



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 108883307 B

(45) 授权公告日 2021.03.26

(21) 申请号 201780014505.5

(22) 申请日 2017.01.24

(65) 同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 108883307 A

(43) 申请公布日 2018.11.23

(30) 优先权数据
15/006,085 2016.01.25 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日
2018.08.29

(86) PCT国际申请的申请数据
PCT/US2017/014677 2017.01.24

(87) PCT国际申请的公布数据
W02017/132115 EN 2017.08.03

(73) 专利权人 杰尼视界公司
地址 美国加利福尼亚州

(72) 发明人 大卫, 弗雷德里克·伍德沃德
王唯真

(74) 专利代理机构 北京英赛嘉华知识产权代理
有限责任公司 11204

代理人 王达佐 洪欣

(51) Int.Cl.
A61K 31/4168 (2006.01)
A61P 27/02 (2006.01)

(56) 对比文件
CN 1216762 A, 1999.05.19
CN 1474813 A, 2004.02.11
US 2006004075 A1, 2006.01.05
US 7141584 B2, 2006.11.28
Keith R. Bley et al. R01138452 and
R03244794: characterization of
structurally distinct, potent and
selective IP (prostacyclin) receptor
antagonists.《British Journal of
Pharmacology》.2005, 第147卷 (第3期), 第335-
345页.

审查员 郑梅

权利要求书1页 说明书32页 附图2页

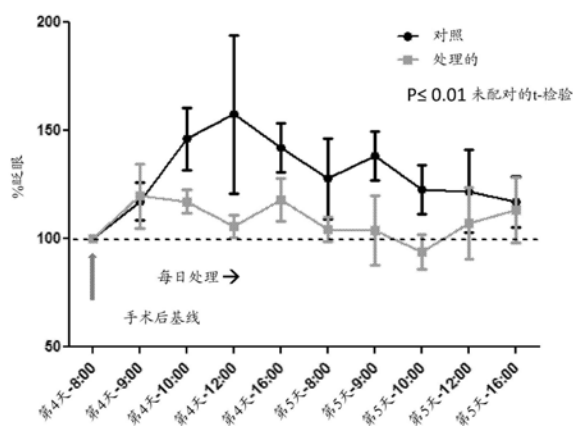
(54) 发明名称

用于治疗眼表面伤害感受的前列环素拮抗
剂的用途

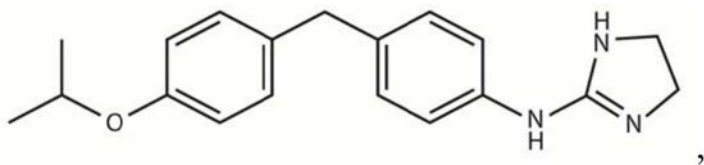
(57) 摘要

本发明通常涉及用于治疗伤害性事件或缓解与那些事件相关的症状的组合物和方法。所述方法包括施用IP拮抗剂至所述患者的至少一只眼睛。伤害性事件可与眼表面相关, 并且可由干眼症、眼表面损伤、溃疡、感染、过敏、污染或眼部手术导致。

手术诱导的食蟹猴眼睛的眼睛疼痛/不适(n=4)



1. 以下化合物或其药学上可接受的盐在制备用于治疗患者的角膜伤害感受的药物中的用途：



其中所述药物被配制成局部眼用制剂。

2. 如权利要求1所述的用途，其中所述药物的化合物或其药学上可接受的盐的浓度为0.01w/v%至10w/v%。

3. 如权利要求1-2中任一项所述的用途，其中所述药物被配制成局部眼用制剂，用于每天一次向所述患者的一个或两个眼睛施用。

4. 如权利要求1-2中任一项所述的用途，其中所述药物被配制成选自以下的制剂：溶液、乳液、分散体、混悬液、软膏剂和凝胶。

5. 如权利要求1-2中任一项所述的用途，其中所述药物导致角膜伤害感受显著降低。

6. 如权利要求1-2中任一项所述的用途，其中所述角膜伤害感受与眼表面相关。

7. 如权利要求1-2中任一项所述的用途，其中所述角膜伤害感受是由选自以下中的一种产生：环境或疾病诱导的干眼症、眼表面损伤、溃疡、环境污染和眼部手术。

8. 如权利要求1-2中任一项所述的用途，其中所述化合物或其药学上可接受的盐与血小板活化因子 (PAF) 受体相互作用。

9. 如权利要求1-2中任一项所述的用途，其中所述角膜伤害感受是选自以下中的一种：眼部不适和眼部疼痛。

用于治疗眼表面伤害感受的前列环素拮抗剂的用途

[0001] 通过引用将任何优先权申请并入

[0002] 在与本申请一起提交的申请数据表中所确定的外国或国内优先权要求的任何和所有申请在此通过引用在37CFR 1.57下并入本文。

背景技术

发明领域

[0003] 本发明通常涉及组合物和方法用于治疗发生在眼表面上的伤害性事件的用途。

[0004] 相关技术的描述

[0005] 可能在眼表面局部发生的伤害性事件对于眼睛来说是非常独特的,并且在大多数情况下,最好被描述为眼表面刺激和不适。眼睛独有的症状包括异物感、光敏性、畏光和实际的眼干的感觉。异物感基本上与“眼睛中有东西”感觉相同,这种感觉可能以不同程度发生,从不适但可以忍受至在极端情况下的不可忍受。这些异物感和其它轻微的伤害性事件也促使更快的眨眼(瞬眼)速率和可能的流泪。这可能伴有轻微的刺痛或灼烧感。畏光和光敏性是眼睛独有的,并且这种对光的超敏反应导致眯眼和闭眼,以缓解这种不愉快感。

[0006] 对由于眼病诱导的眼部疼痛和不适的治疗是一种未满足的医疗需求。为缓解术后疼痛,目前的护理标准是:(1)外用类固醇,但长期使用将与严重的副作用相关;(2)NSAID,它们仅对手术疼痛有一定作用,并且仅可用作预处理,在逆转持续状况方面效果较差。这是因为NSAID仅阻断了所有前列腺素类的新合成,使预先存在的眼部前列腺素类在持续的医疗条件下仍与其受体相互作用而引起疼痛和刺激。另一方面,IP拮抗剂可以通过阻断IP受体、从而绕过减弱前列腺素合成的需要来治疗眼部疼痛。

[0007] 人造眼表面润湿剂和润滑剂为眼部不适提供一些缓解。受折磨的人最终可能会到医生诊所接受治疗。没有经证实的治疗性干预可用于减弱眼表面的伤害性刺激和神经传递以及由此产生的不适感。

[0008] 所提供的缓解本文所述的眼部不适的治疗形式是一种前列环素(IP)受体拮抗剂。在其中由轻度角膜磨损产生的眼表面不适反映为增加的瞬眼速率的模型中,用前列腺素类IP受体拮抗剂进行后处理基本上显著缓解眼表面不适并降低瞬眼速率。还认为前列腺素类IP受体拮抗剂可与眼表面润滑剂组合以进一步缓解眼表面不适。

[0009] 伤害感受器位于神经末梢,并且是向CNS(脊髓和大脑)传递各种化学刺激、热刺激和机械刺激的第一元件。伤害感受器的作用差异很大,其功能范围从感测血压和CO₂变化到调节疼痛。与损伤、炎症、感染和癌症相关的钝痛或剧烈疼痛被分为两种类型。这些是由内脏组织引起的躯体疼痛和内脏器官引起的内脏疼痛。在内脏器官和组织中,参与引发疼痛响应的神经元元件是多模式伤害感受器,它对局部神经递质有响应。然后,通过用于中枢处理并翻译成感知感觉的神经来转发最初的神经传递。而外周伤害感受是另一类。在外周伤害感受中发生完全不同且独特的感觉,其局限于暴露于环境的那些表面;眼表面和皮肤以及孔(鼻和肛门)。这些独特的感觉包括瘙痒以及冷感和热感。

[0010] 在外周伤害感受的结构域中,存在进一步的分歧(divergence)和分化。角膜中的伤害性刺激-响应库具有独特的属性。神经元响应性元件、角膜伤害感受的药理学以及角膜损伤或有害刺激后感知感觉的质量和等级是独特的。与角膜/眼表面相关的伤害性事件是那些引起感觉的事件,所述感觉可能令人不适、刺激,但仅在更极端的情况下才会疼痛。此类响应基本上遵循不适/刺激和容忍痛苦和不可忍受的分级。刺激角膜伤害感受器(机械受体、化学受体、热受体)引起在其它组织中不会发生的感觉。

[0011] 下面提供了与角膜伤害感受相关的独特事件谱的简要概要。

[0012] 1. 由于角膜伤害感受而经历的独特感觉:光敏性、畏光、干涩、异物感和流泪。

[0013] 2. 角膜感觉神经末梢促进的角膜中的独特感觉:

[0014] (a) 化学受体;介导由环境污染物引起的不适和刺激的角膜受体(Belmonte等人,1999;Lang等人,2008;Callejo等人,2015);

[0015] (b) 机械受体;介导刺痛感的角膜受体(Belmonte等人,2015);

[0016] (c) 热受体(冷):介导干涩感的角膜受体(Parra等人,2014)、冷却感、刺激感(Belmonte等人,1999);

[0017] (d) 多模式伤害感受器;介导来自所有刺激/有害刺激的感觉响应并介导痛觉过敏和疼痛(灼烧、刺痛)(Belmonte等人,2015)。

[0018] 3. 角膜表面伤害感受的受体药理学:Piezo 2受体介导对机械力的响应;TRPV1/TPRPA1受体介导对热和化学刺激的响应;TRPM8受体介导对寒冷的响应;ASIC受体介导对酸的响应(Callejo等人,2015;Belmonte等人,2015)。非甾体抗炎剂通过抑制伤害感受器来发挥角膜镇痛作用(Chen等人,1997;Acosta等人,2007)。

[0019] 角膜伤害感受在各个水平都是独特的。由于这个原因,在各个专利中所引用的一连串躯体和内脏疼痛病况中,没有提到角膜伤害感受,并且实际上忽略了外周伤害感受(美国专利第6,184,242号;US 6,596,876;US 6,693,200;和US 7,141,584,它们在此通过引用并入本文)。这很可能是因为除了多模式伤害感受器之外,机械和化学伤害感受器可能参与外周伤害感受。鼻和肛门伤害感受被忽略,并且皮肤伤害感受仅作为银屑病被包含在内,其中银屑病疼痛表现为类风湿性关节炎(Chang等人,2011)。该清单不包括眼部疼痛、不适或源自角膜/眼表面的其它伤害性病况。尽管在所述专利引文中引用了结膜炎(一种结膜组织的众所周知的常见病况),但这些都省被省略。结膜炎包括在专门使用前列腺素类IP拮抗剂治疗炎性疼痛的段落中(US 7,141,584)。因此,它在此被定义为躯体疼痛。

[0020] 结膜是解剖学上位置最接近角膜定位的组织中的一种。虽然角膜是透明的并且没有血液供应,但结膜是血管化的组织,其可以响应于过敏刺激和其它炎性刺激而发炎和肿胀。虽然过敏性和传染性结膜炎的起源是结膜组织,但在结膜炎中,整个眼前段中可能存在感觉症状,类似于可能与内脏疼痛一起发生的牵涉痛。因此,根据这一标准,结膜炎也可以被可论证地认为不仅类似于躯体疼痛,而且也类似于内脏疼痛。

[0021] 眼表面和眼前段疾病的症状表现在许多方面是复杂且独特的。这与根据组织功能适应和不同的感觉感受元件一致。过敏病和传染病通常来自结膜。瘙痒和酸痛是过敏性和传染性结膜炎的突出症状,并且这些神经感觉现象可能由结膜产生。然而,关于结膜神经传递的研究数量非常少。定义感觉感受野和分离从结膜发出的神经纤维的技术难度是无法克服的。简言之,人类可以描述他们感知到的感觉,但无法测量神经传导,并且在实验室动物

中反过来也是如此。从这些有限的研究中可以看出,角膜和结膜中的伤害感受器群可能介导完全不同的感觉模式。在一项关于冷感的研究中,结膜仅感觉到清凉感,而相应的角膜感觉包括刺激(Acosta等人,2001)。这清楚地描述了角膜和结膜中的伤害感受器功能。

[0022] 然而,某些感觉是角膜和结膜疾病常见的。这些是异物感和光敏性/畏光。两者都是眼睛独有的症状。异物感无处不在,并且可能被描述为沙砾、沙质或“眼中有东西”的感觉。异物感是不适的并且引起揉、擦拭、闭合和/或冲洗眼睛的欲望。非自愿响应是增加眨眼(瞬眼)速率。如果严重,异物感可能无法忍受。

[0023] 眼表面神经感觉表现可以分为如下层次。

[0024] 1. 眼表面不适/刺激。这种情况非常普遍,并影响了非常大比例的人口。眼表面不适似乎主要来自角膜。角膜上皮层受到密集的神支配,并且很容易被对角膜表面和覆盖泪膜的物理和化学损伤所活化。此类角膜刺激可能由泪膜干燥或泪液分泌不足、基于免疫的干眼病以及环境污染物和污垢物引起。这些对角膜上皮表面造成损伤并刺激伤害感受器群,导致干涩感、异物感、刺激和由此引起的全身不适。这种程度的伤害感受可被描述为可以容忍的。持续的干燥或环境损伤可能通过损伤角膜上皮而使情况恶化。经历眼表面不适的人通常会通过使用人造润滑剂来得到一些缓解。需要一种能够改善神经感觉活动和相关不适的止痛药,以实现更持久的疗法。

[0025] 2 眼部疼痛。这最好被认为类似于与炎性疾病(诸如类风湿性关节炎、退行性疾病诸如骨关节炎和癌症)相关的疼痛。相似或更高水平的眼部疼痛可能是由碱灼伤或酸灼伤、穿透性或总角膜损伤、严重的微生物感染或眼前段疾病诸如葡萄膜炎或严重高眼压症引起的。受折磨的个体通常会在24小时内出现在医生诊所或急诊室中。无法忍受的描述将适用于眼部疼痛。

[0026] 3 瘙痒。这仅限于结膜,并且是一种独立的感觉。在除了短暂发作之外的所有情况中,个体均会寻求医学治疗。

[0027] 除了治疗手术后炎症和疼痛之外,整个角膜神经感觉障碍谱都代表了一种未满足的医学需求,对于此,没有商业上可获得的药物。

[0028] 已经提出许多神经递质作为角膜伤害感受的介体。TRPV1受体被广泛认为是转导角膜伤害性事件。有数种证据将支持这一点。TRPV1受体在角膜中很丰富(Murata等人,2006),尽管并非所有都与多模式伤害感受器有关(Chen等人,1997)。TRPV1受体兴奋剂辣椒素活化角膜神经感觉单元(Chen等人,1997)并在实验室啮齿动物中产生表示伤害感受的行为响应(眼睛擦拭)(Gonzalez等人;Bates等人,2010)。在人类中,辣椒素诱导剧烈的疼痛感(Dupuy等人,1988)。还据报道,钙拮抗剂减少辣椒素诱导的眼部疼痛(Gonzalez等人,1993)。无论这些证据如何,TRPV1拮抗剂诸如辣椒平(capsazepine)以及广泛可用的Ca²⁺通道阻滞剂诸如地尔硫卓(diltiazem)在临床上不用于治疗眼表面疼痛和不适。树脂毒素导致的TRPV1失活(Bates等人,2010)尚未获得治疗角膜神经感觉病况的临床认可。其它推定的伤害感受器介体(诸如生物胺和神经肽)已经参与角膜疼痛,但到目前为止这还没有转化为临床用途。

[0029] 局部麻醉剂用于缓解角膜疼痛,但是保守地用于快速但暂时缓解。原因是局部麻醉剂防止眼睛外部的任何实际损伤感或异物感,并抑制角膜反射和眨眼。角膜表面上未检测到的固体物质会导致或加剧角膜磨损并增强角膜伤害性活动。这可能是灾难性的。

[0030] 在治疗眼表面伤害感受方面发现有限效用的唯一其它治疗模式是环氧合酶抑制剂(COXIB)。环氧合酶抑制剂(COXIB)是阿司匹林样药物,并且广泛用于治疗炎症、疼痛和高烧。他们的治疗行为是由于抑制前列腺素类生物合成导致的。COXIB广泛用于治疗镇痛和高烧,并且几乎总是通过口腔施用。COXIB在眼睛中的治疗用途谱受到很大限制并且施用途径不是经口的。

[0031] 在眼睛中,COXIB用作具有麻醉性质的手术抗炎剂并且用作治疗葡萄膜炎的类固醇疗法的辅助剂。COXIB使用的眼科实践与一般治疗剂遵循的实践有所不同。尽管事实是这样的:经口施用的COXIB用于治疗疼痛的效用是无可争辩的。在眼科学中,COXIB几乎总是局部施加至眼表面,并且不通过口腔给药以治疗术后炎症和疼痛。尽管事实是这样的:COXIB可以“非处方地”获得并且非常实惠。COXIB诱导的眼部镇痛的机制基础似乎与典型的全身疗法相关的机制基础有显著差异。这为眼科学中的局部施用偏好提供了现成的解释。

[0032] 用于眼科目的的COXIB的临床效果,因其有限的功效和缓慢的起效而受到质疑(Coppens等人,2002)。从环氧合酶抑制的角度来看,前列腺素(PG)是角膜的内源性成分(Urquhart等人,2015)。此外,角膜无法代谢性地使PG失活(Cheng-Bennett等人,1990),并且由于角膜是无血管组织,因此从角膜组织中去除PG的能力非常小。这将导致在角膜中非常长的PG停留时间。由于COXIB的作用取决于预防PG生物合成,因此COXIB的功效不一定是明显的,直至新合成的PG替代内源性PG。因此,在手术创伤的数天内,COXIB在眼睛中的治疗性预处理和亚慢性干预中的作用更明显。关于COXIB对角膜伤害感受的作用的机制研究将支持直观的论点,即必须存在可替代的镇痛机制。在角膜中,据报道COXIB展现出可替代的镇痛作用机制,其独立于环氧合酶抑制和PG生物合成。COXIB酮咯酸、双氯芬酸(diclofenac)、氟比洛芬(flubiprofen)和奈帕芬胺(nepafenac)(Chen等人,1997;Acosta等人,2007)都直接减弱了角膜多模式伤害感受器纤维的响应性。此外,双氯芬酸和氟比洛芬直接抑制ASIC诱导的神经感觉传递(Voillely等人,2001)。这是非常重要的,因为ASIC伤害感受器参与疼痛(Wemmie等人,2013)和眼表面不适(Callejo等人,2015)。抑制眼表面伤害感受可以表示在远远超过足以抑制环氧合酶酶的组织浓度后显现的效果。然而,眼科伤害感受研究中使用的剂量反映了临床上使用的那些剂量,并因此可代表生活中的临床情况。通过COXIB直接抑制TRP和ASIC伤害感受器似乎是比抑制前列腺素类生物合成更合理的机制解释。

[0033] 考虑到预形成和驻留PG作为对通过使用COXIB药物抑制环氧合酶抑制来成功治疗角膜伤害感受的阻碍,这种治疗作用机制值得认真考虑。可能参与角膜损伤的PG受体的身份尚未得到系统阐明。COXIB的优点在于它们抑制PG生物合成,并从而在角膜中产生PG作用的全局抑制。然而,由于PG预形成存在于角膜中并且COXIB作用依赖于阻断从头PG生物合成,PG受体刺激的预防可能代表更好的治疗策略。以不同的方式重申,前列腺素类受体拮抗剂可通过直接阻断它们与其靶受体的相互作用来阻断角膜中预形成的前列腺素的活性。下面讨论了前列腺素类受体的药理学。

[0034] 前列腺素类是经氧合的脂肪酸,具有强效且多样的生物活性。它们通过环氧合酶从花生四烯酸进行生物合成,然后通过特定的前列腺素合酶将中间体内过氧化物转化为一系列不同的前列腺素类。主要的具有生物活性的前列腺素类是前列腺素D₂、E₂和F_{2α}、前列环素(PGI₂)和凝血噁烷A₂。这些前列腺素类通过与一系列受体蛋白相互作用而发挥其生物作

用,所述受体蛋白如下优先与主要的前列腺素类中的一种相互作用。因此,前列腺素D₂优先与DP₁和DP₂受体相互作用,前列腺素E₂与EP₁₋₄受体相互作用,前列腺素F_{2α}与FP受体相互作用,前列环素与IP受体相互作用以及凝血噁烷A₂与TP受体相互作用(Woodward等人,2011)。

[0035] 所有主要的前列腺素类都参与疼痛和炎症(Kawakarni等人,2001;Ueno等人,2001;Kunori等人,2009;Woodward等人,2011;Gatta等人,2012;Kanda等人,2013)。这可以解释为什么环氧合酶1和2的抑制剂被广泛用作镇痛剂而受体选择性拮抗剂不能用作镇痛剂。虽然数年内已经开发了针对单独的前列腺素类受体中的每一种的强效且具有选择性的拮抗剂,但是没有一种作为临床上有用的镇痛剂受到青睐。实际上,前列腺素类EP₁受体最初被认为是最可能参与疼痛的伤害感受器(Woodward等人,2011),并且临床上开发和研究了选择性EP₁拮抗剂药物。这些尚未发现用作镇痛剂的临床用途。

[0036] 考虑前列环素及其靶受体(IP),作为痛苦中的介体的受体可以被视为反直觉,因为它的生物半衰期格外短(Cho和Allen,1978)。IP拮抗剂已经在四种“疼痛”类别(即躯体疼痛、内脏疼痛、外周疼痛和神经疼痛)中进行了研究。实验证据表明在躯体炎性疼痛、内脏疼痛、神经病变引起的伤害感受和痛觉过敏中起作用。显然明显地不包含外周伤害感受。在炎性疼痛的模型中,基因缺失和IP受体拮抗剂已被报道为有效的镇痛剂(Bley等人,2006;Woodward等人,2011)。在IP受体敲除小鼠中,与对乙酸的扭体响应相关的疼痛显著减少(Murata等人,1997)。这表明在内脏疼痛中的作用(Ohishi等人,1999;Huang等人,2010)。除了急性模型中的镇痛活性之外,IP受体拮抗作用还可减轻痛觉过敏和慢性关节炎模型中的疼痛和炎症(Pulichino等人,2006)。前列环素也参与神经传递的中枢处理(Doi等人,2002;Nakae等人,2005;Schuh等人,2014)。然而,在一项研究中,虽然IP受体激动剂伊洛前列素(iloprost)表明前列环素在激发背根神经节中具有功能性作用,但实际上所有前列腺素类受体均使大鼠背根神经节致敏(Nakae等人,2005)。然而,由IP激动剂在啮齿动物细胞和活体动物研究中产生的这种伤害感受将与IP拮抗剂研究互补。前列环素在疼痛传递中的详细解剖学分析是困难的,因为迄今为止的所有报道都没有区分伤害性响应的中心或局部传递。所有这些研究都是在小鼠或大鼠中进行的,数位作者在他们的文章标题中都承认了这一点。重要的是,在人类风湿性关节炎受试者的临床研究中,发现IP受体激动剂伊洛前列素改善了炎症标志物并减轻关节疼痛肿胀、压痛和疼痛(Gao等人,2002)。这构成了在大鼠和小鼠研究中获得的结果的绝对矛盾,并且可以说使得啮齿动物疼痛模型不可靠。与灵长类动物相比,小鼠和大鼠的有限预测价值是关于临床转化的文献记载(Vierboom等人,2008)。由于上述原因和下面描述的眼表面的独特伤害性质,选择非人灵长类动物作为转化可靠性的可选择的物种。此外,可在猴中复制已知的临床情况,即轻度角膜磨损。

[0037] 前列腺素类IP受体参与介导和加工炎性疼痛响应,其起源于啮齿动物的炎症模型。这些模型导致炎性疼痛,展现出某些特征,类似于类风湿性关节炎和其它炎性疾病中常见的那些特征。例如,受影响区域或肢体的压力会加剧和/或产生疼痛。通过站立在受影响的承重肢上施加压力是痛苦的并且已经发明了用于自动监测由小动物足垫施加到触敏板上的压力的装置;更小的压力由肿胀和/或疼痛的肢体施加。受影响的肢体的运动加剧或产生局部疼痛,这可通常是严重到对于患有炎性和神经性疼痛的人来说恐惧运动成为非常令人痛苦的因素的程度。

[0038] 眼表面上的伤害性事件产生了与来自例如类风湿性病况的炎性疼痛中遇到的那

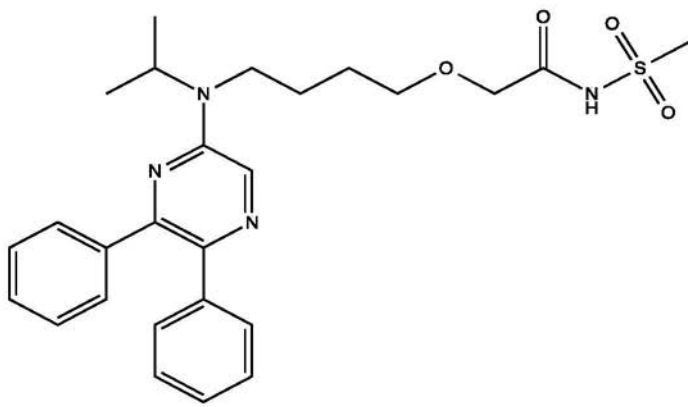
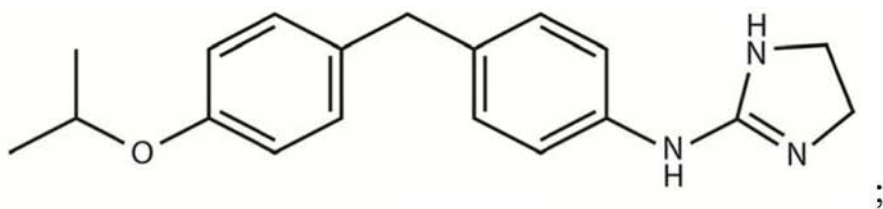
些行为和感觉完全不同的一套行为和感觉。挤压和/或按压眼睛实际上缓解了眼部疼痛。也会导致瞬眼速率增加。还会发生揉眼睛以去除感知到的异物,特别是在动物中,其中异物感不能被解释为“幻影”综合征。角膜是无血管组织,因此组织肿胀和白细胞浸润对于伤害性响应没有贡献,如在实体血管化组织和关节中的情况那样。

[0039] 前列腺素参与白内障手术相关的炎症和与角膜屈光手术相关的疼痛。环氧合酶抑制剂(COXIB)诸如酮咯酸用作手术辅助剂和用于光眶角膜切开术(photoradialkeratotomy, PRK),而选择性前列腺素类受体拮抗剂尚未用于这些治疗性适应症。环氧合酶抑制剂(COXIB)尚未被广泛用于眼表面病症,除了用作术后辅助剂。可能影响眼表面病症中COXIB使用的一个因素是,前列腺素类在角膜中的长期停留;角膜几乎没有能力以酶促失活前列腺素(Cheng-Bennett等人,1990),并且角膜是无血管的。因此,一旦在角膜中生物合成,前列腺素的停留时间非常长。由此可见,环氧合酶抑制剂的效用可能在治疗后给药方案中受到连累,其中前列腺素已经在角膜中以高水平停留:这些药物可以预防前列腺素类生物合成,但不能影响已经形成并存在的活性前列腺素类。相反,受体拮抗剂可以直接与已经停留于角膜中的前列腺素竞争它们的受体,并从而逆转它们的作用。这是一个重要的治疗性考虑因素。患有预先存在的影响眼睛健康的病况的患者通常出现在医生诊所或急诊室。因此,前列腺素类IP受体拮抗剂实际上可以逆转在持续不适/刺激的灵长类动物模型中的伤害感受,这具有相当大的治疗性意义。

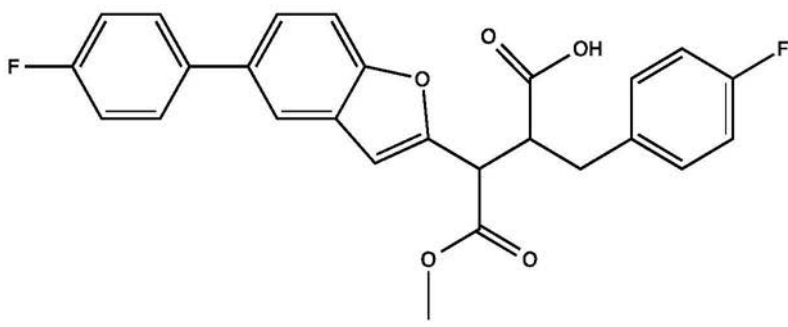
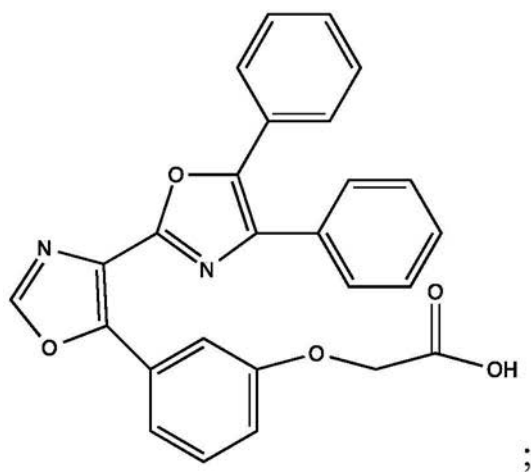
[0040] 发明概述

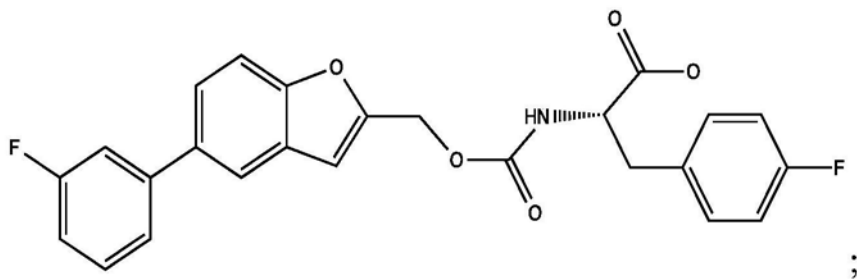
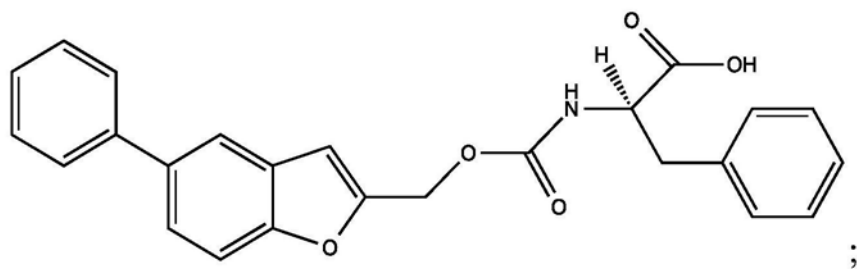
[0041] 一些实施方案提供了治疗或缓解患者体内的眼伤害感受症状的方法,其包括向所述患者的至少一只眼睛施用作为前列腺素类IP拮抗剂的化合物。

[0042] 在一些实施方案中,前列腺素类IP拮抗剂选自:

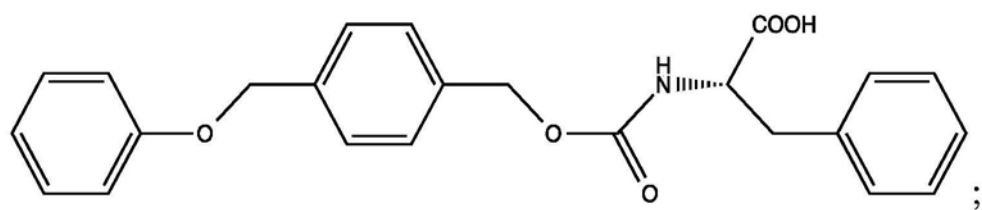
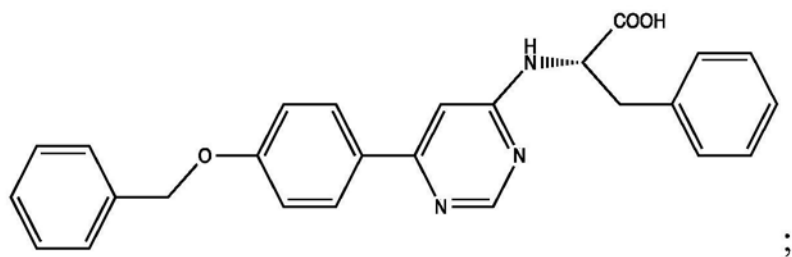
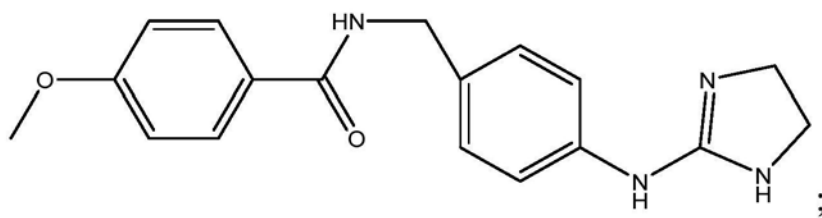


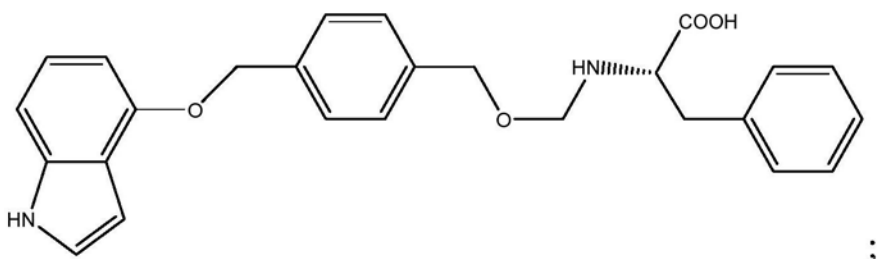
[0043]



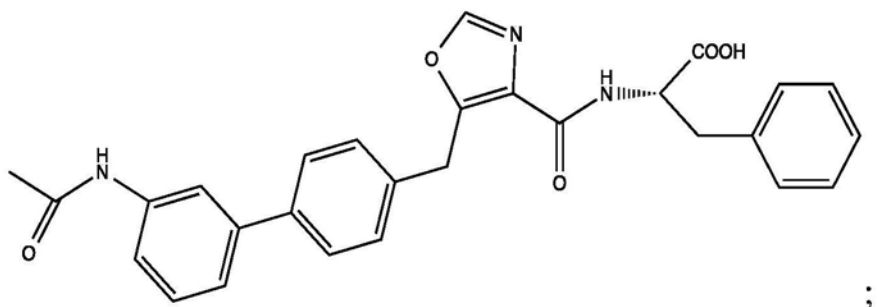


[0044]





[0045]



[0046] 以及以上化合物的药学上可接受的盐。

[0047] 在一些实施方案中,化合物还与血小板活化因子 (PAF) 受体相互作用。

[0048] 附图简述

[0049] 图1显示了从第1天到第5天食蟹猕猴 (Cynomologous monkey) 中角膜磨损诱导的眼睛疼痛/不适的结果,并且数据是眼睛眨眼%,其中恰好在药物治疗之前的瞬眼速率水平被归一化并设定为100%。

[0050] 图2显示了从第4天到第5天的图1,其是显示出药物治疗效果的天数。

[0051] 发明详述

[0052] 术语“约”、“近似”和“大约”在本文中用于修饰数值并表示围绕该值的限定范围。如果“X”是该值,则“约X”或“约等于X”通常表示0.90X至1.10X的值。任何提及的“约X”最低限度地表示至少为X、0.90X、0.91X、0.92X、0.93X、0.94X、0.95X、0.96X、0.97X、0.98X、0.99X、1.01X、1.02X、1.03X、1.04X、1.05X、1.06X、1.07X、1.08X、1.09X和1.10X的值。因此,“约X”旨在公开,如“0.98X”。当“约”应用于数值范围的开头时,它适用于范围的两端。因此,“约6至8.5”相当于“约6至约8.5”。当“约”应用于一组值的第一个值时,它适用于该组中的所有值。因此,“约7、9或11%”相当于“约7%、约9%或约11%”。约也可以是指一个接近引用数字的数字,该数字将导致由管理机构诸如FDA或EMA确定的生物等效治疗作用。

[0053] 术语“活性”、“活性剂”、“活性药物成分”、“API”和“药物”是指组合物的活性成分。API通常是化学物质或化学物质的混合物。此类物质旨在为眼睛疾病的诊断、治愈、缓解、治疗或预防中提供药理学活性或其它直接作用。

[0054] “化学受体”是指对化学刺激有响应的感觉细胞或器官。

[0055] 术语“每日”意指每天,并且可能一天一次或一天多次,诸如BID或TID给药。

[0056] 术语“有效量”、“治疗有效量”或“药学有效量”是指有效治疗眼部疼痛或眼部不适或其它眼科疾病的活性剂的量,包括一系列作用,从改善到基本上缓解/改善症状或治愈疾病或病况的可检测量。结果可以是减少和/或减轻疾病的体征、症状或原因,或生物系统的任何其它期望的改变。例如,用于治疗性用途的“有效量”是包含如本文所述的试剂的组合

物提供眼科疾病的临床上显著降低的量。例如,对于给定的方面(如,发病的长度),治疗有效量将显示至少5%、10%、15%、20%、25%、40%、50%、60%、75%、80%、90%或100%的增加或减少。治疗性功效也可表示为“倍增”或“倍减”。例如,治疗有效量可以具有相对于对照的至少1.2倍、1.5倍、2倍、5倍或更大的作用。可以使用技术诸如剂量递增研究来确定任何个体情况中的适当“有效”量。

[0057] “乳液”意指但不限于,粒度为 10^{-9} 的水包油乳液、油包水乳液、微乳液。

[0058] “制剂”和“组合物”旨在是等同的,并且是指适用于药物用途的物质的组合物(即,产生治疗作用以及拥有可接受的药代动力学和毒理性质)。

[0059] “机械受体”是指对机械刺激诸如触摸或声音作出响应的感觉器官或细胞。

[0060] “多模式伤害感受器”是指对几种不同形式的感官刺激(如热、触摸和化学物质)作出响应的受体。

[0061] “眼部不适”是一种可以忍受的令人讨厌的眼表面感觉。

[0062] “眼部疼痛”是一种位于眼球和眼窝的令人不快的难以忍受的感觉。

[0063] “眼表面”是角膜和巩膜及其相关的球结膜。

[0064] “眼表面损伤”是指由于身体伤害或疾病导致的角膜表面的损伤。

[0065] “眼科可接受的组合物”是可以施用于眼睛的组合物。

[0066] “药学上可接受的”的使用与“生理学上可接受的”等效。在某些实施方案中,药学上可接受的组合物或制剂将包含用于在储存中缓冲和保存的试剂,并且可以包括用于适当的递送的缓冲剂和载体,这取决于施用途径。

[0067] “术后疼痛”是由眼部手术引起的疼痛。

[0068] 术语“受试者”、“患者”、“个体”并非旨在为限制性的并且通常可以互换。也就是说,被描述为“患者”的个体不一定患有给定的疾病,但可能仅仅是寻求医学建议。如本文所用的术语“主体”包括动物界的容易患指定病症的所有成员。在一些方面,受试者是哺乳动物,并且在一些方面,受试者是人。

[0069] “眼部疼痛显著减少”是指根据学生非配对t检验(比较样品群并确定他们的均值之间是否存在显著差异的统计学检验)的统计学显著减少。例如,眼部疼痛/不适的减少可以通过治疗组和未治疗组之间眼睛眨眼百分比的减少来测量。当根据t检验的p值小于或等于0.05时,降低是显著的。

[0070] “热受体”是感觉受体,通常是皮肤中受到热或冷的刺激的神经末梢。

[0071] 如本文所用的“治疗(Treating)”或“治疗(treatment)”包括用于在受试者的病况中获得有益或期望的结果(包括临床结果)的任何方法。有益或期望的临床结果可包括但不限于,减轻或改善一种或多种症状或病况,减轻疾病程度或治疗眼部疼痛或眼部不适,稳定(即不恶化)疾病状态,延迟或减缓疾病进展,改善、减轻疾病复发。治疗可以预防疾病的发生;缓解疾病的症状,完全或部分去除疾病的根本原因,缩短疾病的持续时间,或上述的组合。

[0072] 如本文所用的“治疗(Treating)”或“治疗(treatment)”还可包括预防性治疗。治疗方法包括向受试者施用治疗有效量的活性剂。施用步骤可以由单次施用组成,或者可以包括一系列施用。治疗期的长度取决于多种因素,诸如病况的严重程度、患者的年龄、活性剂的浓度、治疗中使用的组合物活性,或它们的组合。还应理解,用于治疗或预防的试剂的

有效剂量可在特定治疗或预防方案的过程中被增加或减少。通过本领域已知的标准诊断性测定可以得到剂量的变化并且是明显的。在一些情况下,可能需要慢性施用。例如,组合物以足以治疗患者的量和持续时间施用给受试者。

[0073] 如本文所用,“局部”、“局部施加”、“局部施用(topical administration)”和“局部施用(topically administering)”在本文中可互换使用,并且包括对受试者眼睛前部的施用。局部施加或施用可导致递送活性剂至眼。

[0074] “局部制剂”和“局部药物组合物”在本文中可互换使用,并且包括适合于局部施加至眼的制剂。例如,局部制剂可用于赋予其使用者以治疗益处。

[0075] 如本文所用,短语“药学上可接受的盐”是指一种或多种活性化合物的盐,其具有与一种或多种活性化合物相同的药理学活性并且既不是生物方面也不是其它方面不合乎需要的。可以用例如有机酸或无机酸形成盐。适合的酸的非限制性实例包括乙酸、乙酰水杨酸、己二酸、海藻酸、抗坏血酸、天冬氨酸、苯甲酸、苯磺酸、二硫酸、硼酸、丁酸、樟脑酸、樟脑磺酸、碳酸、柠檬酸、环戊烷丙酸、二葡萄糖酸、十二烷基硫酸、乙磺酸、甲酸、富马酸、甘油酸、甘油磷酸、甘氨酸、葡庚酸、葡萄糖酸、谷氨酸、戊二酸、乙醇酸、半硫酸、庚酸、己酸、马尿酸、氢溴酸、盐酸、氢碘酸、羟基乙磺酸、乳酸、马来酸、苹果酸、丙二酸、扁桃酸、甲磺酸、粘酸、萘磺酸、萘甲酸(naphthyllic acid)、烟酸、亚硝酸、草酸、壬酸、磷酸、丙酸、糖精、水杨酸、山梨酸、琥珀酸、硫酸、酒石酸、硫氰酸、巯基乙酸、硫代硫酸、甲苯磺酸、十一碳烯酸、天然和合成来源的氨基酸。

[0076] 碱盐的非限制性实例包括铵盐;碱金属盐,诸如钠盐和钾盐;碱土金属盐,诸如钙盐和镁盐;与有机碱形成的盐,诸如二环己胺盐;甲基-D-葡萄糖胺和含氨基酸(诸如精氨酸、赖氨酸等)的盐。此外,碱性含氮基团可用以下试剂季铵化,诸如低级烷基卤化物,诸如甲基、乙基、丙基和丁基氯化物、溴化物和碘化物;硫酸二烷基酯,诸如硫酸二甲酯、二乙酯、二丁酯和二戊酯;长链卤化物,诸如癸基、月桂基、肉豆蔻基和硬脂酰基氯化物、溴化物和碘化物;哮喘卤化物,诸如苄基和苯乙基溴化物;以及其它物质。

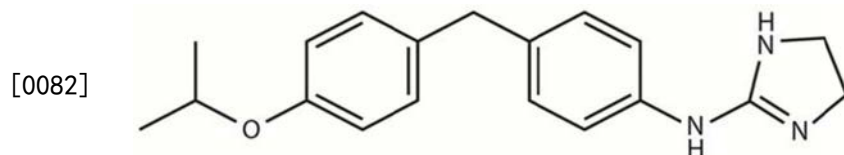
[0077] 组合物可以在眼部不适或眼部疼痛或任何其它眼部疾病或病况发展之前、同时和/或之后施用。组合物可以施用达到所需的结果所必需的一段时间,其可能是数天至数月或连续的。组合物可以一天施用一次或数次(2、3、4或更多次),这取决于所需的效果。在某些实施方案中,组合物可以每1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29和30天进行施用或直到眼部疼痛或不适消失。在另一个实施方案中,组合物可以每1、2、3或4周施用一次或多次。施用可以偶尔进行,诸如每月或每两个月一次或在患者需要时。此外,组合物可以施用1、2、3、6、9或12个月或连续施用。在某些实施方案中,组合物可以持续施用以维持期望的结果。组合物可以每天一次、一天两次、一天三次和一天多达四次施用。

[0078] 本文所述的化合物和组合物可以至少以实现所需治疗作用所必需的最小剂量施用。通常,此类剂量可以50-100 μ l/天或每剂或约0.005mg/天至约1mg/天。在另一个示例性实施方案中,化合物或活性剂可以以约50-1000 μ l/周或0.005-10mg/周存在于组合物或制剂中。然而,在任何给定情况下施用的化合物的实际量将由医生根据相关情况确定,诸如患者的年龄和体重、患者的一般身体状况、眼部疼痛或其它眼睛病况或疾病的严重程度。在一些情况下,根据具体情况评价给药。

[0079] 所公开的组合物的pH可以是约3至约8.0,或约6.5至约7.5。在某些实施方案中,制剂的pH为约7.0至约7.4,或约7.1至约7.3。

[0080] 另外,组合物可以被设计成在给定的时间段内延迟化合物的释放,诸如在眼部植入物中,或者小心地控制在治疗过程中给定时间释放的化合物的量。

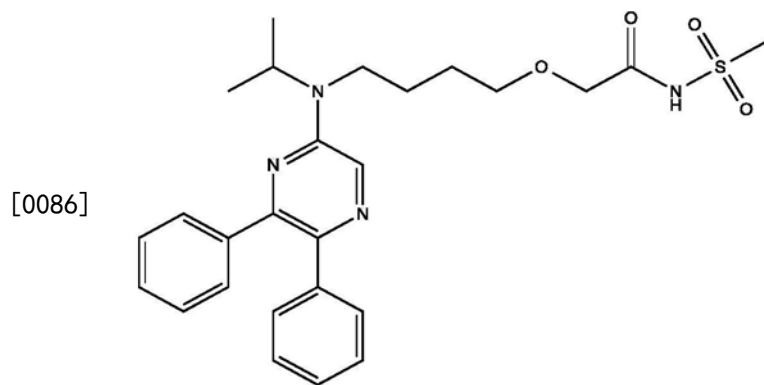
[0081] 本发明描述了化合物和通过使用前列腺素类IP受体拮抗剂治疗眼表面伤害感受的方法。一种此类前列腺素类IP受体拮抗剂是4,5-二氢-N-[4-[[4-(1-甲基乙氧基)苯基]甲基]苯基]-1H-咪唑-2-胺 (RO-1138452, CAY10441) :

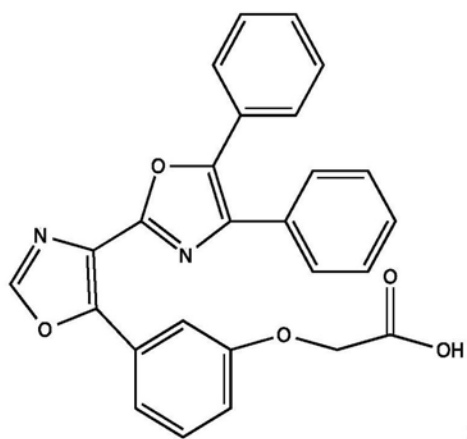


[0083] 以及它在生理上可接受的盐。

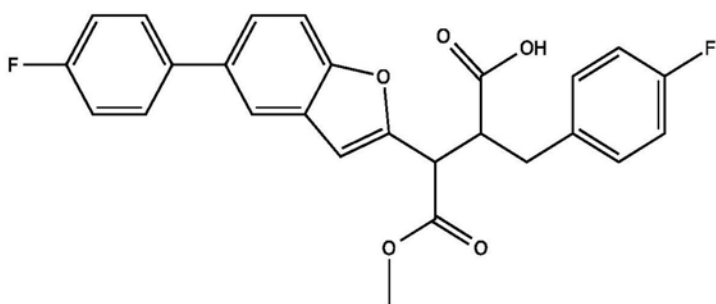
[0084] 这是一种IP拮抗剂,其也识别血小板活化因子 (PAF) 受体 (Woodward等人,2011)。4,5-二氢-N-[4-[[4-(1-甲基乙氧基)苯基]甲基]苯基]-1H-咪唑-2-胺及其同类物描述于专利美国专利第6,184,242号;6,472,536;6,596,876;6,693,200;以及7,141,584,其在此通过引用整体并入本文。

[0085] 本发明的其它IP拮抗剂包括:



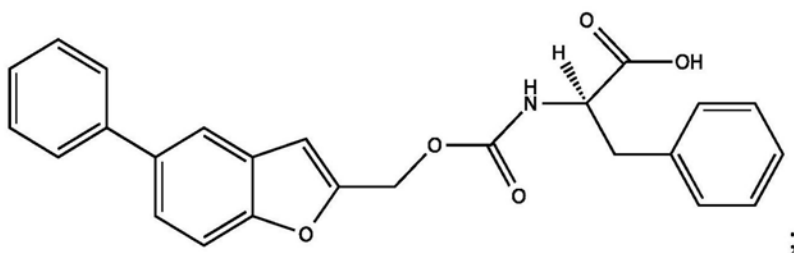


;

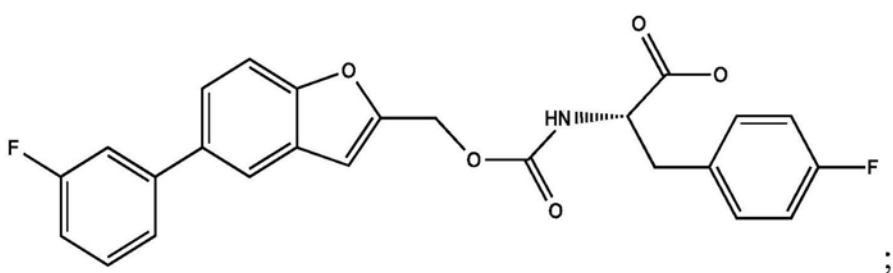


;

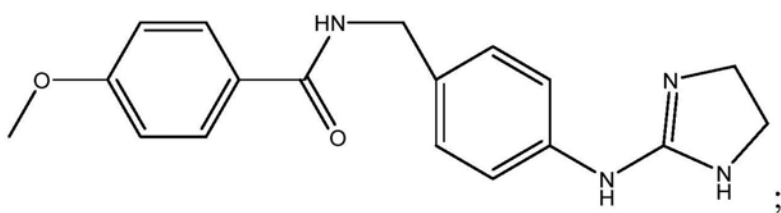
[0087]



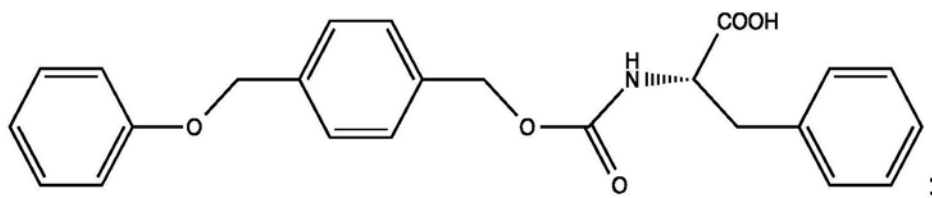
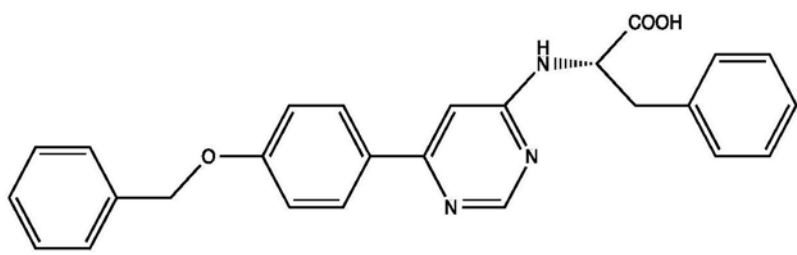
;



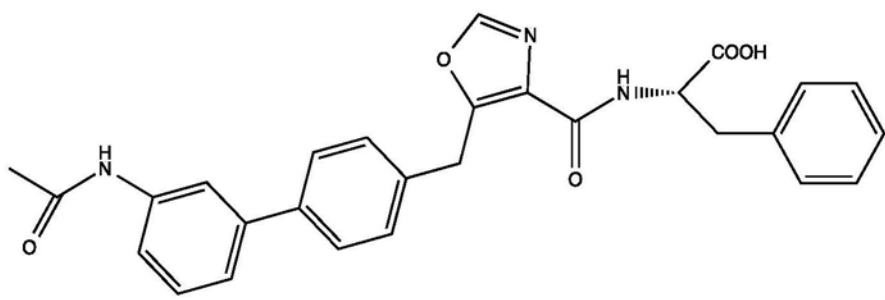
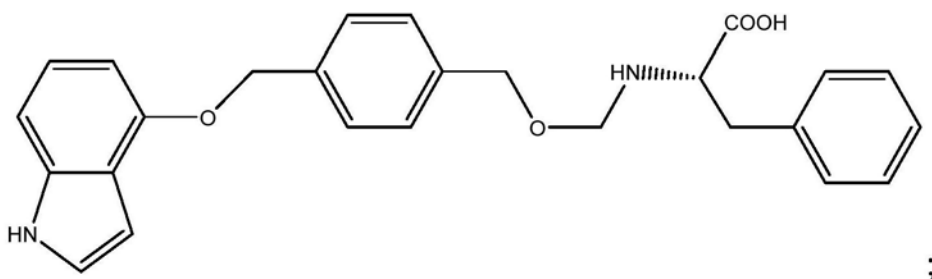
;



;



[0088]

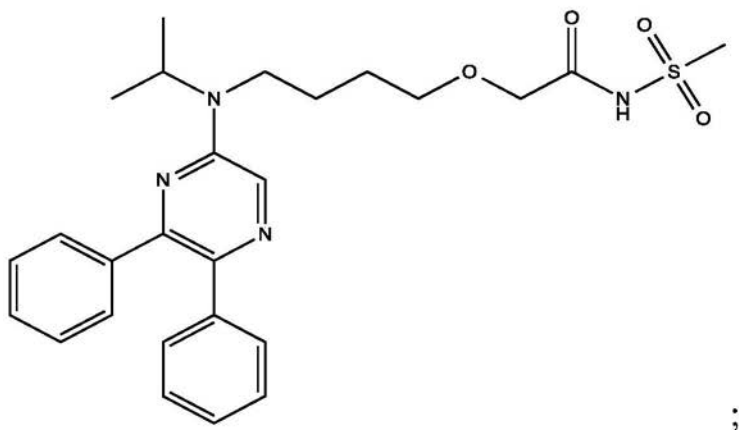
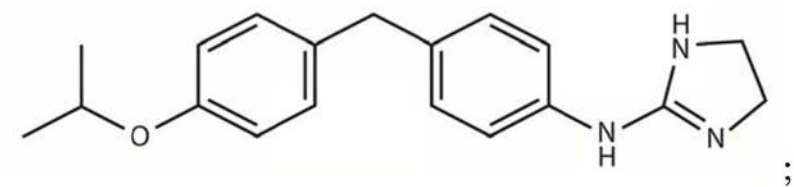


[0089] 以及以上化合物的药学上可接受的盐。

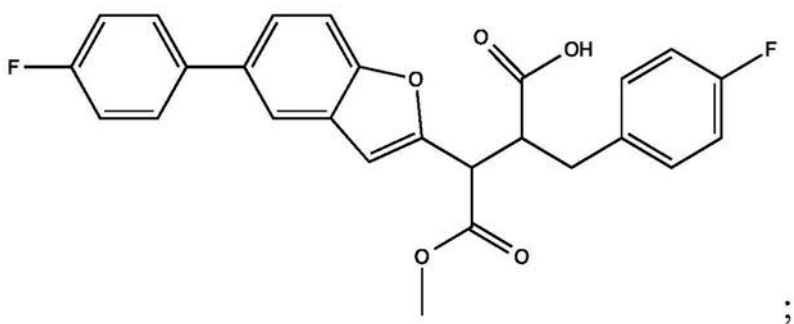
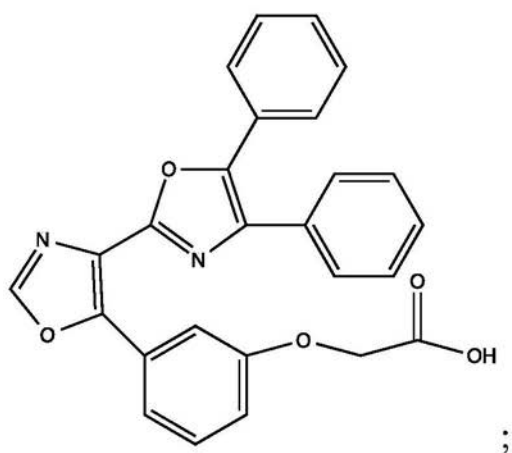
[0090] 本发明涉及由环境或疾病诱导的干眼症、眼表面损伤、溃疡、感染、过敏、环境污染和眼睛手术产生的眼表面不适的症状。例如,这种症状可变地包括干涩感和/或砂砾感、异物感、灼烧和刺痛以及光敏性。此外,IP受体拮抗剂的使用允许逆转预先存在的眼部病症及其相关的眼部症状。

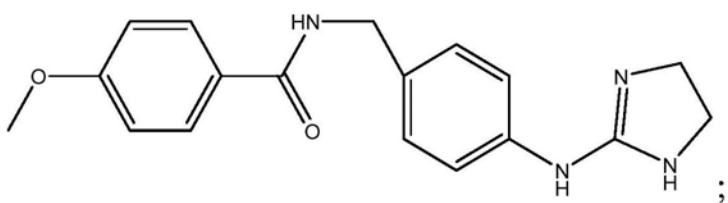
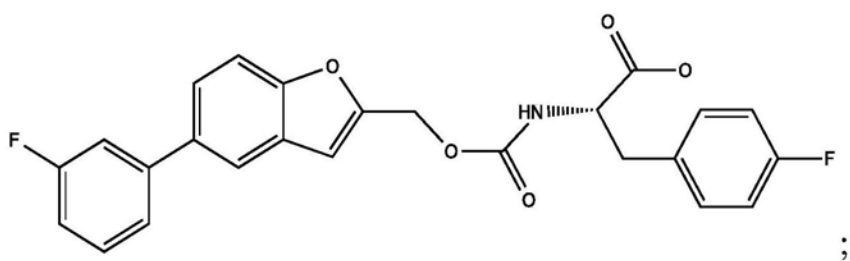
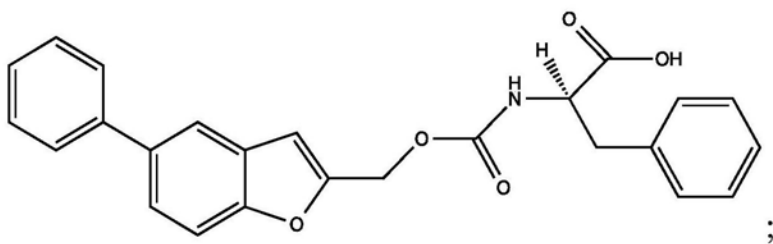
[0091] 本发明的一些实施方案包括:

[0092] 1) 治疗患者的眼部伤害感受的方法,其包括向患者的眼睛施用至少一种以下化合物:



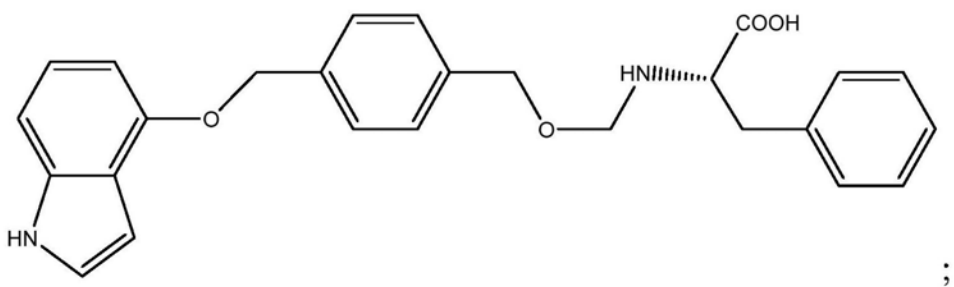
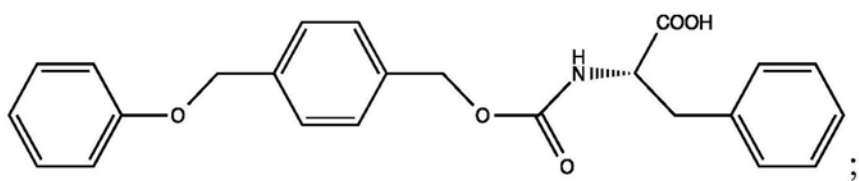
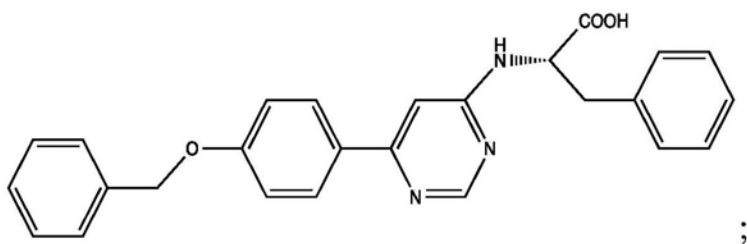
[0093]



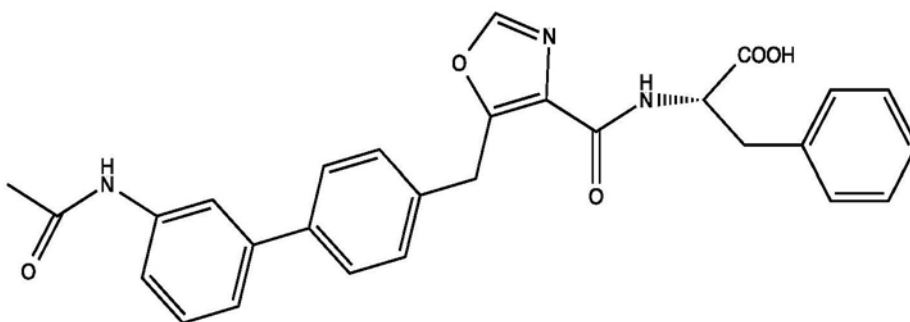


[0094]

以及



[0095]



[0096] 2) 如实施方案1所述的方法,其包括药学上可接受的盐。

[0097] 3) 如实施方案1或2所述的方法,其中所述化合物以眼科可接受的组合物进行施用。

[0098] 4) 如实施方案3所述的方法,其中所述眼科可接受的组合物是选自以下中的一种:溶液、乳液、分散体、混悬液、软膏剂和凝胶。

[0099] 5) 如实施方案3所述的方法,其中所述眼科可接受的组合物是眼用植入物。

[0100] 6) 如实施方案3所述的方法,其中所述眼科可接受的组合物是溶液并且选自表1和表2的制剂和组合物。

[0101] 7) 如实施方案1-6所述的方法,其中所述方法导致眼伤害感受显著减少。

[0102] 8) 如实施方案1-7所述的方法,其中所述眼伤害感受与眼表面相关。

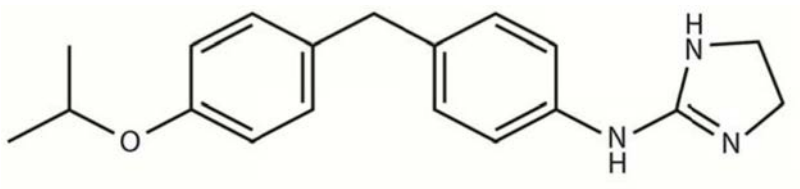
[0103] 9) 如实施方案1-8所述的方法,其中所述化合物与前列腺素类IP受体相互作用。

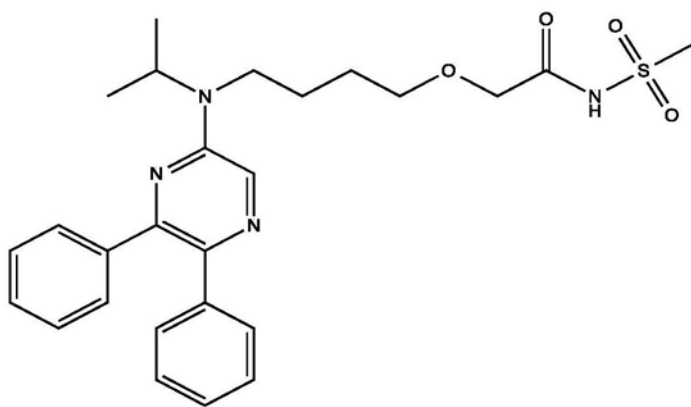
[0104] 10) 如实施方案1-9所述的方法,其中所述眼伤害感受由选自以下中的一种产生:环境或疾病诱导的干眼症、眼表面损伤、溃疡、感染、过敏、环境污染、眼部手术。

[0105] 11) 如实施方案1-10所述的方法,其中所述化合物与PAF受体相互作用。

[0106] 12) 缓解作为眼伤害感受症状中的一种或多种的眼部疼痛和/或眼部不适的方法,其包括向所述患者的眼睛施用选自以下的化合物:

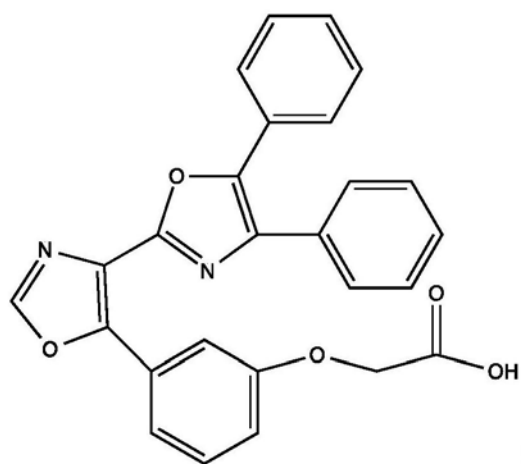
[0107]



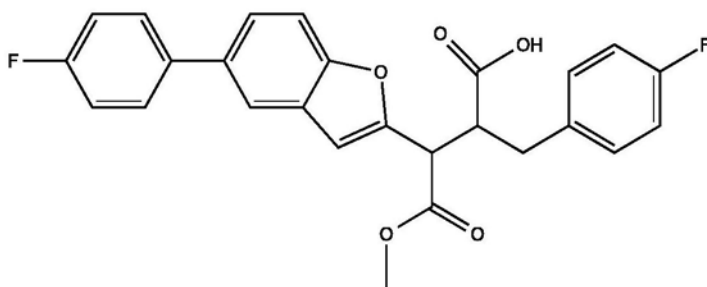


;

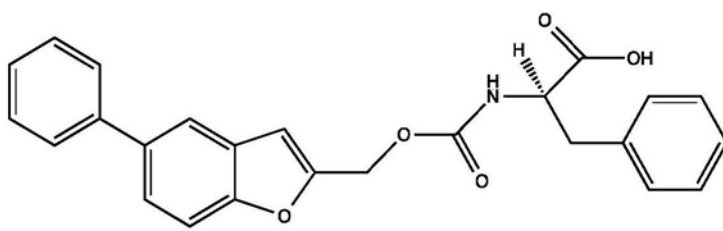
[0108]



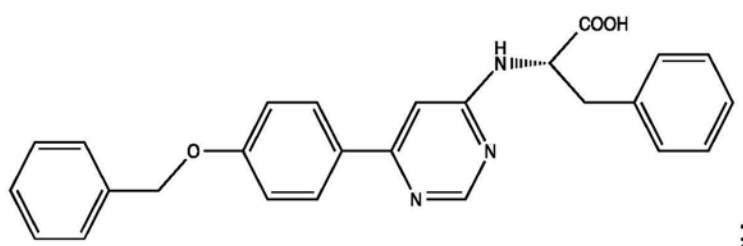
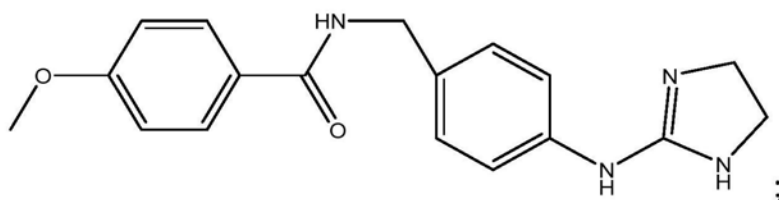
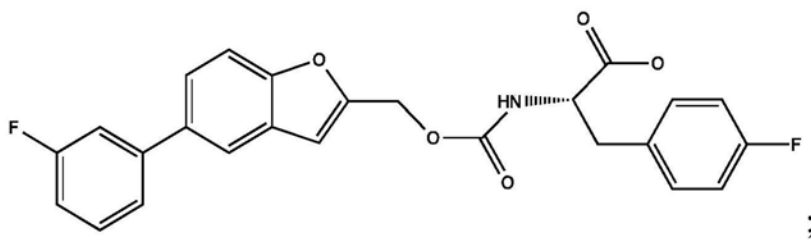
;



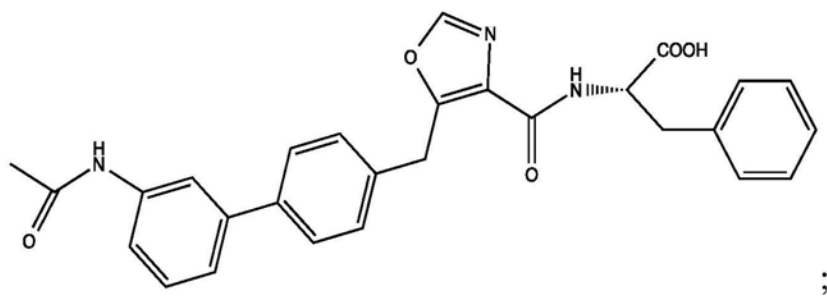
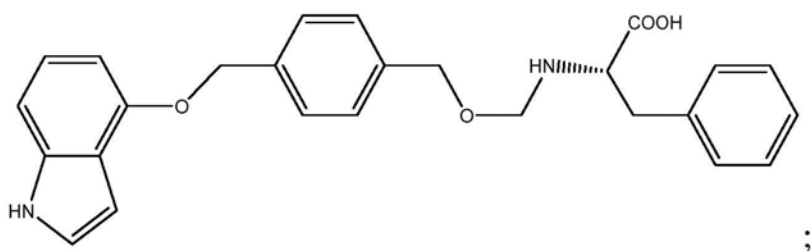
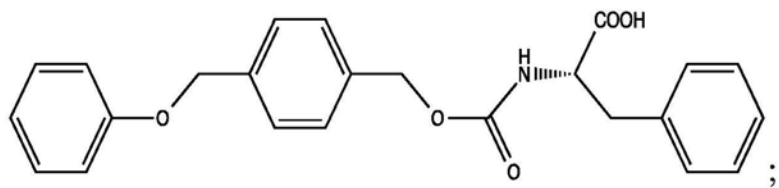
;



;



[0109]



[0110] 以及以上化合物的药学上可接受的盐。

[0111] 13) 如实施方案12所述的方法,其中所述化合物以眼科可接受的组合物进行施用。

[0112] 14) 如实施方案13所述的方法,其中所述眼科可接受的组合物是选自以下中的一种:溶液、乳液、分散体、混悬液、软膏剂和凝胶。

[0113] 15) 如实施方案13所述的方法,其中所述眼科可接受的组合物是眼用植入物。

[0114] 16) 如实施方案13所述的方法,其中所述眼科可接受的组合物是溶液并且选自表1和表2的制剂和组合物。

[0115] 17) 如实施方案12-16所述的方法,其中所述方法导致眼部疼痛和/或眼部不适显著减少。

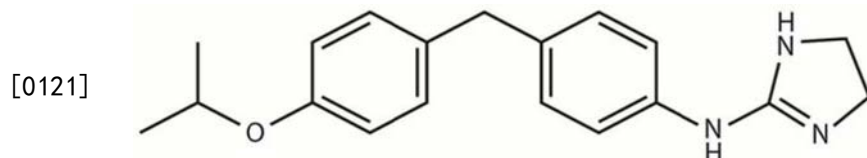
[0116] 18) 如实施方案12-17所述的方法,其中所述眼伤害感受与所述眼表面相关。

[0117] 19) 如实施方案12-18所述的方法,其中所述化合物与前列腺素类IP受体相互作用。

[0118] 20) 如实施方案12-19所述的方法,其中所述眼伤害感受由选自以下中的一种产生:环境或疾病诱导的干眼症、眼表面损伤、溃疡、感染、过敏、环境污染、感染和手术。

[0119] 21) 如实施方案12-20所述的方法,其中所述化合物与PAF受体相互作用。

[0120] 22) 治疗或缓解与干眼症相关的疼痛和/或不适的方法,其包括施用组合物,所述组合物包含:



[0122] 以及以上化合物的药学上可接受的盐。

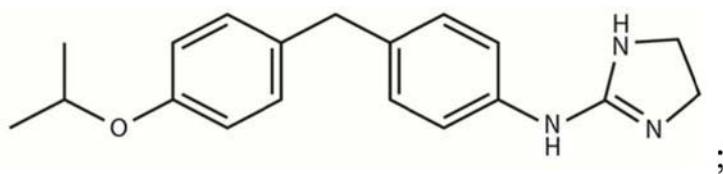
[0123] 23) 如实施方案22所述的方法,其中所述组合物治疗干眼症和与干眼症相关的疼痛。

[0124] 24) 如实施方案22和23所述的方法,其中所述干眼症选自:自身免疫性阳性干眼症、水性眼泪缺乏型干眼症和蒸发过强型干眼症。

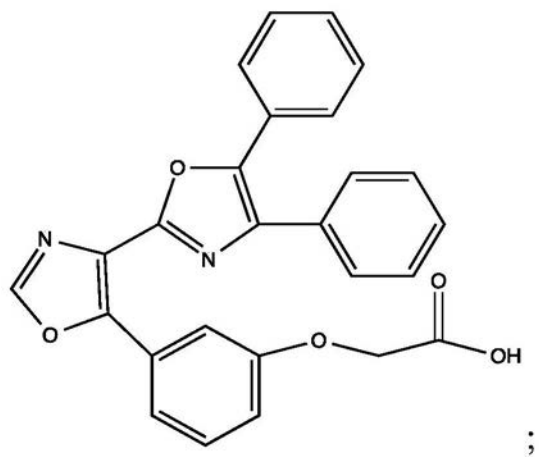
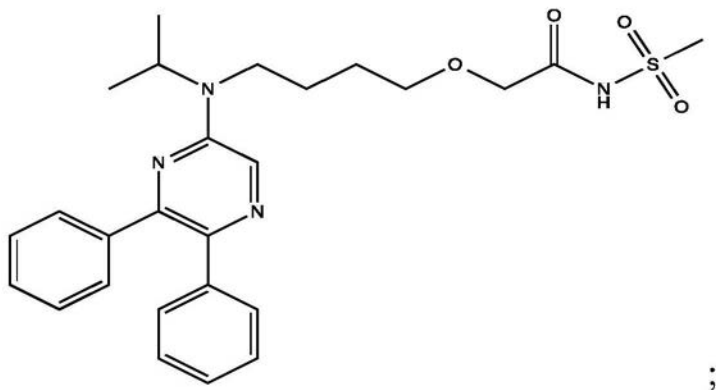
[0125] 25) 如实施方案12-21所述的方法,其中所述眼部疼痛或眼部不适可能与以下相关:术后疼痛、干眼症、碱灼伤、酸灼伤、穿透性角膜损伤、总角膜损伤、严重微生物感染或眼前段疾病诸如葡萄膜炎或严重高眼压症。

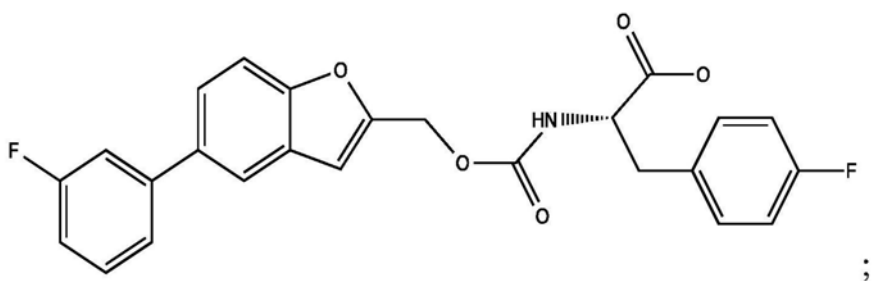
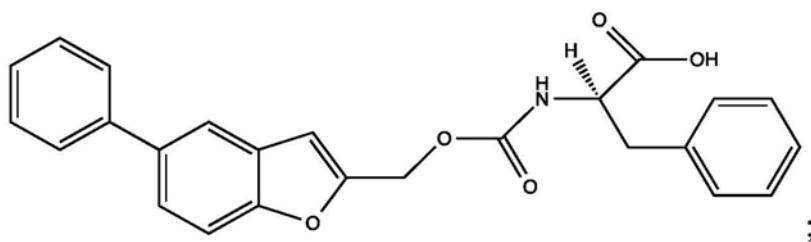
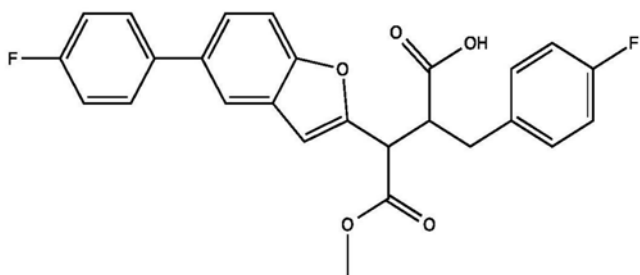
[0126] 26) 如实施方案25所述的方法,其中所述疼痛是选自以下中的一种:躯体疼痛、内脏疼痛、外周疼痛和神经性疼痛。

[0127] 27) 通过施用组合物逆转角膜中存留的前列腺素的作用的方法,所述组合物包含选自以下的化合物:

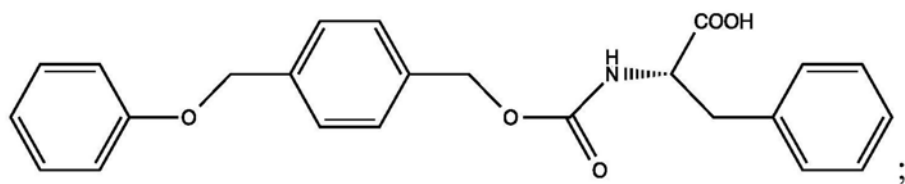
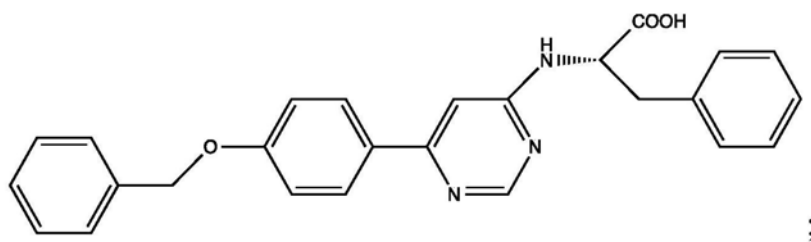
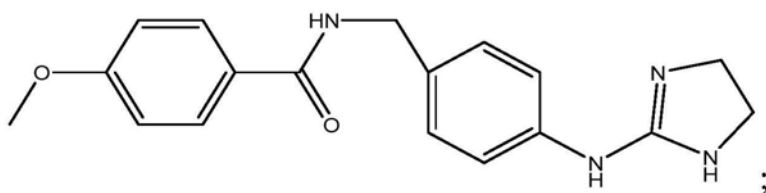


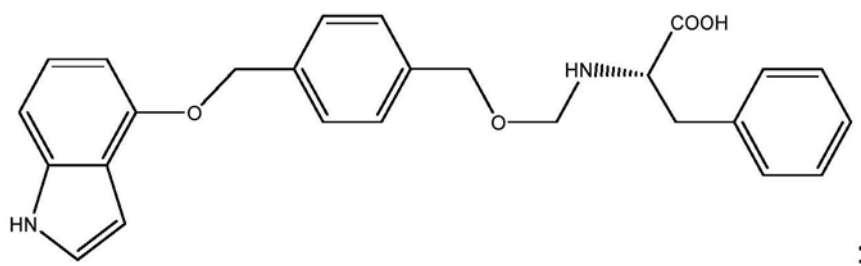
[0128]



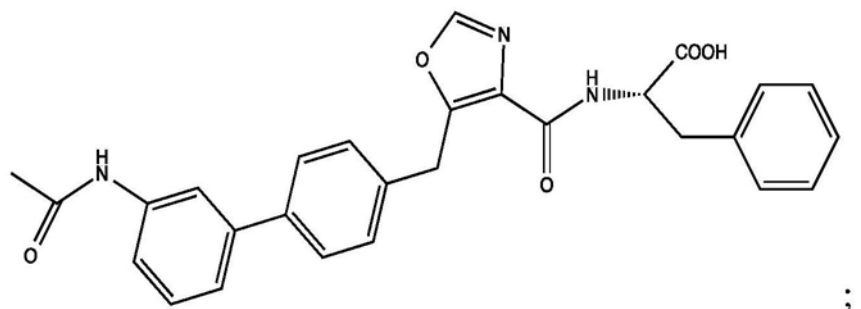


[0129]





[0130]



[0131] 以及以上化合物的药学上可接受的盐。

[0132] 28) 如实施方案27所述的方法,其中逆转角膜中存留的前列腺素的作用降低了患者的眼部疼痛和不适。

[0133] 29) 用实施方案27所述的化合物中的至少一种治疗眼部手术之后的眼部疼痛或眼部不适的方法,其中所述眼部手术选自:屈光手术、激光眼部手术、白内障手术、青光眼手术、成形术、屈光手术、角膜手术、玻璃体视网膜手术、眼肌手术、眼整形手术、眼睑手术、眼眶手术以及涉及泪器的手术。

[0134] 30) 如实施方案29所述的方法,其中所述眼部手术是选自以下的白内障手术:超声乳化白内障吸除术、囊外白内障手术和囊内白内障手术。

[0135] 31) 如实施方案29所述的方法,其中所述眼部手术是青光眼手术并且选自:激光手术和常规手术。

[0136] 32) 如实施方案29所述的方法,其中所述眼部手术是屈光手术并且选自:角膜磨镶术、自动板层角膜成形术、激光辅助原位角膜磨镶术、激光辅助上皮下角膜磨镶术、光性屈光性角膜切削术、激光热角膜成形术、传导性角膜成形术、角膜缘松解切口、散光性角膜成形术、横向角膜成形术、放射状角膜成形术、微型非对称放射状角膜成形术、六角角膜成形术、角膜表层镜片术、角膜内环、可植入式隐形眼镜、老视逆转法、前睫状巩膜切开术以及用于缓解退行性近视的巩膜加固术。

[0137] 33) 如实施方案29所述的方法,其中所述眼部手术是角膜手术并且选自:角膜移植手术、穿透性角膜成形术、人工角膜移植术、光治疗性角膜成形术、翼状胬肉切除、角膜染色术和骨-齿-人工角膜移植术。

[0138] 34) 如实施方案29所述的方法,其中所述眼部手术是选自以下的玻璃体视网膜手术:玻璃体切除术诸如前玻璃体切除术、睫状体平坦部玻璃体切除术、经睫状体扁平部玻璃体切除术、全视网膜激光光凝术、视网膜脱离修复诸如火针术、激光光凝术、气性视网膜固定术、视网膜脱离复位术、黄斑孔修复、部分板层巩膜葡萄膜切开术、部分板层巩膜环脉络膜切除术、部分板层巩膜脉络膜切除术、后巩膜切开术、放射状视神经切开术和黄斑转位

术。

[0139] 35) 如实施方案29所述的方法,其中所述眼部手术是选自以下的眼睑手术:睑成形术、针对眼皮下垂的上睑下垂修复、睑外翻修复、睑内翻修复、眦切除、眦切除术、眦切开术(cantholysis)、眦固定术、眦成形术、眦缝术、眦切开术(canthotomy)、外眦切开术、内眦赘皮矫正术和睑缘缝合术。

[0140] 36) 如实施方案29所述的方法,其中所述眼部手术是选自以下的眼眶手术:眼眶重建、眼部修复术和针对格雷夫斯病(Grave's Disease)的眼眶减压术。

[0141] 37) 如实施方案29所述的方法,其中所述眼部手术是对泪器进行的眼部手术。

[0142] 38) 缓解眼部伤害感受的方法,其包括施用前列腺素类IP受体拮抗剂。

[0143] 39) 如实施方案1或12所述的方法,其中所述化合物还是血小板活化因子。

[0144] 40) 使用实施方案12的化合物中的一种制备眼用溶液、混悬液或乳液的方法,其中pH是5.5-8.5且所述组合物的浓度是0.003%-5%。

[0145] 41) 用于治疗眼部疼痛或眼部不适的方法,其通过将IP受体拮抗剂如实施方案12的IP受体拮抗剂与眼表面润滑剂如聚乙二醇、丙二醇、聚乙烯醇、蓖麻油和甘油组合。

[0146] 42) 一种方法,其中前列腺素类IP拮抗剂例如选自实施方案12,其中所述IP拮抗剂与环孢菌素或其环孢菌素类似物组合以用于治疗干眼病。

[0147] 43) 一种方法,其中前列腺素类IP拮抗剂例如选自实施方案12,其中所述IP拮抗剂与糖皮质激素组合以用于治疗干眼病、炎性眼病、过敏性眼病以及其它其中糖皮质激素被认为有益的眼部疾病。

[0148] 44) 一种方法,其中前列腺素类IP拮抗剂例如选自实施方案12,其中所述IP拮抗剂与非甾体抗炎药组合以用于治疗眼部炎症性疾病、过敏性眼病、干眼病以及用作术后辅助剂。

[0149] 45) 一种方法,其中前列腺素类IP拮抗剂例如选自实施方案12,其中所述IP拮抗剂与抗生素组合以用于治疗眼表面的传染病。

[0150] 46) 一种方法,其中前列腺素类IP拮抗剂例如选自实施方案12,其中所述IP拮抗剂与抗组胺组合以用于治疗过敏性结膜炎。

[0151] 47) 如实施方案1和12所述的方法,其中所述组合物与抗过敏药物联合施用,所述抗过敏药物选自:阿卡他定(alcaftadine)、可玛林(cromolyn)、地塞米松(dexamethasone)、二氟泼尼酯(difluprednate)、氟米龙(flurumetholone)、氯替泼诺(loteprednol)、利美索龙(rimexolone)、氮卓斯汀(azelastine)、依匹斯汀(epinastine)、二富马酸依美斯汀(emedastine difumarate)、奥洛他定(olopatadine)、眼用可玛林(cromolyn ophthalmic)、洛度沙胺(lodoxamide)、奈多罗米(nedocromil)、溴芬酸(bromfenac)、双氯芬酸(diclofenac)、氟比洛芬(flurbiprofen)、酮咯酸(ketorolac)、奈帕芬胺(nepafenac)、氯雷他定(loradateine)、羟嗪、苯海拉明(diphenhydramine)、氯苯吡胺(chlorpheniramine)、氮卓斯汀盐酸盐溴苯那敏(azelastine hydrochloride brompheniramine)、赛庚啉(cyproheptadine)、特非那定(terfenadine)、氯马斯汀(clemastine)、左卡巴斯汀(levocabastine)、曲普利啶(triprolidine)、卡比沙明(carbinoxamine)、二苯拉林(diphenylpyraline)、苯茛胺(phenindamine)、氮杂他定(azatadine)、曲吡那敏(tripelenamine)、右氯苯那敏(dexchlorpheniramine)、右溴苯那敏(dexbrompheniramine)、甲地嗪(methdilazine)和阿利马嗪抗敏安(trimprazine)

doxylamine)、苯吡胺(pheniramine)、吡拉明(pyrilamine)、吡嘧司特(pemirolast)、氯环嗪(chiorcyclizine)、松齐拉敏(thonzylamine)和/或其中至少两种的混合物。

[0152] 48) 如实施方案1和12所述的方法,其中所述组合物与抗肿瘤药物联合施用,所述抗肿瘤药物选自:顺铂、依托泊苷(etoposide)、干扰素、喜树碱(camptothecin)及其衍生物、苯芥胆甾醇(phenesterine)、紫杉醇及其衍生物、泰素帝(taxotere)及其衍生物、长春碱、长春新碱、他莫昔芬(tamoxifen)、依托泊苷(etoposide)、哌泊舒凡(piposulfan)、环磷酰胺、氟他米特(flutamide)、阿霉素(adriamycin)、环磷酰胺、放线菌素、博来霉素(bleomycin)、道诺霉素(duanorubicin)、多柔比星(doxorubicin)、表柔比星(epirubicin)、丝裂霉素、甲氨蝶呤、氟尿嘧啶、卡铂、卡莫司汀(BCNU)(carmustine(BCNU))和甲基-CCNU和/或其中至少两种的混合物。

[0153] 49) 如实施方案1和12所述的方法,其中所述组合物与抗生素联合施用,所述抗生素选自:氨苄青霉素、阿莫西林、环己西林、氨苄青霉素、头孢唑林(cefazolin)、头孢拉定(cephradine)、头孢克洛(cefaclor)、头孢匹林(cephapirin)、头孢唑肟(ceftizoxime)、头孢哌酮(cefoperazone)、头孢替坦(cefotetan)、头孢呋辛(cefutroxime)、头孢噻肟(cefotaxime)、头孢羟氨苄(cefadroxil)、头孢他啶(ceftazidime)、头孢氨苄(cephalexin)、头孢噻吩(cephalothin)、头孢孟多(cefamandole)、头孢西丁(cefodoxitin)、头孢尼西(cefonicid)、头孢雷特(ceforanide)、头孢曲松钠(ceftriaxone)、头孢羟氨苄(cefadroxil)、头孢拉定(cephradine)、头孢呋辛(cefuroxime)、环孢菌素(cyclosporine)、庆大霉素、妥布霉素、贝西沙星(besifloxacin)、环丙沙星(ciprofloxacin)、加替沙星(gatifloxacin)、左氧氟沙星(levofloxacin)、莫西沙星(moxifloxacin)、氧氟沙星(ofloxacin)、阿奇霉素、红霉素、杆菌肽、杆菌肽/多粘菌素、纳他霉素(natamycin)、新霉素/多粘菌素B/杆菌肽、新霉素/多粘菌素B/短杆菌肽、多粘菌素B/甲氧苄氨嘧啶、青霉素G、青霉素V钾、哌拉西林(piperacillin)、苯唑西林(oxacillin)、巴卡西林(bacampicillin)、氯唑西林(cloxacillin)、替卡西林(ticarcillin)、阿洛西林(azlocillin)、羧苄西林(carbenicillin)、甲氧西林(methicillin)、萘夫西林(nafcillin)、红霉素、四环素、强力霉素、米诺环素(minocycline)、氨曲南(aztreonam)、氯霉素、盐酸环丙沙星(ciprofloxacin hydrochloride)、克林霉素、甲硝唑(metronidazole)、庆大霉素(gentamicin)、林可霉素(lincomycin)、妥布霉素(tobramycin)、万古霉素(vancomycin)、硫酸多粘菌素B(polymyxin B sulfate)、大磺粘菌素(colistimethate)、粘菌素(colistin)、阿奇霉素(azithromycin)、增强素(augmentin)、磺胺甲噁唑(sulfamethoxazole)和甲氧苄氨嘧啶(trimethoprim)和/或其中至少两种的混合物。

[0154] 50) 如实施方案1和12所述的方法,其中所述组合物与 β -肾上腺素能受体阻断剂联合施用,并且所述 β -肾上腺素能受体阻断剂选自:醋丁洛尔(acebutolol)、阿替洛尔(atenolol)、拉贝洛尔(labetalol)、美托洛尔(metoprolol)、普萘洛尔(propranolol)、马来酸噻吗洛尔(timolol maleate)和/或其中至少两种的混合物。

[0155] 51) 如实施方案1和12所述的方法,其中所述组合物与抗炎剂联合施用,所述抗炎剂包括类固醇、NSAID(非甾体类抗炎药物)、COX抑制剂或阻断一种或多种受体的前列腺素类受体抑制剂;糖皮质激素类(Corticoids),诸如可的松(cortisone)、泼尼松龙

(prednisolone)、氟米龙(fluorometholone)、地塞米松(dexamethasone)、甲羟松(medrysone)、氯替泼诺氟扎可特(loteprednol fluazacort)、氢化可的松(hydrocortisone)、泼尼松(prednisone)、倍他米松(betamethasone)、甲基泼尼松龙(methylprednisolone)、己曲安缩松(riamcinolone hexacetonide)、醋酸帕拉米松(paramethasone acetate)、二氟拉松(diflorasone)、醋酸肤轻松(flucinolide)、氟新龙(flucinolone)和去炎松(triamcinolone);非甾体类抗炎剂,诸如阿司匹林、双氯芬酸(diclofenac)、罗非考昔(rofecoxib)、布洛芬(ibuprofen)、吲哚美辛(indomethacin);PG拮抗剂和/或其中至少两种的混合物。

[0156] 52) 如实施方案1和12所述的方法,其中所述组合物与免疫调节剂联合施用,所述免疫调节剂选自:环孢菌素(cyclosporine)、硫唑嘌呤、甲氨蝶呤和他克莫司(tacrolimus)和/或其中至少两种的混合物。

[0157] 53) 如实施方案1和12所述的方法,其中所述组合物与抗病毒剂联合施用,所述抗病毒剂选自:干扰素 γ 、齐多夫定(zidovudine)、金刚烷胺盐酸盐(amantadine hydrochloride)、利巴韦林(ribavirin)、阿昔洛韦(acyclovir)、伐昔洛韦(valciclovir)、双脱氧胞苷、膦甲酸(phosphonoformic acid)、更昔洛韦(ganciclovir)和/或其中至少两种的混合物。

[0158] 54) 如实施方案1和12所述的方法,其中所述组合物与药物联合施用,所述药物选自:酚妥拉明(phentolamine)、睾酮、地塞米松(dexamethasone)、比马前列素(bimatoprost)、拉坦前列素(latanoprost)、曲伏前列素(travoprost)、他氟前列素(tafluprost)、匹鲁卡品(pilocarpine)、酒石酸溴莫尼定(brimonidine tartrate)和/或其中至少两种的混合物。

[0159] 55) 如实施方案1和12所述的方法,其中所述化合物可全身施用。

[0160] 56) 用于制备用于治疗眼部疼痛或眼部不适的药物的4,5-二氢-N-[4-[[4-(1-甲基乙氧基)苯基]甲基]苯基]-1H-咪唑-2-胺,所述药物可按选自以下中的一种方式进行施加:每天一次、每天两次、每天三次、每天四次、每天五次、每天六次、每天七次、每天八次、每天九次或每天十次。

[0161] 57) 4,5-二氢-N-[4-[[4-(1-甲基乙氧基)苯基]甲基]苯基]-1H-咪唑-2-胺用于制备用于治疗眼部疼痛或眼部不适的药物中的用途。

[0162] 58) 如实施方案1和12所述的方法,其中所述组合物局部施用至眼睛前部。

[0163] 59) 如实施方案1和12所述的方法,其中所述组合物经眶周施用。

[0164] 60) 如实施方案1和12所述的化合物,其中所述化合物以组合物递送至眼睛前部、眼睑或经眶周递送,其中所述组合物包括甘油、蓖麻油、聚山梨醇酯80、卡波姆、纯化水和氢氧化钠。

[0165] 61) 如实施方案60所述的化合物,其中所述卡波姆是卡波姆1342。

[0166] 62) 如实施方案1和12所述的化合物,其中所述化合物以组合物递送至眼睛前部、眼睑或经眶周递送,其中所述组合物包括卡波姆1342、蓖麻油、甘油、甘露糖醇、聚山梨醇酯80、调节pH的氢氧化钠和纯化水。

[0167] 63) 如实施方案59所述的化合物,其中所述化合物以选自以下中的一种的方式进行施用:油、乳膏或凝胶。

[0168] 64) 如实施方案63所述的化合物,其中所述油、乳膏或凝胶具有选自以下的至少一种渗透增强剂:油醇、Transcutol®和聚乙二醇。

[0169] 表1列出了呈4,5-二氢-N-[4-[[4-(1-甲基乙氧基)苯基]甲基]苯基]-1H-咪唑-2-胺的溶液形式的可能的水性媒介物制剂,但其意图包括说明书中引用的任何药物或任何前列腺素类IP受体拮抗剂(“活性剂”)。

[0170] 表1

[0171]

成分% w/v	水性媒介物制剂										
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
活性剂	0.1	0.2	0.3	0.5	0.1	0.15	0.02	0.03	0.03 5	0.05	0.04
NaCl	0.1	0.2	0.15	0.2	0.1	0.15	--	0.1	0.2	0.3	0.2
EDTA	0.01	0.02	0.01 5	0.01	0.02	0.01 5	0.03	--	0.01	--	0.02
甘露糖醇	1.0	--	2.0	2.5	--	1.0	2.0	--	5.0	2.0	3.0
甘油	10.0	--	4.0	5.0	10	5	10	--	5	10	--
BAK	0.15	0.2	0.1	0.2	--	0.1	0.2	0.1	0.2	--	0.2
蓖麻油	0.25	--	0.2	0.5	--	1.0	0.5	0.1	1.0	--	1.0
聚山梨醇酯 40	--	0.1	--	--	--	0.3	--	--	--	--	--
油醇	0.1	--	--	0.5	--	0.2	--	--	0.1	0.1	--
Transcutol®	0.05	0.2	--	--	0.1	--	0.05	--	0.05	--	0.2
乙醇	1%	--	1.5%	2.0%	1.0%	--	--	0.5%	2.0%	1.0%	--
硼酸	--	1.5%	1.6%	--	1.9%	1.7%	--	--	1.8%		1.5%
丙二醇	--	--	0.2	--	0.1	0.01	0.1	0.1	--	--	--

[0172] 表II列出了用于眼部施用的乳膏和凝胶的可能的组合物。表II列出了呈4,5-二氢-N-[4-[[4-(1-甲基乙氧基)苯基]甲基]苯基]-1H-咪唑-2-胺的乳膏或凝胶形式的可能的媒介物组合物,但其意图包括在任何前列腺素类IP受体拮抗剂(“活性剂”)的说明中所引用的任何药物(“活性剂”):

[0173] 表2

[0174]

成分	功能	组成 (% w/w)								
		1	2	3	4	5	6	7	8	9
活性剂	活性	0.1	0.2	0.3	0.4	0.5	0.01	0.02	0.03	0.04
PEG 400	增溶剂	20	25	--	15	20	25	20	--	--
二乙二醇单乙醚	增溶剂	25	20	15	20	25	--	25	25	25
乳酸	增溶剂	5	10	--	10	5	10	10	--	5
异山梨醇二甲醚	增溶剂	--	--	--	--	15	--	--	--	--
肉豆蔻酸异丙酯	增溶剂	--	--	10	--	--	5	--	10	--
羧甲基纤维素	增稠剂	5	--	20	10	15	10	--	5	25
羟乙基纤维素	增稠剂	20	25	5	10	15	10	20	5	--
甘油	增湿剂	10	10	-	-	-	10	10	2	--
EDTA 二钠	抗氧化剂	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	--
柠檬酸	抗氧化剂	0.03	0.03	0.03	0.03	0.03	0.03	0.03	0.03	--
丙二醇	渗透增强剂	10	--	--	20	10	20	--	20	15
油醇	渗透增强剂	5	3	5	--	5	10	15	--	--
苯醇	防腐剂	1.0	2.0	1.5	--	1.0	2.0	1.5	1.0	--
纯化水	增溶剂	Q.S.	Q.S.	Q.S.	Q.S.	Q.S.	Q.S.	Q.S.	Q.S.	Q.S.

[0175] 表1和表2中单位剂量组合物不需要防腐剂。

[0176] 在整个申请中,表1和表2以及组合物中的媒介物的防腐剂可以用以%w/v或%w/w表示的下列防腐剂代替:

[0177] 硼酸钠/硼酸,1.5%-1.9%;

[0178] 聚六亚甲基双胍 (PHMB),0.0001%-0.02%;

[0179] 对羟基苯甲酸酯 (parabens) (对羟基苯甲酸衍生物);

[0180] 硝酸苯汞;

[0181] 苯扎氯铵,0.004%-0.02%

[0182] 苄索氯铵,高达0.01%

[0183] 氯己定,0.005%至0.01%

[0184] 氯丁醇,高达0.5%

[0185] 对羟基苯甲酸甲酯 (methyl paraben),0.03-0.1%

[0186] 苯基乙醇,高达0.5%

[0187] 醋酸苯汞,0.002-0.004%

[0188] 硝酸苯汞,0.002-0.004%

[0189] 对羟基苯甲酸丙酯 (propyl paraben),高达0.01%

[0190] 硫柳汞,高达0.01%

[0191] 活性剂,可以是说明书中提及的任何药物,可以以%w/v或w/w的以下浓度存在:约0.01%至约0.15%、约0.02%至约0.15%、约0.03%至约0.15%、约0.04%至约0.15%、约0.05%至约0.15%、约0.06%至约0.15%、约0.07%至约0.15%、约0.08%至约0.15%、约0.09%至约0.15%、约0.1%至约0.15%、约0.11%至约0.15%、约0.115%至约0.15%、约0.120%至约0.15及约0.125%至约0.15%、约0.125%至约0.145%、约0.125%至约0.14%、约0.02%至约0.08%、约0.03%至约0.08%、约0.04%至约0.08%、约0.05%至约0.08%、约0.06%至约0.08%、约0.07%至约0.08%、约0.02%至约0.07%、约0.03%至约0.07%、约0.04%至约0.07%、约0.05%至约0.07%、约0.06%至约0.07%、约0.02%至约0.06%、约0.03%至约0.06%、约0.04%至约0.06%、约0.05%至约0.06%、约0.02%至约0.05%、约0.03%至约0.05%、约0.04%至约0.05%、约0.02%至约0.04%、约0.03%至约0.04%,或约0.02%至约0.03%。在其它实施方案中,活性剂可以以约0.01、0.02、0.03、0.04、0.05、0.06、0.07、0.08、0.09或0.1、0.11、0.12、0.121、0.122、0.125、0.13、0.135、0.140、0.145、0.150、0.155、0.160、0.165、0.170、0.175、0.180、0.185、0.190、0.195、0.2、0.25、0.30、0.35、0.4、0.45、0.5、0.55、0.6、0.65、0.7、0.75、0.8、0.85、0.9、0.95、1.0、1.5、2.0、2.5、3.0、3.5、4.0、4.5、5.0、5.5、6.0、6.5、7.0、7.5、8.0、8.5、9.0、9.5和10.0(%w/v)或(%w/w)存在。

[0192] 实施例I

[0193] 前列腺素类IP受体拮抗剂(4,5-二氢-N-[4-[[4-(1-甲基乙氧基)苯基]甲基]苯基]-1H-咪唑-2-胺R0-1138452,CAY 10441),以于含水性1%聚山梨醇酯80的Tris-HCL(用于测试眼科药物的标准眼用媒介物)中的0.3%w/v的剂量,局部施用至十二只食蟹猕猴的眼表面。猴子是最接近人类的动物模型。使用复制实际临床上遇到的眼部病况即角膜磨损的模型。

[0194] 作为指示眼部不适和疼痛的动物模型,采用轻度角膜划破并测量所得的增加的眨眼(瞬眼)速率。选择的物种是食蟹猕猴,并且这种选择是有原因的。食蟹猕猴具有与人类相似的视野,其眼睛在结构上与人类相似,并且它是在系统发育上与人类最接近的物种。虽然优于用于眼部伤害性研究的常见实验室动物物种,但猴子具有不能传达感知的眼部感觉的缺点并且必须依赖指示疼痛、刺激和不适的行为。增加的眨眼(瞬眼)速率被认为是指示不适和疼痛的可靠终点,并且因此在本文所述的研究中被使用。人类眼表面感觉诱发刺激与眨眼速率之间存在直接相关性(Wu等人,2014)。眨眼频率的增加与引发眼部不适和疼痛的多种条件诸如空气传播的有害污染物(Lang等人,2008)、酸性溶液(Callejo等人,2015)、干眼病况和戴隐形眼镜(Wu等人,2014)相关。因此,增加的眨眼率是导致不适和疼痛的眼表面伤害感受的普遍指标。

[0195] 药物制剂在角膜划破后并在随后的两天在相同的时间点施用。眼部不适被监测为瞬眼(眨眼)速率。眨眼是对角膜不适和刺激的既定人类行为响应(Lang等人,2008;Wu等人,2014;Callejo等人,2015)。在建立眼表面不适的猴模型时,注意到增加的眨眼速率仍然是对增加的划破宽度或局部辣椒素的更大响应的一部分,其中眼睛闭合/眯眼和巩膜发红表现为另外的症状。这种程度的伤害感受是初步“预(sighting)”实验的一部分,并且是无意识的并且涉及很少的动物。详细和最终的实验方案提供如下,其中详细描述了每天的活动。

[0196] 共使用了8只首次接触实验的食蟹猕猴。将它们分为两组,每组四只。测量瞬眼速率(眨眼速率)以提供不适的量化。每日研究方案如下。这些猴子没有受到永久性的伤害,而是根据最高道德标准进行处理。

[0197] 第1天:

[0198] 时间0小时(如8:00am):测量瞬眼速率并评估角膜净度、流泪和结膜充血。

[0199] 时间10小时(如6:00pm):测量瞬眼速率并评估角膜净度、流泪和结膜充血。

[0200] 第2天:

[0201] 时间0小时(如8:00am):测量瞬眼速率并评估角膜净度、流泪和结膜充血。

[0202] 时间10小时(如6:00pm):测量瞬眼速率并评估角膜净度、流泪和结膜充血。

[0203] 第3天:

[0204] 时间0小时(如8:00am):测量瞬眼速率并评估角膜净度、流泪和结膜充血。然后划伤8只猴子的左角膜。

[0205] 时间1小时(如9:00am):测量瞬眼速率并评估角膜净度、流泪和结膜充血。

[0206] 时间2小时(如10:00am):测量瞬眼速率并评估角膜净度、流泪和结膜充血。

[0207] 时间4小时(如12:00am):测量瞬眼速率并评估角膜净度、流泪和结膜充血。

[0208] 时间10小时(如6:00pm):测量瞬眼速率并评估角膜净度、流泪和结膜充血。

[0209] 第4天:

[0210] 时间0小时(如8:00am):测量瞬眼速率并评估角膜净度、流泪和结膜充血。然后施加药物4,5-二氢-N-[4-[[4-(1-甲基乙氧基)苯基]甲基]苯基]-1H-咪唑-2-胺(0.3%w/v)至4只猴子中的每一只的左角膜。然后施加媒介物至另外4只动物中的每一只的左角膜。

[0211] 时间1小时(如9:00am):测量瞬眼速率并评估角膜净度、流泪和结膜充血。

[0212] 时间2小时(如10:00am):测量瞬眼速率并评估角膜净度、流泪和结膜充血。

[0213] 时间4小时(如12:00am):测量瞬眼速率并评估角膜净度、流泪和结膜充血。

[0214] 时间10小时(如6:00pm):测量瞬眼速率并评估角膜净度、流泪和结膜充血。

[0215] 第5天:

[0216] 时间0小时(如8:00am):测量瞬眼速率并评估角膜净度、流泪和结膜充血。然后施加药物(4,5-二氢-N-[4-[[4-(1-甲基乙氧基)苯基]甲基]苯基]-1H-咪唑-2-胺,0.3%w/v)至4只猴子中的每一只的左角膜。然后施加媒介物至另外4只猴子中的每一只的左角膜。

[0217] 时间1小时(如9:00am):测量瞬眼速率并评估角膜净度、流泪和结膜充血。

[0218] 时间2小时(如10:00am):测量瞬眼速率并评估角膜净度、流泪和结膜充血。

[0219] 时间4小时(如12:00am):测量瞬眼速率并评估角膜净度、流泪和结膜充血。

[0220] 时间10小时(如6:00pm):测量瞬眼速率并评估角膜净度、流泪和结膜充血。

[0221] 图1显示了0.3%w/v浓度的局部施加的IP拮抗剂药物(4,5-二氢-N-[4-[[4-(1-甲基乙氧基)苯基]甲基]苯基]-1H-咪唑-2-胺)对与轻度角膜磨损相关的不适的影响。接受媒介物的猴子用黑线表示,接受药物的猴子用灰线表示。在所描绘的每个实验日的8:00am给予药物和媒介物。数值是与第4天,8:00am基线(100%)相比,药物或媒介物处理后的平均眨眼速率%:n=4/组,P<0.01,与媒介物和药物处理组相比。

[0222] 图1显示了每天一次以0.3%w/v浓度给予的局部施加的IP拮抗剂药物(4,5-二氢-N-[4-[[4-(1-甲基乙氧基)苯基]甲基]苯基]-1H-咪唑-2-胺)对与轻度角膜磨损相关的不

适的影响。接受媒介物的动物显示出在两天时间内在临床上显著增加的瞬眼速率,瞬眼速率在药物处理的眼睛中在统计学上显著更低。瞬眼速率(眨眼)表明眼部疼痛/不适的程度,这是一种显示动物眼部疼痛缓解的方法。

[0223] 在1-3天期间,在第1天至第3天,就对照组相对于治疗组中的处理/治疗而言没有差异。在第1天和第2天期间,在这两天中测量术前眨眼基线。

[0224] 第3天是手术当天,然后等待24小时以使治疗前的眨眼速率稳定。与第1-2天的基线(平均值=83%)相比,手术后眨眼速率和术后眨眼基线(=100%)有所增加。实际研究从第4天开始。

[0225] 第4天8:00am瞬眼/眨眼速率=100%,即角膜划破后24小时的眨眼速率设定为100%,所有眨眼速率均归一化到该控制点。眼部划破控制在不应引起动物的剧烈疼痛和明显的炎症的程度,因此病变的不适应不会持续太长时间。这就是在手术后两天(第5天-16:00),对照组相对于处理组的眨眼速率差异最小的原因。

[0226] 结果表明,IP拮抗剂药物(4,5-二氢-N-[4-[[4-(1-甲基乙氧基)苯基]甲基]苯基]-1H-咪唑-2-胺)显著减少了由划破引起的眼表面伤害感受($P \leq 0.01$ 非配对t检验),并因此控制眼部疼痛。

[0227] 实施例II

[0228] 一名55岁的白人男性患有极度的眼部不适伴有疼痛。这位55岁白人男性施加0.3%w/v的4,5-二氢-N-[4-[[4-(1-甲基乙氧基)苯基]甲基]苯基]-1H-咪唑-2-胺溶液并经历眼部疼痛立即减少。这位55岁的白人男性每天两次继续施加0.3%w/v溶液,然后所有的疼痛都减少并最终消失。

[0229] 实施例III

[0230] 一名36岁的西班牙裔女性因酸性物质遭受2级化学性眼睛灼伤。尽管每2小时施用1%的醋酸泼尼松龙,但严重的眼部疼痛仍然存在。医生施用表I的配方3,每天三次。在施用12小时内,患者感觉眼部疼痛显著减少,这导致更少的瞬眼和揉眼以及更快的愈合。在7-21天后,患者体验到角膜/结膜上皮和角膜细胞增殖。胶原蛋白合成开始。

[0231] 实施例IV

[0232] 一名41岁的非裔美国人建筑工人在工作时被碎片击中,其中一些碎片植入他的角膜并且他遭受角膜异物折磨。不幸的是,患者没有得到及时的医疗照顾。异物进入眼前房,导致轻微的眼部坏死,导致长期疼痛。患者施用表1的配方5,每天最多4次,用于治疗慢性疼痛,直至患者的眼睛愈合。

[0233] 实施例V

[0234] 一名生活在非常干燥和干旱的气候中的78岁白人女性发展出自身免疫性阳性干眼症,需要立即就医。医生开出表2的组合物3,每天给予4次以治疗自身免疫性干眼症。在一周内,自身免疫性干眼症症状消失。

[0235] 实施例VI

[0236] 一名60岁的西班牙裔女性患有水性眼泪缺乏型干眼症偶尔伴有中度至重度剧烈的眼部疼痛。医生开出表1的制剂7,每天两次,干眼症和眼部疼痛立即改善并且症状在7天后完全消失。

[0237] 实施例VII

[0238] 一名35岁的白人女性生活在干旱地区,并经常患有蒸发过强型干眼症,伴有偶然的剧烈疼痛,这使用人工泪液无法预防。在开出表I的制剂6(每天使用一次)后,这名35岁的白人患者的眼睛不再经历剧烈疼痛并且干眼症症状改善。

[0239] 实施例VIII

[0240] 一名62岁的亚洲男性进行了激光原位角膜磨镶术(“LASIK”)手术以校正近视,并且在手术后患有严重的眼部疼痛和干眼症,这是LAZIK手术常见的副作用。患者的眼科医师开出表2的组合物5(TID),直到患者的症状改善然后以BID施用。

[0241] 实施例IX

[0242] 一名81岁的白人女性患者进行了手术以去除白内障。在手术后患者经历了难以忍受的眼部疼痛。患者的眼科医生开出表1的制剂8(TID),直到患者的眼部疼痛症状改善。

[0243] 实施例X

[0244] 一名73岁的白人男性进行了角膜移植手术。手术后,患者经历了严重的眼部疼痛。患者的眼科医生开出制剂9(BID),直到患者的眼部疼痛症状改善。

手术诱导的食蟹猴眼睛的眼睛疼痛/不适(n=4)

$P \leq 0.01$ 未配对的t-检验

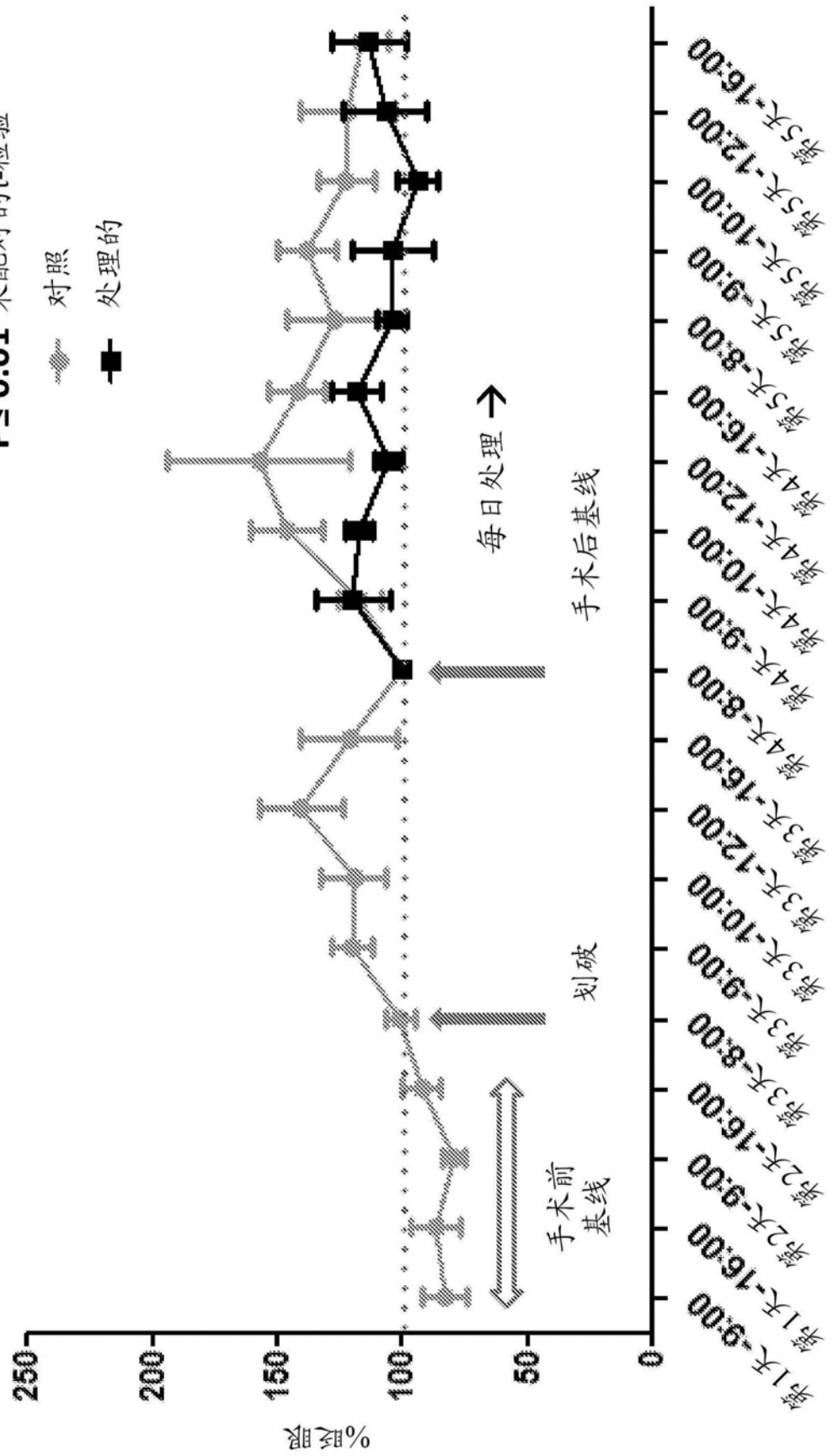


图1

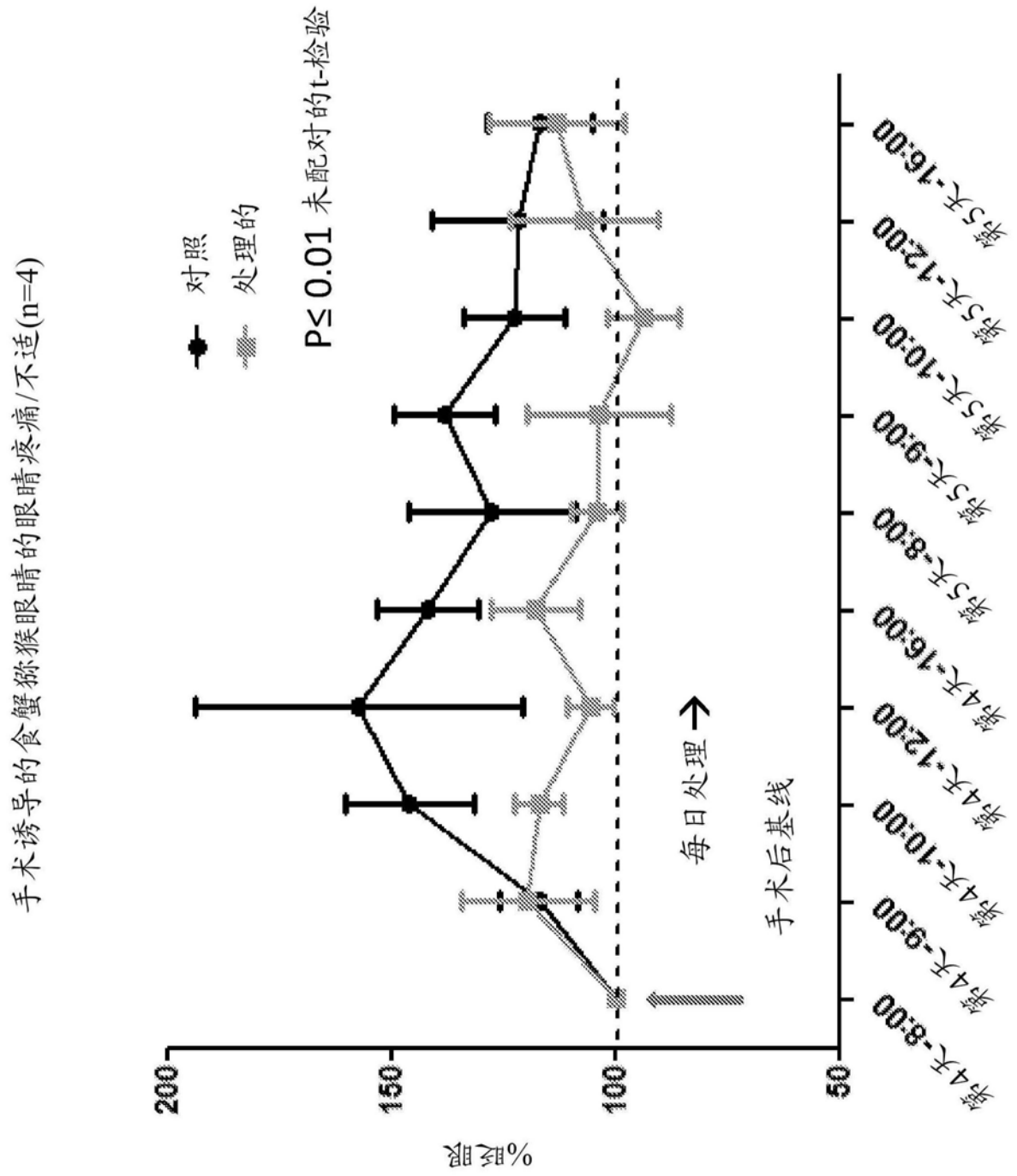


图2