



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 102770135 A

(43) 申请公布日 2012. 11. 07

(21) 申请号 201180011153. 0

A61K 9/08 (2006. 01)

(22) 申请日 2011. 01. 21

A61P 27/06 (2006. 01)

(30) 优先权数据

61/296, 912 2010. 01. 21 US

(85) PCT申请进入国家阶段日

2012. 08. 24

(86) PCT申请的申请数据

PCT/US2011/022001 2011. 01. 21

(87) PCT申请的公布数据

W02011/091225 EN 2011. 07. 28

(71) 申请人 阿勒根公司

地址 美国加利福尼亚

(72) 发明人 J·E·多纳罗 D·W·吉尔

M·I·蒂巴斯

(74) 专利代理机构 北京北翔知识产权代理有限公司 11285

代理人 王世娜 张广育

(51) Int. Cl.

A61K 31/4184 (2006. 01)

权利要求书 1 页 说明书 7 页 附图 4 页

(54) 发明名称

眼内压降低作用持续时间长的 α -2 肾上腺素能激动剂

(57) 摘要

本发明提供了一种降低眼内压的方法, 所述方法包括向患者的受累眼施用作为单次剂量的治疗有效量的包含 4- 溴 -5-(2- 咪唑啉 -2- 基氨基) 苯并咪唑或其盐的药物组合物, 其中所述受累眼具有低于基线眼内压的眼内压至少八 (8) 小时。

1. 一种降低眼内压的方法,所述方法包括向患者的受累眼局部施用作为单次剂量的治疗有效量的包含 4- 溴 -5-(2- 咪唑啉 -2- 基氨基) 苯并咪唑或其盐的药物组合物,其中所述受累眼具有低于基线眼内压的眼内压至少八 (8) 小时。

2. 根据权利要求 1 所述的方法,其中所述受累眼维持低于基线眼内压的眼内压至少十 (10) 小时。

3. 根据权利要求 1 所述的方法,其中所述受累眼维持低于基线眼内压的眼内压至少十二 (12) 小时。

4. 根据权利要求 1 所述的方法,其中所述组合物包含 0.01 重量%至 5 重量%的 4- 溴 -5-(2- 咪唑啉 -2- 基氨基) 苯并咪唑或其盐。

5. 根据权利要求 1 所述的方法,其中所述组合物包含 0.15 重量%至 1 重量%的 4- 溴 -5-(2- 咪唑啉 -2- 基氨基) 苯并咪唑或其盐。

6. 根据权利要求 1 所述的方法,其中所述组合物进一步包含 0.001 重量%至 1 重量%的防腐剂。

7. 根据权利要求 1 所述的方法,其中所述组合物进一步包含 0.01 重量%至 0.5 重量%的防腐剂。

8. 根据权利要求 1 所述的方法,其中所述组合物进一步包含 0.001 重量%至 0.01 重量%的防腐剂。

9. 根据权利要求 1 所述的方法,其中所述组合物进一步包含 0.01 重量%至 1 重量%的共溶剂。

10. 根据权利要求 1 所述的方法,其中所述组合物进一步包含 0.01 重量%至 2 重量%的增粘剂。

11. 根据权利要求 1 所述的方法,其中 4- 溴 -5-(2- 咪唑啉 -2- 基氨基) 苯并咪唑在施用之后在全身循环中是不可检测的。

12. 根据权利要求 7 所述的方法,其中 4- 溴 -5-(2- 咪唑啉 -2- 基氨基) 苯并咪唑维持在房水中至少十 (10) 小时。

13. 一种降低有需要的患者的眼内压的方法,所述方法包括每日一次或两次地向所述患者的受累眼局部施用治疗有效量的包含 4- 溴 -5-(2- 咪唑啉 -2- 基氨基) 苯并咪唑或其盐的药物组合物,其中所述受累眼维持低于基线眼内压的眼内压一整天。

14. 根据权利要求 3 所述的方法,其中所述组合物一天施用一次。

15. 一种制品,其包含包装材料和包含在所述包装材料内的药剂,其中所述药剂对于降低眼内压是治疗上有效的,并且其中所述包装材料包含指示所述药剂可以用于降低眼内压的标签,并且其中所述药剂包含有效量的 4- 溴 -5-(2- 咪唑啉 -2- 基氨基) 苯并咪唑。

眼内压降低作用持续时间长的 α -2 肾上腺素能激动剂

[0001] 相关申请案

[0002] 本申请要求 2010 年 1 月 21 日提交的美国临时申请序列第 61/296,912 号的权益，该临时申请的公开内容据此以引用的方式整体并入本文。

发明领域

[0003] 本发明涉及降低有需要的患者的眼内压的方法，所述方法包括向所述患者的受累眼施用治疗有效量的包含 α -2 肾上腺素能受体激动剂的组合物，其中对受治疗眼的眼内压降低作用保持低于基线眼内压至少八 (8) 小时。

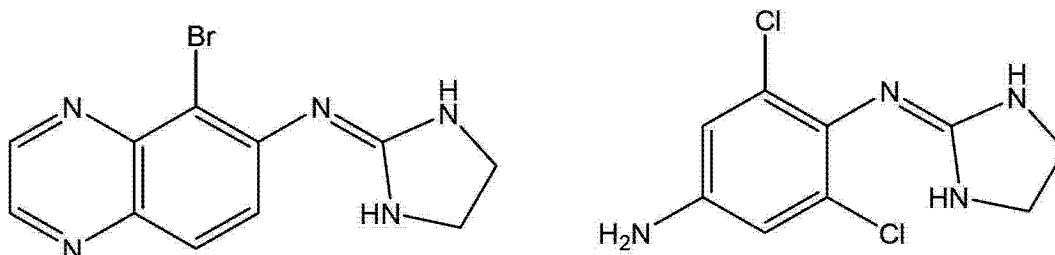
[0004] 发明背景

[0005] α -2 肾上腺素能受体激动剂在调节房水形成和促进房水流量中起着关键作用；因此，这些化合物降低青光眼患者的眼内压。青光眼是一种可对视神经造成损害并可造成视力减退的病状，其通常由眼内压力增大引起。仅两种 α -2 肾上腺素能药物是降低眼内压的处方药。化合物 (5-溴-咪唑啉-6-基)-咪唑烷-2-亚基-胺，一般称为酒石酸溴莫尼定 (brimonidine tartrate)，以商品名 ALPHAGAN® P 销售(得自 Allergan, Inc.)，目前是青光眼患者长期治疗的处方药。虽然酒石酸溴莫尼定对降低高眼内压有效，但它仅被批准以有效地管理青光眼患者眼内压的每天 3 次的给药方案使用。考虑到年老的青光眼患者人群，每天 3 次的给药频率远不是最佳选择，并且可能会导致较差的患者顺从性。

[0006] 另一种 α -2 肾上腺素能药物是化合物 2,6-二氯-N-咪唑烷-2-亚基-苯-1,4-二胺，其一般称为盐酸安普尼定 (apraclonidine hydrochloride)，以商品名 IOPIDINE® 销售(得自 Alcon Pharmaceuticals)。盐酸安普尼定仅被批准用于短期控制或预防在氩激光小梁成形术、氩激光虹膜切开术或 Nd:YAG 后囊膜切开术之后患者出现的手术后眼内压升高。已知盐酸安普尼定会产生副作用，如严重的过敏反应。

[0007] 溴莫尼定和安普尼定是属于 2-咪唑烷亚基氨基 α -2 激动剂结构类型的两种化合物。

[0008]



[0009] 溴莫尼定

安普尼定

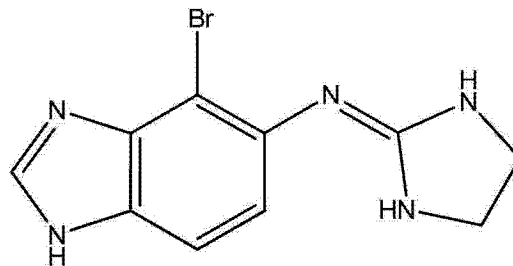
[0010] 正如所述，这些化合物可暂时降低眼内压。先前的药物动力学研究(Acheampong 等(Drug Metabolism and Disposition, 1995, 第 23 卷, 第 7 期, 第 708-712 页)和 Chein 等(Curr. Eye Res. 19909 (11):1051-9) 中的公布数据)表明溴莫尼定和安普尼定在局部给药后容易穿过角膜和巩膜，并且从房水中迅速清除。

发明概要

[0011] 我们现已发现在每天给药少于 3 次, 例如每天一次或每天两次时, 化合物 4- 溴 -N- 咪唑烷 -2- 亚基 -1-H- 苯并咪唑 -5- 胺出乎意料地降低眼内压持续较长的一段时间并且足以管理眼内压。化合物 4- 溴 -N- 咪唑烷 -2- 亚基 -1-H- 苯并咪唑 -5- 胺也为 2- 咪唑烷亚基氨基衍生物, 其令人惊讶地具有根据文献或其结构无法预见的持续时间长久的作用。

[0012] 4- 溴 -N- 咪唑烷 -2- 亚基 -1-H- 苯并咪唑 -5- 胺的结构如下:

[0013]



[0014] 化合物 4- 溴 -N- 咪唑烷 -2- 亚基 -1-H- 苯并咪唑 -5- 胺可以根据美国专利第 6, 495, 583B1 号的公开内容制备, 该专利的全部公开内容据此以引用的方式并入本文。Acheampong 等已在 *Xenobiotica*, 2007 年 2 月, 37 (2) 卷, 第 205-220 页中证明, 在施用口服剂量的酒石酸溴莫尼定后在大鼠的尿中发现微量的这种化合物。

[0015] 当在眼压正常的兔子中局部施用时, 与其它 α -2 激动剂相比, 这种化合物降低眼内压的作用持续时间出乎意料的长, 即多达 8 小时或更长时间, 并且没有全身副作用。这种类型的药物可能会导致一些患者疲劳和 / 或嗜睡。另外, 这种化合物在局部施用给高眼压猴时显示出出乎意料的长时间眼内压降低作用。

[0016] 令人惊讶地, 尽管与溴莫尼定和安普尼定具有高度的结构相似性, 但是与溴莫尼定不同, 本发明的 2- 咪唑烷亚基氨基 α -2 激动剂使持续的药物水平得以长时间维持。然而, 药物动力学分析表明, 与溴莫尼定不同, 在单次剂量施用后本发明的 2- 咪唑烷亚基氨基 α -2 激动剂在房水中的水平容易维持持续较长的一段时间, 为至少八 (8) 小时。Acheampong 等 (*Drug Metabolism and Disposition*, 第 23 卷, 第 7 期, 第 708-712 页) 公布的数据显示: 与本发明化合物不同, 增加溴莫尼定的量不能增大它在房水中的半衰期并且导致全身暴露增加。药物动力学分析还证明本发明的 α -2 激动剂在全身循环中具有不可检测的水平, 这表明所述 2- 咪唑烷亚基氨基 α -2 激动剂具有较小的全身副作用。

[0017] 已发现溴莫尼定和安普尼定会在虹膜睫状体中累积, 这是由于它们对黑色素具有高的结合力。相反, 未公布的药物动力学数据显示本发明的 2- 咪唑烷亚基氨基 α -2 激动剂在虹膜睫状体中显示出非常小的累积, 并且没有显示出黑色素结合迹象。因而, 所述化合物 4- 溴 -N- 咪唑烷 -2- 亚基 -1-H- 苯并咪唑 -5- 胺具有使得它能够应用于青光眼患者高眼内压的独特且出乎意料的性质。与溴莫尼定和安普尼定不同, 化合物 4- 溴 -N- 咪唑烷 -2- 亚基 -1-H- 苯并咪唑 -5- 胺的使用显示出巨大的益处如延长的持续时间和长期管理而没有副作用。

[0018] 本发明提供了通过施用 4- 溴 -N- 咪唑烷 -2- 亚基 -1-H- 苯并咪唑 -5- 胺或其药学上可接受的盐来降低青光眼的内压的方法。

[0019] 根据本发明的术语“药学上可接受的盐”包括化合物 4-溴-N-咪唑烷-2-亚基-1-H-苯并咪唑-5-胺能够形成的有治疗活性、无毒性的碱或酸式盐形式。

[0020] 以作为碱的游离形式存在的 4-溴-N-咪唑烷-2-亚基-1-H-苯并咪唑-5-胺的酸加成盐形式可以通过用诸如以下的合适的酸对游离碱进行处理而获得：无机酸，如盐酸、氢溴酸、硫酸、磷酸、硝酸等；或有机酸，如乙酸、羟基乙酸、丙酸、乳酸、丙酮酸、丙二酸、延胡索酸、马来酸、草酸、酒石酸、琥珀酸、苹果酸、抗坏血酸、苯甲酸、鞣酸、扑酸、柠檬酸、甲基磺酸、乙烷磺酸、苯磺酸、甲酸等(Handbook of Pharmaceutical Salts, P. Heinrich Stahl & Camille G. Wermuth (编), Verlag Helvetica Chimica Acta-Zürich, 2002, 329-345)。

[0021] 4-溴-N-咪唑烷-2-亚基-1-H-苯并咪唑-5-胺及其药学上可接受的盐在降低眼内压方面具有延长的 α -2 肾上腺素能受体激动剂活性，并且可以通过不同途径施用，所述不同途径包括但不限于局部滴眼剂、直接注射、施加在眼睛后部或可进一步增加长久的作用持续时间的制剂如缓释丸、混悬剂、凝胶剂，或持续递送装置如本领域已知的任何合适的药物递送系统 (DDS)。

[0022] 虽然优选局部施用，但这种化合物也可以用在如美国公布的专利申请 20050244463 中描述的眼内植入物中，该专利申请据此以引用方式并入本文。此类生物相容性眼内植入物包括 4-溴-N-咪唑烷-2-亚基-1-H-苯并咪唑-5-胺，以及与 4-溴-N-咪唑烷-2-亚基-1-H-苯并咪唑-5-胺相关、以利于其释放到眼睛中延长的一段时间的聚合物。

[0023] 附图简述

[0024] 图 1 示出与 0.15% 的溴莫尼定溶液相比，1% 的 4-溴-N-咪唑烷-2-亚基-1-H-苯并咪唑-5-胺溶液降低兔子眼内压的作用持续时间出乎意料的长，即超过 8 小时，并且没有明显的副作用。

[0025] 图 2 示出 0.2% 的 4-溴-N-咪唑烷-2-亚基-1-H-苯并咪唑-5-胺溶液降低兔子眼内压的作用持续时间出乎意料的长，即超过 6 小时，并且没有明显的副作用。

[0026] 图 3A 示出药物动力学分析结果，该结果表明与溴莫尼定不同，4-溴-N-咪唑烷-2-亚基-1-H-苯并咪唑-5-胺在房水中的浓度容易维持持续较长的一段时间。

[0027] 图 3B 示出药物动力学分析结果，该结果表明 4-溴-N-咪唑烷-2-亚基-1-H-苯并咪唑-5-胺在若干眼部组织中的浓度容易维持持续较长的一段时间 (>8 小时)。

[0028] 图 4 示出与安慰剂相比，0.5% 的 4-溴-N-咪唑烷-2-亚基-1-H-苯并咪唑-5-胺溶液降低猴眼内压的作用持续时间出乎意料的长，即多达 24 小时。

[0029] 发明详述

[0030] 在本发明的一方面，提供了降低有需要的患者的眼内压的方法，所述方法包括向所述患者的受累眼施用作为单次剂量的治疗有效量的药物组合物、基本上由其组成或者由其组成，所述药物组合物包含治疗有效量的 4-溴-N-咪唑烷-2-亚基-1-H-苯并咪唑-5-胺或其盐、基本上由其组成或者由其组成，其中从施用时间起，受累眼维持低于基线眼内压的眼内压至少八 (8) 小时，优选至少十 (10) 小时，更优选至少十二 (12) 小时。

[0031] 如本文所用的术语“基线”是指对未经治疗的眼测得的眼内压。

[0032] 在本发明的另一方面，提供了用 α -2 肾上腺素能激动剂治疗具有高眼内压的患

者以降低眼内压的方法,其中所述改善包括降低高眼内压持续较长的一段时间,至少八(8)小时,优选至少十(10)小时,更优选至少十二(12)小时,基本上由其组成或者由其组成,所述方法通过向所述患者的受累眼施用单次剂量的组合物进行,该组合物包含治疗有效量的4-溴-N-咪唑烷-2-亚基-1-H-苯并咪唑-5-胺、基本上由其组成或者由其组成。

[0033] 在本发明的又一方面,提供了降低有需要的患者的眼内压的方法,所述方法包括每日一次或两次,优选每日一次地向所述患者的受累眼施用治疗有效量的包含4-溴-N-咪唑烷-2-亚基-1-H-苯并咪唑-5-胺的组合物,其中受累眼维持低于基线眼内压的眼内压一整天。

[0034] 在本发明的一个方法中,继施用之后,所述眼内压降低至少八(8)小时。

[0035] 在本发明的优选方法中,继施用之后,所述眼内压降低至少十(10)小时。

[0036] 在本发明的更优选方法中,继施用之后,所述眼内压降低至少十二(12)小时。

[0037] 在根据本发明的方法中,作为单次剂量用于降低眼内压至少八(8)小时,优选至少十(10)小时,更优选至少十二(12)小时的组合物可以包含在药理学上可接受的媒介物中的0.01重量%至5重量%,优选0.01重量%至2重量%,更优选0.05重量%至2重量%的4-溴-N-咪唑烷-2-亚基-1-H-苯并咪唑-5-胺。所述组合物优选配制成适合于局部施用的滴眼剂。

[0038] 在形成用于局部施用的组合物时,药物组合物优选配制成pH为5.5至8.0,例如约6.9的水溶液。虽然确切的方案由临床医生判断,但是推荐通过一天一次或两次,优选一天一次地在每只眼中放入一滴来局部施加该溶液。可能需要在用于本发明方法的眼用制剂中使用的其它成分包括防腐剂、共溶剂和增粘剂;氯化钠、氯化钾、二水氯化钙、六水氯化镁、硼酸和十水硼酸钠(作为缓冲剂)以及纯化水(Clinical Ocular Pharmacology By Jimmy D. Bartlett, Siret D. Jaanus, 2008, 第266页)。

[0039] 因此需要防腐剂来防止使用期间的微生物污染。合适的防腐剂包括:稳定的氧氯复合物(stabilized oxychloro complex)(以商品名Purite™销售)、稳定的二氧化氯、苯扎氯铵(benzalkonium chloride)、硫柳汞(thimerosal)、氯丁醇、对羟基苯甲酸甲酯、对羟基苯甲酸丙酯、苯基乙醇、依地酸二钠(edetate disodium)、山梨酸、Onamer M,或本领域技术人员已知的其它试剂(Review of Ophthalmology, 2001年6月, Robert Noecker, MD)。这些防腐剂的常见副作用是灼热。本发明方法提供了使患者暴露于较少防腐剂的改进,因为与需要每日施用三剂来控制高眼内压的现有技术 α -2肾上腺素能激动剂不同,含有4-溴-N-咪唑烷-2-亚基-1-H-苯并咪唑-5-胺的组合物一天仅施用一次,或者一天最多施用两次。通常,对于在本发明方法中利用的组合物,防腐剂的有效浓度范围将为0.001重量%至1重量%,优选0.01重量%至0.5重量%。尤其,稳定的氧氯复合物(Purite®)将在0.001重量%至0.01重量%的范围内。

[0040] 本发明组合物中的表面活性剂或其它合适的共溶剂可以增强该组合物的组分的溶解度。此类共溶剂包括聚山梨醇酯20、60和80, Pluronic® F-68、F-84和P-103, 环糊精, Solutol, 或本领域技术人员已知的其它试剂。通常,此类共溶剂以0.01重量%至2重量%的水平采用。

[0041] 增加至高于原始水性溶液的粘度的粘度可能是理想的,以增加活性化合物的眼部吸收、降低在调配该制剂时的变异性、减少该制剂的混悬液或乳液组分的物理分离,和/或

在其它方面改进该眼用制剂。此类增粘剂包括以下作为实例：聚乙烯醇、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、羧甲基纤维素、羟丙基纤维素，或本领域技术人员已知的其它试剂。此类试剂通常以 0.01 重量% 至 2 重量% 的水平采用。

[0042] 以下制剂是用于在表明需要治疗与青光眼相关的高眼内压时局部使用的本发明代表性眼用组合物。在一个实施例中，将 4-溴-N-咪唑烷-2-亚基-1-H-苯并咪唑-5-胺游离碱溶解在无菌蒸馏水中，加入盐酸并原位形成该化合物的盐酸盐。用氢氧化钠滴定该溶液，直至该溶液的 pH 达到 8.0。4-溴-N-咪唑烷-2-亚基-1-H-苯并咪唑-5-胺的最终浓度为 1 重量%。在另一个实施例中，将 4-溴-N-咪唑烷-2-亚基-1-H-苯并咪唑-5-胺游离碱溶解在含有硼酸、苯扎氯铵和甘油的无菌蒸馏水中。

[0043] 本发明的范围不受示例性实施方案限制，这些示例性实施方案仅意在用作对本发明具体方面的阐释。在仔细阅读最初提交的说明书（包括权利要求书）后，本领域技术人员将会意识到除了本文公开的修改之外的对本发明的各种修改。所有此类变型都意图落在所附权利要求的范围内。

[0044] 实施例 1

[0045] 本实施例示出含有 4-溴-N-咪唑烷-2-亚基-1-H-苯并咪唑-5-胺的组合物与包含溴莫尼定的组合物的眼内压降低作用的比较。将 4-溴-N-咪唑烷-2-亚基-1-H-苯并咪唑-5-胺游离碱溶解在无菌蒸馏水中，加入盐酸并原位形成该化合物的盐酸盐。用氢氧化钠滴定该溶液，直至该溶液的 pH 达到 8.0。4-溴-N-咪唑烷-2-亚基-1-H-苯并咪唑-5-胺的最终浓度为 1 重量%。使用的实验动物为眼压正常的雄性 Dutch Belted 兔子。大约在上午 07:00 时，用吸液管将一滴 (50 μ l) 该药物制剂局部施用到右眼（治疗眼）上。在局部滴眼液单次施用前的第 0 小时以及单次施用后的第 0.5、1、2、3、4、6 和 8 小时测量兔子（治疗和未治疗的眼）的眼内压。在滴眼液施用前（第 0 小时）测得的眼内压用作基线值。在眼压计测量之前，给每只眼施用 0.05% 的丙美卡因 (proparacaine) (50 μ l)。眼压计眼内压测量值利用 Mentor Pneumotonmeter 获取。另外，所有研究都是盲法研究。在整个实验过程中，针对镇静、眼部刺激性和瞳孔直径变化对所有动物进行检查。这些作用在利用高剂量化合物时都没有观察到。因此，证实不存在全身作用。药物动力学研究已证明，4-溴-N-咪唑烷-2-亚基-1-H-苯并咪唑-5-胺的血浆水平低下，从而证实这种化合物的低全身暴露。

[0046] 结果报告在图 1 中。如图 1 所示，用含有 4-溴-N-咪唑烷-2-亚基-1-H-苯并咪唑-5-胺的组合物治疗的兔子的眼内压维持眼内压降低八 (8) 小时以上，而用含有溴莫尼定的组合物治疗的兔子的眼内压在少于六 (6) 小时内返回至基线。

[0047] 实施例 2

[0048] 本实施例示出含有 4-溴-N-咪唑烷-2-亚基-1-H-苯并咪唑-5-胺的组合物与包含溴莫尼定的组合物的眼内压降低作用的比较。将 4-溴-N-咪唑烷-2-亚基-1-H-苯并咪唑-5-胺游离碱溶解在无菌蒸馏水中，加入盐酸并原位形成该化合物的盐酸盐。用氢氧化钠滴定该溶液，直至该溶液的 pH 达到 8.0。4-溴-N-咪唑烷-2-亚基-1-H-苯并咪唑-5-胺的最终浓度为 0.2 重量%。使用的实验动物为眼压正常的雄性 Dutch Belted 兔子。大约在上午 07:00 时，用吸液管将一滴 (50 μ l) 该药物制剂局部施用到右眼（治疗眼）上。在局部滴眼液单次施用前的第 0 小时以及单次施用后的第 2、4 和 6 小时测量兔子（治疗和未治疗的眼）的眼内压。在滴眼液施用前（第 0 小时）测得的眼内压用作基线值。在眼压

计测量之前,给每只眼施用 0.05% 的丙美卡因 (50 μ l)。眼压计眼内压测量值利用 Mentor Pneumontometer 获取。另外,所有研究都是盲法研究。在整个实验过程中,针对镇静、眼部刺激性和瞳孔直径变化对所有动物进行检查。这些作用在利用高剂量化合物时都没有观察到。因此,证实不存在全身作用。

[0049] 结果报告在图 2 中。如图 2 所示,用含有 4-溴-N-咪唑烷-2-亚基-1-H-苯并咪唑-5-胺的组合物治疗的兔子的眼内压维持眼内压降低六(6)小时以上,而用含有溴莫尼定的组合物治疗的兔子的眼内压在少于六(6)小时内返回至基线。实施例 1 和实施例 2 中的所述化合物显然趋向于降低眼内压(IOP)延长的一段时间,该段时间长于 Alphagan® P 降低眼内压的时间。

[0050] 实施例 3

[0051] 本实施例描述了药物动力学分析,该分析表明与溴莫尼定不同,房水中 4-溴-N-咪唑烷-2-亚基-1-H-苯并咪唑-5-胺的水平容易维持持续较长的一段时间。向重约 1.75-2.34kg 的 23 只雌性 Dutch Belted 兔子(组 1)的左眼施用 35 μ L 该制剂。在安乐死之前的不同时间点,经由中央耳动脉采集约 0.5mL 血液,并将其放在 EDTA 管中。在样品采集的整个过程中将血液样品保存在冰上,并将其离心从而收获血浆。用 1mL Euthasol 静脉注射地将动物安乐死,并从左眼和右眼采集眼部组织(房水、角膜、结膜、虹膜睫状体、视网膜和巩膜)。将所有眼部组织样品放在小瓶中,并在样品采集的整个过程中将其保存在干冰上。也从未给药的对照组(组 2)采集眼部组织。这些眼部组织用作分析对照。所有眼部组织和血浆样品都储存在 -60° C 或更低温度下直至进行生物分析。房水的分析报告在图 3A/B 中。将这项研究的结果与先前针对 0.15% 溴莫尼定进行的类似研究的结果加以比较。另外,若干眼部组织中的 4-溴-N-咪唑烷-2-亚基-1-H-苯并咪唑-5-胺水平维持超过 8 小时,而血浆水平低下并且低于可检测水平。

[0052] 结果报告在图 3A 中,其示出房水中的溴莫尼定水平在 3 小时内大大减少,而房水中的 4-溴-N-咪唑烷-2-亚基-1-H-苯并咪唑-5-胺保持在持续水平下超过 8 小时。公布的数据表明:不论剂量如何,房水中的溴莫尼定水平都在 3 小时内减少(Acheampong 等 (Drug Metabolism and Disposition,第 23 卷,第 7 期,第 708-712 页))。

[0053] 实施例 4

[0054] 本实施例描述了角膜穿透测定,其显示 4-溴-N-咪唑烷-2-亚基-1-H-苯并咪唑-5-胺穿透角膜上皮细胞的能力较差,而溴莫尼定是适度的穿透剂。这些结果报告在下表 1 中。

[0055] 表 1

	化合物	Papp ($\times 10^{-6}$ cm/s)
[0056]	3H-甘露糖醇 (测试化合物)	0.512 \pm 0.069
	溴莫尼定	8.57 \pm 0.64
	4-溴-N-咪唑烷-2-亚基-1-H-苯并咪唑-5-胺	0.119 \pm 0.010

[0057] Papp= 渗透系数

[0058] 基于渗透性, 预计本发明化合物由于较差的角膜穿透而具有较短的持续时间。然而, 出乎意料地, 这种化合物显示出相反的结果, 它降低眼内压延长的一段时间。这个特别的发现表明这种化合物与溴莫尼定相比具有独特的特征。化合物 4-溴-N-咪唑烷-2-亚基-1-H-苯并咪唑-5-胺具有允许其控制兔子和猴的眼内压延长的一段时间的独特性质; 更重要的是, 本发明中的所述化合物具有允许其控制人眼内压 (IOP) 的独特性质。

[0059] 实施例 5

[0060] 本实施例示出实施例 1 中的含有 4-溴-N-咪唑烷-2-亚基-1-H-苯并咪唑-5-胺的组合物与安慰剂的眼内压降低作用的比较。结果报告在图 4 中。如图 4 所示, 用含有 4-溴-N-咪唑烷-2-亚基-1-H-苯并咪唑-5-胺的组合物治疗的猴的眼内压维持眼内压降低多达 24 小时。

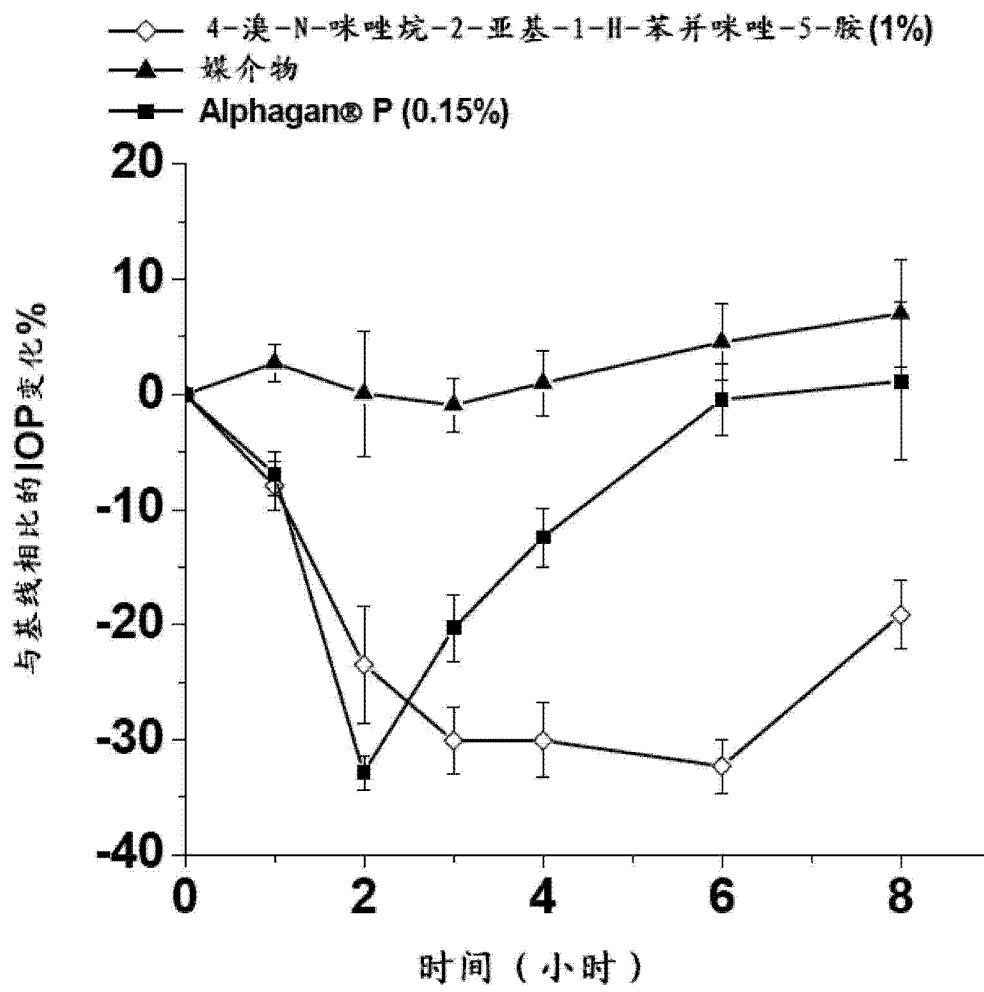


图 1

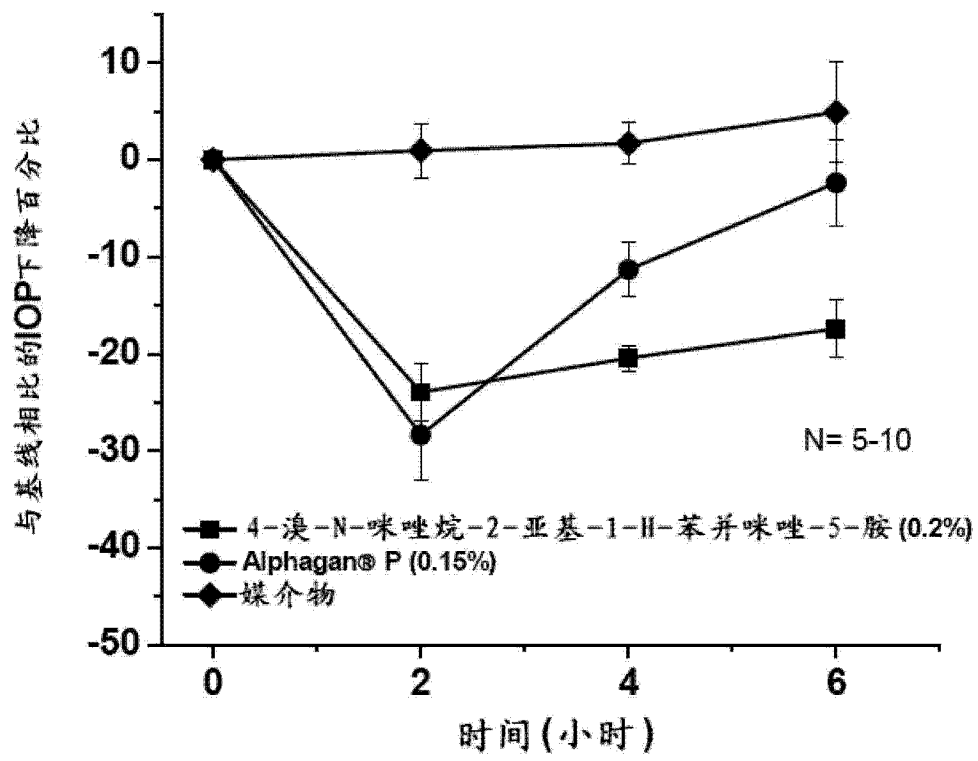


图 2

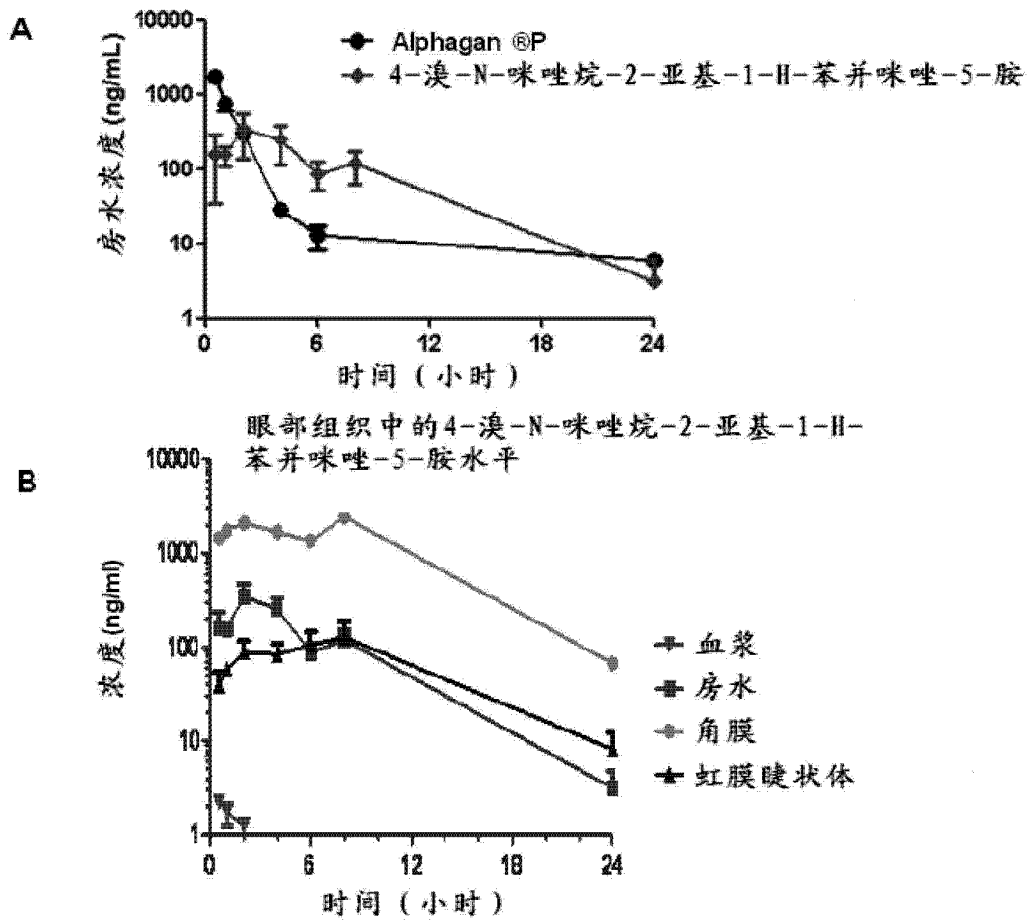


图 3A 和 3B

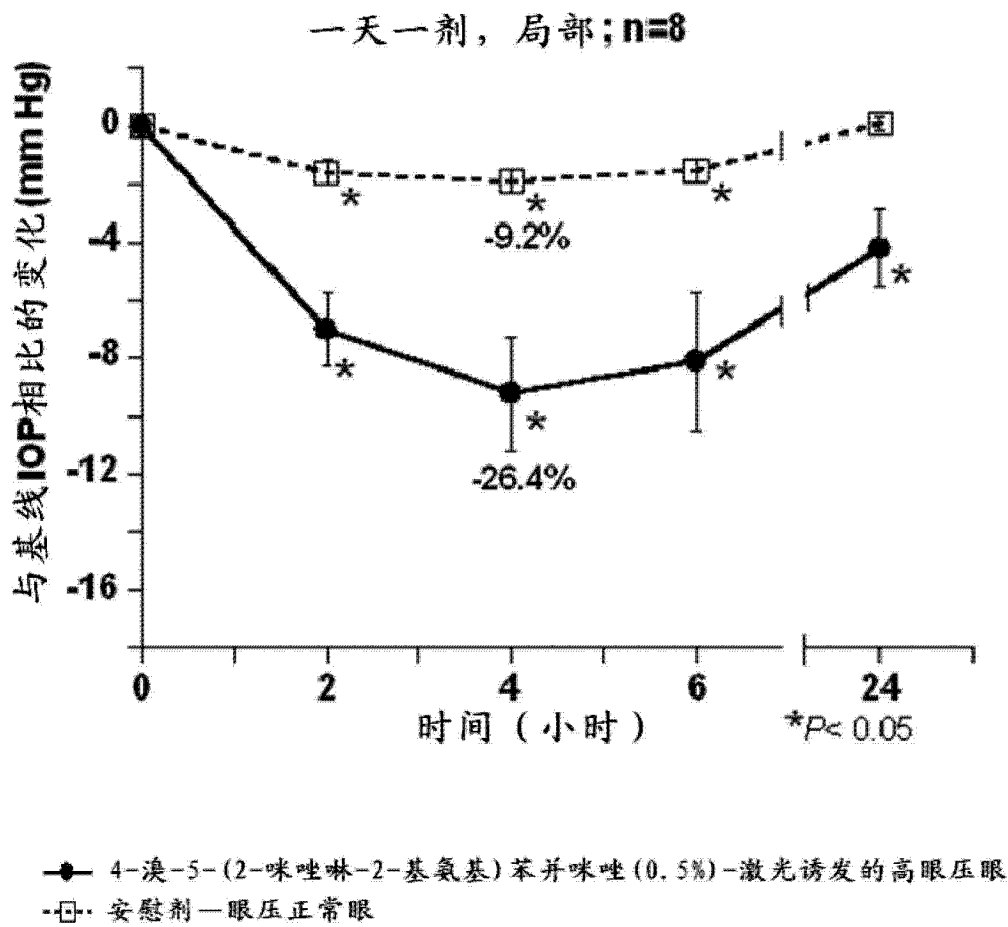


图 4