(19)国家知识产权局

(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 117529316 A
(43)申请公布日 2024.02.06

(21)申请号 202280042827.1
(22)申请日 2022.04.22
(30)优先权数据
63/178,578 2021.04.23 US
(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2023.12.15
(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/US2022/025912 2022.04.22
(87)PCT国际申请的公布数据
WO2022/226286 EN 2022.10.27
(71)申请人 奥库菲尔制药股份有限公司
地址 美国密歇根
(72)发明人 J·S·派玻斯 E·S·拉扎尔
M·苏施 A·R·梅尔
K·查里扎尼斯 B·霍夫曼
W·H·皮特里克
(74)专利代理机构 中国贸促会专利商标事务所有限公司 11038
专利代理师 王娜
(51)Int.Cl.
A61K 31/417(2006.01)

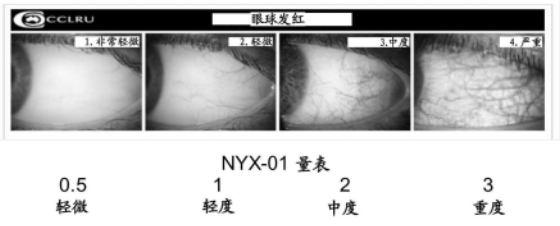
权利要求书10页 说明书37页 附图1页

(54)发明名称

用于治疗瞳孔散大、青光眼和其他眼部病症的方法和组合物

(57)摘要

本发明提供了含有α-肾上腺素能拮抗剂例如酚妥拉明的方法、组合物和试剂盒,其单独或与毒蕈碱乙酰胆碱受体激动剂如毛果芸香碱组合用于治疗眼部病症。具体地,本发明提供了治疗患有瞳孔散大、青光眼(如闭角型青光眼或窄角发作)的患者的方法,以及改善暗光中的视觉的方面,如改善视觉表现、减小瞳孔直径和减少散射光的异常焦点的方法。



CN 117529316 A

1.一种治疗患者瞳孔散大的方法,包括向有需要的患者的眼睛施用有效量的α-肾上腺素能拮抗剂的剂量和毒蕈碱乙酰胆碱受体激动剂的剂量,从而治疗瞳孔散大。

2.根据权利要求1所述的方法,其中所述患者患有青光眼。

3.一种治疗患有青光眼的患者的瞳孔散大同时降低闭角型青光眼发作的风险的方法,包括向有需要的患者的眼睛施用有效量的α-肾上腺素能拮抗剂的剂量,从而治疗瞳孔散大并降低闭角型青光眼发作的风险。

4.根据权利要求3所述的方法,进一步包括向有需要的患者的眼睛施用毒蕈碱乙酰胆碱受体激动剂。

5.根据权利要求1、2或4中任一项所述的方法,其中所述毒蕈碱乙酰胆碱受体激动剂是毛果芸香碱或其药学上可接受的盐。

6.根据权利要求1、2或4中任一项所述的方法,其中所述毒蕈碱乙酰胆碱受体激动剂是毛果芸香碱的药学上可接受的盐。

7.根据权利要求1、2或4中任一项所述的方法,其中所述毒蕈碱乙酰胆碱受体激动剂是盐酸毛果芸香碱。

8.根据权利要求1、2或4-7中任一项所述的方法,其中毒蕈碱乙酰胆碱受体激动剂的剂量小于约2mg。

9.根据权利要求1、2或4-7中任一项所述的方法,其中毒蕈碱乙酰胆碱受体激动剂的剂量小于约1mg。

10.根据权利要求1、2或4-7中任一项所述的方法,其中毒蕈碱乙酰胆碱受体激动剂的剂量小于约0.5mg。

11.根据权利要求1、2或4-7中任一项所述的方法,其中毒蕈碱乙酰胆碱受体激动剂的剂量小于约0.25mg。

12.根据权利要求1、2或4-7中任一项所述的方法,其中毒蕈碱乙酰胆碱受体激动剂的剂量为约0.1mg至约1.5mg。

13.根据权利要求1、2或4-7中任一项所述的方法,其中毒蕈碱乙酰胆碱受体激动剂的剂量为约0.1mg至约1.0mg。

14.根据权利要求1、2或4-7中任一项所述的方法,其中毒蕈碱乙酰胆碱受体激动剂的剂量为约0.1mg至约0.5mg。

15.根据权利要求1、2或4-7中任一项所述的方法,其中毒蕈碱乙酰胆碱受体激动剂的剂量为约0.1mg至约0.3mg。

16.根据权利要求1、2或4-7中任一项所述的方法,其中毒蕈碱乙酰胆碱受体激动剂的剂量为约0.1mg至约0.2mg。

17.根据权利要求1、2或4-7中任一项所述的方法,其中所述毒蕈碱乙酰胆碱受体激动剂的剂量为约0.1mg至约0.15mg。

18.根据权利要求1、2或4-7中任一项所述的方法,其中毒蕈碱乙酰胆碱受体激动剂的剂量为约0.2mg至约0.4mg。

19.根据权利要求1、2或4-7中任一项所述的方法,其中毒蕈碱乙酰胆碱受体激动剂的剂量为约0.3mg至约0.7mg。

20.根据权利要求1、2或4-7中任一项所述的方法,其中所述毒蕈碱乙酰胆碱受体激动

剂的剂量为约0.2mg、约0.25mg、约0.3mg、约0.35mg或约0.4mg。

21.根据权利要求1、2或4-20中任一项所述的方法,其中所述毒蕈碱乙酰胆碱受体激动剂的剂量以含有毒蕈碱乙酰胆碱受体激动剂、脂质和药学上可接受的载体的眼用溶液的形式施用。

22.根据权利要求21所述的方法,其中所述毒蕈碱乙酰胆碱受体激动剂以约0.1%(w/v)至约4%(w/v)范围的浓度存在于所述眼用溶液中。

23.根据权利要求21所述的方法,其中所述毒蕈碱乙酰胆碱受体激动剂以约0.2%(w/v)至约1%(w/v)范围的浓度存在于所述眼用溶液中。

24.根据权利要求21所述的方法,其中所述毒蕈碱乙酰胆碱受体激动剂以约0.4%(w/v)的浓度存在于所述眼用溶液中。

25.根据权利要求21所述的方法,其中所述毒蕈碱乙酰胆碱受体激动剂以约1%(w/v)至约1.5%(w/v)范围内的浓度存在于所述眼用溶液中。

26.根据权利要求21所述的方法,其中所述毒蕈碱乙酰胆碱受体激动剂以约1.25%(w/v)的浓度存在于所述眼用溶液中。

27.根据权利要求1、2或4-26中任一项所述的方法,其中所述毒蕈碱乙酰胆碱受体激动剂的剂量以滴眼剂的形式局部施用于眼睛。

28.根据权利要求1、2或4-27中任一项所述的方法,其中将所述毒蕈碱乙酰胆碱受体激动剂的剂量施用于眼睛不超过每天一次。

29.根据权利要求1-28中任一项所述的方法,其中所述患者患有青光眼并且具有窄角。

30.根据权利要求1-29中任一项所述的方法,其中所述瞳孔散大是药理学诱导的瞳孔散大。

31.权利要求1-29中任一项的方法,其中所述瞳孔散大是由于所述患者接受了阿托品、环喷托酯、后马托品、东莨菪碱、托吡卡胺、氟比洛芬、舒洛芬、羟基苯丙胺、去氧肾上腺素、酮咯酸或药学上可接受的盐中的一种或多种。

32.根据权利要求1-29中任一项所述的方法,其中所述瞳孔散大是由于所述患者接受了阿托品、环喷托酯、后马托品、东莨菪碱、托吡卡胺或其药学上可接受的盐中的一种或多种。

33.根据权利要求1-29中任一项所述的方法,其中所述瞳孔散大是由于所述患者接受了托吡卡胺、去氧肾上腺素或其药学上可接受的盐中的一种或多种。

34.一种改善患者在暗光条件下视觉表现的方法,包括向有需要的患者的眼睛施用有效量的α-肾上腺素能拮抗剂的剂量和毒蕈碱乙酰胆碱受体激动剂的剂量,从而改善暗光条件下的视力性能。

35.根据权利要求34所述的方法,其中所述方法导致视敏度的改善,其特征在于使用斯内伦视力表测量的患者视力的至少一行改善。

36.根据权利要求34所述的方法,其中所述方法导致视敏度的改善,其特征在于使用斯内伦视力表测量的患者视力的至少两行改善来表征。

37.一种在暗光条件下减小患者瞳孔直径的方法,包括向有此需要的患者的眼睛施用有效量的α-肾上腺素能拮抗剂的剂量和毒蕈碱乙酰胆碱受体激动剂的剂量,从而减小在暗光条件下的瞳孔直径。

38.根据权利要求37所述的方法,其中所述方法导致在暗光条件下瞳孔直径减小至少20%。

39.根据权利要求37所述的方法,其中所述方法导致在暗光条件下瞳孔直径减小至少30%。

40.根据权利要求37所述的方法,其中所述方法导致在暗光条件下瞳孔直径减小至少35%。

41.一种减少暗光条件下患者眼睛中散射光线的异常焦点的方法,包括向有需要的患者的眼睛施用有效量的α-肾上腺素能拮抗剂的剂量和毒蕈碱乙酰胆碱受体激动剂的剂量,从而减少暗光条件下患者眼睛中的散射光线的异常焦点。

42.根据权利要求41所述的方法,其中所述方法在暗光条件下减少患者眼睛中散射光线的异常焦点至少3小时。

43.根据权利要求41所述的方法,其中所述方法在暗光条件下减少患者眼睛中散射光线的异常焦点至少6小时。

44.根据权利要求41所述的方法,其中所述方法在暗光条件下减少患者眼睛中散射光线的异常焦点至少12小时。

45.根据权利要求41所述的方法,其中所述方法在暗光条件下减少患者眼睛中散射光线的异常焦点至少24小时。

46.根据权利要求34-45中任一项所述的方法,其中所述毒蕈碱乙酰胆碱受体激动剂是毛果芸香碱或其药学上可接受的盐。

47.根据权利要求34-45中任一项所述的方法,其中所述毒蕈碱乙酰胆碱受体激动剂是毛果芸香碱的药学上可接受的盐。

48.根据权利要求34-45中任一项所述的方法,其中所述毒蕈碱乙酰胆碱受体激动剂是盐酸毛果芸香碱。

49.根据权利要求34-48中任一项所述的方法,其中毒蕈碱乙酰胆碱受体激动剂的剂量小于约2mg。

50.根据权利要求34-48中任一项所述的方法,其中毒蕈碱乙酰胆碱受体激动剂的剂量小于约1mg。

51.根据权利要求34-48中任一项所述的方法,其中毒蕈碱乙酰胆碱受体激动剂的剂量小于约0.5mg。

52.根据权利要求34-48中任一项所述的方法,其中毒蕈碱乙酰胆碱受体激动剂的剂量小于约0.25mg。

53.根据权利要求34-48中任一项所述的方法,其中毒蕈碱乙酰胆碱受体激动剂的剂量为约0.1mg至约1.5mg。

54.根据权利要求34-48中任一项所述的方法,其中毒蕈碱乙酰胆碱受体激动剂的剂量为约0.1mg至约1.0mg。

55.根据权利要求34-48中任一项所述的方法,其中毒蕈碱乙酰胆碱受体激动剂的剂量为约0.1mg至约0.5mg。

56.根据权利要求34-48中任一项所述的方法,其中毒蕈碱乙酰胆碱受体激动剂的剂量为约0.1mg至约0.3mg。

57.根据权利要求34-48中任一项所述的方法,其中毒蕈碱乙酰胆碱受体激动剂的剂量为约0.1mg至约0.2mg。

58.根据权利要求34-48中任一项所述的方法,其中毒蕈碱乙酰胆碱受体激动剂的剂量为约0.1mg至约0.15mg。

59.根据权利要求34-48中任一项所述的方法,其中毒蕈碱乙酰胆碱受体激动剂的剂量为约0.2mg至约0.4mg。

60.根据权利要求34-48中任一项所述的方法,其中毒蕈碱乙酰胆碱受体激动剂的剂量为约0.3mg至约0.7mg。

61.根据权利要求34-48中任一项所述的方法,其中所述毒蕈碱乙酰胆碱受体激动剂的剂量为约0.1mg、约0.15mg、约0.2mg、约0.25mg、约0.3mg、约0.35mg或约0.4mg。

62.根据权利要求34-61中任一项所述的方法,其中所述毒蕈碱乙酰胆碱受体激动剂的剂量以含有毒蕈碱乙酰胆碱受体激动剂、脂质和药学上可接受的载体的眼用溶液的形式施用。

63.根据权利要求62所述的方法,其中所述毒蕈碱乙酰胆碱受体激动剂以约0.1%(w/v)至约2%(w/v)范围内的浓度存在于所述眼用溶液中。

64.根据权利要求62所述的方法,其中所述毒蕈碱乙酰胆碱受体激动剂以约0.1%(w/v)至约0.5%(w/v)范围的浓度存在于所述眼用溶液中。

65.根据权利要求62所述的方法,其中所述毒蕈碱乙酰胆碱受体激动剂以约0.4%(w/v)的浓度存在于所述眼用溶液中。

66.根据权利要求62所述的方法,其中所述毒蕈碱乙酰胆碱受体激动剂以约1%(w/v)至约1.5%(w/v)范围内的浓度存在于所述眼用溶液中。

67.根据权利要求62所述的方法,其中所述毒蕈碱乙酰胆碱受体激动剂以约1.25%(w/v)的浓度存在于所述眼用溶液中。

68.权利要求34-67中任一项的方法,进一步包括以有效量向患者的眼睛局部施用毒蕈碱乙酰胆碱受体激动剂的第二剂量,以进一步减小患者的瞳孔直径。

69.根据权利要求68所述的方法,其中所述毒蕈碱乙酰胆碱受体激动剂的第二剂量是包含浓度为约0.1%(w/v)至约2%(w/v)的毒蕈碱乙酰胆碱受体激动剂的眼用溶液。

70.根据权利要求34-69中任一项所述的方法,其中所述毒蕈碱乙酰胆碱受体激动剂的剂量以滴眼剂的形式局部施用于眼睛。

71.根据权利要求34-70中任一项所述的方法,其中将所述毒蕈碱乙酰胆碱受体激动剂的剂量施用于眼睛不超过每天一次。

72.根据权利要求34-71中任一项所述的方法,其中所述方法在暗光条件下实现约2.5mm至约5.5mm范围内的瞳孔直径。

73.根据权利要求34-71中任一项所述的方法,其中所述方法在暗光条件下实现约3mm至约5mm范围内的瞳孔直径。

74.根据权利要求34-71中任一项所述的方法,其中所述方法在暗光条件下实现约3mm至约4.5mm范围内的瞳孔直径。

75.根据权利要求1-74中任一项所述的方法,其中向眼睛施用所述α-肾上腺素能拮抗剂的剂量不超过每天一次。

76.根据权利要求1-75中任一项所述的方法,其中由于所述方法,当在明视条件下测量时,所述患者经历瞳孔直径至少1mm的减小。

77.根据权利要求1-75中任一项所述的方法,其中由于所述方法,当在明视条件下测量时,所述患者经历瞳孔直径至少2mm的减小。

78.根据权利要求1-75中任一项所述的方法,其中由于所述方法,当在明视条件下测量时,所述患者经历瞳孔直径至少3mm的减小。

79.根据权利要求1-75中任一项所述的方法,其中由于所述方法,当在明视条件下测量时,所述患者经历范围为约0.5mm至约5mm的瞳孔直径的减小。

80.根据权利要求1-79中任一项所述的方法,其中由于所述方法,当在中间视觉条件下测量时,所述患者经历瞳孔直径的至少1mm减小。

81.根据权利要求1-79中任一项所述的方法,其中由于所述方法,当在中间视觉条件下测量时,所述患者经历瞳孔直径的至少2mm减小。

82.根据权利要求1-79中任一项所述的方法,其中由于所述方法,当在中间视觉条件下测量时,所述患者经历瞳孔直径的至少3mm的减小。

83.根据权利要求1-79中任一项所述的方法,其中由于所述方法,当在中间视觉条件下测量时,所述患者经历范围为约0.5mm至约5mm的瞳孔直径减小。

84.一种治疗患者的急性闭角型青光眼的方法,包括向有需要的患者的眼睛施用有效治疗急性闭角型青光眼的量的选自酚妥拉明或其药学上可接受的盐的α-肾上腺素能拮抗剂。

85.根据权利要求84所述的方法,其中所述患者表现出至少两种选自以下的病症:严重眼痛、红眼、视力下降和视力模糊。

86.一种预防患者闭角型青光眼的方法,包括向有需要的患者的眼睛施用有效预防闭角型青光眼的量的选自酚妥拉明或其药学上可接受的盐的α-肾上腺素能拮抗剂的剂量。

87.根据权利要求86所述的方法,其中所述闭角型青光眼是急性闭角型青光眼。

88.一种治疗或预防患者的窄角发作的方法,包括以有效治疗或预防窄角发作的量向有需要的患者的眼睛施用选自酚妥拉明或其药学上可接受的盐的α-肾上腺素能拮抗剂的剂量。

89.根据权利要求1所述的方法,其中所述方法降低患者中窄角发作的风险。

90.根据权利要求1所述的方法,其中所述方法降低闭角发作的风险。

91.根据权利要求84-90中任一项所述的方法,进一步包括向所述患者的眼睛施用毒蕈碱乙酰胆碱受体激动剂。

92.根据权利要求91所述的方法,其中所述毒蕈碱乙酰胆碱受体激动剂是毛果芸香碱或其药学上可接受的盐。

93.根据权利要求91所述的方法,其中所述毒蕈碱乙酰胆碱受体激动剂是毛果芸香碱的药学上可接受的盐。

94.根据权利要求91所述的方法,其中所述毒蕈碱乙酰胆碱受体激动剂是盐酸毛果芸香碱。

95.根据权利要求91-94中任一项所述的方法,其中所述毒蕈碱乙酰胆碱受体激动剂以小于约2mg的剂量施用于患者的眼睛。

96.根据权利要求91-94中任一项所述的方法,其中所述毒蕈碱乙酰胆碱受体激动剂以小于约1mg的剂量施用于患者的眼睛。

97.根据权利要求91-94中任一项所述的方法,其中所述毒蕈碱乙酰胆碱受体激动剂以小于约0.5mg的剂量施用于患者的眼睛。

98.根据权利要求91-94中任一项所述的方法,其中所述毒蕈碱乙酰胆碱受体激动剂以小于约0.25mg的剂量施用于患者的眼睛。

99.根据权利要求91-94中任一项所述的方法,其中所述毒蕈碱乙酰胆碱受体激动剂以约0.1mg至约1.5mg的剂量施用于患者的眼睛。

100.根据权利要求91-94中任一项所述的方法,其中所述毒蕈碱乙酰胆碱受体激动剂以约0.1mg至约1.0mg的剂量施用于患者的眼睛。

101.根据权利要求91-94中任一项所述的方法,其中所述毒蕈碱乙酰胆碱受体激动剂以约0.1mg至约0.5mg的剂量施用于患者的眼睛。

102.根据权利要求91-94中任一项所述的方法,其中所述毒蕈碱乙酰胆碱受体激动剂以约0.1mg至约0.3mg的剂量施用于患者的眼睛。

103.根据权利要求91-94中任一项所述的方法,其中所述毒蕈碱乙酰胆碱受体激动剂以约0.1mg至约0.2mg的剂量施用于患者的眼睛。

104.根据权利要求91-94中任一项所述的方法,其中所述毒蕈碱乙酰胆碱受体激动剂以约0.1mg至约0.15mg的剂量施用于患者的眼睛。

105.根据权利要求91-94中任一项所述的方法,其中所述毒蕈碱乙酰胆碱受体激动剂以约0.2mg至约0.4mg的剂量施用于患者的眼睛。

106.根据权利要求91-94中任一项所述的方法,其中所述毒蕈碱乙酰胆碱受体激动剂以约0.1mg、约0.15mg、约0.2mg、约0.25mg、约0.3mg、约0.35mg或约0.4mg的剂量施用于患者的眼睛。

107.根据权利要求91-94中任一项所述的方法,其中所述毒蕈碱乙酰胆碱受体激动剂以约0.3mg至约0.7mg的剂量施用于患者的眼睛。

108.根据权利要求91-107中任一项所述的方法,其中所述毒蕈碱乙酰胆碱受体激动剂的剂量以含有毒蕈碱乙酰胆碱受体激动剂、脂质和药学上可接受的载体的眼用溶液的形式施用。

109.根据权利要求108所述的方法,其中所述毒蕈碱乙酰胆碱受体激动剂以约0.1%(w/v)至约4%(w/v)范围内的浓度存在于所述眼用溶液中。

110.根据权利要求108所述的方法,其中所述毒蕈碱乙酰胆碱受体激动剂以约0.1%(w/v)至约1%(w/v)范围内的浓度存在于所述眼用溶液中。

111.根据权利要求108所述的方法,其中所述毒蕈碱乙酰胆碱受体激动剂以约0.4%(w/v)的浓度存在于所述眼用溶液中。

112.根据权利要求108所述的方法,其中所述毒蕈碱乙酰胆碱受体激动剂以约1%(w/v)至约1.5%(w/v)范围内的浓度存在于所述眼用溶液中。

113.根据权利要求108所述的方法,其中所述毒蕈碱乙酰胆碱受体激动剂以约1.25%(w/v)的浓度存在于所述眼用溶液中。

114.根据权利要求91-113中任一项所述的方法,其中所述毒蕈碱乙酰胆碱受体激动剂

以滴眼剂的形式局部施用于患者的眼睛。

115.根据权利要求1-114中任一项所述的方法,其中所述α-肾上腺素能拮抗剂是酚妥拉明或其药学上可接受的盐。

116.根据权利要求1-114中任一项所述的方法,其中所述α-肾上腺素能拮抗剂是酚妥拉明的药学上可接受的盐。

117.根据权利要求1-114中任一项所述的方法,其中所述α-肾上腺素能拮抗剂是甲磺酸酚妥拉明。

118.根据权利要求1-114中任一项所述的方法,其中所述α-肾上腺素能拮抗剂的剂量是含有药学上可接受的水性载体和酚妥拉明或其药学上可接受的盐的眼用溶液的形式。

119.根据权利要求118所述的方法,其中所述α-肾上腺素能拮抗剂的剂量是含有药学上可接受的水性载体和甲磺酸酚妥拉明的眼用溶液的形式。

120.根据权利要求118所述的方法,其中所述α-肾上腺素能拮抗剂的剂量为含有药学上可接受的水性载体和约0.1%(w/v)至约2%(w/v)甲磺酸酚妥拉明的眼用溶液的形式。

121.根据权利要求118所述的方法,其中所述α-肾上腺素能拮抗剂的剂量是含有水、甘露醇和甲磺酸酚妥拉明的眼用溶液的形式。

122.根据权利要求118所述的方法,其中所述α-肾上腺素能拮抗剂的剂量为含有水、甘露醇、乙酸钠和甲磺酸酚妥拉明的眼用溶液的形式。

123.根据权利要求118所述的方法,其中所述α-肾上腺素能拮抗剂的剂量为不含螯合剂的水性眼用溶液的形式,所述眼用溶液含有:

(a)约0.1%(w/v)至约2%(w/v)的甲磺酸酚妥拉明;

(b)约1%(w/v)至约6%(w/v)的至少一种选自由甘露醇、甘油和丙二醇组成的组的多元醇化合物;

(c)约1mM至约6mM的碱金属乙酸盐;和

(d)水;

其中溶液的pH在4至6的范围内并且不含螯合剂。

124.根据权利要求118所述的方法,其中所述α-肾上腺素能拮抗剂的剂量为不含螯合剂的水性眼用溶液的形式,所述眼用溶液含有:

(a)约0.5%(w/v)至约2%(w/v)的甲磺酸酚妥拉明;

(b)约1%(w/v)至约6%(w/v)的至少一种选自由甘露醇、甘油和丙二醇组成的组的多元醇化合物;

(c)约1mM至约6mM的碱金属乙酸盐;和

(d)水;

其中溶液的pH在4.5至5.5的范围内并且不含螯合剂。

125.根据权利要求123或124所述的方法,其中所述至少一种多元醇是甘露醇。

126.根据权利要求123或124的方法,其中所述溶液含有4%(w/v)甘露醇。

127.根据权利要求123-126中任一项所述的方法,其中所述碱金属乙酸盐是乙酸钠。

128.根据权利要求118所述的方法,其中所述α-肾上腺素能拮抗剂的剂量是水性眼用溶液的形式,其包含:

(a)约0.25%(w/v)至约2%(w/v)的甲磺酸酚妥拉明;

(b)约3％(w/v)至约5％(w/v)的甘露醇;

(c)约1mM至约6mM乙酸钠;和

(d)水;

其中溶液的pH范围为4.5至5.2并且不含任何作为螯合剂的另外的组分。

129.根据权利要求118所述的方法,其中所述α-肾上腺素能拮抗剂的剂量为水性眼用溶液的形式,所述眼用溶液包含:(a)约1％(w/v)的甲磺酸酚妥拉明;(b)约4％(w/v)甘露醇;(c)约3mM的包含乙酸钠的缓冲剂;和(d)水;其中溶液的pH在4.5至5.5的范围内并且不含任何作为螯合剂的另外的组分。

130.根据权利要求1-118中任一项所述的方法,其中所述α-肾上腺素能拮抗剂的剂量包含约0.1mg至约2.0mg的酚妥拉明或其药学上可接受的盐。

131.根据权利要求1-118中任一项所述的方法,其中所述α-肾上腺素能拮抗剂的剂量包含约0.5mg至约1.0mg的酚妥拉明或其药学上可接受的盐。

132.根据权利要求1-129中任一项所述的方法,其中所述α-肾上腺素能拮抗剂的剂量包含约0.1mg至约2.0mg的甲磺酸酚妥拉明。

133.根据权利要求1-129中任一项所述的方法,其中所述α-肾上腺素能拮抗剂的剂量包含约0.3mg至约0.7mg的甲磺酸酚妥拉明。

134.根据权利要求1-129中任一项所述的方法,其中所述α-肾上腺素能拮抗剂的剂量包含约0.3mg至约0.6mg的甲磺酸酚妥拉明。

135.根据权利要求1-129中任一项所述的方法,其中所述α-肾上腺素能拮抗剂的剂量包含约0.3mg至约0.4mg的甲磺酸酚妥拉明。

136.根据权利要求1-129中任一项所述的方法,其中所述α-肾上腺素能拮抗剂的剂量包含约0.3mg甲磺酸酚妥拉明。

137.根据权利要求1-129中任一项所述的方法,其中所述α-肾上腺素能拮抗剂的剂量包含约0.5mg甲磺酸酚妥拉明。

138.根据权利要求1-129中任一项所述的方法,其中所述α-肾上腺素能拮抗剂的剂量包含约0.5mg至约0.7mg的甲磺酸酚妥拉明。

139.根据权利要求1-129中任一项所述的方法,其中所述α-肾上腺素能拮抗剂的剂量包含约0.6mg至约0.7mg的甲磺酸酚妥拉明。

140.根据权利要求1-129中任一项所述的方法,其中所述α-肾上腺素能拮抗剂的剂量包含约0.6mg甲磺酸酚妥拉明。

141.根据权利要求1-129中任一项所述的方法,其中所述α-肾上腺素能拮抗剂的剂量包含约0.8mg至约1.2mg的甲磺酸酚妥拉明。

142.根据权利要求1-129中任一项所述的方法,其中所述α-肾上腺素能拮抗剂的剂量包含约1mg甲磺酸酚妥拉明。

143.根据权利要求1-142中任一项所述的方法,其中所述α-肾上腺素能拮抗剂以滴眼剂的形式局部施用于患者的眼睛。

144.根据权利要求1-143中任一项所述的方法,其中所述患者由于所述方法而经历眼睛中的眼内压至少10％的降低。

145.根据权利要求1-143中任一项所述的方法,其中所述患者由于所述方法而经历眼

睛中的眼内压至少20％的降低。

146.根据权利要求1-143中任一项所述的方法,其中所述患者由于所述方法而经历眼睛中的眼内压至少30％的降低。

147.根据权利要求1-143中任一项所述的方法,其中所述患者由于所述方法而经历眼睛中的眼内压至少40％的降低。

148.根据权利要求1-143中任一项所述的方法,其中所述患者由于所述方法而经历眼睛中的眼内压至少50％的降低。

149.根据权利要求1-148中任一项所述的方法,其中所述患者由于所述方法而经历眼睛中的眼内压至少5mmHg的降低。

150.根据权利要求1-148中任一项所述的方法,其中所述患者由于所述方法而经历眼睛中的眼内压至少10mmHg的降低。

151.根据权利要求1-148中任一项所述的方法,其中所述患者由于所述方法而经历眼睛中的眼内压至少15mmHg的降低。

152.根据权利要求1-148中任一项所述的方法,其中所述患者由于所述方法而经历眼睛中的眼内压至少20mmHg的降低。

153.根据权利要求144-152中任一项所述的方法,其中所述眼内压的降低持续至少6小时的持续时间。

154.根据权利要求144-152中任一项所述的方法,其中所述眼内压的降低持续至少12小时的持续时间。

155.根据权利要求144-152中任一项所述的方法,其中所述眼内压的降低持续至少24小时的持续时间。

156.根据权利要求1-155中任一项所述的方法,其中在进行所述方法之前,所述患者的眼睛具有大于约25mmHg的眼内压。

157.根据权利要求1-155中任一项所述的方法,其中在进行所述方法之前,所述患者的眼睛具有大于约30mmHg的眼内压。

158.根据权利要求1-155中任一项所述的方法,其中在进行所述方法之前,所述患者的眼睛具有大于约40mmHg的眼内压。

159.根据权利要求1-155中任一项所述的方法,其中开始治疗的患者的特征在于具有在约20mmHg至约50mmHg范围内的眼内压。

160.根据权利要求1-155中任一项所述的方法,其中开始治疗的患者的特征在于具有在约30mmHg至约50mmHg范围内的眼内压。

161.根据权利要求1-155中任一项所述的方法,其中开始治疗的患者的特征在于具有在约25mmHg至约30mmHg范围内的眼内压。

162.根据权利要求1-161中任一项所述的方法,其中将所述α-肾上腺素能拮抗剂和任何毒蕈碱乙酰胆碱受体激动剂同时施用于患者的眼睛。

163.根据权利要求1-161中任一项所述的方法,其中将所述α-肾上腺素能拮抗剂和任何毒蕈碱乙酰胆碱受体激动剂分别施用于患者的眼睛。

164.根据权利要求1-163中任一项所述的方法,进一步包括向所述患者的眼睛局部施用减少眼睛发红的药剂。

165.根据权利要求1-163中任一项的方法,进一步包括向患者的眼睛局部施用溴莫尼定或其药学上可接受的盐。

166.根据权利要求1-163中任一项的方法,进一步包括向患者的眼睛局部施用酒石酸溴莫尼定。

167.根据权利要求1-163中任一项的方法,进一步包括向患者的眼睛局部施用包含约0.025%(w/w)酒石酸溴莫尼定的眼用溶液。

168.根据权利要求1-167中任一项所述的方法,其中所述患者是人。

169.根据权利要求1-168中任一项所述的方法,其中所述患者的眼睛具有窄角。

用于治疗瞳孔散大、青光眼和其他眼部病症的方法和组合物

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 本申请要求2021年4月23日提交的美国临时专利申请序列号63/178,578的权益和优先权;其全部内容通过引用并入本文。

发明领域

[0003] 本发明提供了含有α-肾上腺素能拮抗剂例如酚妥拉明的方法、组合物和试剂盒,其用于治疗患有瞳孔散大、青光眼和其他眼部病症的患者。

[0004] 背景

[0005] 瞳孔散大是一种以瞳孔异常扩张为特征的眼部障碍,通常由疾病、创伤或药物中的一种或多种引起。药物可以是例如作为眼睛检查的一部分施用于眼睛以引起瞳孔扩张的药物。供选择地,药物可以是出于其他原因向患者施用的药剂,并且可以是向患者单次施用的药剂或者多次施用的药剂。瞳孔散大的负面影响可以包括对光敏感和无法聚焦,尤其是在明亮的环境中。现有的瞳孔散大治疗方法根据瞳孔散大的原因而有所不同,但并非对所有患者都有效和/或具有不希望的特征。瞳孔散大需要更好的治疗方法。

[0006] 青光眼是一种经常影响视网膜和/或视神经的眼部疾病,如果不及时治疗,可能会导致失明。眼内压长时间升高是多种形式的青光眼的共同特征。如此长时间的眼内压升高会对视网膜和视神经造成不可逆转的损害,导致进行性、永久性的视力丧失。降低眼内压的治疗为青光眼患者带来益处。然而,现有的降低眼内压的药物疗法并非对所有患者有效和/或具有不良副作用。青光眼需要更好的治疗方法。

[0007] 暗光条件下的视觉表现缺陷会对患者的生活质量产生显著的负面影响,例如影响夜间驾驶机动车辆的能力。更容易经历夜视问题的患者包括患有夜间近视、患有赤道皮质白内障、接受过植入人工晶状体手术和/或接受过LASIK手术的患者。夜间视力差的示例性症状包括眩光、光晕、星爆、重影图案和/或深度知觉差。需要进行治疗以改善暗光条件下患者的视觉表现。

[0008] 本发明解决了上述对用于治疗患有瞳孔散大、青光眼和其他眼部病症的患者的方法和组合物的需求,并且本发明提供了其他相关优点。

[0009] 概述

[0010] 本发明提供了含有α-肾上腺素能拮抗剂例如酚妥拉明的方法、组合物和试剂盒,用于治疗患有瞳孔散大、青光眼和其他眼部病症的患者。将α-肾上腺素能拮抗剂例如酚妥拉明局部施用于患者的眼睛,优选以液体水性眼用制剂的形式。在某些实施方案中,毒蕈碱乙酰胆碱受体激动剂,例如毛果芸香碱或其药学上可接受的盐,局部施用于患者的眼睛。下面描述本发明的示例性方面和实施方案。

[0011] 本发明的一个方面提供了一种治疗患者瞳孔散大的方法。该方法包括向需要其的患者的眼睛施用有效量的α-肾上腺素能拮抗剂的剂量和毒蕈碱性乙酰胆碱受体激动剂的剂量,从而治疗瞳孔散大。在某些实施方案中,α-肾上腺素能拮抗剂是甲磺酸酚妥拉明。在某些实施方案中,毒蕈碱乙酰胆碱受体激动剂是毛果芸香碱或其药学上可接受的盐。在某

些实施方案中,毒蕈碱乙酰胆碱受体激动剂是盐酸毛果芸香碱。

[0012] 本发明的另一方面提供了一种治疗患有青光眼的患者的瞳孔散大同时降低闭角型青光眼发作的风险的方法。该方法包括向需要其的患者的眼睛施用有效量的α-肾上腺素能拮抗剂的剂量,从而治疗瞳孔散大并降低闭角型青光眼发作的风险。在某些实施方案中,α-肾上腺素能拮抗剂是甲磺酸酚妥拉明。在某些实施方案中,毒蕈碱乙酰胆碱受体激动剂是毛果芸香碱或其药学上可接受的盐。在某些实施方案中,毒蕈碱乙酰胆碱受体激动剂是盐酸毛果芸香碱。

[0013] 本发明的另一方面提供了一种改善患者在暗光条件下的视觉表现的方法。该方法包括向需要其的患者的眼睛施用有效量的α-肾上腺素能拮抗剂的剂量和毒蕈碱乙酰胆碱受体激动剂的剂量,从而改善暗光条件下的视觉表现。在某些实施方案中,α-肾上腺素能拮抗剂是甲磺酸酚妥拉明。在某些实施方案中,毒蕈碱乙酰胆碱受体激动剂是毛果芸香碱或其药学上可接受的盐。在某些实施方案中,毒蕈碱乙酰胆碱受体激动剂是盐酸毛果芸香碱。

[0014] 本发明的另一方面提供了一种在暗光条件下减小患者瞳孔直径的方法。该方法包括向有此需要的患者的眼睛施用有效量的α-肾上腺素能拮抗剂的剂量和毒蕈碱乙酰胆碱受体激动剂的剂量,从而在暗光条件下减小瞳孔直径。在某些实施方案中,α-肾上腺素能拮抗剂是甲磺酸酚妥拉明。在某些实施方案中,毒蕈碱乙酰胆碱受体激动剂是毛果芸香碱或其药学上可接受的盐。在某些实施方案中,毒蕈碱乙酰胆碱受体激动剂是盐酸毛果芸香碱。

[0015] 本发明的另一方面提供一种在暗光条件下减少患者眼睛中散射光线的异常焦点的方法。该方法包括向需要其的患者的眼睛施用有效量的α-肾上腺素能拮抗剂的剂量和毒蕈碱乙酰胆碱受体激动剂的剂量,从而减少暗光条件下患者眼睛中的散射光线的异常焦点。在某些实施方案中,α-肾上腺素能拮抗剂是甲磺酸酚妥拉明。在某些实施方案中,毒蕈碱乙酰胆碱受体激动剂是毛果芸香碱或其药学上可接受的盐。在某些实施方案中,毒蕈碱乙酰胆碱受体激动剂是盐酸毛果芸香碱。

[0016] 本发明的另一方面提供了治疗患者的急性闭角型青光眼的方法。该方法包括向需要其的患者的眼睛施用有效治疗急性闭角型青光眼的量的选自酚妥拉明或其药学上可接受的盐的α-肾上腺素能拮抗剂的剂量。在某些实施方案中,α-肾上腺素能拮抗剂是甲磺酸酚妥拉明。在某些实施方案中,该方法还包括向患者的眼睛施用毒蕈碱乙酰胆碱受体激动剂。在某些实施方案中,毒蕈碱乙酰胆碱受体激动剂是毛果芸香碱或其药学上可接受的盐。在某些实施方案中,毒蕈碱乙酰胆碱受体激动剂是盐酸毛果芸香碱。

[0017] 本发明的另一方面提供了一种预防患者的闭角型青光眼的方法。该方法包括向需要其的患者的眼睛施用有效预防闭角型青光眼的量的选自酚妥拉明或其药学上可接受的盐的α-肾上腺素能拮抗剂的剂量。在某些实施方案中,α-肾上腺素能拮抗剂是甲磺酸酚妥拉明。在某些实施方案中,该方法还包括向患者的眼睛施用毒蕈碱乙酰胆碱受体激动剂。在某些实施方案中,毒蕈碱乙酰胆碱受体激动剂是毛果芸香碱或其药学上可接受的盐。在某些实施方案中,毒蕈碱乙酰胆碱受体激动剂是盐酸毛果芸香碱。

[0018] 本发明的另一方面提供了一种治疗或预防患者的窄角(narrow angle)发作的方法。该方法包括向需要其的患者的眼睛施用有效治疗或预防窄角发作的量的选自酚妥拉明或其药学上可接受的盐的α-肾上腺素能拮抗剂的剂量。在某些实施方案中,患者的眼睛具有窄角。在某些实施方案中,α-肾上腺素能拮抗剂是甲磺酸酚妥拉明。在某些实施方案中,

该方法还包括向患者的眼睛施用毒蕈碱乙酰胆碱受体激动剂。在某些实施方案中,毒蕈碱乙酰胆碱受体激动剂是毛果芸香碱或其药学上可接受的盐。在某些实施方案中,毒蕈碱乙酰胆碱受体激动剂是盐酸毛果芸香碱。

附图说明

[0019] 图1描绘了根据(1)CCLRU发红分级量表,和(2)NYX-001发红分级量表的示例性眼睛发红。

[0020] 发明详述

[0021] 本发明提供了含有α-肾上腺素能拮抗剂例如酚妥拉明的方法、组合物和试剂盒,用于治疗患有瞳孔散大、青光眼和其他眼部病症的患者。将α-肾上腺素能拮抗剂例如酚妥拉明局部施用于患者的眼睛,优选以液体水性眼用制剂的形式。在某些实施方案中,毒蕈碱乙酰胆碱受体激动剂,例如毛果芸香碱或其药学上可接受的盐,局部施用于患者的眼睛。下面分节阐述本发明的各个方面;然而,在一个特定部分中描述的本发明的各方面并不限于任何特定部分。

[0022] 定义

[0023] 为了便于理解本发明,下面定义了许多术语和短语。

[0024] 如本文所用,术语“一个”、“一种”和“该”表示“一个或多个(一种或多种)”并且包括复数,除非上下文不合适。

[0025] 如本文所用,术语“患者”是指待通过本发明的方法治疗的生物体。此类生物体优选包括但不限于哺乳动物(例如鼠科动物、猿类、马科动物、牛科动物、猪科动物、犬科动物、猫科动物等),并且最优选包括人类。

[0026] 如本文所用,术语“有效量”是指足以实现有益或期望结果的化合物的量。除非另有说明,有效量可以在一次或多次给药、施用或剂量中施用并且不旨在限于特定制剂或施用途径。如本文所用,术语“治疗”包括导致病症、疾病、障碍等改善或其症状减轻的任何作用,例如减轻、减少、调节、改善或消除。

[0027] 如本文所用,术语“药物组合物”是指活性剂与惰性或活性载体的组合,使得组合物特别适用于体内或离体治疗用途。

[0028] 如本文所用,术语“药学上可接受的载体”是指任何标准的药物载体,例如磷酸盐缓冲盐水溶液、水、乳液(例如,例如油/水或水/油乳液)以及各种类型的润湿剂。该组合物还可以包含稳定剂和防腐剂。对于载体、稳定剂和辅助剂的实例,参见Martin的Remington'sPharmaceutical Sciences,第15版,Mack Publ.Co.,Easton,PA[1975]。

[0029] 如本文所用,术语“药学上可接受的盐”是指本发明化合物的任何药学上可接受的盐(例如酸或碱),其在给予受试者时能够提供本发明的化合物。如本领域技术人员已知的,本发明化合物的“盐”可以衍生自无机或有机酸和碱。酸的实例包括但不限于盐酸、氢溴酸、硫酸、硝酸、高氯酸、富马酸、马来酸、磷酸、乙醇酸、乳酸、水杨酸、琥珀酸、对甲苯磺酸、酒石酸、乙酸、柠檬酸、甲磺酸、乙磺酸、甲酸、苯甲酸、丙二酸、萘-2-磺酸、苯磺酸等。其它酸,例如草酸,虽然其本身不是药学上可接受的,但可用于制备可用作获得本发明化合物及其药学上可接受的酸加成盐的中间体的盐。

[0030] 碱的实例包括但不限于碱金属(例如钠)氢氧化物、碱土金属(例如镁)氢氧化物、

氨和式NW_3的化合物,其中W是C_{1-4}烷基等。

[0031] 盐的实例包括但不限于:乙酸盐、己二酸盐、藻酸盐、天冬氨酸盐、苯甲酸盐、苯磺酸盐、硫酸氢盐、丁酸盐、柠檬酸盐、樟脑酸盐、樟脑磺酸盐、环戊烷丙酸盐、二葡萄糖酸盐、十二烷基硫酸盐、乙磺酸盐、富马酸盐、氟庚酸盐(flucoheptanoate)、甘油磷酸盐、半硫酸盐、庚酸盐,己酸盐,盐酸盐,氢溴酸盐,氢碘酸盐,2-羟基乙磺酸盐,乳酸盐,马来酸盐,甲烷磺酸盐(甲磺酸盐),2-萘磺酸盐,烟酸盐,草酸盐,棕榈酸盐,果胶酸盐,过硫酸盐,苯丙酸盐,苦味酸盐,新戊酸盐,丙酸盐,琥珀酸盐,硫酸盐,酒石酸盐,硫氰酸盐、甲苯磺酸盐、十一烷酸盐等。盐的其他实例包括本发明化合物的阴离子与合适的阳离子例如Na^+、NH_4^+和NW_4^+(其中W是C_{1-4}烷基)等的复合。

[0032] 对于治疗用途,本发明化合物的盐被认为是药学上可接受的。然而,非药学上可接受的酸和碱的盐也可用于例如药学上可接受的化合物的制备或纯化。

[0033] 术语“链烷酸酯”是本领域公知的并且是指烷基-C(O)O^-。

[0034] 术语“烷基”是本领域公知的,并且包括饱和脂族基团,包括直链烷基、支链烷基、环烷基(脂环族)基团、烷基取代的环烷基和环烷基取代的烷基。在某些实施方案中,直链或支链烷基在其主链中具有约30个或更少的碳原子(例如,直链为C_1-C_{30},支链为C_3-C_{30}),并且供选择地,约20个或更少。同样,环烷基在其环结构中具有约3至约10个碳原子,供选择地在环结构中具有约5、6或7个碳。

[0035] 术语“约”是指在指定值的±10%以内。本发明涵盖其中该值在指定值的±9%、±8%、±7%、±6%、±5%、±4%、±3%、±2%或±1%内的实施方案。

[0036] 在整个说明书中,当组合物和试剂盒被描述为具有、包括或包含特定组分时,或者当工艺和方法被描述为具有、包括或包含特定步骤时,预期另外存在以下本发明的组合物和试剂盒,其基本上由所列举的组分组成,或由所列举的组分组成,并且存在根据本发明的工艺和方法,其基本上由所列举的处理步骤组成,或由所列举的处理步骤组成。

[0037] 一般来说,除非另有说明,指定百分比的组合物均按重量计。此外,如果变量没有附带定义,则以变量的先前定义为准。

[0038] I.治疗方法

[0039] 本发明提供了通过向患者的眼睛施用α-肾上腺素能拮抗剂例如酚妥拉明来治疗患有瞳孔散大、青光眼和其他眼部病症的患者的方法。将α-肾上腺素能拮抗剂局部施用于患者的眼睛,优选以液体水性眼用制剂的形式。在某些实施方案中,将毒蕈碱乙酰胆碱受体激动剂,例如毛果芸香碱或其药学上可接受的盐,局部施用于患者的眼睛。治疗方法的各个方面和实施方案在以下部分中描述。这些部分是为了方便而布置的,并且一个部分中的信息不限于该部分,而是可以应用于其他部分中的方法。

[0040] A.第一种方法

[0041] 本发明的一个方面提供了一种治疗患者瞳孔散大的方法。该方法包括向需要其的患者的眼睛施用有效量的α-肾上腺素能拮抗剂的剂量和毒蕈碱性乙酰胆碱受体激动剂的剂量,从而治疗瞳孔散大。

[0042] 在某些实施方案中,患者患有青光眼。在某些实施方案中,患者患有青光眼并且具有窄角。在青光眼的上下文中,术语“角”是指由角膜和虹膜形成的眼液流过的引流区域(称为角)。窄角是指眼液通过该角的流动被部分阻碍的情况。

[0043] 在某些实施方案中,该方法降低了患者窄角发作的风险。

[0044] 在某些实施方案中,该方法降低了闭角发作的风险。

[0045] 该方法的特征还可以在于另外的特征,例如给药方案和α-肾上腺素能拮抗剂的特性、毒蕈碱乙酰胆碱受体激动剂的特性以及前述的剂量用量。本发明涵盖这些特征的所有排列和组合。

[0046] B.第二种方法

[0047] 本发明的一个方面提供了一种治疗患有青光眼的患者的瞳孔散大同时降低闭角型青光眼发作的风险的方法。该方法包括向需要其的患者的眼睛施用有效量的α-肾上腺素能拮抗剂的剂量,从而治疗瞳孔散大并降低闭角型青光眼发作的风险。

[0048] 在某些实施方案中,患者患有青光眼并且具有窄角。

[0049] 在某些实施方案中,该方法还包括向有需要的患者的眼睛施用毒蕈碱乙酰胆碱受体激动剂。

[0050] 该方法的还可由另外的特征来表征,例如给药方案和α-肾上腺素能拮抗剂的特性、任何毒蕈碱乙酰胆碱受体激动剂的特性以及前述的剂量用量。本发明涵盖这些特征的所有排列和组合。

[0051] C.第三种方法

[0052] 本发明的一个方面提供了一种改善患者在暗光条件下的视觉表现的方法。该方法包括向需要其的患者的眼睛施用有效量的α-肾上腺素能拮抗剂的剂量和毒蕈碱乙酰胆碱受体激动剂的剂量,从而改善暗光条件下的视觉表现。

[0053] 在某些实施方案中,该方法提供的视觉性能的改善是改善的视敏度。在某些实施方案中,该方法导致视敏度的改善,其通过使用斯内伦视力表测量的患者视力的至少一行改善来表征。在某些实施方案中,该方法导致视敏度的改善,其通过使用斯内伦视力表测量的患者视力的至少两行改善来表征。

[0054] 在某些实施方案中,由该方法提供的视觉性能的改善是改善的对比敏感度。治疗方法提供的益处可以根据患者对比敏感度的改善来表征。例如,在某些实施方案中,使用Holladay自动对比敏感度系统在中间视觉条件下测量的对比敏感度的改善是至少10%(或20%、30%、50%、60%或70%)改善。在某些实施方案中,使用Holladay自动对比敏感度系统在明视条件下测量的对比敏感度的改善是至少10%(或20%、30%、50%、60%或70%)的改善。在某些其他实施方案中,使用Holladay自动对比敏感度系统在中间视觉条件或暗视条件下测量的对比敏感度的改善是至少10%(或20%、30%、50%、60%或70%)改善。

[0055] 在某些其他实施方案中,由该方法提供的视觉性能的改善是(i)改善的视敏度和(ii)改善的对比敏感度。

[0056] 该方法还可由另外的特征来表征,例如给药方案和α-肾上腺素能拮抗剂的特性、毒蕈碱乙酰胆碱受体激动剂的特性以及前述的剂量用量。本发明涵盖这些特征的所有排列和组合。

[0057] D.第四种方法

[0058] 本发明的一个方面提供了一种在暗光条件下减小患者瞳孔直径的方法。该方法包括向有此需要的患者的眼睛施用有效量的α-肾上腺素能拮抗剂的剂量和毒蕈碱乙酰胆碱受体激动剂的剂量,从而在暗光条件下减小瞳孔直径。

[0059] 在某些实施方案中,该方法导致在暗光条件下瞳孔直径减小至少20%。在某些实施方案中,该方法导致在暗光条件下瞳孔直径减小至少30%。在某些实施方案中,该方法导致在暗光条件下瞳孔直径减小至少35%。

[0060] 该方法还可由另外的特征来表征,例如给药方案和α-肾上腺素能拮抗剂的特性、毒蕈碱乙酰胆碱受体激动剂的特性以及前述的剂量用量。本发明涵盖这些特征的所有排列和组合。

[0061] E.第五种方法

[0062] 本发明的一个方面提供了一种在暗光条件下减少患者眼睛中散射光线的异常焦点的方法。该方法包括向需要其的患者的眼睛施用有效量的α-肾上腺素能拮抗剂的剂量和毒蕈碱乙酰胆碱受体激动剂的剂量,从而减少暗光条件下患者眼睛中的散射光线的异常焦点。

[0063] 在某些实施方案中,该方法在暗光条件下减少患者眼睛中散射光线的异常焦点至少3小时。在某些实施方案中,该方法在暗光条件下减少患者眼睛中散射光线的异常焦点至少6小时。在某些实施方案中,该方法在暗光条件下减少患者眼睛中散射光线的异常焦点至少12小时。在某些实施方案中,该方法在暗光条件下减少患者眼睛中散射光线的异常焦点至少24小时。

[0064] 该方法还可由另外的特征来表征,例如给药方案和α-肾上腺素能拮抗剂的特性、毒蕈碱乙酰胆碱受体激动剂的特性以及前述的剂量用量。本发明涵盖这些特征的所有排列和组合。

[0065] F.第六种方法

[0066] 本发明的一个方面提供了一种治疗患者的急性闭角型青光眼的方法,包括向有需要的患者的眼睛施用有效治疗急性闭角型青光眼的量的α-肾上腺素能拮抗剂的剂量,所述α-肾上腺素能拮抗剂选自酚妥拉明或其药学上可接受的盐。

[0067] 在某些实施方案中,患者呈现至少两种选自以下的病症:严重眼痛、红眼、视力下降和视力模糊。

[0068] 在某些实施方案中,该方法还包括向患者的眼睛施用毒蕈碱乙酰胆碱受体激动剂。

[0069] 该方法还可由另外的特征来表征,例如给药方案和α-肾上腺素能拮抗剂的特性、任何毒蕈碱乙酰胆碱受体激动剂的特性以及前述的剂量用量。本发明涵盖这些特征的所有排列和组合。

[0070] G.第七种方法

[0071] 本发明的一个方面提供了一种预防患者的闭角型青光眼的方法。该方法包括向需要其的患者的眼睛施用有效预防闭角型青光眼的量的选自酚妥拉明或其药学上可接受的盐的α-肾上腺素能拮抗剂的剂量。

[0072] 在某些实施方案中,闭角型青光眼是急性闭角型青光眼。

[0073] 在某些实施方案中,该方法还包括向患者的眼睛施用毒蕈碱乙酰胆碱受体激动剂。

[0074] 该方法可以根据给药方案进一步表征。例如,在某些实施方案中,α-肾上腺素能拮抗剂的剂量施用至少连续三天。在某些实施方案中,α-肾上腺素能拮抗剂的剂量施用至少

连续7天。在某些实施方案中,α-肾上腺素能拮抗剂的剂量施用至少连续14天。在某些实施方案中,α-肾上腺素能拮抗剂的剂量在5天期间的至少3天施用。在某些实施方案中,α-肾上腺素能拮抗剂的剂量在7天期间的至少3天施用。在某些实施方案中,α-肾上腺素能拮抗剂的剂量在3天期间的1天施用。在某些实施方案中,α-肾上腺素能拮抗剂的剂量在5天期间的1天施用。

[0075] 该方法还可由另外的特征来表征,例如给药方案和α-肾上腺素能拮抗剂的特性、任何毒蕈碱乙酰胆碱受体激动剂的特性以及前述的剂量。本发明涵盖这些特征的所有排列和组合。

[0076] H.第八种方法

[0077] 本发明的一个方面提供了一种治疗或预防患者的窄角发作的方法。该方法包括向需要其的患者的眼睛施用有效治疗或预防窄角发作的量的选自酚妥拉明或其药学上可接受的盐的α-肾上腺素能拮抗剂的剂量。

[0078] 在某些实施方案中,该方法还包括向患者的眼睛施用毒蕈碱乙酰胆碱受体激动剂。

[0079] 该方法可以根据给药方案进一步表征。例如,在某些实施方案中,α-肾上腺素能拮抗剂的剂量施用至少连续三天。在某些实施方案中,α-肾上腺素能拮抗剂的剂量施用至少连续7天。在某些实施方案中,α-肾上腺素能拮抗剂的剂量施用至少连续14天。在某些实施方案中,α-肾上腺素能拮抗剂的剂量在5天期间的至少3天施用。在某些实施方案中,α-肾上腺素能拮抗剂的剂量在7天期间的至少3天施用。在某些实施方案中,α-肾上腺素能拮抗剂的剂量在3天期间的1天施用。在某些实施方案中,α-肾上腺素能拮抗剂的剂量在5天期间的1天施用。

[0080] 该方法还可由另外的特征来表征,例如给药方案和α-肾上腺素能拮抗剂的特性、任何毒蕈碱乙酰胆碱受体激动剂的特性以及前述的剂量用量。本发明涵盖这些特征的所有排列和组合。

[0081] I.第一种和第二种治疗方法的另外特征

[0082] 第一种和第二种治疗方法可以根据例如瞳孔散大的类型来进一步表征。在某些实施方案中,瞳孔散大是药理学诱导的瞳孔散大。在某些实施方案中,瞳孔散大是由于患者接受了阿托品、环喷托酯、后马托品、东莨菪碱、托吡卡胺、氟比洛芬(flubiprofen)、舒洛芬、羟基苯丙胺、去氧肾上腺素、酮咯酸或其药学上可接受的盐中的一种或多种。在某些实施方案中,瞳孔散大是由于患者接受了阿托品、环喷托酯、后马托品、东莨菪碱、托吡卡胺或其药学上可接受的盐中的一种或多种。在某些实施方案中,瞳孔散大是由于患者接受了托吡卡胺、去氧肾上腺素或其药学上可接受的盐中的一种或多种。

[0083] J.第一、第二、第六、第七和第八种治疗方法的另外的特征

[0084] 第一、第二、第六、第七和第八种治疗方法可以根据例如患者视觉表现的改善、瞳孔直径的减小和/或患者眼睛中散射光线的异常焦点的减少来进一步表征。

[0085] 视觉表现的改善

[0086] 该治疗方法的益处之一是患者可以经历视觉表现的改善。视觉表现涉及患者的整体视觉质量,包括患者清晰视物的能力以及区分物体与其背景的能力。

[0087] 视觉表现的一方面是视敏度。视敏度是衡量患者清晰视物的能力。视敏度可以使

用例如斯内伦图表来测量。此外,视敏度测量可以在暗视条件、中间视觉条件和/或明视条件下进行。

[0088] 视觉性能的另一个方面是对比敏感度。对比敏感度是衡量患者区分物体及其背景的能力的指标。可以使用例如Holladay自动对比敏感度系统来测量对比敏感度。对比敏感度可以在各种光条件下测量,包括例如明视条件、中间视觉条件和暗视条件,每种条件具有或没有眩光。在某些实施方案中,在有或没有眩光的中间视觉条件下测量对比敏感度。

[0089] 在某些实施方案中,该方法提供的视觉性能的改善是视敏度的改善。在某些实施方案中,由该方法提供的视觉性能的改善是在暗视条件下改善的视敏度。在某些实施方案中,由该方法提供的视觉性能的改善是在中间视觉条件下改善的视敏度。在某些实施方案中,由该方法提供的视觉性能的改善是在明视条件下改善的视敏度。在某些实施方案中,视敏度的改善是使用斯内伦视力表测量的患者视力的两行改善。在某些其他实施方案中,视敏度的改善是使用斯内伦视力表测量的患者视力的一行改善。

[0090] 在某些实施方案中,由该方法提供的视觉性能的改进是改善的对比敏感度。对比敏感度的改善可以在各种光照条件下测量,例如明视条件、中间视觉条件和暗视条件。在某些实施方案中,由该方法提供的视觉性能的改善是在明视条件下改善的对比敏感度。在某些实施方案中,由该方法提供的视觉性能的改善是中间视觉条件下改善的对比敏感度。在某些实施方案中,由该方法提供的视觉性能的改善是在暗视条件下改善的对比敏感度。此外,可以在存在眩光或不存在眩光的情况下测量对比敏感度。考虑了光照条件和眩光的所有组合。

[0091] 治疗方法提供的益处可以根据患者对比敏感度的改善来表征。例如,在某些实施方案中,使用Holladay自动对比敏感度系统在中间视觉条件下测量的对比敏感度的改善是至少10%(或20%、30%、50%、60%或70%)改善。在某些实施方案中,使用Holladay自动对比敏感度系统在明视条件下测量的对比敏感度的改善是至少10%(或20%、30%、50%、60%或70%)的改善。在某些其他实施方案中,使用Holladay自动对比敏感度系统在中间视觉条件或暗视条件下测量的对比敏感度的改善是至少10%(或20%、30%、50%、60%或70%)改善。

[0092] 在某些其他实施方案中,由该方法提供的视觉性能的改善是(i)改善的视敏度(例如在暗视条件下、中间视觉条件和/或明视条件下)和(ii)改善的对比敏感度(例如在暗视条件、中间视觉条件和/或明视条件下)。

[0093] 在某些实施方案中,视觉性能的改善是近视力性能的改善。在某些实施方案中,视觉性能的改善是远距离视觉性能的改善。在某些实施方案中,视觉性能的改善是低光条件下视觉性能的改善。在某些实施方案中,视觉性能的改善是改善的视敏度。在某些实施方案中,视觉性能的改善是改善的对比敏感度。在某些实施方案中,该方法使患者眼睛的瞳孔直径减小至少10%。在某些实施方案中,该方法使患者眼睛的瞳孔直径减小至少15%。在某些实施方案中,该方法使患者眼睛的瞳孔直径减小至少20%。在某些实施方案中,该方法使患者眼睛的瞳孔直径减小至少25%。在某些实施方案中,该方法使患者眼睛的瞳孔直径减小至少30%。

[0094] 瞳孔直径减小

[0095] 该治疗方法的一个益处是患者可以经历瞳孔直径的减小。瞳孔直径的减小可以导

致视觉性能的改善。

[0096] 瞳孔直径的减小可以根据例如在某些光条件下测量的瞳孔直径减小的百分比和瞳孔的尺寸来表征。因此,在某些实施方案中,与在相同中间视觉条件下但未接受由该方法限定的治疗的患者的瞳孔直径相比,在中间视觉条件下瞳孔直径的减小是至少5%。在某些其他实施方案中,与在相同中间视觉条件下但未接受由该方法限定的治疗的患者的瞳孔直径相比,在中间视觉条件下瞳孔直径的减小是至少10%。在某些其他实施方案中,当在中间视觉条件下测量时,相对于在相同中间视觉条件下但未接受由该方法定义的治疗的患者的瞳孔直径,患者经历至少0.5mm的瞳孔直径减小。在某些其他实施方案中,当在中间视觉条件下测量时,相对于在相同中间视觉条件下但未接受由该方法定义的治疗的患者的瞳孔直径,患者经历范围为约0.6mm至约3mm、约0.6mm至约2.5mm、或约0.6mm至约2mm的瞳孔直径的减小。在某些其他实施方案中,当在中间视觉条件下测量时,相对于在相同中间视觉条件下但未接受由该方法定义的治疗的患者瞳孔直径,患者经历范围为约0.6mm至约1.2mm的瞳孔直径减小。在其他实施方案中,由于该方法定义的治疗,患者的瞳孔在中间视觉条件下减小至约3mm至约5mm、约3mm至约6mm、约4mm至约5mm、约4mm至约6mm、或约4mm至约7mm的直径。在某些实施方案中,由于由该方法定义的治疗,患者的瞳孔在中间视觉条件下减小至约4mm至约6mm的直径。

[0097] 在某些实施方案中,该方法使患者眼睛的瞳孔直径减小至少10%。在某些实施方案中,该方法使患者眼睛的瞳孔直径减小至少15%。在某些实施方案中,该方法使患者眼睛的瞳孔直径减小至少20%。在某些实施方案中,该方法使患者眼睛的瞳孔直径减小至少25%。在某些实施方案中,该方法使患者眼睛的瞳孔直径减小至少30%。

[0098] 在某些实施方案中,该方法在暗光条件下实现约2.5mm至约5.5mm范围内的瞳孔直径。在某些实施方案中,该方法在暗光条件下实现约3mm至约5mm范围内的瞳孔直径。在某些实施方案中,该方法在暗光条件下实现约3mm至约4.5mm范围内的瞳孔直径。

[0099] 减少患者眼睛中散射光线的异常焦点

[0100] 该治疗方法的一个益处是患者还可以经历患者眼睛中散射光线的异常焦点的减少。这可以改善患者的视觉表现。在某些实施方案中,治疗方法使患者眼睛中散射光线的异常焦点减少至少二十小时。在某些实施方案中,治疗方法使患者眼睛中散射光线的异常焦点减少至少二十四小时。在某些实施方案中,治疗方法使患者眼睛中散射光线的异常焦点减少至少三十六小时、四十八小时、六十小时或七十二小时。

[0101] K.治疗方法的一般考虑因素

[0102] 下面提供了可应用于本文描述的治疗方法(例如,上文A-J部分中描述的方法)的一般考虑因素,并且包括例如α-肾上腺素能拮抗剂的特性、α-肾上腺素能拮抗剂的施用频率、α-肾上腺素能拮抗剂的剂量、毒蕈碱乙酰胆碱受体激动剂的特性、眼睛发红的程度、由于该方法导致的眼睛的眼内压降低、眼内压降低的持续时间以及可以由所述治疗方法产生特别益处的患者群体。下面提供了这些特征的更全面的描述。本发明涵盖这些特征的所有排列和组合。

[0103] α-肾上腺素能拮抗剂的特性

[0104] 方法可以根据α-肾上腺素能拮抗剂的特性进一步表征。例如,在某些实施方案中,α-肾上腺素能拮抗剂是酚妥拉明、苯氧苯扎明、妥拉唑啉、曲唑酮、阿夫唑嗪、多沙唑嗪、哌

唑嗪、坦索罗辛、特拉唑嗪、西洛多辛、阿替美唑、咪唑克生、米氮平、育亨宾、非诺多泮、莫西赛利或前述任一项的药学上可接受的盐。在某些实施方案中,α-肾上腺素能拮抗剂是酚妥拉明或其药学上可接受的盐。在某些实施方案中,α-肾上腺素能拮抗剂是酚妥拉明的药学上可接受的盐。在某些实施方案中,α-肾上腺素能拮抗剂是甲磺酸酚妥拉明。在某些实施方案中,α-肾上腺素能拮抗剂是甲磺酸非诺多泮。

[0105] 在某些实施方案中,α-肾上腺素能拮抗剂是非选择性α-肾上腺素能拮抗剂。在某些实施方案中,α-肾上腺素能拮抗剂是可逆的、非选择性α-肾上腺素能拮抗剂。

[0106] 在某些实施方案中,α-肾上腺素能拮抗剂根据其对某些α-肾上腺素能受体的活性来表征。因此,在某些实施方案中,α-肾上腺素能拮抗剂对α-1肾上腺素能受体具有拮抗剂活性。针对α-1肾上腺素能受体的活性可以根据是否存在针对一种或多种α-1肾上腺素能受体亚型(例如,α-1A、α-1B和α-1D)的活性来进一步表征。因此,在某些实施方案中,α-肾上腺素能拮抗剂对α-1A肾上腺素能受体具有拮抗剂活性。在某些实施方案中,α-肾上腺素能拮抗剂对α-1B肾上腺素能受体具有拮抗剂活性。在某些实施方案中,α-肾上腺素能拮抗剂对α-1D肾上腺素能受体具有拮抗剂活性。在某些实施方案中,α-肾上腺素能拮抗剂对每种α-1肾上腺素能受体亚型具有拮抗剂活性。

[0107] 在某些实施方案中,α-肾上腺素能拮抗剂对α-2肾上腺素能受体具有拮抗剂活性。针对α-2肾上腺素能受体的活性可以根据是否存在针对一种或多种α-2肾上腺素能受体亚型(例如,α-2A、α-2B和α-2C)的活性来进一步表征。因此,在某些实施方案中,α-肾上腺素能拮抗剂对α-2A肾上腺素能受体具有拮抗剂活性。在某些实施方案中,α-肾上腺素能拮抗剂对α-2B肾上腺素能受体具有拮抗剂活性。在某些实施方案中,α-肾上腺素能拮抗剂对α-2C肾上腺素能受体具有拮抗剂活性。在某些实施方案中,α-肾上腺素能拮抗剂对每种α-2肾上腺素能受体亚型具有拮抗剂活性。

[0108] α-肾上腺素能拮抗剂可根据其对(i)α-1肾上腺素能受体相对于(ii)α-2肾上腺素能受体的活性来表征。在某些实施方案中,α-肾上腺素能拮抗剂对(i)α-1肾上腺素能受体和(ii)α-2肾上腺素能受体均具有拮抗剂活性。在某些实施方案中,α-肾上腺素能拮抗剂对(i)α-1肾上腺素能受体但不对(ii)α-2肾上腺素能受体具有拮抗剂活性。在某些实施方案中,α-肾上腺素能拮抗剂对(i)α-2肾上腺素能受体但不对(ii)α-1肾上腺素能受体具有拮抗剂活性。在某些实施方案中,α-肾上腺素能拮抗剂对(i)α-1肾上腺素能受体的抑制活性(例如通过IC_{50}值测量)与对(ii)α-2肾上腺素能受体的抑制活性相比至少高10倍。在某些实施方案中,α-肾上腺素能拮抗剂对(i)α-2肾上腺素能受体的抑制活性(例如通过IC_{50}值测量)与对(ii)α-1肾上腺素能受体的抑制活性相比至少高10倍。

[0109] α-肾上腺素能拮抗剂的给药频率

[0110] 方法可以根据α-肾上腺素能拮抗剂的施用频率进一步表征。例如,在某些实施方案中,向眼睛施用α-肾上腺素能拮抗剂的剂量不超过每天一次。

[0111] α-肾上腺素能拮抗剂的剂量

[0112] 方法可以根据α-肾上腺素能拮抗剂(例如酚妥拉明或其药学上可接受的盐)的剂量进一步表征。例如,在某些实施方案中,α-肾上腺素能拮抗剂的剂量含有约0.1mg至约2.0mg酚妥拉明或其药学上可接受的盐。在某些实施方案中,α-肾上腺素能拮抗剂的剂量含有约0.5mg至约1.0mg酚妥拉明或其药学上可接受的盐。在某些其他实施方案中,α-肾上腺

素能拮抗剂的剂量含有约0.1mg至约2.0mg甲磺酸酚妥拉明。在某些实施方案中,α-肾上腺素能拮抗剂的剂量含有约0.3mg至约0.7mg甲磺酸酚妥拉明。在某些实施方案中,α-肾上腺素能拮抗剂的剂量含有约0.5mg甲磺酸酚妥拉明。在某些其他实施方案中,α-肾上腺素能拮抗剂的剂量含有约0.8mg至约1.2mg甲磺酸酚妥拉明。在某些实施方案中,α-肾上腺素能拮抗剂的剂量含有约1mg甲磺酸酚妥拉明。

[0113] 在某些实施方案中,α-肾上腺素能拮抗剂的剂量含有约0.3mg至约0.6mg甲磺酸酚妥拉明。在某些实施方案中,α-肾上腺素能拮抗剂的剂量含有约0.3mg至约0.4mg甲磺酸酚妥拉明。在某些实施方案中,α-肾上腺素能拮抗剂的剂量含有约0.3mg甲磺酸酚妥拉明。在某些实施方案中,α-肾上腺素能拮抗剂的剂量含有约0.5mg至约0.7mg甲磺酸酚妥拉明。在某些实施方案中,α-肾上腺素能拮抗剂的剂量含有约0.6mg至约0.7mg甲磺酸酚妥拉明。在某些实施方案中,α-肾上腺素能拮抗剂的剂量含有约0.6mg甲磺酸酚妥拉明。在某些实施方案中,α-肾上腺素能拮抗剂的剂量是含有药学上可接受的水性载体和酚妥拉明或其药学上可接受的盐的眼用溶液的形式。在某些实施方案中,α-肾上腺素能拮抗剂的剂量是含有药学上可接受的水性载体和甲磺酸酚妥拉明的眼用溶液的形式。在某些实施方案中,α-肾上腺素能拮抗剂的剂量是含有药学上可接受的水性载体和约0.1%(w/v)至约2%(w/v)甲磺酸酚妥拉明的眼用溶液的形式。在某些实施方案中,α-肾上腺素能拮抗剂的剂量是含有水、甘露醇和甲磺酸酚妥拉明的眼用溶液的形式。在某些实施方案中,α-肾上腺素能拮抗剂的剂量是含有水、甘露醇、乙酸钠和甲磺酸酚妥拉明的眼用溶液的形式。

[0114] 在某些实施方案中,α-肾上腺素能拮抗剂的剂量是一滴含有1%w/w甲磺酸酚妥拉明的溶液的滴眼剂。在某些实施方案中,α-肾上腺素能拮抗剂的剂量是两滴含有1%w/w甲磺酸酚妥拉明的溶液的滴眼剂。

[0115] α-肾上腺素能拮抗剂(例如,酚妥拉明或其药学上可接受的盐)的剂量理想地以眼用溶液的形式施用于患者的眼睛,其以滴眼剂的形式递送至眼睛。标准滴眼剂通常含有约0.03mL至约0.05mL的溶液。

[0116] 在某些实施方案中,α-肾上腺素能拮抗剂的剂量可以是水性眼用溶液的形式。例如,在某些实施方案中,α-肾上腺素能拮抗剂的剂量是不含螯合剂的水性眼用溶液,其含有:

[0117] (a)约0.1%(w/v)至约2%(w/v)的甲磺酸酚妥拉明;

[0118] (b)约1%(w/v)至约6%(w/v)的至少一种选自由甘露醇、甘油和丙二醇组成的组的多元醇化合物;

[0119] (c)约1mM至约6mM的碱金属乙酸盐;和

[0120] (d)水;

[0121] 其中溶液的pH在4至6的范围内并且不含螯合剂。

[0122] 在某些实施方案中,α-肾上腺素能拮抗剂的剂量是不含螯合剂的水性眼用溶液,其含有:

[0123] (a)约0.5%(w/v)至约2%(w/v)的甲磺酸酚妥拉明;

[0124] (b)约1%(w/v)至约6%(w/v)的至少一种选自由甘露醇、甘油和丙二醇组成的组的多元醇化合物;

[0125] (c)约1mM至约6mM的碱金属乙酸盐;和

[0126] (d)水;

[0127] 其中溶液的pH在4.5至5.5的范围内并且不含螯合剂。

[0128] 在某些实施方案中,至少一种多元醇是甘露醇。在某些实施方案中,溶液含有4%(w/v)甘露醇。在某些实施方案中,碱金属乙酸盐是乙酸钠。在某些实施方案中,溶液包含3mM乙酸钠。

[0129] 在某些实施方案中,α-肾上腺素能拮抗剂的剂量是不含螯合剂的水性眼用溶液,其含有:

[0130] (a)约0.25%(w/v)至约2%(w/v)的甲磺酸酚妥拉明;

[0131] (b)约3%(w/v)至约5%(w/v)的甘露醇;

[0132] (c)约2mM至约4mM乙酸钠;和

[0133] (d)水;

[0134] 其中溶液的pH范围为4.5至5.2并且不含螯合剂。

[0135] 在某些实施方案中,α-肾上腺素能拮抗剂的剂量是不含螯合剂的水性眼用溶液,其含有:

[0136] (a)约0.5%(w/v)至约2%(w/v)的甲磺酸酚妥拉明;

[0137] (b)约3%(w/v)至约5%(w/v)的甘露醇;

[0138] (c)约2mM至约4mM乙酸钠;和

[0139] (d)水;

[0140] 其中溶液的pH在4.6至5.2的范围内并且不含螯合剂。

[0141] 在某些实施方案中,α-肾上腺素能拮抗剂的剂量是不含螯合剂的水性眼用溶液,其含有:

[0142] (a)约0.5%(w/v)至约1%(w/v)的甲磺酸酚妥拉明;

[0143] (b)约4%甘露醇;

[0144] (c)约3mM乙酸钠;和

[0145] (d)水;

[0146] 其中溶液的pH在4.6至5.2的范围内并且不含螯合剂。

[0147] 在某些实施方案中,α-肾上腺素能拮抗剂的剂量是水性眼用溶液,其含有:

[0148] (a)约0.25%(w/v)至约2%(w/v)的甲磺酸酚妥拉明;

[0149] (b)约3%(w/v)至约5%(w/v)的甘露醇;

[0150] (c)约1mM至约6mM乙酸钠;和

[0151] (d)水;

[0152] 其中溶液的pH在4.5至5.2的范围内并且不包含任何作为螯合剂的另外的组分。

[0153] 在某些实施方案中,α-肾上腺素能拮抗剂的剂量是水性眼用溶液,其含有:

[0154] (a)约1%(w/v)的甲磺酸酚妥拉明;

[0155] (b)约3%(w/v)至约5%(w/v)的甘露醇;

[0156] (c)约2mM至约4mM的包含乙酸钠的缓冲剂;和

[0157] (d)水;

[0158] 其中溶液的pH在4.5至5.2的范围内并且不包含任何作为螯合剂的另外的组分。

[0159] 在某些实施方案中,α-肾上腺素能拮抗剂的剂量是水性眼用溶液,其含有:

[0160] (a)约0.25％(w/v)至约2％(w/v)的甲磺酸酚妥拉明;

[0161] (b)约3％(w/v)至约5％(w/v)的甘露醇;

[0162] (c)约2mM至约4mM乙酸钠;和

[0163] (d)水;

[0164] 其中溶液的pH在4.5至5.2的范围内并且不包含任何作为螯合剂的另外的组分。

[0165] 在某些实施方案中,α-肾上腺素能拮抗剂的剂量是水性眼用溶液,其含有:

[0166] (a)约0.5％(w/v)至约2％(w/v)的甲磺酸酚妥拉明;

[0167] (b)约3％(w/v)至约5％(w/v)的甘露醇;

[0168] (c)约2mM至约4mM的包含乙酸钠的缓冲剂;和

[0169] (d)水;

[0170] 其中溶液的pH在4.6至5.2的范围内并且不包含任何作为螯合剂的另外的组分。

[0171] 在某些实施方案中,α-肾上腺素能拮抗剂的剂量是水性眼用溶液,其含有:

[0172] (a)约0.5％(w/v)至约1％(w/v)的甲磺酸酚妥拉明;

[0173] (b)约4％甘露醇;

[0174] (c)约3mM的包含乙酸钠的缓冲剂;和

[0175] (d)水;

[0176] 其中溶液的pH在4.6至5.2的范围内并且不包含任何作为螯合剂的另外的组分。

[0177] 在某些实施方案中,α-肾上腺素能拮抗剂的剂量是水性眼用溶液,其包含:(a)约1％(w/v)的甲磺酸酚妥拉明;(b)约4％(w/v)甘露醇;(c)约3mM的包含乙酸钠的缓冲剂;和(d)水;其中溶液的pH在4.5至5.5的范围内并且不包含任何作为螯合剂的另外的组分。

[0178] 在某些实施方案中,α-肾上腺素能拮抗剂的剂量是不含螯合剂的水性眼用溶液,其包含:(a)约1％(w/v)的甲磺酸酚妥拉明;(b)约4％(w/v)甘露醇;(c)约3mM的包含乙酸钠的缓冲剂;和(d)水;其中溶液的pH在4.0至7.5的范围内并且不含螯合剂。

[0179] 毒蕈碱乙酰胆碱受体激动剂的特性和剂量

[0180] 方法可以根据毒蕈碱乙酰胆碱受体激动剂的特性和剂量进一步表征。例如,在某些实施方案中,毒蕈碱乙酰胆碱受体激动剂是毛果芸香碱或其药学上可接受的盐。在某些实施方案中,毒蕈碱乙酰胆碱受体激动剂是毛果芸香碱的药学上可接受的盐。在某些实施方案中,毒蕈碱乙酰胆碱受体激动剂是盐酸毛果芸香碱。

[0181] 在某些实施方案中,毒蕈碱乙酰胆碱受体激动剂的剂量小于约2mg。在某些实施方案中,毒蕈碱乙酰胆碱受体激动剂的剂量小于约1mg。在某些实施方案中,毒蕈碱乙酰胆碱受体激动剂的剂量小于约0.5mg。在某些实施方案中,毒蕈碱乙酰胆碱受体激动剂的剂量小于约0.25mg。在某些实施方案中,毒蕈碱乙酰胆碱受体激动剂的剂量为约0.1mg至约1.5mg。在某些实施方案中,毒蕈碱乙酰胆碱受体激动剂的剂量为约0.1mg至约1.0mg。在某些实施方案中,毒蕈碱乙酰胆碱受体激动剂的剂量为约0.1mg至约0.5mg。在某些实施方案中,毒蕈碱乙酰胆碱受体激动剂的剂量为约0.1mg至约0.3mg。在某些实施方案中,毒蕈碱乙酰胆碱受体激动剂的剂量为约0.2mg至约0.4mg。在某些实施方案中,毒蕈碱乙酰胆碱受体激动剂的剂量为约0.2mg、约0.25mg、约0.3mg、约0.35mg或约0.4mg。在某些实施方案中,毒蕈碱乙酰胆碱受体激动剂的剂量为约0.1mg、约0.15mg、约0.2mg、约0.25mg、约0.3mg、约0.35mg或约0.4mg。在某些实施方案中,毒蕈碱乙酰胆碱受体激动剂的剂量为约0.1mg至约0.2mg。在

某些实施方案中,毒蕈碱乙酰胆碱受体激动剂的剂量为约0.1mg至约0.15mg。在某些实施方案中,毒蕈碱乙酰胆碱受体激动剂的剂量为约0.05mg至约0.15mg。在某些实施方案中,毒蕈碱乙酰胆碱受体激动剂的剂量为约0.05mg至约0.3mg。在某些实施方案中,毒蕈碱乙酰胆碱受体激动剂的剂量为约0.3mg至约0.7mg。在某些实施方案中,毒蕈碱乙酰胆碱受体激动剂的剂量为约0.3mg至约0.8mg。在某些实施方案中,毒蕈碱乙酰胆碱受体激动剂的剂量为约0.2mg至约0.9mg。在某些实施方案中,毒蕈碱乙酰胆碱受体激动剂的剂量为约0.5mg、约0.6mg、约0.7mg、约0.8mg或约0.9mg。

[0182] 在某些实施方案中,毒蕈碱乙酰胆碱受体激动剂的剂量是一滴含有0.4%w/w盐酸毛果芸香碱的溶液的滴眼剂。在某些实施方案中,毒蕈碱乙酰胆碱受体激动剂的剂量是两滴含有0.4%w/w盐酸毛果芸香碱的溶液的滴眼剂。在某些实施方案中,毒蕈碱乙酰胆碱受体激动剂的剂量是一滴含有1.25%w/w盐酸毛果芸香碱的溶液的滴眼剂。

[0183] 在某些实施方案中,毒蕈碱乙酰胆碱受体激动剂的剂量以含有毒蕈碱乙酰胆碱受体激动剂、脂质和药学上可接受的载体的眼用溶液的形式施用。在某些实施方案中,毒蕈碱乙酰胆碱受体激动剂以约0.1%(w/v)至约4%(w/v)范围的浓度存在于眼用溶液中。在某些实施方案中,毒蕈碱乙酰胆碱受体激动剂以约0.1%(w/v)至约2%(w/v)范围的浓度存在于眼用溶液中。在某些实施方案中,毒蕈碱乙酰胆碱受体激动剂以约0.1%(w/v)至约1%(w/v)范围的浓度存在于眼用溶液中。在某些实施方案中,毒蕈碱乙酰胆碱受体激动剂以约0.2%(w/v)至约1%(w/v)范围的浓度存在于眼用溶液中。在某些实施方案中,毒蕈碱乙酰胆碱受体激动剂以约0.1%(w/v)至约0.5%(w/v)范围的浓度存在于眼用溶液中。在某些实施方案中,毒蕈碱乙酰胆碱受体激动剂以约0.4%(w/v)的浓度存在于眼用溶液中。在某些实施方案中,毒蕈碱乙酰胆碱受体激动剂以约1%(w/v)至约1.5%(w/v)范围的浓度存在于眼用溶液中。在某些实施方案中,毒蕈碱乙酰胆碱受体激动剂以约1.25%(w/v)的浓度存在于眼用溶液中。

[0184] 在某些实施方案中,毒蕈碱乙酰胆碱受体激动剂的剂量以滴眼剂的形式局部施用于眼睛。

[0185] 在某些实施方案中,向眼睛施用毒蕈碱乙酰胆碱受体激动剂的剂量不超过每天一次。

[0186] 第二剂量的毒蕈碱乙酰胆碱受体激动剂的施用

[0187] 方法可以根据任选地向患者施用第二剂量的毒蕈碱乙酰胆碱受体激动剂来进一步表征。例如,在某些实施方案中,该方法还包括以有效进一步减小患者瞳孔直径的量向患者的眼睛局部施用毒蕈碱乙酰胆碱受体激动剂的第二剂量。在某些实施方案中,毒蕈碱乙酰胆碱受体激动剂的第二剂量是包含浓度为约0.1%(w/v)至约1%(w/v)的毒蕈碱乙酰胆碱受体激动剂的眼用溶液。在某些实施方案中,毒蕈碱乙酰胆碱受体激动剂的第二剂量是包含浓度为约0.1%(w/v)至约2%(w/v)的毒蕈碱乙酰胆碱受体激动剂的眼用溶液。

[0188] 瞳孔直径减少

[0189] 方法可以根据瞳孔直径减小的程度进一步表征。例如,在某些实施方案中,当在明视条件下测量时,由于该方法,患者经历瞳孔直径至少1mm的减小。在某些实施方案中,当在明视条件下测量时,由于该方法,患者经历瞳孔直径至少2mm的减小。在某些实施方案中,当在明视条件下测量时,由于该方法,患者经历瞳孔直径至少3mm的减小。在某些实施方案中,

当在明视条件下测量时,由于该方法,患者的瞳孔直径减小了约0.5mm至约5mm。在某些实施方案中,当在中间视觉条件下测量时,由于该方法,患者经历瞳孔直径至少1mm的减小。在某些实施方案中,当在中间视觉条件下测量时,由于该方法,患者经历瞳孔直径至少2mm的减小。在某些实施方案中,当在中间视觉条件下测量时,由于该方法,患者经历瞳孔直径至少3mm的减小。在某些实施方案中,当在中间视觉条件下测量时,由于该方法,患者经历瞳孔直径约0.5mm至约5mm的减小。

[0190] 在其他实施方案中,由于该方法所定义的治疗,患者的瞳孔直径在暗光条件下减小至约3mm至约5mm、约3mm至约6mm、约4mm至约5mm、约4mm至约6mm、或约4mm至约7mm。在某些实施方案中,由于由该方法定义的治疗,患者的瞳孔在暗光条件下减小至约4mm至约6mm的直径。

[0191] 眼睛发红程度

[0192] 方法可以根据患者经历的眼睛发红的程度进一步表征。眼睛发红的程度可以使用文献中描述的程序进行评估和表征,例如新南威尔士大学验光学院(School of Optometry,University of New South Wales)开发的角膜和隐形眼镜研究单位(CCLRU)发红分级量表。参见例如,Terry等人,Optom.Vis.Sci.(1993)第70卷,第234-243页;和Pult等人,Ophthal.Physiol.Opt.(2008)第28卷,第13-20页。CCLRU发红分级量表按照四分标准评估眼睛发红情况:(0)无眼睛发红,(1)非常轻微的眼睛发红,(2)轻微的眼睛发红,(3)中度眼睛发红,以及(4)严重的眼睛发红。有关眼睛发红量表的说明,请参见图1。

[0193] 在某些实施方案中,由于该方法,患者经历使用CCLRU发红分级量表测量的不超过两级的眼睛发红增加。在某些实施方案中,由于该方法,患者经历使用CCLRU红色分级量表测量的不超过一级的眼睛发红增加。

[0194] 施用途径

[0195] 该方法可以根据α-肾上腺素能拮抗剂和/或任何毒蕈碱乙酰胆碱受体激动剂的施用途径进一步表征。例如,在某些实施方案中,将α-肾上腺素能拮抗剂局部施用于患者的眼睛。在某些实施方案中,α-肾上腺素能拮抗剂以滴眼剂的形式局部施用于患者的眼睛。

[0196] 在某些实施方案中,将毒蕈碱乙酰胆碱受体激动剂局部施用于患者的眼睛。在某些实施方案中,毒蕈碱乙酰胆碱受体激动剂以滴眼剂的形式局部施用于患者的眼睛。

[0197] 施用时间

[0198] 该方法可以根据向患者施用α-肾上腺素能拮抗剂的一天中的时间来进一步表征。在某些实施方案中,在患者就寝时间或临近就寝时间时将α-肾上腺素能拮抗剂施用于患者的眼睛。在某些实施方案中,α-肾上腺素能拮抗剂的剂量在患者就寝时间的2小时、1.5小时、1小时、45分钟、30分钟或15分钟内施用。在某些实施方案中,α-肾上腺素能拮抗剂的剂量在患者就寝时间1小时内施用。

[0199] 在某些实施方案中,将α-肾上腺素能拮抗剂和任何毒蕈碱乙酰胆碱受体激动剂同时施用于患者的眼睛。在某些实施方案中,将α-肾上腺素能拮抗剂和任何毒蕈碱乙酰胆碱受体激动剂分别施用于患者的眼睛。

[0200] 眼睛中眼内压的降低

[0201] 方法可以根据由于该方法引起的眼睛中的眼内压的降低来进一步表征。例如,在某些实施方案中,由于该方法,患者经历眼睛中的眼内压至少5%的降低。在某些实施方案

中,由于该方法,患者经历眼睛中的眼内压至少10%的降低。在某些实施方案中,由于该方法,患者经历眼睛中的眼内压至少15%的降低。在某些实施方案中,由于该方法,患者经历眼睛中的眼内压至少20%的降低。在某些实施方案中,由于该方法,患者经历眼睛中的眼内压至少25%的降低。在某些实施方案中,由于该方法,患者经历眼睛中的眼内压至少30%的降低。在某些实施方案中,由于该方法,患者经历眼睛中的眼内压至少40%的降低。在某些实施方案中,由于该方法,患者经历眼睛中的眼内压至少50%的降低。

[0202] 在某些实施方案中,由于该方法,患者经历眼睛中的眼内压至少1mmHg的降低。在某些实施方案中,由于该方法,患者经历眼睛中的眼内压至少2mmHg的降低。在某些实施方案中,由于该方法,患者经历眼睛中的眼内压至少3mmHg的降低。在某些实施方案中,由于该方法,患者经历眼睛中的眼内压至少4mmHg的降低。在某些实施方案中,由于该方法,患者经历眼睛中的眼内压至少5mmHg的降低。在某些实施方案中,由于该方法,患者经历眼睛中的眼内压至少6mmHg的降低。在某些实施方案中,由于该方法,患者经历眼睛中的眼内压至少7mmHg的降低。在某些实施方案中,由于该方法,患者经历眼睛中的眼内压至少8mmHg的降低。在某些实施方案中,由于该方法,患者经历眼睛中的眼内压至少10mmHg的降低。在某些实施方案中,由于该方法,患者经历眼睛中的眼内压至少15mmHg的降低。在某些实施方案中,由于该方法,患者经历眼睛中的眼内压至少20mmHg的降低。

[0203] 在某些实施方案中,由于该方法,患者经历眼睛中的眼内压约1mmHg至约5mmHg的降低。在某些实施方案中,由于该方法,患者经历眼睛中的眼内压约5mmHg至约10mmHg的降低。在某些实施方案中,由于该方法,患者经历眼睛中的眼内压约10mmHg至约15mmHg的降低。在某些实施方案中,由于该方法,患者经历眼睛中的眼内压约4mmHg至约8mmHg的降低。在某些实施方案中,由于该方法,患者经历眼睛中的眼内压约8mmHg至约12mmHg的降低。在某些实施方案中,由于该方法,患者经历眼睛中的眼内压约10mmHg至约25mmHg的降低。在某些实施方案中,由于该方法,患者经历眼睛中的眼内压约15mmHg至约25mmHg的降低。

[0204] 眼内压降低持续时间

[0205] 方法可以根据眼内压降低的持续时间进一步表征。例如,在某些实施方案中,眼内压的降低持续至少6小时的持续时间。在某些实施方案中,眼内压的降低持续至少12小时的持续时间。在某些实施方案中,眼内压的降低持续至少24小时的持续时间。在某些实施方案中,眼内压的降低持续至少2、3、4、5、6、7、8、9、10、14、21或24小时的持续时间。

[0206] 在某些实施方案中,眼内压的降低持续至少2天的持续时间。在某些实施方案中,眼内压的降低持续至少5天的持续时间。在某些实施方案中,眼内压的降低持续至少7天的持续时间。在某些实施方案中,眼内压的降低持续至少2、3、4、5、6、7、8、9、10、14、21或28天的持续时间。

[0207] 在某些实施方案中,眼内压的降低持续约5至约24小时的持续时间。在某些实施方案中,眼内压的降低持续约12至约24小时的持续时间。在某些实施方案中,眼内压的降低持续约1天至约3天的持续时间。在某些实施方案中,眼内压的降低持续约3天至约5天的持续时间。在某些实施方案中,眼内压的降低持续约5天至约7天的持续时间。在某些实施方案中,眼内压的降低持续约7天至约14天的持续时间。

[0208] 可以从治疗方法中获得特定益处的患者群体

[0209] 方法可以根据可以从治疗方法中获得特定益处的患者群体进一步表征。例如,在

某些实施方案中,在进行该方法之前,患者的眼睛具有大于约22mmHg的眼内压。在某些实施方案中,在进行该方法之前,患者的眼睛具有大于约25mmHg的眼内压。在某些实施方案中,在进行该方法之前,患者的眼睛具有大于约30mmHg的眼内压。在某些实施方案中,在进行该方法之前,患者的眼睛具有大于约40mmHg的眼内压。

[0210] 在某些其他实施方案中,开始治疗的患者的特征在于眼内压在约20mmHg至约50mmHg的范围内。在某些其他实施方案中,开始治疗的患者的特征在于具有在约30mmHg至约50mmHg范围内的眼内压。在某些其他实施方案中,开始治疗的患者的特征在于眼内压在约25mmHg至约30mmHg的范围内。

[0211] 在某些其他实施方案中,开始治疗的患者的特征在于在进行该方法之前眼内压在约20mmHg至约30mmHg的范围内。在某些实施方案中,开始治疗的患者的特征在于在进行该方法之前眼内压在约20mmHg至约25mmHg的范围内。

[0212] 在某些其他实施方案中,在进行该方法之前,患者的眼睛具有不大于约22mmHg的眼内压。在某些其他实施方案中,开始治疗的患者的特征在于具有在约12mmHg至约22mmHg范围内的眼内压。在某些其他实施方案中,开始治疗的患者的特征在于具有在约15mmHg至约22mmHg范围内的眼内压。在某些其他实施方案中,开始治疗的患者的特征在于具有在约18mmHg至约22mmHg范围内的眼内压。

[0213] 在某些其他实施方案中,开始治疗的患者的特征在于眼内压在约17mmHg至约36mmHg、约17mmHg至约32mmHg、约17mmHg至约28mmHg、约17mmHg至约26mmHg、约17mmHg至约24mmHg、或约17mmHg至约22mmHg的范围内。在某些其他实施方案中,开始治疗的患者的特征在于具有约20mmHg至约36mmHg、约20mmHg至约32mmHg、约20mmHg至约28mmHg、20mmHg至约26mmHg、约20mmHg至约24mmHg、或约20mmHg至约22mmHg的范围内的眼内压。在某些其他实施方案中,开始治疗的患者的特征在于具有约20mmHg至约26mmHg、约20mmHg至约25mmHg、约20mmHg至约24mmHg、约20mmHg至约23mmHg,或约20mmHg至约22mmHg的范围内的眼内压。在某些其他实施方案中,开始治疗的患者的特征在于具有小于约23、24、25或26mmHg的眼内压。

[0214] 在某些实施方案中,患者是人类。在某些实施方案中,患者是成年人。在某些实施方案中,患者是人类幼儿。

[0215] 在某些实施方案中,患者的眼睛具有窄角。

[0216] 减少眼睛发红的药剂的施用

[0217] 方法进一步根据任选地向患者的眼睛施用减少眼睛发红(例如,由α-肾上腺素能拮抗剂引起的眼睛发红)的药剂来表征。例如,在某些实施方案中,该方法进一步包括向患者的眼睛局部施用减少眼睛发红的药剂。减少眼睛发红的示例性药剂包括溴莫尼定、四氢唑啉、羟甲唑啉、萘甲唑啉(naphthazoline)或其药学上可接受的盐,例如**LUMIFY®**(其是含有酒石酸溴莫尼定(0.025%w/w)的市售眼用溶液)。

[0218] 在某些实施方案中,该方法进一步包括向患者的眼睛局部施用溴莫尼定或其药学上可接受的盐。在某些实施方案中,该方法还包括向患者的眼睛局部施用酒石酸溴莫尼定。在某些实施方案中,该方法还包括向患者的眼睛局部施用包含约0.025%(w/w)酒石酸溴莫尼定的眼用溶液。

[0219] II.另外的治疗剂的施用

[0220] 本发明的另一个方面提供了另外的治疗剂的施用。上文描述的方法还可任选地包

括向患者施用一种或多种另外的治疗剂。示例性的另外的治疗剂包括例如：

[0221] • 前列腺素类似物，例如拉坦前列素、比马前列素、曲伏前列素、他氟前列素、拉坦前列素布诺(latanoprostene bunod)或其药学上可接受的盐；

[0222] • β阻滞剂，例如噻吗洛尔或其药学上可接受的盐；

[0223] • α激动剂，例如溴莫尼定或其药学上可接受的盐；

[0224] • 碳酸酐酶抑制剂，例如多佐胺、布林佐胺、乙酰唑胺、醋甲唑胺或其药学上可接受的盐；和

[0225] • Rho激酶抑制剂，例如奈舒地尔(netarsudil)或其药学上可接受的盐。

[0226] 拉坦前列素可以以无菌、等渗、缓冲的拉坦前列素水溶液的形式施用，其pH约为6.7，渗透压约为267mOsmol/kg，其中每1mL溶液含有50微克拉坦前列素。该溶液可以任选地含有苯扎氯铵(0.02％w/w)、氯化钠、磷酸二氢钠一水合物和磷酸氢二钠。

[0227] 拉坦前列素可以根据XALATAN®处方信息中描述的程序施用于患者，该处方信息通过引用并入本文。在某些实施方案中，向患者的眼睛施用单日剂量的1.5微克拉坦前列素。在某些实施方案中，将约0.5微克至约1.0微克、约1.0微克至约1.5微克、或约1.5微克至约2.0微克范围内的单日剂量的拉坦前列素施用于患者的眼睛。

[0228] 噻吗洛尔可以作为马来酸噻吗洛尔以眼用溶液的形式施用。每天可以向患者的眼睛施用一滴或两滴溶液，所述溶液每1mL含有3.4mg马来酸噻吗洛尔。供选择地，每天可以向患者的眼睛施用一滴溶液，所述溶液每1mL含有6.8mg马来酸噻吗洛尔。

[0229] 奈舒地尔可以以眼用溶液的形式给予患者，例如含有奈舒地尔二甲磺酸盐(0.02％w/w)的无菌、等渗、缓冲水溶液，其pH值约为5，渗透压约为295mOsmol/kg。每1mL溶液含0.28mg奈舒地尔二甲磺酸盐。水溶液可含有苯扎氯铵(例如0.015％w/w)、硼酸和甘露醇。奈舒地尔二甲磺酸盐可以每天一次作为一滴含有奈舒地尔二甲磺酸盐(0.02％w/w)的无菌、等渗、缓冲水溶液的滴眼剂给予患者，其pH值约为5，渗透压约为295mOsmol/kg。

[0230] 可以选择每种治疗剂的量和每种治疗剂施用的相对时机，以实现期望的组合治疗效果。例如，当向需要这种施用的患者施用联合疗法时，组合中的治疗剂或包含治疗剂的一种或多种药物组合物可以以任何顺序施用，例如依次施用、共同、一起、同时，等等。

[0231] 在某些实施方案中，治疗剂可以累加或协同作用。协同组合可以允许使用组合疗法的较低剂量的一种或多种药剂和/或较低频率地施用一种或多种药剂。一种或多种药剂的较低剂量或较低频率的施用可以降低治疗的毒性而不降低治疗的功效。

[0232] III.植入式眼部装置

[0233] 本文描述的组合物可以通过分配组合物的可植入眼部装置施用于患者的眼睛。可植入眼部装置可被配置为以期望的速率和/或频率分配组合物。在某些实施方案中，可植入眼部装置是缓释插入物。

[0234] IV.眼用溶液

[0235] 治疗活性剂理想地以眼用溶液的形式施用于患者的眼睛。这种眼用溶液包含一种或多种治疗活性剂和药学上可接受的载体。理想的是，眼用溶液表现出良好的储存稳定性，以允许眼用溶液通过药物的正常分配通道进行分配。在某些实施方案中，药学上可接受的载体是水。可以将另外组分添加到眼用溶液中以优化眼用溶液的性能特性。示例性的另外的组分包括例如螯合剂(例如EDTA)、多元醇化合物、聚(C_{2-4}亚烷基)二醇聚合物、葡聚糖、纤

维素剂、缓冲剂、张力调节剂、防腐剂、抗氧化剂、粘度调节剂、角膜渗透促进剂、增溶剂、稳定剂、表面活性剂、缓和聚合物、润湿剂、和其他物质。

[0236] 眼用溶液可以进一步根据以下的存在或不存在来进一步表征:螯合剂(例如EDTA)、多元醇化合物、聚(C_{2-4}亚烷基)二醇聚合物、葡聚糖、纤维素剂、缓冲剂、张力调节剂、防腐剂、抗氧化剂、粘度调节剂、角膜渗透促进剂、增溶剂、稳定剂、表面活性剂、缓和聚合物、润湿剂、和其他物质中的一种或多种。在某些实施方案中,眼用溶液不含螯合剂(例如EDTA)。在某些实施方案中,眼用溶液不含防腐剂。

[0237] 上述各种治疗方法包括向患者施用一定剂量的酚妥拉明或其药学上可接受的盐。酚妥拉明或其药学上可接受的盐的剂量理想地为眼用溶液的形式。眼用溶液被配制为适合于向患者的眼睛施用,并且理想地提供酚妥拉明的立即释放,即,眼用溶液不是在延长的持续时间(例如数小时、数天或数周)内递送酚妥拉明的缓释制剂。

[0238] 眼用溶液理想地包含药学上可接受的水性载体和酚妥拉明或其药学上可接受的盐。眼用溶液可以含有适合于施用于眼睛的赋形剂。文献中描述了各种药学上可接受的盐。酚妥拉明的优选盐形式是甲磺酸酚妥拉明。因此,该方法可以使用包含药学上可接受的水性载体和甲磺酸酚妥拉明的眼用溶液。

[0239] 因此,在某些实施方案中,该方法中使用的剂量是包含药学上可接受的水性载体和酚妥拉明或其药学上可接受的盐的眼用溶液。在某些其他实施方案中,该剂型是包含药学上可接受的水性载体和甲磺酸酚妥拉明的眼用溶液。在某些其他实施方案中,剂量是包含水、多元醇和酚妥拉明或其药学上可接受的盐的眼用溶液。在某些其他实施方案中,该剂量是包含水、甘露醇和甲磺酸酚妥拉明的眼用溶液。在某些其他实施方案中,该剂型是包含水、多元醇、碱金属羧酸盐和酚妥拉明或其药学上可接受的盐的眼用溶液。在某些其他实施方案中,该剂型是包含水、甘露醇、乙酸钠和甲磺酸酚妥拉明的眼用溶液。

[0240] 预期用于本发明的其他眼用溶液包括,例如,(i)不含螯合剂的水性眼用溶液,和(ii)聚乙烯吡咯烷酮人工泪液制剂,其各自在下文更详细地描述。

[0241] 眼用溶液可以根据溶液的粘度进一步表征。在某些实施方案中,眼用溶液在约25℃的温度下具有在0.9cP至约1.1cP范围内的粘度。在某些实施方案中,眼用溶液在约25℃的温度下具有约1cP的粘度。

[0242] 眼用溶液可以根据任何活性成分的释放速率进一步表征。例如,在某些实施方案中,眼用溶液是速释眼用溶液。在某些实施方案中,眼用溶液是缓释眼用溶液。

[0243] 不含螯合剂的水性眼用溶液

[0244] 在某些实施方案中,该方法中使用的剂量是不含螯合剂的水性眼用溶液,其中所述溶液包含(a)酚妥拉明或其药学上可接受的盐;(b)至少一种多元醇化合物,例如分子量小于250g/mol的多元醇化合物;(c)至少一种缓冲剂;和(d)水;其中该溶液不含螯合剂。可以选择水性眼用溶液中的成分的量,以实现特定的性能特性,例如储存稳定性、最小化对患者眼睛的刺激、以及增强酚妥拉明向患者眼睛的渗透。

[0245] 一种示例性的优选溶液是不含螯合剂的水性眼用溶液,其包含:(a)约0.1%(w/v)至约4%(w/v)的酚妥拉明或其药学上可接受的盐;(b)约1%(w/v)至约6%(w/v)的至少一种分子量小于250g/mol的多元醇化合物;(c)约0.1mM至约10mM的至少一种缓冲剂;和(d)水;其中溶液的pH在4.0至7.5的范围内并且不含螯合剂。

[0246] 下面更详细地描述水性眼用溶液的示例性组分和特征。

[0247] 酚妥拉明及药学上可接受的盐

[0248] 水性眼用溶液包含酚妥拉明或酚妥拉明的药学上可接受的盐。示例性的药学上可接受的盐包括例如盐酸盐和甲磺酸盐。因此,在某些实施方案中,溶液包含酚妥拉明(即,作为游离碱)。在某些其他实施方案中,溶液包含盐酸酚妥拉明。在某些其他实施方案中,溶液包含甲磺酸酚妥拉明。

[0249] 可以调节水性眼用溶液中酚妥拉明或其药学上可接受的盐的量,以实现期望的性能特性。例如,当需要在单次施用水性眼用溶液中向患者提供更大量的酚妥拉明(或其药学上可接受的盐)时,增加水性眼用溶液中酚妥拉明(或其药学上可接受的盐)的浓度。单次施用具有较高浓度酚妥拉明(或其药学上可接受的盐)的水性眼用溶液可以为患者提供较长持续时间的降低的眼内压,因为向患者施用了更多的酚妥拉明(或其药学上可接受的盐)。

[0250] 因此,在某些实施方案中,水性眼用溶液包含约0.1%(w/v)至约5%(w/v)的酚妥拉明或其药学上可接受的盐。在某些实施方案中,水性眼用溶液包含约0.1%(w/v)至约1%(w/v)的酚妥拉明或其药学上可接受的盐、约1%(w/v)至约2%(w/v)的酚妥拉明或其药学上可接受的盐、约2%(w/v)至约3%(w/v)的酚妥拉明或其药学上可接受的盐、约3%(w/v)至约4%(w/v)的酚妥拉明或其药学上可接受的盐、约4%(w/v)至约5%(w/v)的酚妥拉明或其药学上可接受的盐。在某些实施方案中,水性眼用溶液包含约0.1%(w/v)至约2%(w/v)的酚妥拉明或其药学上可接受的盐。在某些实施方案中,水性眼用溶液包含约0.25%(w/v)至约2%(w/v)的酚妥拉明或其药学上可接受的盐。在某些其他实施方案中,水性眼用溶液包含约0.5%(w/v)至约2%(w/v)的酚妥拉明或其药学上可接受的盐。在某些其他实施方案中,水性眼用溶液包含约0.25%(w/v)至约1%(w/v)的酚妥拉明或其药学上可接受的盐。在某些其他实施方案中,水性眼用溶液包含约1%(w/v)的酚妥拉明或其药学上可接受的盐。在某些其他实施方案中,水性眼用溶液包含约0.1%(w/v)至约4%(w/v)的甲磺酸酚妥拉明。在某些其他实施方案中,水性眼用溶液包含约0.1%(w/v)至约2%(w/v)的甲磺酸酚妥拉明。在某些其他实施方案中,水性眼用溶液包含约0.25%(w/v)至约2%(w/v)的甲磺酸酚妥拉明。在某些其他实施方案中,水性眼用溶液包含约0.5%(w/v)至约2%(w/v)的甲磺酸酚妥拉明。在某些其他实施方案中,水性眼用溶液包含约0.25%(w/v)至约1%(w/v)的甲磺酸酚妥拉明。在某些其他实施方案中,水性眼用溶液包含约1%(w/v)的甲磺酸酚妥拉明。在某些其他实施方案中,水性眼用溶液包含约0.25%(w/v)或约0.5%(w/v)的甲磺酸酚妥拉明。

[0251] 多元醇化合物

[0252] 水性眼用溶液包含一种或多种多元醇化合物。多元醇化合物是具有至少两个羟基(例如2至约6个羟基)的有机化合物。多元醇化合物对于水性眼用溶液是有益的,因为例如它可以增加水性眼用溶液的储存稳定性和/或改变水性眼用溶液的张力。示例性多元醇化合物包括例如甘露醇、甘油、丙二醇、乙二醇、山梨醇和木糖醇。

[0253] 水性眼用溶液可含有单一多元醇化合物或一种或多种多元醇化合物的混合物。换句话说,水性眼用溶液包含至少一种多元醇化合物。在某些实施方案中,水性眼用溶液包含至少一种多元醇化合物,其为甘露醇、甘油、丙二醇、乙二醇、山梨醇或木糖醇。在某些其他实施方案中,至少一种多元醇化合物是甘露醇。在某些其他实施方案中,至少一种多元醇化

合物是甘油。在某些其他实施方案中,至少一种多元醇化合物是丙二醇。在某些其他实施方案中,至少一种多元醇化合物是甘露醇,并且溶液还包含甘油。在某些其他实施方案中,至少一种多元醇化合物是甘露醇,并且溶液还包含丙二醇。在某些其他实施方案中,至少一种多元醇化合物是甘油,并且溶液还包含丙二醇。在某些其他实施方案中,上述实施方案中描述的甘露醇是D-甘露醇。

[0254] 可选择水性眼用溶液中至少一种多元醇化合物的量,以实现溶液所需的性能特性。多元醇化合物可以例如增加溶液的储存稳定性和/或改变溶液的张力以使其更适合施用于患者的眼睛。在某些实施方案中,水性眼用溶液包含约2%(w/v)至约5%(w/v)的至少一种多元醇化合物。在某些其他实施方案中,水性眼用溶液包含约3.5%(w/v)至约4.5%(w/v)的至少一种多元醇化合物。在某些其他实施方案中,水性眼用溶液包含约4%(w/v)的至少一种多元醇化合物。在某些其他实施方案中,水性眼用溶液包含约2%(w/v)至约3%(w/v)甘露醇和约0.5%(w/v)至约1.5%(w/v)甘油。在某些其他实施方案中,上述实施方案中描述的甘露醇是D-甘露醇。

[0255] 在某些实施方案中,多元醇的量可以基于酚妥拉明(或其药学上可接受的盐)的量来选择,使得酚妥拉明(或其药学上可接受的盐)的量与多元醇之间存在反比关系,以便实现与眼睛等渗。例如,在水性眼用溶液含有约2%(w/v)酚妥拉明的实施方案中,甘露醇以约3%(w/v)的浓度存在于溶液中。在水性眼用溶液含有约1%(w/v)酚妥拉明的实施方案中,甘露醇以约4%(w/v)的浓度存在于溶液中。为了进一步说明该原理,在水性眼用溶液含有约0.5%(w/v)酚妥拉明的实施方案中,甘露醇可以以约4.5%(w/v)的浓度存在于溶液中。在某些实施方案中,上述实施方案中描述的甘露醇是D-甘露醇。

[0256] 应理解,水性眼用溶液可含有本文所述的另外的成分,例如各种聚合物物质。一个这样的实施方案是水性眼用溶液,其包含例如至少一种为丙二醇的多元醇化合物,并且还包含聚丙二醇,例如重均分子量在约5,000g/mol至100,000g/mol范围内的聚丙二醇。

[0257] 聚(C_{2-4}亚烷基)二醇聚合物

[0258] 水性眼用溶液可以任选地包含聚(C_{2-4}亚烷基)二醇聚合物。示例性的聚(C_{2-4}亚烷基)二醇聚合物是聚丙二醇,例如重均分子量在约5,000g/mol至约100,000g/mol、约10,000g/mol至约50,000g/mol、或约50,000g/mol至约100,000g/mol的范围内的聚丙二醇。

[0259] 葡聚糖

[0260] 水性眼用溶液可以任选地包含葡聚糖。葡聚糖是市售的包含葡萄糖分子的支链多糖。可选择水性眼用溶液中葡聚糖的量以实现某些性能特性。在某些实施方案中,水性眼用溶液包含约0.01%(w/v)至约2%(w/v)葡聚糖。在某些其他实施方案中,水性眼用溶液包含约0.01%(w/v)至约1%(w/v)葡聚糖。

[0261] 葡聚糖可以根据其重均分子量进一步表征。在某些实施方案中,葡聚糖具有在约65,000g/mol至约75,000g/mol范围内的重均分子量。在某些其他实施方案中,葡聚糖具有约70,000g/mol的重均分子量。在其他实施方案中,葡聚糖具有约5,000g/mol至约100,000g/mol、约10,000g/mol至约50,000g/mol、或约50,000g/mol至约100,000g/mol范围内的重均分子量。

[0262] 纤维素剂

[0263] 水性眼用溶液可以任选地包含纤维素剂。示例性的纤维素剂包括例如纤维素、羧

甲基纤维素、羟乙基纤维素、羟丙基纤维素和羟丙基甲基纤维素。在某些实施方案中,纤维素剂是羟丙基甲基纤维素。在某些其他实施方案中,纤维素剂是纤维素、羧甲基纤维素、羟乙基纤维素或羟丙基纤维素。可以选择水性眼用溶液中纤维素剂的量以实现期望的性能特性。例如,在某些实施方案中,水性眼用溶液包含约0.01%(w/v)至约2%(w/v)的纤维素剂。

[0264] 纤维素剂可以根据其重均分子量进一步表征。在某些实施方案中,纤维素剂的重均分子量在约5,000g/mol至约100,000g/mol、约10,000g/mol至约50,000g/mol、或约50,000g/mol至约100,000g/mol范围内。

[0265] 缓冲剂

[0266] 水性眼用溶液包含至少一种缓冲剂。缓冲剂赋予溶液缓冲能力,即在一定范围内中和酸或碱(base,alkali))的能力,而原始pH值变化相对较小或没有变化。缓冲剂可以是酸、碱、或酸和碱的组合。缓冲剂可以是有机的、无机的、或者有机和无机组分的组合。应当理解,缓冲剂在水溶液中至少部分解离以形成例如酸和共轭碱或碱和共轭酸的混合物。例如,缓冲剂可以是羧酸及其羧酸盐的组合(例如,乙酸和乙酸钠的组合)。在另一个实施方案中,缓冲剂可以是酸和碱的组合,其中酸和碱不是缀合物。例如,酸可以是硼酸并且碱可以是三(羟甲基)氨基甲烷(TRIS)。

[0267] 示例性的缓冲剂包括有机酸(例如乙酸、山梨酸和草酸)、硼酸盐、碳酸氢盐、碳酸盐、葡萄糖酸盐、乳酸盐、磷酸盐、丙酸盐、过硼酸盐、三-(羟甲基)氨基甲烷(TRIS)、双(2-羟乙基)-亚氨基-三-(羟甲基)氨基醇(bis-tris)、N-[2-羟基-1,1-双(羟甲基)乙基]甘氨酸(tricene)、N-[2-羟基-1,1-双(羟甲基)乙基]甘氨酸、3-(N-吗啉代)丙磺酸、N-(氨基甲酰甲基)牛磺酸(ACES)、氨基酸、氨基酸盐、及其组合。应当理解,缓冲剂的盐形式可以包含任何合适的抗衡离子。例如,酸的盐形式可以包含碱金属或碱土金属抗衡离子。

[0268] 缓冲剂可以根据其强度,即缓冲能力来表征。例如,通过测定将强酸或强碱(或分别为氢或氢氧根离子)加入一升(标准单位)缓冲溶液中,使缓冲溶液的pH值改变一个单位所需的强酸或强碱(或分别为氢或氢氧根离子)的毫摩尔数(mM),可以测定缓冲能力。缓冲能力通常取决于缓冲剂组分的类型和浓度并且在特定pH范围内可以更大。例如,缓冲剂可以在缓冲剂的pK_a附近的pH范围内具有最佳缓冲能力,例如在缓冲剂的pK_a的约1个pH单位内或约2个pH单位内。在某些实施方案中,缓冲剂是弱缓冲剂,例如碱金属羧酸盐(例如乙酸钠)。

[0269] 在某些实施方案中,缓冲剂是具有一种或多种以下特征的弱酸缓冲剂:(a)pKa为约4.0至约6.0;更优选约4.5至约5.5;(b)约-0.50至约1.5的亲脂性值Log P;更优选约-0.25至约1.35。

[0270] 可以调节缓冲剂的量以获得水性眼用溶液所需的性能特性。例如,在某些实施方案中,缓冲剂可以小于约10mM、小于约7mM、小于约5mM、小于约3mM或小于约2mM的浓度存在。在一些实施方案中,缓冲剂可以约1mM至约10mM、约1mM至约7mM、约1mM至约5mM、约1mM至约3mM、约1mM至约2mM、约2mM至约5mM、或约2mM至约3mM。在其他实施方案中,缓冲剂以约3mM的浓度存在。

[0271] 可以选择缓冲剂的量和特性以便实现水性眼用溶液的某些性能特性。例如,缓冲剂的量可以影响在水性眼用溶液的pH发生显著变化之前可被中和的酸的量。而且,缓冲剂的量可以影响水性眼用溶液的张力。希望地,应当选择缓冲剂的量和特性,以便最小化可能

由向患者的眼睛施用水性眼用溶液引起的任何刺激。因此,在某些实施方案中,缓冲剂以约2mM至约4mM范围内的浓度存在。在其他实施方案中,缓冲剂以约3mM的浓度存在。在某些实施方案中,缓冲剂包含碱金属烷基羧酸盐。在某些其他实施方案中,缓冲剂包含碱金属乙酸盐。在又一些实施方案中,缓冲剂包含乙酸钠。

[0272] 溶液pH

[0273] 水性眼用溶液可以根据溶液的pH来表征。期望地,水性眼用溶液的pH在4.0至7.5的范围内。在某些实施方案中,水性眼用溶液的pH在4.5至7.5的范围内。在某些实施方案中,溶液的pH在4.5至6.0的范围内。在某些其他实施方案中,溶液的pH在4.5至5.5的范围内。在又一些实施方案中,溶液的pH在4.7至5.1的范围内。

[0274] 用于眼科溶液的另外的物质

[0275] 水性眼用溶液可以包含另外的物质以使组合物更适合施用于患者的眼睛。示例性的另外的物质如下所述,并且包括例如张力调节剂、防腐剂、抗氧化剂、粘度调节剂、稳定剂、角膜渗透增强剂和表面活性剂。

[0276] A.张力调节剂

[0277] 水性眼用溶液可以任选地包含一种或多种张力调节剂。张力调节剂可以是离子型或非离子型的。在某些实施方案中,张力调节剂可以是盐、碳水化合物或多元醇。示例性的张力调节剂包括碱金属或碱土金属卤化物(例如LiBr、LiCl、LiI、KBr、KCl、KI、NaBr、NaCl、NaI、$CaCl_2$和$MgCl_2$)、硼酸、葡聚糖(例如葡聚糖70)、环糊精、葡萄糖、甘露醇、甘油、尿素、山梨醇、丙二醇或其组合。

[0278] 应当理解,张力调节剂可以足以提供期望重量渗透摩尔浓度(osmolality)的量添加至水性眼用溶液中。在某些实施方案中,张力调节剂以足以使得水性眼用溶液具有约50至约1000mOsm/kg、约100至约400mOsm/kg、约200至约400mOsm/kg或约280至约380mOsm/kg的重量渗透摩尔浓度的量。在某些实施方案中,张力调节剂可以以水性眼用溶液的约0.01%(w/v)至约7%(w/v)、约0.01%(w/v)至约5%(w/v)、约0.01%(w/v)至约1%(w/v)、约0.1%(w/v)至约1%(w/v)、约0.05%(w/v)至约5%(w/v)、约0.05%(w/v)至约0.5%(w/v)、约1%(w/v)至约3%(w/v)、或约2%(w/v)至约4%(w/v)的量存在。

[0279] B.防腐剂

[0280] 水性眼用溶液可以任选地包含一种或多种防腐剂,以便例如减少或防止微生物污染。示例性的防腐剂包括季铵盐,例如聚季铵盐-1、西曲溴铵、苯扎氯铵或苯佐氯铵(benzoxonium chloride);硫代水杨酸的烷基汞盐,如硫柳汞、硝酸苯汞、乙酸苯汞或硼酸苯汞;对羟基苯甲酸酯类,例如对羟基苯甲酸甲酯或对羟基苯甲酸丙酯;醇,如氯丁醇、苯甲醇、苯基乙醇、环己醇、3-戊醇或间苯二酚;过氧化物;二氧化氯或PURITE;胍衍生物,例如葡萄糖酸氯己定或聚氨丙基双胍;及其组合。

[0281] 可以调节防腐剂的量以获得水性眼用溶液期望的性能特性。在某些实施方案中,防腐剂以小于水性眼用溶液的约5%(w/v)、3%(w/v)、1%(w/v)或0.1%(w/v)的量存在。在某些其他实施方案中,防腐剂以水性眼用溶液的约0.01%(w/v)至约5%(w/v)、约0.01%(w/v)至约1%(w/v)、约0.1%(w/v)至约1%(w/v)、约0.05%(w/v)至约5%(w/v)、或约0.05%(w/v)至约0.5%(w/v)的范围的量存在。

[0282] C.抗氧化剂

[0283] 水性眼用溶液可以任选地包含一种或多种抗氧化剂。用于本文所述的水性眼用溶液中的示例性抗氧化剂包括水溶性抗氧化剂,例如抗坏血酸、盐酸半胱氨酸、硫酸氢钠、焦亚硫酸钠、亚硫酸氢钠、亚硫酸钠等;油溶性抗氧化剂,例如抗坏血酸棕榈酸酯、丁基羟基苯甲醚(BHA)、丁基羟基甲苯(BHT)、卵磷脂、没食子酸丙酯、α-生育酚等。

[0284] 可以调节抗氧化剂的量以获得水性眼用溶液所需的性能特性。在某些实施方案中,抗氧化剂以小于水性眼用溶液的约5%(w/v)、3%(w/v)、1%(w/v)或0.1%(w/v)的量存在。在某些其他实施方案中,抗氧化剂以水性眼用溶液的约0.01%(w/v)至约5%(w/v)、约0.01%(w/v)至约1%(w/v),约0.1%(w/v)至约1%(w/v)、约0.05%(w/v)至约5%(w/v)、或约0.05%(w/v)至约0.5%(w/v)的量存在。

[0285] D.粘度调节剂

[0286] 水性眼用溶液可以任选地包含一种或多种粘度调节剂。粘度调节剂可用于例如增加活性剂的吸收或增加水性眼用溶液在眼睛中的保留时间。示例性的粘度调节剂包括聚乙烯吡咯烷酮、甲基纤维素、羟丙基甲基纤维素、羟乙基纤维素、羟丙基纤维素、羧甲基纤维素(CMC)及其盐(例如CMC钠盐)、明胶、羧甲基纤维素、山梨糖醇、烟酰胺、α-环糊精、聚乙烯醇、聚乙二醇、透明质酸、多糖、单糖及其组合。

[0287] 可以调节粘度调节剂的量以实现水性眼用溶液的期望性能特性。在某些实施方案中,粘度调节剂以小于水性眼用溶液的约10%(w/v)、5%(w/v)、3%(w/v)、1%(w/v)或0.1%(w/v)的量存在。在某些其他实施方案中,粘度调节剂以水性眼用溶液的约0.01%(w/v)至约5%(w/v)、约0.01%(w/v)至约1%(w/v)、约0.1%(w/v)至约1%(w/v)、约0.05%(w/v)至约5%(w/v)、或约0.05%(w/v)至约0.5%(w/v)的量存在。在某些其他实施方案中,粘度调节剂以足以提供粘度在约30厘泊至约100厘泊范围内的水性眼用溶液的量存在。

[0288] 粘度调节剂可以是导致溶液中一种或多种治疗剂延迟释放的聚合物。可选择聚合物的特性以便实现一种或多种治疗剂所需的时间释放曲线。

[0289] E.角膜渗透增强剂

[0290] 水性眼用溶液可以任选地包含一种或多种用于增强酚妥拉明(或其药学上可接受的盐)的角膜渗透的试剂。用于增强角膜渗透的示例性试剂包括聚合物、有机酸、有机酸的酯(例如,具有8至12个碳原子的脂肪酸单甘油酯)、环糊精、苯扎氯铵(BAK)、EDTA、辛酸、柠檬酸、硼酸、山梨酸、聚氧乙烯-20-硬脂基醚(PSE)、聚乙氧基化蓖麻油(PCO)、脱氧胆酸钠盐(DC)、氯化十六烷基吡啶鎓(CPC)、月桂氮酮、六亚甲基月桂酰胺、六亚甲基辛酰胺、癸基甲基亚砜、甲基砜、二甲基亚砜、及其组合。

[0291] 可以调节角膜渗透增强剂的量,以实现水性眼用溶液的期望性能特性。在某些实施方案中,角膜渗透增强剂以小于水性眼用溶液的约10%(w/v)、5%(w/v)、1%(w/v)或0.1%(w/v)的量存在。在某些其他实施方案中,角膜渗透增强剂以水性眼用溶液的约0.01%(w/v)至约5%(w/v)、约0.01%(w/v)至约1%(w/v)、约0.1%(w/v)至约1%(w/v)、约0.05%(w/v)至约5%(w/v)、约0.05%(w/v)至约0.5%(w/v)、约1%(w/v)至约3%(w/v)、或约2%(w/v)至约4%(w/v)的量存在。

[0292] F.增溶剂

[0293] 水性眼用溶液可任选地包含一种或多种增溶剂以提高酚妥拉明(或其药学上可接受的盐)在水性眼用溶液中的溶解度。示例性的增溶剂包括例如脂肪酸甘油聚低级亚烷基

(即,C_1至C_7,直链或支链)二醇酯、脂肪酸聚低级亚烷基二醇酯、聚亚烷基二醇(例如聚乙二醇)、维生素E的甘油醚、生育酚聚乙二醇1000琥珀酸酯(TPGS)、泰洛沙泊、聚山梨酯20、聚山梨酯40、聚山梨酯60、聚山梨酯80、聚氧乙烯/聚氧丙烯表面活性剂(例如,Pluronic F-68,F-84和P-103)、环糊精及其组合。

[0294] 可以调节增溶剂的量以获得水性眼用溶液的期望性能特性。在某些实施方案中,增溶剂以小于水性眼用溶液的10%(w/v)、5%(w/v)、3%(w/v)、1%(w/v)或0.1%(w/v)的量存在。在某些其他实施方案中,增溶剂以水性眼用溶液的约0.01%(w/v)至约5%(w/v)、约0.01%(w/v)至约1%(w/v)、约0.1%(w/v)至约1%(w/v)、约0.05%(w/v)至约5%(w/v)、或约0.05%(w/v)至约0.5%(w/v)的量存在。

[0295] G.稳定剂

[0296] 水性眼用溶液可以任选地包含一种或多种稳定剂,以改善水性眼用溶液的储存稳定性等。预期药物文献中描述的稳定剂适合用于本文描述的水性眼用溶液中。示例性的稳定剂包括醇(例如多元醇,例如甘露醇、甘油、丙二醇、山梨醇和木糖醇),聚亚烷基二醇,例如聚乙二醇、聚丙二醇、聚乙二醇-非苯酚醚(polyethylene glycol-nonphenol ether)、聚乙二醇脱水山梨醇单月桂酸酯、聚乙二醇脱水山梨醇单油酸酯、聚乙二醇脱水山梨糖醇单油酸酯、聚乙二醇硬脂酸酯、聚乙二醇聚丙二醇醚、聚乙烯醇、聚乙烯吡咯烷酮、抗坏血酸、维生素E、N-乙酰肌肽(NAC)、山梨酸及其组合。在某些实施方案中,稳定剂是聚合物,例如上述聚合物之一。

[0297] 可以调节稳定剂的量以获得水性眼用溶液的期望性能特性。在某些实施方案中,稳定剂以小于水性眼用溶液的约10%(w/v)、5%(w/v)或1%(w/v)的量存在。在某些其他实施方案中,稳定剂以水性眼用溶液的约0.01%(w/v)至约5%(w/v)、约0.01%(w/v)至约1%(w/v)或约0.01%(w/v)至约0.1%(w/v)范围内的量存在。

[0298] H.表面活性剂

[0299] 水性眼用溶液可任选地包含一种或多种表面活性剂。示例性的表面活性剂包括聚山梨醇酯20(即聚氧乙烯(20)脱水山梨醇单月桂酸酯)、聚山梨醇酯40(即聚氧乙烯(20)脱水山梨醇单棕榈酸酯)、聚山梨酯60(即聚氧乙烯(20)脱水山梨醇单硬脂酸酯)、聚山梨酯80(即聚氧乙烯(20)脱水山梨醇单油酸酯)、硬脂酸甘油酯、硬脂酸异丙酯、聚乙二醇硬脂酸酯、丙二醇硬脂酸酯、硬脂酸蔗糖酯、聚乙二醇、聚环氧丙烷、聚环氧丙烷共聚物、Pluronic F68、Pluronic F-84、Pluronic P-103、醇乙氧基化物、烷基酚乙氧基化物、烷基糖苷、烷基多糖苷、脂肪醇、羟丙基甲基纤维素(HPMC)、羧甲基纤维素(CMC)、环糊精、聚丙烯酸、磷脂酰氯、磷脂酰丝氨酸及其组合。

[0300] 可以调节表面活性剂的量以获得水性眼用溶液的期望性能特性。在某些实施方案中,表面活性剂以小于水性眼用溶液的约10%(w/v)、5%(w/v)、3%(w/v)、1%(w/v)或0.1%(w/v)的量存在。在某些其他实施方案中,表面活性剂以水性眼用溶液的约0.01%(w/v)至约5%(w/v)、约0.01%(w/v)至约1%(w/v),约0.1%(w/v)至约1%(w/v)、约0.05%(w/v)至约5%(w/v)、或约0.05%(w/v)至约0.5%(w/v)的量存在。

[0301] I.缓和聚合物

[0302] 水性眼用溶液可以任选地包含一种或多种缓和聚合物。由于缓和聚合物能够保持大量的水,因此缓和聚合物可用于涂覆和滋润眼睛的角膜。示例性的缓和聚合物包括纤维

素衍生物、葡聚糖40、葡聚糖70、明胶和液体多元醇。

[0303] J.润湿剂

[0304] 水性眼用溶液可以任选地包含一种或多种润湿剂。润湿剂可用于润湿眼睛表面。示例性润湿剂包括聚山梨酯、泊洛沙姆、泰洛沙泊和卵磷脂。

[0305] K.另外的物质

[0306] 水性眼用溶液可任选地包含一种或多种另外的物质,例如乙酰半胱氨酸、半胱氨酸、亚硫酸氢钠、丁基羟基茴香醚、丁基羟基甲苯、α-生育酚乙酸酯、硫脲、硫代山梨醇、二辛基磺基琥珀酸钠、单硫代甘油、月桂酸山梨糖醇酯、三乙醇胺油酸酯或棕榈酸酯。

[0307] 此外,水性眼用溶液可包含载体,例如一种或多种示例性载体描述于例如Martin,Remington's Pharmaceutical Sciences,第15版,Mack Publ.Co.,Easton,PA[1975]。载体可以是例如水和水混溶性溶剂(例如醇如甘油、植物油或矿物油)的混合物。其他示例性载体包括水和一种或多种以下物质的混合物:羟乙基纤维素、羧甲基纤维素、甲基纤维素、羧甲基纤维素的碱金属盐、羟甲基纤维素、甲基羟丙基纤维素、羟丙基纤维素、油酸乙酯、聚乙烯吡咯烷酮、丙烯酸酯聚合物、甲基丙烯酸酯聚合物、聚丙烯酰胺、明胶、藻酸盐、果胶、黄蓍胶、刺梧桐胶、黄原胶、角叉菜胶、琼脂、阿拉伯胶、淀粉(例如乙酸淀粉或羟丙基淀粉)、聚乙烯醇、聚乙烯甲基醚、聚环氧乙烷或交联聚丙烯酸。

[0308] 示例性水性眼用溶液

[0309] 现在将参考以下更具体的实施例更具体地描述上面已经概括地描述的水性眼用溶液。以下更具体的实施例仅是示例性的并且不旨在以任何方式限制本发明的范围。

[0310] 一种这样的示例性溶液是不含螯合剂的水性眼用溶液,其包含:(a)约0.1%(w/v)至约2%(w/v)的甲磺酸酚妥拉明;(b)约1%(w/v)至约6%(w/v)的至少一种选自甘露醇、甘油和丙二醇的多元醇化合物;(c)约1mM至约6mM的碱金属乙酸盐;(d)水;其中溶液的pH在4至6的范围内并且不含螯合剂。

[0311] 可以根据以下实施方案更具体地定义水性眼用溶液。例如,在某些实施方案中,水性眼用溶液包含约0.25%(w/v)至约1%(w/v)的甲磺酸酚妥拉明。在某些实施方案中,水性眼用溶液包含约1%(w/v)至约4%(w/v)甘露醇。在某些其他实施方案中,水性眼用溶液包含4%(w/v)甘露醇。在某些实施方案中,碱金属乙酸盐是乙酸钠。在某些其他实施方案中,水性眼用溶液包含3mM乙酸钠。在其他实施方案中,水性眼用溶液由以下组成:(i)约0.25%(w/v)至约1%(w/v)的甲磺酸酚妥拉明;(ii)约1%(w/v)至约6%(w/v)的一种或多种选自由甘露醇、甘油和丙二醇组成的组的多元醇化合物;(iii)约1mM至约6mM的碱金属乙酸盐;(iv)乙酸;(v)水;其中溶液的pH值在4至6的范围内。

[0312] 另一种这样的示例性溶液是不含螯合剂的水性眼用溶液,其包含:(a)约0.5%(w/v)至约2%(w/v)的甲磺酸酚妥拉明;(b)约1%(w/v)至约6%(w/v)的至少一种选自甘露醇、甘油和丙二醇的多元醇化合物;(c)约1mM至约6mM的碱金属乙酸盐;(d)水;其中溶液的pH在4.5至5.5的范围内并且不含螯合剂。

[0313] 可以根据以下实施方案更具体地定义水性眼用溶液。例如,在某些实施方案中,至少一种多元醇是甘露醇。在某些实施方案中,水性眼用溶液包含约1%(w/v)至约4%(w/v)甘露醇。在某些其他实施方案中,水性眼用溶液包含4%(w/v)甘露醇。在某些实施方案中,碱金属乙酸盐是乙酸钠。在某些其他实施方案中,水性眼用溶液包含3mM乙酸钠。在其他实

施方案中,水性眼用溶液由以下组成:(i)约0.5%(w/v)至约2%(w/v)的甲磺酸酚妥拉明;(ii)约1%(w/v)至约6%(w/v)的一种或多种选自由甘露醇、甘油和丙二醇组成的组的多元醇化合物;(iii)约1mM至约6mM的碱金属乙酸盐;(iv)乙酸;(v)水;其中溶液的pH值在4.5至5.5的范围内。

[0314] 另一种这样的示例性溶液是不含螯合剂的水性眼用溶液,其包含:(a)约0.25%(w/v)至约2%(w/v)的甲磺酸酚妥拉明;(b)约1%(w/v)至约6%(w/v)的至少一种选自甘露醇、甘油和丙二醇的多元醇化合物;(c)约1mM至约6mM的碱金属乙酸盐;和(d)水;其中溶液的pH在4.5至5.5的范围内并且不含螯合剂。

[0315] 可以根据以下实施方案更具体地定义水性眼用溶液。例如,在某些实施方案中,水性眼用溶液包含约0.25%(w/v)至约1%(w/v)的甲磺酸酚妥拉明。在某些其他实施方案中,水性眼用溶液包含约1%(w/v)至约4%(w/v)甘露醇。在某些其他实施方案中,水性眼用溶液包含4%(w/v)甘露醇。在某些实施方案中,碱金属乙酸盐是乙酸钠。在某些其他实施方案中,水性眼用溶液包含3mM乙酸钠。在其他实施方案中,水性眼用溶液由以下组成:(i)约0.5%(w/v)至约1%(w/v)的甲磺酸酚妥拉明;(ii)约1%(w/v)至约6%(w/v)的一种或多种选自由甘露醇、甘油和丙二醇组成的组的多元醇化合物;(iii)约1mM至约6mM的碱金属乙酸盐;(iv)乙酸;(v)水;其中溶液的pH值在4.5至5.5的范围内。

[0316] 下表1-3中提供了进一步的示例性水性眼用溶液,其中在每种情况下溶液的pH在4.7至5.1的范围内。

[0317] 表1-示例性水性眼用溶液。

[0318]

成分	制剂编号							
	A1	B1	C1	D1	E1	F1	G1	H1
甲磺酸酚妥拉明(% w/v)	1.5	1	0.5	1	1	1	1	1
甘露醇(% w/v)	4	4	4	3	3	2	2	4
乙酸钠(mM)	3	3	3	3	3	3	3	3
甘油(% w/v)	0	0	0	0.5	0	1	0	0
丙二醇(%w/v)	0	0	0	0	0.5	0	1	0
葡聚糖 70 (% w/v)	0	0	0	0	0	0	0	0.1
水	适量	适量	适量	适量	适量	适量	适量	适量

[0319] 表2-示例性水性眼用溶液。

[0320]

成分	制剂编号					
	A2	B2	C2	D2	E2	F2
甲磺酸酚妥拉明(% w/v)	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25
甘露醇(% w/v)	4	3	3	2	2	4
乙酸钠(mM)	3	3	3	3	3	3
甘油(% w/v)	0	0.5	0	1	0	0
丙二醇(%w/v)	0	0	0.5	0	1	0
葡聚糖 70 (% w/v)	0	0	0	0	0	0.1
水	适量	适量	适量	适量	适量	适量

[0321] 表3-示例性水性眼用溶液

[0322]

成分	制剂编号							
	A3	B3	C3	D3	E3	F3	G3	H3
甲磺酸酚妥拉明(% w/v)	1.5	1	0.5	0.25	1	1	1	1
甘露醇(% w/v)	4	4	4	4	3	2	2	4
乙酸钠(mM)	3	3	3	3	3	3	2	3
水	适量	适量	适量	适量	适量	适量	适量	适量

[0323] 另一种示例性水性眼用溶液包含甲磺酸酚妥拉明(例如,1%w/v)、甘露醇(例如,4%w/v)、重均分子量为约70,000g/mol的葡聚糖(例如,0.1%w/v)、羟丙基甲基纤维素(例如,0.3%w/v)、氯化钾、纯净水、硼酸钠和氯化钠;其中该溶液具有在约4至约6范围内的pH。在某些实施方案中,该溶液具有在4.5至5.1范围内的pH。在某些实施方案中,水性眼用溶液基本上由甲磺酸酚妥拉明(例如,1%w/v)、甘露醇(例如,4%w/v)、重均分子量为约70,000g/mol的葡聚糖(例如,0.1%w/v)、羟丙基甲基纤维素(例如,0.3%w/v)、氯化钾、纯净水、硼酸钠和氯化钠组成;其中溶液的pH在4至6的范围内。在某些其他实施方案中,水性眼用溶液由甲磺酸酚妥拉明(例如,1%w/v)、甘露醇(例如,4%w/v)、重均分子量为约70,000g/mol的葡聚糖(例如,0.1%w/v)、羟丙基甲基纤维素(例如,0.3%w/v)、氯化钾、纯净水、硼酸钠和氯化钠组成;其中溶液的pH值在4.5至5.1的范围内。

[0324] 另一种示例性水性眼用溶液包含甲磺酸酚妥拉明(例如,1%w/v)、甘露醇(例如,4%w/v)、乙酸钠(例如,3mM)和水,其中该溶液的pH在约4至约6的范围内。在某些实施方案中,溶液的pH在4.5至5.1的范围内。在某些实施方案中,水性眼用溶液基本上由甲磺酸酚妥拉明(例如,1%w/v)、甘露醇(例如,4%w/v)、乙酸钠(例如,3mM)和水组成,其中该溶液的pH范围为4至6。在某些实施方案中,该水性眼用溶液包含1%w/v的甲磺酸酚妥拉明、4%w/v的甘露醇、3mM的乙酸钠和水,其中该溶液pH值范围为4.5至5.1。在某些其他实施方案中,水性眼用溶液由甲磺酸酚妥拉明(例如,1%w/v)、甘露醇(例如,4%w/v)、乙酸钠(例如,3mM)和水组成,其中该溶液的pH值范围为4.5至5.1。在某些实施方案中,水性眼用溶液基本上由1%w/v的甲磺酸酚妥拉明、4%w/v的甘露醇、3mM的乙酸钠和水组成,其中溶液的pH在4.5至5.1的范围内。

[0325] 又一示例性溶液是不含螯合剂的水性眼用溶液,其包含:(a)约0.1%(w/v)至约2%(w/v)的甲磺酸酚妥拉明;(b)约1%(w/v)至约6%(w/v)的至少一种选自甘露醇、甘油和丙二醇的多元醇化合物;(c)约1mM至约6mM的碱金属乙酸盐;和(d)水;其中溶液的pH在4至6的范围内并且不含螯合剂。

[0326] 又一示例性溶液是不含螯合剂的水性眼用溶液,其包含:(a)约0.25%(w/v)至约2%(w/v)的甲磺酸酚妥拉明;(b)约3%(w/v)至约5%(w/v)的甘露醇;(c)约2mM至约4mM的乙酸钠;和(d)水;其中溶液的pH在4.6至5.2的范围内并且不含螯合剂。

[0327] 又一示例性溶液是不含螯合剂的水性眼用溶液,其包含:(a)约0.1%(w/v)至约2%(w/v)的甲磺酸酚妥拉明;(b)约3%(w/v)至约5%(w/v)的甘露醇;(c)约2mM至约4mM的乙酸钠;和(d)水;其中溶液的pH在4.6至5.2的范围内并且不含螯合剂。在某些实施方案中,不含螯合剂的水性眼用溶液包含约0.25%(w/v)至约1%(w/v)的甲磺酸酚妥拉明。

[0328] 又一示例性溶液是不含螯合剂的水性眼用溶液,其包含:(a)约0.25%(w/v)至约

2％(w/v)的甲磺酸酚妥拉明;(b)约3％(w/v)至约5％(w/v)的甘露醇;(c)约2mM至约4mM的乙酸钠;和(d)水;其中溶液的pH范围为4.5至5.2并且不含螯合剂。

[0329] 又一示例性溶液是不含螯合剂的水性眼用溶液,其包含:(a)约0.5％(w/v)至约2％(w/v)的甲磺酸酚妥拉明;(b)约3％(w/v)至约5％(w/v)的甘露醇;(c)约2mM至约4mM的乙酸钠;和(d)水;其中溶液的pH在4.6至5.2的范围内并且不含螯合剂。

[0330] 又一示例性溶液是不含螯合剂的水性眼用溶液,其包含:(a)约0.5％(w/v)至约1％(w/v)的甲磺酸酚妥拉明;(b)约3％(w/v)至约5％(w/v)的甘露醇;(c)约1mM至约4mM的乙酸钠;和(d)水;其中溶液的pH在4.6至5.2的范围内并且不含螯合剂。

[0331] 又一示例性溶液是不含螯合剂的水性眼用溶液,其包含:(a)约0.1％(w/v)至约1％(w/v)的甲磺酸酚妥拉明;(b)约4％甘露醇;(c)约3mM乙酸钠;和(d)水;其中溶液的pH在4.6至5.2的范围内并且不含螯合剂。在某些实施方案中,不含螯合剂的水性眼用溶液包含约0.25％(w/v)至约1％(w/v)的甲磺酸酚妥拉明。

[0332] 又一示例性溶液是不含螯合剂的水性眼用溶液,其包含:(a)约0.5％(w/v)至约1％(w/v)的甲磺酸酚妥拉明;(b)约4％甘露醇;(c)约3mM乙酸钠;和(d)水;其中溶液的pH在4.6至5.2的范围内并且不含螯合剂。

[0333] 又一示例性溶液是不含螯合剂的水性眼用溶液,其包含:(a)约0.25％(w/v)至约2％(w/v)的甲磺酸酚妥拉明;(b)约3％(w/v)至约5％(w/v)的甘露醇;(c)约2mM至约4mM的包含乙酸钠的缓冲剂;和(d)水;其中溶液的pH范围为4.5至5.2并且不含螯合剂。

[0334] 又一示例性溶液是不含螯合剂的水性眼用溶液,其包含:(a)约0.5％(w/v)至约2％(w/v)的甲磺酸酚妥拉明;(b)约3％(w/v)至约5％(w/v)的甘露醇;(c)约2mM至约4mM的包含乙酸钠的缓冲剂;和(d)水;其中溶液的pH在4.6至5.2的范围内并且不含螯合剂。

[0335] 又一示例性溶液是不含螯合剂的水性眼用溶液,其包含:(a)约0.5％(w/v)至约1％(w/v)的甲磺酸酚妥拉明;(b)约3％(w/v)至约5％(w/v)的甘露醇;(c)约1mM至约4mM的包含乙酸钠的缓冲剂;和(d)水;其中溶液的pH在4.6至5.2的范围内并且不含螯合剂。

[0336] 又一示例性溶液是不含螯合剂的水性眼用溶液,其包含:(a)约0.1％(w/v)至约1％(w/v)的甲磺酸酚妥拉明;(b)约4％甘露醇;(c)约3mM的包含乙酸钠的缓冲剂;和(d)水;其中溶液的pH在4.6至5.2的范围内并且不含螯合剂。在某些实施方案中,不含螯合剂的水性眼用溶液包含约0.25％(w/v)至约1％(w/v)的甲磺酸酚妥拉明。

[0337] 又一示例性溶液是不含螯合剂的水性眼用溶液,其包含:(a)约0.5％(w/v)至约1％(w/v)的甲磺酸酚妥拉明;(b)约4％甘露醇;(c)约3mM的包含乙酸钠的缓冲剂;和(d)水;其中溶液的pH在4.6至5.2的范围内并且不含螯合剂。

[0338] 水性眼用溶液的稳定性特征

[0339] 本文所述的水性眼用溶液可根据其稳定性特征进一步表征,例如储存一定时间长度后存在于水性眼用溶液中的酚妥拉明(或其药学上可接受的盐)的百分比。如上所述,本发明的水性眼用溶液的优点之一是它们在长时间内具有良好的稳定性,即使它们不具有螯合剂。

[0340] 因此,在某些实施方案中,水性眼用溶液通过以下表征:当溶液在25℃储存12周时,小于2重量％的酚妥拉明或其药学上可接受的盐降解。在某些其他实施方案中,水性眼用溶液通过以下表征:在25℃储存24周(或36周或48周)时,小于2重量％的酚妥拉明或其药

学上可接受的盐降解。在其他实施方案中,在40℃储存12周(或24、36或48周)时,小于7重量%的酚妥拉明或其药学上可接受的盐降解。在其他实施方案中,水性眼用溶液通过以下表征:在25℃储存18个月、24个月或36个月时,小于10重量%的酚妥拉明或其药学上可接受的盐降解。在其他实施方案中,水性眼用溶液通过以下表征:在2-8℃范围内的温度下储存18个月、24个月或36个月时,小于10重量%的酚妥拉明或其药学上可接受的盐降解。在其他实施方案中,水性眼用溶液通过以下表征:在25℃储存18个月、24个月或36个月时,小于4重量%(或优选小于3重量%)的酚妥拉明或其药学上可接受的盐降解。在其他实施方案中,在40℃储存4、5或6个月时,小于10重量%的酚妥拉明或其药学上可接受的盐降解。

[0341] 聚乙烯吡咯烷酮人工泪液配方

[0342] 预期用于本发明的另一种眼用溶液是包含α-肾上腺素能拮抗剂(例如酚妥拉明或其药学上可接受的盐)和聚乙烯吡咯烷酮人工泪液组合物的眼用溶液。示例性的聚乙烯吡咯烷酮人工泪液组合物描述于例如美国专利第5,895,654号;第5,627,611号;和第5,591,426号;以及美国专利申请公开号2002/0082288,所有这些均通过引用并入本文。人工泪液组合物被认为可促进润湿性和铺展性,在眼睛上具有良好的保留性和稳定性,并且理想地不会对使用者造成任何明显的不适。因此,示例性的聚乙烯吡咯烷酮人工泪液组合物包含:(1)聚乙烯吡咯烷酮,其量优选为溶液重量的约0.1-5%;(2)苯扎氯铵,优选用量为溶液重量的约0.01-0.10%;(3)羟丙基甲基纤维素,其用量优选为溶液重量的约0.2-1.5%;(4)甘油,其量优选为溶液重量的约0.2-1.0%,和(5)水,其中所述组合物是具有等渗性质的水溶液。

[0343] 持续释放递送系统

[0344] 当需要向患者持续释放一种或多种治疗剂时,可以以持续释放递送系统的形式向患者施用治疗剂。已发表的文献中描述了持续释放递送系统。示例性的持续释放递送系统包括小管内插入物、缓释接触透镜、生物可蚀解的IVT插入物和前房内插入物。插入物可以是可生物降解的或不可生物降解的。文献中描述的用于持续释放递送系统的示例性材料包括聚乙二醇、EVA和PVA聚合物的混合物、有机硅(silicone)和PVA聚合物的混合物、聚酰亚胺和PVA聚合物的混合物、PMMA和EVA聚合物的混合物、PLGA聚合物、脂质体和氧化硅(例如氧化硅颗粒、氧化硅珠和氧化硅多孔纳米颗粒)。另外的示例性持续释放递送系统是可商购的氧化硅持续释放递送系统,例如来自Duxeltech。

[0345] V.医疗套盒

[0346] 本发明的另一个方面提供了医疗套盒,其包含例如(i)本文所述的治疗剂,和(ii)用于根据本文所述的方法治疗瞳孔散大、青光眼和其他眼部病症的说明书。

实施例

[0347] 现在一般性描述的本发明将通过参考以下实施例而更容易地理解,包括这些实施例仅用于说明本发明的某些方面和实施方案的目的,并且不旨在限制本发明。

[0348] 实施例1-使用甲磺酸酚妥拉明与盐酸毛果芸香碱组合逆转人类受试者瞳孔散大

[0349] 甲磺酸酚妥拉明与盐酸毛果芸香碱组合逆转药物诱导的人类受试者眼睛中瞳孔散大的能力可以根据临床研究进行评估。示例性过程描述如下。

[0350] 至少20名受试者被登记并按1:1的比例随机分配到两个治疗序列之一。首先通过

将含有散瞳剂的滴眼剂递送至受试者的眼睛来向所有受试者施用散瞳剂(去氧肾上腺素(2.5%w/w)或托吡卡胺(1%w/w))。然后,在接受散瞳剂约一小时后,根据治疗方案1或治疗方案2向受试者施用研究药物。

[0351] 在治疗方案1中,受试者在第一个治疗日(访视1/第1天)接受安慰剂,并在第二个治疗日(访视2/第8天+2天)接受一滴1%w/w甲磺酸酚妥拉明眼用溶液的滴眼液以及一滴0.4%w/w盐酸毛果芸香碱眼用溶液的滴眼液。在治疗方案2中,受试者在第一个治疗日(访视1/第1天)接受一滴1%w/w甲磺酸酚妥拉明眼用溶液的滴眼液以及一滴0.4%w/w盐酸毛果芸香碱眼用溶液的滴眼液,并在第二个治疗日(访视2/第8天+2天)接受安慰剂。研究眼定义为在访视1时具有最大瞳孔直径(滴注散瞳剂后1小时)的眼睛。如果双眼最大瞳孔直径相同,则研究眼为右眼。

[0352] 所有治疗均对受试者的双眼施用。每次访视时,在每只眼睛滴注散瞳剂之前(-1小时/基线)和之后1小时(0分钟/最大)(即,就在施用研究治疗之前),以及在治疗给药后30分钟、1小时、2小时、4小时和6小时,测量每只眼睛的瞳孔直径、调节、近视敏度和远视敏度(VA)以及发红。评估功效和安全性,包括分析瞳孔直径的减小。

[0353] 表1.研究药物

[0354]

研究药物	研究药物的组成
1% w/w 甲磺酸酚妥拉明眼用溶液	1% w/w 甲磺酸酚妥拉明 4% w/w 甘露醇 3 mM 包含乙酸钠和乙酸的缓冲剂 水 pH 值范围 4.8 至 5.0
0.4% w/w 盐酸毛果芸香碱眼用溶液	0.4% w/w 盐酸毛果芸香碱 水

[0355]

安慰剂	4% w/w 甘露醇 3 mM 包含乙酸钠和乙酸的缓冲剂 水 pH 值范围 4.8 至 5.0

[0356] 功效分析

[0357] 主要功效终点是研究眼治疗后2小时药物诱导的散瞳(最大)瞳孔直径(0分钟)的变化。研究眼定义为在访视1时具有最大瞳孔直径(滴注散瞳剂后1小时)的眼睛。如果双眼最大瞳孔直径相同,则研究眼为右眼。这是访视1和访视2评估的研究眼。

[0358] 次要功效终点(对于研究眼;对于非研究眼;对于双眼)包括:

[0359] • 在每个剩余时间点(30分钟、1小时、4小时、6小时)相对于最大瞳孔直径(0分钟)的变化(毫米,mm)。

[0360] • 在每个时间点(30分钟、1小时、2小时、4小时、6小时)达到最大瞳孔直径的预先指定的缩小≥2毫米、≥3毫米和≥4毫米的受试者百分比。

[0361] • 在每个时间点(0分钟、30分钟、1小时、2小时、4小时、6小时)达到瞳孔直径不超过基线(-1小时)0.5毫米的受试者百分比。

[0362] • 在每个时间点(0分钟、30分钟、1小时、2小时、4小时、6小时)调节相对于基线(-1小时)的变化。

[0363] • 在每个时间点(0分钟、30分钟、1小时、2小时、4小时、6小时)与基线(-1小时)相比调节未改变的受试者百分比。

[0364] • 在每个时间点(0分钟、30分钟、1小时、2小时、4小时、6小时)BCDVA相对于基线(-1小时)的变化。

[0365] • 在每个时间点(0分钟、30分钟、1小时、2小时、4小时、6小时)恢复到基线(-1小时)BCDVA的受试者百分比。

[0366] • 在每个时间点(0分钟、30分钟、1小时、2小时、4小时、6小时)DCNVA相对于基线(-1小时)的变化。

[0367] • 在每个时间点(0分钟、30分钟、1小时、2小时、4小时、6小时)恢复到基线(-1小时)DCNVA的受试者百分比。

[0368] 实施例2-使用甲磺酸酚妥拉明治疗人类受试者的急性闭角型青光眼

[0369] 甲磺酸酚妥拉明治疗人类受试者急性闭角型青光眼的能力可根据临床研究进行评估。示例性过程描述如下。

[0370] 至少20名患有急性闭角型青光眼的人类受试者被随机分组。受试者以1:1的比例随机接受一滴1%w/w甲磺酸酚妥拉明眼用溶液或安慰剂。功效评估包括眼内压(IOP)的测量。

[0371] 表2.研究药物

[0372]

研究药物	研究药物的成分
1% w/w 甲磺酸酚妥拉明眼用溶液	1% w/w 甲磺酸酚妥拉明 4% w/w 甘露醇 3 mM 包含乙酸钠和乙酸的缓冲剂 水 pH 值范围 4.8 至 5.0
安慰剂眼用溶液	4% w/w 甘露醇 3 mM 包含乙酸钠和乙酸的缓冲剂 水 pH 值范围 4.8 至 5.0

[0373] 实施例3-使用甲磺酸酚妥拉明与盐酸毛果芸香碱组合来减小人类受试者的瞳孔直径并改善视觉表现

[0374] 根据一项随机、双盲、安慰剂对照临床研究,评估了甲磺酸酚妥拉明与盐酸毛果芸香碱组合使用以减小瞳孔直径并改善人类受试者视觉表现的能力。大约152名受试者被纳入并随机分配到四个治疗组之一。下面提供了实验过程和结果。

[0375] 第一部分——实验程序

[0376] 对人类受试者进行潜在入组筛选,如果合格,则入组研究。下面提供了用于选择参加研究的受试者的纳入标准和排除标准。入组期结束后,约152名受试者入组并随机分入四个治疗组之一。四个治疗组是:

[0377] • I组-1%w/w甲磺酸酚妥拉明眼用溶液和0.4%w/w盐酸毛果芸香碱眼用溶液

[0378] • II组-1%w/w甲磺酸酚妥拉明眼用溶液

[0379] • III组-安慰剂滴眼液和0.4%w/w盐酸毛果芸香碱眼用溶液

[0380] • IV组-安慰剂眼用溶液。

[0381] 在筛选/基线访视期间(即访视1),评估受试者的距离矫正近视敏度(在中间视觉条件和明视条件下)、最佳矫正远视敏度(在中间视觉条件和明视条件下)、最佳矫正中间视敏度(在明视条件下)、瞳孔直径、生物显微镜检查、眼内压测量和结膜充血的视觉评估。同样在第1次访视期间,向受试者提供1%w/w甲磺酸酚妥拉明眼用溶液或安慰剂眼用溶液,并根据治疗组指示其在就寝时间或临近就寝时间在第2次访视前连续3至4天施用上述物质。

[0382] 在第2次访视时,对于治疗组I和III中的受试者,向受试者的眼睛施用一滴0.4%w/w盐酸毛果芸香碱眼用溶液的滴眼液。所有受试者均被确定患有老花眼,并且所有治疗均针对受试者的双眼进行。在第2次访视时,测量瞳孔直径、距离矫正近视敏度(在中间视觉条件和明视条件下)、最佳矫正远视敏度(在中间视觉条件和明视条件下)和最佳矫正中间视敏度(在明视条件下),然后施用任何0.4%w/w盐酸毛果芸香碱眼用溶液。在第2次访视期间施用任何0.4%w/w盐酸毛果芸香碱眼用溶液后,在30分钟至6小时的多个时间点对受试者进行以下评估:瞳孔直径、距离校正近视敏度(在中间视觉条件和明视下)条件)、最佳矫正远视敏度(在中间视觉条件和明视条件下)、最佳矫正中间视敏度(在明视条件下)、结膜充血、不良事件和受试者眼睛耐受性。在第2次访视期间使用任何0.4%w/w盐酸毛果芸香碱眼用溶液后6小时进行生物显微镜检查、眼内压测量和检眼镜检查。在第2次访视后1-3天,受试者参加了随访电话以评估不良事件。

[0383] 进行测量时:

[0384] • DCNVA阅读/近视力是在16英寸(约40厘米)处的精密视觉小型914照明器柜(Precision Vision Small 914Illuminator Cabinet)(灯箱)中通过高对比度近视敏度表在明视和中间视觉条件下测量的。

[0385] • BCDVA是在明视条件下通过4m处的高对比度标准早期治疗糖尿病视网膜病变研究(ETDRS)照明图(墙上或支架上)测量的。

[0386] • BCIVA是在明视条件下通过26英寸(66厘米)处精密视觉小型914照明器柜(灯箱)中的高对比度近视敏度表进行测量的。

[0387] • NeurOptics瞳孔计测量瞳孔直径(PD)(mm)

[0388] • 使用4分制(0-3)的CCLRU图像测量结膜充血。

[0389] o无(0)=正常。呈白色,有少量结膜血管,易于观察

[0390] o轻度(+1)=球结膜和睑结膜呈明显的鲜红色

[0391] o中度(+2)=球结膜和睑结膜呈明亮的猩红色

[0392] o重度(+3)=呈牛肉红色,伴有瘀点,球结膜和睑结膜呈深红色,并有结膜下出血的迹象。

[0393] 在明视照明条件下,远距离和近距离照明图表的亮度水平约为85至160cd/m^2(85至160尼特)。在中间视觉条件下,远距离和近距离照明图表的亮度水平约为3cd/m^2(3尼特)。明视和中间视觉的环境照明只是灯箱的亮度水平。中间视觉条件下的亮度降低是通过降低亮度的中性密度滤光片来完成的。受试者将被允许适应这些照明条件(在进行PD设置

和视敏度(VA)测量之前正常睁开眼睛至少2分钟)。在适应期间和所有评估中,受试者应坐在检查椅上,直接面向照明图表。

[0394] 房间灯将打开以进行预定的剩余安全评估(例如,结膜充血、AE、受试者调查问卷等)。受试者应在同一房间进行所有评估,并尽力让同一个人在所有访视中执行测量。

[0395] 对于视敏度,测量结果以字母形式进行,并根据需要转换为LogMAR和线条。

[0396] 纳入标准

[0397] 1.年龄≥40周岁且≤64周岁的男性或女性。

[0398] 2.能够独立遵守所有协议规定的程序并参加所有预定的办公室访视。

[0399] 3.能够并愿意签署知情同意书。

[0400] 4.能够在整个研究期间自行施用研究药物。

[0401] 5.在明视条件下,每只眼睛的最佳矫正远视敏度(BCDVA)为0.0LogMAR(20/20Snellen等效值)或更好。

[0402] 6.在明视条件下,每只眼睛和双眼的距离校正近视敏度(DCNVA)为0.4LogMAR(20/50Snellen等效值)或更差。

[0403] 7.依赖老花镜或双焦眼镜的受试者,其双眼最佳矫正近视敏度为0.1LogMAR(20/25Snellen等效值)或更好。

[0404] 排除标准

[0405] 眼科病症(任一只眼睛):

[0406] 1.在筛选7天内直至研究完成,使用任何类型的任何局部处方或非处方(OTC)眼科药物,但使用OTC产品的眼睑磨砂膏(lid scrub)除外(例如**OCuSOFT®**眼睑磨砂膏、**SteriLid®**、婴儿洗发水等)。

[0407] 2.在筛选7天内直至研究完成,每天至少使用一次任何非处方(OTC)人工泪液(防腐或未防腐)。

[0408] 3.目前使用任何局部眼科疗法治疗干眼(例如,Restasis、Xiidra等)。

[0409] 4.泪膜破裂时间<5秒或角膜荧光素染色(使用国家眼科研究所分级,下区≥2级或中央区≥1级)。

[0410] 5.研究者认为可能干扰研究的临床显著眼部疾病(例如,白内障、青光眼、角膜水肿、葡萄膜炎、视网膜变性、视野丧失、任何黄斑病变)。

[0411] 6.近期或目前存在任一只眼的眼部感染或炎症的迹象(例如目前临床上显著的睑缘炎、结膜炎、角膜炎等的证据)。受试者必须至少7天无症状。

[0412] 7.有任何单纯疱疹或带状疱疹角膜炎病史。

[0413] 8.有糖尿病视网膜病变或糖尿病黄斑水肿病史。

[0414] 9.已知对酚妥拉明、毛果芸香碱或媒介物制剂的任何成分过敏、超敏反应或禁忌。

[0415] 10.插入或取出泪小点或泪点塞(硅胶或胶原蛋白)的烧灼史。

[0416] 11.筛选前6个月内有过眼部创伤、眼部手术(例如人工晶状体)、眼部激光治疗。任何佩戴多焦人工晶状体的受试者均被排除在外。

[0417] 12.影响瞳孔或虹膜的任何创伤性(手术或非手术)或非创伤性病症的病史(例如,形状不规则的瞳孔、神经源性瞳孔障碍、虹膜萎缩、虹膜切开术、虹膜切除术、虹膜炎等)。

[0418] 13.在筛选时不愿意或无法停止使用接触透镜直至研究完成。

[0419] 14.在角膜和接触透镜研究单位(CCLRU)4级量表上结膜充血≥2级。

[0420] 全身病症

[0421] 15.已知对α-和/或β-肾上腺素受体拮抗剂有超敏反应或禁忌(例如,慢性阻塞性肺病或支气管哮喘;异常低血压(BP)或心率(HR);二度或三度心脏阻塞或充血性心力衰竭)。

[0422] 16.已知对任何全身性胆碱能拟副交感神经药有超敏反应或禁忌。

[0423] 17.研究者认为可能干扰研究的临床上显著的全身性疾病(例如,未控制的糖尿病、重症肌无力、癌症、肝、肾、内分泌或心血管障碍)。

[0424] 18.在筛选前7天内或研究期间开始使用任何全身性肾上腺素能或胆碱能药物的当前剂量、药物或方案进行治疗或对其进行任何改变。

[0425] 19.筛选前30天内参与任何调查研究。

[0426] 20.怀孕、哺乳、计划怀孕或未使用医学上可接受的节育方式的育龄女性。可接受的方法包括使用以下至少一种:宫内节育器(IUD)、激素(口服、注射、贴片、植入物、环)、杀精剂屏障(避孕套、避孕膜)或禁欲。女性被认为具有生育潜力,除非她绝经后1年或绝育手术后3个月。所有有生育能力的女性,包括输卵管结扎术后的女性,在第1次访视(筛查/基线)时尿妊娠检测结果必须呈阴性。

[0427] 21.第1次筛选访视时在至少5分钟坐位休息期后,静息心率超出每分钟50至110次的指定范围。如果超出指定范围,则只能重复一次心率,然后再进行5分钟坐位休息期。

[0428] 22.第1次筛选访视时在至少5分钟坐位休息期后,静息舒张压>105mmHg或收缩压>160mmHg的高血压。如果血压超出指定范围,则可重复血压一次,然后再进行5分钟坐位休息期。

[0429] 临床研究中使用的研究药物如下表所示。

[0430] 表1.研究药物

[0431]

研究药物	研究药物的组成
1%w/w 甲磺酸酚妥拉明眼用溶液	1%w/w 甲磺酸酚妥拉明 4%w/w 甘露醇 3mM 包含乙酸钠和乙酸的缓冲剂 水 pH 值范围 4.8 至 5.0
安慰剂眼用溶液	4%w/w 甘露醇 3mM 包含乙酸钠和乙酸的缓冲剂 水 pH 值范围 4.8 至 5.0
0.4%w/w 盐酸毛果芸香碱眼用溶液	0.4%w/w 盐酸毛果芸香碱 0.01%苯扎氯铵 0.5%羟丙甲纤维素 2910 硼酸 氯化钠 柠檬酸钠 水 pH 值范围 3.5 至 5.5

[0432] 第二部分-结果

[0433] 下表2提供了观察到的瞳孔直径减小的数据。下表3提供了观察到的最佳矫正远视敏度(BCDVA)改善的数据。下表4提供了观察到的眼内压的数据。

[0434] 表2.中间视觉瞳孔直径(PD)按时间点的变化

[0435]

时间(小时)	瞳孔直径(毫米)	
	安慰剂 (n=43)	1%w/w 甲磺酸酚妥拉明眼用溶液+0.4%w/w 盐酸毛果芸香碱眼用溶液 (n=43)
基线	5.13	5.06
0	5.15	3.8
0.5	5.12	2.31
1	5.21	2.16

[0436]

2	5.13	2.43
3	5.11	2.75
4	5.13	2.99
6	5	3.24

[0437] 表3.BCDVA按时间点的变化

[0438]

时间(小时)	BCDVA	
	安慰剂 (n=43)	1%w/w 甲磺酸酚妥拉明眼用溶液 +0.4%w/w 盐酸毛果芸香碱眼用溶液 (n=43)
基线	0	0
0	0.47	1.41
1	1.18	1.8
3	1.08	1.39
6	0.43	0.95

[0439] 表4.按时间点的眼内压

[0440]

时间(小时)	眼内压(mmHg)	
	安慰剂 (n=43)	1%w/w 甲磺酸酚妥拉明眼用溶液+0.4%w/w 盐酸毛果芸香碱眼用溶液 (n=43)
基线	13.6	14.5
6	13.7	14.1

[0441] 通过引用并入

[0442] 本文引用的每篇专利文献和科学文章的全部公开内容出于所有目的通过引用并入。

[0443] 等价方案

[0444] 在不背离本发明的精神或基本特征的情况下,本发明可以以其他具体形式来实施。因此,前述实施方案在所有方面都被认为是说明性的而不是限制本文描述的本发明。因此,本发明的范围由所附权利要求而不是由前面的描述来指定,并且落入权利要求书的等价方案的含义和范围内的所有改变旨在被包含在其中。

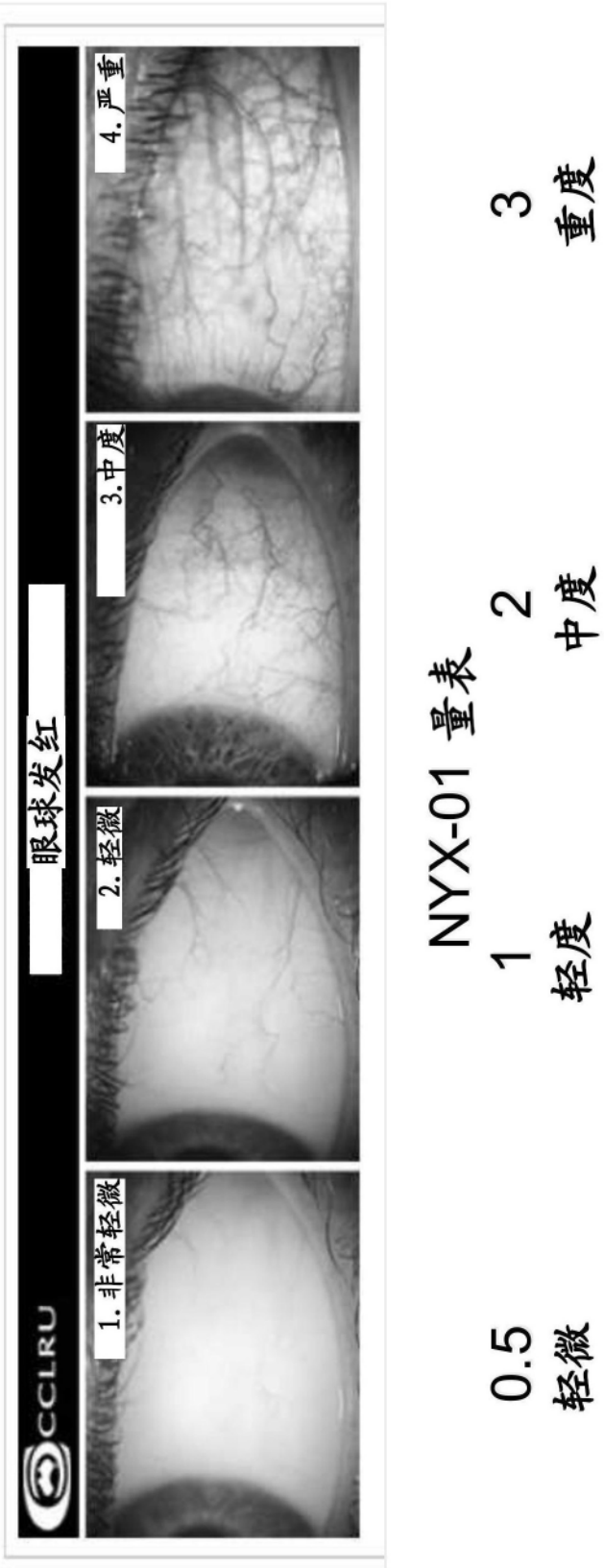


图1