



(21)申請案號：108129699

(22)申請日：中華民國 108 (2019) 年 08 月 20 日

(51)Int. Cl.：

*A61K31/4184(2006.01)**A61K31/4178(2006.01)**A61P27/02 (2006.01)**A61P27/10 (2006.01)*

(30)優先權：2018/08/21

美國

62/720,671

(71)申請人：美商歐樂根公司 (美國) ALLERGAN, INC. (US)

美國

(72)發明人：迪巴斯 墨漢美德 DIBAS, MOHAMMED (US)；吉爾 丹尼爾 W GIL, DANIEL W. (US)；陳偉恩 CHEN, WAYNE (US)；歐肯塔納 米格爾 ALCANTARA, MIGUEL (US)

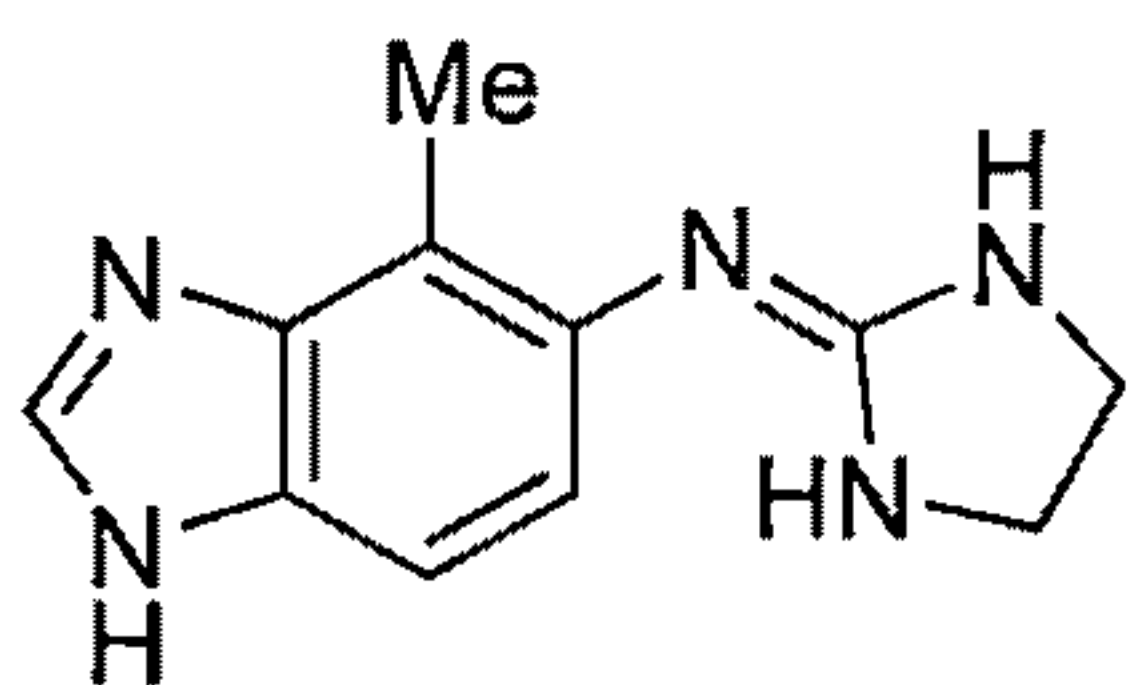
(74)代理人：陳長文

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：163 項 圖式數：7 共 88 頁

(54)名稱

 α 2 腎上腺素受體促效劑用於改善視力之用途

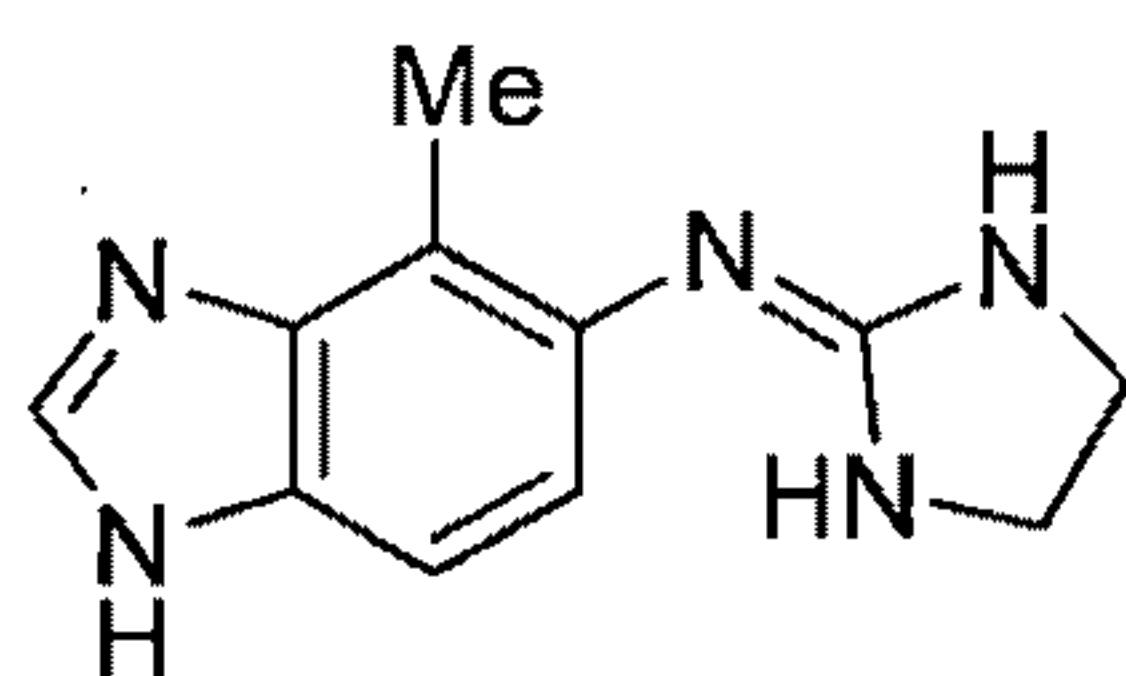
(57)摘要

所描述者係使用式 I 之 α 2 腎上腺素受體促效劑之方法：

式I

其係用於在諸如眼部病況治療中改善視力，該等眼部病況諸如老花眼、不良夜間視力、視覺眩光、視覺星芒、視覺光暈、以及一些形式的近視(例如夜間近視)。

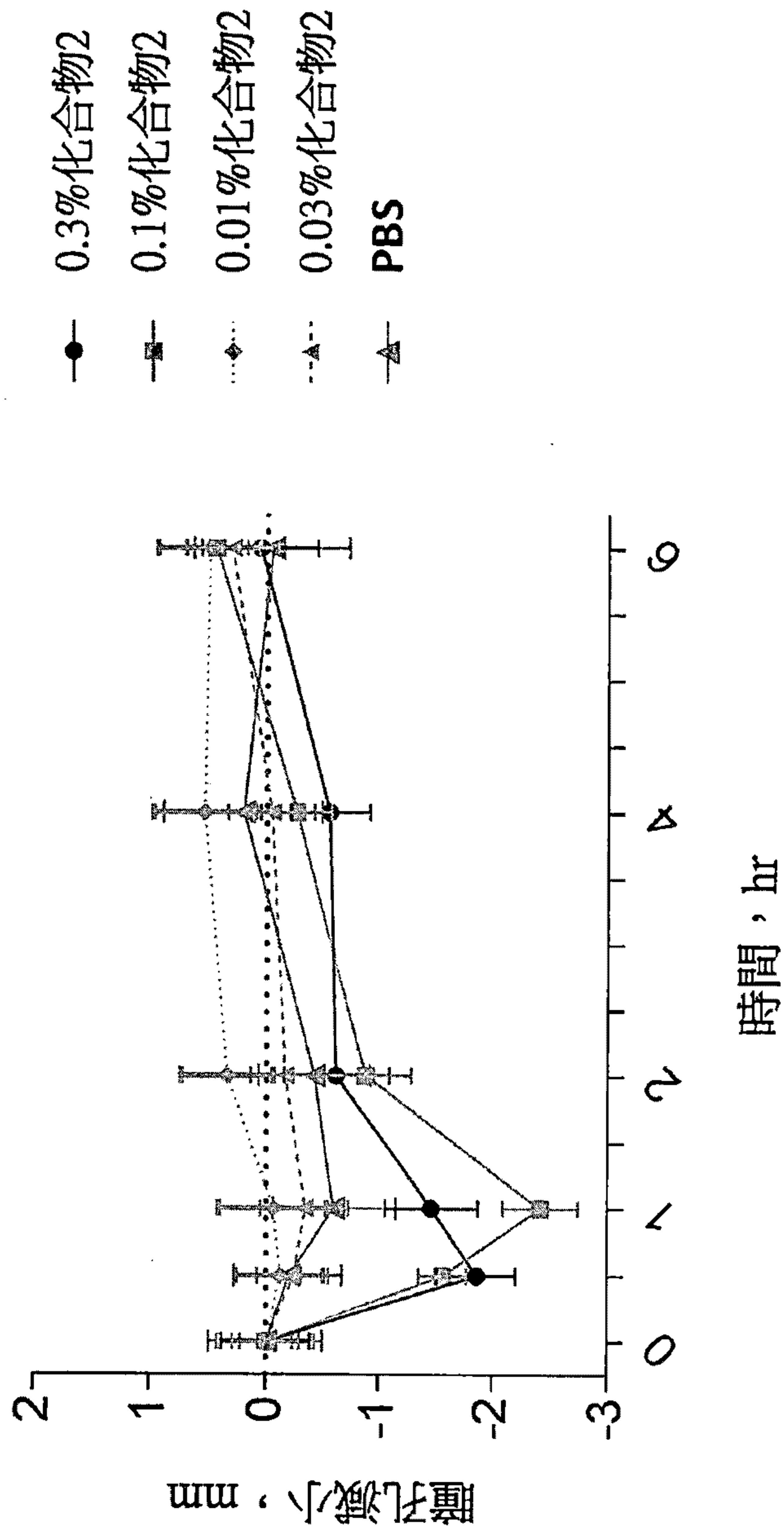
Methods of using the alpha-2-adrenergic receptor agonist of Formula I:



Formula I

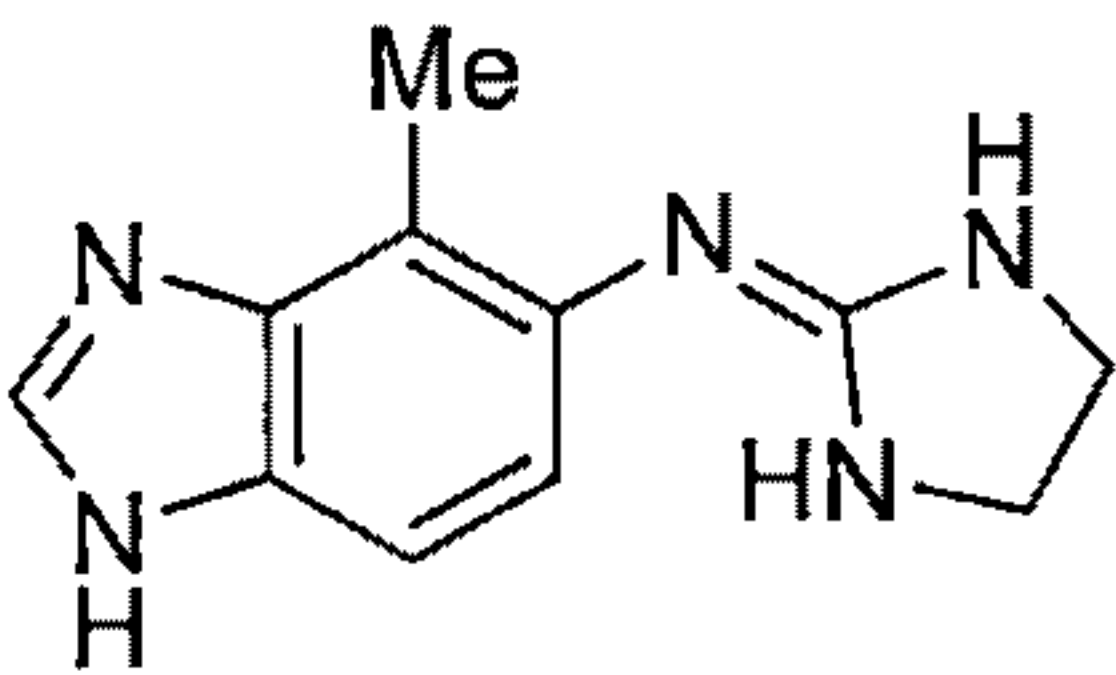
for improving vision such as in the treatment of ocular conditions such as presbyopia, poor night vision, visual glare, visual starbursts, visual halos, and some forms of myopia (e.g. night myopia) are described.

指定代表圖：



【圖1】

特徵化學式：



式I

【發明摘要】

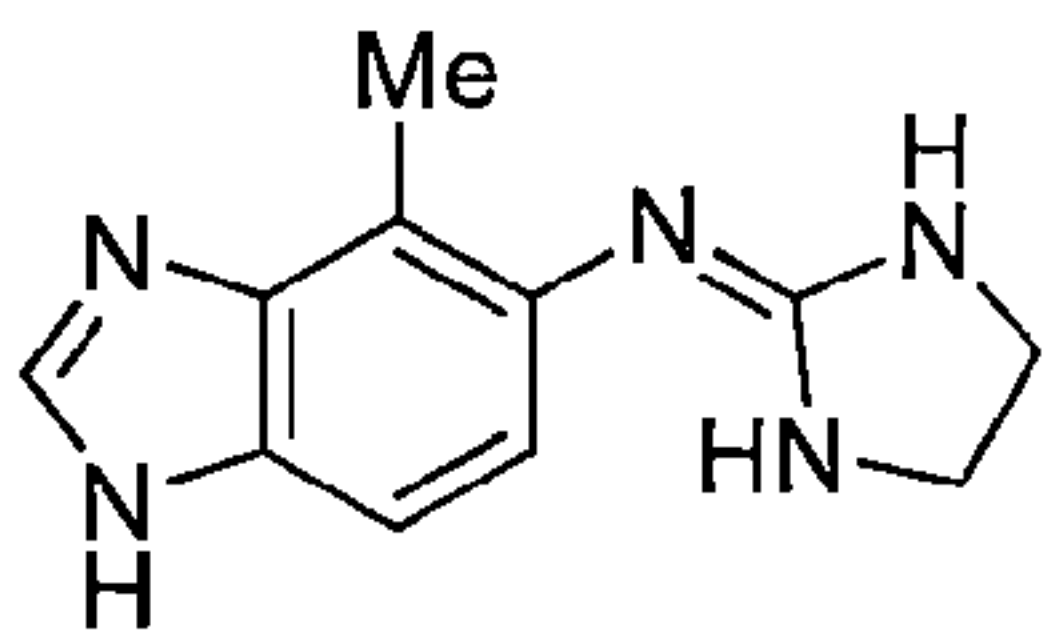
【中文發明名稱】 α 2腎上腺素受體促效劑用於改善視力之用途

【英文發明名稱】 THE USE OF ALPHA-2-ADRENERGIC RECEPTOR

AGONISTS FOR IMPROVING VISION

【中文】

所描述者係使用式I之 α 2腎上腺素受體促效劑之方法：

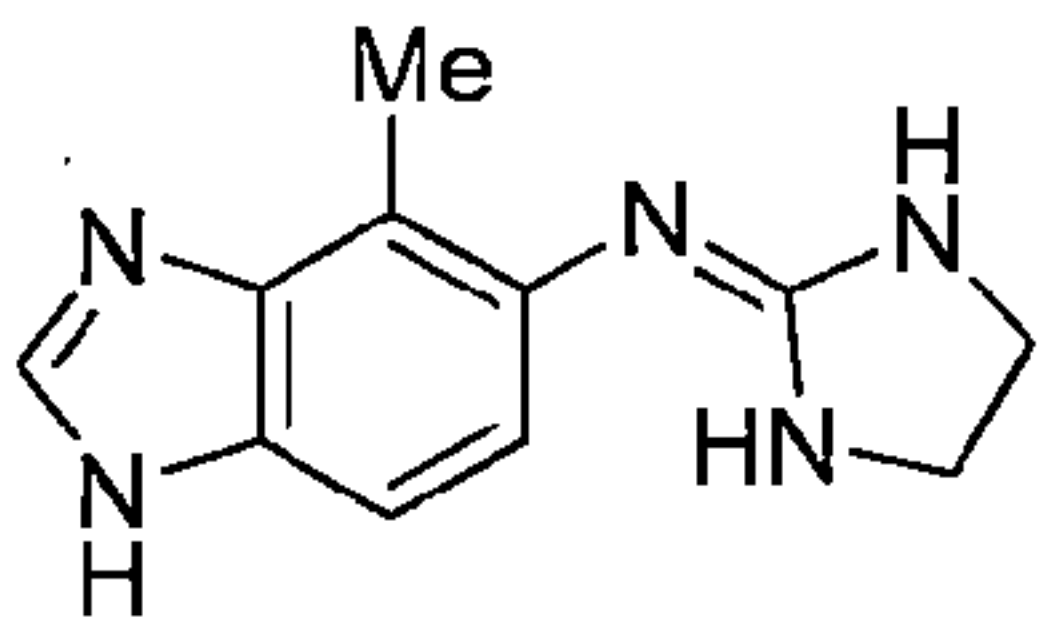


式I

其係用於在諸如眼部病況治療中改善視力，該等眼部病況諸如老花眼、不良夜間視力、視覺眩光、視覺星芒、視覺光暈、以及一些形式的近視（例如夜間近視）。

【英文】

Methods of using the alpha-2-adrenergic receptor agonist of Formula I:



Formula I

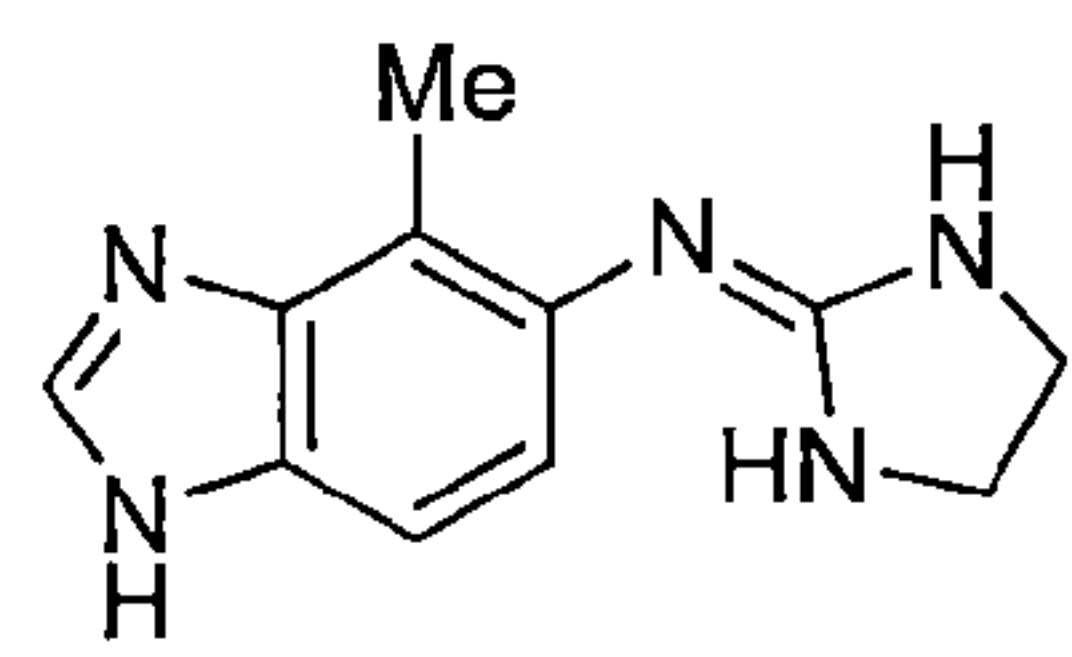
for improving vision such as in the treatment of ocular conditions such as presbyopia, poor night vision, visual glare, visual starbursts, visual halos, and some forms of myopia (e.g. night myopia) are described.

【指定代表圖】 圖1

【代表圖之符號簡單說明】

無

【特徵化學式】



式I

【發明說明書】

【中文發明名稱】 $\alpha 2$ 腎上腺素受體促效劑用於改善視力之用途

【英文發明名稱】 THE USE OF ALPHA-2-ADRENERGIC RECEPTOR
AGONISTS FOR IMPROVING VISION

【技術領域】

【0001】 本發明大致上係關於化合物用於改善個體中視力之用途。本發明特別係關於 $\alpha 2$ 腎上腺素受體促效劑用於在諸如眼部病況治療中改善視力之用途，該等眼部病況諸如老花眼、不良夜間視力、視覺眩光、視覺星芒(visual starbursts)、視覺光暈(visual halos)、以及一些形式的近視（例如夜間近視）。

【先前技術】

【0002】 老花眼係眼睛對近處物體聚焦之能力逐漸喪失，其可干擾每日工作，諸如閱讀、操作智慧型手機或平板電腦、或用電腦工作。隨著年齡增長，水晶體失去柔軟度，其導致調節逐漸喪失而因此喪失其對近處物體聚焦之能力。如此降低的水晶體柔軟度導致影像模糊及敏銳度喪失，其因瞳孔擴張（諸如在低光條件下發生）而惡化。老花眼會開始出現在四十歲出頭至四十歲中期的人身上，並且惡化至約65歲。為了矯正閱讀視力(reading vision)，患有老花眼的患者通常會尋求數個治療選項諸如老花眼鏡(reading glasses)、隱形眼鏡、及人工水晶體，以及手術替代者諸如屈光晶體置換術(refractive lens

exchange)。雖然老花眼鏡可為簡單且價廉，但可能存有相關不便及美觀問題，而且配戴雙焦眼鏡已經與老年人跌倒的風險增加相關聯。對於與眼鏡相關聯的不便及問題，以及用於老花眼治療之侵入性手術選項，其一種替代者係以縮瞳劑縮小瞳孔大小。

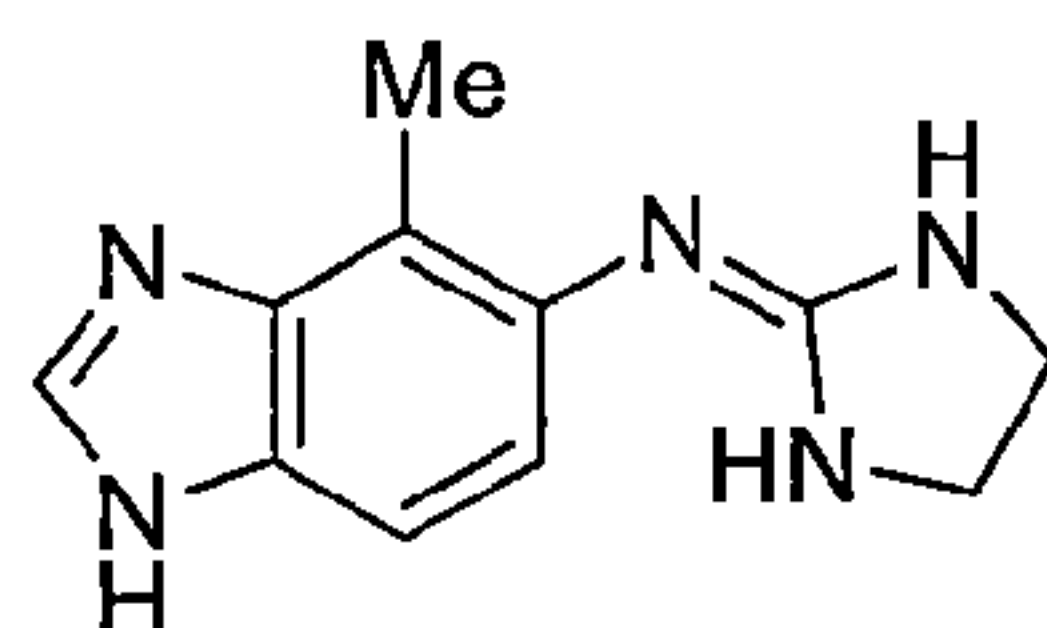
【0003】 此外，LASIK手術的一種副作用係周圍角膜曲率之像差，其可允許額外光進入眼睛而導致視覺障礙，諸如視覺眩光、視覺星芒、及視覺光暈，特別是在瞳孔擴張時的低光條件中。藉由縮小瞳孔，可阻擋此異常周圍光並減少視覺障礙。確切而言，溴莫尼定(brimonidine, ALPHAGAN® P)（即一種減小患者瞳孔大小之眼用 α_2 腎上腺素受體促效劑）係用於減少患者在LASIK手術後的眩光及星芒。同樣地，因為瞳孔擴張可允許額外周圍未聚焦光線進入眼睛而導致遠距離視力模糊，有一些人僅在夜間經歷近視。此類個體亦可受益於瞳孔大小減小。

【0004】 然而，儘管溴莫尼定偶爾用於減小瞳孔大小，其通常在長期使用之後喪失其療效，在虹膜為暗色的個體中較無效，且其為短期作用。因此，需要減小瞳孔大小（諸如本文中所述者）之改良及較長期作用方法，以治療眼部病況諸如老花眼、不良夜間視力、視覺眩光、視覺星芒、及視覺光暈、以及一些形式的近視（例如夜間近視）。

【發明內容】

【0005】 本文中揭示在有需要之對象中改善視力之方法，以及在有需要之個體中治療眼部病況之方法。

【0006】 在第一態樣中，本文中所述者係一種治療一或多種眼部病況（例如，老花眼、不良夜間視力、視覺眩光、視覺星芒、視覺光暈、以及一些形式的近視（例如夜間近視））之方法，其係藉由向該個體投予治療有效量之式I化合物：



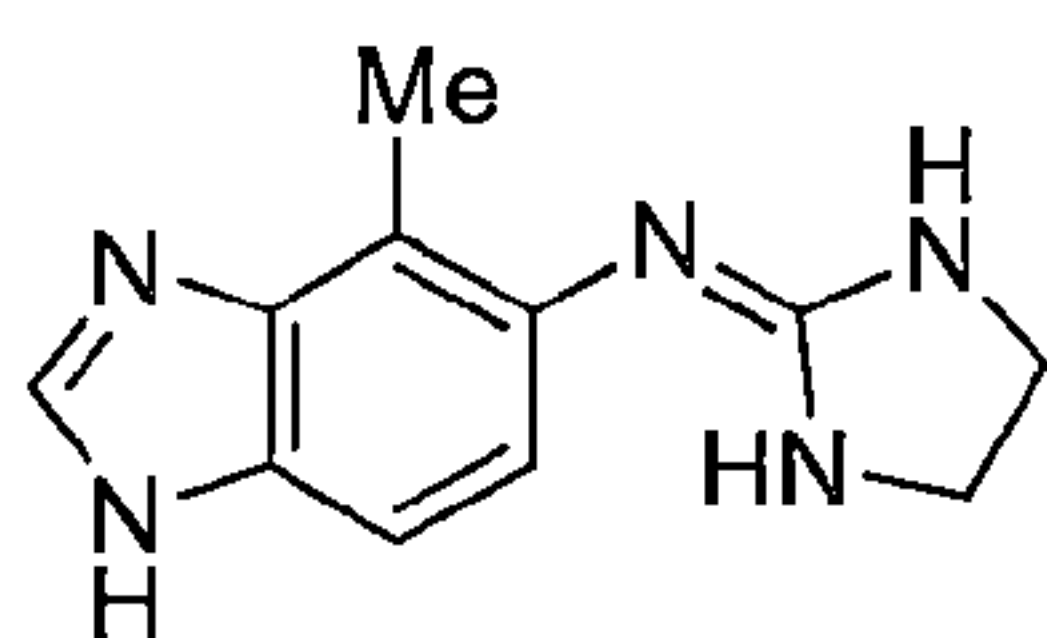
式I

或其醫藥上可接受之鹽。

【0007】 在另一個態樣中，本文中所述者係在有需要之個體中治療眼部病況之方法，其係藉由向該個體投予治療有效量之式I化合物或其醫藥上可接受之鹽。

【0008】 以下列出一些非限制性示例性實施例。

【0009】 **示例性實施例1**：一種在有治療需要之個體中治療眼部病況之方法，該方法包含向該個體投予治療有效量之式I化合物：



式I

或其醫藥上可接受之鹽，且其中該眼部病況係選自由下列所組成之群組：老花眼、不良夜間視力、視覺眩光、視覺星芒(visual starbursts)、視覺光暈(visual halos)、及夜間近視。

【0010】 示例性實施例2：示例性實施例1之方法，其中該眼部病況係老花眼。

【0011】 示例性實施例3：示例性實施例1之方法，其中該眼部病況係不良夜間視力。

【0012】 示例性實施例4：示例性實施例1之方法，其中該眼部病況係視覺眩光。

【0013】 示例性實施例5：示例性實施例1之方法，其中該眼部病況係視覺星芒。

【0014】 示例性實施例6：示例性實施例1之方法，其中該眼部病況係視覺光暈。

【0015】 示例性實施例7：示例性實施例1之方法，其中該眼部病況係夜間近視。

【0016】 示例性實施例8：示例性實施例1至7中任一者之方法，其中該式I化合物或其醫藥上可接受之鹽係向該個體之一隻或兩隻眼睛投予。

【0017】 示例性實施例9：示例性實施例8之方法，其中向該眼睛之該投予係局部投予。

【0018】 示例性實施例10：示例性實施例1至9中任一者之方法，其中該治療有效量之該式I化合物或其醫藥上可接受之鹽係以醫藥上可接受之組成物向

該個體投予，該醫藥上可接受之組成物包含該治療有效量之該式I化合物或其醫藥上可接受之鹽、及醫藥上可接受之賦形劑。

【0019】 示例性實施例11：示例性實施例10之方法，其中該醫藥上可接受之組成物包含0.01% (w/v)量之該式I化合物。

【0020】 示例性實施例12：示例性實施例10之方法，其中該醫藥上可接受之組成物包含0.03% (w/v)量之該式I化合物。

【0021】 示例性實施例13：示例性實施例10之方法，其中該醫藥上可接受之組成物包含0.1% (w/v)量之該式I化合物。

【0022】 示例性實施例14：示例性實施例10之方法，其中該醫藥上可接受之組成物包含0.3% (w/v)量之該式I化合物。

【0023】 示例性實施例15：示例性實施例10之方法，其中該醫藥上可接受之組成物係眼植入物、前房內植入物、玻璃體內植入物、結膜下植入物、德濃氏囊下(sub-Tenon)植入物、淚點插塞(punctum plug)、小管洗提植入物(canicular eluting implant)、或眼環。

【0024】 示例性實施例16：示例性實施例10之方法，其中該醫藥上可接受之組成物係微球。

【0025】 示例性實施例17：示例性實施例1至16中任一者之方法，其中該治療有效量之該式I化合物或其醫藥上可接受之鹽在向該個體投予時，具有與虹膜色素之結合係小於溴莫尼定所展現出與該虹膜色素之結合。

【0026】 示例性實施例18：示例性實施例1至16中任一者之方法，其中該治療有效量之該式I化合物或其醫藥上可接受之鹽之量係小於為達到相同治療效果的所需溴莫尼定之量。

【0027】 示例性實施例19：示例性實施例1至16中任一者之方法，其中該治療有效量之該式I化合物或其醫藥上可接受之鹽在向該個體投予時，引起瞳孔大小減小量，使得該瞳孔收縮至介於2與3 mm之間之大小。

【0028】 示例性實施例20：示例性實施例1至16中任一者之方法，其中該治療有效量之該式I化合物或其醫藥上可接受之鹽在向該個體投予時，引起瞳孔大小減小量，使得該瞳孔收縮至3 mm或更小之大小。

【0029】 示例性實施例21：示例性實施例1至16中任一者之方法，其中該治療有效量之該式I化合物或其醫藥上可接受之鹽在向該個體投予時，引起瞳孔大小減小量，使得該瞳孔收縮至2.5 mm或更小之大小。

【0030】 示例性實施例22：示例性實施例1至16中任一者之方法，其中該治療有效量之該式I化合物或其醫藥上可接受之鹽在向該個體投予時，引起近距離視覺敏銳度改善。

【0031】 示例性實施例23：示例性實施例1至16中任一者之方法，其中該治療有效量之該式I化合物或其醫藥上可接受之鹽在向該個體投予時，引起中距離視覺敏銳度改善。

【0032】 示例性實施例24：示例性實施例1至16中任一者之方法，其中該治療有效量之該式I化合物或其醫藥上可接受之鹽在向該個體投予時，引起遠距離視覺敏銳度改善。

【0033】 示例性實施例25：示例性實施例22至24中任一者之方法，其中該視覺敏銳度改善係至少2行改善。

【0034】 示例性實施例26：示例性實施例22至24中任一者之方法，其中該視覺敏銳度改善係至少3行改善。

【0035】 示例性實施例27：示例性實施例19至26中任一者之方法，其中該瞳孔大小減小或視覺敏銳度改善係維持至少1小時。

【0036】 示例性實施例28：示例性實施例19至26中任一者之方法，其中該瞳孔大小減小或視覺敏銳度改善係維持至少2小時。

【0037】 示例性實施例29：示例性實施例19至26中任一者之方法，其中該瞳孔大小減小或視覺敏銳度改善係維持至少4小時。

【0038】 示例性實施例30：示例性實施例19至26中任一者之方法，其中該瞳孔大小減小或視覺敏銳度改善係維持至少6小時。

【0039】 示例性實施例31：示例性實施例19至26中任一者之方法，其中該瞳孔大小減小或視覺敏銳度改善係維持至少9小時。

【0040】 示例性實施例32：示例性實施例19至26中任一者之方法，其中該瞳孔大小減小或視覺敏銳度改善係維持至少10小時。

【0041】 示例性實施例33：示例性實施例19至26中任一者之方法，其中該瞳孔大小減小或視覺敏銳度改善係維持至少12小時。

【0042】 示例性實施例34：示例性實施例19至33中任一者之方法，其中當該個體暴露於小於200 cd/m²之照明水準時，達到該瞳孔大小減小或視覺敏銳度改善。

【0043】 示例性實施例35：示例性實施例19至33中任一者之方法，其中當該個體暴露於小於150 cd/m²之照明水準時，達到該瞳孔大小減小或視覺敏銳度改善。

【0044】 示例性實施例36：示例性實施例19至33中任一者之方法，其中當該個體暴露於小於100 cd/m²之照明水準時，達到該瞳孔大小減小或視覺敏銳度改善。

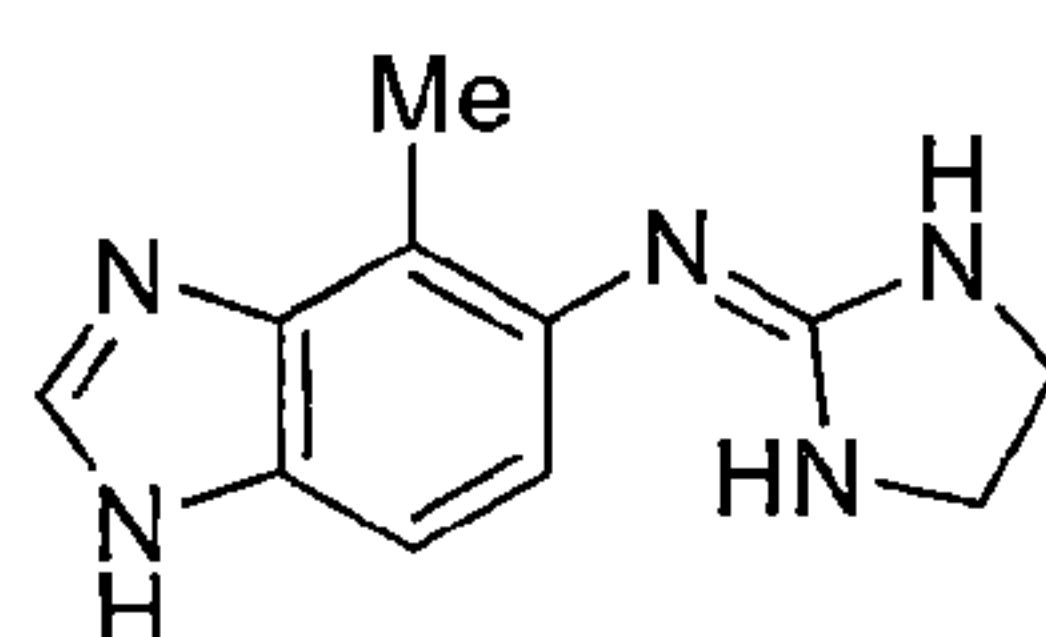
【0045】 示例性實施例37：示例性實施例19至33中任一者之方法，其中當該個體暴露於小於50 cd/m²之照明水準時，達到該瞳孔大小減小或視覺敏銳度改善。

【0046】 示例性實施例38：示例性實施例19至33中任一者之方法，其中當該個體暴露於小於10 cd/m²之照明水準時，達到該瞳孔大小減小或視覺敏銳度改善。

【0047】 示例性實施例39：示例性實施例19至33中任一者之方法，其中當該個體暴露於小於5 cd/m²之照明水準時，達到該瞳孔大小減小或視覺敏銳度改善。

【0048】 示例性實施例40：示例性實施例19至33中任一者之方法，其中當該個體暴露於小於2 cd/m²之照明水準時，達到該瞳孔大小減小或視覺敏銳度改善。

【0049】 示例性實施例41：一種式I化合物：



式I

或其醫藥上可接受之鹽，其用於在有需要之個體中治療眼部病況之方法，該方法包含向該個體投予治療有效量之該式I化合物或其醫藥上可接受之鹽，且其中該眼部病況係選自由下列所組成之群組：老花眼、不良夜間視力、視覺眩光、視覺星芒、視覺光暈、及夜間近視。

【0050】 示例性實施例42：根據示例性實施例41之用於該方法之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中該眼部病況係老花眼。

【0051】 示例性實施例43：根據示例性實施例41之用於該方法之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中該眼部病況係不良夜間視力。

【0052】 示例性實施例44：根據示例性實施例41之用於該方法之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中該眼部病況係視覺眩光。

【0053】 示例性實施例45：根據示例性實施例41之用於該方法之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中該眼部病況係視覺星芒。

【0054】 示例性實施例46：根據示例性實施例41之用於該方法之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中該眼部病況係視覺光暈。

【0055】 示例性實施例47：根據示例性實施例41之用於該方法之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中該眼部病況係夜間近視。

【0056】 示例性實施例48：根據示例性實施例41至47中任一者之用於該方法之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中該式I化合物或其醫藥上可接受之鹽係向該個體之一隻或兩隻眼睛投予。

【0057】 示例性實施例49：根據示例性實施例48之用於該方法之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中向該眼睛之該投予係局部投予。

【0058】 示例性實施例50：示例性實施例41至49中任一者之用於該方法之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中該治療有效量之該式I化合物或其醫藥上可接受之鹽係以醫藥上可接受之組成物向該個體投予，該醫藥上可接受之組成物包含該治療有效量之該式I化合物或其醫藥上可接受之鹽、及醫藥上可接受之賦形劑。

【0059】 示例性實施例51：根據示例性實施例50之用於該方法之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中該醫藥上可接受之組成物包含0.01% (w/v)量之該式I化合物。

【0060】 示例性實施例52：根據示例性實施例50之用於該方法之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中該醫藥上可接受之組成物包含0.03% (w/v)量之該式I化合物。

【0061】 示例性實施例53：根據示例性實施例50之用於該方法之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中該醫藥上可接受之組成物包含0.1% (w/v)量之該式I化合物。

【0062】 示例性實施例54：根據示例性實施例50之用於該方法之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中該醫藥上可接受之組成物包含0.3% (w/v)量之該式I化合物。

【0063】 示例性實施例55：根據示例性實施例50之用於該方法之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中該醫藥上可接受之組成物係眼植入物、前房內植入物、玻璃體內植入物、結膜下植入物、德濃氏囊下植入物、淚點插塞、小管洗提植入物、或眼環。

【0064】 示例性實施例56：根據示例性實施例50之用於該方法之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中該醫藥上可接受之組成物係微球。

【0065】 示例性實施例57：根據示例性實施例41至56中任一者之用於該方法之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中該治療有效量之該式I化合物或其醫藥上可接受之鹽在向該個體投予時，具有與虹膜色素之結合係小於溴莫尼定所展現出與該虹膜色素之結合。

【0066】 示例性實施例58：根據示例性實施例41至56中任一者之用於該方法之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中該治療有效量之該式I化合物或其醫藥上可接受之鹽之量係小於為達到相同治療效果的所需溴莫尼定之量。

【0067】 示例性實施例59：根據示例性實施例41至56中任一者之用於該方法之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中該治療有效量之該式I化合物或其醫藥上可接受之鹽在向該個體投予時，引起瞳孔大小減小量，使得該瞳孔收縮至介於2與3 mm之間之大小。

【0068】 示例性實施例60：根據示例性實施例41至56中任一者之用於該方法之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中該治療有效量之該式I化合物或其醫藥上可接受之鹽在向該個體投予時，引起瞳孔大小減小量，使得該瞳孔收縮至3 mm或更小之大小。

【0069】 示例性實施例61：根據示例性實施例41至56中任一者之用於該方法之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中該治療有效量之該式I化合物或其醫藥上可接受之鹽在向該個體投予時，引起瞳孔大小減小量，使得該瞳孔收縮至2.5 mm或更小之大小。

【0070】 示例性實施例62：根據示例性實施例41至56中任一者之用於該方法之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中該治療有效量之該式I化合物或其醫藥上可接受之鹽在向該個體投予時，引起近距離視覺敏銳度改善。

【0071】 示例性實施例63：根據示例性實施例41至56中任一者之用於該方法之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中該治療有效量之該式I化合物或其醫藥上可接受之鹽在向該個體投予時，引起中距離視覺敏銳度改善。

【0072】 示例性實施例64：根據示例性實施例41至56中任一者之用於該方法之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中該治療有效量之該式I化合物或其醫藥上可接受之鹽在向該個體投予時，引起遠距離視覺敏銳度改善。

【0073】 示例性實施例65：根據示例性實施例62至64中任一者之用於該方法之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中該視覺敏銳度改善係至少2行改善。

【0074】 示例性實施例66：根據示例性實施例62至64中任一者之用於該方法之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中該視覺敏銳度改善係至少3行改善。

【0075】 示例性實施例67：根據示例性實施例59至66中任一者之用於該方法之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中該瞳孔大小減小或視覺敏銳度改善係維持至少1小時。

【0076】 示例性實施例68：根據示例性實施例59至66中任一者之用於該方法之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中該瞳孔大小減小或視覺敏銳度改善係維持至少2小時。

【0077】 示例性實施例69：根據示例性實施例59至66中任一者之用於該方法之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中該瞳孔大小減小或視覺敏銳度改善係維持至少4小時。

【0078】 示例性實施例70：根據示例性實施例59至66中任一者之用於該方法之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中該瞳孔大小減小或視覺敏銳度改善係維持至少6小時。

【0079】 示例性實施例71：根據示例性實施例59至66中任一者之用於該方法之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中該瞳孔大小減小或視覺敏銳度改善係維持至少9小時。

【0080】 示例性實施例72：根據示例性實施例59至66中任一者之用於該方法之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中該瞳孔大小減小或視覺敏銳度改善係維持至少10小時。

【0081】 示例性實施例73：根據示例性實施例59至66中任一者之用於該方法之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中該瞳孔大小減小或視覺敏銳度改善係維持至少12小時。

【0082】 示例性實施例74：根據示例性實施例59至73中任一者之用於該方法之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中當該個體暴露於小於200 cd/m²之照明水準時，達到該瞳孔大小減小或視覺敏銳度改善。

【0083】 示例性實施例75：根據示例性實施例59至73中任一者之用於該方法之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中當該個體暴露於小於150 cd/m²之照明水準時，達到該瞳孔大小減小或視覺敏銳度改善。

【0084】 示例性實施例76：根據示例性實施例59至73中任一者之用於該方法之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中當該個體暴露於小於100 cd/m²之照明水準時，達到該瞳孔大小減小或視覺敏銳度改善。

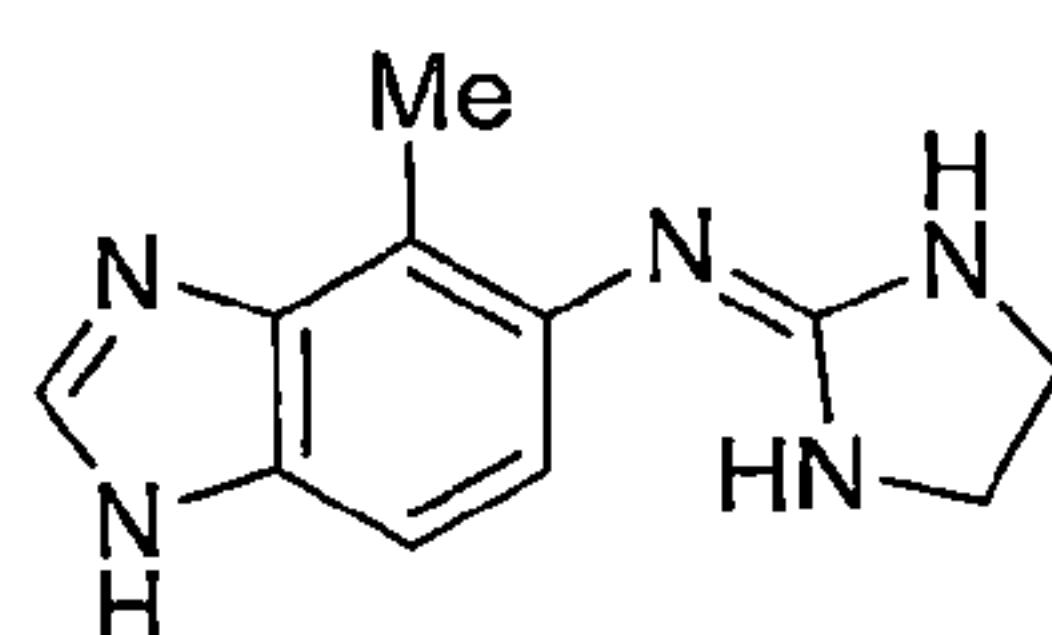
【0085】 示例性實施例77：根據示例性實施例59至73中任一者之用於該方法之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中當該個體暴露於小於50 cd/m²之照明水準時，達到該瞳孔大小減小或視覺敏銳度改善。

【0086】 示例性實施例78：根據示例性實施例59至73中任一者之用於該方法之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中當該個體暴露於小於10 cd/m²之照明水準時，達到該瞳孔大小減小或視覺敏銳度改善。

【0087】 示例性實施例79：根據示例性實施例59至73中任一者之用於該方法之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中當該個體暴露於小於5 cd/m²之照明水準時，達到該瞳孔大小減小或視覺敏銳度改善。

【0088】 示例性實施例80：根據示例性實施例59至73中任一者之用於該方法之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中當該個體暴露於小於2 cd/m²之照明水準時，達到該瞳孔大小減小或視覺敏銳度改善。

【0089】 示例性實施例81：一種式I化合物：



式I

或其醫藥上可接受之鹽在有需要之個體中治療眼部病況之方法中之用途，該方法包含向該個體投予治療有效量之該式I化合物或其醫藥上可接受之鹽，且其中該眼部病況係選自由下列所組成之群組：老花眼、不良夜間視力、視覺眩光、視覺星芒、視覺光暈、及夜間近視。

【0090】 示例性實施例82：根據示例性實施例81之用途，其中該眼部病況係老花眼。

【0091】 示例性實施例83：根據示例性實施例81之用途，其中該眼部病況係不良夜間視力。

【0092】 示例性實施例84：根據示例性實施例81之用途，其中該眼部病況係視覺眩光。

【0093】 示例性實施例85：根據示例性實施例81之用途，其中該眼部病況係視覺星芒。

【0094】 示例性實施例86：根據示例性實施例81之用途，其中該眼部病況係視覺光暈。

【0095】 示例性實施例87：根據示例性實施例81之用途，其中該眼部病況係夜間近視。

【0096】 示例性實施例88：根據示例性實施例81至87中任一者之用途，其中該式I化合物或其醫藥上可接受之鹽係向該個體之一隻或兩隻眼睛投予。

【0097】 示例性實施例89：根據示例性實施例88之用途，其中向該眼睛之該投予係局部投予。

【0098】 示例性實施例90：根據示例性實施例81至89中任一者之用途，其中該治療有效量之該式I化合物或其醫藥上可接受之鹽係以醫藥上可接受之組

成物向該個體投予，該醫藥上可接受之組成物包含該治療有效量之該式I化合物或其醫藥上可接受之鹽、及醫藥上可接受之賦形劑。

【0099】 示例性實施例91：根據示例性實施例90之用途，其中該醫藥上可接受之組成物包含0.01% (w/v)量之該式I化合物。

【0100】 示例性實施例92：根據示例性實施例90之用途，其中該醫藥上可接受之組成物包含0.03% (w/v)量之該式I化合物。

【0101】 示例性實施例93：根據示例性實施例90之用途，其中該醫藥上可接受之組成物包含0.1% (w/v)量之該式I化合物。

【0102】 示例性實施例94：根據示例性實施例90之用途，其中該醫藥上可接受之組成物包含0.3% (w/v)量之該式I化合物。

【0103】 示例性實施例95：根據示例性實施例90之用途，其中該醫藥上可接受之組成物係眼植入物、前房內植入物、玻璃體內植入物、結膜下植入物、德濃氏囊下植入物、淚點插塞、小管洗提植入物、或眼環。

【0104】 示例性實施例96：根據示例性實施例90之用途，其中該醫藥上可接受之組成物係微球。

【0105】 示例性實施例97：根據示例性實施例81至96中任一者之用途，其中該治療有效量之該式I化合物或其醫藥上可接受之鹽在向該個體投予時，具有與虹膜色素之結合係小於溴莫尼定所展現出與該虹膜色素之結合。

【0106】 示例性實施例98：根據示例性實施例81至96中任一者之用途，其中該治療有效量之該式I化合物或其醫藥上可接受之鹽之量係小於為達到相同治療效果的所需溴莫尼定之量。

【0107】 示例性實施例99：根據示例性實施例81至96中任一者之用途，其中該治療有效量之該式I化合物或其醫藥上可接受之鹽在向該個體投予時，引起瞳孔大小減小量，使得該瞳孔收縮至介於2與3 mm之間之大小。

【0108】 示例性實施例100：根據示例性實施例81至96中任一者之用途，其中該治療有效量之該式I化合物或其醫藥上可接受之鹽在向該個體投予時，引起瞳孔大小減小量，使得該瞳孔收縮至3 mm或更小之大小。

【0109】 示例性實施例101：根據示例性實施例81至96中任一者之用途，其中該治療有效量之該式I化合物或其醫藥上可接受之鹽在向該個體投予時，引起瞳孔大小減小量，使得該瞳孔收縮至2.5 mm或更小之大小。

【0110】 示例性實施例102：根據示例性實施例81至96中任一者之用途，其中該治療有效量之該式I化合物或其醫藥上可接受之鹽在向該個體投予時，引起近距離視覺敏銳度改善。

【0111】 示例性實施例103：根據示例性實施例81至96中任一者之用途，其中該治療有效量之該式I化合物或其醫藥上可接受之鹽在向該個體投予時，引起中距離視覺敏銳度改善。

【0112】 示例性實施例104：根據示例性實施例81至96中任一者之用途，其中該治療有效量之該式I化合物或其醫藥上可接受之鹽在向該個體投予時，引起遠距離視覺敏銳度改善。

【0113】 示例性實施例105：根據示例性實施例102至104中任一者之用途，其中該視覺敏銳度改善係至少2行改善。

【0114】 示例性實施例106：根據示例性實施例102至104中任一者之用途，其中該視覺敏銳度改善係至少3行改善。

【0115】 示例性實施例107：根據示例性實施例99至106中任一者之用途，其中該瞳孔大小減小或視覺敏銳度改善係維持至少1小時。

【0116】 示例性實施例108：根據示例性實施例99至106中任一者之用途，其中該瞳孔大小減小或視覺敏銳度改善係維持至少2小時。

【0117】 示例性實施例109：根據示例性實施例99至106中任一者之用途，其中該瞳孔大小減小或視覺敏銳度改善係維持至少4小時。

【0118】 示例性實施例110：根據示例性實施例99至106中任一者之用途，其中該瞳孔大小減小或視覺敏銳度改善係維持至少6小時。

【0119】 示例性實施例111：根據示例性實施例99至106中任一者之用途，其中該瞳孔大小減小或視覺敏銳度改善係維持至少9小時。

【0120】 示例性實施例112：根據示例性實施例99至106中任一者之用途，其中該瞳孔大小減小或視覺敏銳度改善係維持至少10小時。

【0121】 示例性實施例113：根據示例性實施例99至106中任一者之用途，其中該瞳孔大小減小或視覺敏銳度改善係維持至少12小時。

【0122】 示例性實施例114：根據示例性實施例99至113中任一者之用途，其中當該個體暴露於小於200 cd/m²之照明水準時，達到該瞳孔大小減小或視覺敏銳度改善。

【0123】 示例性實施例115：根據示例性實施例99至113中任一者之用途，其中當該個體暴露於小於150 cd/m²之照明水準時，達到該瞳孔大小減小或視覺敏銳度改善。

【0124】 示例性實施例116：根據示例性實施例99至113中任一者之用途，其中當該個體暴露於小於100 cd/m²之照明水準時，達到該瞳孔大小減小或視覺敏銳度改善。

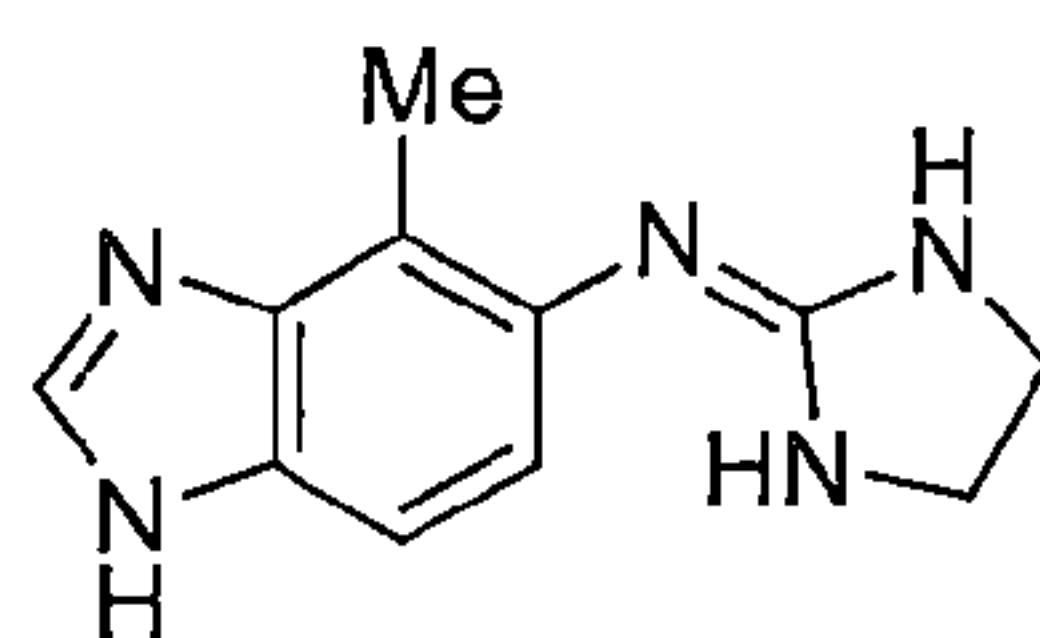
【0125】 示例性實施例117：根據示例性實施例99至113中任一者之用途，其中當該個體暴露於小於50 cd/m²之照明水準時，達到該瞳孔大小減小或視覺敏銳度改善。

【0126】 示例性實施例118：根據示例性實施例99至113中任一者之用途，其中當該個體暴露於小於10 cd/m²之照明水準時，達到該瞳孔大小減小或視覺敏銳度改善。

【0127】 示例性實施例119：根據示例性實施例99至113中任一者之用途，其中當該個體暴露於小於5 cd/m²之照明水準時，達到該瞳孔大小減小或視覺敏銳度改善。

【0128】 示例性實施例120：根據示例性實施例99至113中任一者之用途，其中當該個體暴露於小於2 cd/m²之照明水準時，達到該瞳孔大小減小或視覺敏銳度改善。

【0129】 示例性實施例121：一種式I化合物：



式I

或其醫藥上可接受之鹽於製造用於在有需要之個體中治療眼部病況的藥劑中之用途，其中該藥劑包含治療有效量之該式I化合物或其醫藥上可接受之鹽，且其中該眼部病況係選自由下列所組成之群組：老花眼、不良夜間視力、視覺眩光、視覺星芒、視覺光暈、及夜間近視。

【0130】 示例性實施例122：根據示例性實施例121之用途，其中該眼部病況係老花眼。

【0131】 示例性實施例123：根據示例性實施例121之用途，其中該眼部病況係不良夜間視力。

【0132】 示例性實施例124：根據示例性實施例121之用途，其中該眼部病況係視覺眩光。

【0133】 示例性實施例125：根據示例性實施例121之用途，其中該眼部病況係視覺星芒。

【0134】 示例性實施例126：根據示例性實施例121之用途，其中該眼部病況係視覺光暈。

【0135】 示例性實施例127：根據示例性實施例121之用途，其中該眼部病況係夜間近視。

【0136】 示例性實施例128：根據示例性實施例121至127中任一者之用途，其中該藥劑在向該個體投予時，係向該個體之一隻或兩隻眼睛投予。

【0137】 示例性實施例129：根據示例性實施例128之用途，其中向該眼睛之該投予係局部投予。

【0138】 示例性實施例130：根據示例性實施例121至129中任一者之用途，其中該藥劑在向該個體投予時，係以醫藥上可接受之組成物向該個體投

予，該醫藥上可接受之組成物包含該治療有效量之該式I化合物或其醫藥上可接受之鹽、及醫藥上可接受之賦形劑。

【0139】 示例性實施例131：根據示例性實施例130之用途，其中該醫藥上可接受之組成物包含0.01% (w/v)量之該式I化合物。

【0140】 示例性實施例132：根據示例性實施例130之用途，其中該醫藥上可接受之組成物包含0.03% (w/v)量之該式I化合物。

【0141】 示例性實施例133：根據示例性實施例130之用途，其中該醫藥上可接受之組成物包含0.1% (w/v)量之該式I化合物。

【0142】 示例性實施例134：根據示例性實施例130之用途，其中該醫藥上可接受之組成物包含0.3% (w/v)量之該式I化合物。

【0143】 示例性實施例135：根據示例性實施例130之用途，其中該醫藥上可接受之組成物係眼植入物、前房內植入物、玻璃體內植入物、結膜下植入物、德濃氏囊下植入物、淚點插塞、小管洗提植入物、或眼環。

【0144】 示例性實施例136：根據示例性實施例130之用途，其中該醫藥上可接受之組成物係微球。

【0145】 示例性實施例137：根據示例性實施例121至136中任一者之用途，其中該藥劑中該治療有效量之該式I化合物或其醫藥上可接受之鹽在向該個體投予時，具有與虹膜色素之結合係小於溴莫尼定所展現出與該虹膜色素之結合。

【0146】 示例性實施例138：根據示例性實施例121至136中任一者之用途，其中該治療有效量之該式I化合物或其醫藥上可接受之鹽之量係小於為達到相同治療效果的所需溴莫尼定之量。

【0147】 示例性實施例139：根據示例性實施例121至136中任一者之用途，其中該藥劑中該治療有效量之該式I化合物或其醫藥上可接受之鹽在向該個體投予時，引起瞳孔大小減小量，使得該瞳孔收縮至介於2與3 mm之間之大小。

【0148】 示例性實施例140：根據示例性實施例121至136中任一者之用途，其中該藥劑中該治療有效量之該式I化合物或其醫藥上可接受之鹽在向該個體投予時，引起瞳孔大小減小量，使得該瞳孔收縮至3 mm或更小之大小。

【0149】 示例性實施例141：根據示例性實施例121至136中任一者之用途，其中該藥劑中該治療有效量之該式I化合物或其醫藥上可接受之鹽在向該個體投予時，引起瞳孔大小減小量，使得該瞳孔收縮至2.5 mm或更小之大小。

【0150】 示例性實施例142：根據示例性實施例121至136中任一者之用途，其中該藥劑中該治療有效量之該式I化合物或其醫藥上可接受之鹽在向該個體投予時，引起近距離視覺敏銳度改善。

【0151】 示例性實施例143：根據示例性實施例121至136中任一者之用途，其中該藥劑中該治療有效量之該式I化合物或其醫藥上可接受之鹽在向該個體投予時，引起中距離視覺敏銳度改善。

【0152】 示例性實施例144：根據示例性實施例121至136中任一者之用途，其中該藥劑中該治療有效量之該式I化合物或其醫藥上可接受之鹽在向該個體投予時，引起遠距離視覺敏銳度改善。

【0153】 示例性實施例145：根據示例性實施例142至144中任一者之用途，其中該視覺敏銳度改善係至少2行改善。

【0154】 示例性實施例146：根據示例性實施例142至144中任一者之用途，其中該視覺敏銳度改善係至少3行改善。

【0155】 示例性實施例147：根據示例性實施例139至146中任一者之用途，其中該瞳孔大小減小或視覺敏銳度改善係維持至少1小時。

【0156】 示例性實施例148：根據示例性實施例139至146中任一者之用途，其中該瞳孔大小減小或視覺敏銳度改善係維持至少2小時。

【0157】 示例性實施例149：根據示例性實施例139至146中任一者之用途，其中該瞳孔大小減小或視覺敏銳度改善係維持至少4小時。

【0158】 示例性實施例150：根據示例性實施例139至146中任一者之用途，其中該瞳孔大小減小或視覺敏銳度改善係維持至少6小時。

【0159】 示例性實施例151：根據示例性實施例139至146中任一者之用途，其中該瞳孔大小減小或視覺敏銳度改善係維持至少9小時。

【0160】 示例性實施例152：根據示例性實施例139至146中任一者之用途，其中該瞳孔大小減小或視覺敏銳度改善係維持至少10小時。

【0161】 示例性實施例153：根據示例性實施例139至146中任一者之用途，其中該瞳孔大小減小或視覺敏銳度改善係維持至少12小時。

【0162】 示例性實施例154：根據示例性實施例139至153中任一者之用途，其中當該個體暴露於小於200 cd/m²之照明水準時，達到該瞳孔大小減小或視覺敏銳度改善。

【0163】 示例性實施例155：根據示例性實施例139至153中任一者之用途，其中當該個體暴露於小於150 cd/m²之照明水準時，達到該瞳孔大小減小或視覺敏銳度改善。

【0164】 示例性實施例156：根據示例性實施例139至153中任一者之用途，其中當該個體暴露於小於 100 cd/m^2 之照明水準時，達到該瞳孔大小減小或視覺敏銳度改善。

【0165】 示例性實施例157：根據示例性實施例139至153中任一者之用途，其中當該個體暴露於小於 50 cd/m^2 之照明水準時，達到該瞳孔大小減小或視覺敏銳度改善。

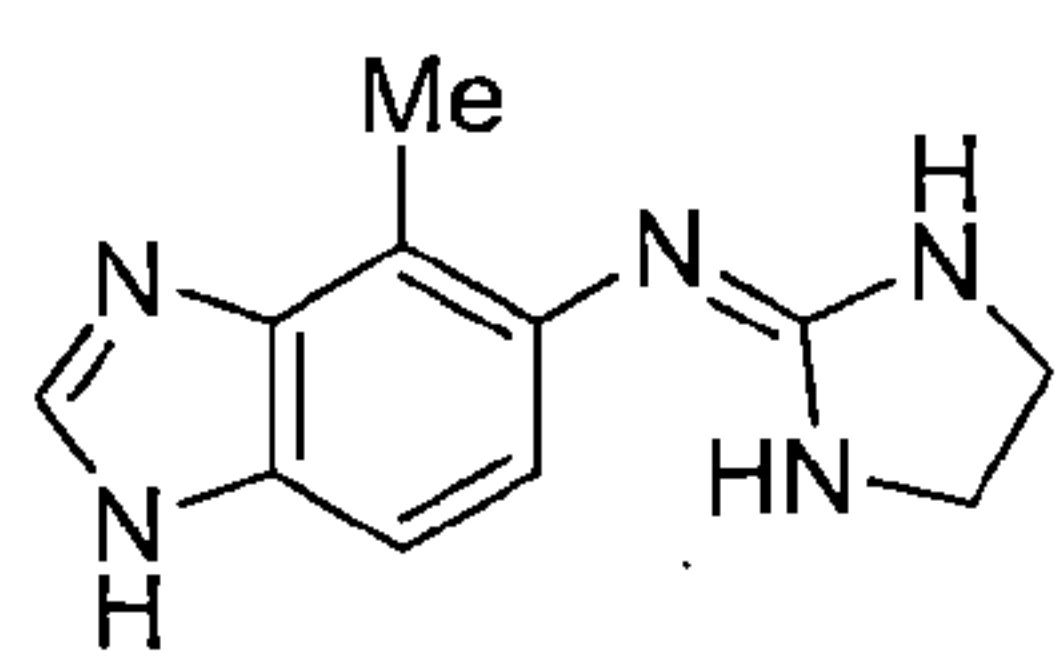
【0166】 示例性實施例158：根據示例性實施例139至153中任一者之用途，其中當該個體暴露於小於 10 cd/m^2 之照明水準時，達到該瞳孔大小減小或視覺敏銳度改善。

【0167】 示例性實施例159：根據示例性實施例139至153中任一者之用途，其中當該個體暴露於小於 5 cd/m^2 之照明水準時，達到該瞳孔大小減小或視覺敏銳度改善。

【0168】 示例性實施例160：根據示例性實施例139至153中任一者之用途，其中當該個體暴露於小於 2 cd/m^2 之照明水準時，達到該瞳孔大小減小或視覺敏銳度改善。

【0169】 示例性實施例161：一種治療眼部病況之方法，該眼部病況係選自由下列所組成之群組：老花眼、不良夜間視力、視覺眩光、視覺星芒、視覺光暈、及夜間近視，其實質上如本文中所述。

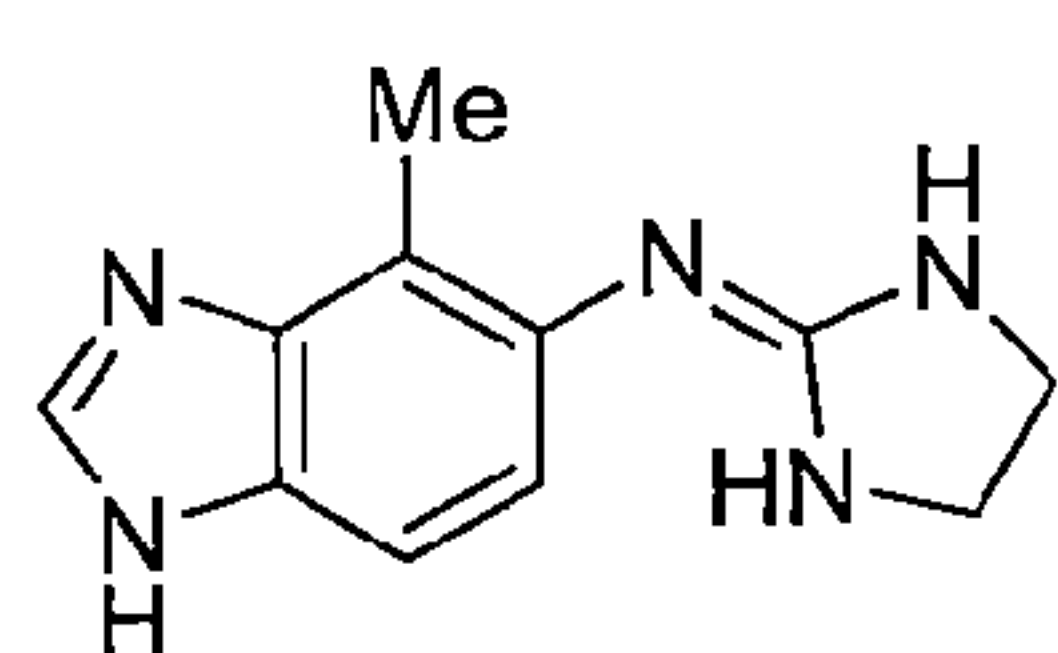
【0170】 示例性實施例162：一種以式I化合物：



式I

或其鹽治療眼部病況之方法，該眼部病況係選自由下列所組成之群組：老花眼、不良夜間視力、視覺眩光、視覺星芒、視覺光暈、及夜間近視，其實質上如本文中所述。

【0171】 示例性實施例163：一種使用式I化合物：



式I

或其鹽之方法，其實質上如本文中所述。

【圖式簡單說明】

【0172】

〔圖1〕顯示當荷蘭黑帶(Dutch Belted)兔以化合物2（參見實例1）局部給藥時的劑量縮瞳反應曲線圖。百分比量係%w:v。

〔圖2〕顯示當荷蘭黑帶兔以溴莫尼定（化合物4；參見實例1）局部給藥時的劑量縮瞳反應曲線圖。百分比量係%w:v。

〔圖3〕顯示當荷蘭黑帶兔以式I化合物（化合物1；參見實例1）局部給藥時的劑量縮瞳反應曲線圖。百分比量係%w:v。

〔圖4〕顯示當以式I化合物（化合物1）或溴莫尼定（化合物4）在皆為0.1% w:v下給藥時，具有> 2.5 mm瞳孔變化的對象（兔）之反應者分析。

〔圖5〕顯示溴莫尼定（化合物4）與式I化合物（化合物1；參見實例1）在室內光條件下於DB兔中局部給藥後縮瞳作用的持續時間之比較。百分比量係%w:v。

〔圖6〕顯示當荷蘭黑帶兔以式I化合物（化合物1；參見實例1）局部給藥時的劑量縮瞳反應曲線圖（在9小時內）。百分比量係%w:v。

〔圖7〕顯示當荷蘭黑帶兔以式I化合物（化合物1；參見實例1）或以化合物3（參見實例1）局部給藥時的劑量縮瞳反應曲線比較圖。百分比量係%w:v。

【實施方式】

【0173】 本申請案主張2018年8月21日申請之美國臨時專利申請案62/720,671之優先權，該申請案之全文以引用方式併入本文中。

【0174】 應了解，前述通常說明以及下文詳細說明皆僅具例示性及說明性，並且不限於所主張之本發明。如本文中所使用，除非另有具體說明，否則單數的使用包括複數。如本文中所使用，除非另有說明，否則「或(or)」意指「及/或(and/or)」。此外，用語「包括(including)」以及其他形式諸如「包括(includes)」及「包括(included)」的使用沒有限制。本文中所使用之章節標題僅供編排目的，而不應解讀為限制所述標的。

【0175】 除非提供具體定義，與本文中所述之分析化學、合成有機及無機化學之實驗程序及技術有關的所用命名係所屬技術領域中已知者。標準化學符號可與以此類符號表示的全名互換使用。因此，例如，將用語「氫(hydrogen)」及「H」理解為具有相同意義，如「甲基」、「Me」、及「CH₃」。標準技術可用於化學合成、化學分析、及配方。

【0176】 在一些實施例中，所描述的化合物（諸如式I化合物）可包括其醫藥上可接受之鹽。此類鹽可包括（例如）：酸加成鹽，諸如鹽酸鹽、氫溴酸鹽、硫酸鹽、硝酸鹽、磷酸鹽、乙酸鹽、丙酸鹽、乙醇酸鹽、丙酮酸鹽、草酸鹽、蘋果酸鹽、丙二酸鹽、琥珀酸鹽、馬來酸鹽、富馬酸鹽、酒石酸鹽、檸檬酸鹽、苯甲酸鹽、肉桂酸鹽、杏仁酸鹽、甲磺酸鹽、乙磺酸鹽、對甲苯磺酸鹽、水楊酸鹽、及類似者；及鹼加成鹽，諸如鈉、鉀、鈣、鎂、鋰、鋁、鋅、銨、乙二胺、精胺酸、哌啶、及類似者；以及其他具有通常知識者在閱讀本揭露後可識別之鹽（參見例如，*Handbook of Pharmaceutical Salts*, P. Heinrich Stahl & Camille G. Wermuth (Eds), Verlag ; *Helvetica Chimica Acta*- Zürich, 2002, 329-345；及Berge et al., *Journal of Pharmaceutical Science*, 1977, 66:1-19）。

【0177】 本文中所述之某些化合物可以互變異構物存在，該等互變異構物可在其等之間互換。除非另有指明，否則具體互變異構物在本文中之結構描述不應解讀為將化合物限制於所描述之具體互變異構物（即使其可能不是在具體組條件下的主要互變異構物）。

【0178】 除非本文中另有指明，否則當用語「約(about)」用於指稱一值（例如重量百分比）時，其意欲包括接近記載值（及/或值之範圍）的值，該等接近值就個別成分（例如活性成分或賦形劑）、組成物、或實施例之功能性而

言係等效（例如生物等效）的。此外，如所屬技術領域中具有通常知識者將了解，所有數字（包括表達成份之數量、性質諸如分子量、反應條件等等的數字）皆係近似值，並且理解為在所有情況下皆以用語「約(about)」可選地修飾。這些值可以根據所屬技術領域中具有通常知識者利用本文描述的教導尋求所獲的所欲特性而變化。亦了解到，此類值固有地含有在其各別測試測量中所發現之標準偏差必定導致之變異性，而且一些值及量可無條件進位或捨去以使得該等值及量會與其他值及量「約相同(about the same)」。

【0179】 用語「治療有效量(therapeutically effective amount)」係指當向需要治療眼部病況之個體（諸如人類或非人類患者）投予時有效於治療眼部病況的量。正如本文中所述，當治療有效量之化合物及/或組成物係向個體投予時，眼部病況治療之程度及/或成功對於具有通常知識者而言將可易於識別。

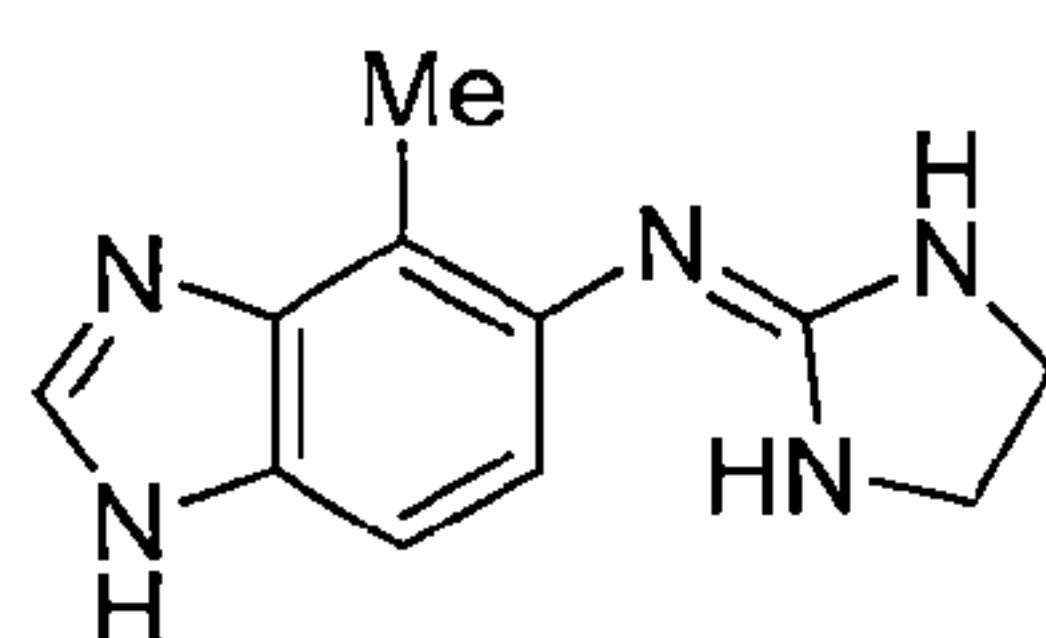
【0180】 本文中所述者係改善有需要之個體中視力之方法，以及治療有需要之個體中眼部病況之方法。視力或視覺改善（包括但不限於近距離、中距離、及/或遠距離視覺敏銳度）可例如反映於在給藥後任何時間點的正確閱讀字母數增加、平均字母變化增加、或2行或3行（至少）改善，以上皆以不同照明水準（例如，小於200 cd/m²、小於150 cd/m²、小於100 cd/m²、小於50 cd/m²、小於10 cd/m²、小於5 cd/m²、小於2 cd/m²，以及介於此等照明水準之間的範圍）與基線相較（即與治療前相較）。夜間視力改善可反映於患者在微弱或暗處照明中（例如在中介(mesopic)或暗視(scotopic)條件下）的視覺改善。日間視力改善可反映於患者在如白天期間或陽光下所發現的明亮照明中（例如在明視(photopic)條件下）的視覺改善。使用本文中所述之實施例進行的視力改善，亦可在與下列組合下或在使用下列時達成：其他視覺輔具及裝置（特別是用於治

療老花眼者），其包括但不限於老花眼鏡、水晶體修改藥物、及老花眼手術選項（包括人工水晶體(intraocular lens, IOL)）。

【0181】 在一些實施例中，眼部病況係可藉由縮小瞳孔大小來治療的病況。在不希望受到理論拘束的情況下，發明人相信藉由縮小瞳孔大小達成「針孔效應(pinhole effect)」，其可具有治療效果（諸如改善聚焦深度、視覺敏銳度）、以及其他效應用於治療眼科病況（諸如本文中所述者）。在針孔效應中，減小瞳孔直徑會增加聚焦深度，並藉由阻擋一些周圍光線進入眼睛而減少光散射，從而預防周圍的未聚焦光線到達視網膜。此等作用可幫助例如改善老花眼者的閱讀視力品質及通勤者的夜間駕駛視力品質。因此，本文中所述之方法可治療的病況可包括（例如）老花眼、不良夜間視力、視覺眩光、視覺星芒、視覺光暈、以及一些形式的近視（例如夜間近視）。

【0182】 因此，本文中所述者係用於減小瞳孔大小以在有治療需要之個體中治療眼部病況之方法。

【0183】 在一個實施例中，該方法包含向個體投予治療有效量之式I化合物：



式I

或其醫藥上可接受之鹽。式I化合物可藉由具有通常知識者已知之方法合成（參見例如美國專利第6,495,583號及第5,478,858號）。

【0184】 在另一個實施例中，經治療之眼部病況係選自由下列所組成之群組：老花眼、不良夜間視力、視覺眩光、視覺星芒、視覺光暈、以及一些形式的近視（例如夜間近視）。因此，本文中所述者係一種減小瞳孔大小以在有治療需要之個體中治療眼部病況之方法，該方法包含向該個體投予治療有效量之該式I化合物、或其醫藥上可接受之鹽，且其中該眼部病況係選自由下列所組成之群組之一或多者：老花眼、不良夜間視力、視覺眩光、視覺星芒、視覺光暈、以及一些形式的近視（例如夜間近視）。

【0185】 在一些實施例中，眼部病況係老花眼。在其他實施例中，眼部病況係不良夜間視力。在其他實施例中，眼部病況係視覺眩光、視覺星芒、視覺光暈。在其他實施例中，眼部病況為近視形式（例如夜間近視）。

【0186】 此外，因為本文中所述之化合物可用於縮小瞳孔，所以該等化合物係用於治療眼部病況之方法，該等眼部病況諸如（例如）老花眼、不良夜間視力、視覺眩光、視覺星芒、視覺光暈、以及一些形式的近視（例如夜間近視）。

【0187】 因此，本文中所述者係治療有需要之個體中眼部病況之方法，其包含向該個體投予治療有效量之式I化合物、或其醫藥上可接受之鹽。在一些實施例中，眼部病況係選自由下列所組成之群組之一或多者：老花眼、不良夜間視力、視覺眩光、視覺星芒、視覺光暈、以及一些形式的近視（例如夜間近視）。

【0188】 在本文中所述方法之一些實施例中，式I化合物、或其醫藥上可接受之鹽可向個體之一或兩隻眼睛直接投予。在一些實施例中，式I化合物可向兩隻眼睛投予。在其他實施例中，式I化合物可向僅一隻眼睛投予。

【0189】 在本文中所述方法之一些實施例中，其中式I化合物係向個體之一或兩隻眼睛直接投予，該投予可向眼睛局部進行。

【0190】 此外，在本文中所述方法之一些實施例中，式I化合物、或其醫藥上可接受之鹽可以醫藥上可接受之組成物投予，該醫藥上可接受之組成物包含式I化合物、或其醫藥上可接受之鹽。此類組成物可藉由各種投予途徑（例如局部投予）向個體之一或兩隻眼睛投予。

【0191】 發明人已出乎意外地發現，當與類似的 $\alpha 2$ 腎上腺素受體促效劑相較時，式I化合物在體內的活性較基於式I化合物在體外的活性所預測的更大，因此當與其他 $\alpha 2$ 腎上腺素受體促效劑相較時，式I化合物的治療活性持續時間更長。因此，在一些實施例中，式I化合物之治療有效量係當與其他 $\alpha 2$ 腎上腺素受體促效劑（例如，溴莫尼定）相較時，在向個體投予時導致療效及/或效應持續時間增加的量。

【0192】 具體而言，當式I化合物係向個體投予時，一種所關注的效應可係瞳孔大小減小（瞳孔收縮）。因此，在一些實施例中，當向個體投予時，具體治療有效量之式I化合物可引起瞳孔大小減小量，使得該瞳孔自大於3 mm之自然基線大小收縮至3 mm或更小之大小，且具體的是收縮至介於2與3 mm之間之大小。如對於所屬技術領域中具有通常知識者而言會是顯而易見的，瞳孔之自然基線大小可取決於具體照明條件/照明水準（例如小於200 cd/m²、小於150 cd/m²、小於100 cd/m²、小於50 cd/m²、小於10 cd/m²、小於5 cd/m²、小於2 cd/m²，以及介於此等照明水準之間的範圍）以及患者年齡。因此，基線瞳孔大小的範圍可係低光下約6至約7 mm至亮光下約3至約4 mm，且在一些實施例中，式I化合物之治療有效量可係將瞳孔大小自此等基線大小減小至3 mm或更

小之大小的量，且具體的是減小至介於2與3 mm之間之大小的量。在一些實施例中，當個體暴露於下列之照明水準時，可達到自基線大小之此等瞳孔大小減小：例如小於200 cd/m²、小於150 cd/m²、小於100 cd/m²、小於50 cd/m²、小於10 cd/m²、小於5 cd/m²、小於2 cd/m²，以及介於此等照明水準之間的範圍。

【0193】 瞳孔大小減小至3 mm或更小之大小，且具體的是減小至介於2與3 mm之間之大小，可例如改善老花眼者的近距離閱讀能力，其具體的是在較低光條件下（參見Xu et al. 「The effect of light level and small pupils on presbyopic reading performance.」 *Investigative ophthalmology & visual science* 57, no. 13 (2016): 5656-5664）。然而，在不同照明條件下，溴莫尼定將老花眼患者的瞳孔大小縮小至3.4 mm（參見McDonald II et al. 「Effect of brimonidine tartrate ophthalmic solution 0.2% on pupil size in normal eyes under different luminance conditions.」 *Journal of Cataract & Refractive Surgery* 27, no. 4 (2001): 560-564.），因此就改善聚焦深度及視覺敏銳度而言並不理想。式I化合物具有較大的峰值下降程度且對於介於2 mm與3 mm之間的瞳孔大小具有為期至少約1小時至至少約9小時的較長持續時間，而當投予另一種 α_2 腎上腺素受體促效劑（諸如溴莫尼定）時，並未對瞳孔收縮至2至3 mm範圍呈現此類持續時間。

【0194】 因此，在一些實施例中，當向個體投予時，具體治療有效量之式I化合物在瞳孔收縮至3 mm或更小之大小（且具體的是收縮至介於2與3 mm之間之大小）時可具有下列之瞳孔大小減小持續時間：為期至少1小時、為期至少2小時、為期至少4小時、為期至少6小時、或為期至少9小時、為期至少10小時、為期至少12小時，以及為期介於該等時間之間的範圍。在一些實施例中，當個體暴露於下列之照明水準時，可達到此等瞳孔大小減小：例如，小於

200 cd/m²、小於150 cd/m²、小於100 cd/m²、小於50 cd/m²、小於10 cd/m²、小於5 cd/m²、小於2 cd/m²，以及介於此等照明水準之間的範圍。

【0195】 在其他實施例中，當向個體投予時，具體治療有效量之式I化合物在瞳孔收縮至約2.0 mm之大小時可具有下列之瞳孔大小減小持續時間：為期至少1小時、為期至少2小時、為期至少4小時、為期至少6小時、為期至少9小時、為期至少10小時、或為期至少12小時，以及為期介於該等時間之間的範圍。在其他實施例中，當向個體投予時，具體治療有效量之式I化合物在瞳孔收縮至約2.5 mm之大小時可具有下列之瞳孔收縮持續時間：為期至少1小時、為期至少2小時、為期至少4小時、為期至少6小時、為期至少9小時、為期至少10小時、或為期至少12小時，以及為期介於該等時間之間的範圍。

【0196】 發明人亦已出乎意外地發現，不同於上市的 $\alpha 2$ 腎上腺素受體促效劑溴莫尼定（其與虹膜黑色素色素之結合升高），式I化合物並未展現出與虹膜黑色素色素的大量結合。因此，可在具有不同眼睛顏色/虹膜色素形成的個體之間，以更為一致的給藥來投予式I化合物。

【0197】 因此，在一些實施例中，式I化合物之治療有效量係當與約相同量之另一種 $\alpha 2$ 腎上腺素受體促效劑（例如，溴莫尼定）之投予相較時，在向個體投予時導致與個體中虹膜色素之結合減少量的量。例如，在一些實施例中，當向個體投予時，具體治療有效量之式I化合物，可導致與虹膜色素之結合較當約相同量溴莫尼定係投予至該個體時與虹膜色素之結合小約8至約10倍，特別是當個體所具有的虹膜可被視為暗色虹膜時更是如此（參見例如Franssen, L.; Coppens, J. E.; van den Berg, T. J., Grading of iris color with an extended photographic reference set. *Journal of optometry* **2008**, 1 (1), 36-40）。

【0198】 此外，相較於使用溴莫尼定時會需要的量，與虹膜色素之此結合減少量可導致所需式I化合物減少量以達到具體效應，特別是當個體所具有的虹膜可被視為暗色虹膜時更是如此。因此，在一些實施例中，所需式I化合物量會較所需溴莫尼定量少了約30至約100倍，以達到與溴莫尼定類似的治療效果（例如瞳孔收縮）。在一些實施例中，所需式I化合物量會較所需溴莫尼定量少了約30倍、約40倍、約50倍、約60倍、約70倍、約80倍、約90倍、或約100倍，以達到與溴莫尼定類似的治療效果（例如瞳孔收縮）。

【0199】 此外，導因於所需式I化合物減少量，預期較低的潛在所需式I化合物會因此降低通常與與 α_2 腎上腺素受體促效劑相關聯的副作用（例如鎮靜）發生率。此外，在不希望受到理論拘束的情況下，當與相等量之 α 腎上腺素受體促效劑（諸如溴莫尼定）相較時，式I化合物與虹膜色素的減少結合可導致式I化合物的量具有增加的治療效益持續時間，特別是當個體所具有的虹膜可被視為暗色虹膜時更是如此。

【0200】 在本文中所述方法之一些實施例中，經治療之眼部病況係老花眼。老花眼係一種年齡相關病況，其影響了幾乎17億人。在老花眼者中，眼睛對近處物體聚焦（調節）的能力隨著年齡降低，且據信是因個體的眼睛中水晶體隨著年齡增長硬化而造成。

【0201】 有需要之個體中老花眼治療之程度及/或成功可藉由所屬技術領域中具有通常知識者（例如醫師及其他醫療工作者）已知之方法來判定。例如，在相對於化合物未投予時的視覺敏銳度下，式I化合物投予時未矯正的近距離視覺敏銳度、中距離視覺敏銳度、及/或遠距離視覺敏銳度改善。該改善可經定量測量，其係藉由測量患者正確閱讀視力檢查表的行數改善，該視力檢查表

可由所屬技術領域中具有通常知識者所識別。例如，相對於式I化合物投予之前個體可正確閱讀的行數，當式I化合物係向該個體投予時，該個體可正確閱讀一或多（例如，二、三、或四）行。可在一或兩隻眼睛中，且在正常或低光條件（例如，小於200 cd/m²、小於150 cd/m²、小於100 cd/m²、小於50 cd/m²、小於10 cd/m²、小於5 cd/m²、小於2 cd/m²，以及介於此等照明水準之間的範圍）下，測量該改善。此外，可測量治療之程度及/或成功的非定量（即定性）測量，諸如個體自行報告在式I化合物投予之後的該個體視力改善。例如，個體可報告在式I化合物投予之後的閱讀能力改善、及/或不需要老花眼鏡。此外，當個體經投予式I化合物時，該個體亦可報告頭痛及眼睛疲勞（其通常存在於未以諸如老花眼鏡之其他手段治療老花眼的個體中）減輕。

【0202】 有需要之個體中老花眼治療之程度及/或成功之另一項測量可以是在相對於式I化合物投予之前個體之聚焦深度下，當式I化合物係向個體投予時個體之聚焦深度（其係可以具有通常知識者可識別的屈光度或其他單位進行測量，所觀看物體可在失去焦點前自該個體移開或移向該個體的距離）改善測量。聚焦深度可藉由所屬技術領域中具有通常知識者可識別之方法來測量及判定，該等方法係諸如（例如）波前像差測量術(wavefront aberrometry)及其他具有通常知識者可識別的方法。

【0203】 有需要之個體中老花眼治療之程度及/或成功之另一項測量可以是在相對於式I化合物投予之前個體之瞳孔直徑及外觀下，當式I化合物係向個體投予時個體之瞳孔直徑及外觀測量。瞳孔直徑及外觀測量可藉由具有通常知識者可識別之方法（例如，波前像差測量術），在具有通常知識者可識別之各種照明條件下來測量，以反映夜間戶外及交通照明情況。

【0204】 有需要之個體中老花眼治療之程度及/或成功之另一項測量可以是在相對於式I化合物投予之前個體之視野下，當式I化合物係向個體投予時個體之視野變化測量。個體之視野判定可藉由具有通常知識者可識別之方法進行。例如，個體可覆蓋一隻眼睛，同時以未覆蓋的眼睛注視檢查者的眼睛。然後，可要求個體指出檢查員在四個象限（左、右、上、及下）之各者中短暫閃現的手指數。

【0205】 在本文中所述方法之一些實施例中，經治療之眼部病況係不良夜間視力。許多個體患有不良夜間視力，即個體在低光條件（諸如夜間發生的低光條件）下具有受損視力之病況。不良夜間視力的起因可包括可自然發生的角膜或水晶體像差，但其亦可由諸如雷射手術（例如LASIK）之眼部介入產生。在不希望受到理論拘束的情況下，發明人相信，不良夜間視力可能在瞳孔於低光條件下擴張時產生，例如，若有角膜或水晶體像差，該等低光條件可能導致一些光線未聚焦於瞳孔上，因此若瞳孔收縮（例如，藉由向患有不良夜間視力之個體投予式I化合物），則可達到夜間視力改善。

【0206】 有需要之個體中不良夜間視力治療之程度及/或成功可藉由所屬技術領域中具有通常知識者（例如醫師及其他醫療工作者）已知之方法來判定。例如，個體中不良夜間視力治療之程度及/或成功之一項測量可以是在相對於式I化合物未投予時近視對比靈敏度下，當式I化合物係投予時如具有通常知識者可識別之系統（諸如Holladay自動化對比靈敏度系統，或稱HACSS™）所測得的近視對比靈敏度（有或沒有炫光）改善。

【0207】 治療之程度及/或成功之另一項測量可以是例如相對於式I化合物未投予時視覺敏銳度，當式I化合物係投予時在低光條件下未矯正的近距離視

覺敏銳度、中距離視覺敏銳度、及/或遠距離視覺敏銳度改善（其等皆可係低對比敏銳度或高對比敏銳度；參見例如Edwards, J. D.; Burka, J. M.; Bower, K. S.; Stutzman, R. D.; Sediq, D. A.; Rabin, J. C., Effect of brimonidine tartrate 0.15% on night-vision difficulty and contrast testing after refractive surgery. *Journal of Cataract & Refractive Surgery* **2008**, 34 (9), 1538-1541）。該改善可經定量測量，其係藉由測量患者在低光條件下正確閱讀視力檢查表的行數改善，該視力檢查表可由所屬技術領域中具有通常知識者所識別。例如，相較於式I化合物投予之前個體可正確閱讀的行數，當式I化合物係向該個體投予時，該個體可在低光條件下正確閱讀一或多（例如，二、三、或四）行。可在一或兩隻眼睛中測量該改善。

【0208】 此外，可測量治療之程度及/或成功的非定量（即定性）測量，諸如個體自行報告在式I化合物投予之後該個體在低光條件下的視力改善。例如，個體可報告在式I化合物投予之後於低光條件（例如在具低照明條件之餐廳）下的夜間視力（例如駕駛時）改善、及/或不需要老花眼鏡。

【0209】 在本文中所述方法之一些實施例中，經治療之眼部病況係視覺眩光。視覺眩光係一些諸如雷射手術之眼科手術（例如LASIK）的副作用，其特徵在於通常出現於夜間（其中光進入眼睛並干擾視力）之視覺像差。在不希望受到理論拘束的情況下，發明人相信，在低光條件下於視覺眩光中出現的視覺像差係因瞳孔擴張時進入眼睛之額外光而造成及/或惡化，且因此可藉由向經歷視覺眩光的人投予式I化合物來收縮瞳孔而獲得治療。

【0210】 在本文中所述方法之一些實施例中，經治療之眼部病況係視覺星芒。視覺星芒係其中光源（諸如路燈及車頭燈）看似以散發自該光源之星芒

型態發光的視覺障礙（其可係一些諸如LASIK之眼科手術的副作用），而且其
 在一些情況下可使靠近該光源的物體（諸如靠近車頭燈的行人或自行車騎士）
 模糊不清（參見例如網頁lasikcomplications.com/starbursting.htm）。在本文中所
 述方法之其他實施例中，經治療之眼部病況係視覺光暈。視覺光暈係呈現可在
 光源周圍看到之擴散環的另一種視覺障礙（其可係一些諸如LASIK之眼科手術
 的副作用），該等光源係諸如路燈、車頭燈、及照明反射性路標（參見例如網
 頁lasikcomplications.com/halos.htm及londonvisionclinic.com/post-lasik-patients-risk-of-halos-and-starbursts-around-bright-lights-at-night）。

【0211】 有需要之個體中視覺眩光、視覺星芒、及/或視覺光暈治療之程
 度及/或成功可藉由所屬技術領域中具有通常知識者（例如醫師及其他醫療工作
 者）已知之方法來判定。例如，可使用具有通常知識者已知之測試來評估視覺
 眩光、視覺星芒、及/或視覺光暈在使式I化合物對其等投予之前及之後的程
 度，以判定治療程度。例如，可在式I化合物投予之前測量個體所出現視覺眩
 光、視覺星芒、及/或光暈之嚴重性，並將其與在式I化合物投予之後個體所出
 現視覺眩光、視覺星芒、及/或光暈之嚴重性比較。該等測量可係定性（例如基
 於問卷）或定量（例如藉由使個體以可產生光暈及星芒之電腦化光學系統測量
 星芒及/或光暈之大小），其取決於具有通常知識者將可識別之所用具體測試
 （參見例如Lee, J. H.; You, Y. S.; Choe, C. M.; Lee, E. S., Efficacy of brimonidine
 tartrate 0.2% ophthalmic solution in reducing halos after laser in situ keratomileusis.
Journal of Cataract & Refractive Surgery **2008**, 34 (6), 963-967及Xu, R.; Kollbaum,
 P.; Thibos, L.; Lopez-Gil, N.; Bradley, A., Reducing starbursts in highly aberrated
 eyes with pupil miosis. *Ophthalmic and Physiological Optics* **2018**, 38 (1), 26-36；

及Hunkeler, J. D.; Coffman, T. M.; Paugh, J.; Lang, A.; Smith, P.; Tarantino, N.,

Characterization of visual phenomena with the Array multifocal intraocular lens.

Journal of Cataract & Refractive Surgery **2002**, 28 (7), 1195-1204)。此外，在患

者已投予式I化合物且已能夠在其治療效果期間於夜間駕駛之後，亦可由該患者自行報告治療程度。

【0212】 在本文中所述方法之一些實施例中，經治療之眼部病況為近視形式（例如夜間近視）。例如，夜間近視係一種類型的近視（即無法對遠處物體聚焦的「近視(nearsightedness)」），其傾向於在夜間及/或在低光條件下表現。在不希望受到理論拘束的情況下，發明人相信，夜間近視可由瞳孔在較低光條件下擴張時進入眼睛之額外未聚焦光線造成，且因此可藉由向患有夜間視力的人投予式I化合物來減小瞳孔大小而獲得治療。

【0213】 有需要之個體中夜間近視治療之程度及/或成功可藉由所屬技術領域中具有通常知識者（例如醫師及其他醫療工作者）已知之方法來判定。例如，治療之程度及/或成功之一項測量可以是例如在相對於式I化合物未投予時視覺敏銳度下，當式I化合物投予時在低光條件下中距離敏銳度、及/或遠距離敏銳度改善。該改善可經定量測量，其係藉由測量患者在低光條件下正確閱讀視力檢查表的行數改善，該視力檢查表可由所屬技術領域中具有通常知識者所識別。例如，相較於式I化合物投予之前個體可正確閱讀的行數，當式I化合物係向該個體投予時，該個體可在低光條件下正確閱讀一或多（例如，二、三、或四）行。可在一或兩隻眼睛中測量該改善。

【0214】 此外，可測量治療之程度及/或成功的非定量（即定性）測量，諸如個體自行報告在式I化合物投予之後該個體在低光條件下的視力改善。例如，個體可報告在式I化合物投予之後夜間視力（例如駕駛時）改善。

【0215】 雖然眼部病況之治療持續時間（例如改善視力時間量）可能不具永久性，且可因個體而異，式I化合物可以此類方式投予，以延長老花眼治療。例如，視具體劑量之式I化合物（其可由諸如醫師之具有通常知識者判定）之視力改善效應持續時間而定，該化合物係每天投予一次、每天投予兩次、每天投予三次、每天投予四次、或以任何其他頻率投予（如諸如醫師之具有通常知識者可判定）。

【0216】 在一些實施例中，醫藥上可接受之組成物係呈適用於眼用施加之溶液形式。在一個實施例中，該溶液係藉由使用生理食鹽水溶液作為主要媒劑來製備。此類眼用溶液的pH應例如以適當緩衝系統維持4.5至8.0，較佳的是中性pH（但非必要）。只要所得之製劑係眼用上可接受，可使用各種緩衝液及手段調整pH。因此，緩衝液包括但不限於乙酸鹽緩衝液、檸檬酸鹽緩衝液、磷酸鹽緩衝液、及硼酸鹽緩衝液。可使用酸或鹼來調整此等配方的pH。

【0217】 配方亦可含有習知的醫藥上可接受之保存劑、穩定劑、及界面活性劑。可用於醫藥組成物中之例示性保存劑包括但不限於氯化烷基二甲基苄基銨、硫柳汞、乙酸苯汞、硝酸苯汞、氯丁醇、對羥基苯甲酸甲酯、對羥基苯甲酸丙酯、苯乙醇、依地酸二鈉(edetate disodium)、抗壞血酸、泊利氯銨(polydronium chloride)（例如ONAMER[®] M）、穩定化氧氯複合物/穩定化二氧化氯（例如PURITE[®]）、以及所屬技術領域中具有通常知識者已知的其他試劑。在眼用產品中，一般而言以0.004%至0.02%之水準採用此類保存劑。穩定

劑包括但不限於聚乙烯醇、普維酮(povidone)、羥丙基甲基纖維素、泊洛沙姆(poloxamers)、羧甲基纖維素、及羥乙基纖維素環糊精。此外，配方亦可不含保存劑。此類不含保存劑之配方係稱為「不含保存劑(preservative-free)」。

【0218】 眼用溶液製劑亦可包括界面活性劑。界面活性劑可用於協助溶解賦形劑或活性劑、將固體或液體分散於組成物中、增強潤濕、修改滴劑大小等。有用的界面活性劑包括但不限於下列類別之界面活性劑：醇；氧化胺；嵌段聚合物；羧化醇或烷基酚乙氧基化物；羧酸/脂肪酸；乙氧基化醇；乙氧基化烷基酚；乙氧基化芳基酚；乙氧基化脂肪酸；乙氧基化；脂肪酯或油（動物及/或植物）；脂肪酯；脂肪酸甲酯乙氧基化物；甘油酯；二醇酯；基於羊毛脂之衍生物；卵磷脂及卵磷脂衍生物；木質素及木質素衍生物；甲基酯；單甘油酯及衍生物；聚乙二醇；聚合界面活性劑；丙氧基化及乙氧基化脂肪酸、醇、或烷基酚；基於蛋白質之界面活性劑；肌胺酸衍生物；山梨醇酐衍生物；蔗糖及葡萄糖酯及衍生物。

【0219】 可視需要或便利性添加張力調節劑。其等包括但不限於鹽（具體的是氯化鈉、氯化鉀）、甘露醇、赤蘚醇(erythritol)、肉鹼(carnitine)、及甘油、或任何其他合適的眼用可接受之張力調節劑。

【0220】 亦可包括眼用可接受之抗氧化劑，而且實例包括偏二亞硫酸鈉、硫代硫酸鈉、乙醯半胱胺酸、丁基羥基甲氧苯(butylated hydroxyanisole)、及二丁基羥基甲苯(butylated hydroxytoluene)。

【0221】 眼用製劑中可包括的其他賦形劑組分係螯合劑。例示性螯合劑係依地酸二鈉，而其他螯合劑係已知且合適的單獨或與依地酸二鈉組合使用者。

【0222】 醫藥上可接受之組成物（本文中亦稱為製劑）可包含以下量之式I化合物：介於約0.01%與約1% (w/v)之間、或介於約0.01%與約0.2% (w/v)、約0.01%與約0.3% (w/v)、約0.01%與約0.4% (w/v)、約0.01%與約0.5% (w/v)、約0.01%與約0.5% (w/v)、約0.01%與約0.6% (w/v)、約0.01%與約0.7% (w/v)、約0.01%與約0.8% (w/v)、或約0.01%與約0.9% (w/v)之間，以及介於式I化合物之任何此等選擇量之間的範圍。

【0223】 醫藥上可接受之組成物亦可包含以下量之式I化合物：介於約0.01%與約0.02% (w/v)之間、介於約0.02%與約0.03% (w/v)之間、介於約0.03%與約0.04% (w/v)之間、介於約0.04%與約0.05% (w/v)之間、介於約0.05%與約0.06% (w/v)之間、介於約0.06%與約0.06% (w/v)之間、介於約0.06%與約0.07% (w/v)之間、介於約0.07%與約0.08% (w/v)之間、介於約0.08%與約0.09% (w/v)之間、介於約0.09%與約0.10% (w/v)之間，以及介於式I化合物之任何此等選擇量之間的範圍。

【0224】 醫藥上可接受之組成物亦可包含以下量之式I化合物：介於約0.01%與約0.06% (w/v)之間、介於約0.06%與約0.11% (w/v)之間、介於約0.11%與約0.16% (w/v)之間、介於約0.16%與約0.21% (w/v)之間、介於約0.21%與約0.26% (w/v)之間、介於約0.26%與約0.31% (w/v)之間、介於約0.31%與約0.36% (w/v)之間、介於約0.36%與約0.41% (w/v)之間、介於約0.41%與約0.46% (w/v)之間、介於約0.46%與約0.51% (w/v)之間、介於約0.51%與約0.55% (w/v)之間、介於約0.55%與約0.60% (w/v)之間、介於約0.60%與約0.65% (w/v)之間、介於約0.65%與約0.70% (w/v)之間、介於約0.70%與約0.75% (w/v)之間、介於約0.75%與約0.80% (w/v)之間、介於約0.80%與約0.85% (w/v)之間、介於約0.85%與約

0.90% (w/v)之間、介於約0.90%與約0.95% (w/v)之間、介於約0.95%與約1.00% (w/v)之間，以及介於式I化合物之任何此等選擇量之間的範圍。

【0225】 此外，醫藥上可接受之組成物可包含以下量之式I化合物：介於約0.001%與約1% (w/v)之間、或介於約0.001%與約0.2% (w/v)、約0.001%與約0.3% (w/v)、約0.001%與約0.4% (w/v)、約0.001%與約0.5% (w/v)、約0.001%與約0.6% (w/v)、約0.001%與約0.7% (w/v)、約0.001%與約0.8% (w/v)、或約0.001%與約0.9% (w/v)之間，以及介於式I化合物之任何此等選擇量之間的範圍。

【0226】 醫藥上可接受之組成物亦可包含以下量之式I化合物：介於約0.001%與約0.01% (w/v)、約0.001%與約0.02% (w/v)、約0.001%與約0.03% (w/v)、約0.001%與約0.04% (w/v)、約0.001%與約0.05% (w/v)、約0.001%與約0.06% (w/v)、約0.001%與約0.07% (w/v)、約0.001%與約0.08% (w/v)、或約0.001%與約0.09% (w/v)、約0.001%與約0.01%之間，以及介於式I化合物之任何此等選擇量之間的範圍。

【0227】 醫藥上可接受之組成物亦可包含以下量之式I化合物：介於約0.001%與約0.002% (w/v)之間、介於約0.002%與約0.003% (w/v)之間、介於約0.003%與約0.004% (w/v)之間、介於約0.004%與約0.005% (w/v)之間、介於約0.005%與約0.006% (w/v)之間、介於約0.006%與約0.006% (w/v)之間、介於約0.006%與約0.007% (w/v)之間、介於約0.007%與約0.008% (w/v)之間、介於約0.008%與約0.009% (w/v)之間、介於約0.009%與約0.010% (w/v)之間，以及介於式I化合物之任何此等選擇量之間的範圍。

【0228】 此外，醫藥上可接受之組成物可包含以下量之式I化合物：介於約0.003%與約1% (w/v)之間、或介於約0.003%與約0.2% (w/v)、約0.003%與約0.3% (w/v)、約0.003%與約0.4% (w/v)、約0.003%與約0.5% (w/v)、約0.003%與約0.5% (w/v)、約0.003%與約0.6% (w/v)、約0.003%與約0.7% (w/v)、約0.003%與約0.8% (w/v)、或約0.003%與約0.9% (w/v)之間，以及介於式I化合物之任何此等選擇量之間的範圍。

【0229】 醫藥上可接受之組成物亦可包含以下量之式I化合物：介於約0.003%與約0.01% (w/v)、約0.003%與約0.02% (w/v)、約0.003%與約0.03% (w/v)、約0.003%與約0.04% (w/v)、約0.003%與約0.05% (w/v)、約0.003%與約0.06% (w/v)、約0.003%與約0.07% (w/v)、約0.003%與約0.08% (w/v)、約0.003%與約0.09% (w/v)、或約0.003%與約0.01%之間，以及介於式I化合物之任何此等選擇量之間的範圍。

【0230】 此外，醫藥上可接受之組成物亦可包含以下量之式I化合物：介於約0.1%與約0.2% (w/v)、約0.2%與約0.3% (w/v)、約0.3%與約0.4% (w/v)、約0.4%與約0.5% (w/v)、約0.5%與約0.6% (w/v)、約0.6%與約0.7% (w/v)、約0.7%與約0.8% (w/v)、約0.8%與約0.9% (w/v)、或約0.9%與約1% (w/v)之間，以及介於式I化合物之任何此等選擇量之間的範圍。用於本文中所述之組成物之式I化合物的額外量將可由具有通常知識者在閱讀本揭露後識別。

【0231】 此外，醫藥上可接受之組成物亦可包含以下量之式I化合物：介於約0.01%與約0.02% (w/v)、約0.02%與約0.03% (w/v)、約0.03%與約0.04% (w/v)、約0.04%與約0.05% (w/v)、約0.05%與約0.06% (w/v)、約0.06%與約0.07% (w/v)、約0.07%與約0.08% (w/v)、約0.08%與約0.09% (w/v)、或約0.09%

與約0.1% (w/v)之間，以及介於式I化合物之任何此等選擇量之間的範圍。用於本文中所述之組成物之式I化合物的額外量將可由具有通常知識者在閱讀本揭露後識別。

【0232】 此外，醫藥上可接受之組成物可包含以下量之式I化合物：約0.01% (w/v)、約0.03% (w/v)、約0.1% (w/v)、或約0.3% (w/v)，以及式I化合物之此等選擇量之外的其他量。用於本文中所述之組成物之式I化合物的額外量將可由具有通常知識者在閱讀本揭露後識別。

【0233】 在一些實施例中，當式I化合物係醫藥上可接受之組成物之一部分時，該化合物係唯一活性成分，其具有治療活性以用於治療或控制眼部病況（例如老花眼、不良夜間視力、視覺眩光、視覺星芒、視覺光暈、以及一些形式的近視（例如夜間近視））。如本文中所使用的用語「活性成分(active ingredient)」係指負責組成物之治療效果的醫藥上可接受之組成物中組分，而組成物中其他組分（例如賦形劑、載劑及稀釋劑）不負責組成物之治療效果，即使其等具有作為配方之一部分的必要或所欲求的組成物中其他功能（諸如潤滑、調味、pH控制、乳化、穩定化、保存、及如本文中所述之組成物的治療效果以外的其他功能）。具體而言，在一些實施例中，其中式I化合物係唯一具有治療活性之活性成分的本文中所述之醫藥上可接受之組成物，係其中沒有其他曾經視為具有用於治療或控制眼部病況之治療活性的組分（例如老花眼、不良夜間視力、視覺眩光、視覺星芒、視覺光暈、以及一些形式的近視（例如夜間近視））。

【0234】 在另一個實施例中的眼用配方可以適用於計量應用之形式包裝，諸如以裝備有滴管之容器包裝，以促進施加至眼睛。適用於滴劑式施加之

容器通常由合適的惰性無毒性塑膠材料製成，且通常含有介於約0.5與約15 ml之間的溶液。一個包裝可含有一或多個單位劑量。不含保存劑的溶液通常調配於無法重新密封的容器中，該等容器含有至多約十、諸如至多約五個單位劑量，其中一般單位劑量係一至約8滴，諸如一至約3滴。一滴之體積通常係約20至35 μL 。在一些實施例中，該等容器可係不含保存劑之多劑量(multidose preservative-free, MDPF)的容器（參見例如Ong, S. et al. *Drug Development-A Case Study Based Insight into Modern Strategies* **2011**，第20章）。

【0235】 此外，在一些實施例中，亦針對本文中所述之組成物及/或化合物（例如式I化合物），設想用於向眼睛投予之各種眼遞送方法。例如，眼投予方法可包括（例如）玻璃體內投予、前房內投予、及結膜下投予、以及其他具有通常知識者可識別的眼投予方法。此外，亦預想額外投予方法諸如使用眼藥物遞送系統（例如眼植入物、前房內植入物、玻璃體內植入物、結膜下植入物、德濃氏囊下植入物、淚點插塞、小管洗提植入物、或眼環）用於遞送本文中所述之化合物及/或組成物（例如，用於數天期間、數週期間、或醫師建議的其他期間內緩釋），以可注射緩釋型配方產生貯劑，諸如式I化合物在基於PLGA之微球中，其亦可用於眼內房室中任一者諸如結膜下、德濃氏囊、前房內、及玻璃體內空間（參見例如Kuno *Polymers* **2011**, 3, 193-221；美國專利第9,289,413號及第9,504,653號；美國專利申請公開案第2011/0182966號、第2016/0022695號、及第2016/0296532號；以及Chee, S.-P., *Journal of Ocular Pharmacology and Therapeutics* **2012**, 28 (4), 340-349及Tejpal, Y., et al., *J Drug Deliv. Therap.* **2013**, 3, 114-123)。

【0236】 亦設想到一種套組，其包含：包含式I化合物之眼部製劑、及關於向眼睛投予製劑之說明書。在一實施例中，眼部製劑係以多劑量形式提供或包裝。在此實施例中，製劑較佳地包含式I化合物及醫藥上可接受之賦形劑。本文中所討論之賦形劑中任一者係適用於眼部製劑。在一些實施例中，製劑包含使用（亦即，重複使用）期間預防微生物污染的保存劑。

【0237】 一般而言，用於投予之說明書提供給藥說明。在各種實施例中，該等說明可能是要每天一次、每天兩次、或每天三次投予製劑。在製劑係液體製劑的實施例中，該投予可能是要每天一次、每天兩次、每天三次、或更多次將一滴、兩滴、三滴、或更多滴置於該隻眼睛中或兩隻眼睛中（例如，若一隻眼睛受眼部病況影響，兩隻眼睛可進行治療，或者若兩隻眼睛受到影響）。

實例

【0238】 以下實例僅意欲說明本揭露之方法，且不應以任何方式解讀為限制本揭露之方法。

實例1

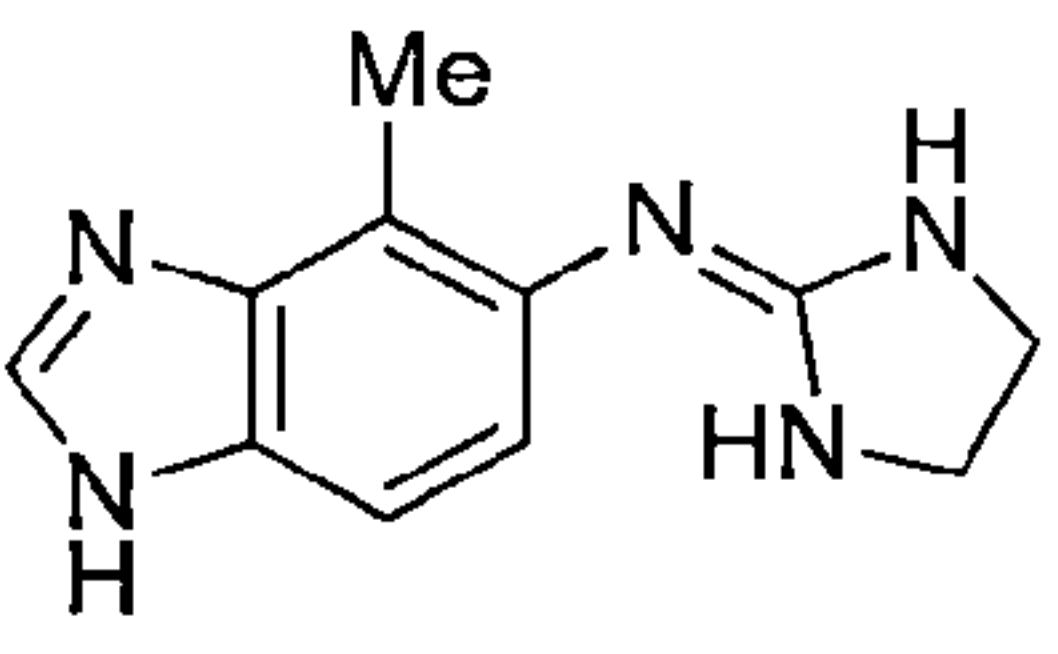
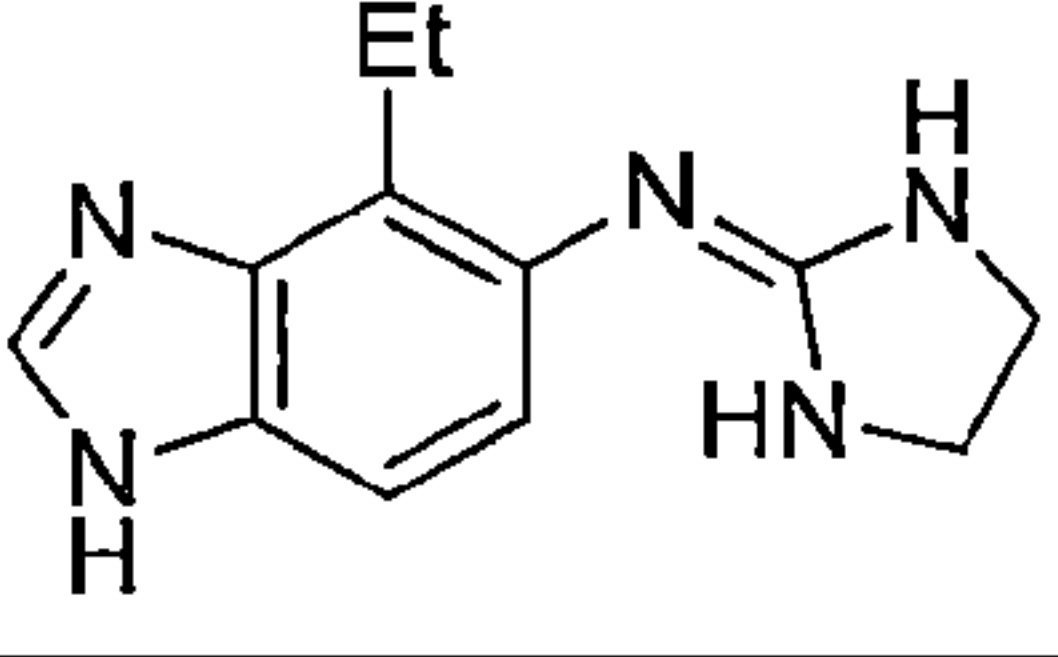
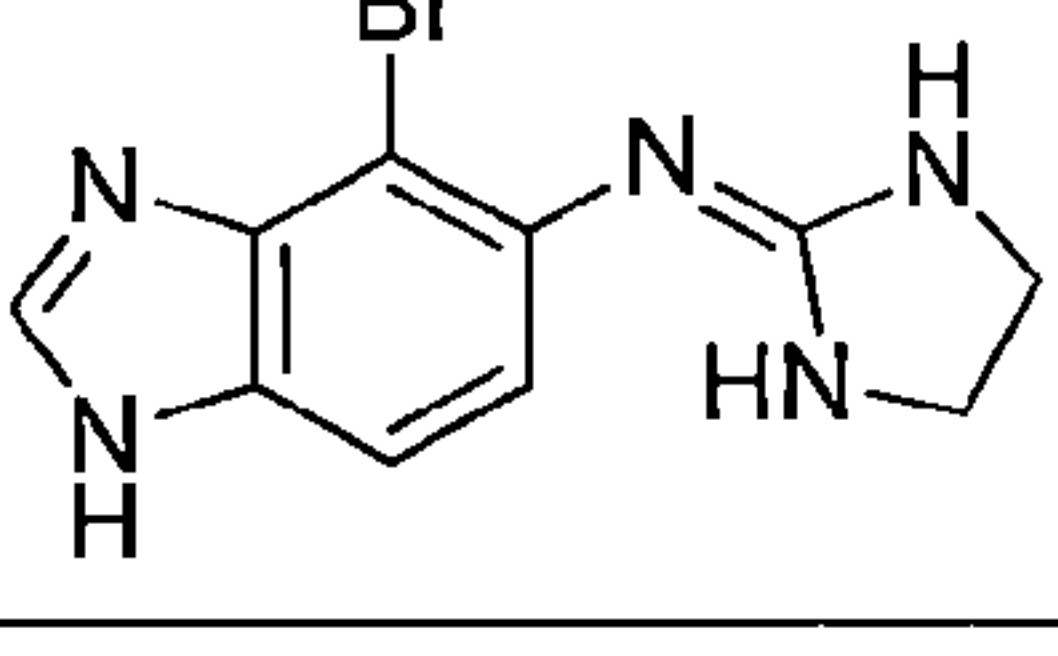
α 腎上腺素受體促效劑的體外活性

【0239】 對數種化合物執行體外FLIPR（螢光影像盤讀取儀，fluorometric image plate reader）檢定，該等化合物包括式I化合物（表1中的項目1）。

【0240】 具體而言，在FLIPR檢定中使用四種HEK293穩定細胞系。使用穩定表現牛 α 腎上腺素1A受體之HEK293細胞系來表徵 α 1藥理學。 α 2腎上腺素受體家族係一種G耦合G蛋白受體。因此，為了在基於鈣之FLIPR檢定中使用此等細胞系，使用嵌合G蛋白Gqi5來強制人類 α 2A、 α 2B、及 α 2C受體耦合至鈣路徑。將細胞以每孔25,000個細胞三重複接種於塗佈有聚-D-離胺酸之384孔盤中，使其於補充有10%胎牛血清之DMEM中生長整夜。針對FLIPR評估，先將細胞用HBSS/HEPES緩衝液（1X漢克斯氏緩衝鹽溶液、20 mM HEPES，pH 7.4）洗滌兩次，之後添加Fluo-4-AM（4 uM Fluo-4-AM、0.04%普朗尼克酸(pluronic acid)於HBSS/HEPES緩衝液中），其係鈣敏感性染料。在37°C下將細胞用染料裝載40分鐘，然後用HBSS/HEPES緩衝液洗滌4次以移除過量染料。使用四倍稀釋因數，以在0.64 nM與10,000 nM之間的濃度進行測試化合物的曲線分析。使用正腎上腺素作為用於評估 α 1受體相對療效之標準完全促效劑，並使用溴莫尼定（化合物4）作為用於評估 α 2受體相對療效之標準完全促效劑。使用四倍稀釋因數，以在0.064 nM與1000 nM之間的濃度測試正腎上腺素或溴莫尼定。

【0241】 添加適當化合物稀釋液來起始受體活化，並擷取暫時鈣信號。使用Activity Base軟體判定鈣曲線之峰值高度，並將其用於計算EC₅₀及相對療效值。使用以下4參數邏輯式方程式來計算EC₅₀： $y = A + ((B-A) / (1 + ((C/x)^D)))$ ，其中A及B代表曲線的底部及頂部平線區；C代表EC₅₀值；D代表斜率因數；且x及y代表原始x（藥物濃度）及y（螢光信號(fluorescence signal)，RFU）值。

〔表1〕

化合物	結構	牛 α 1A EC ₅₀ (nm)	人類 α 2A EC ₅₀ (nm)
1	 (式 I)	286	0.7
2		1651	11
3		1000	1.0
4	 (溴莫尼定)	1205	0.8

【0242】 基於體外藥理學，已預期 α 2腎上腺素受體泛促效劑諸如化合物2、及3、以及式I化合物（化合物1）在兔中會具有與溴莫尼定（化合物4）類似的縮瞳療效（峰值與持續時間）。然而，式I化合物經發現具有非預期的體內優異性質，如下一個實例所示。

實例2

體內進行的兔縮瞳模型

【0243】 此等研究使用體重介於2與4 kg之間的雌性荷蘭黑帶兔(Covance, Princeton, New Jersey)。所有實驗動物皆在右眼以單一單側局部劑量接受式I化

合物（化合物1）、化合物2、溴莫尼定（化合物4）、或媒劑之所選形式。為了進行局部給藥，將點眼劑（體積= 35 μ l）滴入測試眼的下結膜囊。

【0244】 經處理眼及未經處理眼兩者皆用規尺(Optistick)測量其瞳孔直徑至最近0.5 mm。在所有研究中，於藥物投予之前先進行基線瞳孔直徑測量，然後在給藥後0.5、1、2、3、及4小時進行測量。所有研究皆在低光條件下進行，其中使用紅色拍照光，其提供2至10勒克司的光。結果係顯示於圖1至圖4中。

【0245】 如實例1所提及，已預期 α 2腎上腺素受體泛促效劑諸如化合物2、及3、以及式I化合物（化合物1）在兔中會具有與溴莫尼定（化合物4）類似的縮瞳療效（峰值與持續時間）。然而，項目2及項目3之化合物兩者皆具有遠低於溴莫尼定的縮瞳療效，如圖1至圖4可見。儘管對於 α 2A腎上腺素受體具有與溴莫尼定類似的效力，式I化合物出乎意料地在兔模型中較溴莫尼定多出約30至約100倍的效力（例如，就峰值瞳孔縮小及縮小持續時間而言，與圖2中0.1%溴莫尼定溶液所見的相較，圖3中0.001%式I化合物溶液具有類似劑量縮瞳反應曲線，因此與0.1%溴莫尼定測試劑量相較，0.001%式I化合物組成物具有更強縮瞳療效）。當與其他 α 腎上腺素受體促效劑（包括溴莫尼定）相較時，式I化合物具有最佳縮瞳效應。例如，如圖3所示，以DB兔的暗視條件（<10勒克司），式I化合物（化合物1）顯示非常有效力的劑量縮瞳反應。此外，如圖4所示，在處於暗視條件（<10勒克司）下的荷蘭黑帶兔(n = 6)中，具有> 2.5 mm瞳孔變化的對象（兔）之反應者分析顯示，式I化合物較溴莫尼定（化合物4）更具療效。具體而言，圖4亦顯示，相較於溴莫尼定，式I化合物可持續更長時間達到更大的瞳孔大小減小量，此係因為所有以式I化合物給藥的動物實際上在給藥後兩小時較基線具有大於2.5 mm的瞳孔大小減小量，而且超過一半在6小時

後具有相同的瞳孔大小減小量，而在以溴莫尼定給藥的動物中，遠小於一半的動物展現出相同的瞳孔大小減小量（甚至在給藥後半小時），且該等動物實際上皆未在6小時後展現出相同的瞳孔大小減小量。

【0246】 此外，如圖4中可見，且在圖2與圖3進行比較下，式I化合物在相較於溴莫尼定時顯示更大的瞳孔大小減小量值及治療活性。

【0247】 此外，如圖5可見，在室內照明條件下執行的類似實驗中，就峰值瞳孔收縮及作用持續時間兩者而言，與溴莫尼定（化合物4）相較，以式I化合物（化合物1）給藥之兔仍具有更大縮瞳作用。

【0248】 此外，如圖6可見，式I化合物（化合物1）甚至在給藥後9小時仍持續顯示顯著的瞳孔收縮。此外，如圖7所示，當與化合物3相較時，式I化合物亦對瞳孔收縮顯示更大效應。

【0249】 並未預期到此類結果，其係因為基於來自實例1的體外數據，所有化合物皆已預期具有非常類似的縮瞳活性。

實例3

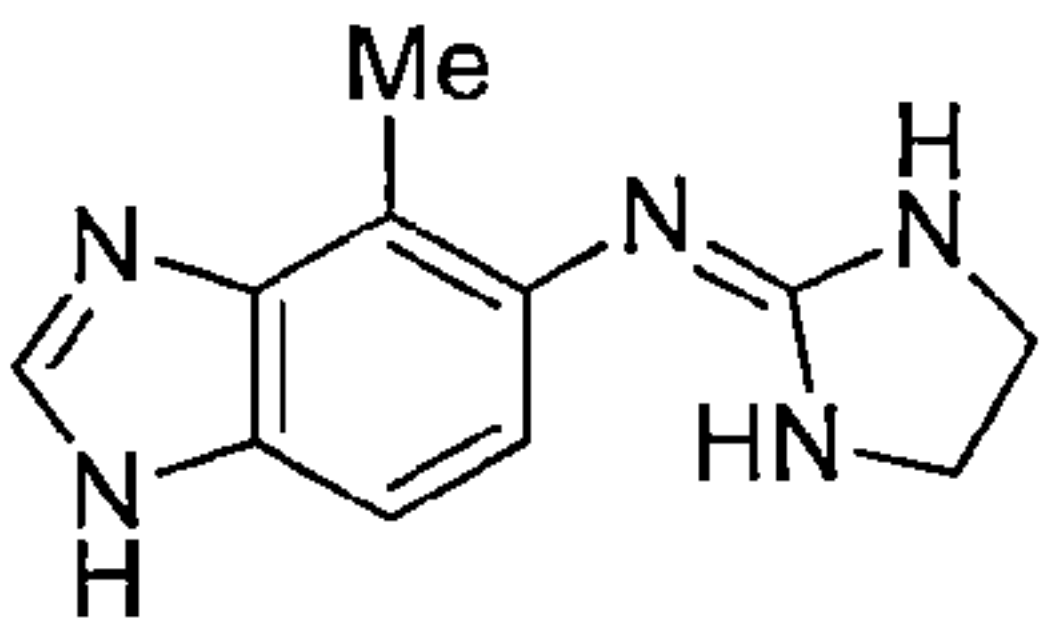
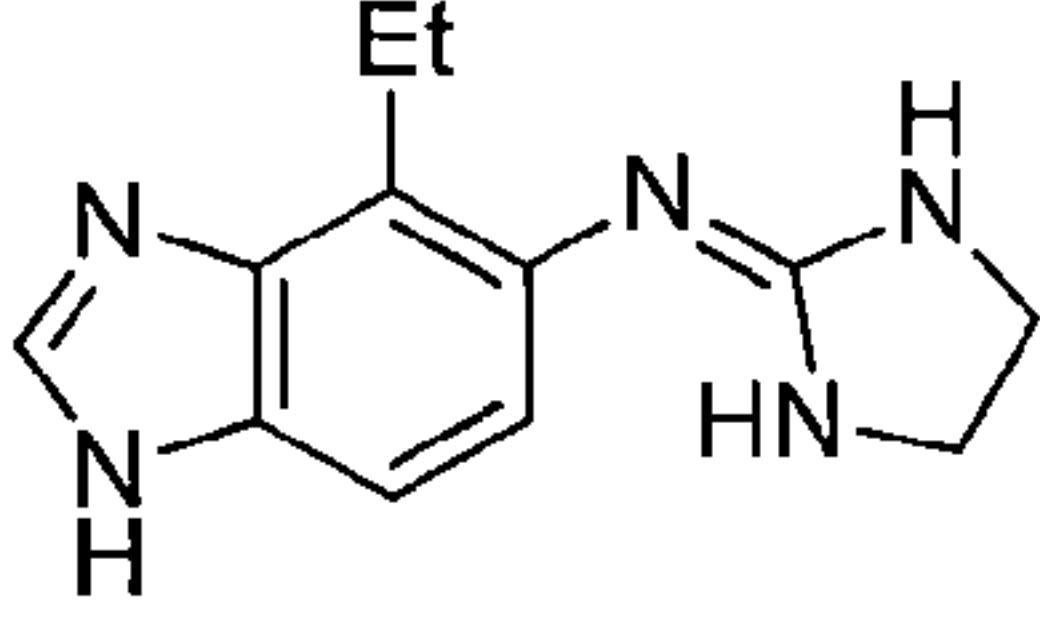
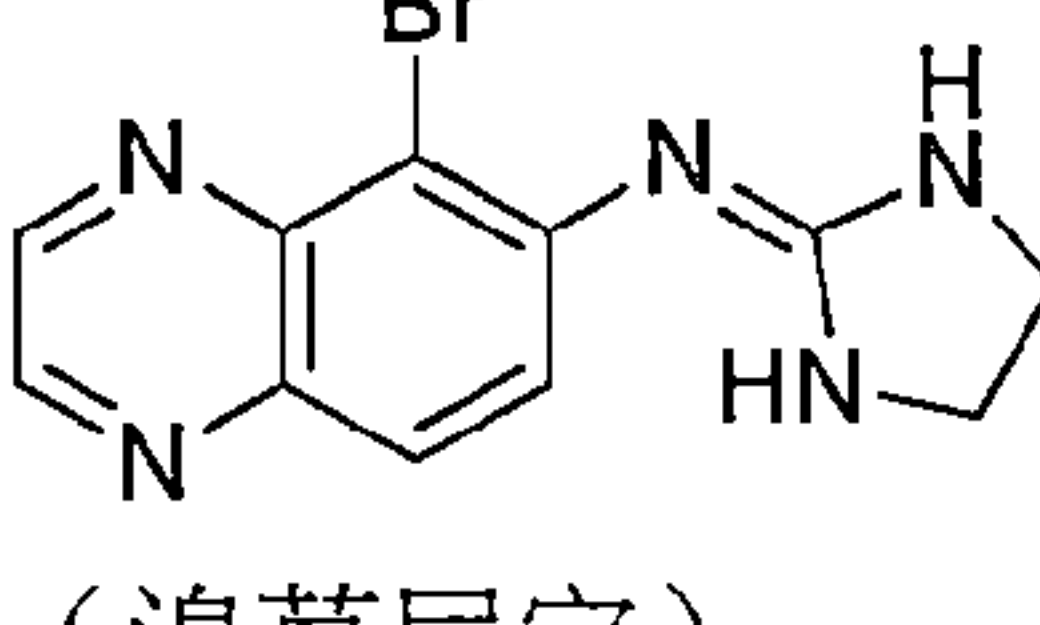
黑色素結合

【0250】 執行以下檢定：測量式I化合物之黑色素結合，並將其與額外化合物之黑色素結合進行比較，該等額外化合物包括溴莫尼定（先前由發明人判定其結合）。

【0251】 具體而言，測試式I化合物（化合物1）、化合物2、及陽性對照（氯喹(chloroquine)；化合物5）與合成黑色素之結合。式I化合物（化合物1）及化合物2之測試濃度範圍係1.29 ng/mL至12,500 ng/mL，而氯喹之測試濃度範

圍係19.8至8000 ng/mL。將化合物儲備液製備於二甲基亞砜與0.5%或0.6% (v/v) 甲酸中（分別為化合物1及化合物2）或水中（氯喹），然後進一步稀釋於PBS 中至指定曲線範圍並在具有及不具有黑色素下於37°C 下培養1小時。僅PBS之等分試樣曲線在時間為零時淬熄，以用於作為穩定性對照及校正標準。經過離心後，藉由LC-MS/MS生物分析來分析樣本。使用檢定PBS曲線反算的濃度係用於結合及穩定性計算。黑色素結合檢定結果，以及與先前所判定之溴莫尼定之黑色素結合的比較，可見於表2。

[表2]

化合物	結構	所有濃度之平均結合%
1	 (式 I)	8.6
2	 (式 II)	9.1
4	 (溴莫尼定)	80
5	氯喹 (陽性對照)	94.9

【0252】 如表2可見，式I化合物展現出較其他α2腎上腺素受體促效劑（包括溴莫尼定）顯著且出乎意料地低的結合。具體而言，因具約10%或更低

的平均結合百分比，式I化合物可視為不具有顯著黑色素結合，其與溴莫尼定所出現顯著許多之結合形成對比。

實例4

老花眼之治療

【0253】 一名56歲女性抱怨在靠近閱讀時無法對文字聚焦，而干擾到她在工作時閱讀文件的能力，以及閱讀書本及新聞文章的能力。在較低照明條件（諸如在餐廳中的微弱照明）下，問題似乎惡化。視覺退化已隨著時間而發生，但在最近幾個月中，該名女性在靠近閱讀時無法對文字聚焦的情形已更為明顯，諸如干擾到她的生活品質。該名女性經由一名眼科醫師察看，該名眼科醫師執行視覺敏銳度測試，其中她經過要求而在沒有眼鏡或隱形眼鏡輔助下（她並未配戴任一者）閱讀視力檢查表上的字母行。她發現僅能夠閱讀檢查表上的前四行，然而具有正常視力的人應該能夠閱讀六行。基於該名女性的年齡以及測試結果，她經診斷患有老花眼。該名女性不願意獲得老花眼鏡或配戴隱形眼鏡，並詢問是否有任何其他醫學治療。她經過指示而每天向眼睛投予組成物一或二次，該組成物包含式I化合物。從前幾次劑量開始，患者報告了在靠近閱讀文字時的視力改善。向眼科醫師進行追蹤就診時，她再次經過要求而閱讀視力檢查表上的字母行（她仍有向眼睛投予具有式I化合物之組成物），而她這次能夠閱讀前六行，亦即相對於向眼睛投予式I化合物之前的先前結果為兩行改善。

【0254】 一名48歲男性已注意到其近距離視力已在過去幾年來惡化，使得他通常必須以幾乎手臂長度拿出閱讀材料以便能夠閱讀印刷品，特別是當周

圍光線微弱時更是如此。該名男性向眼科醫師求診，該名眼科醫師執行了基本眼科檢查及折射評估。基於該檢查，眼科醫師開立包含溴莫尼定之組成物作為處方，來收縮該名男性的瞳孔以治療老花眼，且該名男性經過指示而視需要每天向眼睛投予組成物。經過一週後，該名男性向眼科醫師回診，並指出雖然溴莫尼定組成物有效治療老花眼（他不再需要以幾乎手臂長度拿出閱讀文件），但他發現必須每天投予組成物三或更多次。眼科醫師使該名男性改用包含式I化合物之組成物，並指示他視需要向眼睛投予組成物，如同他已用溴莫尼定組成物投予的那樣。約一週後，眼科醫師與該名男性進行追蹤，而且該名男性報告包含式I化合物之組成物與溴莫尼定組成物同樣有效，但不同於溴莫尼定組成物的是，該名男性僅需要每天向眼睛投予組成物一次（或者有時兩次），而不是每天三或更多次。

【0255】 一名66歲男性對其雙焦眼鏡感到不滿意，其導因於鏡片組件的不同折射率，已造成他在下樓梯時幾乎跌倒數次。先前診斷出他患有老花眼的眼科醫師，指示他每天向眼睛投予組成物一次，該組成物包含式I化合物。經過投予後，患者發現他的近距離及遠距離視力改善，且他不再需要用眼鏡進行近距離及遠距離視覺矯正。

【0256】 一名先前經診斷患有老花眼的59歲女性，想要尋找替代物來替代她自診斷以來配戴的眼鏡及隱形眼鏡。眼科醫師開立包含溴莫尼定之組成物作為處方給她，並指示她視需要向眼睛投予組成物。向眼睛投予組成物幾天後，她致電眼科醫師並告知如下：雖然溴莫尼定組成物有效改善她的視力，使得她不需要眼鏡或隱形眼鏡，即可在靠近時閱讀文字，她發現為了達到令人滿意的結果，大致上需要使用的組成物量會大於處方資訊指示通常需要的，且她

經歷與溴莫尼定相關聯的一些副作用，諸如鎮靜。眼科醫師注意到該名女性的虹膜非常暗，並懷疑一些量的溴莫尼定（其具有相當高的黑色素結合）可能與該名女性虹膜中的黑色素結合，因此使她需要投予更多溴莫尼定組成物以提供足夠游離（未與黑色素結合的）溴莫尼定以達到令人滿意的效應。眼科醫師將該名女性的處方變更為包含式I化合物之組成物，並指示她向眼睛投予組成物，如同她用溴莫尼定組成物投予的那樣。約一週後，眼科醫師與該名女性進行追蹤，該名女性指出，相較於使用溴莫尼定組成物，她現在可用更少滴的包含式I化合物之組成物獲得令人滿意的近距離閱讀視力改善，且並未經歷與 α_2 腎上腺素受體促效劑相關聯的副作用，諸如鎮靜。

實例5

視覺眩光、星芒、及光暈之治療

【0257】 一名45歲男性決定接受LASIK手術。將執行手術的外科醫師對患者進行評估，並判定他是適合進行手術的候選者，但告知手術副作用包括視覺眩光、視覺星芒、及視覺光暈（特別是在夜間）。外科醫師執行了手術而沒有任何明顯問題，然後患者出院了。一天之後，患者第一次在手術後於晚間駕車回家，並注意到自其他車輛之車頭燈及尾燈，以及自路燈所發出看似光星芒的現象，還有來自此等光源的眩光，其等會干擾視力。患者亦觀察到在一些路燈及照明路標周圍的擴散環。經過諮詢後，外科醫師確認此類視覺障礙確實是LASIK手術後常見的視覺眩光、視覺星芒、及視覺光暈副作用，並開立包含式I化合物之組成物作為患者的處方，患者根據包裝說明書向眼睛投予該組成物。

患者在下一次於晚間駕車回家時，眩光、星芒、及光暈顯著減少，使得他不再因彼等而感到煩惱。

【0258】 一名61歲女性決定要接受LASIK手術，以便不再需要配戴眼鏡。外科醫師評估之後，發現她是該程序的可行候選者。該名女性接受該程序，並接受指定包含溴莫尼定之組成物的處方，且經過指示而在萬一發展出視覺眩光、視覺星芒、及視覺光暈（即LASIK的常見副作用）時，視需要向眼睛投予該組成物。她在該程序後第一次在夜間駕駛時，確實注意到在光源及一些照明標誌周圍的視覺眩光，以及星芒及光暈。如外科醫師所建議，她開始在這裡清晨及夜間通勤之前投予溴莫尼定組成物。然而，她發現她大致上需要在超過標準給藥下投予，以在減少視覺障礙上具有令人滿意的效應，而且增加的溴莫尼定量具有一些副作用，諸如鎮靜。該名女性向外科醫師求診並告知其情況。外科醫生指示， α_2 腎上腺素受體促效劑（諸如溴莫尼定）有時可能與副作用（諸如鎮靜）相關聯。外科醫師相信，該問題可能為該名女性的暗色虹膜可能正與溴莫尼定結合（由於溴莫尼定已知會與黑色素結合），而且該名女性可能因為此結合效應而需要增加溴莫尼定的劑量。接著，外科醫師以包含式I化合物之組成物作為處方開立給該名女性，並指示她視需要向眼睛投予新組成物，如同她已用溴莫尼定組成物投予的那樣。接著，該名女性經過指示而在下次夜間駕駛之後與外科醫師進行追蹤。該名女性依指示進行，並向外科醫師回報而指出，相較於使用溴莫尼定組成物，她所需具有式I之組成物少了許多滴，以使視覺眩光、視覺星芒、及視覺光暈消退。

【0259】 一名59歲男性已經發現為LASIK手術的可行候選者，而且他選擇接受該程序，好不必繼續配戴眼鏡或隱形眼睛。該名男性為長途卡車司機，

而且他的排班時間長，其中他在夜間及清晨駕駛9至13小時（有時更久），並在白天睡覺。由於該名男性的行車路線位於美國的北部地區，該名男性幾乎全部9至13小時（或更久）為夜間駕駛且處於黑暗中（特別是在冬季）。該名男性接受手術，但經告知，一些LASIK患者可患有視覺障礙，諸如視覺眩光、視覺星芒、及視覺光暈（特別是在夜間）。考慮到該名男性的排班，他接受包含溴莫尼定之組成物作為處方，並經告知在萬一經歷夜間視覺障礙時，視需要向眼睛投予該組成物。在手術後不久，當該名男性回復夜間駕駛勤務時，他注意到來自光源（諸如車頭燈及尾燈）以及照明公路標誌的視覺眩光、視覺星芒、及視覺光暈。該名男性依外科醫師的醫囑進行，並開始向眼睛投予溴莫尼定組成物。他發現，即使溴莫尼定組成物減少視覺眩光、視覺星芒、及視覺光暈，他仍必須在長途駕駛期間投予該組成物3或4次。他聯絡了眼科醫師，並詢問是否有可能較長期作用的任何其他藥物，可用來處理視覺障礙。眼科醫師開立包含式I化合物之組成物作為處方，且告知要改用該組成物。該名男性樂於發現，他僅需要在長途駕駛期間投予包含式I化合物之組成物僅一次（或者有時兩次）。

實例6

夜間視力改善

【0260】 一名62歲女性已注意到，當她在夜間駕駛時，具有難以用良好對比度觀看路標上街道名稱的問題。該名女性與眼科醫師進行討論，該名眼科醫師在聽到患者描述並在低光條件下執行視覺敏銳度後，開立包含式I化合物之

組成物作為處方，患者根據包裝說明書向眼睛投予該組成物。患者在下一次於夜間駕車時，患者發現，她能夠以更佳對比度觀看，因此更能閱讀路標。

【0261】 一名45歲男性從事夜間警衛的工作，並抱怨具有難以在夜間以良好對比度觀看物體的問題。因為這會干擾他的工作，他與眼科醫師會面，該名眼科醫師開立溴莫尼定之組成物作為處方，並指示該名男性向眼睛投予該組成物。然而，他發現，他通常需要向眼睛投予相當大量的組成物以獲得令人滿意的效應，而且此等較大量開始造成溴莫尼定有時似乎存在的副作用（具體的是鎮靜）。他與眼科醫生進行討論，該眼科醫生相信，該問題可能為溴莫尼定在該名男性的虹膜（其相當暗）中受到黑色素結合。眼科醫師使該名男性改用包含式I化合物之組成物，並指示他要投予該組成物，而不是溴莫尼定組成物，且要向眼科醫師回報結果。該名男性這樣做了，而且當他在幾天後向眼科醫師回報時，他指出他可用少了許多的包含式I化合物之組成物獲得令人滿意的夜間視力改善，而因此免於先前經歷的副作用。

實例7

夜間近視之治療

【0262】 一名56歲女性注意到，雖然她在白天時沒有顯著的遠距離視力問題，但在夜間，她似乎有一段時間難以對遠處物體（例如路標）聚焦。她前去看眼科醫師，該名眼科醫師在正常照明條件及低光條件下執行一些視覺敏銳度測試。眼科醫師確認，該名女性在正常照明條件下沒有任何顯著的遠距離視力問題，但是她確實在低光條件下患有近視。她接受指定具有式I化合物之組成

物的處方，她根據包裝說明書向眼睛投予該組成物。患者發現，她現在於夜間對遠處物體聚焦的能力與她於白天對遠處物體聚焦的能力同樣良好。

【0263】 一名61歲男性，幾乎完全在夜間以滿9至10小時的排班工作，他已注意到在夜間有對遠處物體聚焦的問題，而年齡相仿的同事並沒有該問題。他亦注意到，他反而在白天沒有對遠處物體聚焦的相同問題。他向眼科醫師求診，該名眼科醫師診斷出該名男性患有夜間近視，並開立溴莫尼定之組成物作為處方，且指示他視需要向眼睛投予該組成物。該名男性發現，向眼睛投予溴莫尼定組成物使他明顯改善了在夜間對遠處物體聚焦的能力，但是其作用的持續時間相當短，使得他通常需要在醒著的時候向眼睛投予該組成物三或四次，以維持令人滿意的效果。他致電眼科醫師，然後該名眼科醫師開立包含式I化合物之組成物作為處方，並指示他要改用該組成物。該名男性這樣做了，並發現現在僅需要在醒著的時候投予組成物僅一次或兩次。

【0264】 在本說明書通篇中，參照諸如美國及國外專利申請案、期刊文章、書籍章節等出版物。除非另有指示，否則所有此類出版物之全文出於所有目的均以引用方式明確地併入，包括與相應的參考文獻一起發表的補充/支持資訊章節。在所併入引用文獻中的任何記載與本文中的任何記載衝突的情況下，將以本文中的記載為考量。

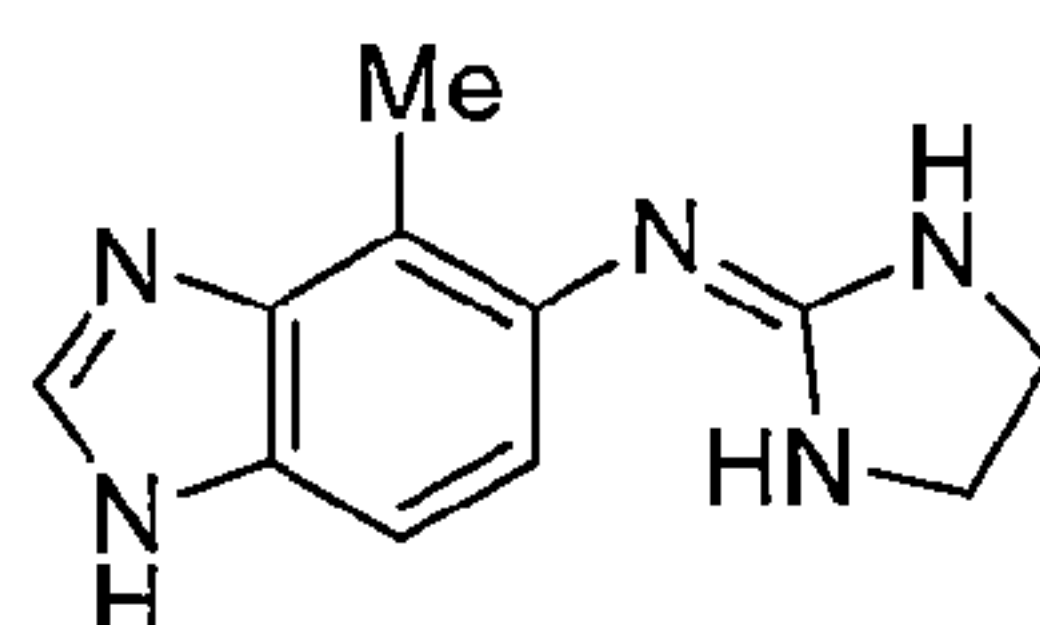
【0265】 前述說明詳述可用於治療各種眼部病況之方法，並代表所設想的最佳模式。其不應解讀為限制本文之整體範疇；確切而言，本揭露之範圍應僅取決於隨附申請專利範圍之合法解釋。

【符號說明】

無

【發明申請專利範圍】

【第1項】一種在有治療需要之個體中治療眼部病況之方法，該方法包含向該個體投予治療有效量之式I化合物：



式I

或其醫藥上可接受之鹽，且其中該眼部病況係選自由下列所組成之群組：老花眼、不良夜間視力、視覺眩光、視覺星芒(visual starbursts)、視覺光暈(visual halos)、及夜間近視。

【第2項】如請求項1之方法，其中該眼部病況係老花眼。

【第3項】如請求項1之方法，其中該眼部病況係不良夜間視力。

【第4項】如請求項1之方法，其中該眼部病況係視覺眩光。

【第5項】如請求項1之方法，其中該眼部病況係視覺星芒。

【第6項】如請求項1之方法，其中該眼部病況係視覺光暈。

【第7項】如請求項1之方法，其中該眼部病況係夜間近視。

【第8項】如請求項1至7中任一項之方法，其中該式I化合物或其醫藥上可接受之鹽係向該個體之一隻或兩隻眼睛投予。

【第9項】如請求項8之方法，其中向該眼睛之該投予係局部投予。

【第10項】如請求項1至9中任一項之方法，其中該治療有效量之該式I化合物或其醫藥上可接受之鹽係以醫藥上可接受之組成物向該個體投予，該醫藥上

可接受之組成物包含該治療有效量之該式I化合物或其醫藥上可接受之鹽、及醫藥上可接受之賦形劑。

【第11項】如請求項10之方法，其中該醫藥上可接受之組成物包含0.01% (w/v)量之該式I化合物。

【第12項】如請求項10之方法，其中該醫藥上可接受之組成物包含0.03% (w/v)量之該式I化合物。

【第13項】如請求項10之方法，其中該醫藥上可接受之組成物包含0.1% (w/v)量之該式I化合物。

【第14項】如請求項10之方法，其中該醫藥上可接受之組成物包含0.3% (w/v)量之該式I化合物。

【第15項】如請求項10之方法，其中該醫藥上可接受之組成物係眼植入物、前房內植入物、玻璃體內植入物、結膜下植入物、德濃氏囊下(sub-Tenon)植入物、淚點插塞(punctum plug)、小管洗提植入物(canicular eluting implant)、或眼環。

【第16項】如請求項10之方法，其中該醫藥上可接受之組成物係微球。

【第17項】如請求項1至16中任一項之方法，其中該治療有效量之該式I化合物或其醫藥上可接受之鹽在向該個體投予時，具有與虹膜色素之結合係小於溴莫尼定(brimonidine)所展現出與該虹膜色素之結合。

【第18項】如請求項1至16中任一項之方法，其中該治療有效量之該式I化合物或其醫藥上可接受之鹽之量係小於為達到相同治療效果的所需溴莫尼定之量。

【第19項】如請求項1至16中任一項之方法，其中該治療有效量之該式I化合物或其醫藥上可接受之鹽在向該個體投予時，引起瞳孔大小減小量，使得該瞳孔收縮至介於2與3 mm之間之大小。

【第20項】如請求項1至16中任一項之方法，其中該治療有效量之該式I化合物或其醫藥上可接受之鹽在向該個體投予時，引起瞳孔大小減小量，使得該瞳孔收縮至3 mm或更小之大小。

【第21項】如請求項1至16中任一項之方法，其中該治療有效量之該式I化合物或其醫藥上可接受之鹽在向該個體投予時，引起瞳孔大小減小量，使得該瞳孔收縮至2.5 mm或更小之大小。

【第22項】如請求項1至16中任一項之方法，其中該治療有效量之該式I化合物或其醫藥上可接受之鹽在向該個體投予時，引起近距離視覺敏銳度改善。

【第23項】如請求項1至16中任一項之方法，其中該治療有效量之該式I化合物或其醫藥上可接受之鹽在向該個體投予時，引起中距離視覺敏銳度改善。

【第24項】如請求項1至16中任一項之方法，其中該治療有效量之該式I化合物或其醫藥上可接受之鹽在向該個體投予時，引起遠距離視覺敏銳度改善。

【第25項】如請求項22至24中任一項之方法，其中該視覺敏銳度改善係至少2行改善。

【第26項】如請求項22至24中任一項之方法，其中該視覺敏銳度改善係至少3行改善。

【第27項】如請求項19至26中任一項之方法，其中該瞳孔大小減小或視覺敏銳度改善係維持至少1小時。

【第28項】如請求項19至26中任一項之方法，其中該瞳孔大小減小或視覺敏銳度改善係維持至少2小時。

【第29項】如請求項19至26中任一項之方法，其中該瞳孔大小減小或視覺敏銳度改善係維持至少4小時。

【第30項】如請求項19至26中任一項之方法，其中該瞳孔大小減小或視覺敏銳度改善係維持至少6小時。

【第31項】如請求項19至26中任一項之方法，其中該瞳孔大小減小或視覺敏銳度改善係維持至少9小時。

【第32項】如請求項19至26中任一項之方法，其中該瞳孔大小減小或視覺敏銳度改善係維持至少10小時。

【第33項】如請求項19至26中任一項之方法，其中該瞳孔大小減小或視覺敏銳度改善係維持至少12小時。

【第34項】如請求項19至33中任一項之方法，其中當該個體暴露於小於200 cd/m^2 之照明水準時，達到該瞳孔大小減小或視覺敏銳度改善。

【第35項】如請求項19至33中任一項之方法，其中當該個體暴露於小於150 cd/m^2 之照明水準時，達到該瞳孔大小減小或視覺敏銳度改善。

【第36項】如請求項19至33中任一項之方法，其中當該個體暴露於小於100 cd/m^2 之照明水準時，達到該瞳孔大小減小或視覺敏銳度改善。

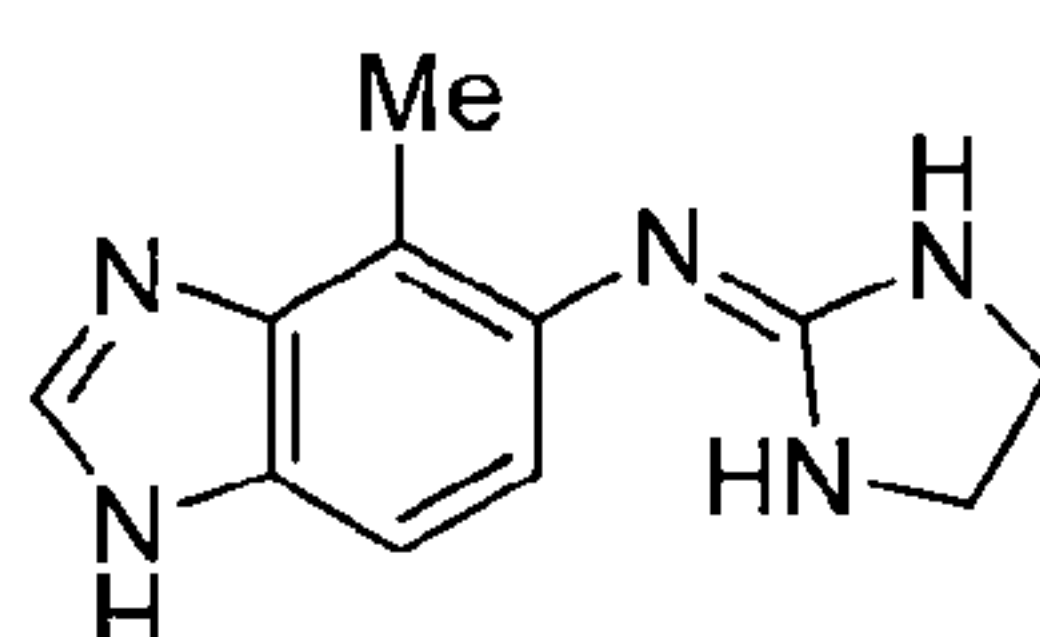
【第37項】如請求項19至33中任一項之方法，其中當該個體暴露於小於50 cd/m^2 之照明水準時，達到該瞳孔大小減小或視覺敏銳度改善。

【第38項】如請求項19至33中任一項之方法，其中當該個體暴露於小於10 cd/m^2 之照明水準時，達到該瞳孔大小減小或視覺敏銳度改善。

【第39項】如請求項19至33中任一項之方法，其中當該個體暴露於小於5 cd/m²之照明水準時，達到該瞳孔大小減小或視覺敏銳度改善。

【第40項】如請求項19至33中任一項之方法，其中當該個體暴露於小於2 cd/m²之照明水準時，達到該瞳孔大小減小或視覺敏銳度改善。

【第41項】一種式I化合物：



式I

或其醫藥上可接受之鹽，其用於在有需要之個體中治療眼部病況之方法，該方法包含向該個體投予治療有效量之該式 I 化合物或其醫藥上可接受之鹽，且其中該眼部病況係選自由下列所組成之群組：老花眼、不良夜間視力、視覺眩光、視覺星芒、視覺光暈、及夜間近視。

【第42項】如請求項41之用於該方法之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中該眼部病況係老花眼。

【第43項】如請求項41之用於該方法之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中該眼部病況係不良夜間視力。

【第44項】如請求項41之用於該方法之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中該眼部病況係視覺眩光。

【第45項】如請求項41之用於該方法之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中該眼部病況係視覺星芒。

【第46項】如請求項41之用於該方法之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中該眼部病況係視覺光暈。

【第47項】如請求項41之用於該方法之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中該眼部病況係夜間近視。

【第48項】如請求項41至47中任一項之用於該方法之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中該式I化合物或其醫藥上可接受之鹽係向該個體之一隻或兩隻眼睛投予。

【第49項】如請求項48之用於該方法之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中向該眼睛之該投予係局部投予。

【第50項】如請求項41至49中任一項之用於該方法之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中該治療有效量之該式I化合物或其醫藥上可接受之鹽係以醫藥上可接受之組成物向該個體投予，該醫藥上可接受之組成物包含該治療有效量之該式I化合物或其醫藥上可接受之鹽、及醫藥上可接受之賦形劑。

【第51項】如請求項50之用於該方法之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中該醫藥上可接受之組成物包含0.01% (w/v)量之該式I化合物。

【第52項】如請求項50之用於該方法之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中該醫藥上可接受之組成物包含0.03% (w/v)量之該式I化合物。

【第53項】如請求項50之用於該方法之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中該醫藥上可接受之組成物包含0.1% (w/v)量之該式I化合物。

【第54項】如請求項50之用於該方法之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中該醫藥上可接受之組成物包含0.3% (w/v)量之該式I化合物。

【第55項】如請求項50之用於該方法之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中該醫藥上可接受之組成物係眼植入物、前房內植入物、玻璃體內植入物、結膜下植入物、德濃氏囊下植入物、淚點插塞、小管洗提植入物、或眼環。

【第56項】如請求項50之用於該方法之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中該醫藥上可接受之組成物係微球。

【第57項】如請求項41至56中任一項之用於該方法之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中該治療有效量之該式I化合物或其醫藥上可接受之鹽在向該個體投予時，具有與虹膜色素之結合係小於溴莫尼定所展現出與該虹膜色素之結合。

【第58項】如請求項41至56中任一項之用於該方法之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中該治療有效量之該式I化合物或其醫藥上可接受之鹽之量係小於為達到相同治療效果的所需溴莫尼定之量。

【第59項】如請求項41至56中任一項之用於該方法之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中該治療有效量之該式I化合物或其醫藥上可接受之鹽在向該個體投予時，引起瞳孔大小減小量，使得該瞳孔收縮至介於2與3 mm之間之大小。

【第60項】如請求項41至56中任一項之用於該方法之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中該治療有效量之該式I化合物或其醫藥上可接受之鹽在向該個體投予時，引起瞳孔大小減小量，使得該瞳孔收縮至3 mm或更小之大小。

【第61項】如請求項41至56中任一項之用於該方法之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中該治療有效量之該式I化合物或其醫藥上可接受之鹽在向該個體投予時，引起瞳孔大小減小量，使得該瞳孔收縮至2.5 mm或更小之大小。

【第62項】如請求項41至56中任一項之用於該方法之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中該治療有效量之該式I化合物或其醫藥上可接受之鹽在向該個體投予時，引起近距離視覺敏銳度改善。

【第63項】如請求項41至56中任一項之用於該方法之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中該治療有效量之該式I化合物或其醫藥上可接受之鹽在向該個體投予時，引起中距離視覺敏銳度改善。

【第64項】如請求項41至56中任一項之用於該方法之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中該治療有效量之該式I化合物或其醫藥上可接受之鹽在向該個體投予時，引起遠距離視覺敏銳度改善。

【第65項】如請求項62至64中任一項之用於該方法之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中該視覺敏銳度改善係至少2行改善。

【第66項】如請求項62至64中任一項之用於該方法之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中該視覺敏銳度改善係至少3行改善。

【第67項】如請求項59至66中任一項之用於該方法之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中該瞳孔大小減小或視覺敏銳度改善係維持至少1小時。

【第68項】如請求項59至66中任一項之用於該方法之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中該瞳孔大小減小或視覺敏銳度改善係維持至少2小時。

【第69項】如請求項59至66中任一項之用於該方法之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中該瞳孔大小減小或視覺敏銳度改善係維持至少4小時。

【第70項】如請求項59至66中任一項之用於該方法之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中該瞳孔大小減小或視覺敏銳度改善係維持至少6小時。

【第71項】如請求項59至66中任一項之用於該方法之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中該瞳孔大小減小或視覺敏銳度改善係維持至少9小時。

【第72項】如請求項59至66中任一項之用於該方法之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中該瞳孔大小減小或視覺敏銳度改善係維持至少10小時。

【第73項】如請求項59至66中任一項之用於該方法之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中該瞳孔大小減小或視覺敏銳度改善係維持至少12小時。

【第74項】如請求項59至73中任一項之用於該方法之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中當該個體暴露於小於200 cd/m²之照明水準時，達到該瞳孔大小減小或視覺敏銳度改善。

【第75項】如請求項59至73中任一項之用於該方法之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中當該個體暴露於小於150 cd/m²之照明水準時，達到該瞳孔大小減小或視覺敏銳度改善。

【第76項】如請求項59至73中任一項之用於該方法之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中當該個體暴露於小於100 cd/m²之照明水準時，達到該瞳孔大小減小或視覺敏銳度改善。

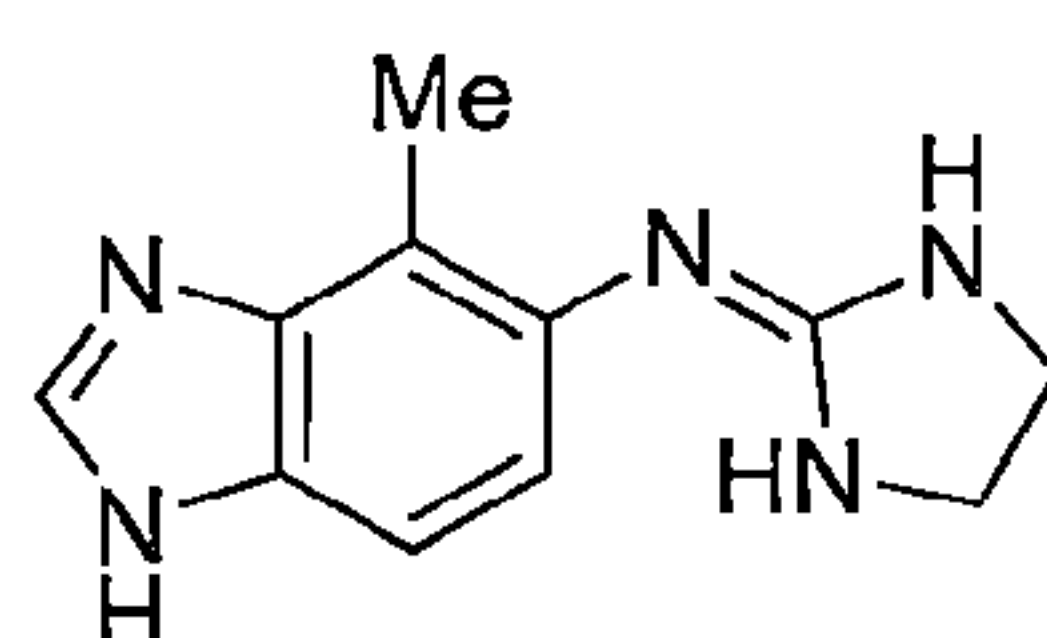
【第77項】如請求項59至73中任一項之用於該方法之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中當該個體暴露於小於50 cd/m²之照明水準時，達到該瞳孔大小減小或視覺敏銳度改善。

【第78項】如請求項59至73中任一項之用於該方法之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中當該個體暴露於小於10 cd/m²之照明水準時，達到該瞳孔大小減小或視覺敏銳度改善。

【第79項】如請求項59至73中任一項之用於該方法之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中當該個體暴露於小於5 cd/m²之照明水準時，達到該瞳孔大小減小或視覺敏銳度改善。

【第80項】如請求項59至73中任一項之用於該方法之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中當該個體暴露於小於2 cd/m²之照明水準時，達到該瞳孔大小減小或視覺敏銳度改善。

【第81項】一種式I化合物：



式I

或其醫藥上可接受之鹽在有需要之個體中治療眼部病況之方法中之用途，該方法包含向該個體投予治療有效量之該式 I 化合物或其醫藥上可接受之鹽，且其中該眼部病況係選自由下列所組成之群組：老花眼、不良夜間視力、視覺眩光、視覺星芒、視覺光暈、及夜間近視。

【第82項】如請求項81之用途，其中該眼部病況係老花眼。

【第83項】如請求項81之用途，其中該眼部病況係不良夜間視力。

【第84項】如請求項81之用途，其中該眼部病況係視覺眩光。

【第85項】如請求項81之用途，其中該眼部病況係視覺星芒。

【第86項】如請求項81之用途，其中該眼部病況係視覺光暈。

【第87項】如請求項81之用途，其中該眼部病況係夜間近視。

【第88項】如請求項81至87中任一項之用途，其中該式I化合物或其醫藥上可接受之鹽係向該個體之一隻或兩隻眼睛投予。

【第89項】如請求項88之用途，其中向該眼睛之該投予係局部投予。

【第90項】如請求項81至89中任一項之用途，其中該治療有效量之該式I化合物或其醫藥上可接受之鹽係以醫藥上可接受之組成物向該個體投予，該醫藥上可接受之組成物包含該治療有效量之該式I化合物或其醫藥上可接受之鹽、及醫藥上可接受之賦形劑。

【第91項】如請求項90之用途，其中該醫藥上可接受之組成物包含0.01% (w/v)量之該式I化合物。

【第92項】如請求項90之用途，其中該醫藥上可接受之組成物包含0.03% (w/v)量之該式I化合物。

【第93項】如請求項90之用途，其中該醫藥上可接受之組成物包含0.1% (w/v)量之該式I化合物。

【第94項】如請求項90之用途，其中該醫藥上可接受之組成物包含0.3% (w/v)量之該式I化合物。

【第95項】如請求項90之用途，其中該醫藥上可接受之組成物係眼植入物、前房內植入物、玻璃體內植入物、結膜下植入物、德濃氏囊下植入物、淚點插塞、小管洗提植入物、或眼環。

【第96項】如請求項90之用途，其中該醫藥上可接受之組成物係微球。

【第97項】如請求項81至96中任一項之用途，其中該治療有效量之該式I化合物或其醫藥上可接受之鹽在向該個體投予時，具有與虹膜色素之結合係小於溴莫尼定所展現出與該虹膜色素之結合。

【第98項】如請求項81至96中任一項之用途，其中該治療有效量之該式I化合物或其醫藥上可接受之鹽之量係小於為達到相同治療效果的所需溴莫尼定之量。

【第99項】如請求項81至96中任一項之用途，其中該治療有效量之該式I化合物或其醫藥上可接受之鹽在向該個體投予時，引起瞳孔大小減小量，使得該瞳孔收縮至介於2與3 mm之間之大小。

【第100項】如請求項81至96中任一項之用途，其中該治療有效量之該式I化合物或其醫藥上可接受之鹽在向該個體投予時，引起瞳孔大小減小量，使得該瞳孔收縮至3 mm或更小之大小。

【第101項】如請求項81至96中任一項之用途，其中該治療有效量之該式I化合物或其醫藥上可接受之鹽在向該個體投予時，引起瞳孔大小減小量，使得該瞳孔收縮至2.5 mm或更小之大小。

【第102項】如請求項81至96中任一項之用途，其中該治療有效量之該式I化合物或其醫藥上可接受之鹽在向該個體投予時，引起近距離視覺敏銳度改善。

【第103項】如請求項81至96中任一項之用途，其中該治療有效量之該式I化合物或其醫藥上可接受之鹽在向該個體投予時，引起中距離視覺敏銳度改善。

【第104項】如請求項81至96中任一項之用途，其中該治療有效量之該式I化合物或其醫藥上可接受之鹽在向該個體投予時，引起遠距離視覺敏銳度改善。

【第105項】如請求項102至104中任一項之用途，其中該視覺敏銳度改善係至少2行改善。

【第106項】如請求項102至104中任一項之用途，其中該視覺敏銳度改善係至少3行改善。

【第107項】如請求項99至106中任一項之用途，其中該瞳孔大小減小或視覺敏銳度改善係維持至少1小時。

【第108項】如請求項99至106中任一項之用途，其中該瞳孔大小減小或視覺敏銳度改善係維持至少2小時。

【第109項】如請求項99至106中任一項之用途，其中該瞳孔大小減小或視覺敏銳度改善係維持至少4小時。

【第110項】如請求項99至106中任一項之用途，其中該瞳孔大小減小或視覺敏銳度改善係維持至少6小時。

【第111項】如請求項99至106中任一項之用途，其中該瞳孔大小減小或視覺敏銳度改善係維持至少9小時。

【第112項】如請求項99至106中任一項之用途，其中該瞳孔大小減小或視覺敏銳度改善係維持至少10小時。

【第113項】如請求項99至106中任一項之用途，其中該瞳孔大小減小或視覺敏銳度改善係維持至少12小時。

【第114項】如請求項99至113中任一項之用途，其中當該個體暴露於小於200 cd/m²之照明水準時，達到該瞳孔大小減小或視覺敏銳度改善。

【第115項】如請求項99至113中任一項之用途，其中當該個體暴露於小於150 cd/m²之照明水準時，達到該瞳孔大小減小或視覺敏銳度改善。

【第116項】如請求項99至113中任一項之用途，其中當該個體暴露於小於100 cd/m²之照明水準時，達到該瞳孔大小減小或視覺敏銳度改善。

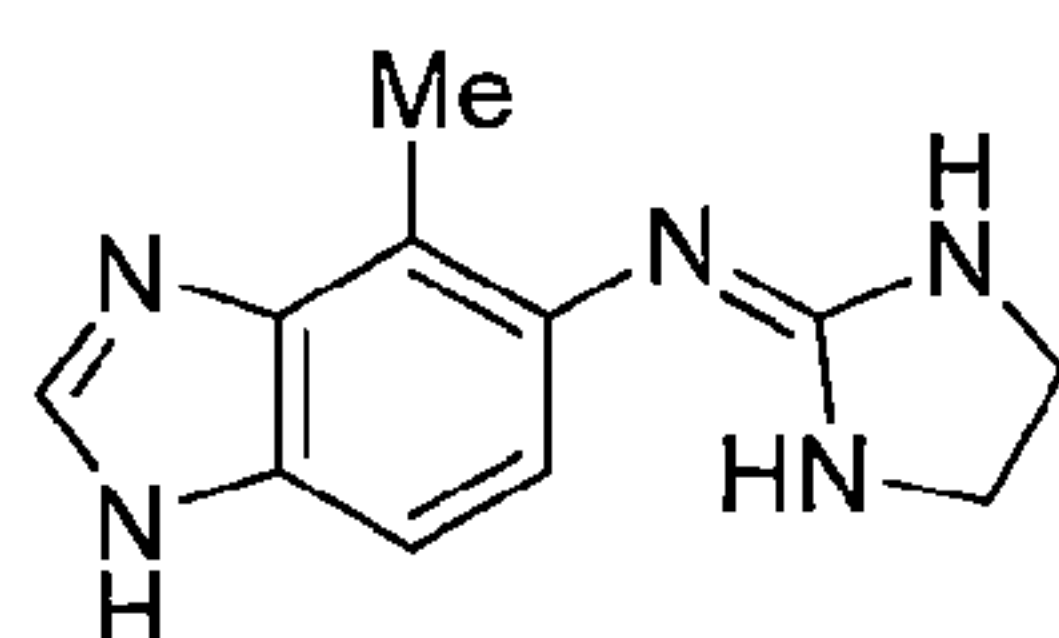
【第117項】如請求項99至113中任一項之用途，其中當該個體暴露於小於50 cd/m²之照明水準時，達到該瞳孔大小減小或視覺敏銳度改善。

【第118項】如請求項99至113中任一項之用途，其中當該個體暴露於小於10 cd/m²之照明水準時，達到該瞳孔大小減小或視覺敏銳度改善。

【第119項】如請求項99至113中任一項之用途，其中當該個體暴露於小於5 cd/m²之照明水準時，達到該瞳孔大小減小或視覺敏銳度改善。

【第120項】如請求項99至113中任一項之用途，其中當該個體暴露於小於2 cd/m²之照明水準時，達到該瞳孔大小減小或視覺敏銳度改善。

【第121項】一種式I化合物：



式I

或其醫藥上可接受之鹽於製造用於在有需要之個體中治療眼部病況的藥劑中之用途，其中該藥劑包含治療有效量之該式 I 化合物或其醫藥上可接受之鹽，且其中該眼部病況係選自由下列所組成之群組：老花眼、不良夜間視力、視覺眩光、視覺星芒、視覺光暈、及夜間近視。

【第122項】如請求項121之用途，其中該眼部病況係老花眼。

【第123項】如請求項121之用途，其中該眼部病況係不良夜間視力。

【第124項】如請求項121之用途，其中該眼部病況係視覺眩光。

【第125項】如請求項121之用途，其中該眼部病況係視覺星芒。

【第126項】如請求項121之用途，其中該眼部病況係視覺光暈。

【第127項】如請求項121之用途，其中該眼部病況係夜間近視。

【第128項】如請求項121至127中任一項之用途，其中該藥劑在向該個體投予時，係向該個體之一隻或兩隻眼睛投予。

【第129項】如請求項128之用途，其中向該眼睛之該投予係局部投予。

【第130項】如請求項121至129中任一項之用途，其中該藥劑在向該個體投予時，係以醫藥上可接受之組成物向該個體投予，該醫藥上可接受之組成物包含該治療有效量之該式I化合物或其醫藥上可接受之鹽、及醫藥上可接受之賦形劑。

【第131項】如請求項130之用途，其中該醫藥上可接受之組成物包含0.01% (w/v)量之該式I化合物。

【第132項】如請求項130之用途，其中該醫藥上可接受之組成物包含0.03% (w/v)量之該式I化合物。

【第133項】如請求項130之用途，其中該醫藥上可接受之組成物包含0.1% (w/v)量之該式I化合物。

【第134項】如請求項130之用途，其中該醫藥上可接受之組成物包含0.3% (w/v)量之該式I化合物。

【第135項】如請求項130之用途，其中該醫藥上可接受之組成物係眼植入物、前房內植入物、玻璃體內植入物、結膜下植入物、德濃氏囊下植入物、淚點插塞、小管洗提植入物、或眼環。

【第136項】如請求項130之用途，其中該醫藥上可接受之組成物係微球。

【第137項】如請求項121至136中任一項之用途，其中該藥劑中該治療有效量之該式I化合物或其醫藥上可接受之鹽在向該個體投予時，具有與虹膜色素之結合係小於溴莫尼定所展現出與該虹膜色素之結合。

【第138項】如請求項121至136中任一項之用途，其中該藥劑中該治療有效量之該式I化合物或其醫藥上可接受之鹽之量係小於為達到相同治療效果的所需溴莫尼定之量。

【第139項】如請求項121至136中任一項之用途，其中該藥劑中該治療有效量之該式I化合物或其醫藥上可接受之鹽在向該個體投予時，引起瞳孔大小減小量，使得該瞳孔收縮至介於2與3 mm之間之大小。

【第140項】如請求項121至136中任一項之用途，其中該藥劑中該治療有效量之該式I化合物或其醫藥上可接受之鹽在向該個體投予時，引起瞳孔大小減小量，使得該瞳孔收縮至3 mm或更小之大小。

【第141項】如請求項121至136中任一項之用途，其中該藥劑中該治療有效量之該式I化合物或其醫藥上可接受之鹽在向該個體投予時，引起瞳孔大小減小量，使得該瞳孔收縮至2.5 mm或更小之大小。

【第142項】如請求項121至136中任一項之用途，其中該藥劑中該治療有效量之該式I化合物或其醫藥上可接受之鹽在向該個體投予時，引起近距離視覺敏銳度改善。

【第143項】如請求項121至136中任一項之用途，其中該藥劑中該治療有效量之該式I化合物或其醫藥上可接受之鹽在向該個體投予時，引起中距離視覺敏銳度改善。

【第144項】如請求項121至136中任一項之用途，其中該藥劑中該治療有效量之該式I化合物或其醫藥上可接受之鹽在向該個體投予時，引起遠距離視覺敏銳度改善。

【第145項】如請求項142至144中任一項之用途，其中該視覺敏銳度改善係至少2行改善。

【第146項】如請求項142至144中任一項之用途，其中該視覺敏銳度改善係至少3行改善。

【第147項】如請求項139至146中任一項之用途，其中該瞳孔大小減小或視覺敏銳度改善係維持至少1小時。

【第148項】如請求項139至146中任一項之用途，其中該瞳孔大小減小或視覺敏銳度改善係維持至少2小時。

【第149項】如請求項139至146中任一項之用途，其中該瞳孔大小減小或視覺敏銳度改善係維持至少4小時。

【第150項】如請求項139至146中任一項之用途，其中該瞳孔大小減小或視覺敏銳度改善係維持至少6小時。

【第151項】如請求項139至146中任一項之用途，其中該瞳孔大小減小或視覺敏銳度改善係維持至少9小時。

【第152項】如請求項139至146中任一項之用途，其中該瞳孔大小減小或視覺敏銳度改善係維持至少10小時。

【第153項】如請求項139至146中任一項之用途，其中該瞳孔大小減小或視覺敏銳度改善係維持至少12小時。

【第154項】如請求項139至153中任一項之用途，其中當該個體暴露於小於200 cd/m²之照明水準時，達到該瞳孔大小減小或視覺敏銳度改善。

【第155項】如請求項139至153中任一項之用途，其中當該個體暴露於小於150 cd/m²之照明水準時，達到該瞳孔大小減小或視覺敏銳度改善。

【第156項】如請求項139至153中任一項之用途，其中當該個體暴露於小於100 cd/m²之照明水準時，達到該瞳孔大小減小或視覺敏銳度改善。

【第157項】如請求項139至153中任一項之用途，其中當該個體暴露於小於50 cd/m²之照明水準時，達到該瞳孔大小減小或視覺敏銳度改善。

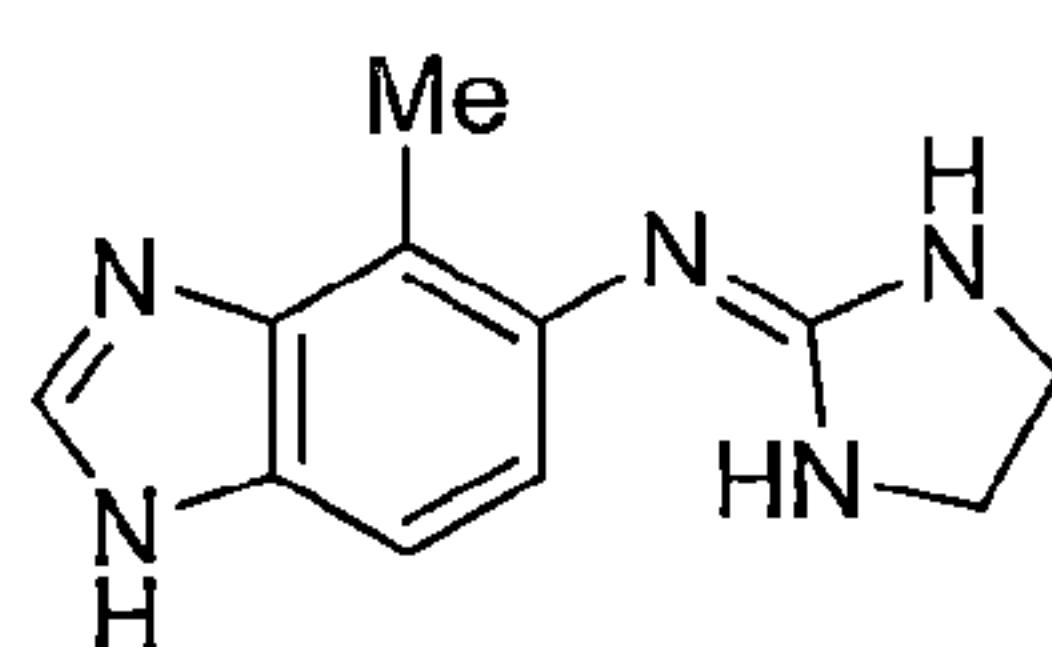
【第158項】如請求項139至153中任一項之用途，其中當該個體暴露於小於10 cd/m²之照明水準時，達到該瞳孔大小減小或視覺敏銳度改善。

【第159項】如請求項139至153中任一項之用途，其中當該個體暴露於小於5 cd/m²之照明水準時，達到該瞳孔大小減小或視覺敏銳度改善。

【第160項】如請求項139至153中任一項之用途，其中當該個體暴露於小於2 cd/m²之照明水準時，達到該瞳孔大小減小或視覺敏銳度改善。

【第161項】一種治療眼部病況之方法，該眼部病況係選自由下列所組成之群組：老花眼、不良夜間視力、視覺眩光、視覺星芒、視覺光暈、及夜間近視，其實質上如本文中所述。

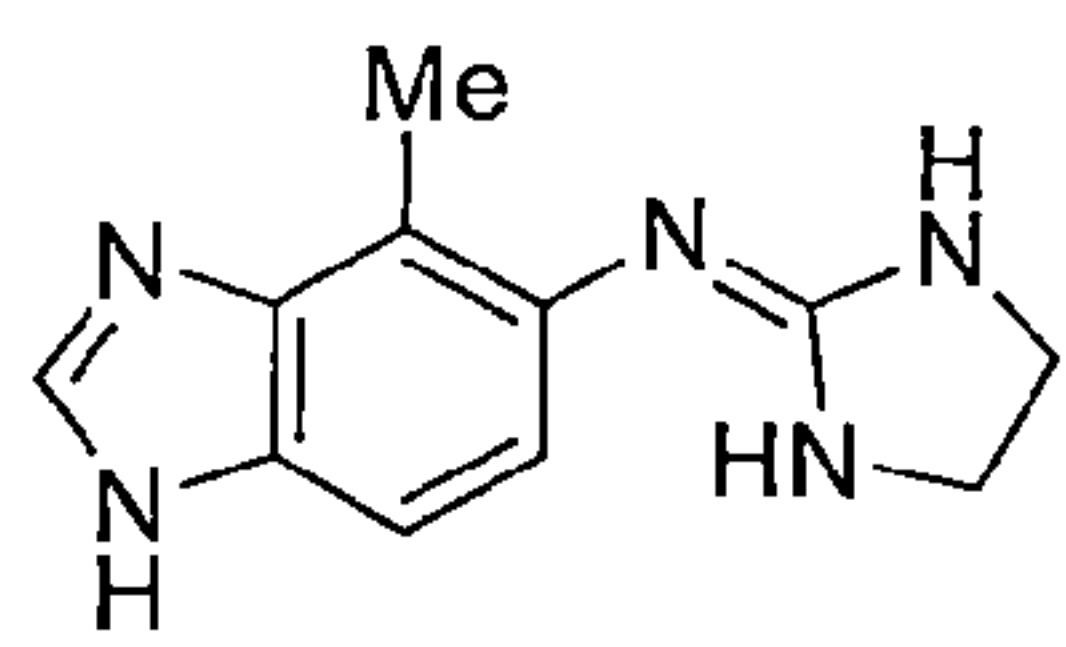
【第162項】一種以式I化合物：



式I

或其鹽治療眼部病況之方法，該眼部病況係選自由下列所組成之群組：老花眼、不良夜間視力、視覺眩光、視覺星芒、視覺光暈、及夜間近視，其實質上如本文中所述。

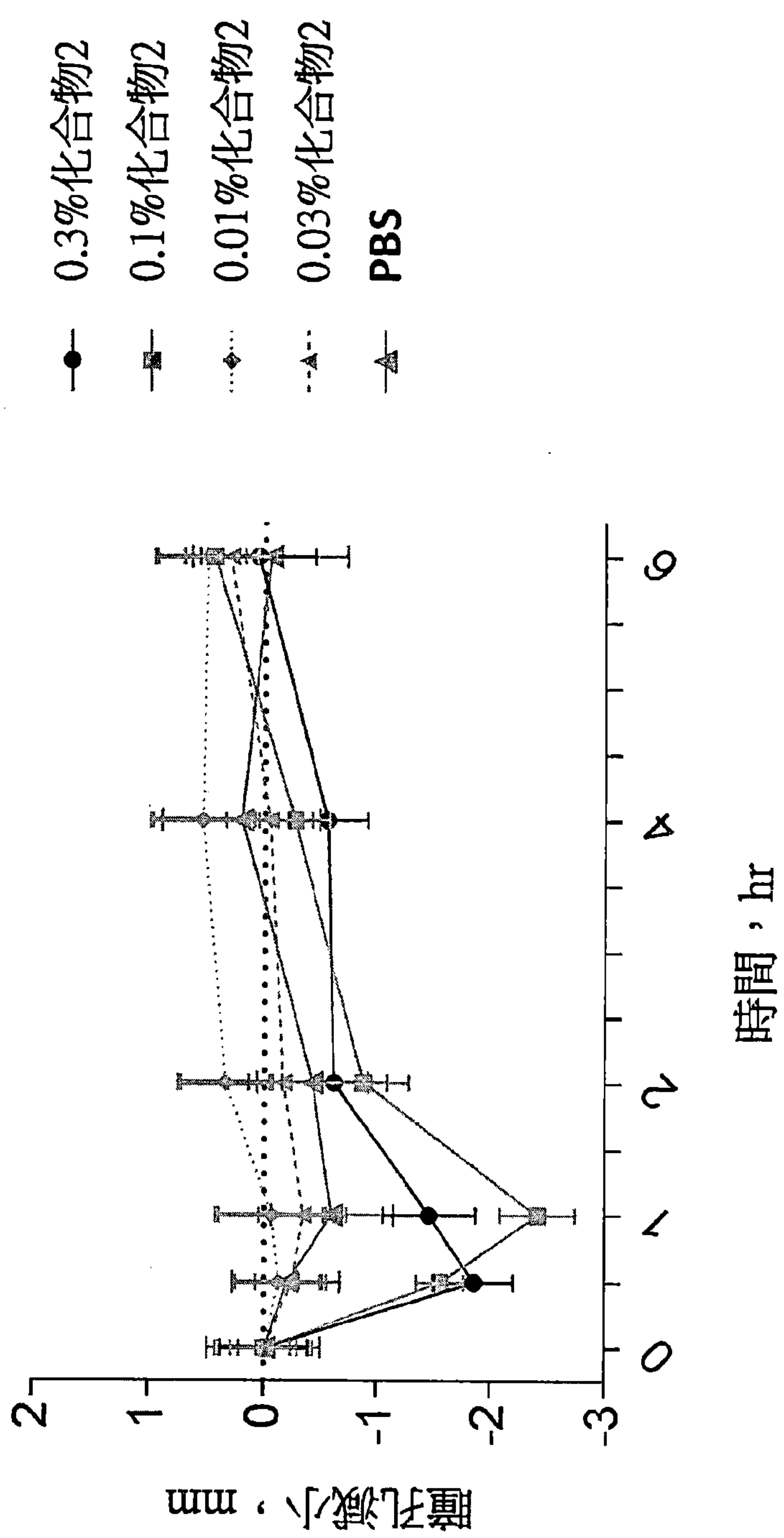
【第163項】一種使用式I化合物：



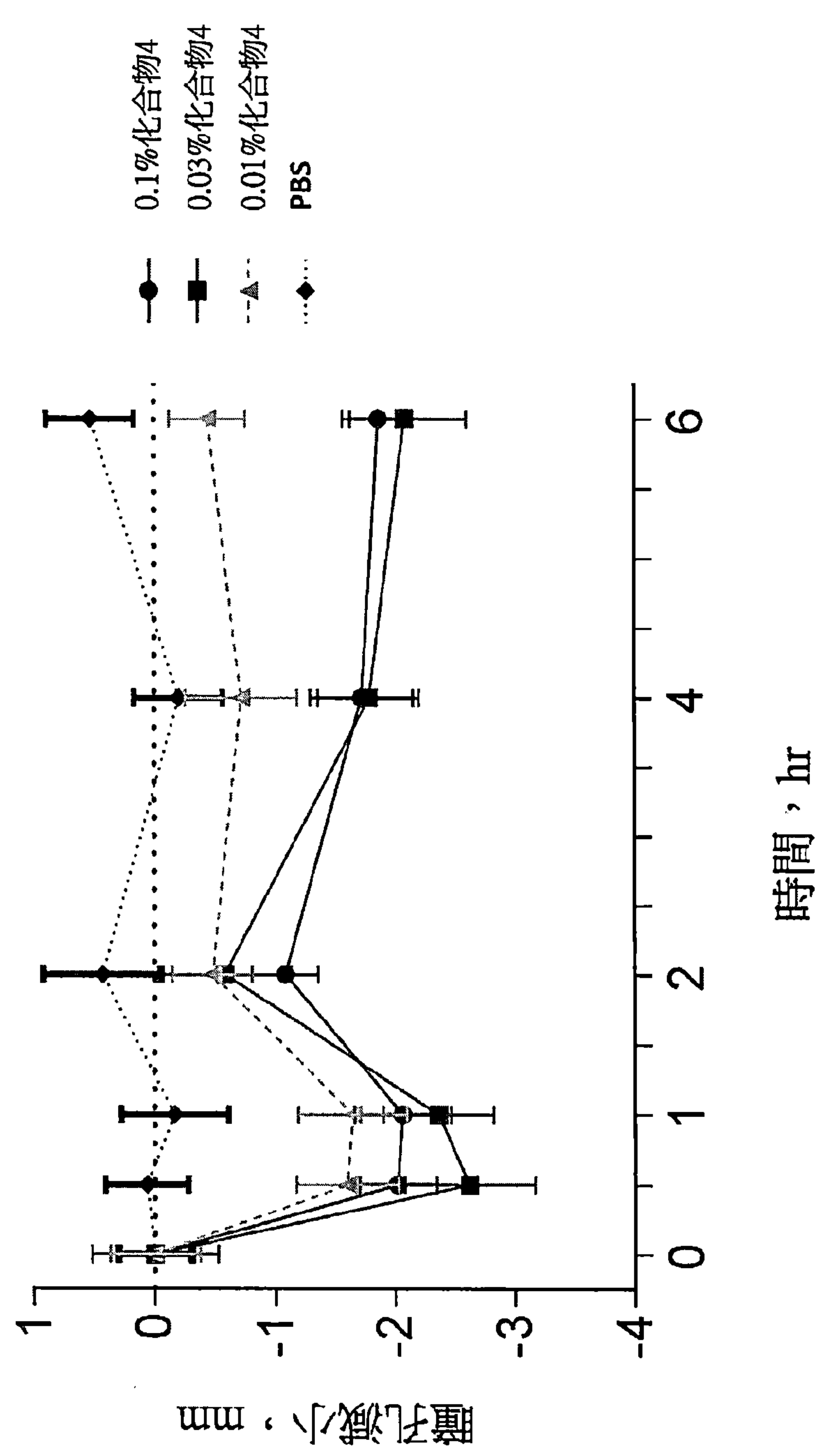
式I

或其鹽之方法，其實質上如本文中所述。

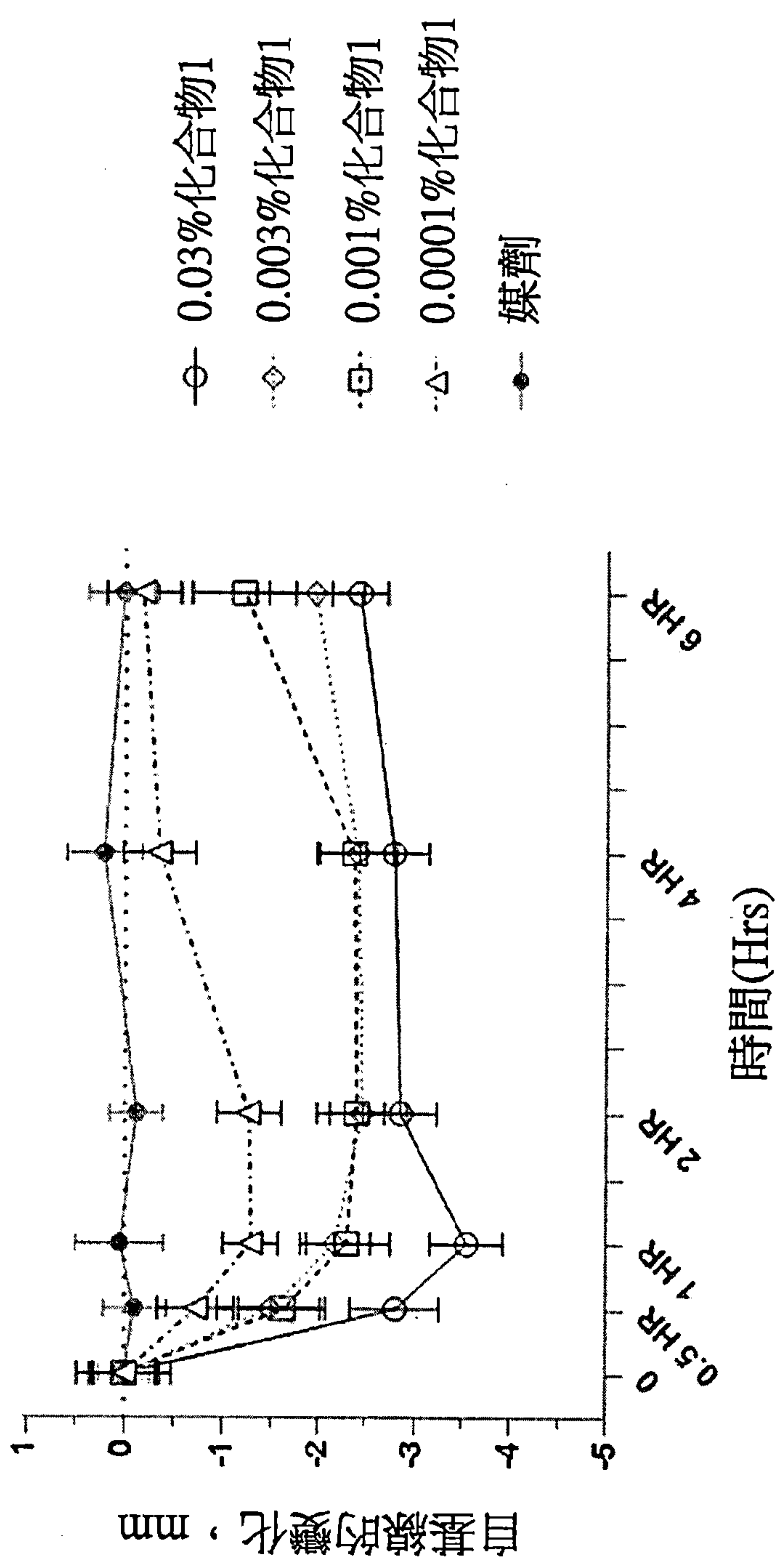
【發明圖式】



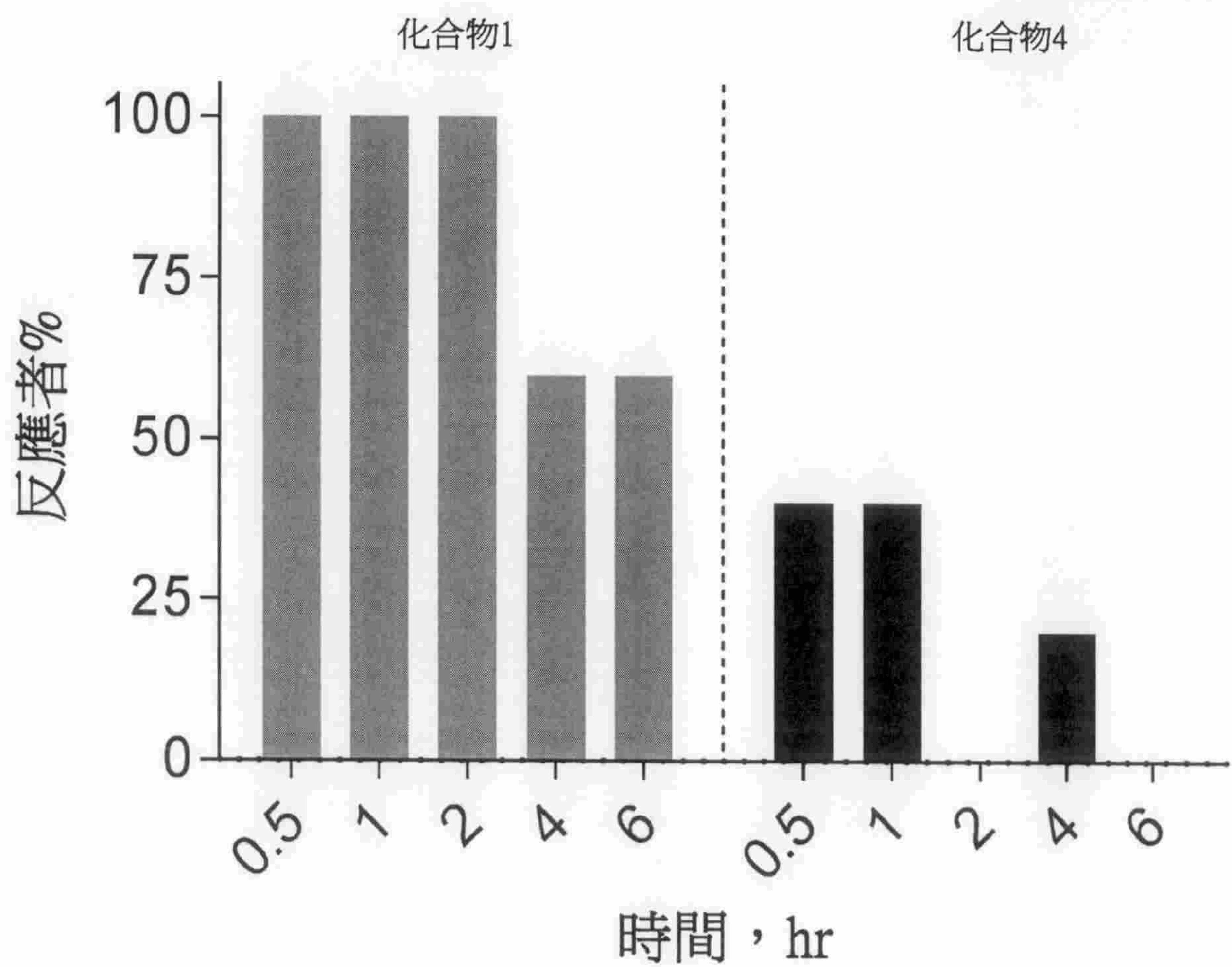
【圖1】



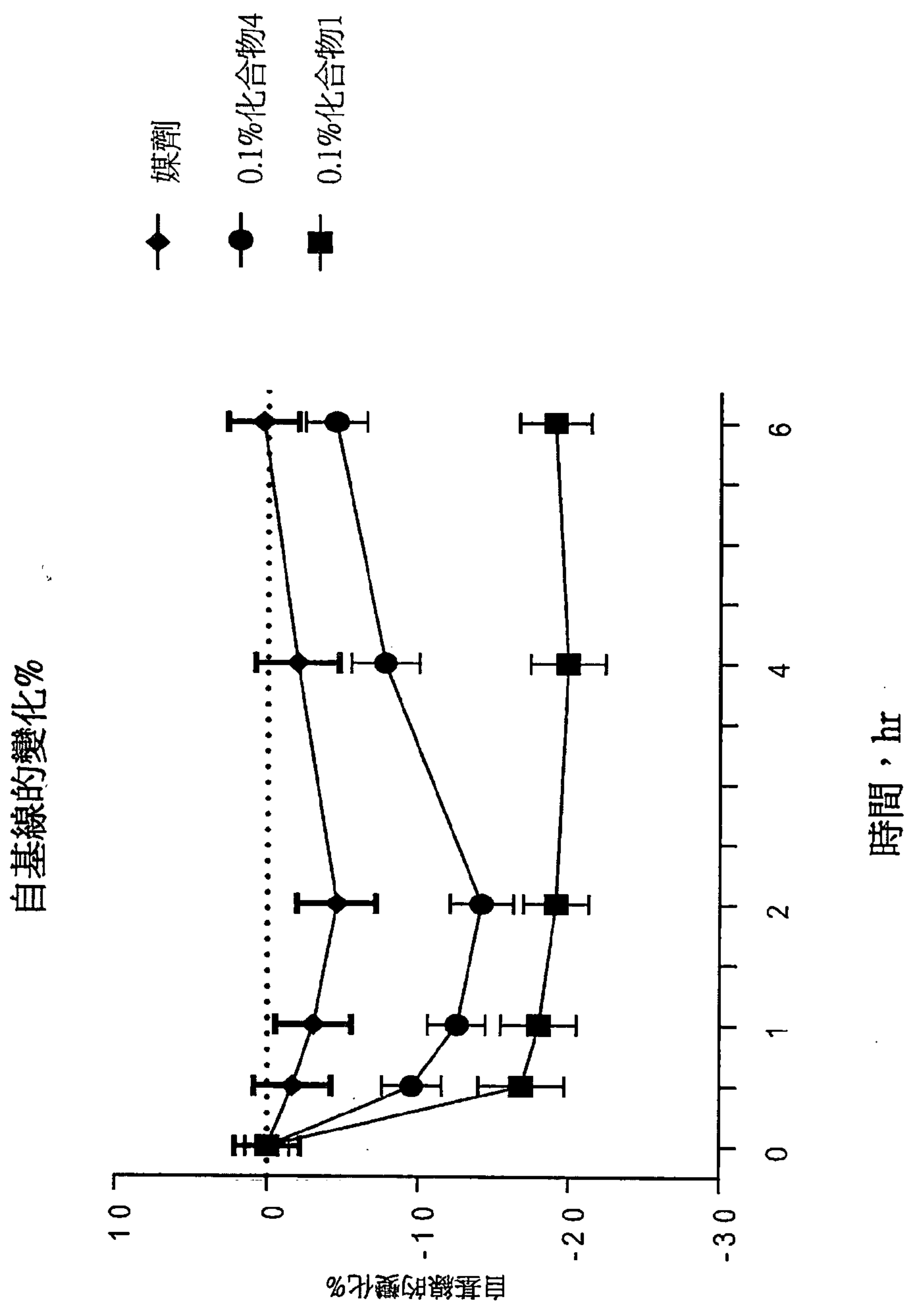
【圖2】



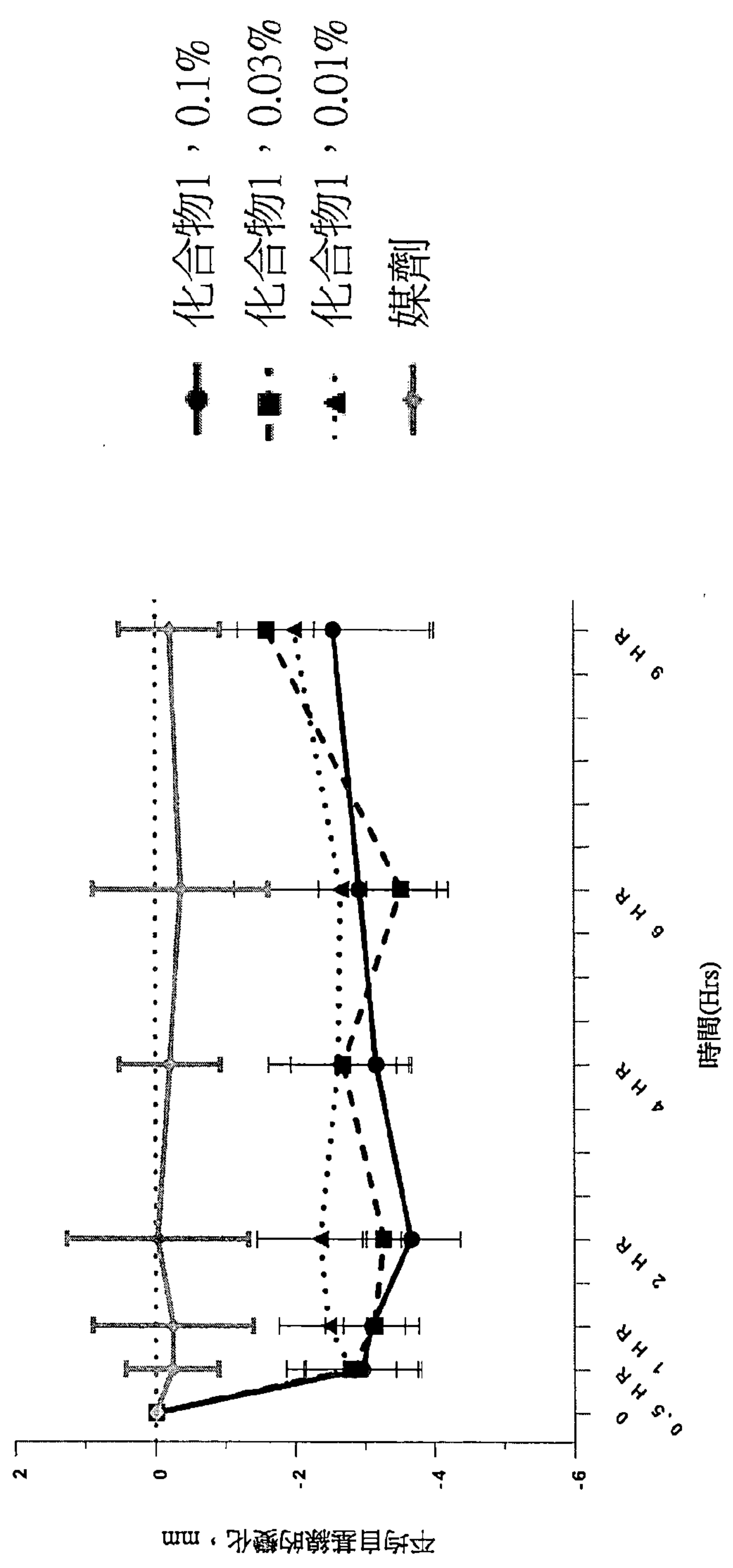
【圖3】



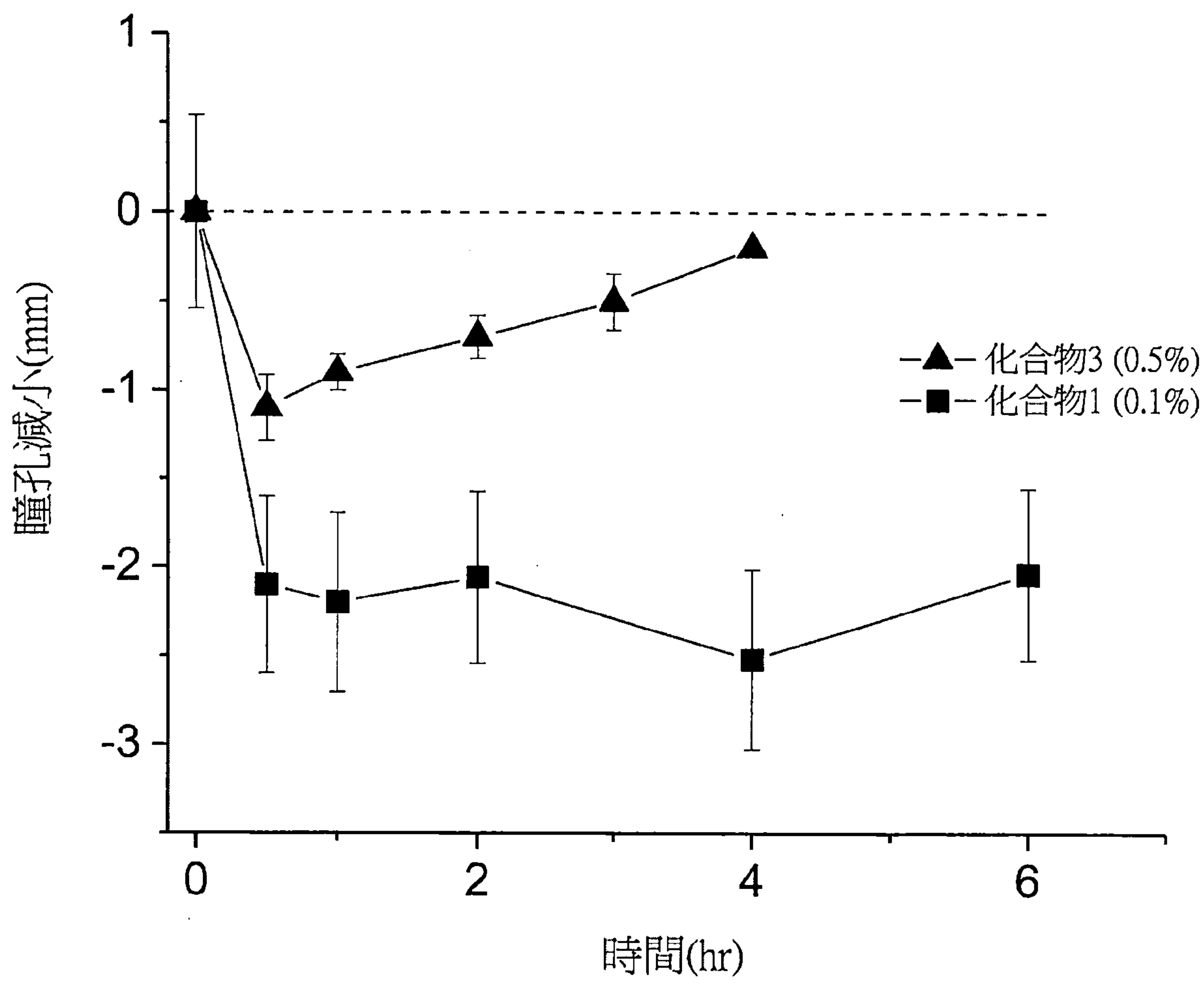
【圖4】



【圖5】



【圖6】



【圖7】