 nm con un indice di polidispersità inferiore a 0,15 come misurato mediante diffusione della luce dinamica. Durante la procedura di macinazione sono aggiunti anche ulteriori agenti, come conservanti. Successivamente, la composizione di atropina-MPP è conservata a temperature comprese tra circa 15 °C e circa 25 °C.

Esempio 19 - Composizione di atropina solfato-particelle penetranti nel muco

Una composizione di atropina solfato-particelle penetranti nel muco allo 0,01% è stata preparata utilizzando un procedimento di macinazione. Una dispersione acquosa contenente particelle di atropina e un agente penetrante nel muco che consente MPP è stata macinata con un supporto di molatura finché la granulometria non è stata ridotta ad approssimativamente 200 nm con un indice di

polidispersità inferiore a 0,15 come misurato mediante diffusione della luce dinamica. Durante la procedura di macinazione sono aggiunti anche ulteriori agenti, come conservanti. Successivamente, la composizione di atropina-MPP è conservata a temperature comprese tra circa 15 °C e circa 25 °C.

Secondo un altro aspetto della divulgazione, qui è divulgata una composizione oftalmica che comprende da circa lo 0,001% in peso a circa lo 0,05% in peso di un antagonista muscarinico e acqua, a un pH compreso tra circa 3,8 e circa 7,5.

In alcuni casi, l'antagonista muscarinico comprende atropina, atropina solfato, noratropina, atropina-N-ossido, tropina, acido tropico, ioscina, scopolomina, tropicamide, ciclopentolato, pirenzapina, omatropina o una loro combinazione. In alcuni casi, l'antagonista muscarinico è l' atropina. In alcuni casi, l'antagonista muscarinico è atropina solfato.

In alcuni casi, la composizione oftalmica comprende uno tra: almeno circa l'80%, almeno circa l'85%, almeno circa il 90%, almeno circa il 93%, almeno circa il 95%, almeno circa il 97%, almeno circa il 98%, o almeno circa il 99% dell'antagonista muscarinico in base a una concentrazione iniziale dopo un periodo di tempo prolungato in condizione di conservazione.

In alcuni casi, la composizione oftalmica ha un pH di uno tra: inferiore a circa 7,3, inferiore a circa 7,2, inferiore a circa 7,1, inferiore a circa 7, inferiore a circa 6,8, inferiore a circa 6,5, inferiore a circa 6,4, inferiore a circa 6,3, inferiore a circa 6,2,

inferiore a circa 6,1, inferiore a circa 6, inferiore a circa 5,9, inferiore a circa 5,8, inferiore a circa 5,2, inferiore a circa 4,8 o inferiore a circa 4,2 dopo un periodo di tempo prolungato in condizione di conservazione.

In alcuni casi, la composizione oftalmica ha, inoltre, una potenza di uno tra: almeno l'80%, almeno l'85%, almeno l'90%, almeno il 93%, almeno il 95%, almeno il 97%, almeno il 98%, o almeno il 99% dopo un periodo di tempo prolungato in condizione di conservazione.

In alcuni casi, il periodo di tempo prolungato è uno tra: circa 1 settimana, circa 2 settimane, circa 3 settimane, circa 1 mese, circa 2 mesi, circa 3 mesi, circa 4 mesi, circa 5 mesi, circa 6 mesi, circa 8 mesi, circa 10 mesi, circa 12 mesi, circa 18 mesi, circa 24 mesi, circa 36 mesi, circa 4 anni o circa 5 anni.

In alcuni casi, la condizione di conservazione ha una temperatura di conservazione di uno tra: circa 25 °C, circa 40 °C o circa 60 °C. In alcuni casi, la condizione di conservazione ha una temperatura di conservazione da circa 2 °C a circa 10 °C o da circa 16 °C a circa 26 °C. In alcuni casi, la condizione di conservazione ha un'umidità relativa di circa il 60% o di circa il 75%.

In alcuni casi, la composizione oftalmica è sotto forma di una soluzione acquosa. In alcuni casi, l'antagonista muscarinico è presente nella composizione a una concentrazione di uno tra: da circa lo 0,001% in peso a circa lo 0,04% in peso, da circa lo 0,001% in peso a circa lo 0,03% in peso, da circa lo 0,001% in peso a circa lo 0,025% in peso, da circa lo 0,001% in peso a circa lo 0,02% in peso,

Marco Giovanni Mari  
USBM-CPI-090

da circa lo 0,001% in peso a circa lo 0,01% in peso, da circa lo 0,001% in peso a circa lo 0,008% in peso, o da circa lo 0,001% in peso a circa lo 0,005% in peso.

In alcuni casi, la composizione oftalmica comprende, inoltre, un agente regolatore di osmolarità. In alcuni casi, l'agente regolatore di osmolarità è cloruro di sodio.

In alcuni casi, la composizione oftalmica comprende, inoltre, un conservante. In alcuni casi, il conservante è selezionato tra cloruro di benzalconio, cetrimonio, perborato di sodio, complesso di ossicloro stabilizzato, SofZia, poliquaternio-1, clorobutanolo, disodio edetato, poliesametilene biguanide, o loro combinazioni.

In alcuni casi, la composizione oftalmica comprende, inoltre, un agente tampone. In alcuni casi, l'agente tampone è selezionato tra borati, complessi borato-poliolo, agenti tampone fosfato, agenti tampone citrato, agenti tampone acetato, agenti tampone carbonato, agenti tampone organici, agenti tampone amminoacidici, o loro combinazioni.

In alcuni casi, la composizione oftalmica comprende, inoltre, un agente regolatore di tonicità. In alcuni casi, l'agente regolatore di tonicità è selezionato tra cloruro di sodio, nitrato di sodio, solfato di sodio, bisolfato di sodio, cloruro di potassio, cloruro di calcio, cloruro di magnesio, cloruro di zinco, acetato di potassio, acetato di sodio, bicarbonato di sodio, carbonato di sodio, tiosolfato di sodio, solfato di magnesio, idrogenofosfato di disodio, diidrogenofosfato di sodio, diidrogenofosfato di potassio, destrosio,

mannitolo, sorbitolo, destrosio, saccarosio, urea, propilenglicole, glicerina, o una loro combinazione.

In alcuni casi, la composizione oftalmica è conservata in un contenitore di plastica. In alcuni casi, il materiale del contenitore di plastica comprende polietilene a bassa densità (LDPE).

In alcuni casi, la composizione oftalmica ha una variazione della concentrazione di antagonista muscarinico da dose a dose di uno tra: inferiore al 50%, inferiore al 40%, inferiore al 30%, inferiore al 20%, inferiore al 10% o inferiore al 5%. In alcuni casi, la variazione della concentrazione di antagonista muscarinico da dose a dose si basa su uno tra: 10 dosi consecutive, 8 dosi consecutive, 5 dosi consecutive, 3 dosi consecutive o 2 dosi consecutive.

In alcuni casi, la composizione oftalmica ha un pH di uno tra: da circa 3,8 a circa 7,5, da circa 4,2 a circa 7,5, da circa 4,8 a circa 7,3, da circa 5,2 a circa 7,2, da circa 5,8 a circa 7,1, da circa 6,0 a circa 7,0 o da circa 6,2 a circa 6,8.

In alcuni casi, la composizione oftalmica comprende, inoltre, un agente regolatore di pH. In alcuni casi, l'agente regolatore di pH comprende HCl, NaOH, CH<sub>3</sub>COOH o C<sub>6</sub>H<sub>8</sub>O<sub>7</sub>.

In alcuni casi, la composizione oftalmica comprende uno tra: meno del 5% di D<sub>2</sub>O, meno del 4% di D<sub>2</sub>O, meno del 3% di D<sub>2</sub>O, meno del 2% di D<sub>2</sub>O, meno dell'1% di D<sub>2</sub>O, meno dello 0,5% di D<sub>2</sub>O, meno dello 0,1% di D<sub>2</sub>O o lo 0% di D<sub>2</sub>O. In alcuni casi, la composizione oftalmica è essenzialmente priva di D<sub>2</sub>O.

In alcuni casi, la composizione oftalmica comprende, inoltre, un

Marco Giovanni Mari  
USBM-CPI-090

carrier farmaceuticamente accettabile.

In alcuni casi, la composizione oftalmica è formulata come soluzione oftalmica per il trattamento di un disturbo oftalmico. In alcuni casi, il disturbo oftalmico o la condizione oftalmica è pre-miopia, miopia o progressione della miopia.

In alcuni casi, la composizione oftalmica non è formulata come formulazione iniettabile.

Resta inteso che le seguenti rivendicazioni definiscono l'ambito della presente divulgazione e che i metodi e le strutture che rientrano nell'ambito di queste rivendicazioni sono in questo modo coperti.

\* \* \* \* \*

Marco Giovanni Mari  
USBM-CPI-090

RIVENDICAZIONI

1. Composizione oftalmica, comprendente da 0,001% in peso a 0,05% in peso di un antagonista muscarinico e acqua deuterata, a un pD compreso tra 4,2 e 7,9, in cui l'antagonista muscarinico è atropina o atropina solfato.

2. Composizione oftalmica secondo la rivendicazione 1, in cui la composizione oftalmica ha un pD di uno di: inferiore a 7,3, inferiore a 7,2, inferiore a 7,1, inferiore a 7, inferiore a 6,8, inferiore a 6,5, inferiore a 6,4, inferiore a 6,3, inferiore a 6,2, inferiore a 6,1, inferiore a 6, inferiore a 5,9, inferiore a 5,8, inferiore a 5,2 o inferiore a 4,8 dopo un periodo di tempo prolungato in condizione di conservazione.

3. Composizione oftalmica secondo una qualsiasi delle rivendicazioni 1-2, in cui la composizione oftalmica comprende uno di: almeno l'80%, almeno l'85%, almeno il 90%, almeno il 93%, almeno il 95%, almeno il 97%, almeno il 98% o almeno il 99% dell'antagonista muscarinico in base alla concentrazione iniziale dopo un periodo di tempo prolungato in condizione di conservazione.

4. Composizione oftalmica secondo una qualsiasi delle rivendicazioni 1-3, in cui la composizione oftalmica ha, inoltre, una potenza di uno di: almeno l'80%, almeno l'85%, almeno il 90%, almeno il 93%, almeno il 95%, almeno il 97%, almeno il 98% o almeno il 99% dopo un periodo di tempo prolungato in condizione di conservazione.

5. Composizione oftalmica secondo una qualsiasi delle rivendicazioni 1-4, in cui il periodo di tempo prolungato è uno di: 1

Marco Giovanni Mari  
USBM-CPI-090

settimana, 2 settimane, 3 settimane, 1 mese, 2 mesi, 3 mesi, 4 mesi, 5 mesi, 6 mesi, 8 mesi, 10 mesi, 12 mesi, 18 mesi, 24 mesi, 36 mesi, 4 anni o 5 anni.

6. Composizione oftalmica di una qualsiasi delle rivendicazioni 1-5, in cui la condizione di conservazione ha una temperatura di conservazione di da 2 °C a 10 °C o di da 16 °C a 26 °C.

7. Composizione oftalmica di una qualsiasi delle rivendicazioni 1-6, in cui l'antagonista muscarinico è presente nella composizione a una concentrazione di uno di: da 0,001% in peso a 0,03% in peso, da 0,001% in peso a 0,025% in peso, da 0,001% in peso a 0,02% in peso, da 0,001% in peso a 0,01% in peso, da 0,001% in peso a 0,008% in peso o da 0,001% in peso a 0,005% in peso.

8. Composizione oftalmica di una qualsiasi delle rivendicazioni 1-7, in cui la composizione oftalmica comprende inoltre: un agente regolatore di osmolarità, preferibilmente cloruro di sodio; un conservante, preferibilmente selezionato da cloruro di benzalconio, cetrimonio, perborato di sodio, complesso di ossicloro stabilizzato, SofZia, poliquaternio-1, clorobutanolo, disodio edetato, poliesametilene biguanide, o loro combinazioni; un agente tampone, preferibilmente selezionato da borati, complessi borato-poliolo, agenti tampone fosfato, agenti tampone citrato, agenti tampone acetato, agenti tampone carbonato, agenti tampone organici, agenti tampone di amminoacidi, o loro combinazioni; un agente regolatore di tonicità; o una loro combinazione.

9. Composizione oftalmica di una qualsiasi delle rivendicazioni

1-8, in cui la composizione oftalmica è essenzialmente priva di procaina e benactizina, o suoi sali farmaceuticamente accettabili.

10. Composizione oftalmica secondo una qualsiasi delle rivendicazioni 1-9, in cui la composizione oftalmica comprende, inoltre, un agente regolatore di pD selezionato tra acido cloridrico deuterato (DCl), idrossido di sodio deuterato (NaOD), acido acetico deuterato (CD<sub>3</sub>COOD) e acido citrico deuterato (C<sub>6</sub>D<sub>8</sub>O<sub>7</sub>).

11. Composizione oftalmica di una qualsiasi delle rivendicazioni 1-9, in cui la composizione oftalmica comprende, inoltre, un agente regolatore di pH selezionato da HCl, NaOH, CH<sub>3</sub>COOH e C<sub>6</sub>H<sub>8</sub>O<sub>7</sub>.

12. Composizione oftalmica di una qualsiasi delle rivendicazioni 1-11, in cui la composizione oftalmica comprende uno di: meno di 5% di H<sub>2</sub>O, meno di 4% di H<sub>2</sub>O, meno di 3% di H<sub>2</sub>O, meno di 2% di H<sub>2</sub>O, meno di 1% di H<sub>2</sub>O, meno di 0,5% di H<sub>2</sub>O, meno di 0,1% di H<sub>2</sub>O o i 0% di H<sub>2</sub>O.

13. Composizione oftalmica di una qualsiasi delle rivendicazioni 1-12, in cui la composizione oftalmica non è formulata come formulazione iniettabile.

14. Composizione oftalmica di una qualsiasi delle rivendicazioni 1-13, in cui la composizione oftalmica è formulata come soluzione oftalmica per il trattamento di un disturbo oftalmico selezionato da pre-miopia, miopia o progressione della miopia.

15. Composizione oftalmica secondo una qualsiasi delle rivendicazioni 1-14, per uso in un metodo per arrestare lo sviluppo di miopia o impedire lo sviluppo di miopia, comprendente somministrare a un occhio di un individuo che ne ha bisogno una

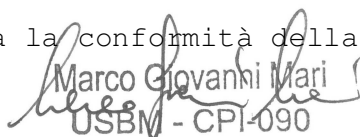
quantità efficace di detta composizione oftalmica.

16. Composizione oftalmica per uso secondo la rivendicazione 15, in cui la composizione oftalmica è conservata a una temperatura compresa tra 2 °C e 10 °C prima del primo uso.

17. Composizione oftalmica per uso secondo la rivendicazione 15, in cui la composizione oftalmica è conservata a una temperatura compresa tra 16 °C e 26 °C dopo il primo uso.

18. Composizione oftalmica per uso secondo la rivendicazione 15, in cui l'uso è in un metodo di riduzione di un tasso di aumento della miopia.

Si certifica la conformità della traduzione.

  
Marco Giovanni Mari  
USBM - CPI-090

  
Marco Giovanni Mari  
USBM - CPI-090

Fig. 1A

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

Fig. 1B

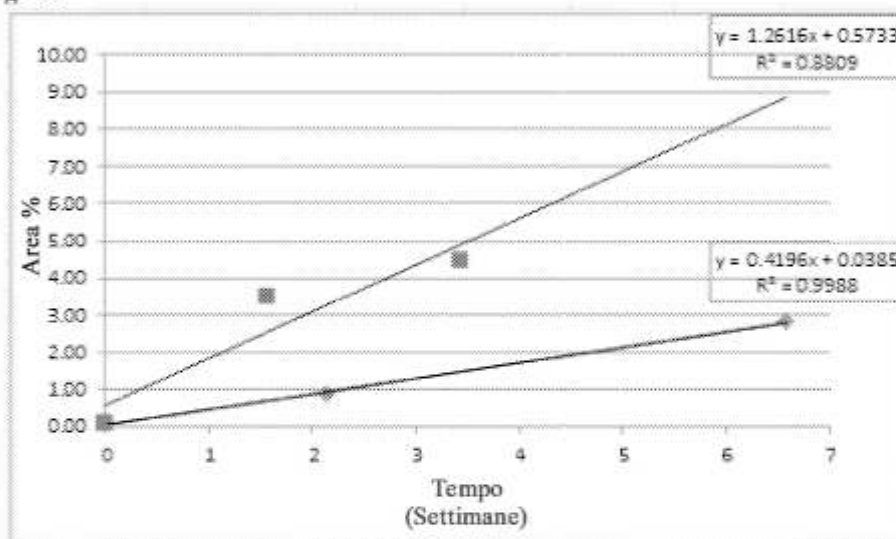


Fig. 1C

Formulazione:		Media di analisti		
Predizione di stabilità:		RRT 0.87		
limite specificato:		0.50	% (non più di)	
		durata di conservazione		
		Settimane	mesi	
tasso	1.24844 a 40C	0.4	0.1	
tasso	0.60617 a 30C	0.8	0.2	
tasso	0.41477 a 25C	1.2	0.3	
tasso	0.07932 a 2-8C	6.3	1.6	
tasso	0.00894 a -20C	N/A	N/A	

Fig. 2 A

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

Fig. 2 B

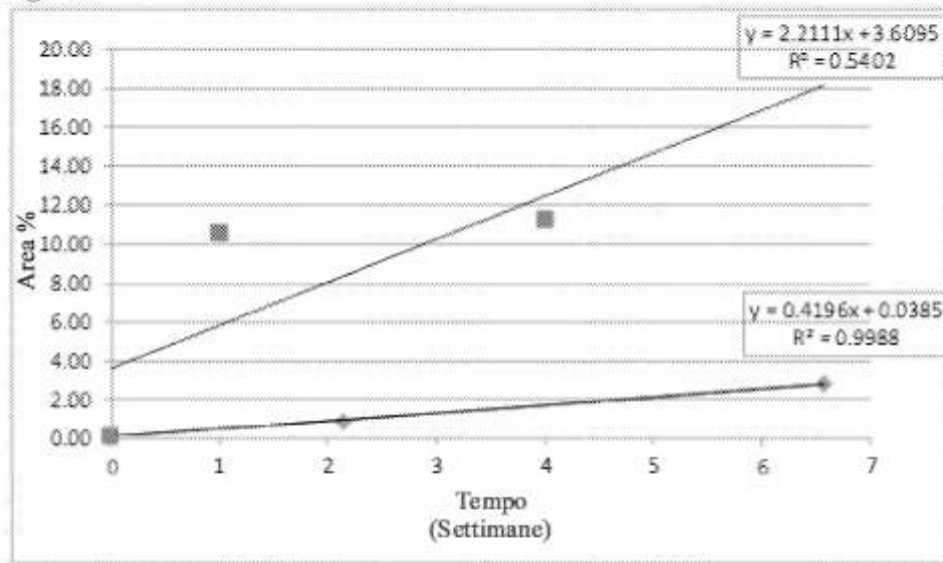


Fig. 2 C

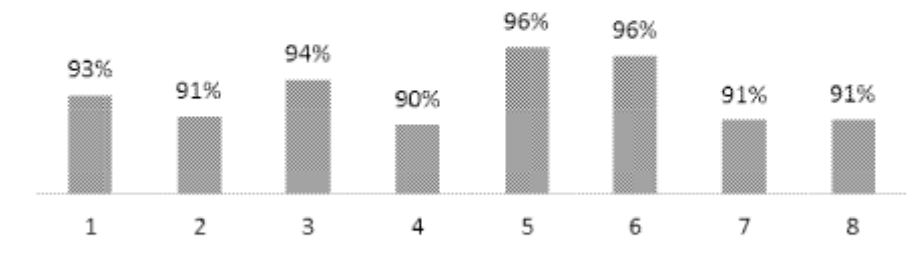
Formulazione: <b>Media di analisti</b>				
Predizione di stabilità: FRT 0.87				
	limite specificato:	0.50	% (non più di)	
			durata di conservazione	
			Settimane	mesi
tasso	0.88876	a 40C	0.6	0.1
tasso	0.54051	a 30C	0.9	0.2
tasso	0.41627	a 25C	1.2	0.3
tasso	0.13331	a 2-8C	3.8	0.9
tasso	0.02493	a -20C	NA	NA

Fig. 3

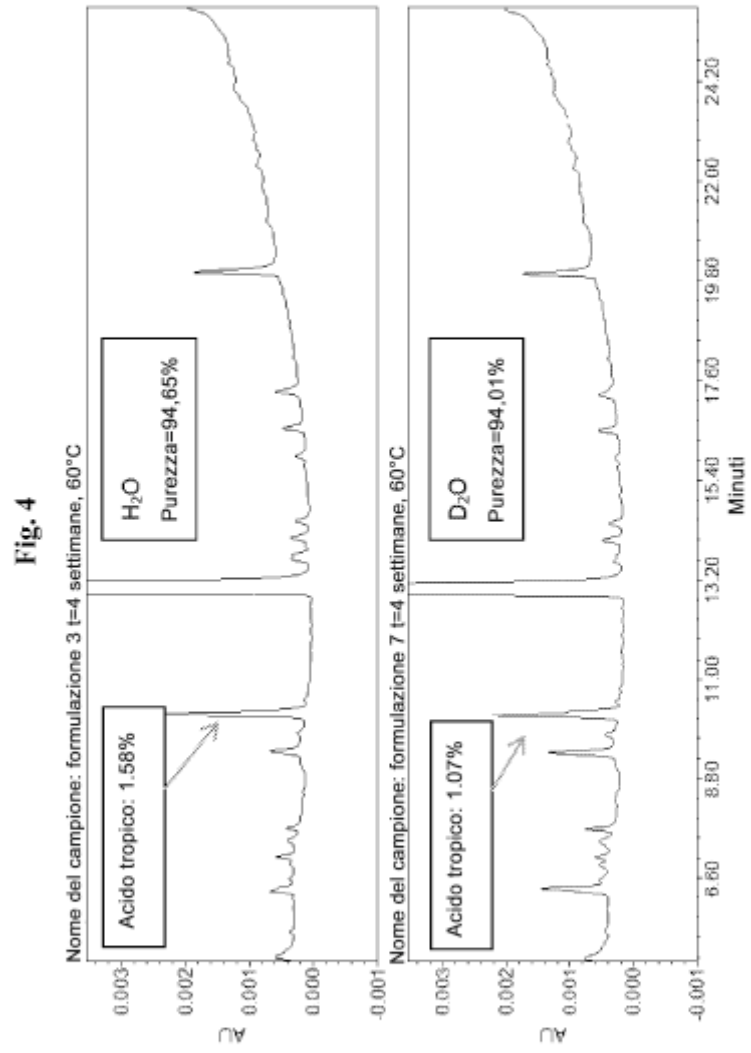
---

**Bilancio di massa, 60 °C, T = 4 settimane**

■ Bilancio di massa



Marco Giovanni Mari  
USBM-CPI-090



Marco Giovanni Mari  
USM-CPI-090

Fig. 5

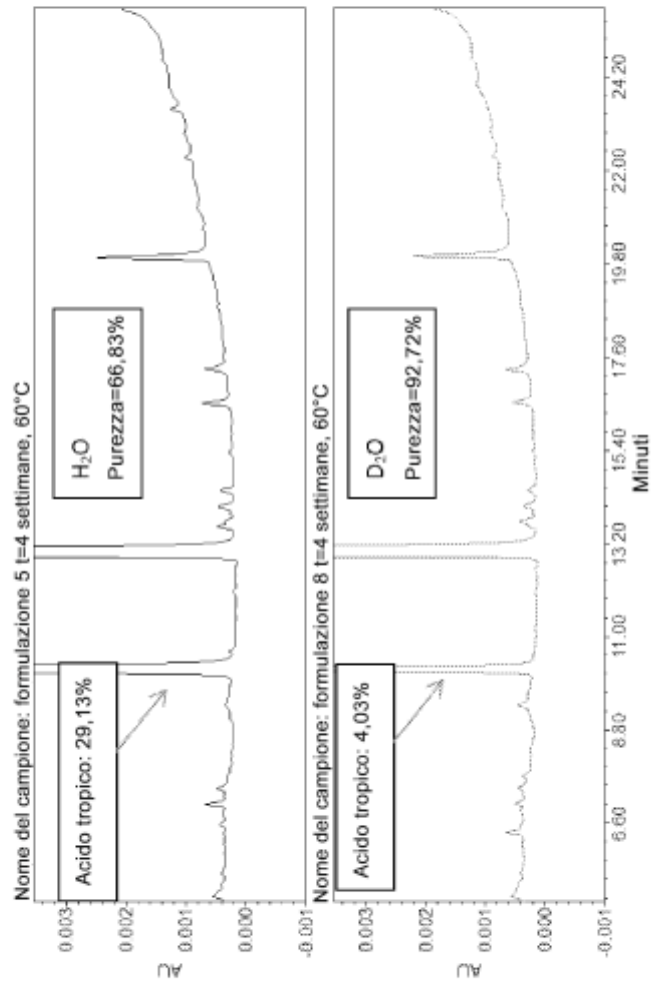
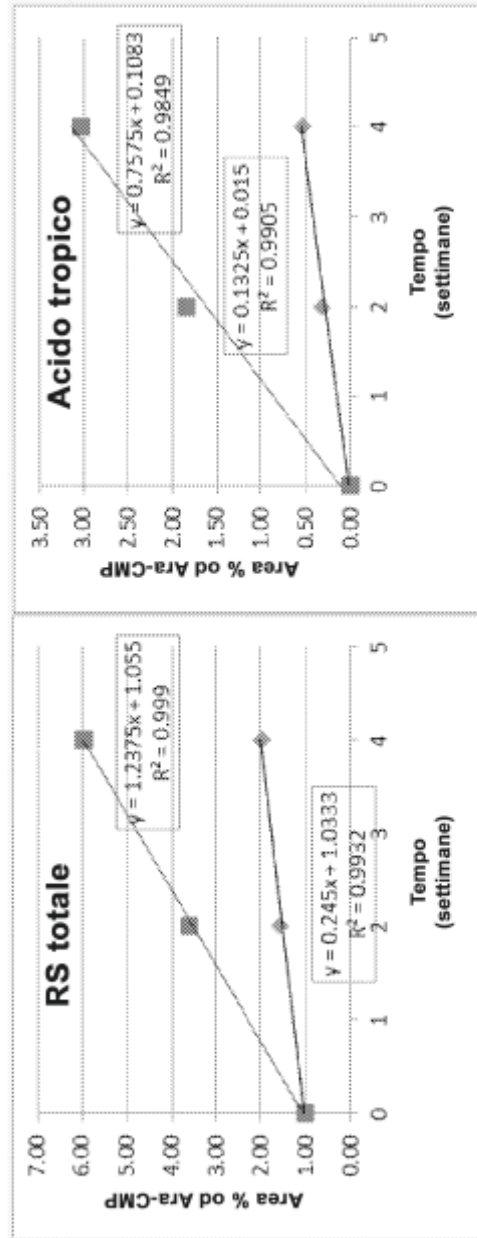


Fig. 6



Marco Giovanni Mari  
USM-CPI-090

Fig. 7

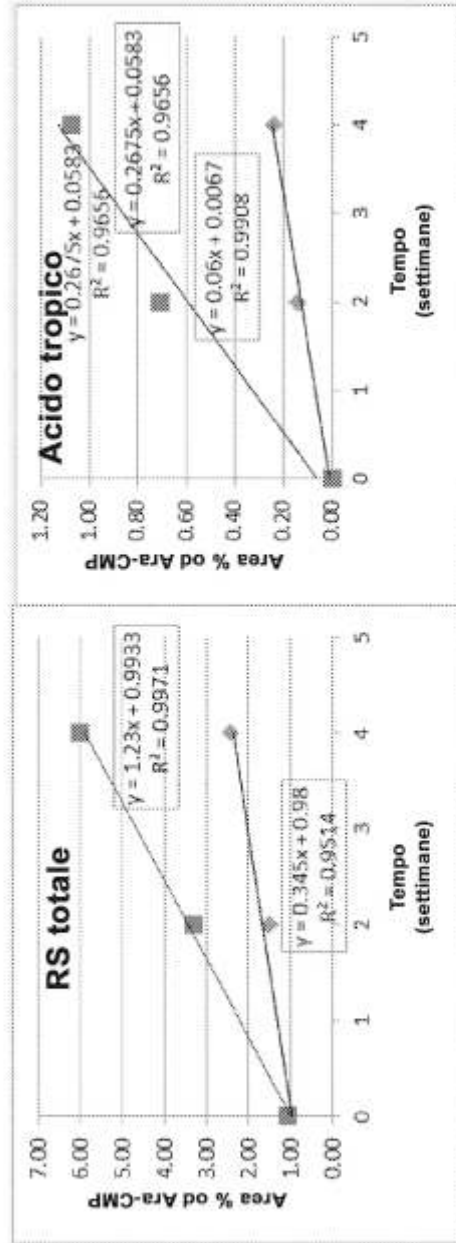


Fig. 8

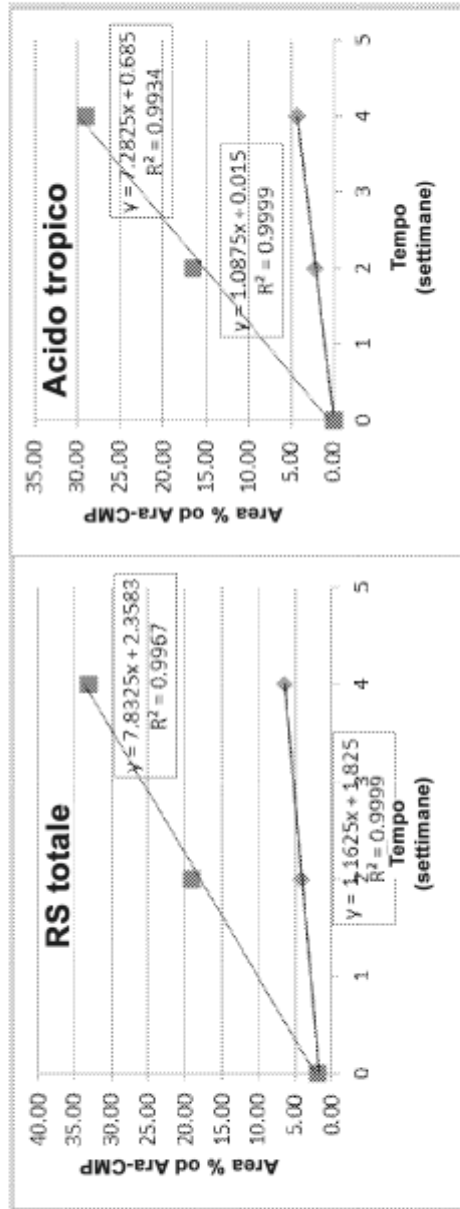


Fig. 9

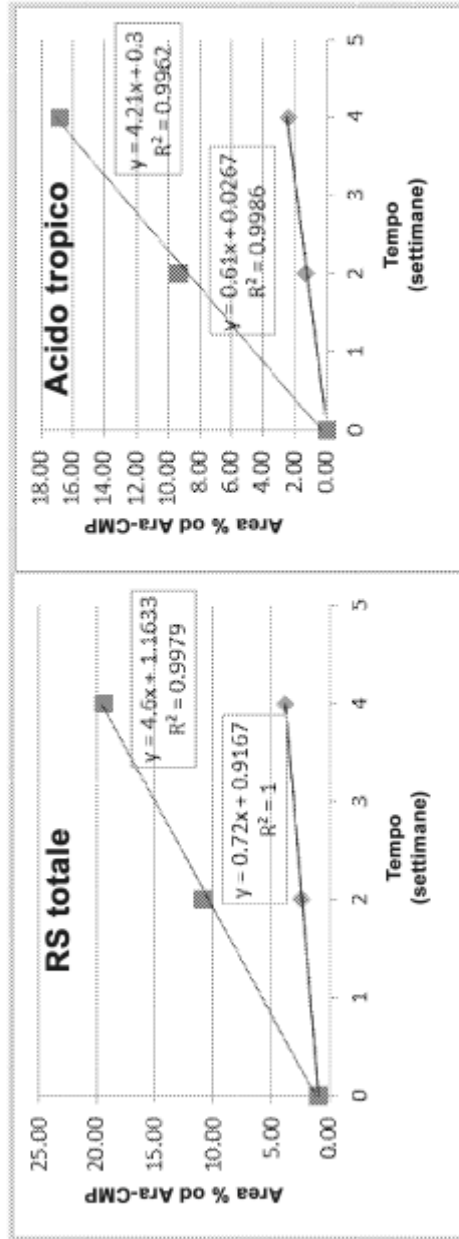
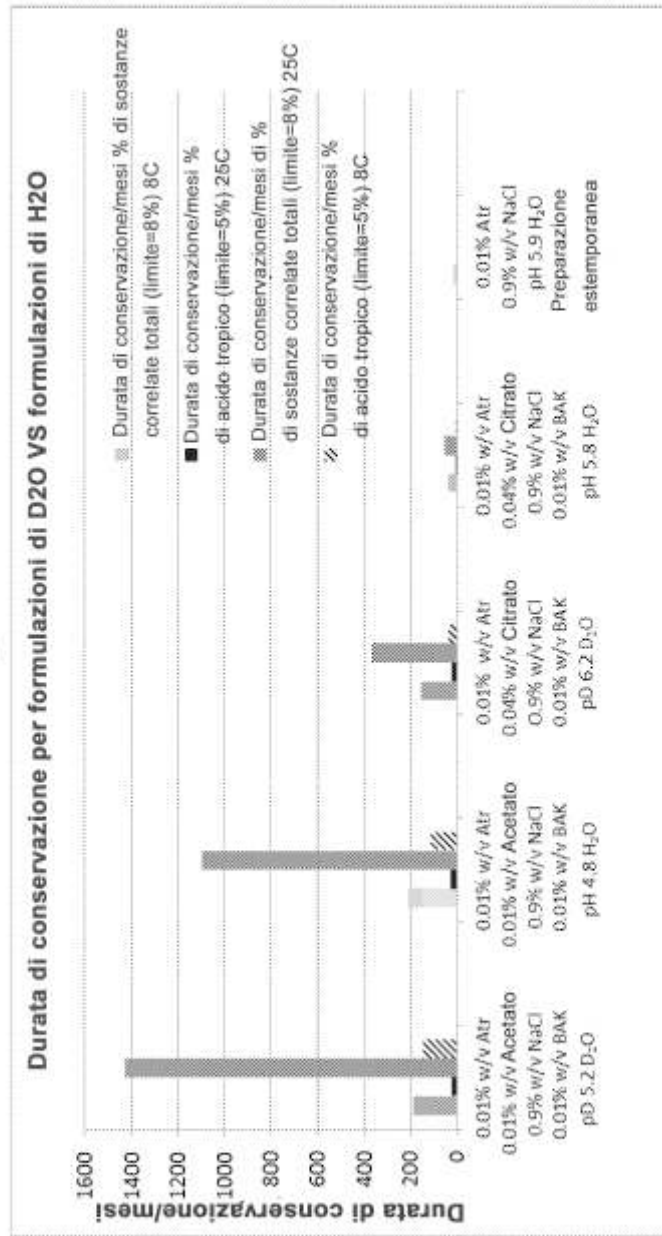


Fig. 10



Marco Giovanni Mari  
USM - CPT-090