



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本

(11)公開編號：TW 201932104 A

(43)公開日：中華民國 108 (2019) 年 08 月 16 日

(21)申請案號：107139077

(22)申請日：中華民國 107 (2018) 年 11 月 02 日

(51)Int. Cl.：

A61K31/13 (2006.01)

A61K31/137 (2006.01)

A61K31/138 (2006.01)

A61K31/216 (2006.01)

A61K31/24 (2006.01)

A61K31/40 (2006.01)

A61K31/4025(2006.01)

A61K31/439 (2006.01)

A61K31/4409(2006.01)

A61K31/445 (2006.01)

A61K31/4453(2006.01)

A61K31/46 (2006.01)

A61K31/4725(2006.01)

A61K31/495 (2006.01)

A61K31/522 (2006.01)

A61K31/5513(2006.01)

A61K47/38 (2006.01)

A61P27/02 (2006.01)

A61P27/10 (2006.01)

(30)優先權：2017/11/03

美國

62/581,112

(71)申請人：澳大利亞商布萊恩荷登視覺協會(澳大利亞) BRIEN HOLDEN VISION INSTITUTE (AU)

澳大利亞

卡羅尼歐 米納斯 席多爾(澳大利亞) CORONEO, MINAS THEODORE (AU)

澳大利亞

(72)發明人：卡羅尼歐 米納斯 席多爾 CORONEO, MINAS THEODORE (AU)；瓊 莫妮卡 JONG, MONICA (AU)；桑卡利多歌 龐達媽札 拉札勾波 SANKARIDURG, PADMAJA RAJAGOPAL (AU)；史密斯 伊爾 里歐 三世 SMITH, EARL LEO, III (US)；卡爾 亞曼帝普 KAUR, AMANDEEP (IN)

(74)代理人：陳長文

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：20 項 圖式數：5 共 84 頁

(54)名稱

用於控制及/或降低近視進展之醫藥組合物

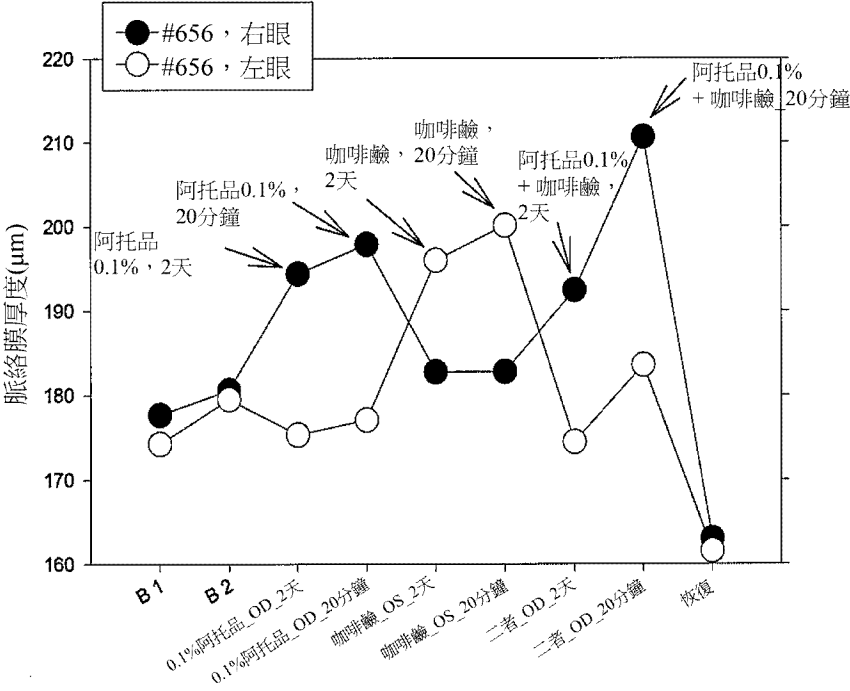
PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS FOR CONTROLLING AND/OR REDUCING THE PROGRESSION OF MYOPIA

(57)摘要

本發明提供一種用於局部或眼部施用之包含蕁毒鹼拮抗劑及腺苷拮抗劑的醫藥組合物，及含有該醫藥組合物或遞送該醫藥組合物之眼科用裝置，及其使用方法，以用於控制及/或降低近視進展。

A pharmaceutical composition comprising a muscarinic antagonist and an adenosine antagonist for topical or ophthalmic application, and ophthalmic devices containing or delivering the same, and methods of using the same, for controlling and/or reducing the progression of myopia.

指定代表圖：



【圖2】

【發明說明書】

【中文發明名稱】

用於控制及/或降低近視進展之醫藥組合物

【英文發明名稱】

PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS FOR CONTROLLING
AND/OR REDUCING THE PROGRESSION OF MYOPIA

【技術領域】

【0001】 本發明係關於一種用於局部或眼部施用之包含蕈毒鹼拮抗劑及非選擇性腺苷拮抗劑的醫藥組合物，及含有該醫藥組合物或遞送該醫藥組合物之眼科用裝置，及其使用方法，以用於控制及/或降低近視進展。

【先前技術】

【0002】 近視(Myopia) (有時稱為近視(near-sightedness)或近視(short-sightedness))為眼睛之長度與眼睛之光學系統之間存在不匹配而導致影像形成於眼睛視網膜前方的病況。此折射型誤差導致遠處物體之視覺模糊，而近旁的或附近的物體看起來正常。最常見的是，不匹配的原因為眼球長度(有時稱為軸向長度)比眼睛之光學系統長。較長的眼球長度一般為眼睛過度軸向(或縱向)生長之結果。近視病況在世界範圍內常見，儘管不均勻。例如，雖然美國及歐洲的近視盛行率約為人口之30-40%，但在許多其他社會中，特別是在東亞，近視盛行率已達到流行病的比例，在東亞，青少年及年輕人中超過90%為近視的(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)。相比之下，在約50至60年前，東亞的盛行率為約10-30%。此外，在同一時期內，已觀察到許多東亞國家的高度近視(比-5.00屈光度(D)更糟的近視)之盛行率已從百分之幾增加至大約20% (Morgan IG, He M., 「An Important Step Forward in Myopia Prevention: Low-Dose Atropine」, *Ophthalmology* (2016) 123:232-3)。除了矯正模糊遠視力所帶來的不便及費用外，亦需對發展出另外的視力障礙的盛行率增加的老年人之近視眼的長期健康負責，另外的視力障礙包括近視性黃斑病變、視網膜脫落、青光眼及白內障(Curtin BJ., *The Myopias: Basic Science and Clinical Management*. Harper & Row, Philadelphia, PA, 1985)。因此，需要預防眼睛進展到較高程度的近視。多年來，提出並評定了許多早期預防措施及介入措施，包括使用藥物、光學及環境介入，以減緩近視進展。其中，藥物介入通常能更有效地減緩近視。

【0003】關於藥物介入，觀察到能減緩近視進展的一種化合物為阿托品(*Atropine*)，一種蕈毒鹼拮抗劑(更特定言之，一種非選擇性蕈毒鹼乙醯膽鹼激導性拮抗劑) (Chua等人 *Atropine for the treatment of childhood myopia*, *Ophthalmol*, 2285-2291, 2006)。最初，阿托品以大約1%之濃度使用以減緩近視。然而，與使用阿托品有關之問題為，能觀察到對減緩近視有效的劑量濃度亦會誘發副作用。以1%及0.5%之濃度使用阿托品會造成以下顯著的短期不良作用：睫狀肌麻痺瞳孔放大、畏光(對光感到不適或敏感)、眩光以及無法近距離閱讀或看，且亦認為會造成長期不良作用，諸如損傷眼結構(例如，由於光線增加而導致對晶狀體及視網膜造成損傷)。此外，亦報導過某些副作用，諸如過敏。更重要的是，在停止阿托品給藥時，發生了近視反彈。此外，在使用阿托品的同時，個體需要配

備雙焦眼鏡，以便他們對遠處及近處均能夠看得清楚。由於擔心與使用升高濃度的阿托品相關的副作用，試驗了較低濃度的阿托品(Chia等人，「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)。根據此等試驗，認為低濃度局部阿托品(0.01重量%)不會誘發在1重量%、0.5重量%及即使0.1重量%之較高濃度的阿托品下所觀察到的副作用。在0.01重量%的阿托品下，亦在較高劑量後之清除期間觀察到反彈作用顯著降低，且反彈作用顯著降低使得副作用較小，因為瞳孔大小增加幅度極小，且對調節幅度之影響不顯著。然而，當進一步審視時，低劑量阿托品(0.01重量%)雖然可有效減少不良作用，但在降低軸向長度伸長方面無效(Yam等人 Low Concentration Atropine for Myopia Progression (LAMP) study: A randomized, double-blinded, placebo-controlled trial of 0.05 wt.%, 0.025 wt.% and 0.01 wt.% Atropine eye drops in myopia control, Ophthalmology, 刊載前之電子版, 2018；Chia等人 Atropine for the treatment of childhood myopia: safety and efficacy of 0.5 wt.%, 0.1 wt.%, and 0.01 wt.% doses (Atropine for the Treatment of Myopia 2). Ophthalmology. 2012;119(2):347-54)。因此，需要一種治療有效劑量，其能夠減少眼睛之軸向伸長而沒有顯著的不良作用/副作用。

【0004】觀察到在減緩近視進展方面具有一些功效的另一種藥物介入為化合物7-甲基黃嘌呤(有時稱為7-MX；一種咖啡鹼(caffeine)及可可豆

鹼(theobromine)之代謝物)，其為腺苷受體拮抗劑(更特定言之，一種非選擇性腺苷拮抗劑)。此化合物描述於美國專利第6,710,051號中，其以全文引用之方式併入本文中。幼齡近視兒童藉由口服全身性劑量之7-甲基黃嘌呤一年可引起近視進展減緩並延緩軸向眼睛生長而沒有顯著的副作用(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)。可以認為，7-甲基黃嘌呤藉由對後鞏膜之作用而發揮其作用。然而，除了與口服給藥相關之限制達成最大的眼睛治療功效的代謝問題之外，口服藥物進行眼睛治療亦遭受順應性問題。

【0005】值得注意的是，儘管觀察到葷毒鹼受體拮抗劑之作用已藉由低劑量咖啡鹼增強來抑制氟哌啶醇(haloperidol)誘發之強直性昏厥(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), 但尚不清楚使用咖啡鹼(或相關藥劑或其他腺苷拮抗劑)作為輔助眼科療法是否能夠降低減緩近視進展所需之蕈毒鹼受體拮抗劑的劑量, 及/或其是否能夠減輕與蕈毒鹼拮抗劑眼科單一療法相關的不良副作用。咖啡鹼為非選擇性腺苷受體拮抗劑, 且觀察到全身性攝入咖啡鹼可增強調節 (Osei 等人 Caffeine intake is associated with pupil dilation and enhanced accommodation. *Eye*, 31(4), 615-619, 2017)。咖啡鹼已按1重量%之濃度安全地局部用於人眼(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)。有趣的是, 咖啡鹼之代謝物7-甲基黃嘌呤(有時稱為7-MX)已在動物模型及人體試驗中藉由口服而全身性使用以治療近視(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; 及 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)。此外, 7-甲基黃嘌呤被視為對神經傳遞質釋放(包括GABA)具有潛在影響的腺苷拮抗劑, 已觀察到其可延緩近視進展及軸向眼睛生長而沒有顯著的副作用(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)。

【0006】因此，需要一種醫藥組合物及含有或遞送該醫藥組合物之眼科用裝置及其使用方法，其係用於有效地控制及/或降低近視進展，亦避免或最小化與瞳孔大小或調節相關的不良副作用。

【發明內容】

定義

【0007】除非下文中另外定義，否則術語在本文中的使用如此項技術一般性所用：

【0008】術語「近視眼」應理解為係指已經近視的、近視前期的、或具有朝向近視進展的屈光病況的眼睛。

【0009】術語「眼科用裝置」應理解為係指置放於眼睛上或駐留於眼睛中之物體。該裝置可以提供視力矯正。眼科用裝置包括(但不限於)隱形眼鏡、眼用插入物、角膜覆蓋物(corneal onlay)、角膜嵌體(corneal inlay)、奈米圓片(nano wafer)、脂質體、奈米顆粒、淚管栓塞(punctal plug)、或含微流體儲集囊之水凝膠基質。

【0010】除非另外說明，否則術語「治療(treating)」(或「治療(treat)」或「治療(treatment)」)包括通常所接受的含義，其涵蓋預防、控制、減緩、降低、延緩及/或減輕與疾病(例如，近視)有關之症狀、疾病進展(例如，近視，諸如患者眼睛之近視進展)及/或疾病(例如，近視)。治療可以包括治療性及/或防治性投藥(例如，投與如本文中所揭示之醫藥組合物或眼科用裝置)。例如，經診斷為患有近視(高度、中度或低度)或近視

前期(具有患上近視之風險)之患者的已經近視(或具有患上近視之風險)的眼睛的治療可以包括(但不限於)預防、控制、減緩、降低、延緩或減輕經診斷為患有近視或具有患上近視之風險的患者之近視進展，增加眼睛(例如，近視眼、前期近視眼或具有患上近視之風險的眼睛)之脈絡膜厚度，及/或降低眼睛(例如近視眼、前期近視眼或具有患上近視之風險的眼睛)之軸向(或縱向)生長。

【0011】 術語「蕈毒鹼拮抗劑」或「蕈毒鹼受體拮抗劑」係指作用於或阻斷蕈毒鹼受體以預防或拮抗膽鹼激導性劑或蕈毒鹼促效劑或蕈毒鹼受體促效劑之作用的藥劑。

【0012】 術語「腺苷拮抗劑」或「腺苷受體拮抗劑」係指作用於或阻斷腺苷受體以預防或拮抗腺苷促效劑或腺苷受體促效劑之作用的藥劑。

【0013】 術語「個體」係指動物，包括(但不限於)靈長類動物(例如，人類)、猴、牛、豬、羊、山羊、馬、狗、貓、兔、大鼠或小鼠。術語「個體」及「患者」在本文中關於例如哺乳動物個體(諸如人類)時可互換使用。

【0014】 在某些實施例中，個體為哺乳動物。在某些實施例中，個體為人類。在某些實施例中，個體為成人。在某些實施例中，個體為兒童。

【0015】 本文中所述之一些實施例可以提供用以預防、控制、減緩、降低、延緩及/或減輕近視進展之醫藥組合物、眼科用裝置及治療方法。

【0016】 在一個態樣中，本文中提供一種醫藥組合物，其包含蕈毒鹼拮抗劑，例如低濃度蕈毒鹼拮抗劑，及腺苷拮抗劑。

【0017】 在另一態樣中，本文中提供一種含有醫藥組合物之眼科用裝置，該醫藥組合物包含蕁毒鹼拮抗劑，例如低濃度蕁毒鹼拮抗劑，及腺苷拮抗劑，其中該眼科用裝置以持續釋放方式遞送該醫藥組合物。

【0018】 在另一態樣中，本文中提供一種治療有需要之患者之近視的方法，其包含投與一種醫藥組合物，該醫藥組合物包含蕁毒鹼拮抗劑，例如低濃度蕁毒鹼拮抗劑，及腺苷拮抗劑。

【0019】 在另一態樣中，本文中提供一種治療有需要之患者之眼睛的近視以預防、減緩、延緩、控制及/或減輕近視進展的方法，其包含投與一種醫藥組合物，該醫藥組合物包含蕁毒鹼拮抗劑，例如低濃度蕁毒鹼拮抗劑，及腺苷拮抗劑。

【0020】 在另一態樣中，本文中提供一種治療有需要之患者之近視的方法，其包含投與包含蕁毒鹼拮抗劑、例如低濃度蕁毒鹼拮抗劑之醫藥組合物，及投與包含腺苷拮抗劑之醫藥組合物。

【0021】 在另一態樣中，本文中提供一種用以預防、減緩、延緩、控制及/或減輕有需要之患者之眼睛的近視進展的方法，其包含投與包含蕁毒鹼拮抗劑、例如低濃度蕁毒鹼拮抗劑之醫藥組合物，及投與包含腺苷拮抗劑之醫藥組合物。

【0022】 在另一態樣中，本文中提供一種治療有需要之患者之近視的方法，其包含投與含有一種醫藥組合物之眼科用裝置，該醫藥組合物包含蕁毒鹼拮抗劑，例如低濃度蕁毒鹼拮抗劑，及腺苷拮抗劑。

【0023】 在另一態樣中，本文中提供一種用以預防、減緩、延緩、控制及/或減輕有需要之患者之眼睛的近視進展的方法，其包含投與含有一種醫藥組合物之眼科用裝置，該醫藥組合物包含蕁毒鹼拮抗劑，例如低

濃度蕁毒鹼拮抗劑，及腺苷拮抗劑。

【0024】在本文中所揭示之醫藥組合物、眼科用裝置或治療方法之某些實施例中，蕁毒鹼拮抗劑為非選擇性蕁毒鹼乙醯膽鹼激導性拮抗劑。

【0025】在本文中所揭示之醫藥組合物、眼科用裝置或治療方法之某些實施例中，蕁毒鹼拮抗劑為M1選擇性拮抗劑。

【0026】在本文中所揭示之醫藥組合物、眼科用裝置或治療方法之某些實施例中，蕁毒鹼拮抗劑為阿托品，或其醫藥學上可接受之鹽。

【0027】在本文中所揭示之醫藥組合物、眼科用裝置或治療方法之某些實施例中，蕁毒鹼拮抗劑為托品鹼(tropine)，或其醫藥學上可接受之鹽。

【0028】在本文中所揭示之醫藥組合物、眼科用裝置或治療方法之某些實施例中，蕁毒鹼拮抗劑為托品酸(tropic acid)。

【0029】在本文中所揭示之醫藥組合物、眼科用裝置或治療方法之某些實施例中，蕁毒鹼拮抗劑係以低濃度使用。在某些實施例中，蕁毒鹼拮抗劑係以低濃度使用，例如，蕁毒鹼拮抗劑為阿托品且相對於醫藥組合物，以低於0.05重量%之濃度使用。在某些實施例中，蕁毒鹼拮抗劑為阿托品，相對於醫藥組合物，其以介於低於約0.05重量%至不低於0.001重量%之間的濃度使用。在某些實施例中，蕁毒鹼拮抗劑為阿托品，相對於醫藥組合物，其以大約0.045重量%或更低的濃度使用。在某些實施例中，蕁毒鹼拮抗劑為阿托品且相對於醫藥組合物，以大約0.04重量%或更低的濃度使用。在某些實施例中，蕁毒鹼拮抗劑為阿托品且相對於醫藥組合物，以大約0.035重量%或更低的濃度使用。在某些實施例中，蕁毒鹼拮抗劑為阿托品且相對於醫藥組合物，以大約0.03重量%或更低的濃度使

用。在某些實施例中，相對於醫藥組合物，阿托品之濃度在以下範圍內：介於低於0.05重量%至0.001重量%之間，諸如介於大約0.045重量%至0.001重量%之間、介於大約0.04重量%至0.001重量%之間、介於大約0.035重量%至0.001重量%之間、介於大約0.03重量%至0.001重量%之間、介於大約0.025重量%至0.001重量%之間、介於大約0.02重量%至0.001重量%之間、介於大約0.015重量%至0.001重量%之間、介於大約0.01重量%至0.001重量%之間、介於<0.01重量%至0.001重量%之間、介於大約0.045重量%至0.01重量%之間、介於大約0.04重量%至0.02重量%之間、介於大約0.03重量%至0.02重量%之間或介於大約0.03重量%至0.01重量%之間。

【0030】 在本文中所揭示之醫藥組合物、眼科用裝置或治療方法之某些實施例中，相對於醫藥組合物，蕁毒鹼拮抗劑以在以下範圍內之量存在：介於大約0.001重量%至低於0.05重量%之間，諸如介於大約0.001-0.045重量%之間、介於大約0.001-0.04重量%之間、介於大約0.001-0.035重量%之間、介於大約0.001-0.03重量%之間、介於大約0.001-0.025重量%之間、介於大約0.001-0.02重量%之間、介於大約0.001-0.015重量%之間、介於大約0.001-0.01重量%之間、介於大約0.001-0.005重量%之間、介於大約0.005-0.03重量%之間、介於大約0.005-0.04重量%之間、介於大約0.01-0.03重量%之間、介於大約0.01-0.045重量%之間、介於大約0.01-0.04重量%之間、介於大約0.02-0.04重量%之間、介於大約0.02-0.03重量%之間、介於大約0.015-0.025重量%之間、介於大約0.015-0.03重量%之間或介於大約0.015-0.035重量%之間。

【0031】 在本文中所揭示之醫藥組合物、眼科用裝置或治療方法之

某些實施例中，腺苷拮抗劑為非選擇性腺苷拮抗劑。

【0032】在本文中所揭示之醫藥組合物、眼科用裝置或治療方法之某些實施例中，非選擇性腺苷拮抗劑為黃嘌呤衍生物，或其醫藥學上可接受之鹽。

【0033】在本文中所揭示之醫藥組合物、眼科用裝置或治療方法之某些實施例中，非選擇性腺苷拮抗劑為咖啡鹼，或其醫藥學上可接受之鹽。

【0034】在本文中所揭示之醫藥組合物、眼科用裝置或治療方法之某些實施例中，非選擇性腺苷拮抗劑為檸檬酸咖啡鹼。

【0035】在本文中所揭示之醫藥組合物、眼科用裝置或治療方法之某些實施例中，非選擇性腺苷拮抗劑為7-甲基黃嘌呤，或其醫藥學上可接受之鹽。

【0036】在本文中所揭示之醫藥組合物、眼科用裝置或治療方法之某些實施例中，相對於醫藥組合物，腺苷拮抗劑以在以下範圍內之量存在：介於大約0.1-5.0重量%之間、介於大約0.1-4.0重量%之間、介於大約0.1-3.0重量%之間、介於大約0.1-2.0重量%之間、介於大約0.1-1.0重量%之間、介於大約0.5-5.0重量%之間、介於大約1.0-5.0重量%之間、介於大約1.0-2.0重量%之間、介於大約2.0-5.0重量%之間、介於大約3.0-5.0重量%之間或介於大約4.0-5.0重量%之間。

【0037】在本文中所揭示之醫藥組合物、眼科用裝置或治療方法之某些實施例中，該醫藥組合物為水性組合物、眼科用調配物、眼科用水性調配物、滴眼劑調配物、眼部噴霧調配物、含於隱形眼鏡泡殼包裝內之眼部醫藥組合物、局部調配物、局部眼科用組合物、眼部凝膠調配物、眼科

用乳液、眼科用脂質體、奈米圓片、奈米顆粒懸浮液或眼科用軟膏。

【0038】在本文中所揭示之醫藥組合物、眼科用裝置或治療方法之某些實施例中，該醫藥組合物進一步包含一或多種額外的經眼可接受的賦形劑及添加劑，包含載劑、穩定劑、容積莫耳滲透濃度調節劑、防腐劑、緩衝劑、張力調節劑、增稠劑或其他賦形劑。

【0039】在本文中所揭示之醫藥組合物、眼科用裝置或治療方法之某些實施例中，該醫藥組合物為持續釋放調配物或結膜下藥物儲槽。

【0040】在本文中所揭示之醫藥組合物、眼科用裝置或治療方法之某些實施例中，該醫藥組合物為含於眼科用裝置內之持續釋放調配物。

【0041】在本文中所揭示之醫藥組合物、眼科用裝置或治療方法之某些實施例中，該眼科用裝置為隱形眼鏡、眼用插入物、角膜覆蓋物、角膜嵌體、奈米圓片、脂質體、奈米顆粒、淚管栓塞或含微流體儲集囊之水凝膠基質。

【0042】在本文中所揭示之醫藥組合物、眼科用裝置或治療方法之某些實施例中，該眼科用裝置以持續釋放方式遞送該醫藥組合物。

【0043】在本文中所揭示之醫藥組合物、眼科用裝置或治療方法之某些實施例中，將該醫藥組合物調配為眼科用組合物，例如調配為用於治療眼科病症或病況之眼科用組合物。

【0044】在本文中所揭示之醫藥組合物、眼科用裝置或治療方法之某些實施例中，將該醫藥組合物調配為用於治療近視前期、近視或近視進展之眼科用組合物。

【0045】在本文中所揭示之醫藥組合物、眼科用裝置或治療方法之某些實施例中，將該醫藥組合物調配為用於治療高度近視、中度近視或低

度近視之眼科用組合物。

【0046】 在本文中所揭示之醫藥組合物、眼科用裝置或治療方法之某些實施例中，將該醫藥組合物調配為用於治療經診斷為近視前期(或具有患上近視之風險)的患者的眼科用組合物。

【0047】 在本文中所揭示之醫藥組合物、眼科用裝置或治療方法之某些實施例中，該醫藥組合物係以實質性均一性分佈於整個眼科用裝置中。

【0048】 在本文中所揭示之醫藥組合物、眼科用裝置或治療方法之某些實施例中，該眼科用裝置係含於隱形眼鏡泡殼包裝內。

【0049】 在本文中所揭示之醫藥組合物、眼科用裝置或治療方法之某些實施例中，該醫藥組合物將該眼科用裝置浸入隱形眼鏡泡殼包裝內。

【0050】 在本文中所揭示之醫藥組合物、眼科用裝置或治療方法之某些實施例中，蕁毒鹼拮抗劑及腺苷拮抗劑係同時共同投與；以投與蕁毒鹼拮抗劑、隨後投與腺苷拮抗劑之方式依序共同投與；或以投與腺苷拮抗劑、隨後投與蕁毒鹼拮抗劑之方式依序共同投與。

【0051】 在本文中所揭示之醫藥組合物、眼科用裝置或治療方法之某些實施例中，該方法預防經治療患者之近視進展。

【0052】 在本文中所揭示之醫藥組合物、眼科用裝置或治療方法之某些實施例中，該方法控制經治療患者之近視進展。

【0053】 在本文中所揭示之醫藥組合物、眼科用裝置或治療方法之某些實施例中，該方法減輕經治療患者之近視進展。

【0054】 在本文中所揭示之醫藥組合物、眼科用裝置或治療方法之某些實施例中，該方法減緩或降低經治療患者之近視進展。

【0055】在本文中所揭示之醫藥組合物、眼科用裝置或治療方法之某些實施例中，相對於非治療，該方法控制、減緩、降低、延緩及/或減輕經治療患者之近視進展達到在以下範圍內：介於約5-95%之間、介於約5-90%之間、介於約5-80%之間、介於約5-70%之間、介於約5-60%之間、介於約5-50%之間、介於約5-40%之間、介於約5-30%之間、介於約5-20%之間、介於約10-100%之間、介於約20-90%之間、介於約30-90%之間、介於約40-90%之間、介於約50-90%之間或介於約75-90%之間。

【0056】在某些實施例中，如本文中所揭示之治療有需要之患者之近視的方法可以增加經治療患者之眼睛的脈絡膜厚度，例如相對於非治療，增加經治療患者之眼睛的脈絡膜厚度達到在大約5-100%之間的範圍內，諸如相對於非治療，增加經治療患者之眼睛的脈絡膜厚度達到以下範圍內：介於約5-95%之間、介於大約5-90%之間、介於大約5-80%之間、介於大約5-70%之間、介於大約5-60%之間、介於大約5-50%之間、介於大約5-40%之間、介於大約5-30%之間、介於大約5-20%之間、介於大約10-100%之間、介於大約20-90%之間、介於大約25-90%之間、介於大約30-90%之間、介於大約40-90%之間、介於大約50-90%之間或介於大約75-90%之間。

【0057】在本文中所揭示之醫藥組合物、眼科用裝置或治療方法之某些實施例中，使用該醫藥組合物、該眼科用裝置或該治療方法可將使用者之眼睛在適光下瞳孔大小(photopic pupil size)之增加限制在約1-2 mm、約1 mm、約2 mm、小於2 mm、小於1 mm。

【0058】在本文中所揭示之醫藥組合物、眼科用裝置或治療方法之某些實施例中，使用該醫藥組合物、該眼科用裝置或該治療方法可將使用

者之眼睛之調節幅度之下降限制在約1.0-6.0D、1.0-5.0D、1.0-4.0D、1.0-3.0D、1.0-2.0D、小於6.0D、小於5.0D、小於4.0D、小於3.0D、小於2.0D及小於1.0D。

【0059】 在本文中所揭示之醫藥組合物、眼科用裝置或治療方法之某些實施例中，該方法逆轉經治療患者之近視進展。

【0060】 在本文中所揭示之醫藥組合物、眼科用裝置或治療方法之某些實施例中，患者罹患高度近視、中度近視或低度近視。

【0061】 在本文中所揭示之醫藥組合物、眼科用裝置或治療方法之某些實施例中，患者為近視的前期(或具有患上近視之風險)。

【0062】 在本文中所揭示之醫藥組合物、眼科用裝置或治療方法之某些實施例中，該方法增加經治療患者之眼睛的脈絡膜厚度。

【0063】 在本文中所揭示之醫藥組合物、眼科用裝置或治療方法之某些實施例中，相對於非治療，該方法增加經治療患者之眼睛的脈絡膜厚度達到在以下範圍內：介於大約5-95%之間、介於大約5-90%之間、介於大約5-80%之間、介於大約5-70%之間、介於大約5-60%之間、介於大約5-50%之間、介於大約5-40%之間、介於大約5-30%之間、介於大約5-20%之間、介於大約10-100%之間、介於大約20-90%之間、介於大約25-90%之間、介於大約30-90%之間、介於大約40-90%之間、介於大約50-90%之間或介於大約75-90%之間。

【0064】 在本文中所揭示之醫藥組合物、眼科用裝置或治療方法之某些實施例中，該方法預防、控制、減緩、降低、延緩及/或減輕經治療患者之眼睛的軸向(或縱向)生長。

【0065】 在本文中所揭示之醫藥組合物、眼科用裝置或治療方法之

某些實施例中，該方法控制、減緩、降低、延緩及/或減輕經診斷為患有近視或具有患上近視之風險的患者之近視進展，增加眼睛(例如，近視眼、前期近視眼或具有患上近視之風險的眼睛)之脈絡膜厚度，及/或降低眼睛(例如，近視眼、前期近視眼或具有患上近視之風險的眼睛)之軸向(或縱向)生長。

【0066】 在本文中所揭示之醫藥組合物、眼科用裝置或治療方法之某些實施例中，相對於非治療，該方法控制、減緩、降低、延緩及/或減輕經治療患者之眼睛的軸向(或縱向)生長達到介於約5-95%之間、介於約5-90%之間、介於約5-80%之間、介於約5-70%之間、介於約5-60%之間、介於約5-50%之間、介於約5-40%之間、介於約5-30%之間、介於約5-20%之間、介於約10-100%之間、介於約20-90%之間、介於約30-90%之間、介於約40-90%之間、介於約50-90%之間或介於約75-90%之間。

【0067】 在本文中所揭示之醫藥組合物、眼科用裝置或治療方法之某些實施例中，患者之治療期為約介於1個月至10年之間，諸如至少6個月、至少1年、至少2年、至少3年、至少5年、至少7年或至少9年之治療期。

【0068】 在本文中所揭示之醫藥組合物、眼科用裝置或治療方法之某些實施例中，相對於阿托品單一療法，該方法引起不太嚴重的不良副作用。

【0069】 在本文中所揭示之醫藥組合物、眼科用裝置或治療方法之某些實施例中，相對於阿托品單一療法，該方法引起瞳孔大小增加較少。

【0070】 在本文中所揭示之醫藥組合物、眼科用裝置或治療方法之某些實施例中，相對於阿托品單一療法，該方法引起調節幅度下降較小。

【0071】在本文中所揭示之醫藥組合物、眼科用裝置或治療方法之某些實施例中，該醫藥組合物係經眼投與至患者之眼睛。

【0072】在本文中所揭示之醫藥組合物、眼科用裝置或治療方法之某些實施例中，該醫藥組合物係局部投與。

【0073】在本文中所揭示之醫藥組合物、眼科用裝置或治療方法之某些實施例中，該醫藥組合物係以滴眼劑調配物、眼部噴霧調配物或眼部凝膠調配物形式投與至眼睛。

【0074】在本文中所揭示之醫藥組合物、眼科用裝置或治療方法之某些實施例中，該醫藥組合物係以眼科用乳液、眼科用脂質體、奈米圓片、奈米顆粒懸浮液或眼科用軟膏形式投與至眼睛。

【0075】在本文中所揭示之醫藥組合物、眼科用裝置或治療方法之某些實施例中，該醫藥組合物係經由眼科用裝置經眼投與至患者之眼睛。

【0076】在本文中所揭示之醫藥組合物、眼科用裝置或治療方法之某些實施例中，該醫藥組合物每天投與1、2、3、4或5次。

【0077】在本文中所揭示之醫藥組合物、眼科用裝置或治療方法之某些實施例中，患者之年齡為約4至18歲，或年齡為約16至26歲。

【0078】本文中所述之主題之其他特徵及優點將自以下實施方式及圖式及申請專利範圍顯而易知。

【圖式簡單說明】

【0079】當結合附圖閱讀以下實施方式時，可以從以下實施方式最好地理解本文中所述之實施例之態樣。

【0080】圖1為流程圖，其展示用於評估由於投與阿托品或咖啡鹼單一療法滴眼劑調配物或含有阿托品及咖啡鹼之組合療法滴眼劑調配物而產

生的靈長類動物之脈絡膜厚度變化的程序。

【0081】圖2為展示由於向靈長類動物投與阿托品或咖啡鹼單一療法滴眼劑調配物或含有阿托品及咖啡鹼之組合療法滴眼劑調配物而產生的脈絡膜厚度量測結果的圖。

【0082】圖3為流程圖，其展示用於評估由於投與阿托品或咖啡鹼單一療法滴眼劑調配物或含有阿托品及咖啡鹼之組合療法滴眼劑調配物而產生的靈長類動物之脈絡膜厚度變化的程序。

【0083】圖4為展示由於向靈長類動物投與阿托品或咖啡鹼單一療法滴眼劑調配物或含有阿托品及咖啡鹼之組合療法滴眼劑調配物而產生的脈絡膜厚度量測結果的圖。

【0084】圖5A至圖5D為展示由向靈長類動物投與單獨的阿托品滴眼劑或含有阿托品及咖啡鹼之滴眼劑調配物而引起的屈光不正(refractive error)及軸向長度變化的圖。

【實施方式】

相關申請案之交叉參考

【0085】本申請案主張2017年11月3日申請之美國臨時申請案第62/581,112號之優先權權益。以上相關申請案之全文以引用之方式併入本文中。

【0086】以下揭示內容提供用於實施所提供之主題的不同特徵的許多不同實施例或實例。下文描述組分及配置的特定實例以簡化本發明。當然，其僅為實例且不意欲為限制性的。另外，本發明可在各種實例中重複圖式元件符號及/或字母。此重複係出於簡單及清晰之目的，且本身並不指示所論述之各個實施例及/或組態之間的關係。

【0087】近視，眼睛之軸向伸長，影響大部分人群。近視之發作通常係在上學的年紀時且一直進展到眼睛之生長完成為止。儘管可使用矯正鏡片，但近視進展仍會導致視覺障礙增加。本發明認識到用於治療、預防、控制、減緩、降低、延緩及/或減輕近視之發展或進展的組合物及治療的重要性，尤其是採用醫藥組合物、含有或遞送醫藥組合物之眼科用裝置及其使用方法，其可方便地投與或進行，減少潛在副作用，並提供治療益處，或其組合。

【0088】藥物組合療法為醫學上廣泛使用且有效的策略，其旨在達成協同治療效果、降低劑量及毒性以及最小化或延遲抗藥性之誘導(Chou TC., 「Drug combination studies and their synergy quantification using the Chou-Talalay method」, Cancer Res. (2010) 70:440-6)。本發明鑑定了某些化合物，其與蕁毒鹼受體拮抗劑(諸如阿托品)提供協同效應，以增強近視降低或近視減緩作用，同時避免或最小化不良副作用，諸如在阿托品單一療法之情況下所觀察到的副作用。

【0089】本申請案提供用於局部或眼部施用之非選擇性蕁毒鹼受體拮抗劑及非選擇性腺苷拮抗劑的醫藥組合物，及含有或遞送該醫藥組合物之眼科用裝置，及其使用方法，用於控制及/或降低近視進展。

【0090】在某些實施例中，醫藥組合物可以包含或由以下組成：蕁毒鹼受體拮抗劑及腺苷受體拮抗劑。在某些實施例中，蕁毒鹼拮抗劑可為非選擇性蕁毒鹼乙醯膽鹼激導性受體拮抗劑，或可為M1選擇性拮抗劑。在某些實施例中，蕁毒鹼拮抗劑可為非選擇性蕁毒鹼受體拮抗劑，諸如低濃度的非選擇性蕁毒鹼受體拮抗劑。在某些實施例中，腺苷拮抗劑為非選擇性腺苷拮抗劑。

【0091】在某些實施例中，由本文中所揭示之醫藥組合物提供的蕈毒鹼拮抗劑可為阿托品、硫酸阿托品、降阿托品(noratropine)、阿托品-N-氧化物、托品鹼、托品酸、甲硝阿托品(atropine methonitrate)、苯海拉明(diphenhydramine)、茶苯海明(dimenhydrinate)、雙環胺(dicyclomine)、黃酮哌酯(flavoxate)、氧基羥丁寧(oxybutynin)、噻托鉍(tiotropium)、天仙子鹼(hyoscine)、東甘莨鹼(scopolomine) (L-天仙子鹼)、羥嗪(hydroxyzine)、異丙托鉍(ipratropium)、托品醯胺(tropicamide)、環戊通(cyclopentolate)、哌侖西平(pirenzepine)、後馬托品(homatropine)、索非那新(solifenacin)、達非那新(darifenacin)、苯紮托品(benzatropine)、奧芬鉍(oxyphenonium)、美貝維林(mebeverine)、丙環定(procyclidine)、阿地溴鉍(aclidinium bromide)、三己苯尼迪/苯海索(trihexyphenidyl/benzhexol)、托特羅定(tolterodine)或其醫藥學上可接受之鹽。在較佳實施例中，蕈毒鹼受體拮抗劑為阿托品，或其醫藥學上可接受之鹽。在某些實施例中，蕈毒鹼受體拮抗劑為托品鹼，或其醫藥學上可接受之鹽。在某些實施例中，蕈毒鹼受體拮抗劑為托品酸。在某些實施例中，由本文中所揭示之醫藥組合物提供的蕈毒鹼受體拮抗劑可以低濃度存在，例如相對於醫藥組合物，呈低於0.05重量%之量，諸如呈0.045重量%或更低、0.04重量%或更低、0.035重量%或更低、或0.03重量%或更低的量。例如，在某些實施例中，由本文中所揭示之醫藥組合物提供的蕈毒鹼受體拮抗劑可以低濃度存在，例如，相對於醫藥組合物，在以下範圍內：介於大約0.001重量%至低於0.05重量%之間，諸如介於大約0.001-0.045重量%之間、介於大約0.001-0.04重量%之間、介於大約0.001-0.035重量%之間、介於大約0.001-0.03重量%之間、介於大約0.001-0.025重量

%之間、介於大約0.001-0.02重量%之間、介於大約0.001-0.015重量%之間、介於大約0.001-0.01重量%之間、介於大約0.001-0.005重量%之間、介於大約0.005-0.03重量%之間、介於大約0.005-0.04重量%之間、介於大約0.01-0.03重量%之間、介於大約0.01-0.045重量%之間、介於大約0.01-0.04重量%之間、介於大約0.02-0.04重量%之間、介於大約0.02-0.03重量%之間、介於大約0.015-0.025重量%之間、介於大約0.015-0.03重量%之間或介於大約0.015-0.035重量%之間。

【0092】 在某些實施例中，相對於醫藥組合物，葶毒鹼拮抗劑可以低於0.05重量%之量存在於本文中所揭示之醫藥組合物中，諸如以大約0.001重量%、大約0.002重量%、大約0.005重量%、大約0.01重量%、大約0.015重量%、大約0.02重量%、大約0.025重量%、大約0.03重量%、大約0.035重量%、大約0.04重量%或大約0.045重量%之量。

【0093】 在某些實施例中，由本文中所揭示之醫藥組合物提供的腺苷受體拮抗劑可為非選擇性腺苷拮抗劑。例如，在某些實施例中，非選擇性腺苷拮抗劑可為黃嘌呤衍生物，諸如經取代之黃嘌呤衍生物，或其醫藥學上可接受之鹽，諸如咖啡鹼；7-甲基黃嘌呤；1,7-二甲基黃嘌呤(副黃嘌呤(paraxanthine))、3,7-二甲基黃嘌呤(可可豆鹼)；7-甲基黃嘌呤(殊黃嘌呤(heteroxanthine))、3-甲基黃嘌呤；1-甲基黃嘌呤、異丁基甲基黃嘌呤(IBMx)；1-己基-3,7-二甲基黃嘌呤(噴替茶鹼(pentifylline))；1,7-二甲基黃嘌呤；或美國專利第6,710,051號中所詳述的經取代之黃嘌呤；或其混合物。在較佳實施例中，腺苷受體拮抗劑為咖啡鹼或7-甲基黃嘌呤，或其醫藥學上可接受之鹽，例如為咖啡鹼，或其醫藥學上可接受之鹽，諸如檸檬酸咖啡鹼。在某些實施例中，由本文中所揭示之醫藥組合物提供的腺苷

拮抗劑可相對於醫藥組合物以在介於大約0.1-5.0重量%之間的範圍內之量存在，諸如相對於醫藥組合物，以在以下範圍內之量存在：介於大約0.1-4.0重量%之間、介於大約0.1-3.0重量%之間、介於大約0.1-2.0重量%之間、介於大約0.1-1.0重量%之間、介於大約0.5-5.0重量%之間、介於大約1.0-5.0重量%之間、介於大約1.0-2.0重量%之間、介於大約2.0-5.0重量%之間、介於大約3.0-5.0重量%之間或介於大約4.0-5.0重量%之間。

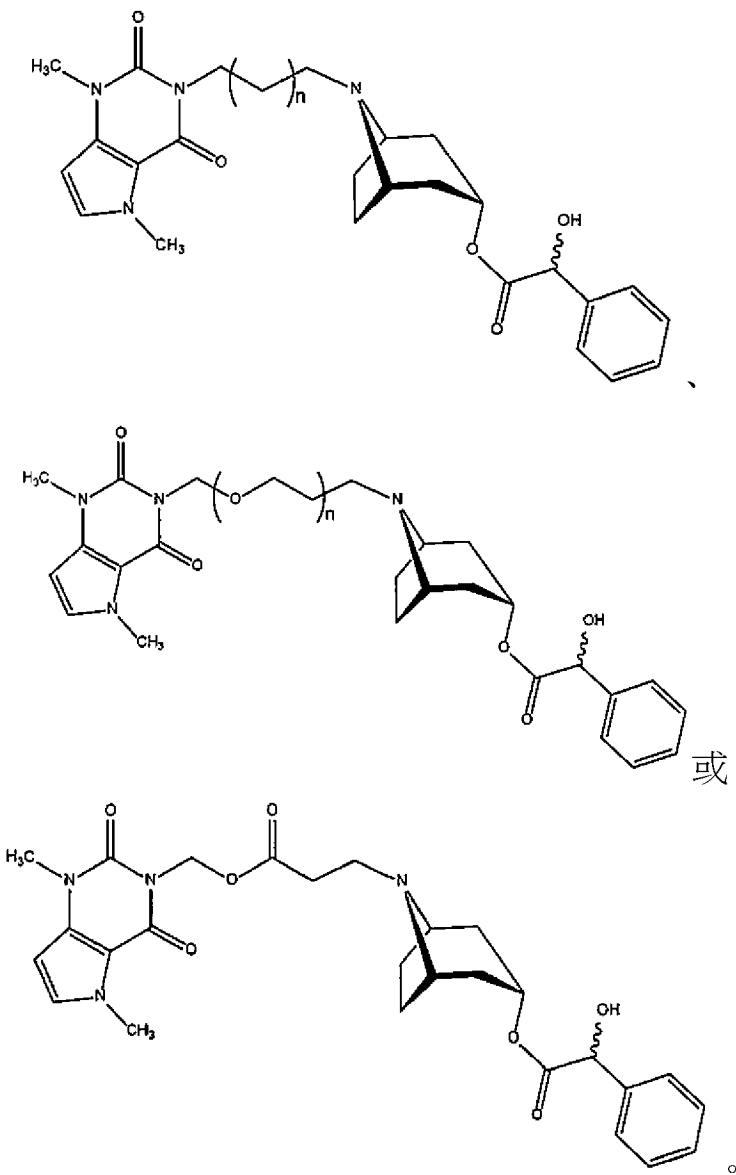
【0094】在本文中所揭示之醫藥組合物、眼科用裝置或治療方法之某些實施例中，相對於非治療，使用醫藥組合物、使用眼科用裝置或治療方法可控制、減緩、降低、延緩及/或減輕經治療患者之近視進展，達到以下範圍：介於約5-95%之間、介於約5-90%之間、介於約5-80%之間、介於約5-70%之間、介於約5-60%之間、介於約5-50%之間、介於約5-40%之間、介於約5-30%之間、介於約5-20%之間、介於約10-100%之間、介於約20-90%之間、介於約30-90%之間、介於約約40-90%之間、介於約50-90%之間或介於約75-90%之間。

【0095】在本文中所揭示之醫藥組合物、眼科用裝置或治療方法之某些實施例中，使用醫藥組合物、使用眼科用裝置或治療方法可使得使用者眼睛在適光下瞳孔大小增加至約1 mm至2 mm、約1 mm、約2 mm、小於2 mm或小於1 mm。

【0096】在本文中所揭示之醫藥組合物、眼科用裝置或治療方法之某些實施例中，醫藥組合物、眼科用裝置或治療方法所達成的調節幅度之下降為約1.0-6.0D、1.0-5.0D、1.0-4.0D、1.0-3.0D、1.0-2.0D、小於6.0D、小於5.0D、小於4.0D、小於3.0D、小於2.0D及小於1.0D。

【0097】在某些實施例中，醫藥組合物可以包含由蕁毒鹼受體拮抗

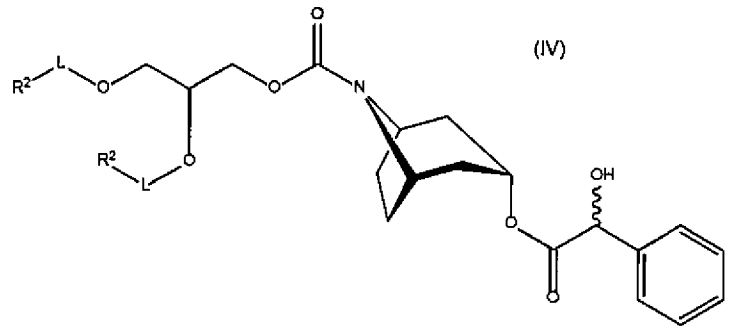
分別為



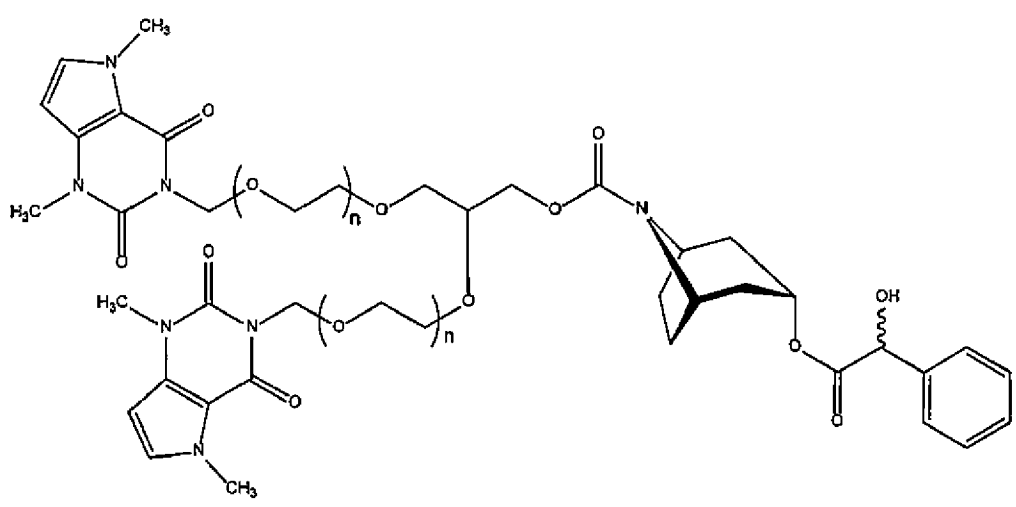
在某些實施例中，混合分子為具有式(II)或(III)之結合化合物，其具有一個阿托品分子，該阿托品分子分別與咖啡鹼之N3或N7位置之N-甲基如下結合：經由L二價連接基團聚烷基連接基團(其中 n 為5-20)、經由L二價連接基團聚乙二醇連接基團(其中 n 為5-20)或經由L二價連接基團乙醯基連接基團。

【0098】 在某些實施例中，醫藥組合物可以包含一種混合分子，其包含與兩個咖啡鹼分子結合的一個阿托品分子，諸如式(IV)之結合化合

物：



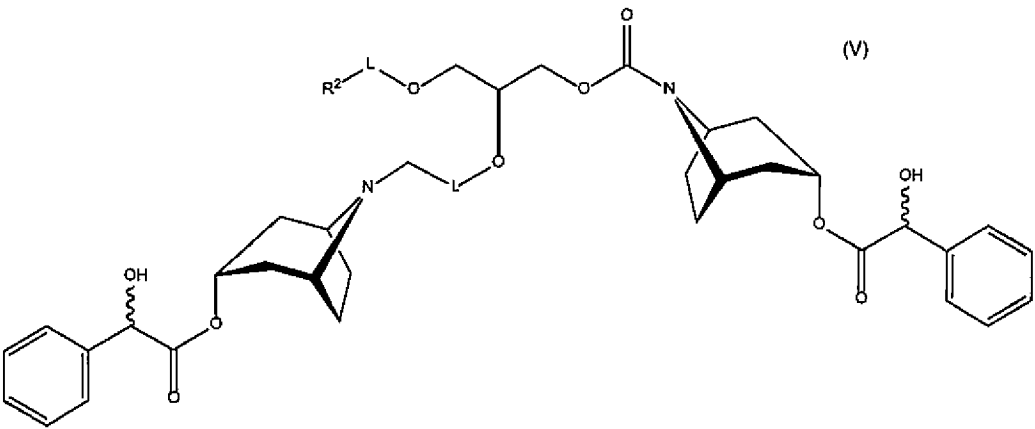
其中阿托品之N-胺基甲酸酯衍生物經由三價連接基團(諸如1,2,3-丙烷三醇部分)與兩個二價連接基團(L)結合，其中L可獨立地為聚乙二醇連接基團(其中n獨立地為5至20)；聚烷基連接基團，例如C₅-C₂₀烷基連接基團；C₅-C₆環烷基連接基團；C₅-C₆環烯基連接基團；或酯鍵，諸如乙醯基連接基團，例如-(O(CO)CH₂)-，且其中兩個獨立的二價連接基團中之每一者進一步與R²基團結合，其中R²獨立地為獨立地經由在N1、N3或N7位置之N-甲基結合的咖啡鹼部分。例如，作為說明，混合分子可為具有式(IV)之結合化合物，其具有經由1,2,3-丙烷三醇與兩個獨立的二價連接基團(L)結合的阿托品之N-胺基甲酸酯衍生物，該兩個獨立的二價連接基團(L)為聚乙二醇連接基團(其中n獨立地為5至20)，且其中R²獨立地為獨立地經由在N1位置之N-甲基結合的咖啡鹼部分：



在某些實施例中，混合分子為具有式(IV)之結合化合物，其具有經

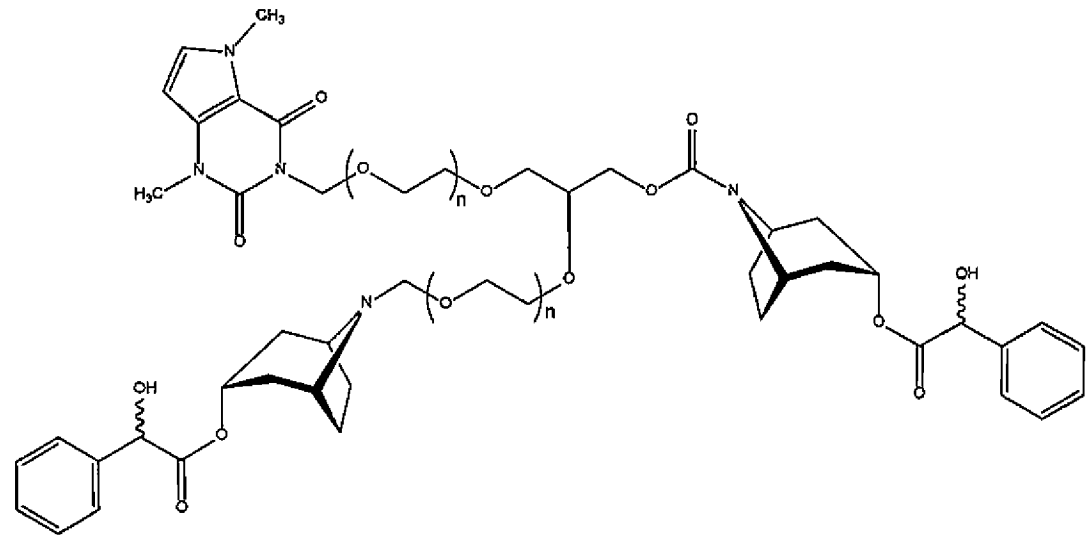
由1,2,3-丙烷三醇與兩個獨立的二價連接基團(L)結合的阿托品之N-胺基甲酸酯衍生物，該兩個獨立的二價連接基團(L)為聚乙二醇連接基團(其中n獨立地為5至20)，且其中R²獨立地為獨立地經由在咖啡鹼之N3或N7位置之N-甲基結合的咖啡鹼部分。

【0099】在某些實施例中，醫藥組合物可以包含一種混合分子，其包含與一個咖啡鹼分子結合的兩個阿托品分子，諸如式(V)之結合化合物：



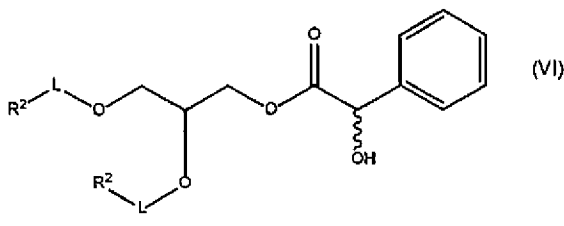
其中阿托品之N-胺基甲酸酯衍生物經由三價連接基團(諸如1,2,3-丙烷三醇部分)與兩個獨立的二價連接基團(L)結合，其中L可獨立地為聚乙二醇連接基團(其中n獨立地為5至20)；聚烷基連接基團，例如C₅-C₂₀烷基連接基團；C₅-C₆環烷基連接基團；C₅-C₆環烯基連接基團；或酯鍵，諸如乙醯基連接基團，例如-(O(CO)CH₂)-，其中獨立的二價連接基團中之一者進一步經由N-甲基與阿托品部分結合，且其中獨立的二價連接基團中之一者進一步與R²基團結合，其中R²為經由在N1、N3或N7位置之N-甲基結合的咖啡鹼部分。例如，作為說明，混合分子可為具有式(V)之結合化合物，其具有經由1,2,3-丙烷三醇與兩個獨立的二價連接基團(L)結合的阿托品之N-胺基甲酸酯衍生物，該兩個獨立的二價連接基團(L)為聚乙二醇連接基團(其中n獨立地為5至20)，其中獨立的二價連接基團中之一者進一步

經由N-甲基與阿托品部分結合，且其中獨立的二價連接基團中之一者進一步與R²基團結合，且其中R²獨立地為獨立地經由在N1位置之N-甲基結合的咖啡鹼部分：

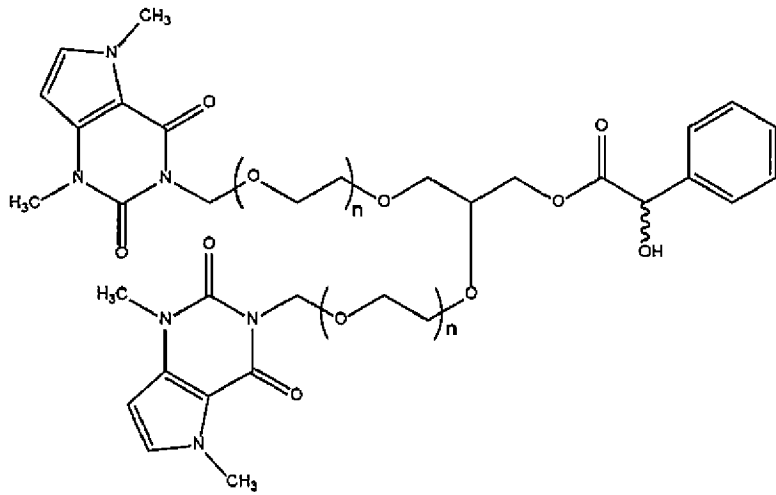


在某些實施例中，混合分子為具有式(V)之結合化合物，其具有經由1,2,3-丙烷三醇與兩個獨立的二價連接基團(L)結合的阿托品之N-胺基甲酸酯衍生物，該兩個獨立的二價連接基團(L)為聚乙二醇連接基團(其中n獨立地為5至20)，其中獨立的二價連接基團中之一者進一步經由N-甲基與阿托品部分結合，且其中獨立的二價連接基團中之一者進一步與R²基團結合，且其中R²獨立地為獨立地經由在咖啡鹼之N3或N7位置之N-甲基結合的咖啡鹼部分。

【0100】 在某些實施例中，醫藥組合物可以包含一種混合分子，其包含與一個咖啡鹼分子結合的一個托品鹼分子，諸如式(VI)之結合化合物：



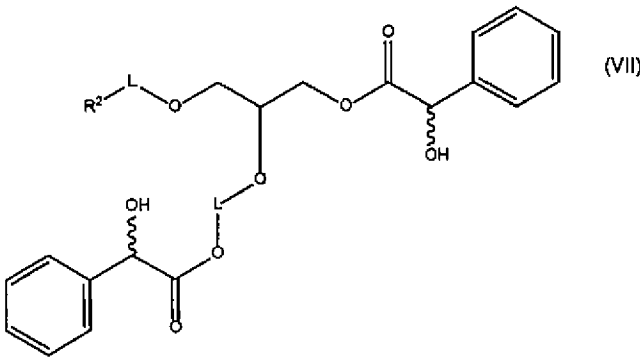
其中托品鹼部分經由三價連接基團(諸如1,2,3-丙烷三醇部分)與兩個獨立的二價連接基團(L)結合，其中L可獨立地為聚乙二醇連接基團(其中n獨立地為5至20)；聚烷基連接基團，例如C₅-C₂₀烷基連接基團；C₅-C₆環烷基連接基團；C₅-C₆環烯基連接基團；或酯鍵，諸如乙醯基連接基團，例如-(O(CO)CH₂)-，且其中兩個獨立的二價連接基團中之每一者進一步與R²基團結合，其中R²獨立地為獨立地經由在N1、N3或N7位置之N-甲基結合的咖啡鹼部分。例如，作為說明，混合分子可為具有式(VI)之結合化合物，其具有經由1,2,3-丙烷三醇與兩個獨立的二價連接基團(L)結合的托品鹼部分，該兩個獨立的二價連接基團(L)為聚乙二醇連接基團(其中n獨立地為5至20)，且其中R²獨立地為獨立地經由在N1位置之N-甲基結合的咖啡鹼部分：



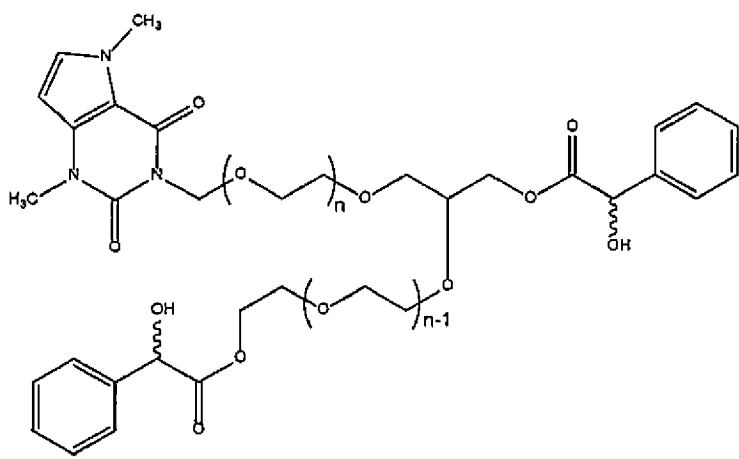
在某些實施例中，混合分子為具有式(V)之結合化合物，其具有經由1,2,3-丙烷三醇與兩個獨立的二價連接基團(L)結合的托品鹼部分，該兩個獨立的二價連接基團(L)為聚乙二醇連接基團(其中n獨立地為5至20)，且其中R²獨立地為獨立地經由在咖啡鹼之N3或N7位置之N-甲基結合的咖啡鹼部分。

【0101】 在某些實施例中，醫藥組合物可以包含一種混合分子，其

包含與一個咖啡鹼分子結合的兩個托品鹼分子，諸如式(VII)之結合化合物：



其中托品鹼部分經由三價連接基團(諸如1,2,3-丙烷三醇部分)與兩個獨立的二價連接基團(L)結合，其中L可獨立地為聚乙二醇連接基團(其中n獨立地為5至20)；聚烷基連接基團，例如C₅-C₂₀烷基連接基團；C₅-C₆環烷基連接基團；C₅-C₆環烯基連接基團；或酯鍵，諸如乙醯基連接基團，例如-(O(CO)CH₂)-，其中獨立的二價連接基團中之一者進一步與托品鹼部分結合，且其中獨立的二價連接基團中之一者進一步與R²基團結合，其中R²為經由在N1、N3或N7位置之N-甲基結合的咖啡鹼部分。例如，作為說明，混合分子可為具有式(VII)之結合化合物，其具有經由1,2,3-丙烷三醇與兩個獨立的二價連接基團(L)結合的托品鹼部分，該兩個獨立的二價連接基團(L)為聚乙二醇連接基團(其中n獨立地為5至20)，其中獨立的二價連接基團中之一者進一步與托品鹼部分結合，且其中獨立的二價連接基團中之一者進一步與R²基團結合，且其中R²獨立地為獨立地經由在N1位置之N-甲基結合的咖啡鹼部分：



在某些實施例中，混合分子為具有式(VII)之結合化合物，其具有經由1,2,3-丙烷三醇與兩個獨立的二價連接基團(L)結合的托品鹼，該兩個獨立的二價連接基團(L)為聚乙二醇連接基團(其中n獨立地為5至20)，其中獨立的二價連接基團中之一者進一步與托品鹼部分結合，且其中獨立的二價連接基團中之一者進一步與R²基團結合，且其中R²獨立地為獨立地經由在咖啡鹼之N3或N7位置之N-甲基結合的咖啡鹼部分。

【0102】 在某些實施例中，包含蕁毒鹼拮抗劑及腺苷拮抗劑或由其組成之醫藥組合物可呈以下形式：水性組合物、眼科用調配物、眼科用水性調配物、滴眼劑調配物、眼部噴霧調配物、含於隱形眼鏡泡殼包裝內之眼部醫藥組合物、局部調配物、局部眼科用組合物、眼部凝膠調配物、眼科用乳液、眼科用脂質體、奈米圓片、奈米顆粒懸浮液或眼科用軟膏。

【0103】 在某些實施例中，如本文中所揭示之醫藥組合物可為眼科用水性調配物，諸如呈滴眼劑形式。例如，如本文中所描述之眼科用水性調配物可包裝於滴眼劑瓶中且作為滴劑投與。在某些實施例中，眼科用水性調配物可以單次投與(亦即，單次劑量)形式投與，其可以包括一滴、兩滴、三滴或更多滴進入患者眼睛中。在某些實施例中，本文所述之一個劑量之眼科用水性調配物為滴眼劑瓶中的一滴水性組合物。

【0104】 在某些實施例中，如本文中所揭示之醫藥組合物可為眼科用凝膠調配物。例如，眼科用凝膠調配物可包裝於滴眼劑瓶中且作為滴劑投與。在某些實施例中，眼科用凝膠調配物可以單次投與(亦即，單次劑量)形式投與，其可以包括一滴、兩滴、三滴或更多滴進入患者眼睛中。在某些實施例中，本文所述之一個劑量之眼科用凝膠為滴眼劑瓶中的一滴凝膠組合物。

【0105】 在某些實施例中，如本文中所揭示之醫藥組合物可為眼科用軟膏調配物。例如，眼科用軟膏調配物可包裝於管或其他具有藉以遞送軟膏條之分配噴嘴的可擠壓容器中。在某些實施例中，眼科用軟膏調配物可以單次投與(亦即，單次劑量)形式投與，其可以包括一條或多條進入患者眼睛中。在某些實施例中，一個劑量之眼科用軟膏為經由分配管之噴嘴分配的一條軟膏組合物。

【0106】 在某些實施例中，包含蕈毒鹼拮抗劑及腺苷拮抗劑或由其組成之醫藥組合物可進一步包含一或多種額外經眼可接受的賦形劑及添加劑，包含例如載劑、穩定劑、容積莫耳滲透濃度調節劑、防腐劑、緩衝劑或張力調節劑、增稠劑及其他賦形劑。

【0107】 在某些實施例中所用之載劑通常適合於局部投與且可包含水、水與可與水混溶之溶劑(諸如C₁至C₇烷醇)的混合物、包含0.1重量%至5重量%羥乙基纖維素之植物油或礦物油、油酸乙酯、羧甲基纖維素及其他用於眼科使用的水溶性聚合物，諸如羧甲基纖維素、羥甲基纖維素、羥乙基纖維素、丙烯酸乙酯、聚丙烯醯胺、天然產物，諸如果膠、海藻酸鹽、澱粉衍生物以及其他合成產物，諸如聚乙烯醇、聚乙烯吡咯啉酮、聚乙烯基甲基醚、聚氧化乙烯、交聯聚丙烯酸，諸如中性卡波普

(Carbopol)，或彼等聚合物之混合物；天然產生之磷脂，例如卵磷脂，或環氧烷與脂肪酸之縮合產物，例如聚氧乙烯硬脂酸酯，或環氧乙烷與長鏈脂肪族醇(例如十七仲乙基氧基十六醇)之縮合產物，或環氧乙烷與衍生自脂肪酸及己糖醇之偏酯的縮合產物，諸如聚氧乙烯山梨糖醇單油酸酯。例如，在某些實施例中，包含蕁毒鹼拮抗劑及腺苷拮抗劑或由其組成之醫藥組合物可進一步包含容積莫耳滲透濃度調節劑作為額外的經眼可接受的藥劑，諸如氯化鈉。在某些實施例中，本文中所揭示之醫藥組合物所含有的額外的經眼可接受的藥劑可為防腐劑，諸如氯苄烷銨(benzalkonium chloride)、十六烷基三甲基銨(cetrimonium)、過硼酸鈉、經穩定之氧氯複合物、索夫澤亞(SofZia)、聚四級銨-1、氯丁醇、乙二胺四乙酸二鈉、聚六甲二胍或其組合。在某些實施例中，本文中所揭示之醫藥組合物所含有的額外的經眼可接受的藥劑可為緩衝劑，諸如硼酸鹽、硼酸鹽-多元醇錯合物、磷酸鹽緩衝劑、檸檬酸鹽緩衝劑、乙酸鹽緩衝劑、碳酸鹽緩衝劑、有機緩衝劑、胺基酸緩衝劑或其組合。在某些實施例中，本文中所揭示之醫藥組合物所含有的額外的經眼可接受的藥劑可為張力調節劑，諸如氯化鈉、硝酸鈉、硫酸鈉、硫酸氫鈉、氯化鉀、氯化鈣、氯化鎂、氯化鋅、乙酸鉀、乙酸鈉、碳酸氫鈉、碳酸鈉、硫代硫酸鈉、硫酸鎂、磷酸氫二鈉、磷酸二氫鈉、磷酸二氫鉀、右旋糖、甘露糖醇、山梨糖醇、右旋糖、蔗糖、脲、丙二醇、甘油或其組合。

【0108】 在某些實施例中，包含蕁毒鹼拮抗劑及腺苷拮抗劑或由其組成之醫藥組合物可呈持續釋放調配物形式，諸如含於眼科用裝置內之持續釋放調配物，或呈結膜下藥物儲槽形式。例如，在某些實施例中，包含蕁毒鹼拮抗劑及腺苷拮抗劑或由其組成之醫藥組合物為含於眼科用裝置內

之持續釋放調配物，其中該眼科用裝置可為隱形眼鏡、眼用插入物、角膜覆蓋物、角膜嵌體、奈米圓片、脂質體、奈米顆粒、淚管栓塞或含微流體儲集囊之水凝膠基質。本文中所揭示之醫藥組合物之持續釋放調配物當含於眼科用裝置中時，以持續釋放方式從眼科用裝置遞送。在某些實施例中，包含蕁毒鹼拮抗劑及腺苷拮抗劑或由其組成之醫藥組合物(諸如眼科用組合物)可以實質性均一性(例如，至少50%均一性，諸如介於80-95%之間的均一性)分佈於整個眼科用裝置中。

【0109】 在某些實施例中，可將包含蕁毒鹼拮抗劑及腺苷拮抗劑或由其組成之醫藥組合物調配為眼科用組合物，例如調配為用於治療眼科病症或病況，諸如用於治療前期近視、近視或近視進展之眼科用組合物。在某些實施例中，可將包含蕁毒鹼拮抗劑及腺苷拮抗劑或由其組成之醫藥組合物調配為用於治療高度近視(大於-5.00屈光度(D) (亦即，負值更大且更遠離0.00屈光度)，諸如大於-6.00屈光度之近視)的眼科用組合物。在某些實施例中，可將包含蕁毒鹼拮抗劑及腺苷拮抗劑或由其組成之醫藥組合物調配為用於治療中度近視(在約-3.00屈光度至約-5.00屈光度之間的範圍內的近視)的眼科用組合物。在某些實施例中，可將包含蕁毒鹼拮抗劑及腺苷拮抗劑或由其組成之醫藥組合物調配為用於治療低度近視(-3.00屈光度或更低，亦即更接近0.00屈光度之近視)的眼科用組合物。在某些實施例中，可將包含蕁毒鹼拮抗劑及腺苷拮抗劑或由其組成之醫藥組合物調配為用於治療經診斷為前期近視(或具有患上近視之風險)的患者的眼科用組合物。

【0110】 本申請案進一步提供一種治療有需要之患者近視的方法，其包含投與含有蕁毒鹼拮抗劑及腺苷拮抗劑之醫藥組合物(如本文中所揭

示)。在某些實施例中，本文中所揭示之治療方法預防、控制、減緩、降低、延緩及/或減輕經治療患者之近視進展，諸如預防或控制經治療患者之近視進展。例如，在某些實施例中，相對於非治療，本文中所揭示之治療方法控制、減緩、降低、延緩及/或減輕經治療患者之近視進展達到在以下範圍內：介於大約5-95%之間、介於大約5-90%之間、介於大約5-80%之間、介於大約5-70%之間、介於大約5-60%之間、介於大約5-50%之間、介於大約5-40%之間、介於大約5-30%之間、介於大約5-20%之間、介於大約10-100%之間、介於大約20-90%之間、介於大約25-90%之間、介於大約30-90%之間、介於大約40-90%之間、介於大約50-90%之間或介於大約75-90%之間。在某些實施例中，本文中所揭示之治療方法預防及/或逆轉經治療患者之近視進展。患有近視之患者可為具有患上近視之風險(例如，為近視的前期)或患有高度近視、中度近視或低度近視。在某些實施例中，治療有需要之患者之近視的方法，如本文中所揭示，患者之年齡為約4至18歲，或年齡為約16至26歲。

【0111】 在某些實施例中，如本文中所揭示之治療有需要之患者近視的方法可以增加經治療患者之眼睛的脈絡膜厚度，例如相對於非治療，增加經治療患者之眼睛的脈絡膜厚度達到在大約5-100%之間的範圍內，諸如相對於非治療，增加經治療患者之眼睛的脈絡膜厚度達到以下範圍內：介於大約5-95%之間、介於大約5-90%之間、介於大約5-80%之間、介於大約5-70%之間、介於大約5-60%之間、介於大約5-50%之間、介於大約5-40%之間、介於大約5-30%之間、介於大約5-20%之間、介於大約10-100%之間、介於大約20-90%之間、介於大約25-90%之間、介於大約30-90%之間、介於大約40-90%之間、介於大約50-90%之間或介於大約

75-90%之間。

【0112】在某些實施例中，如本文中所揭示之治療有需要之患者近視的方法可以控制、減緩、降低、延緩及/或減輕經治療患者之眼睛的軸向(或縱向)生長，例如相對於非治療，控制、減緩、降低、延緩及/或減輕經治療患者之眼睛的軸向(或縱向)生長達到在大約5-100%之間的範圍內，諸如相對於非治療，控制、減緩、降低、延緩及/或減輕經治療患者之眼睛的軸向(或縱向)生長達到在以下範圍內：介於大約5-95%之間、介於大約5-90%之間、介於大約5-80%之間、介於大約5-70%之間、介於大約5-60%之間、介於大約5-50%之間、介於大約5-40%之間、介於大約5-30%之間、介於大約5-20%之間、介於大約10-100%之間、介於大約20-90%之間、介於大約25-90%之間、介於大約30-90%之間、介於大約40-90%之間、介於大約50-90%之間或介於大約75-90%之間。

【0113】在某些實施例中，如本文中所揭示之治療有需要之患者之近視的方法可以包含投與包含蕁毒鹼拮抗劑之醫藥組合物及投與包含腺苷拮抗劑之醫藥組合物。例如，治療方法可以涉及以各別醫藥組合物(或藥劑)形式而非以單一組合醫藥組合物形式共同投與蕁毒鹼拮抗劑及腺苷拮抗劑。在某些實施例中，治療有需要之患者之近視的方法可以包含與包含腺苷拮抗劑之醫藥組合物同時共同投與包含蕁毒鹼拮抗劑之醫藥組合物，或依序共同投與(投與蕁毒鹼拮抗劑、隨後投與腺苷拮抗劑，或投與腺苷拮抗劑、隨後投與蕁毒鹼拮抗劑)。在某些實施例中，治療有需要之患者之近視的方法可以包含投與包含與腺苷拮抗劑結合之蕁毒鹼拮抗劑的混合分子。在某些實施例中，治療有需要之患者之近視的方法可以包含投與包含與一或多個腺苷拮抗劑分子結合之一或多個蕁毒鹼拮抗劑分子的混合分

子。

【0114】在某些實施例中，如本文中所揭示之治療有需要之患者之近視的方法可以涉及治療患者持續介於約1個月至10年之間的治療期，例如持續至少6個月、至少1年、至少2年、至少3年、至少5年、至少7年或至少9年的治療期。

【0115】在某些實施例中，相對於阿托品單一療法，如本文中所揭示之治療有需要之患者之近視的方法可以產生不太嚴重的不良副作用。例如，相對於阿托品單一療法，如本文中所揭示之用包含蕁毒鹼拮抗劑及腺苷拮抗劑之醫藥組合物治療近視之方法可以引起經治療患者具有較小的瞳孔大小增加。在某些實施例中，相對於阿托品單一療法，如本文中所揭示之用包含蕁毒鹼拮抗劑及腺苷拮抗劑之醫藥組合物治療近視之方法可以引起經治療患者具有較小的調節幅度下降。

【0116】在某些實施例中，如本文中所揭示之治療有需要之患者之近視的方法，該醫藥組合物可直接經眼投與至患者眼睛，或可向患者局部投與。例如，在某些實施例中，醫藥組合物可根據如本文中所揭示之近視治療方法，按以下形式投與至眼睛：滴眼劑調配物、眼部噴霧調配物、眼部凝膠調配物、眼科用乳液、眼科用脂質體、奈米圓片、奈米顆粒懸浮液或眼科用軟膏。例如，在某些實施例中，該醫藥組合物可經由眼科用裝置，根據如本文中所揭示之近視治療方法，經眼投與至患者眼睛，其中該眼科用裝置可為隱形眼鏡、眼用插入物、角膜覆蓋物、角膜嵌體、奈米圓片、脂質體、奈米顆粒、淚管栓塞或含微流體儲集囊之水凝膠基質。在某些實施例中，醫藥組合物可以持續釋放方式從眼科用裝置投與。

【0117】在某些實施例中，如本文中所揭示之治療有需要之患者之

近視的方法，該醫藥組合物可每天投與1、2、3、4或5次，例如每天1-3次，諸如每天一次。

實例

【0118】 在靈長類動物眼睛(動物656及動物659，分別對應於實例1及2)中使用以下滴眼劑調配物來展現脈絡膜厚度之變化：0.1重量%阿托品單一療法(0.1重量%阿托品於0.3重量%羥丙基甲基纖維素(「HPMC」無菌水溶液中)、1.4重量%咖啡鹼單一療法(1.4重量%檸檬酸咖啡鹼於0.3重量% HPMC無菌水溶液中)及0.1重量%阿托品/1.4重量%咖啡鹼組合療法(0.1重量%阿托品及1.4重量%檸檬酸咖啡鹼溶液於0.3重量% HPMC無菌水溶液中)。

【0119】 關於脈絡膜厚度變化之量測，應注意，使用脈絡膜厚度之增加作為影響眼部生長變化之有效程度的指示，表明可能與評估治療近視之有效性相關。

實例1：

如圖1中所概述，在此實驗中，在基線1 (B1)經由光學同調斷層掃描術(Ocular Coherence Tomography, OCT)量測靈長類動物656之兩隻眼睛的基線脈絡膜厚度且2週後重複(B2)。在第1天(在第二次基線量測之後五天)開始，僅在右眼中滴注一滴0.1重量%阿托品單一療法，每天一次，持續2天。在第3天，隨後經由OCT對兩隻眼睛進行脈絡膜厚度量測且僅在右眼中滴注另一滴0.1重量%阿托品單一療法且再次量測兩隻眼睛之脈絡膜厚度。在2週清除期之後(亦即，在第18天開始)，僅在左眼中滴注一滴1.4重量%咖啡鹼單一療法，每天一次，持續2天。在第20天，使用OCT量測兩隻眼睛之脈絡膜厚度，僅在左眼中滴注另一滴1.4重量%咖啡鹼單一

療法，且隨後在20分鐘後再次量測兩隻眼睛之脈絡膜厚度。在此之後為持續2週的第二清除期，且在第35天開始，僅在右眼中滴注0.1重量%阿托品/1.4重量%咖啡鹼組合療法，每天一次，持續2天。在第37天，經由OCT量測兩隻眼睛之脈絡膜厚度，僅在右眼中滴注另一滴0.1重量%阿托品/1.4重量%咖啡鹼組合療法，且隨後在20分鐘後再次量測兩隻眼睛之脈絡膜厚度。在第37天最後一次量測之後，在2週恢復期內不滴注滴劑，之後在第57天再次量測兩隻眼睛之脈絡膜厚度。圖1中所展示之程序中所概述之事件的順序亦詳述於表1中。

表1

天	左眼	右眼
基線1 (B1)	OCT量測	OCT量測
基線2 (B2)	OCT量測	OCT量測
1	無藥物	0.1重量%阿托品單一療法
2	無藥物	0.1重量%阿托品單一療法
3	OCT量測，隨後無藥物； 20分鐘後OCT量測	OCT量測，隨後0.1重量% 阿托品單一療法； 20分鐘後OCT量測
4-17 (無藥物)	無藥物	無藥物
18	1.4重量%咖啡鹼單一療法	無藥物
19	1.4重量%咖啡鹼單一療法	無藥物
20	OCT量測，隨後1.4重量% 咖啡鹼單一療法； 20分鐘後OCT量測	OCT量測，隨後無藥物； 20分鐘後OCT量測
21-34 (無藥物)	無藥物	無藥物
35	無藥物	0.1重量%阿托品/1.4重量 %咖啡鹼組合療法
36	無藥物	0.1重量%阿托品/1.4重量 %咖啡鹼組合療法
37	OCT量測，隨後無藥物； 20分鐘後OCT量測	OCT量測，隨後0.1重量% 阿托品/1.4重量%咖啡鹼組 合療法； 20分鐘後OCT量測
38-56 (恢復期)	無藥物	無藥物
57	OCT量測	OCT量測

【0120】 在此實驗期間所量測之脈絡膜厚度結果顯示於圖2中；其中

OS係指左眼(顯示為空心圓)，且OD係指右眼(顯示為實心圓)。兩隻眼睛之在基線1及2之脈絡膜厚度量測結果大約在約174 μm至約180 μm之範圍內，且在右眼與左眼之間係類似的。僅在右眼中使用0.1重量%阿托品單一療法，每天一次，持續2天，引起脈絡膜厚度增加(增加至約195至198 μm)，且以類似方式僅在左眼中使用1.4重量%咖啡鹼單一療法，每天一次，持續2天，引起脈絡膜厚度增加。停止使用0.1重量%阿托品單一療法或1.4重量%咖啡鹼單一療法引起脈絡膜厚度減小。僅在右眼中使用一滴0.1重量%阿托品/1.4重量%咖啡鹼組合療法，每天一次，持續2天，亦可增加脈絡膜厚度。在滴注一滴0.1重量%阿托品/1.4重量%咖啡鹼組合療法之後20分鐘觀察到之脈絡膜厚度增加大於在滴注一滴0.1重量%阿托品單一療法或1.4重量%咖啡鹼單一療法之後20分鐘觀察到之脈絡膜厚度增加，且顯著地，亦大於在滴注一滴與1.4重量%咖啡鹼單一療法組合之0.1重量%阿托品單一療法之後20分鐘觀察到之脈絡膜厚度之相加式增加。在此實驗期間所量測之脈絡膜厚度結果顯示於圖2中，亦提供於表2中。

表2

天	大致脈絡膜厚度(μm)	
	左眼	右眼
基線1 (B1)	174	178
基線2 (B2)	179	180
3	175，176	195，198
20	196，200	182，182
37	174，183	192，211
57	161	162

【0121】 此資料表明，相對於藉由任一單一療法達成之脈絡膜厚度增加，投與蕁毒鹼拮抗劑(諸如阿托品)與腺苷拮抗劑(諸如咖啡鹼)組合之組合可提供增加脈絡膜厚度之協同效應，如藉由OCT所測定。雖然存在由以0.1重量%濃度使用阿托品產生之不良作用(本文中未顯示資料)，但是此

資料顯示，諸如咖啡鹼之腺苷拮抗劑的添加不會減輕諸如阿托品之蕁毒鹼拮抗劑的活性，且腺苷拮抗劑之添加可以改善蕁毒鹼拮抗劑之功效。此外，此資料亦表明，將腺苷拮抗劑與蕁毒鹼拮抗劑組合可以提供一種用以減輕與蕁毒鹼拮抗劑單一療法有關之不良副作用的途徑，使得不良副作用可降至最低或減小，而同時增加或維持治療近視之有效性，例如，藉由採用低劑量之蕁毒鹼拮抗劑，諸如阿托品，與諸如咖啡鹼之腺苷拮抗劑組合。

實例2：

【0122】如圖3中所概述，在此實驗中，在基線1 (B1)經由OCT量測靈長類動物659之兩隻眼睛的基線脈絡膜厚度且2週後重複(B2)。在第1天(在第二次基線量測之後五天)開始，僅在右眼中滴注一滴1.4重量%咖啡鹼單一療法，每天一次，持續2天。在第3天，隨後經由OCT對兩隻眼睛進行脈絡膜厚度量測且僅在右眼中滴注另一滴1.4重量%咖啡鹼單一療法且再次量測兩隻眼睛之脈絡膜厚度。在2週清除期之後(亦即，在第18天開始)，僅在左眼中滴注一滴0.1重量%阿托品單一療法，每天一次，持續2天。在第20天，使用OCT量測兩隻眼睛之脈絡膜厚度，僅在左眼中滴注另一滴0.1重量%阿托品單一療法，且隨後在20分鐘後再次量測兩隻眼睛之脈絡膜厚度。在此之後為持續2週的第二清除期，且在第35天開始，僅在右眼中滴注0.1重量%阿托品/1.4重量%咖啡鹼組合療法，每天一次，持續2天。在第37天，經由OCT量測兩隻眼睛之脈絡膜厚度，僅在右眼中滴注另一滴0.1重量%阿托品/1.4重量%咖啡鹼組合療法，且隨後在20分鐘後再次量測兩隻眼睛之脈絡膜厚度。在第37天最後一次量測之後，在2週恢復期內不滴注滴劑，之後在第57天再次量測兩隻眼睛之脈絡膜厚度。圖3

中所展示之程序中所概述之事件的順序亦詳述於表3中。

表3

天	左眼	右眼
基線1 (B1)	OCT量測	OCT量測
基線2 (B2)	OCT量測	OCT量測
1	無藥物	1.4重量%咖啡鹼單一療法
2	無藥物	1.4重量%咖啡鹼單一療法
3	OCT量測，隨後無藥物； 20分鐘後OCT量測	OCT量測，隨後1.4重量%咖啡鹼單一療法； 20分鐘後OCT量測
4-17 (無藥物)	無藥物	無藥物
18	0.1重量%阿托品單一療法	無藥物
19	0.1重量%阿托品單一療法	無藥物
20	OCT量測，隨後0.1重量%阿托品單一療法； 20分鐘後OCT量測	OCT量測，隨後無藥物； 20分鐘後OCT量測
21-34 (無藥物)	無藥物	無藥物
35	無藥物	0.1重量%阿托品/1.4重量%咖啡鹼組合療法
36	無藥物	0.1重量%阿托品/1.4重量%咖啡鹼組合療法
37	OCT量測，隨後無藥物； 20分鐘後OCT量測	OCT量測，隨後0.1重量%阿托品/1.4重量%咖啡鹼組合療法； 20分鐘後OCT量測
38-56 (恢復期)	無藥物	無藥物
57	OCT量測	OCT量測

【0123】 在此實驗期間所量測之脈絡膜厚度結果顯示於圖4中；其中OS係指左眼(顯示為空心圓)，且OD係指右眼(顯示為實心圓)。兩隻眼睛之在基線1及2之脈絡膜厚度量測結果大約在約175 μm至約180 μm之範圍內，且在右眼與左眼之間係類似的。僅在右眼中使用0.1重量%阿托品單一療法，每天一次，持續2天，引起脈絡膜厚度增加(增加至約195至200 μm)，且以類似方式僅在左眼中使用1.4重量%咖啡鹼單一療法，每天一次，持續2天，引起脈絡膜厚度增加。停止使用0.1重量%阿托品單一療法或1.4重量%咖啡鹼單一療法引起脈絡膜厚度減小。僅在右眼中使用一滴

0.1重量%阿托品/1.4重量%咖啡鹼組合療法，每天一次，持續2天，亦可增加脈絡膜厚度。在滴注一滴0.1重量%阿托品/1.4重量%咖啡鹼組合療法之後20分鐘觀察到之脈絡膜厚度增加大於在滴注一滴0.1重量%阿托品單一療法或1.4重量%咖啡鹼單一療法之後20分鐘觀察到之脈絡膜厚度增加，且顯著地，亦大於在滴注一滴與1.4重量%咖啡鹼單一療法組合之0.1重量%阿托品單一療法之後20分鐘觀察到之脈絡膜厚度之相加式增加。在此實驗期間所量測之脈絡膜厚度結果顯示於圖4中，亦提供於表4中。

表4

天	大致脈絡膜厚度(μm)	
	左眼	右眼
基線1 (B1)	164	165
基線2 (B2)	170	167
3	168，176	187，190
20	194，200	174，192
37	182，190	195，207
57	189	181

【0124】 此資料表明，相對於藉由任一單一療法達成之脈絡膜厚度增加，投與蕁毒鹼拮抗劑(諸如阿托品)與腺苷拮抗劑(諸如咖啡鹼)組合之組合可提供增加脈絡膜厚度之協同效應，如藉由OCT所測定。雖然存在由以0.1重量%濃度使用阿托品產生之不良作用(本文中未顯示資料)，但是此資料顯示，諸如咖啡鹼之腺苷拮抗劑的添加不會減輕諸如阿托品之蕁毒鹼拮抗劑的活性，且腺苷拮抗劑之添加可以改善蕁毒鹼拮抗劑之功效。此外，此資料亦表明，將腺苷拮抗劑與蕁毒鹼拮抗劑組合可以提供一種用以減輕與蕁毒鹼拮抗劑單一療法有關之不良副作用的途徑，使得不良副作用可降至最低或減小，而同時增加或維持治療近視之有效性，例如，藉由採用低劑量之蕁毒鹼拮抗劑，諸如阿托品，與諸如咖啡鹼之腺苷拮抗劑組合。

實例3

【0125】圖5A至圖5B提供關於靈長類動物736之在第26天開始的右眼中-3.00D鏡片(圖5A及圖5B中之實心圓)及左眼中平面鏡片之詳情(圖5A及圖5B中之空心圓)。隨後每天給予靈長類動物之兩隻眼睛一滴0.02重量%阿托品組合物滴眼劑，直到第94天。右眼及左眼中之基線等效球鏡(spherical equivalent, S.E.)屈光不正及軸向長度分別為+3.50D，8.94 mm及+4.00D，8.96 mm。來自先前實驗之證據指示，使用-3.00D鏡片，眼睛變得近視。如自圖5A所見，兩隻眼睛繼續增加遠視且右眼沒有患上近視。在第94天，右眼及左眼之等效球鏡屈光不正分別為+5.19D及+5.00D (圖5A)，且右眼及左眼之玻璃狀體房深度分別為9.24 mm及9.49 mm (圖5B)。呈現於圖5A至圖5B中之右眼及左眼之屈光不正及玻璃狀體房深度資料，連同右眼及左眼之角膜曲率、軸向長度、鏡片厚度及前房深度資料一起，提供於表5 (OD = 右眼，OS = 左眼，OU = 雙眼，IOD = 眼內差值)中。表5及圖5A至圖5B中所呈現者表明使用阿托品可預防鏡片誘發之近視。

【0126】圖5C至圖5D提供關於右眼裝備有-3.00D (圖5C及圖5D中之實心圓)且左眼裝備有平面鏡片(圖5C及圖5D中之實心圓)之靈長類動物738從出生起第23天之詳情。隨後給予兩隻眼睛一滴組合組合物(0.02重量%阿托品與1.4重量%咖啡鹼)滴眼劑，每天一次，直到第88天。如自圖5C所見，在整個治療期中，眼睛之屈光不正保持相對穩定(右眼及左眼之基線等效球鏡(S.E.)屈光不正分別為+2.38D及+1.75D；第88天等效球鏡屈光不正分別為+2.75D及+3.31D)。在第88天之玻璃狀體房深度分別為9.49 mm及9.51 mm (右眼及左眼之基線玻璃狀體房深度分別為8.75 mm及8.71

mm，如圖5D中所示)。呈現於圖5C至圖5D中之右眼及左眼之屈光不正及玻璃狀體房深度資料，連同右眼及左眼之角膜曲率、軸向長度、鏡片厚度及前房深度資料一起，提供於表6 (OD = 右眼，OS = 左眼，OU = 雙眼，IOD = 眼內差值)中。相對於表5及圖5A至圖5B中所呈現之資料，表6及圖5C至圖5D中所呈現之此短期評估資料表明，阿托品、例如低濃度阿托品、諸如濃度低於0.05重量%之阿托品之功效在與咖啡鹼組合以預防鏡片誘發之近視時得以維持。

表5

年齡 (天)	屈光不正(S.E.) (D)			角膜曲率(S.E.) (mm)			軸向長度(mm)			玻璃狀體房深度 (mm)			鏡片厚度(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	58.08	58.46	-0.37	15.40	15.43	-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	57.60	57.27	0.33	15.59	15.64	-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	56.23	57.00	-0.78	15.67	15.78	-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	55.31	56.21	-0.89	15.85	16.17	-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	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

表格註解：OD：-3D，OS：平的；OU：0.02重量%阿托品(每日一次)。

表6

年齡 (天)	屈光不正(S.E.) (D)			角膜曲率(S.E.) (mm)			軸向長度(mm)			玻璃狀體房深度 (mm)			鏡片厚度(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	60.25	60.17	0.07	14.90	14.92	-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	59.83	60.10	-0.27	15.21	15.13	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	58.46	58.06	0.39	15.56	15.45	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	58.08	56.87	1.20	15.82	15.83	-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	--	--	--	--	--	--

表格註解：OD：-3D，OS：平的；OU：0.02重量%阿托品與1.4重量%咖啡鹼(每日一次)。

實例4

【0127】 在涉及20名人類參與者之雙盲交叉臨床安全性評定研究中，評估對短期使用包含0.02%阿托品與1.4%咖啡鹼之單一滴眼劑組合物的眼部反應。0.3%羥丙基甲基纖維素充當對照。在基線訪視之後，指定參與者每日一次使用測試滴眼劑5天或每日一次使用對照滴眼劑5天，之後進行隨訪。在訪視結束時，停止使用滴眼劑且隨後為2夜清除期，在此期間不使用滴眼劑。在清除期之後，剩餘的滴眼劑一天使用一次，再持續5天。此研究之結果呈現於表7中，表明在該研究之持續期間，所有滴眼劑均不誘發一或多個不良作用，諸如任何發紅(眼球結膜發紅或眼瞼結膜發紅)、角膜染色或眼內壓升高。

表7

訪視	組合物	眼睛數	平均值	S.D	最小值	最大值
眼球結膜發紅(0-4級)*						
基線	1.4%咖啡鹼 + 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
隨訪	1.4%咖啡鹼 + 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
眼瞼結膜發紅(0-4級)*						
滴注訪視前	1.4%咖啡鹼 + 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
評定訪視	1.4%咖啡鹼 + 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
整體角膜染色程度(0-4級)*						
滴注訪視前	1.4%咖啡鹼 + 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
評定訪視	1.4%咖啡鹼 + 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
眼內壓(mm Hg)						
滴注訪視前	1.4%咖啡鹼 + 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
評定訪視	1.4%咖啡鹼 + 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

表格註解：0-4級，其中0 - 無，1 - 痕量，2 - 輕度，3 - 中度及4 -

重度

【0128】如從表7可以看出，眼球結膜及眼瞼結膜之發紅在基線時係輕度且在基線訪視之後大約5天進行的評定訪視時沒有增加。發紅增加0.5級視為相關的且在使用組合(1.4%咖啡鹼與0.02%阿托品)滴眼劑之情況下沒有看到這種改變。角膜染色係極少的且在使用滴眼劑之情況下沒有顯示增加。眼內壓在基線及評定訪視時在正常限制內。本研究至少證明本文中所揭示之醫藥組合物(諸如滴眼劑組合物)在人類參與者中之安全性(減輕、降低及/或避免與諸如阿托品單一療法之蕁毒鹼拮抗劑單一療法有關之不良副作用)。

例示性實施例

【0129】在一實施例中，一種醫藥組合物，其包含蕁毒鹼受體拮抗劑及腺苷受體拮抗劑。

【0130】在一實施例中，一種醫藥組合物，其包含低濃度的非選擇性蕁毒鹼受體拮抗劑及腺苷受體拮抗劑。

【0131】在一實施例中，一種醫藥組合物，其包含濃度低於0.05重量%之非選擇性蕁毒鹼受體拮抗劑及腺苷受體拮抗劑。

【0132】在一實施例中，一種醫藥組合物，其包含：i)濃度低於0.05重量%之非選擇性蕁毒鹼受體拮抗劑；及ii)濃度介於約1重量%至5重量%之間的非選擇性腺苷受體拮抗劑；其中該醫藥組合物當施用於個體眼睛時不會使該眼睛在適光下瞳孔大小增加超過約2 mm。

【0133】在一實施例中，一種眼科用裝置，其含有包含蕁毒鹼受體拮抗劑及腺苷受體拮抗劑之醫藥組合物，其中該眼科用裝置以持續釋放方式遞送該醫藥組合物。

【0134】 在一實施例中，一種治療個體近視之方法，其包含投與包含蕈毒鹼受體拮抗劑及腺苷受體拮抗劑之醫藥組合物。

【0135】 在一實施例中，一種治療個體近視之方法，其包含投與包含蕈毒鹼受體拮抗劑之醫藥組合物及投與包含腺苷受體拮抗劑之醫藥組合物。

【0136】 在一實施例中，一種治療個體近視之方法，其包含投與含有醫藥組合物之眼科用裝置，該醫藥組合物包含蕈毒鹼受體拮抗劑及腺苷受體拮抗劑。

【0137】 在某些實施例中，以下其他實施例中之一者或多於一者(包括例如所有)可以包含其他實施例或其部分中之每一者。

【0138】 在另一實施例中，如以上實施例中之任一者及本文其他實施例中之任何一或多者之醫藥組合物、眼科用裝置或治療方法，其中該個體為人類患者。

【0139】 在另一實施例中，如以上實施例中之任一者及本文其他實施例中之任何一或多者之醫藥組合物、眼科用裝置或治療方法，其中該個體為有需要之患者。

【0140】 在另一實施例中，如以上實施例中之任一者及本文其他實施例中之任何一或多者之醫藥組合物、眼科用裝置或治療方法，其中該蕈毒鹼受體拮抗劑為非選擇性蕈毒鹼乙醯膽鹼激導性拮抗劑。

【0141】 在另一實施例中，如以上實施例中之任一者及本文其他實施例中之任何一或多者之醫藥組合物、眼科用裝置或治療方法，其中該蕈毒鹼受體拮抗劑為M1選擇性拮抗劑。

【0142】 在另一實施例中，如以上實施例中之任一者及本文其他實

施例中之任何一或多者之醫藥組合物、眼科用裝置或治療方法，其中該蕈毒鹼受體拮抗劑為阿托品、硫酸阿托品、降阿托品、阿托品-N-氧化物、托品鹼、托品酸、甲硝阿托品、苯海拉明、茶苯海明、雙環胺、黃酮哌酯、氧基羥丁寧、噻托鉍、天仙子鹼、東甘菰鹼(L-天仙子鹼)、羥嗪、異丙托鉍、托品醯胺、環戊通、哌侖西平、後馬托品、索非那新、達非那新、苯紮托品、美貝維林、丙環定、阿地溴鉍、三己苯尼迪/苯海索、托特羅定或其醫藥學上可接受之鹽。

【0143】 在另一實施例中，如以上實施例中之任一者及本文其他實施例中之任何一或多者之醫藥組合物、眼科用裝置或治療方法，其中該蕈毒鹼受體拮抗劑為阿托品，或其醫藥學上可接受之鹽。

【0144】 在另一實施例中，如以上實施例中之任一者及本文其他實施例中之任何一或多者之醫藥組合物、眼科用裝置或治療方法，其中該蕈毒鹼受體拮抗劑為托品鹼，或其醫藥學上可接受之鹽。

【0145】 在另一實施例中，如以上實施例中之任一者及本文其他實施例中之任何一或多者之醫藥組合物、眼科用裝置或治療方法，其中該蕈毒鹼受體拮抗劑為托品酸。

【0146】 在另一實施例中，如以上實施例中之任一者及本文其他實施例中之任何一或多者之醫藥組合物、眼科用裝置或治療方法，其中相對於該醫藥組合物，該蕈毒鹼受體拮抗劑以低於0.05重量%之量存在。

【0147】 在另一實施例中，如以上實施例中之任一者及本文其他實施例中之任何一或多者之醫藥組合物、眼科用裝置或治療方法，其中相對於該醫藥組合物，該蕈毒鹼受體拮抗劑以介於大約0.001重量%至低於0.05重量%之間的範圍內之量存在。

【0148】在另一實施例中，如以上實施例中之任一者及本文其他實施例中之任何一或多者之醫藥組合物、眼科用裝置或治療方法，其中相對於該醫藥組合物，該蕈毒鹼受體拮抗劑以介於大約0.001重量%至低於0.05重量%之間的範圍內之量存在，諸如介於大約0.001-0.045重量%之間、介於大約0.001-0.04重量%之間、介於大約0.001-0.035重量%之間、介於大約0.001-0.03重量%之間、介於大約0.001-0.025重量%之間、介於大約0.001-0.02重量%之間、介於大約0.001-0.015重量%之間、介於大約0.001-0.01重量%之間、介於大約0.001-0.005重量%之間、介於大約0.005-0.03重量%之間、介於大約0.005-0.04重量%之間、介於大約0.01-0.03重量%之間、介於大約0.01-0.045重量%之間、介於大約0.01-0.04重量%之間、介於大約0.02-0.04重量%之間、介於大約0.02-0.03重量%之間、介於大約0.015-0.025重量%之間、介於大約0.015-0.03重量%之間或介於大約0.015-0.035重量%之間。

【0149】在另一實施例中，如以上實施例中之任一者及本文其他實施例中之任何一或多者之醫藥組合物、眼科用裝置或治療方法，其中相對於該醫藥組合物，該蕈毒鹼受體拮抗劑按以下量存在：大約0.001重量%、大約0.002重量%、大約0.005重量%、大約0.01重量%、大約0.015重量%、大約0.02重量%、大約0.025重量%、大約0.03重量%、大約0.035重量%、大約0.04重量%或大約0.045重量%。

【0150】在另一實施例中，如以上實施例中之任一者及本文其他實施例中之任何一或多者之醫藥組合物、眼科用裝置或治療方法，其中相對於該醫藥組合物，該蕈毒鹼受體拮抗劑係以低濃度使用，諸如以低於0.05重量%之濃度使用，例如以介於低於約0.05重量%至不低於0.001重量%之

間的濃度使用，諸如大約0.045重量%或更低、大約0.04重量%或更低、大約0.035重量%或更低、或大約0.03重量%或更低的濃度。

【0151】在另一實施例中，如以上實施例中之任一者及本文其他實施例中之任何一或多者之醫藥組合物、眼科用裝置或治療方法，其中該蕈毒鹼受體拮抗劑為阿托品且相對於該醫藥組合物，係以低濃度使用，諸如以低於0.05重量%之濃度使用，例如以介於低於約0.05重量%至不低於0.001重量%之間的濃度使用，諸如下列濃度：大約0.045重量%或更低、大約0.04重量%或更低、大約0.035重量%或更低、或大約0.03重量%或更低，或在介於低於0.05重量%至0.001重量%之間的範圍內，諸如介於大約0.045重量%至0.001重量%之間、介於大約0.04重量%至0.001重量%之間、介於大約0.035重量%至0.001重量%之間、介於大約0.03重量%至0.001重量%之間、介於大約0.025重量%至0.001重量%之間、介於大約0.02重量%至0.001重量%之間、介於大約0.015重量%至0.001重量%之間、介於大約0.01重量%至0.001重量%之間、介於<0.01重量%至0.001重量%之間、介於大約0.045重量%至0.01重量%之間、介於大約0.04重量%至0.02重量%之間、介於大約0.03重量%至0.02重量%之間或介於大約0.03重量%至0.01重量%之間。

【0152】在另一實施例中，如以上實施例中之任一者及本文其他實施例中之任何一或多者之醫藥組合物、眼科用裝置或治療方法，其中該蕈毒鹼受體拮抗劑為阿托品且相對於該醫藥組合物，以大約0.001重量%之濃度存在。

【0153】在另一實施例中，如以上實施例中之任一者及本文其他實施例中之任何一或多者之醫藥組合物、眼科用裝置或治療方法，其中該蕈

毒鹼受體拮抗劑為阿托品且相對於該醫藥組合物，以大約0.005重量%之濃度存在。

【0154】在另一實施例中，如以上實施例中之任一者及本文其他實施例中之任何一或多者之醫藥組合物、眼科用裝置或治療方法，其中該蕈毒鹼受體拮抗劑為阿托品且相對於該醫藥組合物，以大約0.01重量%之濃度存在。

【0155】在另一實施例中，如以上實施例中之任一者及本文其他實施例中之任何一或多者之醫藥組合物、眼科用裝置或治療方法，其中該蕈毒鹼受體拮抗劑為阿托品且相對於該醫藥組合物，以大約0.02重量%之濃度存在。

【0156】在另一實施例中，如以上實施例中之任一者及本文其他實施例中之任何一或多者之醫藥組合物、眼科用裝置或治療方法，其中該蕈毒鹼受體拮抗劑為阿托品且相對於該醫藥組合物，以大約0.03重量%之濃度存在。

【0157】在另一實施例中，如以上實施例中之任一者及本文其他實施例中之任何一或多者之醫藥組合物、眼科用裝置或治療方法，其中該蕈毒鹼受體拮抗劑為阿托品且相對於該醫藥組合物，以大約0.04重量%之濃度存在。

【0158】在另一實施例中，如以上實施例中之任一者及本文其他實施例中之任何一或多者之醫藥組合物、眼科用裝置或治療方法，其中該腺苷受體拮抗劑為非選擇性腺苷受體拮抗劑。

【0159】在另一實施例中，如以上實施例中之任一者及本文其他實施例中之任何一或多者之醫藥組合物、眼科用裝置或治療方法，其中該非

選擇性腺苷受體拮抗劑為黃嘌呤衍生物，或其醫藥學上可接受之鹽。

【0160】在另一實施例中，如以上實施例中之任一者及本文其他實施例中之任何一或多者之醫藥組合物、眼科用裝置或治療方法，其中該非選擇性腺苷受體拮抗劑為咖啡鹼，或其醫藥學上可接受之鹽。

【0161】在另一實施例中，如以上實施例中之任一者及本文其他實施例中之任何一或多者之醫藥組合物、眼科用裝置或治療方法，其中該非選擇性腺苷受體拮抗劑為檸檬酸咖啡鹼。

【0162】在另一實施例中，如以上實施例中之任一者及本文其他實施例中之任何一或多者之醫藥組合物、眼科用裝置或治療方法，其中該非選擇性腺苷受體拮抗劑為7-甲基黃嘌呤，或其醫藥學上可接受之鹽。

【0163】在另一實施例中，如以上實施例中之任一者及本文其他實施例中之任何一或多者之醫藥組合物、眼科用裝置或治療方法，其中相對於該醫藥組合物，該腺苷受體拮抗劑以在介於大約0.1-5.0重量%之間的範圍內之量存在。

【0164】在另一實施例中，如以上實施例中之任一者及本文其他實施例中之任何一或多者之醫藥組合物、眼科用裝置或治療方法，其中相對於該醫藥組合物，該腺苷受體拮抗劑以在以下範圍內之量存在：介於大約0.1-4.0重量%之間、介於大約0.1-3.0重量%之間、介於大約0.1-2.0重量%之間、介於大約0.1-1.0重量%之間、介於大約0.5-5.0重量%之間、介於大約1.0-5.0重量%之間、介於1.0-2.0重量%之間、介於大約2.0-5.0重量%之間、介於大約3.0-5.0重量%之間或介於大約4.0-5.0重量%之間。

【0165】在另一實施例中，如以上實施例中之任一者及本文其他實施例中之任何一或多者之醫藥組合物、眼科用裝置或治療方法，其中該萘

毒鹼受體拮抗劑為阿托品且以在大約0.01-0.04%範圍內之濃度存在，腺苷受體拮抗劑為咖啡鹼且以在大約0.5-3.0%範圍內之濃度存在，相對於該醫藥組合物而言。

【0166】在另一實施例中，如以上實施例中之任一者及本文其他實施例中之任何一或多者之醫藥組合物、眼科用裝置或治療方法，其中該蕈毒鹼受體拮抗劑為阿托品且以在大約0.02-0.04%範圍內之濃度存在，腺苷受體拮抗劑為咖啡鹼且以在大約1.0-2.0%範圍內之濃度存在，相對於該醫藥組合物而言。

【0167】在另一實施例中，如以上實施例中之任一者及本文其他實施例中之任何一或多者之醫藥組合物、眼科用裝置或治療方法，其中該蕈毒鹼受體拮抗劑為阿托品且以大約0.03%之濃度存在，腺苷受體拮抗劑為咖啡鹼且以在大約0.5-3.0%範圍內之濃度存在，相對於該醫藥組合物而言。

【0168】在另一實施例中，如以上實施例中之任一者及本文其他實施例中之任何一或多者之醫藥組合物、眼科用裝置或治療方法，其中該醫藥組合物為水性組合物。

【0169】在另一實施例中，如以上實施例中之任一者及本文其他實施例中之任何一或多者之醫藥組合物、眼科用裝置或治療方法，其中該醫藥組合物為眼科用調配物。

【0170】在另一實施例中，如以上實施例中之任一者及本文其他實施例中之任何一或多者之醫藥組合物、眼科用裝置或治療方法，其中該醫藥組合物為眼科用水性調配物。

【0171】在另一實施例中，如以上實施例中之任一者及本文其他實

施例中之任何一或多者之醫藥組合物、眼科用裝置或治療方法，其中該醫藥組合物為滴眼劑調配物。

【0172】在另一實施例中，如以上實施例中之任一者及本文其他實施例中之任何一或多者之醫藥組合物、眼科用裝置或治療方法，其中該醫藥組合物為眼部噴霧調配物。

【0173】在另一實施例中，如以上實施例中之任一者及本文其他實施例中之任何一或多者之醫藥組合物、眼科用裝置或治療方法，其中該醫藥組合物為含於隱形眼鏡泡殼包裝內之眼部醫藥組合物。

【0174】在另一實施例中，如以上實施例中之任一者及本文其他實施例中之任何一或多者之醫藥組合物、眼科用裝置或治療方法，其中該醫藥組合物為局部調配物。

【0175】在另一實施例中，如以上實施例中之任一者及本文其他實施例中之任何一或多者之醫藥組合物、眼科用裝置或治療方法，其中該醫藥組合物為眼科用組合物。

【0176】在另一實施例中，如以上實施例中之任一者及本文其他實施例中之任何一或多者之醫藥組合物、眼科用裝置或治療方法，其中該醫藥組合物為局部眼科用組合物。

【0177】在另一實施例中，如以上實施例中之任一者及本文其他實施例中之任何一或多者之醫藥組合物、眼科用裝置或治療方法，其中該眼科用組合物為局部眼科用組合物。

【0178】在另一實施例中，如以上實施例中之任一者及本文其他實施例中之任何一或多者之醫藥組合物、眼科用裝置或治療方法，其中該醫藥組合物為眼部凝膠調配物。

【0179】在另一實施例中，如以上實施例中之任一者及本文其他實施例中之任何一或多者之醫藥組合物、眼科用裝置或治療方法，其中該醫藥組合物為眼科用乳液。

【0180】在另一實施例中，如以上實施例中之任一者及本文其他實施例中之任何一或多者之醫藥組合物、眼科用裝置或治療方法，其中該醫藥組合物為眼科用脂質體。

【0181】在另一實施例中，如以上實施例中之任一者及本文其他實施例中之任何一或多者之醫藥組合物、眼科用裝置或治療方法，其中該醫藥組合物為奈米圓片。

【0182】在另一實施例中，如以上實施例中之任一者及本文其他實施例中之任何一或多者之醫藥組合物、眼科用裝置或治療方法，其中該醫藥組合物為奈米顆粒懸浮液。

【0183】在另一實施例中，如以上實施例中之任一者及本文其他實施例中之任何一或多者之醫藥組合物、眼科用裝置或治療方法，其中該醫藥組合物為眼科用軟膏。

【0184】在另一實施例中，如以上實施例中之任一者及本文其他實施例中之任何一或多者之醫藥組合物、眼科用裝置或治療方法，其中該醫藥組合物進一步包含一或多種額外的經眼可接受的賦形劑及添加劑，包含載劑、穩定劑、容積莫耳滲透濃度調節劑、防腐劑、緩衝劑、張力調節劑、增稠劑或其他賦形劑。

【0185】在另一實施例中，如以上實施例中之任一者及本文其他實施例中之任何一或多者之醫藥組合物、眼科用裝置或治療方法，其中該等載劑選自由以下組成之群：水、水與可與水混溶之溶劑的混合物、包含

0.1重量%至5重量%羥乙基纖維素之植物油或礦物油、油酸乙酯、羧甲基纖維素、羧基甲基纖維素、羥甲基纖維素、羥乙基纖維素、丙烯酸乙酯、聚丙烯醯胺、果膠、海藻酸鹽、澱粉衍生物、聚乙烯醇、聚乙烯吡咯啉酮、聚乙烯基甲基醚、聚氧化乙烯、交聯聚丙烯酸、卡波普、卵磷脂、聚氧乙烯硬脂酸酯、十七仲乙基氧基十六醇或聚氧乙烯山梨糖醇單油酸酯。

【0186】 在另一實施例中，如以上實施例中之任一者及本文其他實施例中之任何一或多者之醫藥組合物、眼科用裝置或治療方法，其中該容積莫耳滲透濃度調節劑為氯化鈉。

【0187】 在另一實施例中，如以上實施例中之任一者及本文其他實施例中之任何一或多者之醫藥組合物、眼科用裝置或治療方法，其中該防腐劑選自氯苄烷銨、十六烷基三甲基銨、過硼酸鈉、經穩定之氧氯複合物、索夫澤亞、聚四級銨-1、氯丁醇、乙二胺四乙酸二鈉、聚六甲二胍或其組合。

【0188】 在另一實施例中，如以上實施例中之任一者及本文其他實施例中之任何一或多者之醫藥組合物、眼科用裝置或治療方法，其中該緩衝劑選自硼酸鹽、硼酸鹽-多元醇錯合物、磷酸鹽緩衝劑、檸檬酸鹽緩衝劑、乙酸鹽緩衝劑、碳酸鹽緩衝劑、有機緩衝劑、胺基酸緩衝劑或其組合。

【0189】 在另一實施例中，如以上實施例中之任一者及本文其他實施例中之任何一或多者之醫藥組合物、眼科用裝置或治療方法，其中該張力調節劑選自氯化鈉、硝酸鈉、硫酸鈉、硫酸氫鈉、氯化鉀、氯化鈣、氯化鎂、氯化鋅、乙酸鉀、乙酸鈉、碳酸氫鈉、碳酸鈉、硫代硫酸鈉、硫酸鎂、磷酸氫二鈉、磷酸二氫鈉、磷酸二氫鉀、右旋糖、甘露糖醇、山梨糖

醇、右旋糖、蔗糖、脲、丙二醇、甘油或其組合。

【0190】在另一實施例中，如以上實施例中之任一者及本文其他實施例中之任何一或多者之醫藥組合物、眼科用裝置或治療方法，其中該醫藥組合物為持續釋放調配物或結膜下藥物儲槽。

【0191】在另一實施例中，如以上實施例中之任一者及本文其他實施例中之任何一或多者之醫藥組合物、眼科用裝置或治療方法，其中該醫藥組合物為持續釋放調配物。

【0192】在另一實施例中，如以上實施例中之任一者及本文其他實施例中之任何一或多者之醫藥組合物、眼科用裝置或治療方法，其中該醫藥組合物為含於眼科用裝置內之持續釋放調配物。

【0193】在另一實施例中，如以上實施例中之任一者及本文其他實施例中之任何一或多者之醫藥組合物、眼科用裝置或治療方法，其中該醫藥組合物係含於眼科用裝置內。

【0194】在另一實施例中，如以上實施例中之任一者及本文其他實施例中之任何一或多者之醫藥組合物、眼科用裝置或治療方法，其中該醫藥組合物為眼科用組合物，且該眼科用組合物係含於眼科用裝置內。

【0195】在另一實施例中，如以上實施例中之任一者及本文其他實施例中之任何一或多者之醫藥組合物、眼科用裝置或治療方法，其中該眼科用裝置為隱形眼鏡、眼用插入物、角膜覆蓋物、角膜嵌體、奈米圓片、脂質體、奈米顆粒、淚管栓塞或含微流體儲集囊之水凝膠基質。

【0196】在另一實施例中，如以上實施例中之任一者及本文其他實施例中之任何一或多者之醫藥組合物、眼科用裝置或治療方法，其中該眼科用裝置為隱形眼鏡。

【0197】 在另一實施例中，如以上實施例中之任一者及本文其他實施例中之任何一或多者之醫藥組合物、眼科用裝置或治療方法，其中該眼科用裝置為眼用插入物。

【0198】 在另一實施例中，如以上實施例中之任一者及本文其他實施例中之任何一或多者之醫藥組合物、眼科用裝置或治療方法，其中該眼科用裝置為角膜覆蓋物。

【0199】 在另一實施例中，如以上實施例中之任一者及本文其他實施例中之任何一或多者之醫藥組合物、眼科用裝置或治療方法，其中該眼科用裝置為角膜嵌體。

【0200】 在另一實施例中，如以上實施例中之任一者及本文其他實施例中之任何一或多者之醫藥組合物、眼科用裝置或治療方法，其中該眼科用裝置為奈米圓片。

【0201】 在另一實施例中，如以上實施例中之任一者及本文其他實施例中之任何一或多者之醫藥組合物、眼科用裝置或治療方法，其中該眼科用裝置為脂質體。

【0202】 在另一實施例中，如以上實施例中之任一者及本文其他實施例中之任何一或多者之醫藥組合物、眼科用裝置或治療方法，其中該眼科用裝置為奈米顆粒。

【0203】 在另一實施例中，如以上實施例中之任一者及本文其他實施例中之任何一或多者之醫藥組合物、眼科用裝置或治療方法，其中該眼科用裝置為淚管栓塞。

【0204】 在另一實施例中，如以上實施例中之任一者及本文其他實施例中之任何一或多者之醫藥組合物、眼科用裝置或治療方法，其中該眼

科用裝置為含微流體儲集囊之水凝膠基質。

【0205】 在另一實施例中，如以上實施例中之任一者及本文其他實施例中之任何一或多者之醫藥組合物、眼科用裝置或治療方法，其中該眼科用裝置以持續釋放方式遞送該醫藥組合物。

【0206】 在另一實施例中，如以上實施例中之任一者及本文其他實施例中之任何一或多者之醫藥組合物、眼科用裝置或治療方法，其中該醫藥組合物經調配為用於治療眼科病症或病況之眼科用組合物。

【0207】 在另一實施例中，如以上實施例中之任一者及本文其他實施例中之任何一或多者之醫藥組合物、眼科用裝置或治療方法，其中該醫藥組合物經調配為用於治療前期近視、近視或近視進展之眼科用組合物。

【0208】 在另一實施例中，如以上實施例中之任一者及本文其他實施例中之任何一或多者之醫藥組合物、眼科用裝置或治療方法，其中該醫藥組合物經調配為用於治療高度近視、中度近視或低度近視之眼科用組合物。

【0209】 在另一實施例中，如以上實施例中之任一者及本文其他實施例中之任何一或多者之醫藥組合物、眼科用裝置或治療方法，其中該醫藥組合物經調配為用於治療經診斷為前期近視(或具有患上近視之風險)的患者的眼科用組合物。

【0210】 在另一實施例中，如以上實施例中之任一者及本文其他實施例中之任何一或多者之醫藥組合物、眼科用裝置或治療方法，其中該醫藥組合物以實質性均一性分佈於整個眼科用裝置中。

【0211】 在另一實施例中，如以上實施例中之任一者及本文其他實施例中之任何一或多者之醫藥組合物、眼科用裝置或治療方法，其中該眼

科用裝置係含於隱形眼鏡泡殼包裝內。

【0212】 在另一實施例中，如以上實施例中之任一者及本文其他實施例中之任何一或多者之醫藥組合物、眼科用裝置或治療方法，其中該醫藥組合物將該眼科用裝置浸入該隱形眼鏡泡殼包裝內。

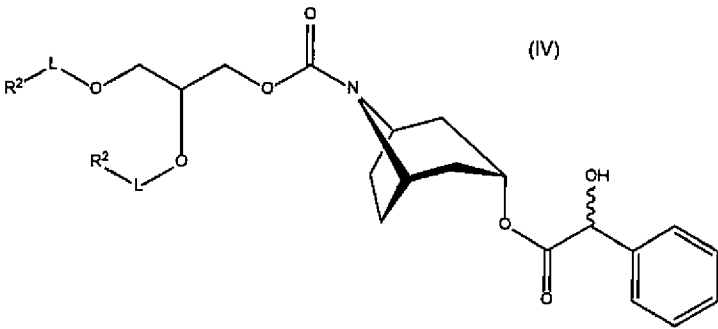
【0213】 在另一實施例中，如以上實施例中之任一者及本文其他實施例中之任何一或多者之醫藥組合物、眼科用裝置或治療方法，其中該蕈毒鹼拮抗劑及該腺苷拮抗劑係同時共同投與；以投與該蕈毒鹼拮抗劑、隨後投與該腺苷拮抗劑之方式依序共同投與；或以投與該腺苷拮抗劑、隨後投與該蕈毒鹼拮抗劑之方式依序共同投與。

【0214】 在另一實施例中，如以上實施例中之任一者及本文其他實施例中之任何一或多者之醫藥組合物、眼科用裝置或治療方法，其中該醫藥組合物可以包含、該眼科用裝置可以包含或治療有需要之患者之近視的方法可以包含：投與一種混合分子，該混合分子包含與腺苷受體拮抗劑結合之蕈毒鹼受體拮抗劑。

【0215】 在另一實施例中，如以上實施例中之任一者及本文其他實施例中之任何一或多者之醫藥組合物、眼科用裝置或治療方法，其中該醫藥組合物可以包含、該眼科用裝置可以包含或治療有需要之患者之近視的方法可以包含：投與一種混合分子，該混合分子包含與一或多個腺苷受體拮抗劑分子結合之一或多個蕈毒鹼受體拮抗劑分子。

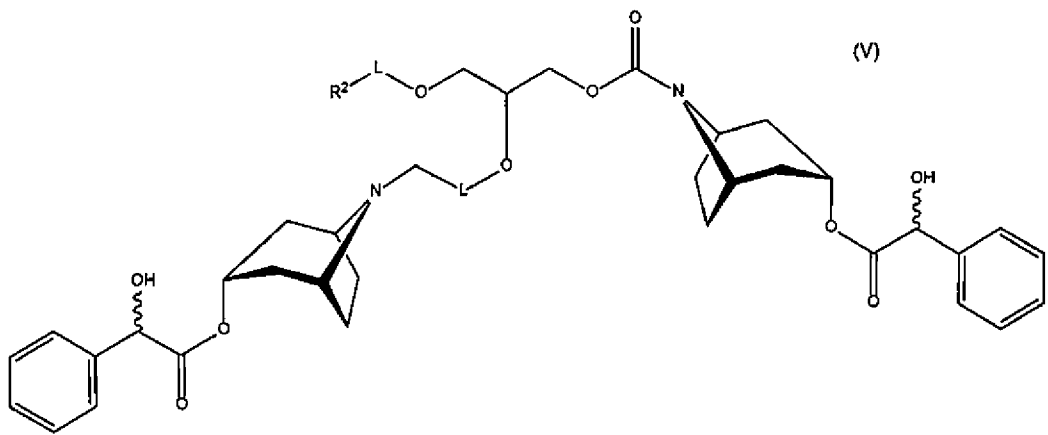
【0216】 在另一實施例中，如以上實施例中之任一者及本文其他實施例中之任何一或多者之醫藥組合物、眼科用裝置或治療方法，其中該醫藥組合物可以包含、該眼科用裝置可以包含或治療有需要之患者之近視的方法可以包含：投與一種混合分子，該混合分子包含與一個咖啡鹼分子結

方法可以包含：投與一種混合分子，該混合分子包含與兩個咖啡鹼分子結合之一個阿托品分子，諸如式(IV)之結合化合物：



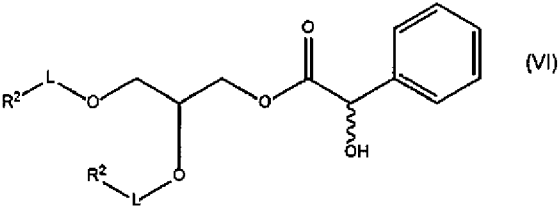
其中阿托品之N-胺基甲酸酯衍生物經由三價連接基團(諸如1,2,3-丙烷三醇部分)與兩個二價連接基團(L)結合，其中L可獨立地為聚乙二醇連接基團(其中n獨立地為5至20)；聚烷基連接基團，例如C₅-C₂₀烷基連接基團；C₅-C₆環烷基連接基團；C₅-C₆環烯基連接基團；或酯鍵，諸如乙醯基連接基團，例如-(O(CO)CH₂)-，且其中兩個獨立的二價連接基團中之每一者進一步與R²基團結合，其中R²獨立地為獨立地經由在N1、N3或N7位置之N-甲基結合的咖啡鹼部分。

【0221】 在另一實施例中，如以上實施例中之任一者及本文其他實施例中之任何一或多者之醫藥組合物、眼科用裝置或治療方法，其中該醫藥組合物可以包含、該眼科用裝置可以包含或治療有需要之患者之近視的方法可以包含：投與一種混合分子，該混合分子包含與一個咖啡鹼分子結合之兩個阿托品分子，諸如式(V)之結合化合物：



其中阿托品之N-胺基甲酸酯衍生物經由三價連接基團(諸如1,2,3-丙烷三醇部分)與兩個獨立的二價連接基團(L)結合，其中L可獨立地為聚乙二醇連接基團(其中n獨立地為5至20)；聚烷基連接基團，例如C₅-C₂₀烷基連接基團；C₅-C₆環烷基連接基團；C₅-C₆環烯基連接基團；或酯鍵，諸如乙醯基連接基團，例如-(O(CO)CH₂)-，其中獨立的二價連接基團中之一者進一步經由N-甲基與阿托品部分結合，且其中獨立的二價連接基團中之一者進一步與R²基團結合，其中R²為經由在N1、N3或N7位置之N-甲基結合的咖啡鹼部分。

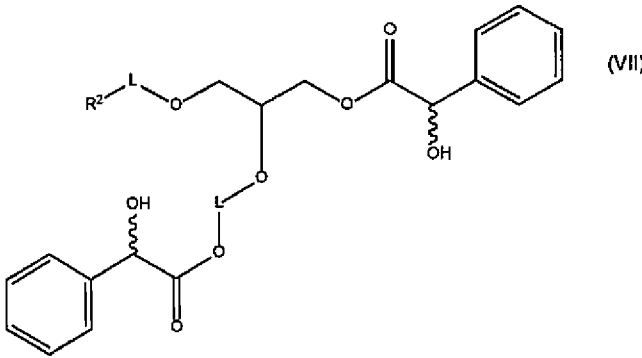
【0222】 在另一實施例中，如以上實施例中之任一者及本文其他實施例中之任何一或多者之醫藥組合物、眼科用裝置或治療方法，其中該醫藥組合物可以包含、該眼科用裝置可以包含或治療有需要之患者之近視的方法可以包含：投與一種混合分子，該混合分子包含與一個咖啡鹼分子結合之一個托品鹼分子，諸如式(VI)之結合化合物：



其中托品鹼部分經由三價連接基團(諸如1,2,3-丙烷三醇部分)與兩個獨立的二價連接基團(L)結合，其中L可獨立地為聚乙二醇連接基團(其中n

獨立地為5至20)；聚烷基連接基團，例如C₅-C₂₀烷基連接基團；C₅-C₆環烷基連接基團；C₅-C₆環烯基連接基團；或酯鍵，諸如乙醯基連接基團，例如-(O(CO)CH₂)-，且其中兩個獨立的二價連接基團中之每一者進一步與R²基團結合，其中R²獨立地為獨立地經由在N1、N3或N7位置之N-甲基結合的咖啡鹼部分。

【0223】 在另一實施例中，如以上實施例中之任一者及本文其他實施例中之任何一或多者之醫藥組合物、眼科用裝置或治療方法，其中該醫藥組合物可以包含、該眼科用裝置可以包含或治療有需要之患者之近視的方法可以包含：投與一種混合分子，該混合分子包含與一個咖啡鹼分子結合之兩個托品鹼分子，諸如式(VII)之結合化合物：



其中托品鹼部分經由三價連接基團(諸如1,2,3-丙烷三醇部分)與兩個獨立的二價連接基團(L)結合，其中L可獨立地為聚乙二醇連接基團(其中n獨立地為5至20)；聚烷基連接基團，例如C₅-C₂₀烷基連接基團；C₅-C₆環烷基連接基團；C₅-C₆環烯基連接基團；或酯鍵，諸如乙醯基連接基團，例如-(O(CO)CH₂)-，其中獨立的二價連接基團中之一者進一步與托品鹼部分結合，且其中獨立的二價連接基團中之一者進一步與R²基團結合，其中R²為經由在N1、N3或N7位置之N-甲基結合的咖啡鹼部分。

【0224】 在另一實施例中，如以上實施例中之任一者及本文其他實施例中之任何一或多者之醫藥組合物、眼科用裝置或治療方法，其中該混

合分子為式(I)之結合化合物。

【0225】 在另一實施例中，如以上實施例中之任一者及本文其他實施例中之任何一或多者之醫藥組合物、眼科用裝置或治療方法，其中該混合分子為式(II)之結合化合物。

【0226】 在另一實施例中，如以上實施例中之任一者及本文其他實施例中之任何一或多者之醫藥組合物、眼科用裝置或治療方法，其中該混合分子為式(III)之結合化合物。

【0227】 在另一實施例中，如以上實施例中之任一者及本文其他實施例中之任何一或多者之醫藥組合物、眼科用裝置或治療方法，其中該混合分子為式(IV)之結合化合物。

【0228】 在另一實施例中，如以上實施例中之任一者及本文其他實施例中之任何一或多者之醫藥組合物、眼科用裝置或治療方法，其中該混合分子為式(V)之結合化合物。

【0229】 在另一實施例中，如以上實施例中之任一者及本文其他實施例中之任何一或多者之醫藥組合物、眼科用裝置或治療方法，其中該混合分子為式(VI)之結合化合物。

【0230】 在另一實施例中，如以上實施例中之任一者及本文其他實施例中之任何一或多者之醫藥組合物、眼科用裝置或治療方法，其中該混合分子為式(VII)之結合化合物。

【0231】 在另一實施例中，如以上實施例中之任一者及本文其他實施例中之任何一或多者之醫藥組合物、眼科用裝置或治療方法，其中該二價連接基團(L)獨立地表示或包含聚烷基連接基團，例如C₅-C₂₀烷基連接基團；C₅-C₆環烷基連接基團，例如1,4-環己基連接基團、1,3-環己基連接

基團、1,2-環己基連接基團、1,3-環戊基或1,2-環戊基；C₅-C₆環烯基連接基團。

【0232】在另一實施例中，如以上實施例中之任一者及本文其他實施例中之任何一或多者之醫藥組合物、眼科用裝置或治療方法，其中該二價連接基團(L)獨立地表示或包含聚乙二醇連接基團，例如-(OCH₂CH₂)_n-，其中n為5至20。

【0233】在另一實施例中，如以上實施例中之任一者及本文其他實施例中之任何一或多者之醫藥組合物、眼科用裝置或治療方法，其中該二價連接基團(L)獨立地表示或包含乙醯基連接基團，例如-(O(CO)CH₂)-。

【0234】在另一實施例中，如以上實施例中之任一者及本文其他實施例中之任何一或多者之醫藥組合物、眼科用裝置或治療方法，其中該方法預防經治療患者之近視進展。

【0235】在另一實施例中，如以上實施例中之任一者及本文其他實施例中之任何一或多者之醫藥組合物、眼科用裝置或治療方法，其中該方法控制經治療患者之近視進展。

【0236】在另一實施例中，如以上實施例中之任一者及本文其他實施例中之任何一或多者之醫藥組合物、眼科用裝置或治療方法，其中該方法減緩、降低、延緩及/或減輕經治療患者之近視進展。

【0237】在另一實施例中，如以上實施例中之任一者及本文其他實施例中之任何一或多者之醫藥組合物、眼科用裝置或治療方法，其中相對於非治療，該方法控制、減緩、降低、延緩及/或減輕經治療患者之近視進展達到以下範圍內：介於大約5-95%之間、介於大約5-90%之間、介於大約5-80%之間、介於大約5-70%之間、介於大約5-60%之間、介於大約

5-50%之間、介於大約5-40%之間、介於大約5-30%之間、介於大約5-20%之間、介於大約10-100%之間、介於大約20-90%之間、介於大約25-90%之間、介於大約30-90%之間、介於大約40-90%之間、介於大約50-90%之間或介於大約75-90%之間。

【0238】在另一實施例中，如以上實施例中之任一者及本文其他實施例中之任何一或多者之醫藥組合物、眼科用裝置或治療方法，其中該醫藥組合物、該眼科用裝置或該治療方法之使用將使用者之眼睛在適光下瞳孔大小的增加限制在約1-2 mm、約1 mm、約2 mm、小於2 mm、小於1 mm。

【0239】在另一實施例中，如以上實施例中之任一者及本文其他實施例中之任何一或多者之醫藥組合物、眼科用裝置或治療方法，其中該醫藥組合物、該眼科用裝置或該治療方法之使用不會使該眼睛在適光下瞳孔大小增加超過約2 mm。

【0240】在另一實施例中，如以上實施例中之任一者及本文其他實施例中之任何一或多者之醫藥組合物、眼科用裝置或治療方法，其中該醫藥組合物、該眼科用裝置或該治療方法之使用將使用者之眼睛之調節幅度之下降限制在約1.0-6.0D、1.0-5.0D、1.0-4.0D、1.0-3.0D、1.0-2.0D、小於6.0D、小於5.0D、小於4.0D、小於3.0D、小於2.0D及小於1.0D。

【0241】在另一實施例中，如以上實施例中之任一者及本文其他實施例中之任何一或多者之醫藥組合物、眼科用裝置或治療方法，其中該醫藥組合物、該眼科用裝置或該治療方法之使用不會使該眼睛之該調節幅度下降超過約6.0D。

【0242】在另一實施例中，如以上實施例中之任一者及本文其他實

施例中之任何一或多者之醫藥組合物、眼科用裝置或治療方法，其中：i) 該眼科用組合物不會使眼睛在適光下瞳孔大小增加超過2 mm；及/或ii)不會使該眼睛之該調節幅度下降超過約6.0D。

【0243】 在另一實施例中，如以上實施例中之任一者及本文其他實施例中之任何一或多者之醫藥組合物、眼科用裝置或治療方法，其中該眼科用組合物不會使眼睛在適光下瞳孔大小增加超過2 mm。

【0244】 在另一實施例中，如以上實施例中之任一者及本文其他實施例中之任何一或多者之醫藥組合物、眼科用裝置或治療方法，其中該眼科用組合物不會使該眼睛之該調節幅度下降超過約6.0D。

【0245】 在另一實施例中，如以上實施例中之任一者及本文其他實施例中之任何一或多者之醫藥組合物、眼科用裝置或治療方法，其中該方法預防或逆轉經治療患者之近視進展。

【0246】 在另一實施例中，如以上實施例中之任一者及本文其他實施例中之任何一或多者之醫藥組合物、眼科用裝置或治療方法，其中該患者患有高度近視。

【0247】 在另一實施例中，如以上實施例中之任一者及本文其他實施例中之任何一或多者之醫藥組合物、眼科用裝置或治療方法，其中該患者患有中度近視。

【0248】 在另一實施例中，如以上實施例中之任一者及本文其他實施例中之任何一或多者之醫藥組合物、眼科用裝置或治療方法，其中該患者患有低度近視。

【0249】 在另一實施例中，如以上實施例中之任一者及本文其他實施例中之任何一或多者之醫藥組合物、眼科用裝置或治療方法，其中該患

者經診斷為係前期近視(或具有患上近視之風險)。

【0250】 在另一實施例中，如以上實施例中之任一者及本文其他實施例中之任何一或多者之醫藥組合物、眼科用裝置或治療方法，其中該方法增加經治療患者之眼睛的脈絡膜厚度。

【0251】 在另一實施例中，如以上實施例中之任一者及本文其他實施例中之任何一或多者之醫藥組合物、眼科用裝置或治療方法，其中相對於非治療，該方法增加經治療患者之眼睛的脈絡膜厚度達到以下範圍內：介於大約5-95%之間、介於大約5-90%之間、介於大約5-80%之間、介於大約5-70%之間、介於大約5-60%之間、介於大約5-50%之間、介於大約5-40%之間、介於大約5-30%之間、介於大約5-20%之間、介於大約10-100%之間、介於大約20-90%之間、介於大約25-90%之間、介於大約30-90%之間、介於大約40-90%之間、介於大約50-90%之間或介於大約75-90%之間。

【0252】 在另一實施例中，如以上實施例中之任一者及本文其他實施例中之任何一或多者之醫藥組合物、眼科用裝置或治療方法，其中該方法預防經治療患者之眼睛的軸向(或縱向)生長。

【0253】 在另一實施例中，如以上實施例中之任一者及本文其他實施例中之任何一或多者之醫藥組合物、眼科用裝置或治療方法，其中該方法控制、減緩、降低、延緩及/或減輕經治療患者之眼睛的軸向(或縱向)生長。

【0254】 在另一實施例中，如以上實施例中之任一者及本文其他實施例中之任何一或多者之醫藥組合物、眼科用裝置或治療方法，其中相對於非治療，該方法控制、減緩、降低、延緩及/或減輕經治療患者之眼睛

的軸向(或縱向)生長達到在5-100%之間的範圍內。

【0255】 在另一實施例中，如以上實施例中之任一者及本文其他實施例中之任何一或多者之醫藥組合物、眼科用裝置或治療方法，其中相對於非治療，該方法控制、減緩、降低、延緩及/或減輕經治療患者之眼睛的軸向(或縱向)生長達到以下範圍內：介於大約5-95%之間、介於大約5-90%之間、介於大約5-80%之間、介於大約5-70%之間、介於大約5-60%之間、介於大約5-50%之間、介於大約5-40%之間、介於大約5-30%之間、介於大約5-20%之間、介於大約10-100%之間、介於大約20-90%之間、介於大約25-90%之間、介於大約30-90%之間、介於大約40-90%之間、介於大約50-90%之間或介於大約75-90%之間。

【0256】 在另一實施例中，如以上實施例中之任一者及本文其他實施例中之任何一或多者之醫藥組合物、眼科用裝置或治療方法，其中該方法：i)相對於非治療，增加經治療患者之眼睛的脈絡膜厚度；及/或ii)相對於非治療，降低經治療患者之眼睛的軸向(或縱向)生長。

【0257】 在另一實施例中，如以上實施例中之任一者及本文其他實施例中之任何一或多者之醫藥組合物、眼科用裝置或治療方法，其中該患者之治療期為介於約1個月至10年之間。

【0258】 在另一實施例中，如以上實施例中之任一者及本文其他實施例中之任何一或多者之醫藥組合物、眼科用裝置或治療方法，其中該患者之治療期為至少6個月、至少1年、至少2年、至少3年、至少5年、至少7年或至少9年。

【0259】 在另一實施例中，如以上實施例中之任一者及本文其他實施例中之任何一或多者之醫藥組合物、眼科用裝置或治療方法，其中相對

於阿托品單一療法，該方法引起不太嚴重的不良副作用。

【0260】 在另一實施例中，如以上實施例中之任一者及本文其他實施例中之任何一或多者之醫藥組合物、眼科用裝置或治療方法，其中相對於阿托品單一療法，根據本文中所揭示之醫藥組合物之使用、本文中所揭示之眼科用裝置之使用或本文中所揭示之治療方法，經治療患者遭受不太嚴重的不良副作用。

【0261】 在另一實施例中，如以上實施例中之任一者及本文其他實施例中之任何一或多者之醫藥組合物、眼科用裝置或治療方法，其中相對於阿托品單一療法，該方法引起較小的瞳孔大小增加。

【0262】 在另一實施例中，如以上實施例中之任一者及本文其他實施例中之任何一或多者之醫藥組合物、眼科用裝置或治療方法，其中相對於阿托品單一療法，根據本文中所揭示之醫藥組合物之使用、本文中所揭示之眼科用裝置之使用或本文中所揭示之治療方法，經治療患者具有較小的瞳孔大小增加。

【0263】 在另一實施例中，如以上實施例中之任一者及本文其他實施例中之任何一或多者之醫藥組合物、眼科用裝置或治療方法，其中相對於阿托品單一療法，該方法引起較小的調節幅度下降。

【0264】 在另一實施例中，如以上實施例中之任一者及本文其他實施例中之任何一或多者之醫藥組合物、眼科用裝置或治療方法，其中相對於阿托品單一療法，根據本文中所揭示之醫藥組合物之使用、本文中所揭示之眼科用裝置之使用或本文中所揭示之治療方法，經治療患者具有較小的調節幅度下降。

【0265】 在另一實施例中，如以上實施例中之任一者及本文其他實

施例中之任何一或多者之醫藥組合物、眼科用裝置或治療方法，其中該醫藥組合物係經眼投與至該患者之眼睛。

【0266】在另一實施例中，如以上實施例中之任一者及本文其他實施例中之任何一或多者之醫藥組合物、眼科用裝置或治療方法，其中該醫藥組合物係局部投與。

【0267】在另一實施例中，如以上實施例中之任一者及本文其他實施例中之任何一或多者之醫藥組合物、眼科用裝置或治療方法，其中該醫藥組合物係以滴眼劑調配物、眼部噴霧調配物或眼部凝膠調配物形式投與至該眼睛。

【0268】在另一實施例中，如以上實施例中之任一者及本文其他實施例中之任何一或多者之醫藥組合物、眼科用裝置或治療方法，其中該醫藥組合物係以眼科用乳液、眼科用脂質體、奈米圓片、奈米顆粒懸浮液或眼科用軟膏形式投與至該眼睛。

【0269】在另一實施例中，如以上實施例中之任一者及本文其他實施例中之任何一或多者之醫藥組合物、眼科用裝置或治療方法，其中該醫藥組合物係經由眼科用裝置經眼投與至該患者之眼睛。

【0270】在另一實施例中，如以上實施例中之任一者及本文其他實施例中之任何一或多者之醫藥組合物、眼科用裝置或治療方法，其中該醫藥組合物係每天投與1、2、3、4或5次。

【0271】在另一實施例中，如以上實施例中之任一者及本文其他實施例中之任何一或多者之醫藥組合物、眼科用裝置或治療方法，其中該患者之年齡為約4至18歲。

【0272】在另一實施例中，如以上實施例中之任一者及本文其他實

施例中之任何一或多者之醫藥組合物、眼科用裝置或治療方法，其中該患者之年齡為約16至26歲。

【0273】 本說明書中所提及之所有公開案及專利申請案均以全文引用的方式併入本文中，其引用程度如同各個別公開案或專利申請案經特定及單獨地指示以引用的方式併入一般。

【0274】 應理解，在本說明書中所揭示及定義之實施例延伸至本文或圖上所提及或顯而易見的個別特徵中之兩者或更多者的所有替代性組合。所有此等不同組合構成本發明之各個替代性態樣。

【0275】 前文概述若干實施例之特徵以使得熟習此項技術者可更佳地理解本發明之態樣。熟習此項技術者應瞭解，其可容易地使用本發明作為設計或修改其他方法及結構之基礎，該等其他方法及結構係用於實現與本文中所介紹之實施例的相同目的及/或達成相同優點。熟習此項技術者亦應認識到，此類等效構造並不脫離本發明的精神及範疇，且其可在不脫離本發明的精神及範疇的情況下在本文中作出各種改變、替代以及更改。



201932104

【發明摘要】

【中文發明名稱】

用於控制及/或降低近視進展之醫藥組合物

【英文發明名稱】

PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS FOR CONTROLLING
AND/OR REDUCING THE PROGRESSION OF MYOPIA

【中文】

本發明提供一種用於局部或眼部施用之包含蕈毒鹼拮抗劑及腺苷拮抗劑的醫藥組合物，及含有該醫藥組合物或遞送該醫藥組合物之眼科用裝置，及其使用方法，以用於控制及/或降低近視進展。

【英文】

A pharmaceutical composition comprising a muscarinic antagonist and an adenosine antagonist for topical or ophthalmic application, and ophthalmic devices containing or delivering the same, and methods of using the same, for controlling and/or reducing the progression of myopia.

【指定代表圖】

圖2

【代表圖之符號簡單說明】

無

【發明申請專利範圍】

【第1項】

一種眼科用組合物，其包含：

- i) 蕈毒鹼受體拮抗劑；及
- ii) 腺苷受體拮抗劑。

【第2項】

如請求項1之眼科用組合物，其中該蕈毒鹼受體拮抗劑為阿托品(atropine)、硫酸阿托品(atropine sulfate)、降阿托品(noratropine)、阿托品-N-氧化物、托品鹼(tropine)、托品酸(tropic acid)、甲硝阿托品(atropine methonitrate)、苯海拉明(diphenhydramine)、茶苯海明(dimenhydrinate)、雙環胺(dicyclomine)、黃酮哌酯(flavoxate)、氧基羥丁寧(oxybutynin)、噻托鉍(tiotropium)、天仙子鹼(hyoscine)、東甘莨鹼(scopolomine) (L-天仙子鹼)、羥嗪(hydroxyzine)、異丙托鉍(ipratropium)、托品醯胺(tropicamide)、環戊通(cyclopentolate)、哌侖西平(pirenzepine)、後馬托品(homatropine)、索非那新(solifenacin)、達非那新(darifenacin)、苯紮托品(benzatropine)、美貝維林(mebeverine)、丙環定(procyclidine)、阿地溴鉍(aclidinium bromide)、三己苯尼迪/苯海索(trihexyphenidyl/benzhexol)、托特羅定(tolterodine)或其醫藥學上可接受之鹽。

【第3項】

如請求項1至2中任一項之眼科用組合物，其中該蕈毒鹼受體拮抗劑為阿托品，或其醫藥學上可接受之鹽。

【第4項】

如請求項1至3中任一項之眼科用組合物，其中相對於該眼科用組合物，該蕈毒鹼受體拮抗劑以大約0.001重量%至低於0.05重量%之間的範圍內之量存在。

【第5項】

如請求項1至4中任一項之眼科用組合物，其中該腺苷受體拮抗劑為黃嘌呤衍生物，或其醫藥學上可接受之鹽。

【第6項】

如請求項1至5中任一項之眼科用組合物，其中該腺苷受體拮抗劑為咖啡鹼(caffeine)，或其醫藥學上可接受之鹽。

【第7項】

如請求項1至6中任一項之眼科用組合物，其中相對於該眼科用組合物，該腺苷受體拮抗劑以大約0.1至5.0重量%之間的範圍內之量存在。

【第8項】

如請求項1至7中任一項之眼科用組合物，其中相對於該眼科用組合物，該蕈毒鹼受體拮抗劑為阿托品且以大約0.01至0.04%範圍內之濃度存在，腺苷受體拮抗劑為咖啡鹼且以大約0.5-至3.0%範圍內之濃度存在。

【第9項】

如請求項1至8中任一項之眼科用組合物，其中：

- i) 該眼科用組合物不會使眼睛在適光下瞳孔大小(photopic pupil size)增加超過2 mm；及/或
- ii) 該眼科用組合物不會使該眼睛之調節幅度下降超過約6.0D。

【第10項】

如請求項1至9中任一項之眼科用組合物，其中該眼科用組合物為局

部眼科用組合物。

【第11項】

如請求項1至10中任一項之眼科用組合物，其中該眼科用組合物係含於眼科用裝置內。

【第12項】

如請求項11之眼科用組合物，其中該眼科用裝置為隱形眼鏡、眼用插入物、角膜覆蓋物(corneal onlay)、角膜嵌體(corneal inlay)、奈米圓片(nano wafer)、脂質體、奈米顆粒、淚管栓塞(punctal plug)或含微流體儲集囊之水凝膠基質。

【第13項】

一種治療有需要之患者近視的方法，其包含：投與如請求項11至12中任一項之眼科用裝置。

【第14項】

一種治療有需要之患者近視的方法，其包含：投與如請求項1至10中任一項之眼科用組合物。

【第15項】

如請求項14之治療方法，其中該眼科用組合物係以滴眼劑調配物、眼部噴霧調配物或眼部凝膠調配物形式局部投與至該眼睛。

【第16項】

如請求項13至15中任一項之治療方法，其中相對於未治療，該方法減緩或降低經治療之該患者的近視進展。

【第17項】

如請求項13至16中任一項之治療方法，其中該方法：

- i) 相對於未治療，增加經治療之該患者眼睛的脈絡膜厚度；及/或
- ii) 相對於未治療，減少經治療之該患者眼睛的軸向(或縱向)生長。

【第18項】

如請求項13至17中任一項之治療方法，其中相對於阿托品單一療法，經治療之該患者遭受不太嚴重的不良副作用。

【第19項】

如請求項13至18中任一項之治療方法，其中該方法不會使該眼睛在適光下瞳孔大小增加超過約2 mm。

【第20項】

如請求項13至19中任一項之治療方法，其中該方法不會使該眼睛之調節幅度下降超過約6.0D。

