



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 118384160 A

(43) 申请公布日 2024. 07. 26

(21) 申请号 202410507498.4

(22) 申请日 2018.11.02

(30) 优先权数据

62/581,112 2017.11.03 US

(62) 分案原申请数据

201880085219.2 2018.11.02

(71) 申请人 华柏恩视觉研究中心有限公司

地址 澳大利亚新南威尔士州

申请人 米纳斯·希欧多尔·科罗内奥

(72) 发明人 米纳斯·希欧多尔·科罗内奥

莫尼卡·钟 P·R·桑卡里杜尔格

E·L·史密斯三世

阿曼迪普·考尔

(74) 专利代理机构 北京安信方达知识产权代理有限公司 11262

专利代理师 王玉桂 张奎燕

(51) Int.Cl.

A61K 31/46 (2006.01)

A61K 31/522 (2006.01)

A61P 27/02 (2006.01)

A61P 27/10 (2006.01)

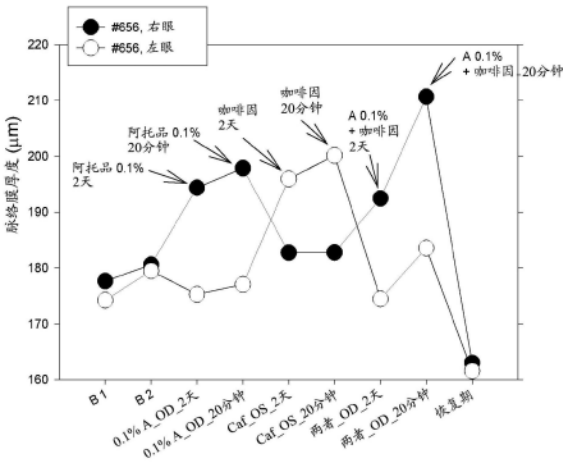
权利要求书2页 说明书42页 附图5页

(54) 发明名称

用于控制和/或降低近视发展的药物组合物

(57) 摘要

用于局部或眼科应用的包含毒蕈碱拮抗剂和腺苷酸拮抗剂的药物组合物,和含有或递送所述药物组合物的眼科装置,及其用于控制和/或降低近视发展的使用方法。



1. 一种眼科组合物,其包含:

i) 毒蕈碱受体拮抗剂;和

ii) 腺苷酸受体拮抗剂,

其中所述毒蕈碱受体拮抗剂是阿托品、硫酸阿托品、降阿托品、阿托品-N-氧化物、托品、甲硝阿托品或其药学上可接受的盐;其中所述腺苷酸受体拮抗剂是黄嘌呤衍生物或其药学上可接受的盐。

2. 根据权利要求1所述的眼科组合物,其中所述毒蕈碱受体拮抗剂是阿托品或其药学上可接受的盐,和/或,所述毒蕈碱受体拮抗剂以相对于所述眼科组合物约0.001wt. %至小于0.05wt. %之间的范围内的量存在。

3. 根据权利要求1或2所述的眼科组合物,其中所述黄嘌呤衍生物是咖啡因或其药学上可接受的盐,和/或,其中所述黄嘌呤衍生物以相对于所述眼科组合物约0.1-5.0wt. %之间的范围内的量存在。

4. 根据权利要求1-3中任一项所述的眼科组合物,其中所述毒蕈碱受体拮抗剂是阿托品并且以相对于所述眼科组合物约0.01-0.04%的范围内的浓度存在,所述腺苷酸受体拮抗剂是咖啡因并且以相对于所述眼科组合物约0.5-3.0%的范围内的浓度存在。

5. 根据权利要求1-4中任一项所述的眼科组合物,其中:

i) 所述眼科组合物不会将眼的明视瞳孔大小增加超过2mm;和/或

ii) 所述眼科组合物不会将眼的调节幅度减少超过约6.0D。

6. 根据权利要求1-5中任一项所述的眼科组合物,其中所述眼科组合物是局部使用的眼科组合物。

7. 根据权利要求1-6中任一项所述的眼科组合物,其中所述眼科组合物包含在眼科装置内。

8. 根据权利要求7所述的眼科组合物,其中所述眼科装置是隐形眼镜、眼插入物、角膜覆盖物、角膜镶嵌物、纳米圆片、脂质体、纳米颗粒、泪点塞或具有微流体储库的水凝胶基质。

9. 一种包含权利要求1-6中任一项所述眼科组合物的眼科装置,其用于治疗对其有需要的患者的近视的方法中。

10. 根据权利要求9所述的眼科装置,其中所述眼科装置是隐形眼镜、眼插入物、角膜覆盖物、角膜镶嵌物、纳米圆片、脂质体、纳米颗粒、泪点塞或具有微流体储库的水凝胶基质。

11. 一种根据权利要求1-6中任一项所述的眼科组合物,其用于治疗有需要的患者的近视的方法中,其中所述方法包括施用所述眼科组合物。

12. 根据权利要求11所述的眼科组合物,其中所述眼科组合物以滴眼剂制剂、眼喷雾制剂或眼凝胶制剂的形式局部施用于眼。

13. 权利要求9或10所述的眼科装置或权利要求11或12所述的眼科组合物,其中相对于未治疗,所述方法减缓或降低了所述受治疗患者的近视发展。

14. 权利要求9、10和13任一项所述的眼科装置或权利要求11-13任一项所述的眼科组合物,其中所述方法:

i) 相对于未治疗,提高了所述受治疗患者眼的脉络膜厚度;和/或

ii) 相对于未治疗,降低了所述受治疗患者眼的轴向(或纵向)生长。

15. 权利要求9、10、13和14任一项所述的眼科装置或权利要求11-14任一项所述的眼科组合物,其中相对于阿托品单一疗法,所述受治疗患者经受不太严重的不良副作用,和/或所述方法不会将眼的明视瞳孔大小增加超过约2mm和/或不会将眼的调节幅度减少超过约6.0D。

用于控制和/或降低近视发展的药物组合物

[0001] 本申请为2018年11月2日提交的、发明名称为“用于控制和/或降低近视发展的药物组合物”、申请号为201880085219.2的中国发明专利申请的分案申请。

[0002] 相关申请的交叉引用

[0003] 本发明申请主张2017年11月3日提交的美国临时专利申请No.62/581,112的优先权。上述相关专利申请以其全部内容作为参考并入本文。

技术领域

[0004] 本发明申请涉及用于控制和/或降低近视发展的用于局部或眼部应用的毒蕈碱拮抗剂(muscarinic antagonist)和非选择性腺苷酸拮抗剂(non-selective adenosine antagonist)的药物组合物,和含有或递送它们的眼科装置,及其使用方法。

背景技术

[0005] 近视(有时称为近视眼(near-sightedness)或短视力(short-sightedness))是眼的长度和眼的光学性质之间存在错配,从而导致在眼的视网膜前方成像的病况。这种屈光型偏差导致对于远距离物体视力模糊,而近距离或附近物体看起来正常。最常见的,所述错配的原因在于眼球长度(有时称为轴长(axial length))比眼的光学系统更长。更长的眼球长度通常是由于眼的过量轴向(或纵向)生长所造成的。尽管不均一,但近视病况在全世界范围内是常见的。例如,尽管近视在美国和欧洲的发病率为人口的约30-40%,但它在许多其它国家已达到流行病比例,特别是在东亚,超过90%的少年和年轻人近视(Dolgin E., “The myopia boom.Short-sightedness is reaching epidemic proportions.Some scientists think they have found a reason why,”Nature(2015)519:276-278)。相比较而言,约50至60年前,东亚的发病率为约10-30%。另外,在相同时期,已注意到在许多东亚国家,高度近视(比-5.00屈光度(D)更严重的近视)的发病率已从几个百分点提高至约20%(Morgan IG,He M., “An Important Step Forward in Myopia Prevention:Low-Dose Atropine,”Ophthalmology(2016)123:232-3)。除了与修正远距离模糊视力有关的不便和费用外,对于年长个体中的近视眼的长期健康,存在发展出其它视力损害的发病率提高的后果,包括近视性黄斑病、视网膜脱离、青光眼和白内障(Curtin BJ.,The Myopias:Basic Science and Clinical Management.Harper&Row,Philadelphia,PA,1985)。因此,需要预防眼睛发展至更高的近视水平。近年来,提出了包括使用药物、光学和环境干预在内的一些早期预防措施和干预,并评价了它们对近视发展的减缓。其中,药物干预在减缓近视中通常更有效。

[0006] 对于药物干预,观察到减缓近视发展的一种化合物是阿托品(Atropine),一种毒蕈碱拮抗剂(更具体地,非选择性毒蕈碱乙酰胆碱能拮抗剂)(Chua等人Atropine for the treatment of childhood myopia,Ophthalmol,2285-2291,2006)。起初,以约1%的浓度使用阿托品以减缓近视。然而,与阿托品的使用有关的问题是,观察到对于减缓近视有效的剂量浓度还引起副作用。以1%和0.5%的浓度使用阿托品导致产生了以下显著的短期副作

用:睫状肌麻痹的瞳孔扩大、畏光(对光感到不适或敏感)、眩光和不能近距离阅读或注视,并且还认为会导致长期副作用,如对眼部结构的损害(例如,由于光的增加的晶状体和视网膜)。另外,还报道了某些副作用,如过敏。更显著地,一旦终止阿托品剂量施用,则发生近视回弹。此外,在阿托品使用的同时,个体需要佩戴双焦点眼镜,从而他们可以清楚地观察远处和近处。由于与高浓度阿托品使用相关的副作用有关的问题,试验了低浓度的阿托品 (Chia, "Atropine for the treatment of childhood myopia:safety and efficacy of 0.5%, 0.1% and 0.01% doses," *Ophthalmology* (2012) 119(2), 347-354; Chia A, Lu QS, Tan D., "Five-year clinical trial on atropine for the treatment of myopia 2: myopia control with atropine 0.01% eyedrops," *Ophthalmology* (2016) 123:391-9)。根据这些试验,低浓度的局部阿托品 (0.01wt. %) 被认为不会引起使用 1wt. %、0.5wt. % 和甚至 0.1wt. % 的高浓度的阿托品所观察到的副作用。通过 0.01wt. % 的阿托品,还在洗脱期间观察到了显著降低的在高剂量后的回弹作用,并且由于瞳孔尺寸增加极小且对调节幅度的影响不明显,因此导致产生了较少的副作用。然而,通过更仔细的检查,低剂量阿托品 (0.01wt. %) 尽管在降低副作用中有效,但是在减少轴长伸长中无效 (Yam 等人 Low Concentration Atropine for Myopia Progression (LAMP) study: A randomized, double-blinded, placebo-controlled trial of 0.05wt. %, 0.025wt. % and 0.01wt. % Atropine eye drops in myopia control, *Ophthalmology*, Epub ahead of print, 2018; Chia 等人 Atropine for the treatment of childhood myopia:safety and efficacy of 0.5wt. %, 0.1wt. %, and 0.01wt. % doses (Atropine for the Treatment of Myopia 2) . *Ophthalmology*. 2012; 119(2):347-54)。因此,需要能降低眼的轴向伸长且无明显不良/副作用的治疗有效剂量。

[0007] 已在减缓近视发展中观察到具有一定效力的另一种药物干预是化合物 7-甲基黄嘌呤 (7-methylxanthine) (有时称为 7-MX; 一种咖啡因和可可碱的代谢产物), 它是腺苷酸受体拮抗剂 (更具体地, 非选择性腺苷酸拮抗剂)。在美国专利 No. 6,710,051 中描述了该化合物, 该专利以其整体作为参考并入本文。近视儿童通过口服全身剂量的 7-甲基黄嘌呤一年导致近视发展减缓并且延迟了眼轴向生长, 同时无显著副作用 (Trier K, Munk Ribel-Madsen S, Cui D, Brøgger Christensen S., "Systemic 7-methylxanthine in retarding axial eye growth and myopia progression:a 36-month pilot study," *J Ocul Biol Dis Infor.* (2008) 1:85-93; Nie HH, Huo LJ, Yang X, Gao ZY, Zeng JW, Trier K, Cui DM., "Effects of 7-methylxanthine on form-deprivation myopia in pigmented rabbits," *Int. J. Ophthalmol.* (2012) 5:133-7; Cui D, Trier K, Zeng J, Wu K, Yu M, Hu J, Chen X, Ge J., "Effects of 7-methylxanthine on the sclera in form deprivation myopia in guinea pigs," *Acta Ophthalmol.* (2011) 89:328-34; Trier K, Olsen EB, Kobayashi T, Ribel-Madsen SM., "Biochemical and ultrastructural changes in rabbit sclera after treatment with 7-methylxanthine, theobromine, acetazolamide, or L-ornithine," *Br. J. Ophthalmol.* (1999) 83:1370-5)。据认为 7-甲基黄嘌呤通过对后巩膜作用来发挥其效果。然而,除了限制对于眼治疗实现最大效力的与口服剂量施用有关的代谢问题外,对于眼治疗的药物治疗的口服使用还面临顺从性问题。

[0008] 值得注意的,尽管观察到已通过低剂量咖啡因提高了毒蕈碱受体拮抗剂的作用来

抑制氟哌啶醇-引起的僵直症(Moo-Puc RE,Góngora-Alfaro JL,Alvarez-Cervera FJ,Pineda JC,Arankowsky-Sandoval G,Heredia-López F.,“Caffeine and muscarinic antagonists act in synergy to inhibit haloperidol-induced catalepsy,”*Neuropharmacology* (2003) 45:493-503),但是尚不知道使用咖啡因(或者相关试剂或其它腺苷酸拮抗剂)作为辅助眼科疗法是否能够降低减缓近视发展所需的毒蕈碱受体拮抗剂的剂量,和/或它是否能够减轻与毒蕈碱拮抗剂眼科单一疗法有关的不良副作用。咖啡因是非选择性腺苷酸受体拮抗剂,并且观察到咖啡因的全身摄入提高了调节性(Osei等人 Caffeine intake is associated with pupil dilation and enhanced accommodation.*Eye*,31(4),615-619,2017)。咖啡因已安全地以1wt.%的浓度局部用于人眼(Chandra P,Gaur A,Varma S.,“Effect of caffeine on the intraocular pressure in patients with primary open angle glaucoma,”*Clin Ophthalmol.* (2011) 5:1623-9)。有趣地,7-甲基黄嘌呤(有时称为7-MX),咖啡因的代谢产物,已在动物模型和在人体试验中通过口服全身使用来治疗近视(Nie HH,Huo LJ,Yang X,Gao ZY,Zeng JW,Trier K,Cui DM.,“Effects of 7-methylxanthine on form-deprivation myopia in pigmented rabbits,”*Int.J.Ophthalmol.* (2012) 5:133-7;Cui D,Trier K,Zeng J,Wu K,Yu M,Hu J,Chen X,Ge J.,“Effects of 7-methylxanthine on the sclera in form deprivation myopia in guinea pigs,”*Acta Ophthalmol.* (2011) 89:328-34;和Trier K,Olsen EB,Kobayashi T,Ribel-Madsen SM.,“Biochemical and ultrastructural changes in rabbit sclera after treatment with 7-methylxanthine,theobromine,acetazolamide,or L-ornithine,”*Br J Ophthalmol.* (1999) 83:1370-5)。另外,考虑到7-甲基黄嘌呤作为腺苷酸拮抗剂对神经递质释放(包括GABA)具有潜在作用,已观察到其能延迟近视进展和轴向眼生长,而无明显副作用(Trier K,Munk Ribel-Madsen S,Cui D,Brøgger Christensen S.,“Systemic 7-methylxanthine in retarding axial eye growth and myopia progression:a 36-month pilot study,”*J Ocul Biol Dis Infor.* (2008) 1:85-93)。

[0009] 因此,需要药物组合物,和含有或递送所述药物组合物的眼科装置以及它们的使用方法来有效控制和/或降低近视发展,同时避免或最大程度减小与瞳孔尺寸或调节有关的不良副作用。

[0010] 定义

[0011] 除非另外定义,否则如本领域中常用的,在本文中使用了以下术语:

[0012] 术语“近视眼”应理解为表示已近视,前近视或具有朝近视发展的屈光状况的眼。

[0013] 术语“眼科装置”应理解为表示置于眼上或存在于眼中的物体。所述装置可以提供光学修正。眼科装置包括(但不限于)隐形眼镜、眼插入物、角膜覆盖物(corneal onlay)、角膜镶嵌物(corneal inlay)、纳米圆片(nano wafers)、脂质体、纳米颗粒、泪点塞(punctal onlay)或具有微流体储库(microfluid reservoirs)的水凝胶基质。

[0014] 除非另作说明,否则术语“治疗”包括普遍接受的含义,其涵盖了预防、控制、减缓、降低、延迟和/或减轻与疾病(例如,近视)有关的症状、疾病的发展(例如,近视,如患者眼中的近视发展)和/或疾病(例如,近视)。治疗可以包括(例如,如本文所公开的,药物组合物或者眼科装置)治疗性和/或预防性施用。例如,被诊断为患有近视(高度、中度或低度)或前近

视(具有出现近视的风险)的患者已近视(或者具有出现近视的风险)的眼的治疗可以包括(但不限于)预防、控制、减缓、降低、延迟或减轻被诊断为患有近视或者具有出现近视的风险的患者的近视发展,提高所述患者的眼(例如,近视眼,前近视眼或具有出现近视的风险的眼)的脉络膜厚度和/或降低所述患者的眼(例如,近视眼,前近视眼或具有出现近视的风险的眼)的轴向(或纵向)生长。

[0015] 术语“毒蕈碱拮抗剂”或者“毒蕈碱受体拮抗剂”是指作用于或阻断毒蕈碱受体以防止或拮抗胆碱能试剂或毒蕈碱激动剂或毒蕈碱受体激动剂的作用的试剂。

[0016] 术语“腺苷酸拮抗剂”或“腺苷酸受体拮抗剂”是指作用于或阻断腺苷酸受体以防止或拮抗腺苷酸激动剂或腺苷酸受体激动剂的作用的试剂。

[0017] 术语“受试者”是指动物,其包括(但不限于)灵长类动物(例如,人)、猴、牛、猪、绵羊、山羊、马、狗、猫、兔、大鼠或小鼠。术语“受试者”和“患者”在本文中可互换使用以表示(例如)哺乳动物受试者,如人。

[0018] 在某些实施方式中,受试者是哺乳动物。在某些实施方式中,受试者是人。在某些实施方式中,受试者是成年人。在某些实施方式中,受试者是儿童。

发明内容

[0019] 本文所述的一些实施方式可以提供药物组合物、眼科装置和治疗方法以预防、控制、减缓、降低、延迟和/或减轻近视发展。

[0020] 在一个方面,本文提供了药物组合物,其包含毒蕈碱拮抗剂,例如,低浓度的毒蕈碱拮抗剂和腺苷酸拮抗剂。

[0021] 在另一个方面,本文提供了含有药物组合物的眼科装置,所述药物组合物包含毒蕈碱拮抗剂,例如,低浓度的毒蕈碱拮抗剂和腺苷酸拮抗剂,其中所述眼科装置以缓释方式递送所述药物组合物。

[0022] 在另一个方面,本文提供了治疗对其有需要的患者的近视的方法,其包括施用包含毒蕈碱拮抗剂,例如,低浓度的毒蕈碱拮抗剂和腺苷酸拮抗剂的药物组合物。

[0023] 在另一个方面,本文提供了治疗近视以预防、减缓、延迟、控制和/或减轻对其有需要的患者眼中的近视发展的方法,其包括施用包含毒蕈碱拮抗剂,例如,低浓度的毒蕈碱拮抗剂和腺苷酸拮抗剂的药物组合物。

[0024] 在另一个方面,本文提供了治疗对其有需要的患者的近视的方法,其包括施用包含毒蕈碱拮抗剂,例如,低浓度的毒蕈碱拮抗剂的药物组合物和施用包含腺苷酸拮抗剂的药物组合物。

[0025] 在另一个方面,本文提供了预防、减缓、延迟、控制和/或减轻对其有需要的患者眼中的近视发展的方法,其包括施用包含毒蕈碱拮抗剂,例如,低浓度的毒蕈碱拮抗剂的药物组合物和施用包含腺苷酸拮抗剂的药物组合物。

[0026] 在另一个方面,本文提供了治疗对其有需要的患者的近视的方法,其包括施用含有包含毒蕈碱拮抗剂,例如,低浓度的毒蕈碱拮抗剂和腺苷酸拮抗剂的药物组合物的眼科装置。

[0027] 在另一个方面,本文提供了预防、减缓、延迟、控制和/或减轻对其有需要的患者眼中的近视发展的方法,其包括施用含有包含毒蕈碱拮抗剂,例如,低浓度的毒蕈碱拮抗剂和

腺苷酸拮抗剂的药物组合物的眼科装置。

[0028] 在本文所公开的药物组合物、眼科装置或治疗方法的某些实施方式中,所述毒蕈碱拮抗剂是非选择性毒蕈碱乙酰胆碱能拮抗剂。

[0029] 在本文所公开的药物组合物、眼科装置或治疗方法的某些实施方式中,所述毒蕈碱拮抗剂是M1选择性拮抗剂。

[0030] 在本文所公开的药物组合物、眼科装置或治疗方法的某些实施方式中,所述毒蕈碱拮抗剂是阿托品或其药学上可接受的盐。

[0031] 在本文所公开的药物组合物、眼科装置或治疗方法的某些实施方式中,所述毒蕈碱拮抗剂是托品(tropine)或其药学上可接受的盐。

[0032] 在本文所公开的药物组合物、眼科装置或治疗方法的某些实施方式中,所述毒蕈碱拮抗剂是托品酸(tropic acid)。

[0033] 在本文所公开的药物组合物、眼科装置或治疗方法的某些实施方式中,以低浓度使用所述毒蕈碱拮抗剂。在某些实施方式中,以低浓度使用所述毒蕈碱拮抗剂,例如,所述毒蕈碱拮抗剂是阿托品并且以相对于所述药物组合物小于0.05wt.%的浓度使用。在某些实施方式中,所述毒蕈碱拮抗剂是以相对于所述药物组合物小于约0.05wt.%至不小于0.001wt.%之间的浓度使用的阿托品。在某些实施方式中,所述毒蕈碱拮抗剂是以相对于所述药物组合物约0.045wt.%或以下的浓度使用的阿托品。在某些实施方式中,所述毒蕈碱拮抗剂是阿托品并且以相对于所述药物组合物约0.04wt.%或以下的浓度使用。在某些实施方式中,所述毒蕈碱拮抗剂是阿托品并且以相对于所述药物组合物约0.035wt.%或以下的浓度使用。在某些实施方式中,所述毒蕈碱拮抗剂是阿托品并且以相对于所述药物组合物约0.03wt.%或以下的浓度使用。在某些实施方式中,所述阿托品的浓度在相对于所述药物组合物的以下范围内:小于0.05wt.%至0.001wt.%之间,如约0.045wt.%至0.001wt.%之间,约0.04wt.%至0.001wt.%之间,约0.035wt.%至0.001wt.%之间,约0.03wt.%至0.001wt.%之间,约0.025wt.%至0.001wt.%之间,约0.02wt.%至0.001wt.%之间,约0.015wt.%至0.001wt.%之间,约0.01wt.%至0.001wt.%, < 0.01wt.%至0.001wt.%之间,约0.045wt.%至0.01wt.%之间,约0.04wt.%至0.02wt.%之间,约0.03wt.%至0.02wt.%之间或约0.03wt.%至0.01wt.%之间。

[0034] 在本文所公开的药物组合物、眼科装置或治疗方法的某些实施方式中,所述毒蕈碱拮抗剂以相对于所述药物组合物的处于以下范围内的量存在:

[0035] 约0.001至小于0.05wt.%之间,如约0.001-0.045wt.%之间,约0.001-0.04wt.%之间,约0.001-0.035wt.%之间,约0.001-0.03wt.%之间,约0.001-0.025wt.%之间,约0.001-0.02wt.%之间,约0.001-0.015wt.%之间,约0.001-0.01wt.%之间,约0.001-0.005wt.%之间,约0.005-0.03wt.%之间,约0.005-0.04wt.%之间,约0.01-0.03wt.%之间,约0.01-0.045wt.%之间,约0.01-0.04wt.%之间,约0.02-0.04wt.%之间,约0.02-0.03wt.%之间,约0.015-0.025wt.%之间,约0.015-0.03wt.%之间或约0.015-0.035wt.%之间。

[0036] 在本文所公开的药物组合物、眼科装置或治疗方法的某些实施方式中,所述腺苷酸拮抗剂是非选择性腺苷酸拮抗剂。

[0037] 在本文所公开的药物组合物、眼科装置或治疗方法的某些实施方式中,所述非选

择性腺苷酸拮抗剂是黄嘌呤衍生物(xanthine derivative)或其药学上可接受的盐。

[0038] 在本文所公开的药物组合物、眼科装置或治疗方法的某些实施方式中,所述非选择性腺苷酸拮抗剂是咖啡因或其药学上可接受的盐。

[0039] 在本文所公开的药物组合物、眼科装置或治疗方法的某些实施方式中,所述非选择性腺苷酸拮抗剂是枸橼酸咖啡因。

[0040] 在本文所公开的药物组合物、眼科装置或治疗方法的某些实施方式中,所述非选择性腺苷酸拮抗剂是7-甲基黄嘌呤或其药学上可接受的盐。

[0041] 在本文所公开的药物组合物、眼科装置或治疗方法的某些实施方式中,所述腺苷酸拮抗剂以相对于所述药物组合物的处于以下范围内的量存在:约0.1-5.0wt. %之间,约0.1-4.0wt. %之间,约0.1-3.0wt. %之间,约0.1-2.0wt. %之间,约0.1-1.0wt. %之间,约0.5-5.0wt. %之间,约1.0-5.0wt. %之间,约1.0-2.0wt. %之间,约2.0-5.0wt. %之间,约3.0-5.0wt. %之间,或约4.0-5.0wt. %之间。

[0042] 在本文所公开的药物组合物、眼科装置或治疗方法的某些实施方式中,所述药物组合物是水性组合物、眼科制剂、眼科水性制剂、滴眼剂制剂、眼喷雾制剂、包含在隐形眼镜泡罩包装内的眼部药物组合物、局部制剂、局部眼科组合物、眼凝胶制剂、眼科乳剂、眼科脂质体、纳米圆片、纳米颗粒混悬剂或眼科软膏剂。

[0043] 在本文所公开的药物组合物、眼科装置或治疗方法的某些实施方式中,所述药物组合物还包含一种或多种其它眼科可用的赋形剂和添加剂,其包括载体、稳定剂、渗透压调节剂、防腐剂、缓冲剂、张度调节剂、增稠剂或其它赋形剂。

[0044] 在本文所公开的药物组合物、眼科装置或治疗方法的某些实施方式中,所述药物组合物是缓释制剂或结膜下储库(depot)。

[0045] 在本文所公开的药物组合物、眼科装置或治疗方法的某些实施方式中,所述药物组合物是包含在眼科装置内的缓释制剂。

[0046] 在本文所公开的药物组合物、眼科装置或治疗方法的某些实施方式中,所述眼科装置是隐形眼镜、眼插入物、角膜覆盖物、角膜镶嵌物、纳米圆片、脂质体、纳米颗粒、泪点塞或具有微流体储库的水凝胶基质。

[0047] 在本文所公开的药物组合物、眼科装置或治疗方法的某些实施方式中,所述眼科装置以缓释方式递送所述药物组合物。

[0048] 在本文所公开的药物组合物、眼科装置或治疗方法的某些实施方式中,将所述药物组合物配制为眼科组合物,例如,配制为用于眼科病症或病况治疗的眼科组合物。

[0049] 在本文所公开的药物组合物、眼科装置或治疗方法的某些实施方式中,将所述药物组合物配制为用于前近视、近视或近视发展治疗的眼科组合物。

[0050] 在本文所公开的药物组合物、眼科装置或治疗方法的某些实施方式中,将所述药物组合物配制为用于高度近视、中度近视或低度近视治疗的眼科组合物。

[0051] 在本文所公开的药物组合物、眼科装置或治疗方法的某些实施方式中,将所述药物组合物配制为用于诊断为前近视(或者具有出现近视的风险)的患者的治疗的眼科组合物。

[0052] 在本文所公开的药物组合物、眼科装置或治疗方法的某些实施方式中,所述药物组合物基本均一地分布在整個眼科装置中。

[0053] 在本文所公开的药物组合物、眼科装置或治疗方法的某些实施方式中,所述眼科装置包含在隐形眼镜泡罩包装内。

[0054] 在本文所公开的药物组合物、眼科装置或治疗方法的某些实施方式中,所述药物组合物将眼科装置浸没在隐形眼镜泡罩包装内。

[0055] 在本文所公开的药物组合物、眼科装置或治疗方法的某些实施方式中,所述毒蕈碱拮抗剂和所述腺苷酸拮抗剂同时共施用,以先施用毒蕈碱拮抗剂,然后施用腺苷酸拮抗剂顺序共施用,或者以先施用腺苷酸拮抗剂,然后施用毒蕈碱拮抗剂顺序共施用。

[0056] 在本文所公开的药物组合物、眼科装置或治疗方法的某些实施方式中,所述方法预防受治疗患者的近视发展。

[0057] 在本文所公开的药物组合物、眼科装置或治疗方法的某些实施方式中,所述方法控制受治疗患者的近视发展。

[0058] 在本文所公开的药物组合物、眼科装置或治疗方法的某些实施方式中,所述方法减轻受治疗患者的近视发展。

[0059] 在本文所公开的药物组合物、眼科装置或治疗方法的某些实施方式中,所述方法减缓或降低受治疗患者的近视发展。

[0060] 在本文所公开的药物组合物、眼科装置或治疗方法的某些实施方式中,所述方法将受治疗患者的近视发展控制、减缓、降低、延迟和/或减轻在相对于未治疗的以下范围内:约5-95%之间,约5-90%之间,约5-80%之间,约5-70%之间,约5-60%之间,约5-50%之间,约5-40%之间,约5-30%之间,约5-20%、约10-100%之间,约20-90%之间,约30-90%之间,约40-90%之间,约50-90%之间,或约75-90%之间。

[0061] 在某些实施方式中,如本文所公开的,治疗对其有需要的患者的近视的方法可以提高受治疗患者眼的脉络膜厚度,例如,将受治疗患者眼的脉络膜厚度相对于未治疗提高约5-100%,如将受治疗患者眼的脉络膜厚度相对于未治疗提高以下范围:约5-95%之间,约5-90%之间,约5-80%之间,约5-70%之间,约5-60%之间,约5-50%之间,约5-40%之间,约5-30%之间,约5-20%之间,约10-100%之间,约20-90%之间,约25-90%之间,约30-90%之间,约40-90%之间,约50-90%之间或约75-90%之间。

[0062] 在本文所公开的药物组合物、眼科装置或治疗方法的某些实施方式中,所述药物组合物、眼科装置或治疗方法的使用将使用者眼的明视瞳孔 (photopic pupil) 大小增加限制在约1-2mm、约1mm、约2mm、小于2mm、小于1mm。

[0063] 在本文所公开的药物组合物、眼科装置或治疗方法的某些实施方式中,所述药物组合物、眼科装置或治疗方法的使用将使用者眼的调节幅度减少限制在约1.0-6.0D、1.0-5.0D、1.0-4.0D、1.0-3.0D、1.0-2.0D、小于6.0D、小于5.0D、小于4.0D、小于3.0D、小于2.0D和小于1.0D。

[0064] 在本文所公开的药物组合物、眼科装置或治疗方法的某些实施方式中,所述方法逆转了受治疗患者中的近视发展。

[0065] 在本文所公开的药物组合物、眼科装置或治疗方法的某些实施方式中,所述患者患有高度近视、中度近视或低度近视。

[0066] 在本文所公开的药物组合物、眼科装置或治疗方法的某些实施方式中,所述患者是前近视 (或者具有发展为近视的风险)。

[0067] 在本文所公开的药物组合物、眼科装置或治疗方法的某些实施方式中,所述方法提高了受治疗患者眼的脉络膜厚度。

[0068] 在本文所公开的药物组合物、眼科装置或治疗方法的某些实施方式中,所述方法将受治疗患者眼的脉络膜厚度相对于未治疗提高了以下范围:约5-95%之间,约5-90%之间,约5-80%之间,约5-70%之间,约5-60%之间,约5-50%之间,约5-40%之间,约5-30%之间,约5-20%之间,约10-100%之间,约20-90%之间,约25-90%之间,约30-90%之间,约40-90%之间,约50-90%之间或约75-90%之间。

[0069] 在本文所公开的药物组合物、眼科装置或治疗方法的某些实施方式中,所述方法预防、控制、减缓、降低、延迟和/或减轻了受治疗患者眼的轴向(或纵向)生长。

[0070] 在本文所公开的药物组合物、眼科装置或治疗方法的某些实施方式中,所述方法控制、减缓、降低、延迟和/或减轻了诊断为患有近视或者具有发展为近视的风险的患者的近视发展、提高了所述患者眼(例如,近视眼、前近视眼或者具有出现近视的风险的眼)的脉络膜厚度和/或降低了所述患者眼(例如,近视眼、前近视眼或者具有出现近视的风险的眼)的轴向(或纵向)生长。

[0071] 在本文所公开的药物组合物、眼科装置或治疗方法的某些实施方式中,所述方法将受治疗患者眼的轴向(或纵向)生长相对于未治疗控制、减缓、降低、延迟和/或减轻了约5-95%之间,约5-90%之间,约5-80%之间,约5-70%之间,约5-60%之间,约5-50%之间,约5-40%之间,约5-30%之间,约5-20%之间,约10-100%之间,约20-90%之间,约30-90%之间,约40-90%之间,约50-90%之间或约75-90%之间。

[0072] 在本文所公开的药物组合物、眼科装置或治疗方法的某些实施方式中,将所述患者治疗约1个月至10年之间的一段时间,如至少6个月、至少1年、至少2年、至少3年、至少5年、至少7年或者至少9年的一段时间。

[0073] 在本文所公开的药物组合物、眼科装置或治疗方法的某些实施方式中,所述方法相对于阿托品单一疗法导致了不太严重的不良副作用。

[0074] 在本文所公开的药物组合物、眼科装置或治疗方法的某些实施方式中,所述方法相对于阿托品单一疗法导致了较小的瞳孔尺寸增加。

[0075] 在本文所公开的药物组合物、眼科装置或治疗方法的某些实施方式中,所述方法相对于阿托品单一疗法导致了较小的调节幅度减少。

[0076] 在本文所公开的药物组合物、眼科装置或治疗方法的某些实施方式中,将所述药物组合物眼科施用于所述患者的眼。

[0077] 在本文所公开的药物组合物、眼科装置或治疗方法的某些实施方式中,局部施用所述药物组合物。

[0078] 在本文所公开的药物组合物、眼科装置或治疗方法的某些实施方式中,将所述药物组合物以滴眼剂制剂、眼喷雾制剂或眼凝胶制剂的形式施用于眼。

[0079] 在本文所公开的药物组合物、眼科装置或治疗方法的某些实施方式中,将所述药物组合物以眼科乳剂、眼科脂质体、纳米圆片、纳米颗粒混悬剂或眼科软膏剂的形式施用于眼。

[0080] 在本文所公开的药物组合物、眼科装置或治疗方法的某些实施方式中,通过眼科装置将所述药物组合物眼科施用于患者的眼。

[0081] 在本文所公开的药物组合物、眼科装置或治疗方法的某些实施方式中,每天施用所述药物组合物1、2、3、4或5次。

[0082] 在本文所公开的药物组合物、眼科装置或治疗方法的某些实施方式中,所述患者的年龄为约4-18岁,或者约16-26岁。

[0083] 根据描述和附图并且根据权利要求,本文所述的主题的其它特征和优势将是显而易见的。

附图说明

[0084] 当结合附图阅读时,根据以下详细说明,可以最好地理解本文所述的实施方式的多个方面。

[0085] 图1是显示用于评价由于施用阿托品或咖啡因单一疗法滴眼剂制剂或者含有阿托品和咖啡因的组合疗法滴眼剂制剂所造成的灵长类动物中脉络膜厚度变化的程序的流程图。

[0086] 图2是显示由于向灵长类动物施用阿托品或咖啡因单一疗法滴眼剂制剂或者含有阿托品和咖啡因的组合疗法滴眼剂制剂所产生的脉络膜厚度测量的图。

[0087] 图3是显示用于评价由于施用阿托品或咖啡因单一疗法滴眼剂制剂或者含有阿托品和咖啡因的组合疗法滴眼剂制剂所造成的灵长类动物中脉络膜厚度变化的程序的流程图。

[0088] 图4是显示由于向灵长类动物施用阿托品或咖啡因单一疗法滴眼剂制剂或者含有阿托品和咖啡因的组合疗法滴眼剂制剂所产生的脉络膜厚度测量的图。

[0089] 图5A-5D是显示由于向灵长类动物单独施用阿托品滴眼剂或者含有阿托品和咖啡因的滴眼剂制剂所造成的屈光不正和轴长变化的图。

详细说明

[0091] 以下发明公开提供了多种用于实现所提供的主题的不同特征的不同的实施方式或实施例。以下描述了组件和布置的具体实例以简化本发明公开。当然,这些仅是实例并且不意欲限制。另外,本发明公开可以在多个实例中重复附图标记和/或字母。这种重复是出于简化和清楚的目的,并且本身不决定所讨论的多种实施方式和/或构造之间的关系。

[0092] 近视,眼的轴向伸长,影响大部分人群。近视发病通常在小学年龄期间,并且发展直至眼的生长完成。尽管使用校正镜片,但是近视的发展仍可以导致视觉缺陷增加。本发明公开认识到用于治疗、预防、控制、减缓、降低、延迟和/或减轻近视的发生和发展的组合物和疗法的重要性,特别是通过方便施用或实施,降低潜在副作用和提供治疗益处或其组合的药物组合物、含有或递送所述药物组合物的眼科装置和它们的使用方法。

[0093] 药物组合物疗法是医学中广泛使用且强大的策略,其目的在于实现协同治疗效果、降低剂量和毒性以及最大程度减小或延迟耐药性的诱导(Chou TC., "Drug combination studies and their synergy quantification using the Chou-Talalay method," Cancer Res. (2010) 70:440-6)。本发明公开鉴别了与毒蕈碱受体拮抗剂一起提供协同作用的某些化合物,如阿托品,以提高近视减低或近视减缓效果,同时避免或最大程度减小不良副作用,如通过阿托品单一疗法所观察到的那些不良副作用。

[0094] 本发明申请提供了用于局部或眼部应用的非选择性毒蕈碱受体拮抗剂和非选择性腺苷酸拮抗剂的药物组合物,和含有或递送所述药物组合物的眼科装置,和它们的使用方法以用于控制和/或降低近视发展。

[0095] 在某些实施方式中,所述药物组合物可以包含毒蕈碱受体拮抗剂和腺苷酸受体拮抗剂或由其组成。在某些实施方式中,所述毒蕈碱拮抗剂可以是非选择性毒蕈碱乙酰胆碱受体拮抗剂,或者可以是M1选择性拮抗剂。在某些实施方式中,所述毒蕈碱拮抗剂可以是非选择性毒蕈碱受体拮抗剂,如低浓度的非选择性毒蕈碱受体拮抗剂。在某些实施方式中,所述腺苷酸拮抗剂是非选择性腺苷酸拮抗剂。

[0096] 在某些实施方式中,与本文所公开的药物组合物一起提供的毒蕈碱拮抗剂可以是阿托品(atropine)、硫酸阿托品(atropine sulfate)、降阿托品(noratropine)、阿托品-N-氧化物(atropine-N-oxide)、托品(tropine)、托品酸(tropic acid)、甲硝阿托品(atropine methonitrate)、苯海拉明(diphenhydramine)、茶苯海明(dimenhydrinate)、双环胺(dicyclomine)、黄酮哌酯(flavoxate)、奥昔布宁(oxybutynin)、噻托铵盐(tiotropium)、东莨菪碱(hyoscine)、天仙子碱(L-东莨菪碱)(scopolomine)、羟嗪(hydroxyzine)、异丙托铵(ipratropium)、托吡卡胺(tropicamide)、环喷托酯(cyclopentolate)、哌仑西平(pirenzepine)、后马托品(homatropine)、索非那新(solifenacin)、达非那新(darifenacin)、苯扎托品(benzatropine)、奥芬铵(oxyphenonium)、美贝维林(mebeverine)、丙环定(procyclidine)、阿地溴铵(acridinium bromide)、三己芬迪/苯海索(trihexyphenidyl/benzhexol)、托特罗定(tolterodine)或其药学上可接受的盐。在优选的实施方式中,所述毒蕈碱受体拮抗剂是阿托品或其药学上可接受的盐。在某些实施方式中,所述毒蕈碱受体拮抗剂是托品或其药学上可接受的盐。在某些实施方式中,所述毒蕈碱受体拮抗剂是托品酸。在某些实施方式中,与本文所公开的药物组合物一起提供的毒蕈碱受体拮抗剂可以以低浓度存在,例如,以相对于所述药物组合物小于0.05wt.%的量,如以0.045wt.%或以下、0.04wt.%或以下、0.035wt.%或以下或者0.03wt.%或以下的量存在。例如,在某些实施方式中,与本文所公开的药物组合物一起提供的毒蕈碱受体拮抗剂可以以低浓度存在,例如,所述浓度在相对于所述药物组合物的以下范围内:约0.001至小于0.05wt.%,如约0.001-0.045wt.%之间,约0.001-0.04wt.%之间,约0.001-0.035wt.%之间,约0.001-0.03wt.%之间,约0.001-0.025wt.%之间,约0.001-0.02wt.%之间,约0.001-0.015wt.%之间,约0.001-0.01wt.%之间,约0.001-0.005wt.%之间,约0.005-0.03wt.%之间,约0.005-0.04wt.%之间,约0.01-0.03wt.%之间,约0.01-0.045wt.%之间,约0.01-0.04wt.%之间,约0.02-0.04wt.%之间,约0.02-0.03wt.%之间,约0.015-0.025wt.%之间,约0.015-0.03wt.%之间或约0.015-0.035wt.%之间。

[0097] 在某些实施方式中,所述毒蕈碱拮抗剂可以以相对于所述药物组合物小于0.05wt.%的量,如以约0.001wt.%,约0.002wt.%,约0.005wt.%,约0.01wt.%,约0.015wt.%,约0.02wt.%,约0.025wt.%,约0.03wt.%,约0.035wt.%,约0.04wt.%或约0.045wt.%的量,存在于本文所公开的药物组合物中。

[0098] 在某些实施方式中,与本文所公开的药物组合物一起提供的腺苷酸受体拮抗剂可以是非选择性腺苷酸拮抗剂。例如,在某些实施方式中,所述非选择性腺苷酸拮抗剂可以是

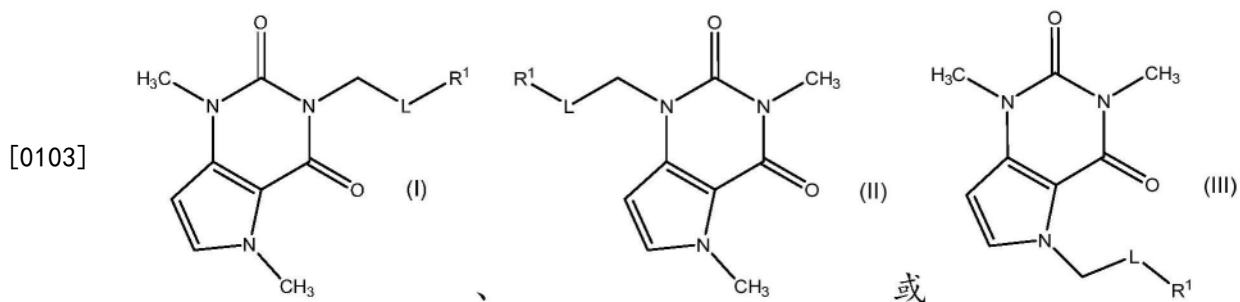
黄嘌呤衍生物,如取代的黄嘌呤衍生物或其药学上可接受的盐,如咖啡因;7-甲基黄嘌呤;1,7-二甲基黄嘌呤(副黄嘌呤)、3,7-二甲基黄嘌呤(可可碱);7-甲基黄嘌呤(杂黄嘌呤)、3-甲基黄嘌呤;1-甲基黄嘌呤、异丁基甲基黄嘌呤(IBMx);1-己基-3,7-二甲基黄嘌呤(喷替茶碱);1,7-二甲基黄嘌呤;或者美国专利No.6,710,051中详细描述取代的黄嘌呤;或其混合物。在优选的实施方式中,所述腺苷酸受体拮抗剂是咖啡因或7-甲基黄嘌呤或其药学上可接受的盐,例如,是咖啡因或其药学上可接受的盐,如枸橼酸咖啡因。在某些实施方式中,与本文所公开的药物组合物一起提供的腺苷酸拮抗剂可以以相对于所述药物组合物约0.1-5.0wt.%的范围内的量存在,如以相对于所述药物组合物的以下范围内的量存在:约0.1-4.0wt.%之间,约0.1-3.0wt.%之间,约0.1-2.0wt.%之间,约0.1-1.0wt.%之间,约0.5-5.0wt.%之间,约1.0-5.0wt.%之间,约1.0-2.0wt.%之间,约2.0-5.0wt.%之间,约3.0-5.0wt.%之间或约4.0-5.0wt.%之间。

[0099] 在本文所公开的药物组合物、眼科装置或治疗方法的某些实施方式中,所述药物组合物的使用,所述眼科装置的使用或者所述治疗方法将受治疗患者的近视发展控制、减缓、降低、延迟和/或减轻在相对于未治疗的以下范围内:约5-95%之间,约5-90%之间,约5-80%之间,约5-70%之间,约5-60%之间,约5-50%之间,约5-40%之间,约5-30%之间,约5-20%之间,约10-100%之间,约20-90%之间,约30-90%之间,约40-90%之间,约50-90%或约75-90%之间。

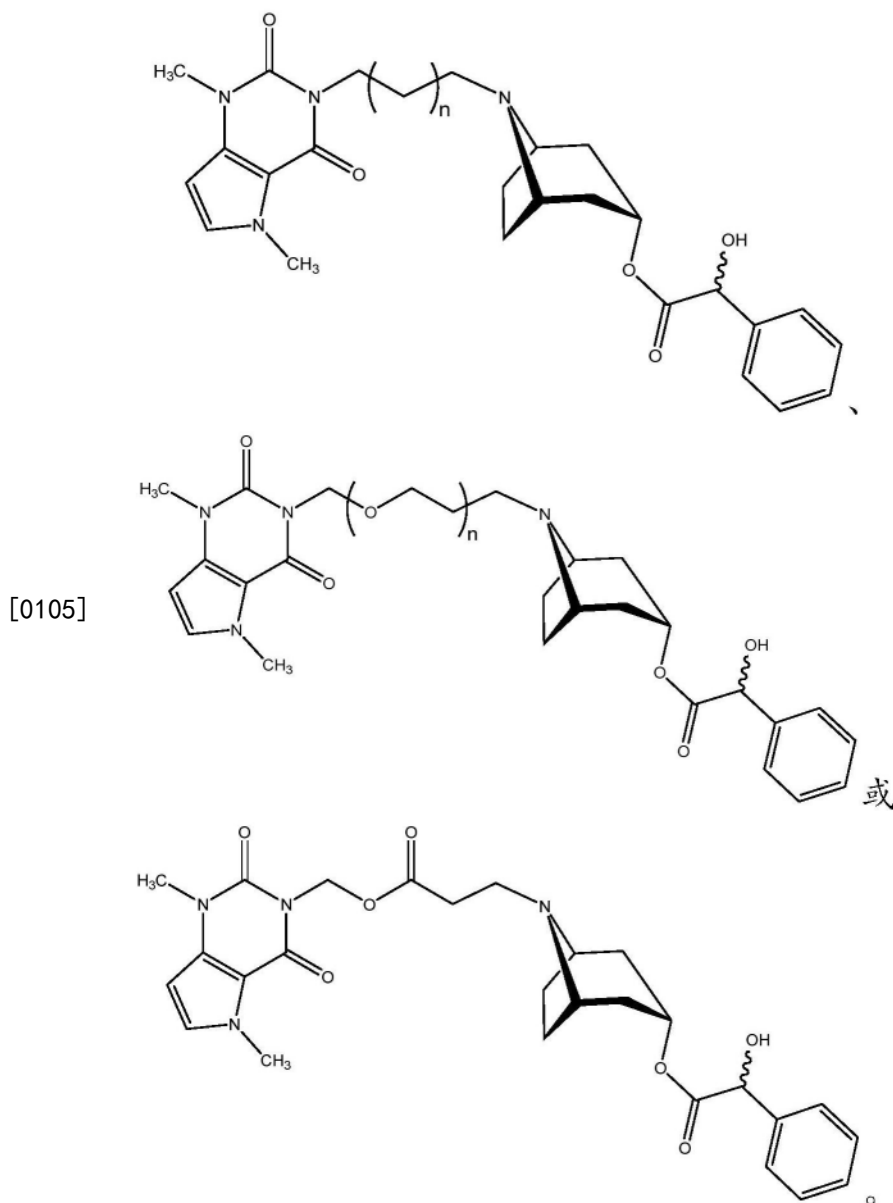
[0100] 在本文所公开的药物组合物、眼科装置或治疗方法的某些实施方式中,所述药物组合物的使用,所述眼科装置的使用或者所述治疗方法将使用者眼的明视瞳孔大小提高至约1mm至2mm、约1mm、约2mm、小于2mm或小于1mm。

[0101] 在本文所公开的药物组合物、眼科装置或治疗方法的某些实施方式中,通过所述药物组合物、所述眼科装置或所述治疗方法,调节幅度的减少为约1.0-6.0D、1.0-5.0D、1.0-4.0D、1.0-3.0D、1.0-2.0D、小于6.0D、小于5.0D、小于4.0D、小于3.0D、小于2.0D和小于1.0D。

[0102] 在某些实施方式中,所述药物组合物可以包含从毒蕈碱受体拮抗剂和腺苷酸受体拮抗剂合成的“杂交分子”(在本文中有时称为“缀合物分子”(conjugate molecule)或“缀合化合物”(conjugate compound))。在某些实施方式中,所述药物组合物可以包含从阿托品和咖啡因合成的杂交分子。在某些实施方式中,所述药物组合物可以包含杂交分子,所述杂交分子包含与一个咖啡因分子缀合的一个阿托品分子,如式(I)所表示的缀合化合物(具有缀合至咖啡因N1位的一个阿托品分子)、式(II)所表示的缀合化合物(具有缀合至咖啡因N3位的一个阿托品分子)或者式(III)所表示的缀合化合物(具有缀合至咖啡因N7位的一个阿托品分子):



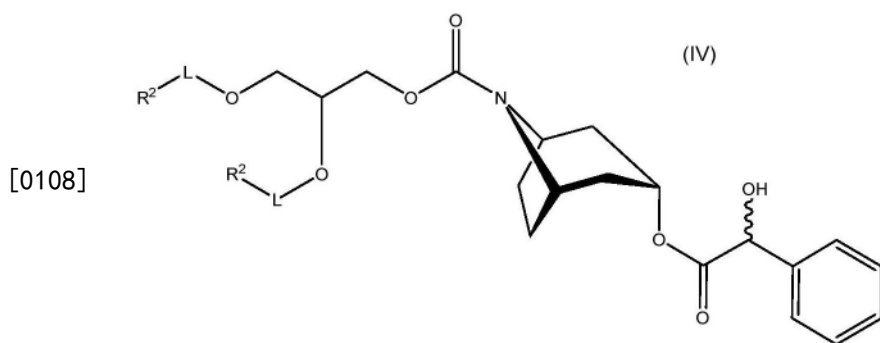
[0104] 其中 R^1 是阿托品部分,并且其中L是二价接头,从而所述二价接头基团将阿托品分子与咖啡因分子共价缀合。在某些实施方式中,适合的二价接头可以包括包含稳定键的烃接头,如疏水性烃接头。适合的烃接头可以包括聚烷基接头,例如, C_5 - C_{20} 烷基接头; C_5 - C_6 环烷基接头,例如,1,4-环己基接头、1,3-环己基接头、1,2-环己基接头、1,3-环戊基或1,2-环戊基; C_5 - C_6 环烯基接头。在某些实施方式中,适合的二价接头可以包括亲水性的稳定的键,如聚乙二醇接头,例如, $-(OCH_2CH_2)_n-$,其中n是5-20。在某些实施方式中,适合的二价接头可以包括对酯酶的水解敏感的酯键,如乙酰基接头,例如, $-(O(CO)CH_2)-$ 。例如,通过说明,所述杂交分子可以是具有式(I)的缀合化合物,其具有分别通过L二价接头(所述L二价接头是聚烷基接头,其中n是5-20),通过L二价接头(所述L二价接头是聚乙二醇接头,其中n是5-20)或者通过L二价接头(所述L二价接头是乙酰基接头)从N-甲基基团缀合至咖啡因N1位的一个阿托品分子:



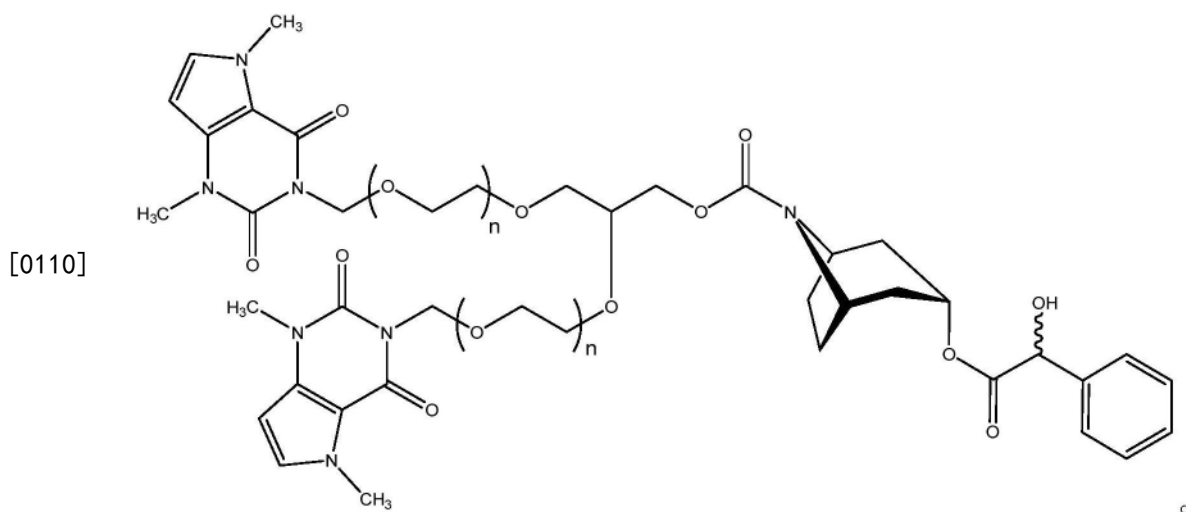
[0106] 在某些实施方式中,所述杂交分子是具有式(II)或(III)的缀合化合物,其具有通过L二价接头(所述L二价接头是聚烷基接头,其中n是5-20),通过L二价接头(所述L二价接

头是聚乙二醇接头,其中n是5-20)或者通过L二价接头(所述L二价接头是乙酰基接头)从N-甲基基团分别缀合至咖啡因的N3或N7位的一个阿托品分子。

[0107] 在某些实施方式中,所述药物组合物可以包含杂交分子,所述杂交分子包含缀合至两个咖啡因分子的一个阿托品分子,如式(IV)所表示的缀合化合物:



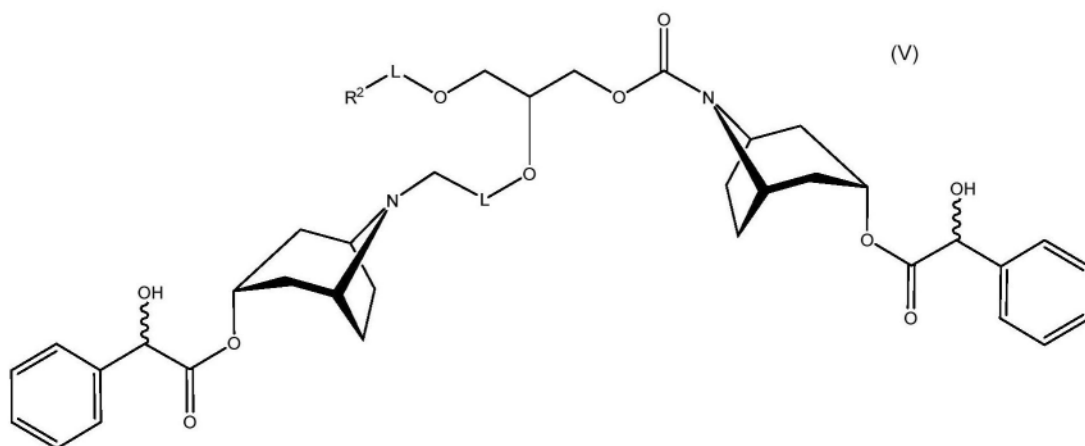
[0109] 其中通过三价接头,如1,2,3-丙烷三醇部分将阿托品的N-氨基甲酸酯衍生物缀合至两个二价接头(L),其中L可以独立地为聚乙二醇接头(其中n独立地为5-20)、聚烷基接头,例如, C_5-C_{20} 烷基接头; C_5-C_6 环烷基接头; C_5-C_6 环烯基接头;或者酯键,如乙酰基接头,例如, $-(O(CO)CH_2)-$,并且其中两个独立的二价接头中的每一个还缀合至 R^2 基团,其中 R^2 独立地为通过N-甲基基团,在N1、N3或N7位独立缀合的咖啡因部分。例如,通过说明,所述杂交分子可以是具有式(IV)的缀合化合物,其具有通过1,2,3-丙烷三醇缀合至两个独立的二价接头(L)的阿托品的N-氨基甲酸酯衍生物,所述二价接头(L)是聚乙二醇接头(其中n独立地为5-20),并且其中 R^2 独立地为通过N-甲基基团,在N1位独立缀合的咖啡因部分:



[0111] 在某些实施方式中,所述杂交分子是具有式(IV)的缀合化合物,其具有通过1,2,3-丙烷三醇缀合至两个独立的二价接头(L)的阿托品的N-氨基甲酸酯衍生物,所述二价接头(L)是聚乙二醇接头(其中n独立地为5-20),并且其中 R^2 独立地为通过N-甲基基团,在咖啡因的N3或N7位独立缀合的咖啡因部分。

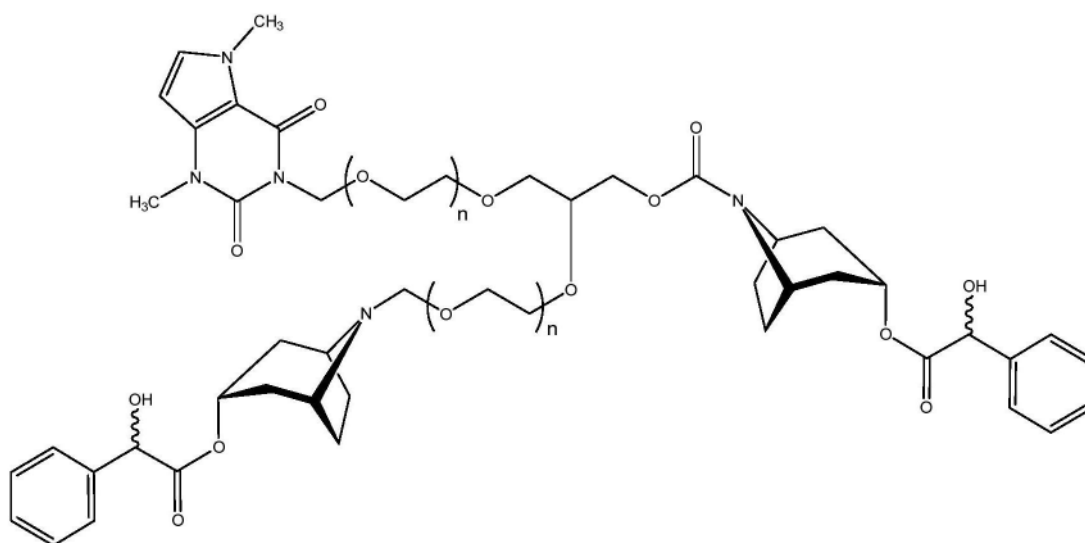
[0112] 在某些实施方式中,所述药物组合物可以包含杂交分子,所述杂交分子包含缀合至一个咖啡因分子的两个阿托品分子,如式(V)所表示的缀合化合物:

[0113]



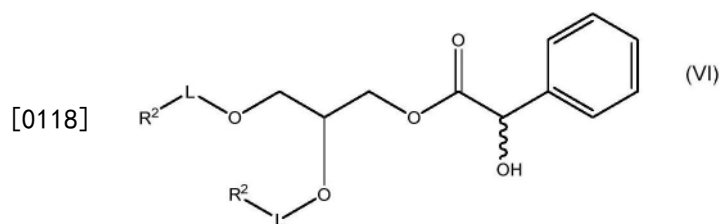
[0114] 其中通过三价接头,如1,2,3-丙烷三醇部分将阿托品的N-氨基甲酸酯衍生物缀合至两个独立的二价接头(L),其中L可以独立地为聚乙二醇接头(其中n独立地为5-20)、聚烷基接头,例如,C₅-C₂₀烷基接头;C₅-C₆环烷基接头;C₅-C₆环烯基接头;或者酯键,如乙酰基接头,例如,-(O(CO)CH₂)-,其中所述独立的二价接头之一还通过N-甲基基团缀合至阿托品部分,并且其中所述独立的二价接头之一还缀合至R²基团,其中R²是通过N-甲基基团,在N1、N3或N7位缀合的咖啡因部分。例如,通过说明,所述杂交分子可以是具有式(V)的缀合化合物,其具有通过1,2,3-丙烷三醇缀合至两个独立的二价接头(L)的阿托品的N-氨基甲酸酯衍生物,所述二价接头(L)是聚乙二醇接头(其中n独立地为5-20),其中所述独立的二价接头之一还通过N-甲基基团缀合至阿托品部分,并且其中所述独立的二价接头之一还缀合至R²基团,并且其中R²独立地为通过N-甲基基团,在N1位独立缀合的咖啡因部分:

[0115]

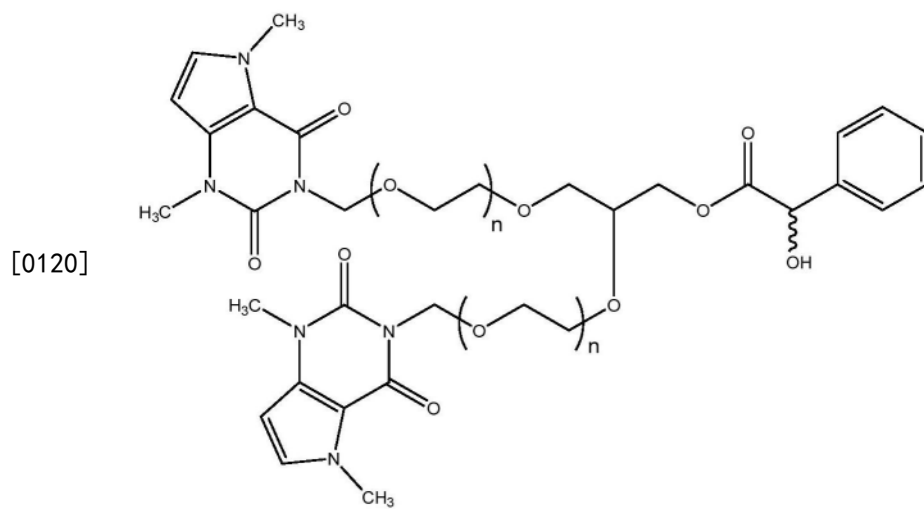


[0116] 在某些实施方式中,所述杂交分子是具有式(V)的缀合化合物,其具有通过1,2,3-丙烷三醇缀合至两个独立的二价接头(L)(所述二价接头(L)是聚乙二醇接头,其中n独立地为5-20)的阿托品的N-氨基甲酸酯衍生物,其中所述独立的二价接头之一还通过N-甲基基团缀合至阿托品部分,并且其中所述独立的二价接头之一还缀合至R²基团,并且其中R²独立地为通过N-甲基基团,在咖啡因的N3或N7位独立缀合的咖啡因部分。

[0117] 在某些实施方式中,所述药物组合物可以包含杂交分子,所述杂交分子包含与一个咖啡因分子缀合的一个托品分子,如式(VI)所表示的缀合化合物:

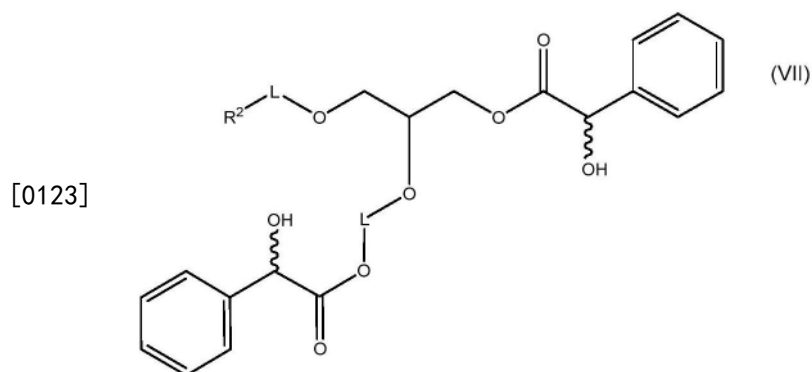


[0119] 其中通过三价接头,如1,2,3-丙烷三醇部分将托品部分缀合至两个独立的二价接头(L),其中L可以独立地为聚乙二醇接头(其中n独立地为5-20)、聚烷基接头,例如,C₅-C₂₀烷基接头;C₅-C₆环烷基接头;C₅-C₆环烯基接头;或者酯键,如乙酰基接头,例如,-(O(CO)CH₂)-,并且其中两个独立的二价接头中的每一个还缀合至R²基团,其中R²独立地为通过N-甲基基团,在N1、N3或N7位独立缀合的咖啡因部分。例如,通过说明,所述杂交分子可以是具有式(VI)的缀合化合物,其具有通过1,2,3-丙烷三醇缀合至两个独立的二价接头(L)的托品部分,所述二价接头(L)是聚乙二醇接头(其中n独立地为5-20),并且其中R²独立地为通过N-甲基基团,在N1位独立缀合的咖啡因部分:



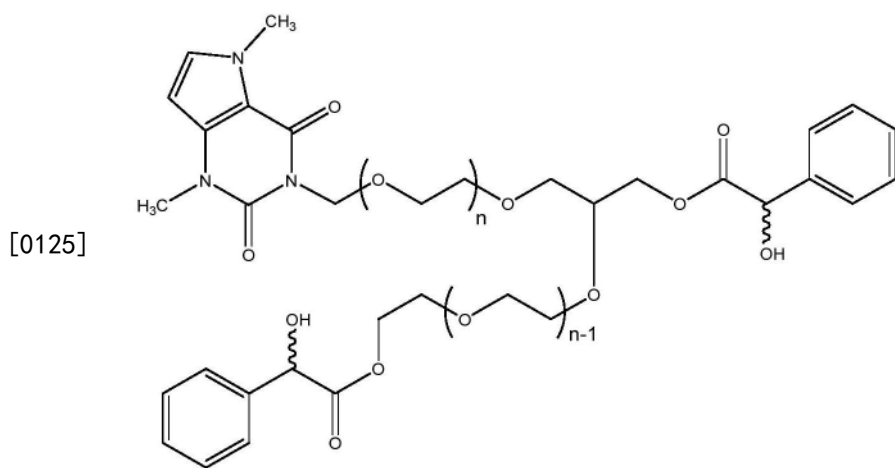
[0121] 在某些实施方式中,所述杂交分子是具有式(V)的缀合化合物,其具有通过1,2,3-丙烷三醇缀合至两个独立的二价接头(L)的托品部分,所述二价接头(L)是聚乙二醇接头(其中n独立地为5-20),并且其中R²独立地为通过N-甲基基团,在咖啡因的N3或N7位独立缀合的咖啡因部分。

[0122] 在某些实施方式中,所述药物组合物可以包含杂交分子,所述杂交分子包含缀合至一个咖啡因分子的两个托品分子,如式(VII)所表示的缀合化合物:



[0124] 其中通过三价接头,如1,2,3-丙烷三醇部分将托品部分缀合至两个独立的二价接

头(L),其中L可以独立地为聚乙二醇接头(其中n独立地为5-20)、聚烷基接头,例如, C_5-C_{20} 烷基接头; C_5-C_6 环烷基接头; C_5-C_6 环烯基接头;或者酯键,如乙酰基接头,例如, $-(O(CO)CH_2)-$,其中所述独立的二价接头之一还缀合至托品部分,并且其中所述独立的二价接头之一还缀合至 R^2 基团,其中 R^2 是通过N-甲基基团,在N1、N3或N7位缀合的咖啡因部分。例如,通过说明,所述杂交分子可以是具有式(VII)的缀合化合物,其具有通过1,2,3-丙烷三醇缀合至两个独立的二价接头(L)的托品部分,所述二价接头(L)是聚乙二醇接头(其中n独立地为5-20),其中所述独立的二价接头之一还缀合至托品部分,并且其中所述独立的二价接头之一还缀合至 R^2 基团,并且其中 R^2 独立地为通过N-甲基基团,在N1位独立缀合的咖啡因部分:



[0126] 在某些实施方式中,所述杂交分子是具有式(VII)的缀合化合物,其具有通过1,2,3-丙烷三醇缀合至两个独立的二价接头(L)的托品,所述二价接头(L)是聚乙二醇接头(其中n独立地为5-20),其中所述独立的二价接头之一还缀合至托品部分,并且其中所述独立的二价接头之一还缀合至 R^2 基团,并且其中 R^2 独立地为通过N-甲基基团,在咖啡因的N3或N7位独立缀合的咖啡因部分。

[0127] 在某些实施方式中,包含毒蕈碱拮抗剂和腺苷酸拮抗剂或由其组成的药物组合物可以处于水性组合物、眼科制剂、眼科水性制剂、滴眼剂制剂、眼喷雾制剂、包含在隐形眼镜泡罩包装内的眼部药物组合物、局部制剂、局部眼科组合物、眼凝胶制剂、眼科乳剂、眼科脂质体、纳米圆片、纳米颗粒混悬剂或眼科软膏剂的形式。

[0128] 在某些实施方式中,如本文所公开的药物组合物可以是眼科水性制剂,如处于滴眼剂的形式。例如,如本文所述的眼科水性制剂可以包装在滴眼瓶中并作为滴剂施用。在某些实施方式中,眼科水性制剂可以作为单次施用(即,单次剂量)施用,其可以包括滴入患者眼中的一滴、两滴、三滴或更多滴。在某些实施方式中,本文所述的眼科水性制剂的一个剂量是来自所述滴眼瓶的一滴水性组合物。

[0129] 在某些实施方式中,如本文所公开的药物组合物可以是眼科凝胶制剂。例如,所述眼科凝胶制剂可以包装在滴眼瓶中并作为滴剂施用。在某些实施方式中,眼科凝胶制剂可以作为单次施用(即,单次剂量)施用,其可以包括滴入患者眼中的一滴、两滴、三滴或更多滴。在某些实施方式中,本文所述的眼科凝胶的一个剂量是来自所述滴眼瓶的一滴凝胶组合物。

[0130] 在某些实施方式中,如本文所公开的药物组合物可以是眼科软膏剂制剂。例如,所述眼科软膏剂制剂可以包装在管或其它可挤压容器内,所述管或其它可挤压容器具有通过

其将递送软膏剂条的分配管口。在某些实施方式中,眼科软膏剂制剂可以作为单次施用(即,单次剂量)施用,其可以包括进入患者眼中的一条或多条。在某些实施方式中,眼科软膏剂的一个剂量是通过分散管管口分配的一条软膏剂组合物。

[0131] 在某些实施方式中,包含毒蕈碱拮抗剂和腺苷酸拮抗剂或由其组成的药物组合物还可以包含一种或多种其它眼科可用的赋形剂和添加剂,其包括(例如)载体、稳定剂、渗透压调节剂、防腐剂、缓冲剂或张度调节剂、增稠剂及其它赋形剂。

[0132] 在某些实施方式中使用的载体通常适合于局部施用并且可以包含水、水和水可溶解的溶剂,如C至C₇-链烷醇的混合物、包含按重量计0.1至5%的羟乙基纤维素的植物或矿物油、油酸乙酯、羧甲基纤维素及用于眼科使用的其它水溶性聚合物,如羧基甲基纤维素、羟甲基纤维素、羟乙基纤维素、丙烯酸乙酯、聚丙烯酰胺、天然产物,如果胶、海藻酸盐、淀粉衍生物以及其它合成制品,如聚乙烯醇、聚乙烯吡咯烷酮、聚乙烯甲醚、聚环氧乙烷、交联聚丙烯酸、如中性卡巴浦尔(Carbopol),或者那些聚合物的混合物;天然-存在的磷脂,例如,卵磷脂或者环氧乙烷与脂肪酸的缩合产物,例如,聚乙二醇硬脂酸酯(polyoxyethylene stearate),或者环氧乙烷与长链脂肪醇的缩合产物,例如,十七乙基氧化十六烷醇(heptadecaethyleneoxycetanol),或者环氧乙烷与来源于脂肪酸和己糖醇的偏酯的缩合产物,聚氧乙烯山梨糖醇单油酸酯(polyoxyethylene sorbitol monooleate)。例如,在某些实施方式中,包含毒蕈碱拮抗剂和腺苷酸拮抗剂或由其组成的药物组合物还可以作为其它眼科可用的试剂包含渗透压调节剂,如氯化钠。在某些实施方式中,与本文所公开的药物组合物一起包含的其它眼科可用的试剂可以是防腐剂,如苯扎氯铵(benzalkoniumchloride)、西曲铵(cetrimonium)、高硼酸钠(sodium perborate)、稳定的氧氯复合物(stabilized oxychloro complex)、索非亚(SofZia)、聚季铵盐-1(polyquaternium-1)、氯代丁醇(chlorobutanol)、乙二胺四乙酸二钠(edetate disodium)、聚六亚甲基双胍(polyhexamethylene biguanide)或其组合。在某些实施方式中,与本文所公开的药物组合物一起包含的其它眼科可用的试剂可以是缓冲剂,如硼酸盐、硼酸盐-多元醇复合物、磷酸盐缓冲剂、柠檬酸盐缓冲剂、乙酸盐缓冲剂、碳酸盐缓冲剂、有机缓冲剂、氨基酸缓冲剂或其组合。在某些实施方式中,与本文所公开的药物组合物一起包含的其它眼科可用的试剂可以是张度调节剂,如氯化钠、硝酸钠、硫酸钠、硫酸氢钠、氯化钾、氯化钙、氯化镁、氯化锌、乙酸钾、乙酸钠、碳酸氢钠、碳酸钠、硫代硫酸钠、硫酸镁、磷酸氢二钠、磷酸二氢钠、磷酸二氢钾、葡萄糖、甘露糖醇、山梨糖醇、葡萄糖、蔗糖、脲、丙二醇、甘油或其组合。

[0133] 在某些实施方式中,包含毒蕈碱拮抗剂和腺苷酸拮抗剂或由其组成的药物组合物可以为缓释制剂,如包含在眼科装置内的缓释制剂,或者结膜下储库的形式。例如,在某些实施方式中,包含毒蕈碱拮抗剂和腺苷酸拮抗剂或由其组成的药物组合物是包含在眼科装置内的缓释制剂,其中所述眼科装置可以是隐形眼镜、眼插入物、角膜覆盖物、角膜镶嵌物、纳米圆片、脂质体、纳米颗粒、泪点塞或具有微流体储库的水凝胶基质。当包含在眼科装置中时,以缓释方式从所述眼科装置中递送本文所公开的药物组合物的缓释制剂。在某些实施方式中,包含毒蕈碱拮抗剂和腺苷酸拮抗剂或由其组成的药物组合物,如眼科组合物可以基本均一(例如,至少50%均一,如80-95%均一)地分布在整个眼科装置中。

[0134] 在某些实施方式中,包含毒蕈碱拮抗剂和腺苷酸拮抗剂或由其组成的药物组合物

可以配制为眼科组合物,例如,配制为用于治疗眼科病症或病况,如用于治疗前近视、近视或近视发展的眼科组合物。在某些实施方式中,包含毒蕈碱拮抗剂和腺苷酸拮抗剂或由其组成的药物组合物可以配制为用于治疗高度近视(大于-5.00屈光度(D)(即更负且更远离0.00屈光度),如大于-6.00屈光度的近视)的眼科组合物。在某些实施方式中,包含毒蕈碱拮抗剂和腺苷酸拮抗剂或由其组成的药物组合物可以配制为用于治疗中度近视(约-3.00屈光度至约-5.00屈光度之间的范围内的近视)的眼科组合物。在某些实施方式中,包含毒蕈碱拮抗剂和腺苷酸拮抗剂或由其组成的药物组合物可以配制为用于治疗低度近视(-3.00屈光度或以下,即更接近0.00屈光度的近视)的眼科组合物。在某些实施方式中,包含毒蕈碱拮抗剂和腺苷酸拮抗剂或由其组成的药物组合物可以配制为用于诊断为前近视(或者具有出现近视的风险)的患者的治疗的眼科组合物。

[0135] 本发明申请还提供了治疗对其有需要的患者中的近视的方法,其包括施用含有毒蕈碱拮抗剂和腺苷酸拮抗剂的药物组合物(如本文所公开的)。在某些实施方式中,本文所公开的治疗方法预防、控制、减缓、降低、延迟和/或减轻了受治疗患者的近视发展,如预防或控制了受治疗患者的近视发展。例如,在某些实施方式中,本文所公开的治疗方法将受治疗患者中的近视发展相对于未治疗控制、减缓、降低、延迟和/或减轻至以下范围:约5-95%之间,约5-90%之间,约5-80%之间,约5-70%之间,约5-60%之间,约5-50%之间,约5-40%之间,约5-30%之间,约5-20%之间,约10-100%之间,约20-90%之间,约25-90%之间,约30-90%之间,约40-90%之间,约50-90%之间或约75-90%之间。在某些实施方式中,本文所公开的治疗方法预防或逆转了受治疗患者中的近视发展。患有近视的患者可以为具有发展为近视的风险(例如,是前近视)或者患有高度近视、中度近视或低度近视。在某些实施方式中,如本文所公开的,治疗对其有需要的患者中的近视的方法,所述患者的年龄为约4-18岁,或者年龄为约16-26岁。

[0136] 在某些实施方式中,如本文所公开的,治疗对其有需要的患者中的近视的方法可以提高受治疗患者眼的脉络膜厚度,例如,将受治疗患者眼的脉络膜厚度相对于未治疗提高约5-100%,如将受治疗患者眼的脉络膜厚度相对于未治疗提高以下范围:约5-95%之间,约5-90%之间,约5-80%之间,约5-70%之间,约5-60%之间,约5-50%之间,约5-40%之间,约5-30%之间,约5-20%之间,约10-100%之间,约20-90%之间,约25-90%之间,约30-90%之间,约40-90%之间,约50-90%之间或约75-90%之间。

[0137] 在某些实施方式中,如本文所公开的,治疗对其有需要的患者中的近视的方法可以控制、减缓、降低、延迟和/或减轻受治疗患者眼的轴向(或纵向)生长,例如,将受治疗患者眼的轴向(或纵向)生长相对于未治疗控制、减缓、降低、延迟和/或减轻约5-100%,如将受治疗患者眼的轴向(或纵向)生长相对于未治疗控制、减缓、降低、延迟和/或减轻以下范围:约5-95%之间,约5-90%之间,约5-80%之间,约5-70%之间,约5-60%之间,约5-50%之间,约5-40%之间,约5-30%之间,约5-20%之间,约10-100%之间,约20-90%之间,约25-90%之间,约30-90%之间,约40-90%之间,约50-90%之间或约75-90%之间。

[0138] 在某些实施方式中,如本文所公开的,治疗对其有需要的患者中的近视的方法可以包括施用包含毒蕈碱拮抗剂的药物组合物和施用包含腺苷酸拮抗剂的药物组合物。例如,所述治疗方法可以包括毒蕈碱拮抗剂和腺苷酸拮抗剂作为单独的药物组合物(或试剂)而不是在单一混合的药物组合物中的共施用。在某些实施方式中,治疗对其有需要的患者

中的近视的方法可以包括包含毒蕈碱拮抗剂的药物组合物与包含腺苷酸拮抗剂的药物组合物的同时共施用,或者顺序共施用(施用毒蕈碱拮抗剂,然后施用腺苷酸拮抗剂,或者施用腺苷酸拮抗剂,然后施用毒蕈碱拮抗剂)。在某些实施方式中,治疗对其有需要的患者中的近视的方法可以包括施用包含与腺苷酸拮抗剂缀合的毒蕈碱拮抗剂的杂交分子。在某些实施方式中,治疗对其有需要的患者中的近视的方法可以包括施用杂交分子,所述杂交分子包含与一个或多个腺苷酸拮抗剂分子缀合的一个或多个毒蕈碱拮抗剂分子。

[0139] 在某些实施方式中,如本文所公开的,治疗对其有需要的患者中的近视的方法可以包括将所述患者治疗约1个月至10年之间的一段时间,例如,至少6个月、至少1年、至少2年、至少3年、至少5年、至少7年或者至少9年的一段时间。

[0140] 在某些实施方式中,如本文所公开的,治疗对其有需要的患者中的近视的方法可以相对于阿托品单一疗法导致不太严重的不良副作用。例如,如本文所公开的,使用包含毒蕈碱拮抗剂和腺苷酸拮抗剂的药物组合物治疗近视的方法可以相对于阿托品单一疗法导致受治疗患者具有较小的瞳孔尺寸增加。在某些实施方式中,如本文所公开的,使用包含毒蕈碱拮抗剂和腺苷酸拮抗剂的药物组合物治疗近视的方法可以相对于阿托品单一疗法导致受治疗患者具有较小的调节幅度减少。

[0141] 在某些实施方式中,如本文所公开的,治疗对其有需要的患者中近视的方法,所述药物组合物可以直接眼科地施用至患者的眼,或者可以局部施用于患者。例如,在某些实施方式中,根据如本文所公开的治疗近视的方法,可以将所述药物组合物以滴眼剂制剂、眼喷雾制剂、眼凝胶制剂、眼科乳剂、眼科脂质体、纳米圆片、纳米颗粒混悬剂或眼科软膏剂的形式施用于眼。例如,在某些实施方式中,根据如本文所公开的治疗近视的方法,可以通过眼科装置将所述药物组合物眼科地施用于患者的眼,其中所述眼科装置可以是隐形眼镜、眼插入物、角膜覆盖物、角膜镶嵌物、纳米圆片、脂质体、纳米颗粒、泪点塞或具有微流体储库的水凝胶基质。在某些实施方式中,可以从所述眼科装置以缓释方式施用所述药物组合物。

[0142] 在某些实施方式中,如本文所公开的,治疗对其有需要的患者中的近视的方法,所述药物组合物可以每天施用1、2、3、4或5次,例如,每天1-3次,如每天1次。

实施例

[0143] 在灵长类动物的眼(动物656和动物659,分别对应于实施例1和2)中使用以下滴眼剂制剂以显示脉络膜厚度的变化:0.1wt.%阿托品单一疗法(0.3wt.%羟基-丙基甲基纤维素(“HPMC”)的无菌水溶液中的0.1wt.%的阿托品)、1.4wt.%咖啡因单一疗法(0.3wt.%HPMC的无菌水溶液中的1.4wt.%的枸橼酸咖啡因)和0.1wt.%阿托品/1.4wt.%咖啡因组合疗法(0.3wt.%HPMC无菌水溶液中的0.1wt.%的阿托品和1.4wt.%的枸橼酸咖啡因溶液)。

[0144] 对于脉络膜厚度变化的测量,已注意到已使用脉络膜厚度增加作为影响眼生长变化的有效性程度的指示,从而表明了与评价近视治疗中的有效性的可能的相关性。

[0145] 实施例1:

[0146] 如图1所列,在本实验中,在基线1(B1),通过眼部光学相干断层扫描(OCT)在双眼中测量了灵长类动物656的基线脉络膜厚度并在2周后(B2)重复。在第1天(第二基线测量之后5天)开始,仅对右眼每天滴注一次一滴0.1wt.%阿托品单一疗法,滴注2天。在第3天,然

后通过OCT对双眼进行脉络膜厚度测量,并且仅对右眼滴注另外一滴0.1wt.%阿托品单一疗法,并再次测量双眼中的脉络膜厚度。在2周洗脱期之后(即在第18天开始),每天仅对左眼滴注一次一滴1.4wt.%咖啡因单一疗法,滴注2天。在第20天,使用OCT测量双眼的脉络膜厚度,仅对左眼滴注另外一滴1.4wt.%咖啡因单一疗法,然后在20分钟后再次测量双眼中的脉络膜厚度。在此之后是2周的第二洗脱期,并且在第35天开始,每天仅对右眼滴注一次0.1wt.%阿托品/1.4wt.%咖啡因组合疗法,滴注2天。在第37天,通过OCT测量双眼的脉络膜厚度,仅对右眼滴注另外一滴0.1wt.%阿托品/1.4wt.%咖啡因组合疗法,然后在20分钟后再次测量双眼中的脉络膜厚度。在第37天的最终测量之后,对于恢复期,在2周内不再进行滴注,此后,在第57天再次测量双眼的脉络膜厚度。还在表1中详细说明了图1所示程序中所列的事件顺序。

[0147] 表1

[0148]

天	左眼	右眼
基线 1 (B1)	OCT 测量	OCT 测量
基线 2 (B2)	OCT 测量	OCT 测量
1	无药物	0.1wt.%阿托品单一疗法
2	无药物	0.1wt.%阿托品单一疗法
3	OCT 测量, 然后无药物; 20min 后, OCT 测量	OCT 测量, 然后 0.1wt.%阿托品单一疗法; 20min 后, OCT 测量
4-17 (无药物)	无药物	无药物
18	1.4wt.%咖啡因单一疗法	无药物
19	1.4wt.%咖啡因单一疗法	无药物
20	OCT 测量, 然后 1.4wt.%咖啡因单一疗法; 20min 后, OCT 测量	OCT 测量, 然后无药物; 20min 后, OCT 测量
21-34 (无药物)	无药物	无药物
35	无药物	0.1wt.%阿托品/1.4wt.%咖啡因组合疗法
36	无药物	0.1wt.%阿托品/1.4wt.%咖啡因组合疗法
37	OCT 测量, 然后无药物; 20min 后, OCT 测量	OCT 测量, 然后 0.1wt.%阿托品/1.4wt.%咖啡因组合疗法; 20min 后, OCT 测量
38-56 (恢复期)	无药物	无药物
57	OCT 测量	OCT 测量

[0149] 图2显示了本实验期间测量的脉络膜厚度结果;其中OS是指左眼(用空心圆表示)并且OD是指右眼(用实心圆表示)。在基线1和2处对双眼的脉络膜厚度测量大致在约174μm至约180μm的范围内,并且右眼和左眼之间类似。每天仅对右眼使用一次0.1wt.%阿托品单一疗法,使用2天导致脉络膜厚度增加(增至约195至198μm),并且类似地,每天仅对左眼使用一次1.4wt.%咖啡因单一疗法,使用2天导致脉络膜厚度增加。0.1wt.%阿托品单一疗法或1.4wt.%咖啡因单一疗法的停用导致脉络膜厚度减小。每天仅对右眼使用一次一滴0.1wt.%阿托品/1.4wt.%咖啡因组合疗法,使用2天也提高了脉络膜厚度。滴注一滴0.1wt.%阿托品/1.4wt.%咖啡因组合疗法之后20分钟所观察到的脉络膜厚度增加大于滴注一滴0.1wt.%阿托品单一疗法或者1.4wt.%咖啡因单一疗法之后20分钟所观察到的脉络膜厚度增加,并且显著地,还大于滴注一滴与1.4wt.%咖啡因单一疗法组合的0.1wt.%阿托品单一疗法之后20分钟所观察到的脉络膜厚度的加和增加。表2也提供了图2中所示的在本实验期间所测量的脉络膜厚度结果。

[0150] 表2

天	大致的脉络膜厚度 (μm)	
	左眼	右眼
基线 1(B1)	174	178
基线 2(B2)	179	180
3	175, 176	195, 198
20	196, 200	182, 182
37	174, 183	192, 211
57	161	162

[0152] 该数据表明相对于通过单一疗法实现的脉络膜厚度增加,施用与腺苷酸拮抗剂,如咖啡因组合的毒蕈碱拮抗剂,如阿托品的组合提供了增加脉络膜厚度的协同作用,如通过OCT所确定的。尽管使用0.1wt.%浓度的阿托品产生了副作用(在本文中未显示数据),但是该数据表明腺苷酸拮抗剂,如咖啡因的添加不会降低毒蕈碱拮抗剂,如阿托品的活性并且所述腺苷酸拮抗剂的添加可以改善毒蕈碱拮抗剂的效力。此外,该数据还表明将腺苷酸拮抗剂与毒蕈碱拮抗剂组合可以提供减轻与毒蕈碱拮抗剂单一疗法有关的不良副作用的途径,从而使得可以最大程度减小或降低不良副作用,同时提高或维持(例如)通过与腺苷酸拮抗剂,如咖啡因组合使用低剂量毒蕈碱拮抗剂,如阿托品治疗近视的有效性。

[0153] 实施例2:

[0154] 如图3所列,在本实验中,在基线1 (B1),通过OCT在双眼中测量了灵长类动物659的基线脉络膜厚度并在2周后 (B2) 重复。在第1天(第二基线测量之后5天)开始,仅对右眼每天滴注一次一滴1.4wt.%咖啡因单一疗法,滴注2天。在第3天,然后通过OCT对双眼进行脉络膜厚度测量,并且仅对右眼滴注另外一滴1.4wt.%咖啡因单一疗法,并再次测量双眼中的脉络膜厚度。在2周洗脱期之后(即在第18天开始),每天仅对左眼滴注一次一滴0.1wt.%阿托品单一疗法,滴注2天。在第20天,使用OCT测量双眼的脉络膜厚度,仅对左眼滴注另外一滴0.1wt.%阿托品单一疗法,然后在20分钟后再次测量双眼中的脉络膜厚度。在此之后是2

周的第二洗脱期,并且在第35天开始,每天仅对右眼滴注一次0.1wt.%阿托品/1.4wt.%咖啡因组合疗法,滴注2天。在第37天,通过OCT测量双眼的脉络膜厚度,仅对右眼滴注另外一滴0.1wt.%阿托品/1.4wt.%咖啡因组合疗法,然后在20分钟后再次测量双眼中的脉络膜厚度。在第37天的最终测量之后,对于恢复期,在2周内不再进行滴注,此后,在第57天再次测量双眼的脉络膜厚度。还在表3中详细说明了图3所示程序中所列的事件顺序。

[0155] 表3

天	左眼	右眼
基线 1 (B1)	OCT 测量	OCT 测量
基线 2 (B2)	OCT 测量	OCT 测量
1	无药物	1.4wt.%咖啡因单一疗法
2	无药物	1.4wt.%咖啡因单一疗法
3	OCT 测量, 然后无药物; 20min 后, OCT 测量	OCT 测量, 然后 1.4wt.%咖啡因单一疗法; 20min 后, OCT 测量
4-17 (无药物)	无药物	无药物
18	0.1wt.%阿托品单一疗法	无药物
19	0.1wt.%阿托品单一疗法	无药物
20	OCT 测量, 然后 0.1wt.%阿托品单一疗法; 20min 后, OCT 测量	OCT 测量, 然后无药物; 20min 后, OCT 测量
21-34 (无药物)	无药物	无药物
35	无药物	0.1wt.%阿托品/1.4wt.%咖啡因组合疗法
36	无药物	0.1wt.%阿托品/1.4wt.%咖啡因组合疗法
37	OCT 测量, 然后无药物; 20min 后, OCT 测量	OCT 测量, 然后 0.1wt.%阿托品/1.4wt.%咖啡因组合疗法; 20min 后, OCT 测量
38-56 (恢复期)	无药物	无药物
57	OCT 测量	OCT 测量

[0157] 图4显示了本实验期间测量的脉络膜厚度结果;其中OS是指左眼(用空心圆表示)并且OD是指右眼(用实心圆表示)。在基线1和2处对双眼的脉络膜厚度测量大致在约175 μ m至约180 μ m的范围内,并且右眼和左眼之间类似。每天仅对右眼使用一次0.1wt.%阿托品单一疗法,使用2天导致脉络膜厚度增加(增至约195至200 μ m),并且类似地,每天仅对左眼使

用一次1.4wt.%咖啡因单一疗法,使用2天导致脉络膜厚度增加。0.1wt.%阿托品单一疗法或1.4wt.%咖啡因单一疗法的停用导致脉络膜厚度减小。每天仅对右眼使用一次一滴0.1wt.%阿托品/1.4wt.%咖啡因组合疗法,使用2天也提高了脉络膜厚度。滴注一滴0.1wt.%阿托品/1.4wt.%咖啡因组合疗法之后20分钟所观察到的脉络膜厚度增加大于滴注一滴0.1wt.%阿托品单一疗法或者1.4wt.%咖啡因单一疗法之后20分钟所观察到的脉络膜厚度增加,并且显著地,还大于滴注一滴与1.4wt.%咖啡因单一疗法组合的0.1wt.%阿托品单一疗法之后20分钟所观察到的脉络膜厚度的加和增加。表4也提供了图4中所示的在本实验期间所测量的脉络膜厚度结果。

[0158] 表4

[0159]

天	大致的脉络膜厚度 (μm)	
	左眼	右眼
基线 1(B1)	164	165
基线 2(B2)	170	167
3	168, 176	187, 190
20	194, 200	174, 192
37	182, 190	195, 207
57	189	181

[0160] 该数据表明相对于通过单一疗法实现的脉络膜厚度增加,施用与腺苷酸拮抗剂,如咖啡因组合的毒蕈碱拮抗剂,如阿托品的组合提供了增加脉络膜厚度的协同作用,如通过OCT所确定的。尽管使用0.1wt.%浓度的阿托品产生了副作用(在本文中未显示数据),但是该数据表明腺苷酸拮抗剂,如咖啡因的添加不会降低毒蕈碱拮抗剂,如阿托品的活性并且腺苷酸拮抗剂的添加可以改善毒蕈碱拮抗剂的效力。此外,该数据还表明将腺苷酸拮抗剂与毒蕈碱拮抗剂组合可以提供减轻与毒蕈碱拮抗剂单一疗法有关的不良副作用的途径,从而使得可以最大程度减小或降低不良副作用,同时提高或维持(例如)通过与腺苷酸拮抗剂,如咖啡因组合使用低剂量毒蕈碱拮抗剂,如阿托品治疗近视的有效性。

[0161] 实施例3

[0162] 图5A-5B提供了灵长类动物736在第26天开始,右眼中的-3.00D镜片(图5A和5B中的实心圆)和左眼中的平光镜片(图5A和5B中的空心圆)的详细信息。然后,每天给予述灵长类动物的双眼眼部单滴0.02wt.%阿托品组合物,直至第94天。右眼和左眼中的基线等效球镜(S.E.)屈光不正和轴长分别为+3.50D,8.94mm和+4.00D,8.96mm。先前实验的证据表明通过使用-3.00D镜片,眼睛变为近视。如图5A所示,双眼远视持续增加,并且右眼未出现近视。在第94天,右眼和左眼中的等效球镜屈光不正分别为+5.19D和+5.00D(图5A),并且右眼和左眼中的玻璃体腔深度分别为9.24mm和9.49mm(图5B)。表5提供了图5A-5B中所示的右眼和左眼的屈光不正和玻璃体腔深度数据,以及右眼和左眼的角膜曲度、轴长、透镜厚度和前房深度数据(OD=右眼,OS=左眼,OU=双眼,IOD=眼内差异)。表5和图5A-5B中所示数据表明阿托品的使用预防了镜片引起的近视。

[0163] 图5C-5D提供了灵长类动物738自分娩的第23天,在右眼配备有-3.00D镜片(图5C

和5D中的实心圆)并在左眼配备有平光镜片(图5C和5D中的实心圆)的详细信息。然后,通过每天一次眼部单滴的组合的组合物(0.02wt. %阿托品与1.4wt. %咖啡因),对双眼进行剂量施用直至第88天。如图5C所示,眼睛的屈光不正在整个治疗期间保持相对稳定(右眼和左眼的基线等效球镜(S.E.)屈光不正分别为+2.38D和+1.75D;第88天时,等效球镜屈光不正分别为+2.75D和+3.31D)。第88天时的玻璃体腔深度分别为9.49mm和9.51mm(右眼和左眼中的基线玻璃体腔深度分别为8.75mm和8.71mm,如图5D所示)。表6提供了图5C-5D中所示的右眼和左眼的屈光不正和玻璃体腔深度数据以及右眼和左眼的角膜曲度、轴长、透镜厚度和前房深度数据(OD=右眼,OS=左眼,OU=双眼,IOD=眼内差异)。相对于表5和图5A-5B中所示的数据,表6和图5C-5D中所示的该短期评价的数据表明当与咖啡因组合时,阿托品,例如低浓度阿托品,如浓度小于0.05wt. %的阿托品在预防镜片诱导的近视中的效力得到保持。

[0164]

表 5

年 龄 (天)	屈光不正 (S.E.) (D)			角膜曲度 (S.E.) (mm)			轴长 (mm)			玻璃体腔深度 (mm)			透镜厚度 (mm)			前房深度 (mm)		
	OD	OS	IOD	OD	OS	IOD	OD	OS	IOD	OD	OS	IOD	OD	OS	IOD	OD	OS	IOD
26	3.50	4.00	-0.50	58.0 8	58.4 6	-0.37	15.4 0	15.4 3	-0.03	8.94	8.96	-0.02	3.82	3.76	0.06	2.64	2.71	-0.07
42	4.38	4.19	0.19	57.6 0	57.2 7	0.33	15.5 9	15.6 4	-0.05	9.07	9.20	-0.13	3.69	3.82	-0.13	2.83	2.73	0.10
56	4.88	4.81	0.06	56.2 3	57.0 0	-0.78	15.6 7	15.7 8	-0.11	9.08	9.20	-0.12	3.81	3.73	0.08	2.79	2.84	-0.05
74	5.19	4.88	0.31	55.3 1	56.2 1	-0.89	15.8 5	16.1 7	-0.32	9.24	9.49	-0.25	3.78	3.79	-0.01	2.83	2.89	-0.06
94	5.19	5.00	0.19	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

表注: OD: -3D, OS: 平光镜片; OU: 0.02wt.%阿托品 (每天一次)。

表 6

年 龄 (天)	屈光不正 (S.E.) (D)			角膜曲度 (S.E.) (mm)			轴长 (mm)			玻璃体腔深度 (mm)			透镜厚度 (mm)			前房深度 (mm)		
	OD	OS	IOD	OD	OS	IOD	OD	OS	IOD	OD	OS	IOD	OD	OS	IOD	OD	OS	IOD
26	2.38	1.75	0.63	60.2 5	60.1 7	0.07	14.9 0	14.9 2	-0.02	8.75	8.71	0.04	3.70	3.73	-0.03	2.45	2.48	-0.03
42	3.25	3.13	0.13	59.8 3	60.1 0	-0.27	15.2 1	15.1 3	0.08	8.88	8.83	0.05	3.73	3.75	-0.02	2.61	2.55	0.06
56	2.69	2.63	0.06	58.4 6	58.0 6	0.39	15.5 6	15.4 5	0.11	9.16	9.07	0.09	3.71	3.73	-0.02	2.68	2.66	0.02
74	2.38	3.13	-0.75	58.0 8	56.8 7	1.20	15.8 2	15.8 3	-0.01	9.31	9.31	0.00	3.80	3.72	0.08	2.71	2.79	-0.08
94	2.75	3.31	-0.56	--	--	--	--	--	--	9.49	9.51	-0.02	--	--	--	--	--	--

表注: OD: -3D, OS: 平光镜片; OU: 0.02wt.%阿托品与 1.4wt.%咖啡因 (每天一次)。

- [0165] 实施例4
- [0166] 在 一 项 包 括 20 位 人 类 参 与 者 的 双 盲 、 交 叉 临 床 安 全 评 估 研 究 中 ， 评 价 了 眼 对 短 期

使用包含0.02%阿托品与1.4%咖啡因的单一滴眼组合物的反应。将0.3%羟基-丙基甲基纤维素用作对照。在基线访视后,分配参与者使用每天一次、共5天的测试滴眼剂,或者每天一次、共5天的对照滴眼剂,然后进行随访。在访视结束时,停止使用滴眼剂,并且随后是2晚的洗脱期,在此期间不使用滴眼剂。在洗脱期后,每天使用一次剩下的滴眼剂,再用5天。表7中所示的本研究的结果表明所有滴眼剂在整个研究期间不会引起一种或多种副作用,如任何充血(球结膜充血或睑结膜充血)、角膜染色或眼内压升高。

[0167] 表7

访问	组合物	眼 编 号 No.	平均 值	S.D	Min	Max
球结膜充血 (等级 0-4) *						
基线	1.4% 咖啡因 +0.02% 阿托品	40	1.96	0.31	1.50	2.50
	0.3% HPMC	38	2.08	0.38	1.50	3.00
随访	1.4% 咖啡因 +0.02% 阿托品	38	2.03	0.38	1.50	2.50
	0.3% HPMC	38	2.01	0.36	1.50	2.50
睑结膜充血 (等级 0-4) *						
滴注前访视	1.4% 咖啡因 +0.02% 阿托品	40	1.73	0.37	1.00	2.50
	0.3% HPMC	38	1.79	0.44	1.00	3.00
评价访视	1.4% 咖啡因 +0.02% 阿托品	38	1.74	0.30	1.50	2.50
	0.3% HPMC	38	1.64	0.35	1.00	2.50
整体角膜染色程度 (等级 0-4) *						
滴注前访视	1.4% 咖啡因 +0.02% 阿托品	40	0.30	0.42	0.00	1.50
	0.3% HPMC	38	0.25	0.53	0.00	2.00
评价访视	1.4% 咖啡因 +0.02% 阿托品	38	0.18	0.44	0.00	2.00
	0.3% HPMC	38	0.30	0.54	0.00	2.00
眼内压 (mm Hg)						
滴注前访视	1.4% 咖啡因 +0.02% 阿托品	34	12.9	2.8	8.0	18.5
	0.3% HPMC	32	12.6	2.3	8.5	18.0
评价访视	1.4% 咖啡因 +0.02% 阿托品	34	12.8	2.7	8.5	18.0
	0.3% HPMC	32	12.8	2.4	8.0	18.0

[0169] 表注:等级0-4,其中0-无,1-痕量,2-轻微,3-中度和4-重度。

[0170] 从表7可以看出,球结膜和睑结膜充血在基线时轻微并且在基线访视后约5天进行的评价访视时未加重。将0.5级的充血加重认为是相关的,并且通过使用所述组合(1.4%咖啡因与0.02%阿托品)滴眼剂未观察到这种变化。角膜染色是最少的并且未显示出随着滴眼剂的使用而增加。在基线和评价访视时,眼内压在正常限度内。本研究至少表明了本文所公开的药物组合物,如滴眼剂组合物在人类参与者中的安全性(与毒蕈碱拮抗剂单一疗法,如阿托品单一疗法有关的不良副作用的缓和、减少和/或避免)。

[0171] 示例性实施方式

[0172] 在一个实施方式中,药物组合物包含毒蕈碱型受体拮抗剂和腺苷酸受体拮抗剂。

[0173] 在一个实施方式中,药物组合物包含低浓度的非选择性毒蕈碱受体拮抗剂和腺苷酸受体拮抗剂。

[0174] 在一个实施方式中,药物组合物包含浓度小于0.05wt.%的非选择性毒蕈碱受体拮抗剂和腺苷酸受体拮抗剂。

[0175] 在一个实施方式中,药物组合物包含:i)浓度小于0.05wt.%的非选择性毒蕈碱受体拮抗剂;和ii)浓度在约1至5wt.%之间的非选择性腺苷酸受体拮抗剂;其中当应用于受试者眼时,所述药物组合物不会将眼的明视瞳孔大小增加超过2mm。

[0176] 在一个实施方式中,眼科装置含有包含毒蕈碱型受体拮抗剂和腺苷酸受体拮抗剂的药物组合物,其中所述眼科装置以缓释方式递送所述药物组合物。

[0177] 在一个实施方式中,治疗受试者中近视的方法包括施用包含毒蕈碱型受体拮抗剂和腺苷酸受体拮抗剂的药物组合物。

[0178] 在一个实施方式中,治疗受试者中近视的方法包括施用包含毒蕈碱型受体拮抗剂的药物组合物和施用包含腺苷酸受体拮抗剂的药物组合物。

[0179] 在一个实施方式中,治疗受试者中近视的方法包括施用含有包含毒蕈碱型受体拮抗剂和腺苷酸受体拮抗剂的药物组合物的眼科装置。

[0180] 在某些实施方式中,以下其它实施方式中的一个或一个以上(包括例如全部)可以包括其它实施方式中的每一个或其部分。

[0181] 在其它实施方式中,根据以上实施方式中的任一个和本文中其它实施方式中的任何一个或多个所述的药物组合物、眼科装置或治疗方法,其中所述受试者是人患者。

[0182] 在其它实施方式中,根据以上实施方式中的任一个和本文中其它实施方式中的任何一个或多个所述的药物组合物、眼科装置或治疗方法,其中所述受试者是对其有需要的患者。

[0183] 在其它实施方式中,根据以上实施方式中的任一个和本文中其它实施方式中的任何一个或多个所述的药物组合物、眼科装置或治疗方法,其中所述毒蕈碱受体拮抗剂是非选择性毒蕈碱乙酰胆碱能拮抗剂。

[0184] 在其它实施方式中,根据以上实施方式中的任一个和本文中其它实施方式中的任何一个或多个所述的药物组合物、眼科装置或治疗方法,其中所述毒蕈碱受体拮抗剂是M1选择性拮抗剂。

[0185] 在其它实施方式中,根据以上实施方式中的任一个和本文中其它实施方式中的任何一个或多个所述的药物组合物、眼科装置或治疗方法,其中所述毒蕈碱受体拮抗剂是阿托品、硫酸阿托品、降阿托品、阿托品-N-氧化物、托品、托品酸、甲硝阿托品、苯海拉明、茶苯

海明、双环胺、黄酮哌酯、奥昔布宁、噻托铵盐、东莨菪碱、天仙子碱(L-东莨菪碱)、羟嗪、异丙托铵盐、托吡卡胺、环喷托酯、哌仑西平、后马托品、索非那新、达非那新、苯扎托品、美贝维林、丙环定、阿地溴铵、三己芬迪/苯海索、托特罗定或其药学上可接受的盐。

[0186] 在其它实施方式中,根据以上实施方式中的任一个和本文中其它实施方式中的任何一个或多个所述的药物组合物、眼科装置或治疗方法,其中所述毒蕈碱受体拮抗剂是阿托品或其药学上可接受的盐。

[0187] 在其它实施方式中,根据以上实施方式中的任一个和本文中其它实施方式中的任何一个或多个所述的药物组合物、眼科装置或治疗方法,其中所述毒蕈碱受体拮抗剂是托品或其药学上可接受的盐。

[0188] 在其它实施方式中,根据以上实施方式中的任一个和本文中其它实施方式中的任何一个或多个所述的药物组合物、眼科装置或治疗方法,其中所述毒蕈碱受体拮抗剂是托品酸。

[0189] 在其它实施方式中,根据以上实施方式中的任一个和本文中其它实施方式中的任何一个或多个所述的药物组合物、眼科装置或治疗方法,其中所述毒蕈碱受体拮抗剂以相对于所述药物组合物小于0.05wt.%的量存在。

[0190] 在其它实施方式中,根据以上实施方式中的任一个和本文中其它实施方式中的任何一个或多个所述的药物组合物、眼科装置或治疗方法,其中所述毒蕈碱受体拮抗剂以相对于所述药物组合物约0.001wt.%至小于0.05wt.%之间的范围内的量存在。

[0191] 在其它实施方式中,根据以上实施方式中的任一个和本文中其它实施方式中的任何一个或多个所述的药物组合物、眼科装置或治疗方法,其中所述毒蕈碱受体拮抗剂以相对于所述药物组合物约0.001wt.%至小于0.05wt.%的范围内的量存在,如约0.001-0.045wt.%之间,约0.001-0.04wt.%之间,约0.001-0.035wt.%之间,约0.001-0.03wt.%之间,约0.001-0.025wt.%之间,约0.001-0.02wt.%之间,约0.001-0.015wt.%之间,约0.001-0.01wt.%之间,约0.001-0.005wt.%之间,约0.005-0.03wt.%之间,约0.005-0.04wt.%之间,约0.01-0.03wt.%之间,约0.01-0.045wt.%之间,约0.01-0.04wt.%之间,约0.02-0.04wt.%之间,约0.02-0.03wt.%之间,约0.015-0.025wt.%之间,约0.015-0.03wt.%之间或约0.015-0.035wt.%之间。

[0192] 在其它实施方式中,根据以上实施方式中的任一个和本文中其它实施方式中的任何一个或多个所述的药物组合物、眼科装置或治疗方法,其中所述毒蕈碱受体拮抗剂以相对于所述药物组合物约0.001wt.%、约0.002wt.%、约0.005wt.%、约0.01wt.%、约0.015wt.%、约0.02wt.%、约0.025wt.%、约0.03wt.%、约0.035wt.%、约0.04wt.%或约0.045wt.%的量存在。

[0193] 在其它实施方式中,根据以上实施方式中的任一个和本文中其它实施方式中的任何一个或多个所述的药物组合物、眼科装置或治疗方法,其中所述毒蕈碱受体拮抗剂以低浓度使用,如以相对于所述药物组合物小于0.05wt.%的浓度使用,例如,以小于约0.05wt.%至不小于0.001wt.%之间的浓度使用,如以约0.045wt.%或以下,约0.04wt.%或以下,约0.035wt.%或以下或者约0.03wt.%或以下的浓度使用。

[0194] 在其它实施方式中,根据以上实施方式中的任一个和本文中其它实施方式中的任何一个或多个所述的药物组合物、眼科装置或治疗方法,其中所述毒蕈碱受体拮抗剂是阿

托品并且以低浓度使用,如相对于所述药物组合物,以小于0.05wt.%的浓度使用,例如,以小于约0.05wt.%至不小于0.001wt.%之间的浓度使用,如以约0.045wt.%或以下,约0.04wt.%或以下,约0.035wt.%或以下或者约0.03wt.%或以下的浓度,或者处于小于0.05wt.%至0.001wt.%之间的范围内的浓度,如约0.045wt.%至0.001wt.%之间,约0.04wt.%至0.001wt.%之间,约0.035wt.%至0.001wt.%之间,约0.03wt.%至0.001wt.%之间,约0.025wt.%至0.001wt.%之间,约0.02wt.%至0.001wt.%之间,约0.015wt.%至0.001wt.%之间,约0.01wt.%至0.001wt.%,<0.01wt.%至0.001wt.%之间,约0.045wt.%至0.01wt.%之间,约0.04wt.%至0.02wt.%之间,约0.03wt.%至0.02wt.%或者约0.03wt.%至0.01wt.%之间的浓度使用。

[0195] 在其它实施方式中,根据以上实施方式中的任一个和本文中其它实施方式中的任何一个或多个所述的药物组合物、眼科装置或治疗方法,其中所述毒蕈碱受体拮抗剂是阿托品并且以相对于所述药物组合物约0.001wt.%的浓度存在。

[0196] 在其它实施方式中,根据以上实施方式中的任一个和本文中其它实施方式中的任何一个或多个所述的药物组合物、眼科装置或治疗方法,其中所述毒蕈碱受体拮抗剂是阿托品并且以相对于所述药物组合物约0.005wt.%的浓度存在。

[0197] 在其它实施方式中,根据以上实施方式中的任一个和本文中其它实施方式中的任何一个或多个所述的药物组合物、眼科装置或治疗方法,其中所述毒蕈碱受体拮抗剂是阿托品并且以相对于所述药物组合物约0.01wt.%的浓度存在。

[0198] 在其它实施方式中,根据以上实施方式中的任一个和本文中其它实施方式中的任何一个或多个所述的药物组合物、眼科装置或治疗方法,其中所述毒蕈碱受体拮抗剂是阿托品并且以相对于所述药物组合物约0.02wt.%的浓度存在。

[0199] 在其它实施方式中,根据以上实施方式中的任一个和本文中其它实施方式中的任何一个或多个所述的药物组合物、眼科装置或治疗方法,其中所述毒蕈碱受体拮抗剂是阿托品并且以相对于所述药物组合物约0.03wt.%的浓度存在。

[0200] 在其它实施方式中,根据以上实施方式中的任一个和本文中其它实施方式中的任何一个或多个所述的药物组合物、眼科装置或治疗方法,其中所述毒蕈碱受体拮抗剂是阿托品并且以相对于所述药物组合物约0.04wt.%的浓度存在。

[0201] 在其它实施方式中,根据以上实施方式中的任一个和本文中其它实施方式中的任何一个或多个所述的药物组合物、眼科装置或治疗方法,其中所述腺苷酸受体拮抗剂是非选择性腺苷酸受体拮抗剂。

[0202] 在其它实施方式中,根据以上实施方式中的任一个和本文中其它实施方式中的任何一个或多个所述的药物组合物、眼科装置或治疗方法,其中所述非选择性腺苷酸受体拮抗剂是黄嘌呤衍生物或其药学上可接受的盐。

[0203] 在其它实施方式中,根据以上实施方式中的任一个和本文中其它实施方式中的任何一个或多个所述的药物组合物、眼科装置或治疗方法,其中所述非选择性腺苷酸受体拮抗剂是咖啡因或其药学上可接受的盐。

[0204] 在其它实施方式中,根据以上实施方式中的任一个和本文中其它实施方式中的任何一个或多个所述的药物组合物、眼科装置或治疗方法,其中所述非选择性腺苷酸受体拮抗剂是枸橼酸咖啡因。

[0205] 在其它实施方式中,根据以上实施方式中的任一个和本文中其它实施方式中的任何一个或多个所述的药物组合物、眼科装置或治疗方法,其中所述非选择性腺苷酸受体拮抗剂是7-甲基黄嘌呤或其药学上可接受的盐。

[0206] 在其它实施方式中,根据以上实施方式中的任一个和本文中其它实施方式中的任何一个或多个所述的药物组合物、眼科装置或治疗方法,其中所述腺苷酸受体拮抗剂以相对于所述药物组合物约0.1-5.0wt.%之间的范围内的量存在。

[0207] 在其它实施方式中,根据以上实施方式中的任一个和本文中其它实施方式中的任何一个或多个所述的药物组合物、眼科装置或治疗方法,其中所述腺苷酸受体拮抗剂以相对于所述药物组合物处于以下范围内的量存在:约0.1-4.0wt.%之间,约0.1-3.0wt.%之间,约0.1-2.0wt.%之间,约0.1-1.0wt.%之间,约0.5-5.0wt.%之间,约1.0-5.0wt.%之间,1.0-2.0wt.%之间,约2.0-5.0wt.%之间,约3.0-5.0wt.%之间或约4.0-5.0wt.%之间。

[0208] 在其它实施方式中,根据以上实施方式中的任一个和本文中其它实施方式中的任何一个或多个所述的药物组合物、眼科装置或治疗方法,其中所述毒蕈碱受体拮抗剂是阿托品并且以相对于所述药物组合物约0.01-0.04%的范围内的浓度存在,腺苷酸受体拮抗剂是咖啡因并且以相对于所述药物组合物约0.5-3.0%的范围内的浓度存在。

[0209] 在其它实施方式中,根据以上实施方式中的任一个和本文中其它实施方式中的任何一个或多个所述的药物组合物、眼科装置或治疗方法,其中所述毒蕈碱受体拮抗剂是阿托品并且以相对于所述药物组合物约0.02-0.04%的范围内的浓度存在,腺苷酸受体拮抗剂是咖啡因并且以相对于所述药物组合物约1.0-2.0%的范围内的浓度存在。

[0210] 在其它实施方式中,根据以上实施方式中的任一个和本文中其它实施方式中的任何一个或多个所述的药物组合物、眼科装置或治疗方法,其中所述毒蕈碱受体拮抗剂是阿托品并且以相对于所述药物组合物约0.03%的浓度存在,腺苷酸受体拮抗剂是咖啡因并且以相对于所述药物组合物约0.5-3.0%的范围内的浓度存在。

[0211] 在其它实施方式中,根据以上实施方式中的任一个和本文中其它实施方式中的任何一个或多个所述的药物组合物、眼科装置或治疗方法,其中所述药物组合物是水性组合物。

[0212] 在其它实施方式中,根据以上实施方式中的任一个和本文中其它实施方式中的任何一个或多个所述的药物组合物、眼科装置或治疗方法,其中所述药物组合物是眼科制剂。

[0213] 在其它实施方式中,根据以上实施方式中的任一个和本文中其它实施方式中的任何一个或多个所述的药物组合物、眼科装置或治疗方法,其中所述药物组合物是眼科水性制剂。

[0214] 在其它实施方式中,根据以上实施方式中的任一个和本文中其它实施方式中的任何一个或多个所述的药物组合物、眼科装置或治疗方法,其中所述药物组合物是滴眼剂制剂。

[0215] 在其它实施方式中,根据以上实施方式中的任一个和本文中其它实施方式中的任何一个或多个所述的药物组合物、眼科装置或治疗方法,其中所述药物组合物是眼喷雾制剂。

[0216] 在其它实施方式中,根据以上实施方式中的任一个和本文中其它实施方式中的任

何一个或多个所述的药物组合物、眼科装置或治疗方法,其中所述药物组合物是包含在隐形眼镜泡罩包装内的眼部药物组合物。

[0217] 在其它实施方式中,根据以上实施方式中的任一个和本文中其它实施方式中的任何一个或多个所述的药物组合物、眼科装置或治疗方法,其中所述药物组合物是局部制剂。

[0218] 在其它实施方式中,根据以上实施方式中的任一个和本文中其它实施方式中的任何一个或多个所述的药物组合物、眼科装置或治疗方法,其中所述药物组合物是眼科组合物。

[0219] 在其它实施方式中,根据以上实施方式中的任一个和本文中其它实施方式中的任何一个或多个所述的药物组合物、眼科装置或治疗方法,其中所述药物组合物是局部眼科组合物。

[0220] 在其它实施方式中,根据以上实施方式中的任一个和本文中其它实施方式中的任何一个或多个所述的药物组合物、眼科装置或治疗方法,其中所述眼科组合物是局部眼科组合物。

[0221] 在其它实施方式中,根据以上实施方式中的任一个和本文中其它实施方式中的任何一个或多个所述的药物组合物、眼科装置或治疗方法,其中所述药物组合物是眼凝胶制剂。

[0222] 在其它实施方式中,根据以上实施方式中的任一个和本文中其它实施方式中的任何一个或多个所述的药物组合物、眼科装置或治疗方法,其中所述药物组合物是眼科乳剂。

[0223] 在其它实施方式中,根据以上实施方式中的任一个和本文中其它实施方式中的任何一个或多个所述的药物组合物、眼科装置或治疗方法,其中所述药物组合物是眼科脂质体。

[0224] 在其它实施方式中,根据以上实施方式中的任一个和本文中其它实施方式中的任何一个或多个所述的药物组合物、眼科装置或治疗方法,其中所述药物组合物是纳米圆片。

[0225] 在其它实施方式中,根据以上实施方式中的任一个和本文中其它实施方式中的任何一个或多个所述的药物组合物、眼科装置或治疗方法,其中所述药物组合物是纳米颗粒混悬剂。

[0226] 在其它实施方式中,根据以上实施方式中的任一个和本文中其它实施方式中的任何一个或多个所述的药物组合物、眼科装置或治疗方法,其中所述药物组合物是眼科软膏剂。

[0227] 在其它实施方式中,根据以上实施方式中的任一个和本文中其它实施方式中的任何一个或多个所述的药物组合物、眼科装置或治疗方法,其中所述药物组合物还包含一种或多种其它眼科可用的赋形剂和添加剂,其包括载体、稳定剂、渗透压调节剂、防腐剂、缓冲剂、张度调节剂、增稠剂或其它赋形剂。

[0228] 在其它实施方式中,根据以上实施方式中的任一个和本文中其它实施方式中的任何一个或多个所述的药物组合物、眼科装置或治疗方法,其中所述载体选自:水、水和水可混溶的溶剂的混合物、包含按重量计0.1至5%的羟乙基纤维素的植物或矿物油、油酸乙酯、羧甲基纤维素、羧基甲基纤维素、羟甲基纤维素、羟乙基纤维素、丙烯酸乙酯、聚丙烯酰胺、果胶、海藻酸盐、淀粉衍生物、聚乙烯醇、聚乙烯吡咯烷酮、聚乙烯甲醚、聚环氧乙烷、交联聚丙烯酸、卡巴浦尔、卵磷脂、聚乙二醇硬脂酸酯、十七乙烯氧基氧化十六烷醇或者聚氧乙烯

山梨糖醇单油酸酯。

[0229] 在其它实施方式中,根据以上实施方式中的任一个和本文中其它实施方式中的任何一个或多个所述的药物组合物、眼科装置或治疗方法,其中所述渗透压调节剂是氯化钠。

[0230] 在其它实施方式中,根据以上实施方式中的任一个和本文中其它实施方式中的任何一个或多个所述的药物组合物、眼科装置或治疗方法,其中所述防腐剂选自苯扎氯铵、西曲铵、高硼酸钠、稳定的氧氯复合物、索非亚、聚季铵盐-1、氯代丁醇、乙二胺四乙酸二钠、聚六亚甲基双胍或其组合。

[0231] 在其它实施方式中,根据以上实施方式中的任一个和本文中其它实施方式中的任何一个或多个所述的药物组合物、眼科装置或治疗方法,其中所述缓冲剂选自硼酸盐、硼酸盐-多元醇复合物、磷酸盐缓冲剂、柠檬酸盐缓冲剂、乙酸盐缓冲剂、碳酸盐缓冲剂、有机缓冲剂、氨基酸缓冲剂或其组合。

[0232] 在其它实施方式中,根据以上实施方式中的任一个和本文中其它实施方式中的任何一个或多个所述的药物组合物、眼科装置或治疗方法,其中所述张度调节剂选自氯化钠、硝酸钠、硫酸钠、硫酸氢钠、氯化钾、氯化钙、氯化镁、氯化锌、乙酸钾、乙酸钠、碳酸氢钠、碳酸钠、硫代硫酸钠、硫酸镁、磷酸氢二钠、磷酸二氢钠、磷酸二氢钾、葡萄糖、甘露糖醇、山梨糖醇、葡萄糖、蔗糖、脲、丙二醇、甘油或其组合。

[0233] 在其它实施方式中,根据以上实施方式中的任一个和本文中其它实施方式中的任何一个或多个所述的药物组合物、眼科装置或治疗方法,其中所述药物组合物是缓释制剂或结膜下储库。

[0234] 在其它实施方式中,根据以上实施方式中的任一个和本文中其它实施方式中的任何一个或多个所述的药物组合物、眼科装置或治疗方法,其中所述药物组合物是缓释制剂。

[0235] 在其它实施方式中,根据以上实施方式中的任一个和本文中其它实施方式中的任何一个或多个所述的药物组合物、眼科装置或治疗方法,其中所述药物组合物是包含在眼科装置内的缓释制剂。

[0236] 在其它实施方式中,根据以上实施方式中的任一个和本文中其它实施方式中的任何一个或多个所述的药物组合物、眼科装置或治疗方法,其中所述药物组合物包含在眼科装置内。

[0237] 在其它实施方式中,根据以上实施方式中的任一个和本文中其它实施方式中的任何一个或多个所述的药物组合物、眼科装置或治疗方法,其中所述药物组合物是眼科组合物并且所述眼科组合物包含在眼科装置内。

[0238] 在其它实施方式中,根据以上实施方式中的任一个和本文中其它实施方式中的任何一个或多个所述的药物组合物、眼科装置或治疗方法,其中所述眼科装置是隐形眼镜、眼插入物、角膜覆盖物、角膜镶嵌物、纳米圆片、脂质体、纳米颗粒、泪点塞或具有微流体储库的水凝胶基质。

[0239] 在其它实施方式中,根据以上实施方式中的任一个和本文中其它实施方式中的任何一个或多个所述的药物组合物、眼科装置或治疗方法,其中所述眼科装置是隐形眼镜。

[0240] 在其它实施方式中,根据以上实施方式中的任一个和本文中其它实施方式中的任何一个或多个所述的药物组合物、眼科装置或治疗方法,其中所述眼科装置是眼插入物。

[0241] 在其它实施方式中,根据以上实施方式中的任一个和本文中其它实施方式中的任

何一个或多个所述的药物组合物、眼科装置或治疗方法,其中所述眼科装置是角膜覆盖物。

[0242] 在其它实施方式中,根据以上实施方式中的任一个和本文中其它实施方式中的任一个或多个所述的药物组合物、眼科装置或治疗方法,其中所述眼科装置是角膜镶嵌物。

[0243] 在其它实施方式中,根据以上实施方式中的任一个和本文中其它实施方式中的任一个或多个所述的药物组合物、眼科装置或治疗方法,其中所述眼科装置是纳米圆片。

[0244] 在其它实施方式中,根据以上实施方式中的任一个和本文中其它实施方式中的任一个或多个所述的药物组合物、眼科装置或治疗方法,其中所述眼科装置是脂质体。

[0245] 在其它实施方式中,根据以上实施方式中的任一个和本文中其它实施方式中的任一个或多个所述的药物组合物、眼科装置或治疗方法,其中所述眼科装置是纳米颗粒。

[0246] 在其它实施方式中,根据以上实施方式中的任一个和本文中其它实施方式中的任一个或多个所述的药物组合物、眼科装置或治疗方法,其中所述眼科装置是泪点塞。

[0247] 在其它实施方式中,根据以上实施方式中的任一个和本文中其它实施方式中的任一个或多个所述的药物组合物、眼科装置或治疗方法,其中所述眼科装置是具有微流体储库的水凝胶基质。

[0248] 在其它实施方式中,根据以上实施方式中的任一个和本文中其它实施方式中的任一个或多个所述的药物组合物、眼科装置或治疗方法,其中所述眼科装置以缓释方式递送所述药物组合物。

[0249] 在其它实施方式中,根据以上实施方式中的任一个和本文中其它实施方式中的任一个或多个所述的药物组合物、眼科装置或治疗方法,其中将所述药物组合物配制为用于眼科病症或病况治疗的眼科组合物。

[0250] 在其它实施方式中,根据以上实施方式中的任一个和本文中其它实施方式中的任一个或多个所述的药物组合物、眼科装置或治疗方法,其中将所述药物组合物配制为用于前近视、近视或近视发展治疗的眼科组合物。

[0251] 在其它实施方式中,根据以上实施方式中的任一个和本文中其它实施方式中的任一个或多个所述的药物组合物、眼科装置或治疗方法,其中将所述药物组合物配制为用于高度近视、中度近视或低度近视治疗的眼科组合物。

[0252] 在其它实施方式中,根据以上实施方式中的任一个和本文中其它实施方式中的任一个或多个所述的药物组合物、眼科装置或治疗方法,其中将所述药物组合物配制为用于诊断为前近视(或者具有出现近视的风险)的患者的治疗的眼科组合物。

[0253] 在其它实施方式中,根据以上实施方式中的任一个和本文中其它实施方式中的任一个或多个所述的药物组合物、眼科装置或治疗方法,其中所述药物组合物基本均一地分布在整個眼科装置中。

[0254] 在其它实施方式中,根据以上实施方式中的任一个和本文中其它实施方式中的任一个或多个所述的药物组合物、眼科装置或治疗方法,其中所述眼科装置包含在隐形眼镜泡罩包装内。

[0255] 在其它实施方式中,根据以上实施方式中的任一个和本文中其它实施方式中的任一个或多个所述的药物组合物、眼科装置或治疗方法,其中所述药物组合物浸没在隐形眼镜泡罩包装内的眼科装置内。

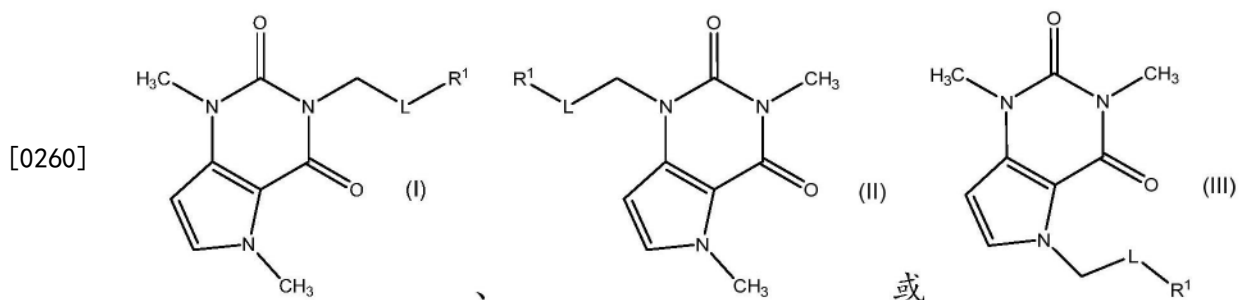
[0256] 在其它实施方式中,根据以上实施方式中的任一个和本文中其它实施方式中的任

何一个或多个所述的药物组合物、眼科装置或治疗方法,其中所述毒蕈碱拮抗剂和所述腺苷酸拮抗剂同时共施用,以先施用毒蕈碱拮抗剂,然后施用腺苷酸拮抗剂顺序共施用,或者以先施用腺苷酸拮抗剂,然后施用毒蕈碱拮抗剂顺序共施用。

[0257] 在其它实施方式中,根据以上实施方式中的任一个和本文中其它实施方式中的任一个或多个所述的药物组合物、眼科装置或治疗方法,其中所述药物组合物可以包括,所述眼科装置可以包括或者治疗对其有需要的患者中的近视的方法可以包括施用包含与腺苷酸受体拮抗剂缀合的毒蕈碱受体拮抗剂的杂交分子。

[0258] 在其它实施方式中,根据以上实施方式中的任一个和本文中其它实施方式中的任一个或多个所述的药物组合物、眼科装置或治疗方法,其中所述药物组合物可以包括,所述眼科装置可以包括或者治疗对其有需要的患者中的近视的方法可以包括施用杂交分子,所述杂交分子包含与一个或多个腺苷酸受体拮抗剂分子缀合的一个或多个毒蕈碱受体拮抗剂分子。

[0259] 在其它实施方式中,根据以上实施方式中的任一个和本文中其它实施方式中的任一个或多个所述的药物组合物、眼科装置或治疗方法,其中所述药物组合物可以包括,所述眼科装置可以包括或者治疗对其有需要的患者中的近视的方法可以包括施用杂交分子,所述杂交分子包含与一个咖啡因分子缀合的一个阿托品分子,如式(I)、式(II)或式(III)所表示的缀合化合物:



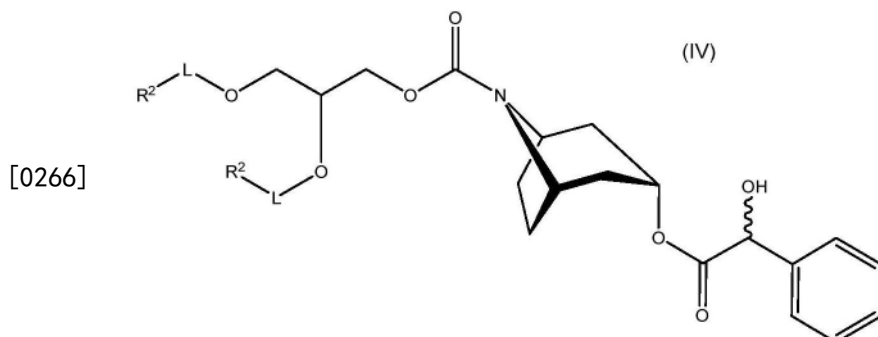
[0261] 其中 R^1 是阿托品部分,并且其中L是二价接头,从而所述二价接头基团将阿托品分子与咖啡因分子共价缀合。

[0262] 在其它实施方式中,根据以上实施方式中的任一个和本文中其它实施方式中的任一个或多个所述的药物组合物、眼科装置或治疗方法,其中所述二价接头(L)是包含稳定键的烃接头,如疏水性烃接头,例如,二价接头(L)包括聚烷基接头,例如, C_5 - C_{20} 烷基接头; C_5 - C_6 环烷基接头,例如,1,4-环己基接头、1,3-环己基接头、1,2-环己基接头、1,3-环戊基或1,2-环戊基; C_5 - C_6 环烯基接头。

[0263] 在其它实施方式中,根据以上实施方式中的任一个和本文中其它实施方式中的任一个或多个所述的药物组合物、眼科装置或治疗方法,其中所述二价接头(L)是具有稳定键的亲水性二价接头,例如,二价接头(L)包括聚乙二醇接头,例如, $-(OCH_2CH_2)_n-$,其中n是5-20。

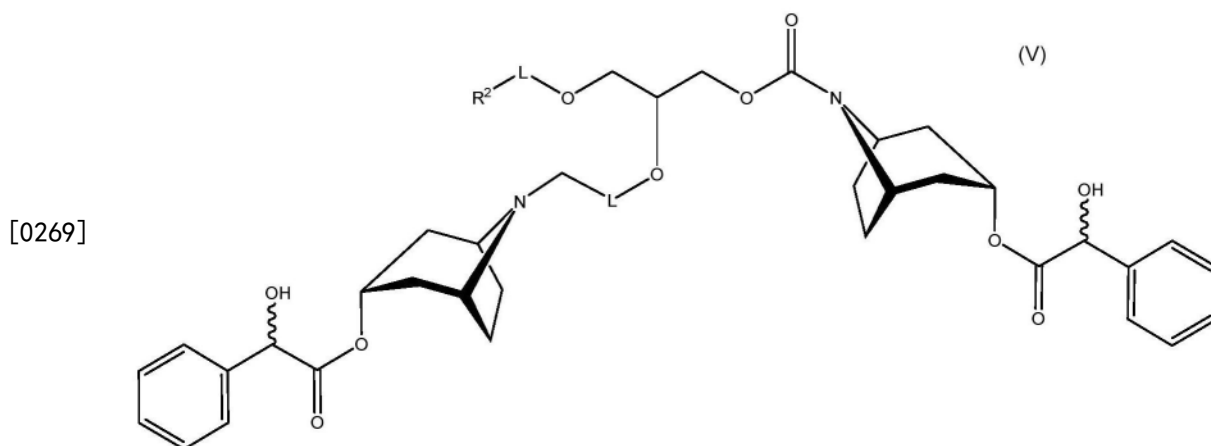
[0264] 在其它实施方式中,根据以上实施方式中的任一个和本文中其它实施方式中的任一个或多个所述的药物组合物、眼科装置或治疗方法,其中所述二价接头(L)是具有对酯酶的水解敏感的酯键的二价接头,例如,二价接头(L)包括乙酰基接头,例如, $-(O(CO)CH_2)-$ 。

[0265] 在其它实施方式中,根据以上实施方式中的任一个和本文中其它实施方式中的任何一个或多个所述的药物组合物、眼科装置或治疗方法,其中所述药物组合物可以包括,所述眼科装置可以包括或者治疗对其有需要的患者中的近视的方法可以包括施用杂交分子,所述杂交分子包含缀合至两个咖啡因分子的一个阿托品分子,如式(IV)所表示的缀合化合物:



[0267] 其中通过三价接头,如1,2,3-丙烷三醇部分将阿托品的N-氨基甲酸酯衍生物缀合至两个二价接头(L),其中L可以独立地为聚乙二醇接头(其中n独立地为5-20)、聚烷基接头,例如,C₅-C₂₀烷基接头;C₅-C₆环烷基接头;C₅-C₆环烯基接头;或者酯键,如乙酰基接头,例如,-(O(CO)CH₂)-,并且其中两个独立的二价接头中的每一个还缀合至R²基团,其中R²独立地为通过N-甲基基团,在N1、N3或N7位独立缀合的咖啡因部分。

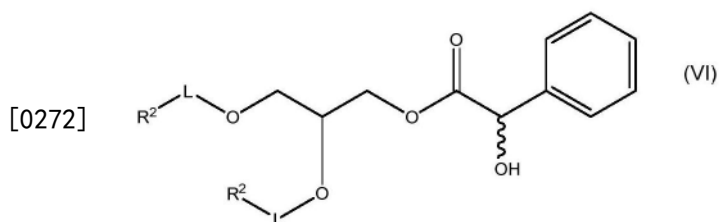
[0268] 在其它实施方式中,根据以上实施方式中的任一个和本文中其它实施方式中的任何一个或多个所述的药物组合物、眼科装置或治疗方法,其中所述药物组合物可以包括,所述眼科装置可以包括或者治疗对其有需要的患者中的近视的方法可以包括施用杂交分子,所述杂交分子包含缀合至一个咖啡因分子的两个阿托品分子,如式(V)所表示的缀合化合物:



[0270] 其中通过三价接头,如1,2,3-丙烷三醇部分将阿托品的N-氨基甲酸酯衍生物缀合至两个独立的二价接头(L),其中L可以独立地为聚乙二醇接头(其中n独立地为5-20)、聚烷基接头,例如,C₅-C₂₀烷基接头;C₅-C₆环烷基接头;C₅-C₆环烯基接头;或者酯键,如乙酰基接头,例如,-(O(CO)CH₂)-,其中所述独立的二价接头之一还通过N-甲基基团缀合至阿托品部分,并且其中所述独立的二价接头之一还缀合至R²基团,其中R²是通过N-甲基基团,在N1、N3或N7位缀合的咖啡因部分。

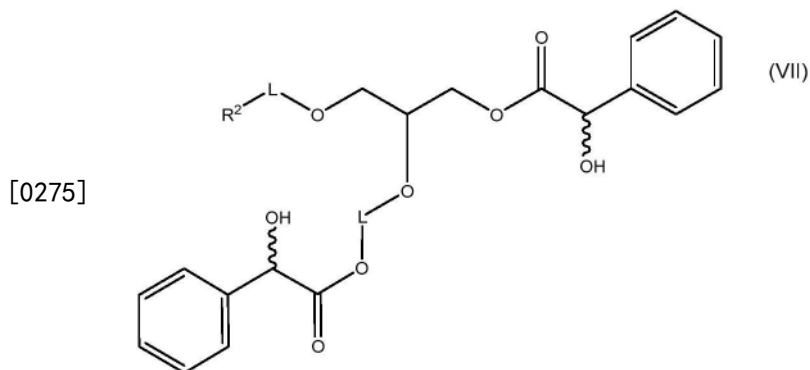
[0271] 在其它实施方式中,根据以上实施方式中的任一个和本文中其它实施方式中的任

何一个或多个所述的药物组合物、眼科装置或治疗方法,其中所述药物组合物可以包括,所述眼科装置可以包括或者治疗对其有需要的患者中的近视的方法可以包括施用杂交分子,所述杂交分子包含与一个咖啡因分子缀合的一个托品分子,如式(VI)所表示的缀合化合物:



[0273] 其中通过三价接头,如1,2,3-丙烷三醇部分将托品部分缀合至两个独立的二价接头(L),其中L可以独立地为聚乙二醇接头(其中n独立地为5-20)、聚烷基接头,例如,C₅-C₂₀烷基接头;C₅-C₆环烷基接头;C₅-C₆环烯基接头;或者酯键,如乙酰基接头,例如,-(O(CO)CH₂)-,并且其中两个独立的二价接头中的每一个还缀合至R²基团,其中R²独立地为通过N-甲基基团,在N1、N3或N7位独立缀合的咖啡因部分。

[0274] 在其它实施方式中,根据以上实施方式中的任一个和本文中其它实施方式中的任何一个或多个所述的药物组合物、眼科装置或治疗方法,其中所述药物组合物可以包括,所述眼科装置可以包括或者治疗对其有需要的患者中的近视的方法可以包括施用杂交分子,所述杂交分子包含缀合至一个咖啡因分子的两个托品分子,如式(VII)所表示的缀合化合物:



[0276] 其中通过三价接头,如1,2,3-丙烷三醇部分将托品部分缀合至两个独立的二价接头(L),其中L可以独立地为聚乙二醇接头(其中n独立地为5-20)、聚烷基接头,例如, C_5-C_{20} 烷基接头; C_5-C_6 环烷基接头; C_5-C_6 环烯基接头;或者酯键,如乙酰基接头,例如, $-(O(CO)CH_2)-$,其中所述独立的二价接头之一还缀合至托品部分,并且其中所述独立的二价接头之一还缀合至 R^2 基团,其中 R^2 是通过N-甲基基团,在N1、N3或N7位缀合的咖啡因部分。

[0277] 在其它实施方式中,根据以上实施方式中的任一个和本文中其它实施方式中的任何一个或多个所述的药物组合物、眼科装置或治疗方法,其中所述杂交分子是式(I)所表示的缀合化合物。

[0278] 在其它实施方式中,根据以上实施方式中的任一个和本文中其它实施方式中的任何一个或多个所述的药物组合物、眼科装置或治疗方法,其中所述杂交分子是式(II)所表示的缀合化合物。

[0279] 在其它实施方式中,根据以上实施方式中的任一个和本文中其它实施方式中的任

何一个或多个所述的药物组合物、眼科装置或治疗方法,其中所述杂交分子是式(III)所表示的缀合化合物。

[0280] 在其它实施方式中,根据以上实施方式中的任一个和本文中其它实施方式中的任何一个或多个所述的药物组合物、眼科装置或治疗方法,其中所述杂交分子是式(IV)所表示的缀合化合物。

[0281] 在其它实施方式中,根据以上实施方式中的任一个和本文中其它实施方式中的任何一个或多个所述的药物组合物、眼科装置或治疗方法,其中所述杂交分子是式(V)所表示的缀合化合物。

[0282] 在其它实施方式中,根据以上实施方式中的任一个和本文中其它实施方式中的任何一个或多个所述的药物组合物、眼科装置或治疗方法,其中所述杂交分子是式(VI)所表示的缀合化合物。

[0283] 在其它实施方式中,根据以上实施方式中的任一个和本文中其它实施方式中的任何一个或多个所述的药物组合物、眼科装置或治疗方法,其中所述杂交分子是式(VII)所表示的缀合化合物。

[0284] 在其它实施方式中,根据以上实施方式中的任一个和本文中其它实施方式中的任何一个或多个所述的药物组合物、眼科装置或治疗方法,其中所述二价接头(L)独立地表示或包括聚烷基接头,例如, C_5-C_{20} 烷基接头; C_5-C_6 环烷基接头,例如,1,4-环己基接头、1,3-环己基接头、1,2-环己基接头、1,3-环戊基或1,2-环戊基; C_5-C_6 环烯基接头。

[0285] 在其它实施方式中,根据以上实施方式中的任一个和本文中其它实施方式中的任何一个或多个所述的药物组合物、眼科装置或治疗方法,其中所述二价接头(L)独立地表示或包括聚乙二醇接头,例如, $-(OCH_2CH_2)_n-$,其中n是5-20。

[0286] 在其它实施方式中,根据以上实施方式中的任一个和本文中其它实施方式中的任何一个或多个所述的药物组合物、眼科装置或治疗方法,其中所述二价接头(L)独立地表示或包括乙酰基接头,例如, $-(O(CO)CH_2)-$ 。

[0287] 在其它实施方式中,根据以上实施方式中的任一个和本文中其它实施方式中的任何一个或多个所述的药物组合物、眼科装置或治疗方法,其中所述方法预防受治疗患者中的近视发展。

[0288] 在其它实施方式中,根据以上实施方式中的任一个和本文中其它实施方式中的任何一个或多个所述的药物组合物、眼科装置或治疗方法,其中所述方法控制受治疗患者中的近视发展。

[0289] 在其它实施方式中,根据以上实施方式中的任一个和本文中其它实施方式中的任何一个或多个所述的药物组合物、眼科装置或治疗方法,其中所述方法减缓、降低、延迟和/或减轻受治疗患者中的近视发展。

[0290] 在其它实施方式中,根据以上实施方式中的任一个和本文中其它实施方式中的任何一个或多个所述的药物组合物、眼科装置或治疗方法,其中所述方法将受治疗患者中的近视发展相对于未治疗控制、减缓、降低、延迟和/或减轻至以下范围:约5-95%之间,约5-90%之间,约5-80%之间,约5-70%之间,约5-60%之间,约5-50%之间,约5-40%之间,约5-30%之间,约5-20%之间,约10-100%之间,约20-90%之间,约25-90%之间,约30-90%之间,约40-90%之间,约50-90%之间或约75-90%之间。

[0291] 在其它实施方式中,根据以上实施方式中的任一个和本文中其它实施方式中的任何一个或多个所述的药物组合物、眼科装置或治疗方法,其中所述药物组合物、眼科装置或治疗方法的使用将使用者眼的明视瞳孔大小增加限制在约1-2mm、约1mm、约2mm、小于2mm、小于1mm。

[0292] 在其它实施方式中,根据以上实施方式中的任一个和本文中其它实施方式中的任何一个或多个所述的药物组合物、眼科装置或治疗方法,其中所述药物组合物、眼科装置或治疗方法的使用不会将眼的明视瞳孔大小提高至约2mm之外。

[0293] 在其它实施方式中,根据以上实施方式中的任一个和本文中其它实施方式中的任何一个或多个所述的药物组合物、眼科装置或治疗方法,其中所述药物组合物、眼科装置或治疗方法的使用将使用者眼的调节幅度减少限制在约1.0-6.0D、1.0-5.0D、1.0-4.0D、1.0-3.0D、1.0-2.0D、小于6.0D、小于5.0D、小于4.0D、小于3.0D、小于2.0D和小于1.0D。

[0294] 在其它实施方式中,根据以上实施方式中的任一个和本文中其它实施方式中的任何一个或多个所述的药物组合物、眼科装置或治疗方法,其中所述药物组合物、眼科装置或治疗方法的使用不会将眼的调节幅度减少超出约6.0D。

[0295] 在其它实施方式中,根据以上实施方式中的任一个和本文中其它实施方式中的任何一个或多个所述的药物组合物、眼科装置或治疗方法,其中i)所述眼科组合物不会将眼的明视瞳孔大小增加超出2mm;和/或ii)不会将眼的调节幅度降低至约6.0D之外。

[0296] 在其它实施方式中,根据以上实施方式中的任一个和本文中其它实施方式中的任何一个或多个所述的药物组合物、眼科装置或治疗方法,其中所述眼科组合物不会将眼的明视瞳孔大小增加超出2mm。

[0297] 在其它实施方式中,根据以上实施方式中的任一个和本文中其它实施方式中的任何一个或多个所述的药物组合物、眼科装置或治疗方法,其中所述眼科组合物不会将眼的调节幅度减少超出约6.0D。

[0298] 在其它实施方式中,根据以上实施方式中的任一个和本文中其它实施方式中的任何一个或多个所述的药物组合物、眼科装置或治疗方法,其中所述方法预防或逆转了受治疗患者中的近视发展。

[0299] 在其它实施方式中,根据以上实施方式中的任一个和本文中其它实施方式中的任何一个或多个所述的药物组合物、眼科装置或治疗方法,其中所述患者患有高度近视。

[0300] 在其它实施方式中,根据以上实施方式中的任一个和本文中其它实施方式中的任何一个或多个所述的药物组合物、眼科装置或治疗方法,其中所述患者患有中度近视。

[0301] 在其它实施方式中,根据以上实施方式中的任一个和本文中其它实施方式中的任何一个或多个所述的药物组合物、眼科装置或治疗方法,其中所述患者患有低度近视。

[0302] 在其它实施方式中,根据以上实施方式中的任一个和本文中其它实施方式中的任何一个或多个所述的药物组合物、眼科装置或治疗方法,其中所述患者被诊断为前近视(或者具有出现近视的风险)。

[0303] 在其它实施方式中,根据以上实施方式中的任一个和本文中其它实施方式中的任何一个或多个所述的药物组合物、眼科装置或治疗方法,其中所述方法提高了受治疗患者眼的脉络膜厚度。

[0304] 在其它实施方式中,根据以上实施方式中的任一个和本文中其它实施方式中的任

何一个或多个所述的药物组合物、眼科装置或治疗方法,其中所述方法将受治疗患者眼的脉络膜厚度相对于未治疗提高至以下范围:约5-95%之间,约5-90%之间,约5-80%之间,约5-70%之间,约5-60%之间,约5-50%之间,约5-40%之间,约5-30%之间,约5-20%之间,约10-100%之间,约20-90%之间,约25-90%之间,约30-90%之间,约40-90%之间,约50-90%之间或约75-90%之间。

[0305] 在其它实施方式中,根据以上实施方式中的任一个和本文中其它实施方式中的任何一个或多个所述的药物组合物、眼科装置或治疗方法,其中所述方法预防受治疗患者眼的轴向(或纵向)生长。

[0306] 在其它实施方式中,根据以上实施方式中的任一个和本文中其它实施方式中的任何一个或多个所述的药物组合物、眼科装置或治疗方法,其中所述方法控制、减缓、降低、延迟和/或减轻了受治疗患者眼的轴向(或纵向)生长。

[0307] 在其它实施方式中,根据以上实施方式中的任一个和本文中其它实施方式中的任何一个或多个所述的药物组合物、眼科装置或治疗方法,其中所述方法将受治疗患者眼的轴向(或纵向)生长相对于未治疗控制、减缓、降低、延迟和/或减轻了5-100%之间的范围。

[0308] 在其它实施方式中,根据以上实施方式中的任一个和本文中其它实施方式中的任何一个或多个所述的药物组合物、眼科装置或治疗方法,其中所述方法将受治疗患者眼的轴向(或纵向)生长相对于未治疗控制、减缓、降低、延迟和/或减轻了以下范围:约5-95%之间,约5-90%之间,约5-80%之间,约5-70%之间,约5-60%之间,约5-50%之间,约5-40%之间,约5-30%之间,约5-20%之间,约10-100%之间,约20-90%之间,约25-90%之间,约30-90%之间,约40-90%之间,约50-90%之间或约75-90%之间。

[0309] 在其它实施方式中,根据以上实施方式中的任一个和本文中其它实施方式中的任何一个或多个所述的药物组合物、眼科装置或治疗方法,其中所述方法:i) 相对于未治疗,提高了受治疗患者眼的脉络膜厚度;和/或ii) 相对于未治疗,降低了受治疗患者眼的轴向(或纵向)生长。

[0310] 在其它实施方式中,根据以上实施方式中的任一个和本文中其它实施方式中的任何一个或多个所述的药物组合物、眼科装置或治疗方法,其中将患者治疗约1个月至10年之间的一段时间。

[0311] 在其它实施方式中,根据以上实施方式中的任一个和本文中其它实施方式中的任何一个或多个所述的药物组合物、眼科装置或治疗方法,其中将患者治疗至少6个月、至少1年、至少2年、至少3年、至少5年、至少7年或者至少9年的一段时间。

[0312] 在其它实施方式中,根据以上实施方式中的任一个和本文中其它实施方式中的任何一个或多个所述的药物组合物、眼科装置或治疗方法,其中所述方法相对于阿托品单一疗法导致了不太严重的不良副作用。

[0313] 在其它实施方式中,根据以上实施方式中的任一个和本文中其它实施方式中的任何一个或多个所述的药物组合物、眼科装置或治疗方法,其中根据本文所公开的药物组合物的使用,根据本文所公开的眼科装置的使用,或者根据本文所公开的治疗方法,相对于阿托品单一疗法,受治疗患者经受了不太严重的不良副作用。

[0314] 在其它实施方式中,根据以上实施方式中的任一个和本文中其它实施方式中的任何一个或多个所述的药物组合物、眼科装置或治疗方法,其中所述方法相对于阿托品单一

疗法导致了较小的瞳孔尺寸增加。

[0315] 在其它实施方式中,根据以上实施方式中的任一个和本文中其它实施方式中的任何一个或多个所述的药物组合物、眼科装置或治疗方法,其中根据本文所公开的药物组合物的使用,根据本文所公开的眼科装置的使用,或者根据本文所公开的治疗方法,相对于阿托品单一疗法,受治疗患者具有较小的瞳孔尺寸增加。

[0316] 在其它实施方式中,根据以上实施方式中的任一个和本文中其它实施方式中的任何一个或多个所述的药物组合物、眼科装置或治疗方法,其中所述方法相对于阿托品单一疗法导致了较小的调节幅度减少。

[0317] 在其它实施方式中,根据以上实施方式中的任一个和本文中其它实施方式中的任何一个或多个所述的药物组合物、眼科装置或治疗方法,其中根据本文所公开的药物组合物的使用,根据本文所公开的眼科装置的使用,或者根据本文所公开的治疗方法,相对于阿托品单一疗法,受治疗患者具有较小的调节幅度减少。

[0318] 在其它实施方式中,根据以上实施方式中的任一个和本文中其它实施方式中的任何一个或多个所述的药物组合物、眼科装置或治疗方法,其中将所述药物组合物眼科施用于所述患者的眼。

[0319] 在其它实施方式中,根据以上实施方式中的任一个和本文中其它实施方式中的任何一个或多个所述的药物组合物、眼科装置或治疗方法,其中局部施用所述药物组合物。

[0320] 在其它实施方式中,根据以上实施方式中的任一个和本文中其它实施方式中的任何一个或多个所述的药物组合物、眼科装置或治疗方法,其中将所述药物组合物以滴眼剂制剂、眼喷雾制剂或眼凝胶制剂的形式施用于眼。

[0321] 在其它实施方式中,根据以上实施方式中的任一个和本文中其它实施方式中的任何一个或多个所述的药物组合物、眼科装置或治疗方法,其中将所述药物组合物以眼科乳剂、眼科脂质体、纳米圆片、纳米颗粒混悬剂或眼科软膏剂的形式施用于眼。

[0322] 在其它实施方式中,根据以上实施方式中的任一个和本文中其它实施方式中的任何一个或多个所述的药物组合物、眼科装置或治疗方法,其中通过眼科装置将所述药物组合物眼科施用于患者的眼。

[0323] 在其它实施方式中,根据以上实施方式中的任一个和本文中其它实施方式中的任何一个或多个所述的药物组合物、眼科装置或治疗方法,其中每天施用所述药物组合物1、2、3、4或5次。

[0324] 在其它实施方式中,根据以上实施方式中的任一个和本文中其它实施方式中的任何一个或多个所述的药物组合物、眼科装置或治疗方法,其中所述患者的年龄为约4-18岁。

[0325] 在其它实施方式中,根据以上实施方式中的任一个和本文中其它实施方式中的任何一个或多个所述的药物组合物、眼科装置或治疗方法,其中所述患者的年龄为约16-26岁。

[0326] 以下为本发明的一些示例性的实施方式:

[0327] 1.一种眼科组合物,其包含:

[0328] i) 毒蕈碱受体拮抗剂;和

[0329] ii) 腺苷酸受体拮抗剂。

[0330] 2.根据实施方式1所述的眼科组合物,其中所述毒蕈碱受体拮抗剂是阿托品、硫酸

阿托品、降阿托品、阿托品-N-氧化物、托品、托品酸、甲硝阿托品、苯海拉明、茶苯海明、双环胺、黄酮哌酯、奥昔布宁、噻托铵、东莨菪碱、天仙子碱(L-东莨菪碱)、羟嗪、异丙托铵、托吡卡胺、环喷托酯、哌仑西平、后马托品、索非那新、达非那新、苯扎托品、美贝维林、丙环定、阿地溴铵、三己芬迪/苯海索、托特罗定或其药学上可接受的盐。

[0331] 3. 根据实施方式1-2中任一项所述的眼科组合物,其中所述毒蕈碱受体拮抗剂是阿托品或其药学上可接受的盐。

[0332] 4. 根据实施方式1-3中任一项所述的眼科组合物,其中所述毒蕈碱受体拮抗剂以相对于所述眼科组合物约0.001wt.%至小于0.05wt.%之间的范围内的量存在。

[0333] 5. 根据实施方式1-4中任一项所述的眼科组合物,其中所述腺苷酸受体拮抗剂是黄嘌呤衍生物或其药学上可接受的盐。

[0334] 6. 根据实施方式1-5中任一项所述的眼科组合物,其中所述腺苷酸受体拮抗剂是咖啡因或其药学上可接受的盐。

[0335] 7. 根据实施方式1-6中任一项所述的眼科组合物,其中所述腺苷酸受体拮抗剂以相对于所述眼科组合物约0.1-5.0wt.%之间的范围内的量存在。

[0336] 8. 根据实施方式1-7中任一项所述的眼科组合物,其中所述毒蕈碱受体拮抗剂是阿托品并且以相对于所述眼科组合物约0.01-0.04%的范围内的浓度存在,所述腺苷酸受体拮抗剂是咖啡因并且以相对于所述眼科组合物约0.5-3.0%的范围内的浓度存在。

[0337] 9. 根据实施方式1-8中任一项所述的眼科组合物,其中:

[0338] i) 所述眼科组合物不会将眼的明视瞳孔大小增加超过2mm;和/或

[0339] ii) 所述眼科组合物不会将眼的调节幅度减少超过约6.0D。

[0340] 10. 根据实施方式1-9中任一项所述的眼科组合物,其中所述眼科组合物是局部眼科组合物。

[0341] 11. 根据实施方式1-10中任一项所述的眼科组合物,其中所述眼科组合物包含在眼科装置内。

[0342] 12. 根据实施方式11所述的眼科组合物,其中所述眼科装置是隐形眼镜、眼插入物、角膜覆盖物、角膜镶嵌物、纳米圆片、脂质体、纳米颗粒、泪点塞或具有微流体储库的水凝胶基质。

[0343] 13. 一种治疗对其有需要的患者的近视的方法,其包括:施用根据实施方式11-12中任一项所述的眼科装置。

[0344] 14. 一种治疗对其有需要的患者的近视的方法,其包括:施用根据实施方式1-10中任一项所述的眼科组合物。

[0345] 15. 根据实施方式14所述的治疗方法,其中将所述眼科组合物以滴眼剂制剂、眼喷雾制剂或眼凝胶制剂的形式局部施用于眼。

[0346] 16. 根据实施方式13-15中任一项所述的治疗方法,其中相对于未治疗,所述方法减缓或降低了所述受治疗患者的近视发展。

[0347] 17. 根据实施方式13-16中任一项所述的治疗方法,其中所述方法:

[0348] i) 相对于未治疗,提高了所述受治疗患者眼的脉络膜厚度;和/或

[0349] ii) 相对于未治疗,降低了所述受治疗患者眼的轴向(或纵向)生长。

[0350] 18. 根据实施方式13-17中任一项所述的治疗方法,其中相对于阿托品单一疗法,

所述受治疗患者经受不太严重的不良副作用。

[0351] 19. 根据实施方式13-18中任一项所述的治疗方法,其中所述方法不会将眼的明视瞳孔大小增加超过约2mm。

[0352] 20. 根据实施方式13-19中任一项所述的治疗方法,其中所述方法不会将眼的调节幅度减少超过约6.0D。

[0353] 在本说明书中提及的所有专利公开和专利申请以每个单个专利公开或专利申请具体且单独表明作为参考并入的相同程度以其全部作为参考并入本文。

[0354] 将理解在本说明书中公开和定义的实施方式延伸至正文或附图所提及的,或根据其各个特征的两种或更多种的所有显而易见的替代组合。所有这些不同的组合构成了本发明公开的多种替代方面。

[0355] 以上列出了几个实施方式的特征,从而本领域技术人员可以更好地理解本发明公开的方面。本领域技术人员应理解他们可以容易地将本发明公开用作设计或修改其它方法和结构的基础以用于实施本文所引入的实施方式的相同目的和/或实现相同优势。本领域技术人员还应认识到这些等价构造不背离本发明公开的精神和范围,并且他们可以在不背离本发明公开的精神和范围的情况下在本文中做出多种改变、替代和变化。

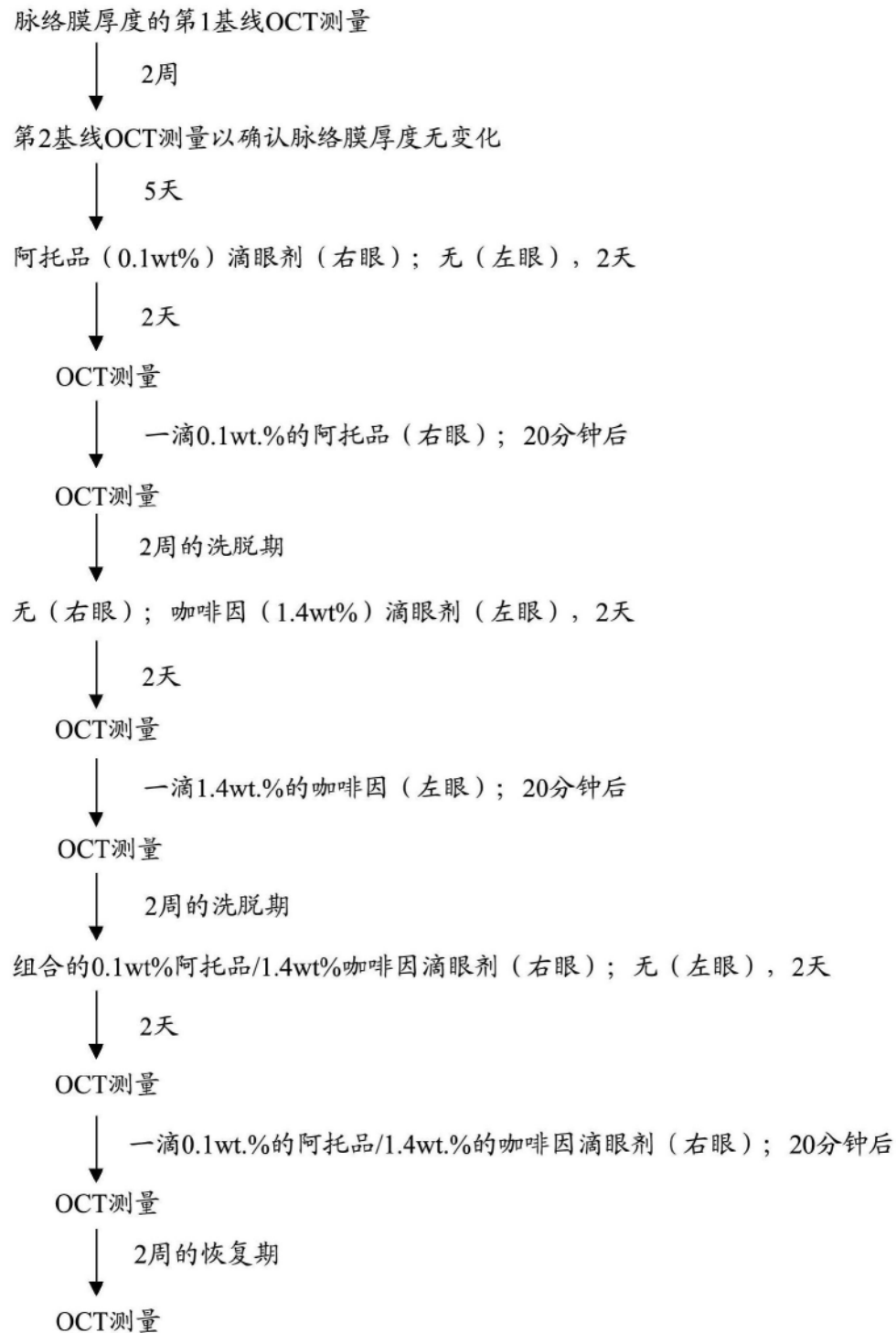


图1

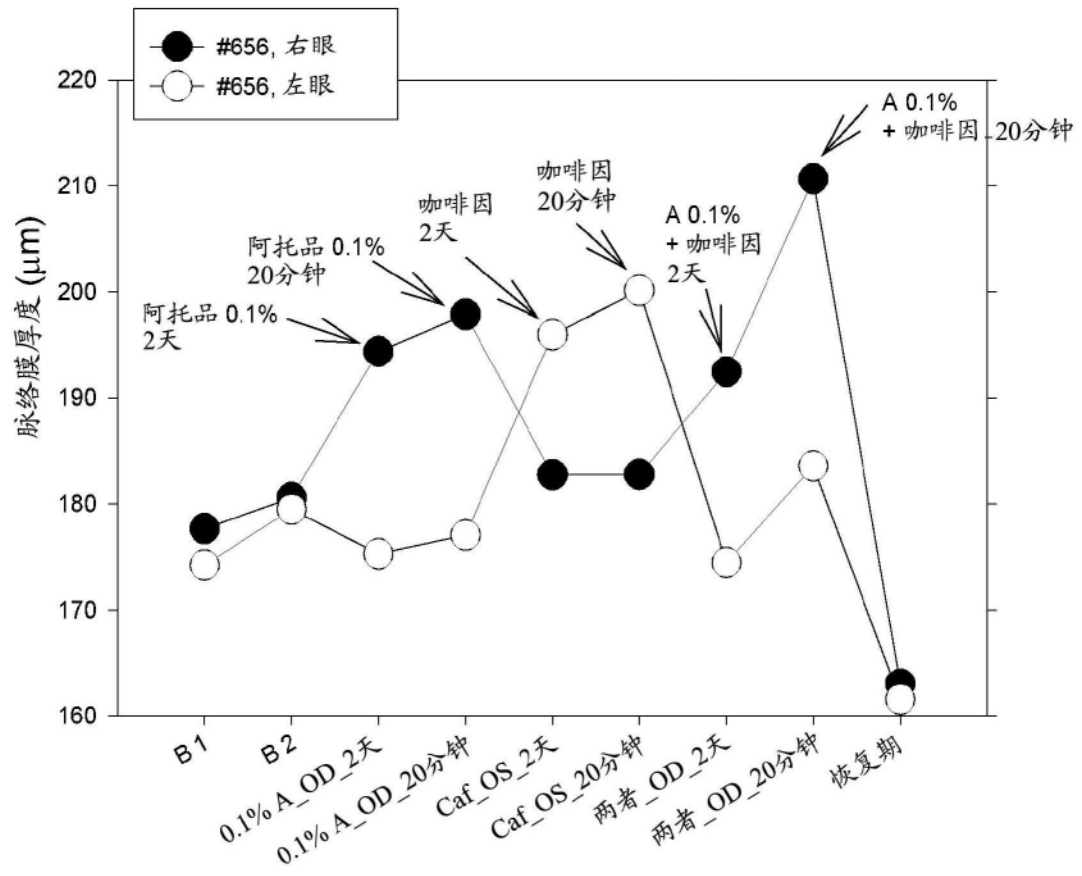


图2

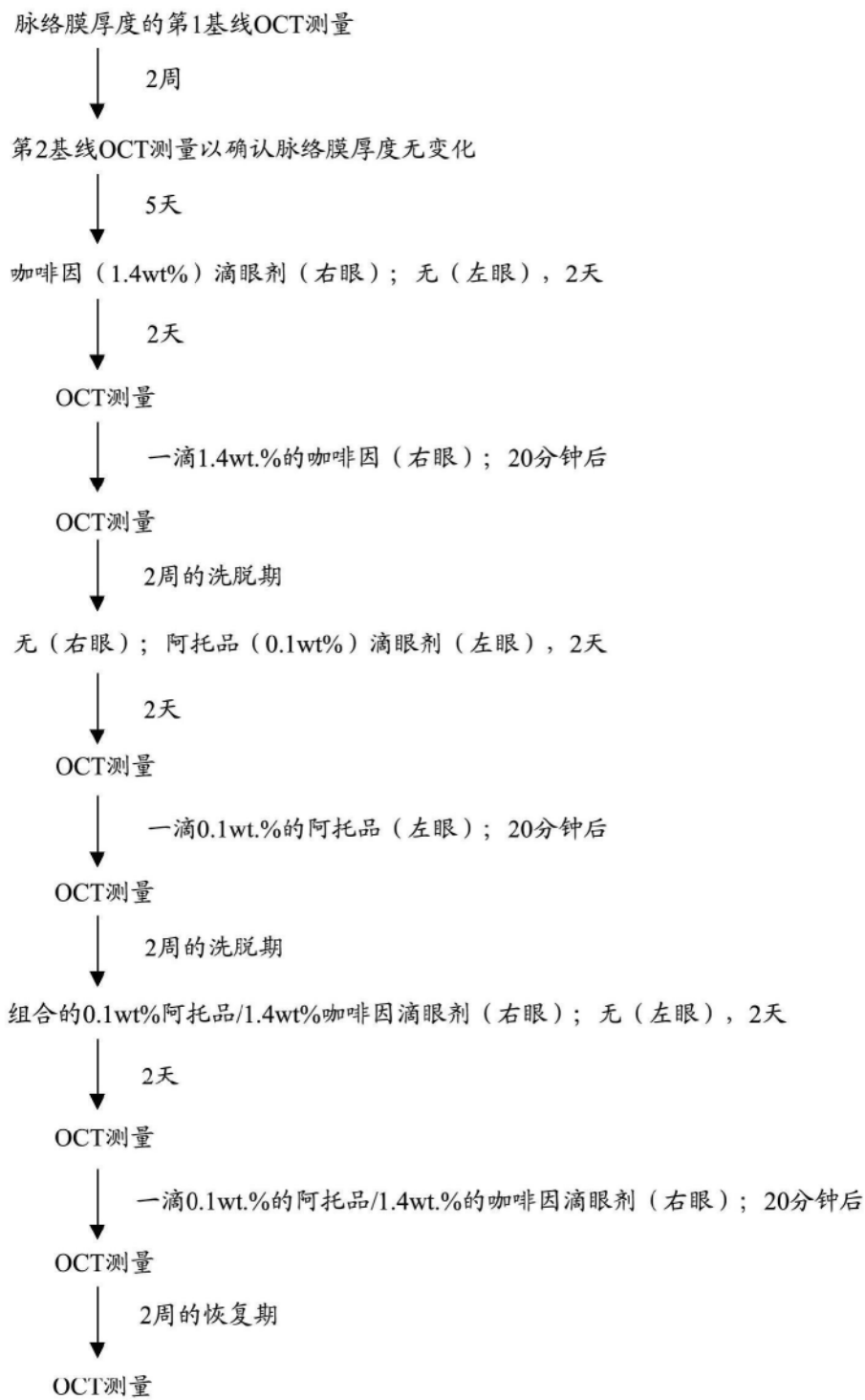


图3

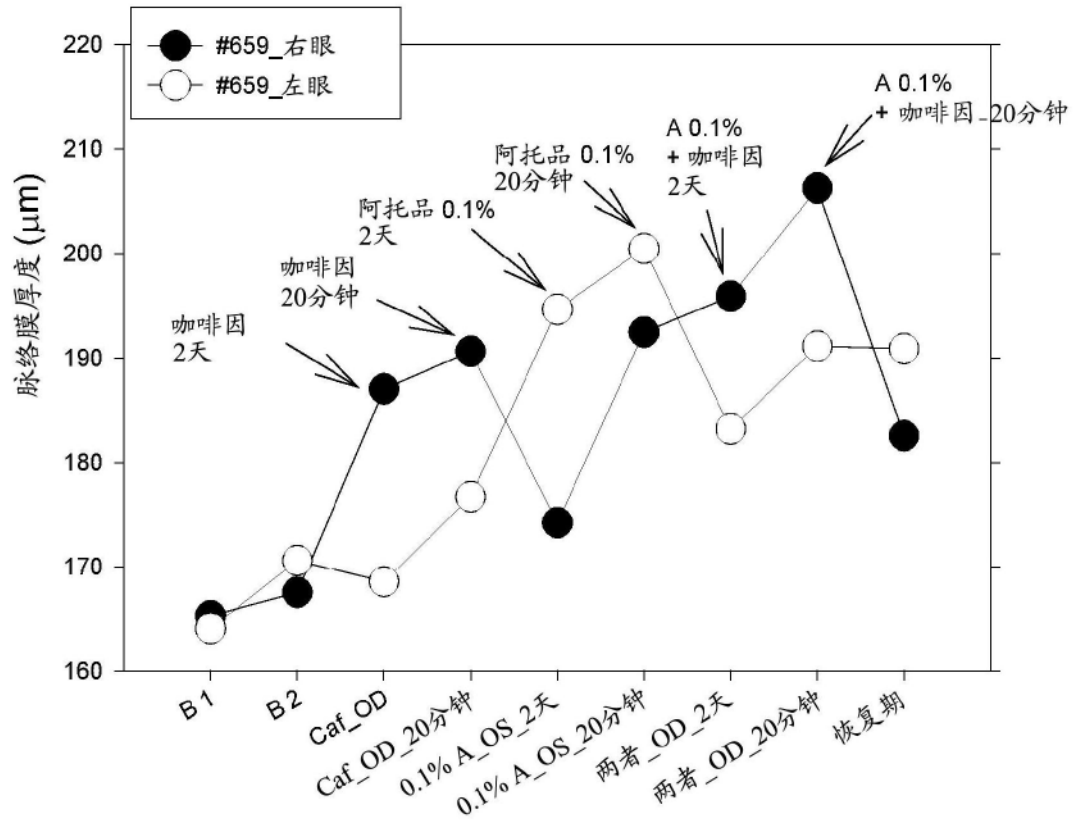


图4

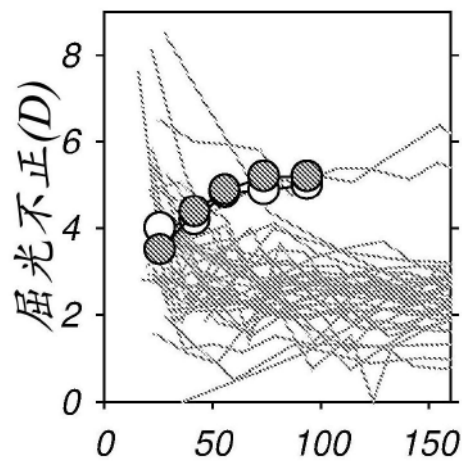


图5A

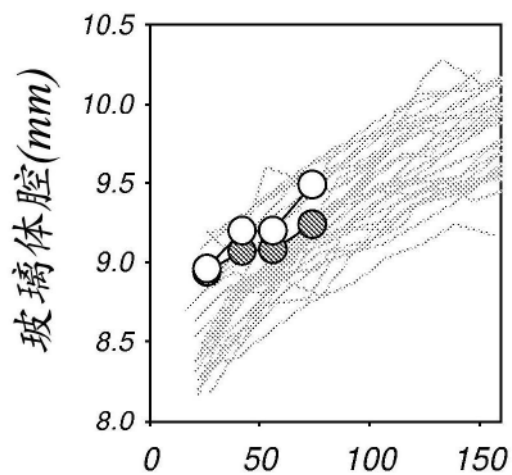


图5B

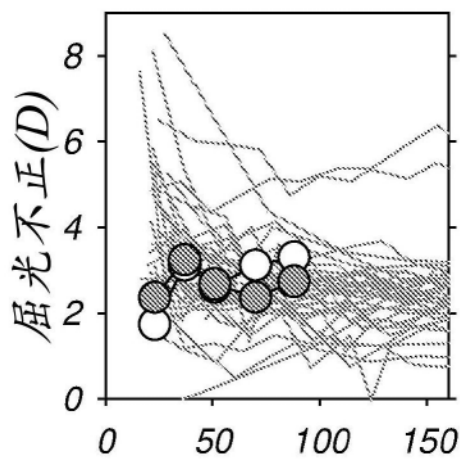


图5C

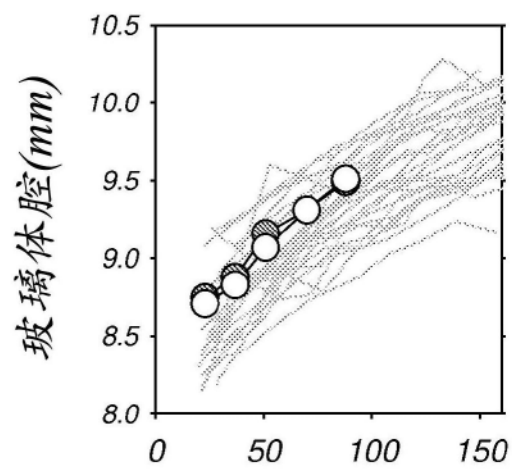


图5D