



(21)申請案號：110105859

(22)申請日：中華民國 110 (2021) 年 02 月 19 日

(51)Int. Cl.：

*A61K31/416 (2006.01)**A61K47/02 (2006.01)**A61K47/12 (2006.01)**A61K47/24 (2006.01)**A61P9/08 (2006.01)*

(30)優先權：2020/02/20

美國

62/979,214

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

美國

(72)發明人：葛拉漢 理查 GRAHAM, RICHARD (US)；吳科 WU, KE (CN)；法西塔 馬索德

FAHID, MASSOUD (US)；迪巴斯 墨漢美德 DIBAS, MOHAMMED (US)

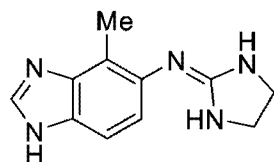
(74)代理人：陳長文

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：64 項 圖式數：7 共 92 頁

(54)名稱

 α 2 腎上腺素受體促效劑之醫藥組成物及其等用於改善視力之用途

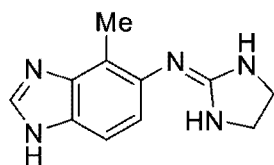
(57)摘要

使用式 I 之 α 2 腎上腺素受體促效劑之方法：

式I

其係用於改善視力，諸如在眼部病況治療中，眼部病況諸如老花眼、不良夜間視力、視覺眩光、視覺星芒(visual starburst)、視覺光暈(visual halo)、及一些形式的近視（例如夜間近視）。

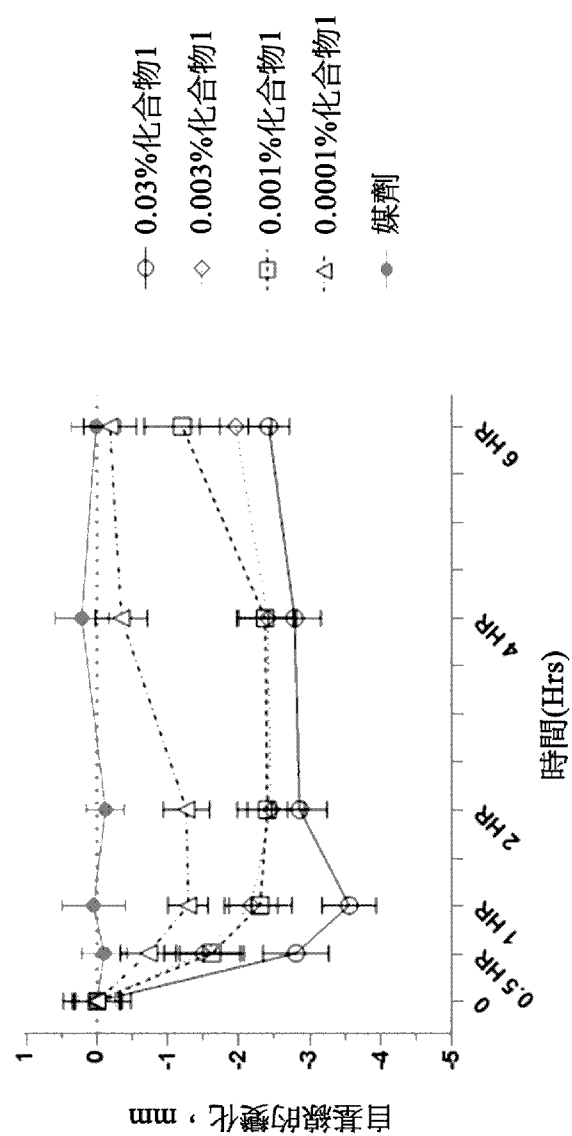
Methods of using the alpha-2-adrenergic receptor agonist of Formula I:



Formula I

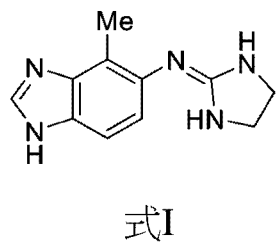
for improving vision such as in the treatment of ocular conditions such as presbyopia, poor night vision, visual glare, visual starbursts, visual halos, and some forms of myopia (e.g. night myopia) are described.

指定代表圖：



【圖3】

特徵化學式：





202139998

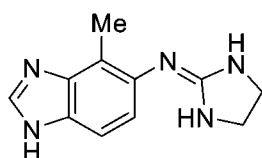
【發明摘要】

【中文發明名稱】 α 2腎上腺素受體促效劑之醫藥組成物及其等用於改善視力之用途

【英文發明名稱】 PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS OF ALPHA-2-ADRENERGIC RECEPTOR AGONISTS AND THEIR USE FOR IMPROVING VISION

【中文】

使用式I之 α 2腎上腺素受體促效劑之方法：

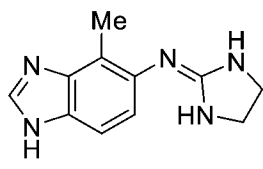


式I

其係用於改善視力，諸如在眼部病況治療中，眼部病況諸如老花眼、不良夜間視力、視覺眩光、視覺星芒(visual starburst)、視覺光暈(visual halo)、及一些形式的近視（例如夜間近視）。

【英文】

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



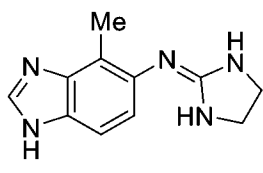
Formula I

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

【指定代表圖】 圖3

【代表圖之符號簡單說明】 無

【特徵化學式】



式I

【發明說明書】

【中文發明名稱】 $\alpha 2$ 腎上腺素受體促效劑之醫藥組成物及其等用於改善視力之用途

【英文發明名稱】 PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS OF ALPHA-2-ADRENERGIC RECEPTOR AGONISTS AND THEIR USE FOR IMPROVING VISION

【技術領域】

【0001】 本發明大致上係關於化合物之醫藥組成物及其等用於改善個體中視力之用途。本發明特別係關於 $\alpha 2$ 腎上腺素受體促效劑化合物、 $\alpha 2$ 腎上腺素受體促效劑之醫藥組成物、及其等於改善視力之用途，諸如在眼部病況治療中，眼部病況諸如老花眼、不良夜間視力、視覺眩光、視覺星芒(visual starburst)、視覺光暈(visual halo)、及一些形式的近視（例如夜間近視）。

【先前技術】

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

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

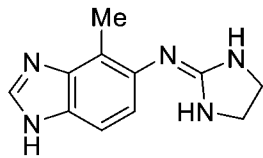
【0003】 此外，LASIK手術的一種副作用係周圍角膜曲率之像差，其可允許額外光進入眼睛而導致視覺障礙，諸如視覺眩光、視覺星芒、及視覺光暈，特別是在瞳孔擴張時的低光條件中。藉由縮小瞳孔，可阻擋此異常周圍光並減少視覺障礙。確實，溴莫尼定(brimonidine, ALPHAGAN® P)（一種縮小患者瞳孔大小之眼用 α_2 腎上腺素受體促效劑）係用於減少患者在LASIK手術後的眩光及星芒。同樣地，因為瞳孔擴張可允許額外周圍未聚焦光線進入眼睛而導致遠距離視力模糊，有一些人僅在夜間經歷近視。此類個體亦可受益於瞳孔大小減小。

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

【發明內容】

【0005】 本文揭示醫藥組成物及其等在有需要之對象中改善視力之方法中的用途、以及在有需要之個體中治療眼部病況之方法。

【0006】 在第一態樣中，本文敘述一種醫藥組成物，其包含式I化合物：



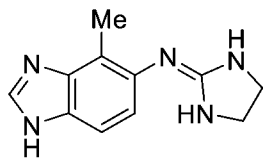
式I

或其醫藥上可接受之鹽、緩衝液（例如檸檬酸鹽及/或磷酸鹽緩衝液）、氯化鈉、及水。

【0007】 在另一個態樣中，本文敘述在有需要之個體中治療眼部病況之方法，其係藉由向該個體投予本文中所述之組成物。

【0008】 以下列出一些非限制性示例性實施例。

【0009】 **示例性實施例1**：一種醫藥組成物，其包含式I化合物：



式I

或其醫藥上可接受之鹽、緩衝液、氯化鈉、及水。

【0010】 **示例性實施例2**：示例性實施例1之醫藥組成物，其中該式I化合物係以介於約0.003%與約1% (w/v)之間之量存在於該組成物中。

【0011】 **示例性實施例3**：示例性實施例2之醫藥組成物，其中該式I化合物係以約0.01% (w/v)之量存在於該組成物中。

【0012】 示例性實施例4：示例性實施例2之醫藥組成物，其中該式I化合物係以約0.03% (w/v)的量存在於該組成物中。

【0013】 示例性實施例5：示例性實施例2之醫藥組成物，其中該式I化合物係以約0.1% (w/v)的量存在於該組成物中。

【0014】 示例性實施例6：示例性實施例2之醫藥組成物，其中該式I化合物係以約0.3% (w/v)的量存在於該組成物中。

【0015】 示例性實施例7：示例性實施例1至6中任一者之醫藥組成物，其中該緩衝液係檸檬酸鹽緩衝液及磷酸鹽緩衝液。

【0016】 示例性實施例8：示例性實施例7之醫藥組成物，其中該檸檬酸鹽緩衝液包含檸檬酸，且該磷酸鹽緩衝液包含磷酸氫二鈉。

【0017】 示例性實施例9：示例性實施例8中任一者之醫藥組成物，其中該檸檬酸係以介於約0.01%與1% (w/v)之間量存在於該組成物中。

【0018】 示例性實施例10：示例性實施例8或9中任一者之醫藥組成物，其中該檸檬酸係以約0.1% (w/v)的量存在於該組成物中。

【0019】 示例性實施例11：示例性實施例8或9中任一者之醫藥組成物，其中該檸檬酸係以約0.09% (w/v)的量存在於該組成物中。

【0020】 示例性實施例12：示例性實施例8至11中任一者之醫藥組成物，其中該磷酸氫二鈉係以介於約0.01%與2% (w/v)之間量存在於該組成物中。

【0021】 示例性實施例13：示例性實施例8至12中任一者之醫藥組成物，其中該磷酸氫二鈉係以約0.5% (w/v)的量存在於該組成物中。

【0022】 示例性實施例14：示例性實施例8至12中任一者之醫藥組成物，其中該磷酸氫二鈉係以約1% (w/v)的量存在於該組成物中。

【0023】 示例性實施例15：示例性實施例1至14中任一者之醫藥組成物，其中該氯化鈉係以至少0.6% (w/v)的量存在於該組成物中。

【0024】 示例性實施例16：示例性實施例1至14中任一者之醫藥組成物，其中該氯化鈉係以約0.6% (w/v)的量存在於該組成物中。

【0025】 示例性實施例17：示例性實施例1至16中任一者之醫藥組成物，其中該組成物具有介於約4.5與約8之間的pH。

【0026】 示例性實施例18：示例性實施例1至17中任一者之醫藥組成物，其中該組成物具有介於約6.5與約7.6之間的pH。

【0027】 示例性實施例19：示例性實施例1至18中任一者之醫藥組成物，其中該組成物具有約7的pH。

【0028】 示例性實施例20：示例性實施例1之醫藥組成物，其中該式I化合物係以約0.01% (w/v)的量存在於該組成物中，該氯化鈉係以至少0.6%的量存在於該組成物中，該緩衝液係包含檸檬酸之檸檬酸鹽緩衝液及包含磷酸氫二鈉之磷酸鹽緩衝液。

【0029】 示例性實施例21：示例性實施例16之醫藥組成物，其中該檸檬酸係以約0.1% (w/v)的量存在於該組成物中，且該磷酸氫二鈉係以1% (w/v)的量存在於該組成物中。

【0030】 示例性實施例22：示例性實施例16之醫藥組成物，其中該檸檬酸係以約0.09% (w/v)的量存在於該組成物中，且該磷酸氫二鈉係以0.5% (w/v)的量存在於該組成物中。

【0031】 示例性實施例23：示例性實施例1之醫藥組成物，其中該式I化合物係以約0.03% (w/v)的量存在於該組成物中，該氯化鈉係以至少0.6%的量存

在於該組成物中，該緩衝液係包含檸檬酸之檸檬酸鹽緩衝液及包含磷酸氫二鈉之磷酸鹽緩衝液。

【0032】 示例性實施例24：示例性實施例16之醫藥組成物，其中該檸檬酸係以約0.1% (w/v)的量存在於該組成物中，且該磷酸氫二鈉係以1% (w/v)的量存在於該組成物中。

【0033】 示例性實施例25：示例性實施例16之醫藥組成物，其中該檸檬酸係以約0.09% (w/v)的量存在於該組成物中，且該磷酸氫二鈉係以0.5% (w/v)的量存在於該組成物中。

【0034】 示例性實施例26：示例性實施例1之醫藥組成物，其中該式I化合物係以約0.1% (w/v)的量存在於該組成物中，該氯化鈉係以至少0.6%的量存在於該組成物中，該緩衝液係包含檸檬酸之檸檬酸鹽緩衝液及包含磷酸氫二鈉之磷酸鹽緩衝液。

【0035】 示例性實施例27：示例性實施例16之醫藥組成物，其中該檸檬酸係以約0.1% (w/v)的量存在於該組成物中，且該磷酸氫二鈉係以1% (w/v)的量存在於該組成物中。

【0036】 示例性實施例28：示例性實施例16之醫藥組成物，其中該檸檬酸係以約0.09% (w/v)的量存在於該組成物中，且該磷酸氫二鈉係以0.5% (w/v)的量存在於該組成物中。

【0037】 示例性實施例29：示例性實施例1之醫藥組成物，其中該式I化合物係以約0.3% (w/v)的量存在於該組成物中，該氯化鈉係以至少0.6%的量存在於該組成物中，該緩衝液係包含檸檬酸之檸檬酸鹽緩衝液及包含磷酸氫二鈉之磷酸鹽緩衝液。

【0038】 示例性實施例30：示例性實施例16之醫藥組成物，其中該檸檬酸係以約0.1% (w/v)的量存在於該組成物中，且該磷酸氫二鈉係以1% (w/v)的量存在於該組成物中。

【0039】 示例性實施例31：示例性實施例16之醫藥組成物，其中該檸檬酸係以約0.09% (w/v)的量存在於該組成物中，且該磷酸氫二鈉係以0.5% (w/v)的量存在於該組成物中。

【0040】 示例性實施例32：一種在需要此治療之個體中治療眼部病況之方法，該方法包含向該個體投予示例性實施例1至31中任一者之醫藥組成物，且其中該眼部病況係選自由下列所組成之群組：老花眼、不良夜間視力、視覺眩光、視覺星芒、視覺光暈、及夜間近視。

【0041】 示例性實施例33：示例性實施例32之方法，其中該眼部病況係老花眼。

【0042】 示例性實施例34：示例性實施例32之方法，其中該眼部病況係不良夜間視力。

【0043】 示例性實施例35：示例性實施例32之方法，其中該眼部病況係視覺眩光。

【0044】 示例性實施例36：示例性實施例33之方法，其中該眼部病況係視覺星芒。

【0045】 示例性實施例37：示例性實施例33之方法，其中該眼部病況係視覺光暈。

【0046】 示例性實施例38：示例性實施例33之方法，其中該眼部病況係夜間近視。

【0047】 示例性實施例39：示例性實施例32至38中任一者之方法，其中該醫藥組成物係向該個體之一或兩隻眼睛投予。

【0048】 示例性實施例40：示例性實施例39之方法，其中向該眼睛之該投予係局部(topical)投予。

【0049】 示例性實施例41：示例性實施例33至40中任一者之方法，其中該式I化合物或其醫藥上可接受之鹽在向該個體投予時，其與虹膜色素之結合係小於溴莫尼定所展現的與虹膜色素之結合。

【0050】 示例性實施例42：示例性實施例33至40中任一者之方法，其中該式I化合物或其醫藥上可接受之鹽的量係小於達到相同治療效果所需之溴莫尼定之量的量。

【0051】 示例性實施例43：示例性實施例33至40中任一者之方法，其中該醫藥組成物在向該個體投予時，造成一定量的瞳孔大小減小，使得該瞳孔收縮至介於2與3 mm之間之大小。

【0052】 示例性實施例44：示例性實施例33至40中任一者之方法，其中該醫藥組成物在向該個體投予時，造成一定量的瞳孔大小減小，使得該瞳孔收縮至3 mm或更小之大小。

【0053】 示例性實施例45：示例性實施例33至40中任一者之方法，其中該醫藥組成物在向該個體投予時，造成一定量的瞳孔大小減小，使得該瞳孔收縮至2.5 mm或更小之大小。

【0054】 示例性實施例46：示例性實施例33至40中任一者之方法，其中該醫藥組成物在向該個體投予時，造成近距離視覺敏銳度之改善。

【0055】 示例性實施例47：示例性實施例33至40中任一者之方法，其中該醫藥組成物在向該個體投予時，造成中距離視覺敏銳度之改善。

【0056】 示例性實施例48：示例性實施例33至40中任一者之方法，其中該醫藥組成物在向該個體投予時，造成遠距離視覺敏銳度之改善。

【0057】 示例性實施例49：示例性實施例46至48中任一者之方法，其中視覺敏銳度之該改善係至少2行改善。

【0058】 示例性實施例50：示例性實施例46至48中任一者之方法，其中視覺敏銳度之該改善係至少3行改善。

【0059】 示例性實施例51：示例性實施例43至50中任一者之方法，其中該瞳孔大小減小或視覺敏銳度之改善係維持至少1小時。

【0060】 示例性實施例52：示例性實施例43至50中任一者之方法，其中該瞳孔大小減小或視覺敏銳度之改善係維持至少2小時。

【0061】 示例性實施例53：示例性實施例43至50中任一者之方法，其中該瞳孔大小減小或視覺敏銳度之改善係維持至少4小時。

【0062】 示例性實施例54：示例性實施例43至50中任一者之方法，其中該瞳孔大小減小或視覺敏銳度之改善係維持至少6小時。

【0063】 示例性實施例55：示例性實施例43至50中任一者之方法，其中該瞳孔大小減小或視覺敏銳度之改善係維持至少9小時。

【0064】 示例性實施例56：示例性實施例43至50中任一者之方法，其中該瞳孔大小減小或視覺敏銳度之改善係維持至少10小時。

【0065】 示例性實施例57：示例性實施例43至50中任一者之方法，其中該瞳孔大小減小或視覺敏銳度之改善係維持至少12小時。

【0066】 示例性實施例58：示例性實施例43至50中任一者之方法，其中當該個體暴露於小於200 cd/m²之亮度水平時，達到該瞳孔大小減小或視覺敏銳度之改善。

【0067】 示例性實施例59：示例性實施例43至50中任一者之方法，其中當該個體暴露於小於150 cd/m²之亮度水平時，達到該瞳孔大小減小或視覺敏銳度之改善。

【0068】 示例性實施例60：示例性實施例43至50中任一者之方法，其中當該個體暴露於小於100 cd/m²之亮度水平時，達到該瞳孔大小減小或視覺敏銳度之改善。

【0069】 示例性實施例61：示例性實施例43至60中任一者之方法，其中當該個體暴露於小於50 cd/m²之亮度水平時，達到該瞳孔大小減小或視覺敏銳度之改善。

【0070】 示例性實施例62：示例性實施例43至60中任一者之方法，其中當該個體暴露於小於10 cd/m²之亮度水平時，達到該瞳孔大小減小或視覺敏銳度之改善。

【0071】 示例性實施例63：示例性實施例43至60中任一者之方法，其中當該個體暴露於小於5 cd/m²之亮度水平時，達到該瞳孔大小減小或視覺敏銳度之改善。

【0072】 示例性實施例64：示例性實施例43至60中任一者之方法，其中當該個體暴露於小於2 cd/m²之亮度水平時，達到該瞳孔大小減小或視覺敏銳度之改善。

【0073】 示例性實施例65：示例性實施例1至31中任一者之醫藥組成物，其用於在有需要之個體中治療眼部病況之方法，該方法包含向該個體投予該醫藥組成物，且其中該眼部病況係選自由下列所組成之群組：老花眼、不良夜間視力、視覺眩光、視覺星芒、視覺光暈、及夜間近視。

【0074】 示例性實施例66：根據示例性實施例65使用之醫藥組成物，其中該眼部病況係老花眼。

【0075】 示例性實施例67：根據示例性實施例65使用之醫藥組成物，其中該眼部病況係不良夜間視力。

【0076】 示例性實施例68：根據示例性實施例65使用之醫藥組成物，其中該眼部病況係視覺眩光。

【0077】 示例性實施例69：根據示例性實施例65使用之醫藥組成物，其中該眼部病況係視覺星芒。

【0078】 示例性實施例70：根據示例性實施例65使用之醫藥組成物，其中該眼部病況係眼部光暈。

【0079】 示例性實施例71：根據示例性實施例65使用之醫藥組成物，其中該眼部病況係夜間近視。

【0080】 示例性實施例72：根據示例性實施例65至71中任一者使用之醫藥組成物，其中該醫藥組成物係向該個體之一或兩隻眼睛投予。

【0081】 示例性實施例73：根據示例性實施例72使用之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中向該眼睛之該投予係局部投予。

【0082】 示例性實施例74：根據示例性實施例65至73中任一者使用之醫藥組成物，其中該量之該式I化合物或其醫藥上可接受之鹽在向該個體投予時，其與虹膜色素之結合係小於溴莫尼定所展現的與虹膜色素之結合。

【0083】 示例性實施例75：根據示例性實施例65至73中任一者使用之醫藥組成物，其中該式I化合物或其醫藥上可接受之鹽的量係小於達到相同治療效果所需之溴莫尼定之量的量。

【0084】 示例性實施例76：根據示例性實施例65至73中任一者使用之醫藥組成物，其中該醫藥組成物在向該個體投予時，造成一定量的瞳孔大小減小，使得該瞳孔收縮至介於2與3 mm之間之大小。

【0085】 示例性實施例77：根據示例性實施例65至73中任一者使用之醫藥組成物，其中該醫藥組成物在向該個體投予時，造成一定量的瞳孔大小減小，使得該瞳孔收縮至3 mm或更小之大小。

【0086】 示例性實施例78：根據示例性實施例65至73中任一者使用之醫藥組成物，其中該醫藥組成物在向該個體投予時，造成一定量的瞳孔大小減小，使得該瞳孔收縮至2.5 mm或更小之大小。

【0087】 示例性實施例79：根據示例性實施例65至73中任一者使用之醫藥組成物，其中該醫藥組成物在向該個體投予時，造成近距離視覺敏銳度之改善。

【0088】 示例性實施例80：根據示例性實施例65至73中任一者使用之醫藥組成物，其中該醫藥組成物在向該個體投予時，造成中距離視覺敏銳度之改善。

【0089】 示例性實施例81：根據示例性實施例65至73中任一者使用之醫藥組成物，其中該醫藥組成物在向該個體投予時，造成遠距離視覺敏銳度之改善。

【0090】 示例性實施例82：根據示例性實施例79至81中任一者使用之醫藥組成物，其中視覺敏銳度之該改善係至少2行改善。

【0091】 示例性實施例83：根據示例性實施例79至81中任一者使用之醫藥組成物，其中視覺敏銳度之該改善係至少3行改善。

【0092】 示例性實施例84：根據示例性實施例76至83中任一者使用之醫藥組成物，其中該瞳孔大小減小或視覺敏銳度之改善係維持至少1小時。

【0093】 示例性實施例85：根據示例性實施例76至83中任一者使用之醫藥組成物，其中該瞳孔大小減小或視覺敏銳度之改善係維持至少2小時。

【0094】 示例性實施例86：根據示例性實施例76至83中任一者使用之醫藥組成物，其中該瞳孔大小減小或視覺敏銳度之改善係維持至少4小時。

【0095】 示例性實施例87：根據示例性實施例76至83中任一者使用之醫藥組成物，其中該瞳孔大小減小或視覺敏銳度之改善係維持至少6小時。

【0096】 示例性實施例88：根據示例性實施例76至83中任一者使用之醫藥組成物，其中該瞳孔大小減小或視覺敏銳度之改善係維持至少9小時。

【0097】 示例性實施例89：根據示例性實施例76至83中任一者使用之醫藥組成物，其中該瞳孔大小減小或視覺敏銳度之改善係維持至少10小時。

【0098】 示例性實施例90：根據示例性實施例76至83中任一者使用之醫藥組成物，其中該瞳孔大小減小或視覺敏銳度之改善係維持至少12小時。

【0099】 示例性實施例91：根據示例性實施例76至90中任一者使用之醫藥組成物，其中當該個體暴露於小於200 cd/m²之亮度水平時，達到該瞳孔大小減小或視覺敏銳度之改善。

【0100】 示例性實施例92：根據示例性實施例76至90中任一者使用之醫藥組成物，其中當該個體暴露於小於150 cd/m²之亮度水平時，達到該瞳孔大小減小或視覺敏銳度之改善。

【0101】 示例性實施例93：根據示例性實施例76至90中任一者使用之醫藥組成物，其中當該個體暴露於小於100 cd/m²之亮度水平時，達到該瞳孔大小減小或視覺敏銳度之改善。

【0102】 示例性實施例94：根據示例性實施例76至90中任一者使用之醫藥組成物，其中當該個體暴露於小於50 cd/m²之亮度水平時，達到該瞳孔大小減小或視覺敏銳度之改善。

【0103】 示例性實施例95：根據示例性實施例76至90中任一者使用之醫藥組成物，其中當該個體暴露於小於10 cd/m²之亮度水平時，達到該瞳孔大小減小或視覺敏銳度之改善。

【0104】 示例性實施例96：根據示例性實施例76至90中任一者使用之醫藥組成物，其中當該個體暴露於小於5 cd/m²之亮度水平時，達到該瞳孔大小減小或視覺敏銳度之改善。

【0105】 示例性實施例97：根據示例性實施例76至90中任一者使用之醫藥組成物，其中當該個體暴露於小於2 cd/m²之亮度水平時，達到該瞳孔大小減小或視覺敏銳度之改善。

【0106】 示例性實施例98：一種示例性實施例1至31中任一者之醫藥組成物之用途，其用於在有需要之個體中治療眼部病況之方法，該方法包含向該個體投予該醫藥組成物，且其中該眼部病況係選自由下列所組成之群組：老花眼、不良夜間視力、視覺眩光、視覺星芒、視覺光暈、及夜間近視。

【0107】 示例性實施例99：根據示例性實施例98之用途，其中該眼部病況係老花眼。

【0108】 示例性實施例100：根據示例性實施例98之用途，其中該眼部病況係不良夜間視力。

【0109】 示例性實施例101：根據示例性實施例98之用途，其中該眼部病況係視覺眩光。

【0110】 示例性實施例102：根據示例性實施例98之用途，其中該眼部病況係視覺星芒。

【0111】 示例性實施例103：根據示例性實施例98之用途，其中該眼部病況係視覺光暈。

【0112】 示例性實施例104：根據示例性實施例98之用途，其中該眼部病況係夜間近視。

【0113】 示例性實施例105：根據示例性實施例98至104中任一者之用途，其中該醫藥組成物係向該個體之一或兩隻眼睛投予。

【0114】 示例性實施例106：根據示例性實施例105之用途，其中向該眼睛之該投予係局部投予。

【0115】 示例性實施例107：根據示例性實施例98至106中任一者之用途，其中該量之該式I化合物或其醫藥上可接受之鹽在向該個體投予時，其與虹膜色素之結合係小於溴莫尼定所展現的與虹膜色素之結合。

【0116】 示例性實施例108：根據示例性實施例98至106中任一者之用途，其中該式I化合物或其醫藥上可接受之鹽的量係小於達到相同治療效果所需之溴莫尼定之量的量。

【0117】 示例性實施例109：根據示例性實施例98至106中任一者之用途，其中該醫藥組成物在向該個體投予時，造成一定量的瞳孔大小減小，使得該瞳孔收縮至介於2與3 mm之間之大小。

【0118】 示例性實施例110：根據示例性實施例98至106中任一者之用途，其中該醫藥組成物在向該個體投予時，造成一定量的瞳孔大小減小，使得該瞳孔收縮至3 mm或更小之大小。

【0119】 示例性實施例111：根據示例性實施例98至106中任一者之用途，其中該醫藥組成物在向該個體投予時，造成一定量的瞳孔大小減小，使得該瞳孔收縮至2.5 mm或更小之大小。

【0120】 示例性實施例112：根據示例性實施例98至106中任一者之用途，其中該醫藥組成物在向該個體投予時，造成近距離視覺敏銳度之改善。

【0121】 示例性實施例113：根據示例性實施例98至106中任一者之用途，其中該醫藥組成物在向該個體投予時，造成中距離視覺敏銳度之改善。

【0122】 示例性實施例114：根據示例性實施例98至106中任一者之用途，其中該醫藥組成物在向該個體投予時，造成遠距離視覺敏銳度之改善。

【0123】 示例性實施例115：根據示例性實施例112至114中任一者之用途，其中視覺敏銳度之該改善係至少2行改善。

【0124】 示例性實施例116：根據示例性實施例112至114中任一者之用途，其中視覺敏銳度之該改善係至少3行改善。

【0125】 示例性實施例117：根據示例性實施例109至116中任一者之用途，其中該瞳孔大小減小或視覺敏銳度之改善係維持至少1小時。

【0126】 示例性實施例118：根據示例性實施例109至114中任一者之用途，其中該瞳孔大小減小或視覺敏銳度之改善係維持至少2小時。

【0127】 示例性實施例119：根據示例性實施例109至114中任一者之用途，其中該瞳孔大小減小或視覺敏銳度之改善係維持至少4小時。

【0128】 示例性實施例120：根據示例性實施例109至114中任一者之用途，其中該瞳孔大小減小或視覺敏銳度之改善係維持至少6小時。

【0129】 示例性實施例121：根據示例性實施例109至114中任一者之用途，其中該瞳孔大小減小或視覺敏銳度之改善係維持至少9小時。

【0130】 示例性實施例122：根據示例性實施例109至114中任一者之用途，其中該瞳孔大小減小或視覺敏銳度之改善係維持至少10小時。

【0131】 示例性實施例123：根據示例性實施例109至114中任一者之用途，其中該瞳孔大小減小或視覺敏銳度之改善係維持至少12小時。

【0132】 示例性實施例124：根據示例性實施例109至123中任一者之用途，其中當該個體暴露於小於200 cd/m²之亮度水平時，達到該瞳孔大小減小或視覺敏銳度之改善。

【0133】 示例性實施例125：根據示例性實施例102至123中任一者之用途，其中當該個體暴露於小於150 cd/m²之亮度水平時，達到該瞳孔大小減小或視覺敏銳度之改善。

【0134】 示例性實施例126：根據示例性實施例102至123中任一者之用途，其中當該個體暴露於小於100 cd/m²之亮度水平時，達到該瞳孔大小減小或視覺敏銳度之改善。

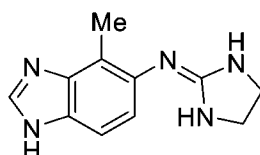
【0135】 示例性實施例127：根據示例性實施例102至123中任一者之用途，其中當該個體暴露於小於50 cd/m²之亮度水平時，達到該瞳孔大小減小或視覺敏銳度之改善。

【0136】 示例性實施例128：根據示例性實施例102至123中任一者之用途，其中當該個體暴露於小於10 cd/m²之亮度水平時，達到該瞳孔大小減小或視覺敏銳度之改善。

【0137】 示例性實施例129：根據示例性實施例102至123中任一者之用途，其中當該個體暴露於小於5 cd/m²之亮度水平時，達到該瞳孔大小減小或視覺敏銳度之改善。

【0138】 示例性實施例130：根據示例性實施例102至123中任一者之用途，其中當該個體暴露於小於2 cd/m²之亮度水平時，達到該瞳孔大小減小或視覺敏銳度之改善。

【0139】 示例性實施例131：一種式I化合物：



式I

或其醫藥上可接受之鹽於製造用於在有需要之個體中治療眼部病況的藥劑中之用途，其中該藥劑係根據示例性實施例1至31中任一者之醫藥組成物，且其中該眼部病況係選自由下列所組成之群組：老花眼、不良夜間視力、視覺眩光、視覺星芒、視覺光暈、及夜間近視。

【0140】 示例性實施例132：根據示例性實施例131之用途，其中該眼部病況係老花眼。

【0141】 示例性實施例133：根據示例性實施例131之用途，其中該眼部病況係不良夜間視力。

【0142】 示例性實施例134：根據示例性實施例131之用途，其中該眼部病況係視覺眩光。

【0143】 示例性實施例135：根據示例性實施例131之用途，其中該眼部病況係視覺星芒。

【0144】 示例性實施例136：根據示例性實施例131之用途，其中該眼部病況係視覺光暈。

【0145】 示例性實施例137：根據示例性實施例131之用途，其中該眼部病況係夜間近視。

【0146】 示例性實施例138：根據示例性實施例131至137中任一者之用途，其中該藥劑在向該個體投予時，係向該個體之一或兩隻眼睛投予。

【0147】 示例性實施例139：根據示例性實施例138之用途，其中向該眼睛之該投予係局部投予。

【0148】 示例性實施例140：根據示例性實施例131至139中任一者之用途，其中該藥劑中該量之該式I化合物或其醫藥上可接受之鹽在向該個體投予時，其與虹膜色素之結合係小於溴莫尼定所展現的與虹膜色素之結合。

【0149】 示例性實施例141：根據示例性實施例131至139中任一者之用途，其中該藥劑中該式I化合物或其醫藥上可接受之鹽的量係小於達到相同治療效果所需之溴莫尼定之量的量。

【0150】 示例性實施例142：根據示例性實施例131至139中任一者之用途，其中該藥劑在向該個體投予時，造成一定量的瞳孔大小減小，使得該瞳孔收縮至介於2與3 mm之間之大小。

【0151】 示例性實施例143：根據示例性實施例131至139中任一者之用途，其中該藥劑在向該個體投予時，造成一定量的瞳孔大小減小，使得該瞳孔收縮至3 mm或更小之大小。

【0152】 示例性實施例144：根據示例性實施例131至139中任一者之用途，其中該藥劑在向該個體投予時，造成一定量的瞳孔大小減小，使得該瞳孔收縮至2.5 mm或更小之大小。

【0153】 示例性實施例145：根據示例性實施例131至139中任一者之用途，其中該藥劑在向該個體投予時，造成近距離視覺敏銳度之改善。

【0154】 示例性實施例146：根據示例性實施例131至139中任一者之用途，其中該藥劑在向該個體投予時，造成中距離視覺敏銳度之改善。

【0155】 示例性實施例147：根據示例性實施例131至139中任一者之用途，其中該藥劑在向該個體投予時，造成遠距離視覺敏銳度之改善。

【0156】 示例性實施例148：根據示例性實施例145至147中任一者之用途，其中視覺敏銳度之該改善係至少2行改善。

【0157】 示例性實施例149：根據示例性實施例145至147中任一者之用途，其中視覺敏銳度之該改善係至少3行改善。

【0158】 示例性實施例150：根據示例性實施例142至149中任一者之用途，其中該瞳孔大小減小或視覺敏銳度之改善係維持至少1小時。

【0159】 示例性實施例151：根據示例性實施例142至149中任一者之用途，其中該瞳孔大小減小或視覺敏銳度之改善係維持至少2小時。

【0160】 示例性實施例152：根據示例性實施例142至149中任一者之用途，其中該瞳孔大小減小或視覺敏銳度之改善係維持至少4小時。

【0161】 示例性實施例153：根據示例性實施例142至149中任一者之用途，其中該瞳孔大小減小或視覺敏銳度之改善係維持至少6小時。

【0162】 示例性實施例154：根據示例性實施例142至149中任一者之用途，其中該瞳孔大小減小或視覺敏銳度之改善係維持至少9小時。

【0163】 示例性實施例155：根據示例性實施例142至149中任一者之用途，其中該瞳孔大小減小或視覺敏銳度之改善係維持至少10小時。

【0164】 示例性實施例156：根據示例性實施例142至149中任一者之用途，其中該瞳孔大小減小或視覺敏銳度之改善係維持至少12小時。

【0165】 示例性實施例157：根據示例性實施例142至156中任一者之用途，其中當該個體暴露於小於200 cd/m²之亮度水平時，達到該瞳孔大小減小或視覺敏銳度之改善。

【0166】 示例性實施例158：根據示例性實施例142至156中任一者之用途，其中當該個體暴露於小於150 cd/m²之亮度水平時，達到該瞳孔大小減小或視覺敏銳度之改善。

【0167】 示例性實施例159：根據示例性實施例142至156中任一者之用途，其中當該個體暴露於小於100 cd/m²之亮度水平時，達到該瞳孔大小減小或視覺敏銳度之改善。

【0168】 示例性實施例160：根據示例性實施例142至156中任一者之用途，其中當該個體暴露於小於50 cd/m²之亮度水平時，達到該瞳孔大小減小或視覺敏銳度之改善。

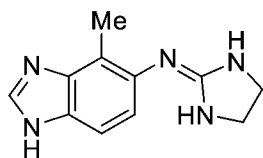
【0169】 示例性實施例161：根據示例性實施例142至156中任一者之用途，其中當該個體暴露於小於10 cd/m²之亮度水平時，達到該瞳孔大小減小或視覺敏銳度之改善。

【0170】 示例性實施例162：根據示例性實施例142至156中任一者之用途，其中當該個體暴露於小於5 cd/m²之亮度水平時，達到該瞳孔大小減小或視覺敏銳度之改善。

【0171】 示例性實施例163：根據示例性實施例142至156中任一者之用途，其中當該個體暴露於小於2 cd/m²之亮度水平時，達到該瞳孔大小減小或視覺敏銳度之改善。

【0172】 示例性實施例164：一種醫藥組成物，其實質上如本文中所述。

【0173】 示例性實施例165：一種醫藥組成物，其包含式I化合物：



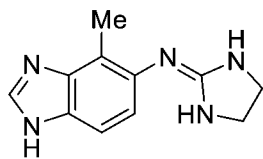
式I

或其醫藥上可接受之鹽、緩衝液、氯化鈉、及水，其實質上如本文中所述。

【0174】 示例性實施例166：一種治療眼部病況之方法，該眼部病況係選自由下列所組成之群組：老花眼、不良夜間視力、視覺眩光、視覺星芒、視覺光暈、及夜間近視，其實質上如本文中所述。

【0175】 示例性實施例167：一種以醫藥組成物治療眼部病況之方法，該眼部病況係選自由下列所組成之群組：老花眼、不良夜間視力、視覺眩光、視覺星芒、視覺光暈、及夜間近視，其實質上如本文中所述。

【0176】 示例性實施例168：一種使用醫藥組成物之方法，該醫藥組成物包含式I化合物：



式I

或其醫藥上可接受之鹽、緩衝液、氯化鈉、及水，其實質上如本文中所述。

【圖式簡單說明】

【0177】

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

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

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

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

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

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

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

【實施方式】

相關申請案之交互參照

【0178】 本申請案主張在2020年2月20日申請之美國臨時專利申請案62/979,214之權益及/或優先權，該申請案之全文以引用方式併入本文中。

【0179】 應了解，前述通常說明以及下文詳細說明皆僅具例示性及說明性，並且不限於所主張之本發明。如本文中所使用，除非另有具體說明，否則

單數的使用包括複數。如本文中所使用，除非另有說明，否則「或(or)」意指「及/或(and/or)」。此外，用語「包括(including)」以及其他形式諸如「包括(includes)」及「包括(included)」的使用沒有限制。本文中所使用之章節標題僅供編排目的，而不應解讀為限制所述標的。

【0180】 除非提供具體定義，與本文中所述之分析化學、合成有機及無機化學之實驗程序及技術有關的所用命名係所屬技術領域中已知者。標準化學符號可與以此類符號表示的全名互換使用。因此，例如，將用語「氫(hydrogen)」及「H」理解為具有相同意義，如「甲基」、「Me」、及「CH₃」。標準技術可用於化學合成、化學分析、及配方。

【0181】 在一些實施例中，所描述的化合物（諸如式I化合物）可包括其醫藥上可接受之鹽。此類鹽可包括（例如）：酸加成鹽，諸如鹽酸鹽、氫溴酸鹽、硫酸鹽、硝酸鹽、磷酸鹽、乙酸鹽、丙酸鹽、乙醇酸鹽、丙酮酸鹽、草酸鹽、蘋果酸鹽、丙二酸鹽、琥珀酸鹽、馬來酸鹽、富馬酸鹽、酒石酸鹽、檸檬酸鹽、苯甲酸鹽、肉桂酸鹽、杏仁酸鹽、甲磺酸鹽、乙磺酸鹽、對甲苯磺酸鹽、水楊酸鹽、及類似者；及鹼加成鹽，諸如鈉、鉀、鈣、鎂、鋰、鋁、鋅、銨、乙二胺、精胺酸、哌啶、及類似者；以及其他具有通常知識者在閱讀本揭露後可識別之鹽（參見例如，*Handbook of Pharmaceutical Salts*, P. Heinrich Stahl & Camille G. Wermuth (Eds), Verlag ; *Helvetica Chimica Acta*- Zürich, 2002, 329–345；及 Berge et al., *Journal of Pharmaceutical Science*, 1977, 66:1–19）。

【0182】 本文中所述之某些化合物可以互變異構物存在，該等互變異構物可在其等之間互換。除非另有指明，否則具體互變異構物在本文中之結構描

述不應解讀為將化合物限制於所描述之具體互變異構物（即使其可能不是在具體組條件下的主要互變異構物）。

【0183】 除非本文中另有指明，否則當用語「約(about)」用於指稱一值（例如重量百分比）時，其意欲包括接近記載值（及/或值之範圍）的值，該等接近值就個別成分（例如活性成分或賦形劑）、組成物、或實施例之功能性而言係等效（例如生物等效）的。此外，如所屬技術領域中具有通常知識者將了解，所有數字（包括表達成份之數量、性質諸如分子量、反應條件等等的數字）皆係近似值，並且理解為在所有情況下皆以用語「約(about)」可選地修飾。這些值可以根據所屬技術領域中具有通常知識者利用本文描述的教導尋求所獲的所欲特性而變化。亦了解到，此類值固有地含有在其各別測試測量中所發現之標準偏差必定導致之變異性，而且一些值及量可無條件進位或捨去以使得該等值及量會與其他值及量「約相同(about the same)」。

【0184】 用語「治療有效量(therapeutically effective amount)」係指當向需要治療眼部病況之個體（諸如人類或非人類患者）投予時有效於治療眼部病況的量。正如本文中所述，當治療有效量之化合物及/或組成物係向個體投予時，眼部病況治療之程度及/或成功對於具有通常知識者而言將可易於識別。

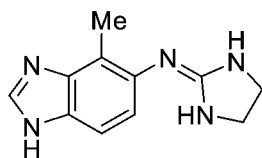
【0185】 本文敘述醫藥組成物及使用該等組成物在有需要之個體中改善視力之方法、以及使用該等組成物在有需要之個體中治療眼部病況之方法。視力或視覺改善（包括但不限於近距離、中距離、及/或遠距離視覺敏銳度）可例如反映於在給藥後任何時間點的正確閱讀字母數增加、平均字母變化增加、或2行或3行（至少）改善，以上皆以不同亮度水平（例如小於200 cd/m²、小於150 cd/m²、小於100 cd/m²、小於50 cd/m²、小於10 cd/m²、小於5 cd/m²、小於2

cd/m²、及介於此等亮度水平之間的範圍）與基線相較（即與治療前相較）。夜間視力改善可反映於患者在微弱或暗處照明中（例如在中介(mesopic)或暗視(scotopic)條件下）的視覺改善。日間視力改善可反映於患者在如白天期間或陽光下所發現的明亮照明中（例如在明視(photopic)條件下）的視覺改善。使用本文中所述之實施例進行的視力改善，亦可在與下列組合下或在使用下列時達成：其他視覺輔具及裝置（特別是用於治療老花眼者），其包括但不限於老花眼鏡、水晶體修改藥物、及老花眼手術選項（包括人工水晶體(intraocular lens, IOL)）。

【0186】 在一些實施例中，眼部病況係可藉由縮小瞳孔大小來治療的病況。不希望受理論束縛，發明人相信藉由收縮瞳孔達到「針孔效應(pinhole effect)」，其可具有治療效應（諸如改善焦深、視覺敏銳度）、及用於治療眼科病況之其他效應（諸如本文中所述者）。在針孔效應中，縮小瞳孔直徑會增加焦深，並藉由阻擋一些周圍光線進入眼睛而減少光散射，從而預防周圍的未聚焦光線到達視網膜。此等作用可幫助例如改善老花眼者的閱讀視力品質及通勤者的夜間駕駛視力品質。因此，可藉由本文中所述之方法使用本文中所述之組成物治療的病況可包括例如老花眼、不良夜間視力、視覺眩光、視覺星芒、視覺光暈、及一些形式的近視（例如夜間近視）。

【0187】 因此，本文敘述化合物、醫藥組成物、及用於藉由使用本文中所述之醫藥組成物而減小瞳孔大小以在需要此治療之個體中治療眼部病況之方法。

【0188】 在一個實施例中，醫藥組成物包含式I化合物：



式I

或其醫藥上可接受之鹽、緩衝液、氯化鈉、及水。在另一個實施例中，醫藥組成物基本上由式I化合物或其醫藥上可接受之鹽、緩衝液、氯化鈉、及水所組成。

【0189】 式I化合物可藉由具有通常知識者已知之方法合成（參見例如美國專利第6,495,583號及第5,478,858號）。

【0190】 在一些實施例中，緩衝液係檸檬酸鹽緩衝液。在一些實施例中，緩衝液係磷酸鹽緩衝液。在一些實施例中，緩衝液係檸檬酸鹽及磷酸鹽緩衝液。

【0191】 在一些實施例中，檸檬酸鹽緩衝液包含檸檬酸，且磷酸鹽緩衝液包含磷酸氫二鹽(dibasic phosphate)緩衝液，諸如磷酸氫二鈉或磷酸氫二鉀。

【0192】 在一些實施例中，檸檬酸係以介於約0.01%與約1% (w/v)之間之量存在於組成物中，例如約0.1%或約0.09% (w/v)。

【0193】 在一些實施例中，檸檬酸係以下列量存在於組成物中：介於約0.089%與約0.11% (w/v)之間、介於約0.079%與約0.13% (w/v)之間、介於約0.071%與約0.14% (w/v)之間、介於約0.063%與約0.16% (w/v)之間、介於約0.056%與約0.18% (w/v)之間、介於約0.050%與約0.20% (w/v)之間、介於約0.045%與約0.22% (w/v)之間、介於約0.040%與約0.25% (w/v)之間、介於約0.035%與約0.28% (w/v)之間、介於約0.032%與約0.32% (w/v)之間、介於約

0.028%與約0.35% (w/v)之間、介於約0.025%與約0.40% (w/v)之間、介於約0.022%與約0.45% (w/v)之間、介於約0.020%與約0.50% (w/v)之間、介於約0.018%與約0.56% (w/v)之間、介於約0.016%與約0.63% (w/v)之間、介於約0.014%與約0.71% (w/v)之間、介於約0.013%與約0.79% (w/v)之間、介於約0.011%與約0.89% (w/v)之間、介於約0.010%與約1% (w/v)之間、及介於檸檬酸之任何此等所選量之間的範圍。

【0194】 當製造醫藥組成物時，檸檬酸的來源可為無水檸檬酸，或者其可為檸檬酸的水合形式（例如一水合物）或適合製造醫藥組成物之任何其他形式的檸檬酸，諸如例如檸檬酸單鈉（無水）、檸檬酸二鈉（倍半水合物）、檸檬酸三鈉（無水、二水合物）、及具有通常知識者在閱讀本揭露後可識別之其他者，使得醫藥組成物中檸檬酸的最終量係介於約0.01%與約1% (w/v)之間，例如約0.1%或約0.09% (w/v)。

【0195】 在一些實施例中，磷酸氫二鈉係以介於約0.01%與約2% (w/v)之間的量存在於組成物中，例如約0.5%或約1% (w/v)。

【0196】 在一些實施例中，磷酸氫二鈉係以下列量存在於組成物中：介於約0.79%與約1.0% (w/v)之間、介於約0.63%與約1.1% (w/v)之間、介於約0.50%與約1.1% (w/v)之間、介於約0.40%與約1.1% (w/v)之間、介於約0.32%與約1.2% (w/v)之間、介於約0.25%與約1.2% (w/v)之間、介於約0.20%與約1.3% (w/v)之間、介於約0.16%與約1.3% (w/v)之間、介於約0.13%與約1.4% (w/v)之間、介於約0.10%與約1.4% (w/v)之間、介於約0.079%與約1.5% (w/v)之間、介於約0.063%與約1.5% (w/v)之間、介於約0.050%與約1.6% (w/v)之間、介於約0.040%與約1.6% (w/v)之間、介於約0.032%與約1.7% (w/v)之間、介於約0.025%

與約1.7% (w/v)之間、介於約0.020%與約1.8% (w/v)之間、介於約0.016%與約1.9% (w/v)之間、介於約0.013%與約1.9% (w/v)之間、介於約0.010%與約2% (w/v)之間、及介於磷酸氫二鈉之任何此等所選量之間的範圍。

【0197】 在一些實施例中，磷酸氫二鈉係以下列量存在於組成物中：介於約0.41%與約0.54% (w/v)之間、介於約0.34%與約0.58% (w/v)之間、介於約0.28%與約0.62% (w/v)之間、介於約0.23%與約0.66% (w/v)之間、介於約0.19%與約0.71% (w/v)之間、介於約0.15%與約0.76% (w/v)之間、介於約0.13%與約0.81% (w/v)之間、介於約0.10%與約0.87% (w/v)之間、介於約0.09%與約0.93% (w/v)之間、介於約0.071%與約1.0% (w/v)之間、介於約0.058%與約1.1% (w/v)之間、介於約0.048%與約1.1% (w/v)之間、介於約0.039%與約1.2% (w/v)之間、介於約0.032%與約1.3% (w/v)之間、介於約0.027%與約1.4% (w/v)之間、介於約0.022%與約1.5% (w/v)之間、介於約0.018%與約1.6% (w/v)之間、介於約0.015%與約1.7% (w/v)之間、介於約0.012%與約1.9% (w/v)之間、介於約0.010%與約2% (w/v)之間、及介於磷酸氫二鈉之任何此等所選量之間的範圍。

【0198】 當製造醫藥組成物時，磷酸氫二鈉的來源可為無水磷酸氫二鈉，或者其可為磷酸氫二鈉的水合形式（例如七水合物）或適合製造醫藥組成物之任何其他形式的磷酸鈉諸如，例如磷酸鈉（無水、半水合物、六水合物、八水合物、十二水合物）、及磷酸二氫鈉（無水、一水合物、二水合物）、及磷酸一氫鈉(disodium phosphate)（無水、二水合物、八水合物、十二水合物）、及具有通常知識者在閱讀本揭露後可識別之其他者，使得醫藥組成物中磷酸氫二鈉的最終量係介於約0.01%與約1%之間，例如約0.5%或約1% (w/v)。

【0199】 此外，在一些實施例中，磷酸氫二鉀可用以代替磷酸氫二鈉。磷酸氫二鉀之量可類似於本文中針對磷酸氫二鈉所述的量（針對分子量差異作出調整），但最終可由具有通常知識者判定，使得包含磷酸氫二鉀之醫藥組成物會醫藥上相當於本文所述之包含磷酸氫二鈉者。

【0200】 在一些實施例中，氯化鈉係以介於約0.01%與約1% (w/v)之間的量存在，例如約0.6% (w/v)。

【0201】 在一些實施例中，氯化鈉係以下列量存在：介於約0.51%與約0.65% (w/v)之間、介於約0.42%與約0.66% (w/v)之間、介於約0.34%與約0.68% (w/v)之間、介於約0.28%與約0.69% (w/v)之間、介於約0.22%與約0.71% (w/v)之間、介於約0.18%與約0.72% (w/v)之間、介於約0.15%與約0.74% (w/v)之間、介於約0.12%與約0.76% (w/v)之間、介於約0.10%與約0.78% (w/v)之間、介於約0.079%與約0.79% (w/v)之間、介於約0.065%與約0.81% (w/v)之間、介於約0.052%與約0.83% (w/v)之間、介於約0.043%與約0.85% (w/v)之間、介於約0.035%與約0.87% (w/v)之間、介於約0.028%與約0.89% (w/v)之間、介於約0.023%與約0.91% (w/v)之間、介於約0.019%與約0.93% (w/v)之間、介於約0.015%與約0.95% (w/v)之間、介於約0.012%與約0.98% (w/v)之間、介於約0.010%與約1% (w/v)之間、及介於氯化鈉之任何此等所選量之間的範圍。

【0202】 在一些實施例中，例如，若在醫藥組成物之製備期間使用酸（諸如鹽酸）或鹼（諸如氫氧化鈉）調節pH，則醫藥組成物中氯化鈉的量可與為了製造該組成物而最初添加之氯化鈉的量不同。因此，本文所述之氯化鈉的量（包含在範圍中者）可為醫藥組成物中所存在之氯化鈉的最小量（例如至少0.6% (w/v)氯化鈉）。

【0203】 在一些實施例中，可使用氯化鈉以外的張力調節劑。其等包括但不限於鹽類（特別是氯化鉀）、甘露醇、赤蘚醇(erythritol)、肉鹼(carnitine)、及甘油、或任何其他合適的眼用可接受之張力調節劑。此等張力調節劑的量可由具有通常知識者判定，使得其等會產生醫藥上等效於本文中所述之包含氯化鈉者的醫藥組成物。

【0204】 在一些實施例中，醫藥組成物係呈適用於眼用施加之溶液形式。醫藥組成物可藉由使用具有通常知識者可識別之用於製造適用於眼用施加之醫藥組成物的方法（諸如用於無菌液體藥物產品之優良製造程序(good manufacturing procedure, GMP)）將成分組合而製備。

【0205】 在一個實施例中，醫藥組成物係使用生理食鹽水溶液作為主要媒劑製備。在另一個實施例中，主要媒劑係水（例如純水）。此類眼用溶液的pH應例如以適當緩衝系統維持在約4.5至約8.0（例如約7之pH），較佳的是中性pH（但非必要）。只要所得之製劑係眼用上可接受的，可使用本文中所述之檸檬酸鹽及磷酸鹽緩衝液以外的各種緩衝液及手段調節pH。因此，額外的緩衝液包括但不限於乙酸鹽緩衝液及硼酸鹽緩衝液。此等緩衝液的量可由具有通常知識者判定，使得其等會產生醫藥上等效於本文中所述之包含檸檬酸鹽及/或磷酸緩衝液者的醫藥組成物。此外，可使用酸或鹼（例如，酸如鹽酸或鹼如氫氧化鈉）以視需要調節此等配方之pH。

【0206】 在一些實施例中，醫藥組成物之pH係介於約6.9與約7.1之間、介於約6.8與約7.1之間、介於約6.6與約7.2之間、介於約6.5與約7.2之間、介於約6.4與約7.3之間、介於約6.3與約7.3之間、介於約6.1與約7.4之間、介於約6.0與約7.4之間、介於約5.9與約7.5之間、介於約5.8與約7.5之間、介於約5.6與約

7.6之間、介於約5.5與約7.6之間、介於約5.4與約7.7之間、介於約5.3與約7.7之間、介於約5.1與約7.8之間、介於約5.0與約7.8之間、介於約4.9與約7.9之間、介於約4.8與約7.9之間、介於約4.6與約8.0之間、介於約4.5與約8.0之間、及介於該等值之間的範圍。

【0207】 在一些實施例中，醫藥組成物之pH係介於約7.0與約7.1之間、介於約6.9與約7.1之間、介於約6.9與約7.2之間、介於約6.8與約7.2之間、介於約6.8與約7.3之間、介於約6.7與約7.3之間、介於約6.7與約7.4之間、介於約6.6與約7.4之間、介於約6.6與約7.5之間、介於約6.5與約7.5之間、介於約6.5與約7.6之間、介於約6.4與約7.6之間、介於約6.4與約7.7之間、介於約6.3與約7.7之間、介於約6.3與約7.8之間、介於約6.2與約7.8之間、介於約6.2與約7.9之間、介於約6.1與約7.9之間、介於約6.1與約8.0之間、介於約6.0與約8.0之間、及介於該等值之間的範圍。

【0208】 醫藥組成物亦可含有習知的醫藥上可接受之防腐劑、穩定劑、及界面活性劑。可用於醫藥組成物中之例示性防腐劑包括但不限於氯化烷基二甲基苄基銨、硫柳汞、乙酸苯汞、硝酸苯汞、氯丁醇、對羥基苯甲酸甲酯、對羥基苯甲酸丙酯、苯乙醇、依地酸二鈉(edetate disodium)、抗壞血酸、泊利氯銨(polydronium chloride)（例如ONAMER® M）、穩定化氧氯複合物/穩定化二氧化氯（例如PURITE®）、及所屬技術領域中具有通常知識者已知的其他試劑。在眼用產品中，一般以0.004%至0.02%之水平採用此類防腐劑。穩定劑包括但不限於聚乙烯醇、普維酮(povidone)、羥丙基甲基纖維素、泊洛沙姆(poloxamers)、羧甲基纖維素、及羥乙基纖維素環糊精。此外，配方亦可不含防腐劑。此類不含防腐劑之配方被稱為「不含防腐劑(preservative-free)」。

【0209】 醫藥組成物亦可包括界面活性劑。界面活性劑可用於協助溶解賦形劑或活性劑、將固體或液體分散於組成物中、增強潤濕、修改滴劑大小等。有用的界面活性劑包括但不限於下列類別之界面活性劑：醇；氧化胺；嵌段聚合物；羧化醇或烷基酚乙氧基化物；羧酸/脂肪酸；乙氧基化醇；乙氧基化烷基酚；乙氧基化芳基酚；乙氧基化脂肪酸；乙氧基化；脂肪酯或油（動物及/或植物）；脂肪酯；脂肪酸甲酯乙氧基化物；甘油酯；二醇酯；基於羊毛脂之衍生物；卵磷脂及卵磷脂衍生物；木質素及木質素衍生物；甲基酯；單甘油酯及衍生物；聚乙二醇；聚合界面活性劑；丙氧基化及乙氧基化脂肪酸、醇、或烷基酚；基於蛋白質之界面活性劑；肌胺酸衍生物；山梨醇酐衍生物；蔗糖及葡萄糖酯及衍生物。

【0210】 亦可包括眼用可接受之抗氧化劑，而且實例包括偏二亞硫酸鈉、硫代硫酸鈉、乙醯半胱胺酸、丁基羥基甲氧苯(butylated hydroxyanisole)、及二丁基羥基甲苯(butylated hydroxytoluene)。

【0211】 醫藥組成物中可包括的其他賦形劑組分係螯合劑。例示性螯合劑係依地酸二鈉，而其他螯合劑係已知且合適的單獨或與依地酸二鈉組合使用者。

【0212】 醫藥組成物可以介於約0.003%與約1% (w/v)之間之量包含式I化合物。除非另有指明，否則存在於本文中所述之組成物中的式I化合物之量係基於游離鹼及非溶劑合（非水合）形式化合物（分子量215.26），即使使用化合物之鹽及/或溶劑合（例如水合）形式亦然。因此，本文中所述之式I化合物之所有量在將鹽及/或溶劑合物（例如水合物）的重量納入考量時（若使用此形式），將具有對應的量。例如，若使用化合物之二鹽酸鹽一水合物形式（參見

實例8至11) (其具有306.19之分子量), 則本文中所述之介於約0.0030%與約1.0% (w/v)之間之量包含式I化合物之組成物會被認為以介於0.0043%與1.4%之間之量包含式I化合物之二鹽酸鹽一水合物形式, 此係由於該化合物之游離鹼與二鹽酸鹽一水合物形式之間的分子量差。同樣地, 本文中所述之以約0.010% (w/v)、約0.030% (w/v)、0.10% (w/v)、0.30% (w/v)、或約1.0% (w/v)的量包含式I化合物之組成物會分別對應於約0.014% (w/v)、約0.043% (w/v)、0.14% (w/v)、0.43% (w/v)、或約1.4% (w/v)的量的式I化合物之二鹽酸鹽一水合物形式。因此, 具有通常知識者將瞭解, 若使用式I化合物之鹽及溶劑合(例如水合)形式, 則本文中所述之該化合物之所有量將具有等效量, 即使該等量可由於諸如捨入及有效數字之因素而數字上與游離鹼非溶劑合形式之量相同。例如, 式I化合物之0.010% (w/v)量會對應於該化合物之二鹽酸鹽一水合物形式之0.014% (w/v)量至兩位有效數字, 但若只考慮一位有效數字, 則二鹽酸鹽一水合物形式之該量可捨入至0.01% (w/v)。

【0213】 此外, 醫藥組成物亦可包含下列量之式I化合物: 介於約0.01%與約1% (w/v)之間、或介於約0.01%與約0.2% (w/v)、約0.01%與約0.3% (w/v)、約0.01%與約0.4% (w/v)、約0.01%與約0.5% (w/v)、約0.01%與約0.5% (w/v)、約0.01%與約0.6% (w/v)、約0.01%與約0.7% (w/v)、約0.01%與約0.8% (w/v)、或約0.01%與約0.9% (w/v)之間、及介於式I化合物之任何此等所選量之間的範圍。

【0214】 醫藥組成物亦可包含下列量之式I化合物: 介於約0.01%與約0.02% (w/v)之間、介於約0.02%與約0.03% (w/v)之間、介於約0.03%與約0.04% (w/v)之間、介於約0.04%與約0.05% (w/v)之間、介於約0.05%與約0.06% (w/v)之間、介於約0.06%與約0.06% (w/v)之間、介於約0.06%與約0.07% (w/v)之間、介

於約0.07%與約0.08% (w/v)之間、介於約0.08%與約0.09% (w/v)之間、介於約0.09%與約0.10% (w/v)之間、及介於式I化合物之任何此等所選量之間的範圍。

【0215】 醫藥組成物亦可包含下列量之式I化合物：介於約0.01%與約0.06% (w/v)之間、介於約0.06%與約0.11% (w/v)之間、介於約0.11%與約0.16% (w/v)之間、介於約0.16%與約0.21% (w/v)之間、介於約0.21%與約0.26% (w/v)之間、介於約0.26%與約0.31% (w/v)之間、介於約0.31%與約0.36% (w/v)之間、介於約0.36%與約0.41% (w/v)之間、介於約0.41%與約0.46% (w/v)之間、介於約0.46%與約0.51% (w/v)之間、介於約0.51%與約0.55% (w/v)之間、介於約0.55%與約0.60% (w/v)之間、介於約0.60%與約0.65% (w/v)之間、介於約0.65%與約0.70% (w/v)之間、介於約0.70%與約0.75% (w/v)之間、介於約0.75%與約0.80% (w/v)之間、介於約0.80%與約0.85% (w/v)之間、介於約0.85%與約0.90% (w/v)之間、介於約0.90%與約0.95% (w/v)之間、或介於約0.95%與約1.00% (w/v)之間、及介於式I化合物之任何此等所選量之間的範圍。

【0216】 此外，醫藥組成物可包含下列量之式I化合物：介於約0.001%與約1% (w/v)之間、或介於約0.001%與約0.2% (w/v)、約0.001%與約0.3% (w/v)、約0.001%與約0.4% (w/v)、約0.001%與約0.5% (w/v)、約0.001%與約0.6% (w/v)、約0.001%與約0.7% (w/v)、約0.001%與約0.8% (w/v)、或約0.001%與約0.9% (w/v)之間、及介於式I化合物之任何此等所選量之間的範圍。

【0217】 醫藥組成物亦可包含下列量之式I化合物：介於約0.001%與約0.01% (w/v)、約0.001%與約0.02% (w/v)、約0.001%與約0.03% (w/v)、約0.001%與約0.04% (w/v)、約0.001%與約0.05% (w/v)、約0.001%與約0.06% (w/v)、約0.001%與約0.07% (w/v)、約0.001%與約0.08% (w/v)、或約0.001%與約0.09%

(w/v)、約0.001%與約0.01%之間、及介於式I化合物之任何此等所選量之間的範圍。

【0218】 醫藥組成物亦可包含下列量之式I化合物：介於約0.001%與約0.002% (w/v)之間、介於約0.002%與約0.003% (w/v)之間、介於約0.003%與約0.004% (w/v)之間、介於約0.004%與約0.005% (w/v)之間、介於約0.005%與約0.006% (w/v)之間、介於約0.006%與約0.006% (w/v)之間、介於約0.006%與約0.007% (w/v)之間、介於約0.007%與約0.008% (w/v)之間、介於約0.008%與約0.009% (w/v)之間、介於約0.009%與約0.010% (w/v)之間、及介於式I化合物之任何此等所選量之間的範圍。

【0219】 此外，醫藥組成物可包含下列量之式I化合物：介於約0.003%與約1% (w/v)之間、或介於約0.003%與約0.2% (w/v)、約0.003%與約0.3% (w/v)、約0.003%與約0.4% (w/v)、約0.003%與約0.5% (w/v)、約0.003%與約0.5% (w/v)、約0.003%與約0.6% (w/v)、約0.003%與約0.7% (w/v)、約0.003%與約0.8% (w/v)、或約0.003%與約0.9% (w/v)之間、及介於式I化合物之任何此等所選量之間的範圍。

【0220】 醫藥組成物亦可包含下列量之式I化合物：介於約0.003%與約0.01% (w/v)、約0.003%與約0.02% (w/v)、約0.003%與約0.03% (w/v)、約0.003%與約0.04% (w/v)、約0.003%與約0.05% (w/v)、約0.003%與約0.06% (w/v)、約0.003%與約0.07% (w/v)、約0.003%與約0.08% (w/v)、約0.003%與約0.09% (w/v)、或約0.003%與約0.01%之間、及介於式I化合物之任何此等所選量之間的範圍。

【0221】 此外，醫藥組成物亦可包含下列量之式I化合物：介於約0.1%與約0.2% (w/v)、約0.2%與約0.3% (w/v)、約0.3%與約0.4% (w/v)、約0.4%與約0.5% (w/v)、約0.5%與約0.6% (w/v)、約0.6%與約0.7% (w/v)、約0.7%與約0.8% (w/v)、約0.8%與約0.9% (w/v)、或約0.9%與約1% (w/v)之間、及介於式I化合物之任何此等所選量之間的範圍。用於本文中所述之組成物的式I化合物之額外量將可由具有通常知識者在閱讀本揭露後識別。

【0222】 此外，醫藥組成物亦可包含下列量之式I化合物：介於約0.01%與約0.02% (w/v)、約0.02%與約0.03% (w/v)、約0.03%與約0.04% (w/v)、約0.04%與約0.05% (w/v)、約0.05%與約0.06% (w/v)、約0.06%與約0.07% (w/v)、約0.07%與約0.08% (w/v)、約0.08%與約0.09% (w/v)、或約0.09%與約0.1% (w/v)之間、及介於式I化合物之任何此等所選量之間的範圍。用於本文中所述之組成物的式I化合物之額外量將可由具有通常知識者在閱讀本揭露後識別。

【0223】 此外，醫藥組成物可包含下列量之式I化合物：約0.01% (w/v)、約0.03% (w/v)、約0.1% (w/v)、或約0.3% (w/v)、及式I化合物之此等所選量以外的其他量。用於本文中所述之組成物的式I化合物之額外量將可由具有通常知識者在閱讀本揭露後識別。

【0224】 在一些實施例中，當式I化合物係醫藥組成物之一部分時，式I化合物係唯一活性成分，其具有治療活性，使得其可用於治療或控制眼部病況（例如老花眼、不良夜間視力、視覺眩光、視覺星芒、視覺光暈、及一些形式的近視（例如夜間近視））。如本文中所使用，用語「活性成分(active ingredient)」係指負責組成物之治療效果的醫藥組成物之組分，而組成物之其他組分（例如賦形劑、載劑、及稀釋劑）不負責組成物之治療效果，即使其等在

組成物中具有作為配方之一部分而為必要或所欲的其他功能（諸如潤滑、調味、pH控制、乳化、穩定化、防腐、及如本文中所述之組成物的治療效果以外的其他功能）。具體而言，在一些實施例中，其中式I化合物係唯一具有治療活性之活性成分的本文中所述之醫藥組成物，係其中沒有其他會被視為具有用於治療或控制眼部病況（例如老花眼、不良夜間視力、視覺眩光、視覺星芒、視覺光暈、及一些形式的近視（例如夜間近視））之治療活性的組分之組成物。

【0225】 在另一個實施例中，可將醫藥組成物以適用於計量施加之形式包裝，諸如以配備有滴管之容器包裝，以便於施加至眼睛。適用於滴劑式施加之容器通常由合適的惰性無毒性塑膠材料製成，且通常含有介於約0.5與約15 ml之間的溶液。一個包裝可含有一或多個單位劑量。不含防腐劑的溶液通常係調配於無法重新密封的容器中，該等容器含有至多約十、諸如至多約五個單位劑量，其中一般單位劑量係一至約8滴，諸如一至約3滴。一滴之體積通常係約20至35 μL 。在一些實施例中，容器可係不含防腐劑之多劑量(multidose preservative-free, MDPF)的容器（參見例如第20章，Ong, S. et al. *Drug Development-A Case Study Based Insight into Modern Strategies* 2011）。

【0226】 此外，在一些實施例中，亦針對本文中所述之組成物及/或化合物（例如式I化合物），設想用於向眼睛投予之各種眼遞送方法。例如，眼投予方法可包括（例如）玻璃體內投予、前房內投予、及結膜下投予、以及其他具有通常知識者可識別的眼投予方法。此外，亦預想額外投予方法諸如使用眼藥物遞送系統（例如眼植入物、前房內植入物、玻璃體內植入物、結膜下植入物、德濃氏囊下植入物、淚點插塞、小管洗提植入物、或眼環）用於遞送本文中所述之化合物及/或組成物（例如，用於數天期間、數週期間、或醫師建議的

其他期間內緩釋），以可注射緩釋型配方產生貯劑，諸如式I化合物在基於PLGA之微球中，其亦可用於眼內房室中任一者諸如結膜下、德濃氏囊、前房內、及玻璃體內空間（參見例如Kuno *Polymers* **2011**, 3, 193–221；美國專利第9,289,413號及第9,504,653號；美國專利申請公開案第2011/0182966號、第2016/0022695號、及第2016/0296532號；以及Chee, S.-P., *Journal of Ocular Pharmacology and Therapeutics* **2012**, 28 (4), 340–349及Tejpal, Y., et al., *J Drug Deliv. Therap.* **2013**, 3, 114–123)。

【0227】 亦設想到一種套組，其包含如本文中所述之醫藥組成物、及關於向眼睛投予製劑之說明書。在一個實施例中，醫藥組成物係以多劑量形式提供或包裝。在此實施例中，醫藥組成物較佳地包含式I化合物及醫藥上可接受之賦形劑。本文中所討論之賦形劑中任一者係適用於醫藥組成物。在一個實施例中，製劑包含使用（即，重複使用）期間預防微生物污染的防腐劑。

【0228】 一般而言，用於投予之說明書提供給藥說明。在各種實施例中，說明書可能是要每天一次、每天兩次、或每天三次投予醫藥組成物。在醫藥組成物係液體製劑的實施例中，投予可能是要每天一次、每天兩次、每天三次、或更多次將一滴、兩滴、三滴、或更多滴置於一隻眼睛中或兩隻眼睛中（例如，若一隻眼睛受眼部病況影響，可對兩隻眼睛進行治療，或者若兩隻眼睛受病況影響）。

【0229】 鑑於上述，本文敘述使用本文中所述之醫藥組成物在有需要之個體中治療眼部病況之方法。

【0230】 在一個實施例中，方法包含向個體投予本文中所述之醫藥組成物中之一者。

【0231】 在另一個實施例中，經治療之眼部病況係選自由下列所組成之群組：老花眼、不良夜間視力、視覺眩光、視覺星芒、視覺光暈、及一些形式的近視（例如夜間近視）。因此，本文敘述一種減小瞳孔大小以在需要此治療之個體中治療眼部病況之方法，該方法包含向該個體投予治療有效量之式I化合物、或其醫藥上可接受之鹽，且其中該眼部病況係選自由下列所組成之群組中之一或多者：老花眼、不良夜間視力、視覺眩光、視覺星芒、視覺光暈、及一些形式的近視（例如夜間近視）。

【0232】 在一些實施例中，眼部病況係老花眼。在其他實施例中，眼部病況係不良夜間視力。在其他實施例中，眼部病況係視覺眩光、視覺星芒、視覺光暈。在其他實施例中，眼部病況為近視形式（例如夜間近視）。

【0233】 此外，因為本文中所述之醫藥組成物可用於收縮瞳孔，其等可用於治療眼部病況之方法，眼部病況諸如例如老花眼、不良夜間視力、視覺眩光、視覺星芒、視覺光暈、及一些形式的近視（例如夜間近視）。

【0234】 因此，本文敘述在有需要之個體中治療眼部病況之方法，其包含向該個體投予本文中所述之醫藥組成物中之一者。在一些實施例中，眼部病況係選自由下列所組成之群組中之一或多者：老花眼、不良夜間視力、視覺眩光、視覺星芒、視覺光暈、及一些形式的近視（例如夜間近視）。

【0235】 在本文中所述方法之一些實施例中，醫藥組成物可向個體之一或兩隻眼睛直接投予。在一些實施例中，醫藥組成物可向兩隻眼睛投予。在其他實施例中，醫藥組成物可僅向一隻眼睛投予。

【0236】 在本文中所述方法之一些實施例中，其中醫藥組成物係向個體之一或兩隻眼睛直接投予，投予可向一隻眼睛或兩隻眼睛局部進行。

【0237】 發明人已出乎意外地發現，當與類似的 $\alpha 2$ 腎上腺素受體促效劑相較時，式I化合物在體內的活性較基於式I化合物在體外的活性所預測的更大，因此當與其他 $\alpha 2$ 腎上腺素受體促效劑相較時，式I化合物的治療活性持續時間更長。因此，在一些實施例中，醫藥組成物中式I化合物之量係當相較於其他 $\alpha 2$ 腎上腺素受體促效劑（例如，溴莫尼定）時，在向個體投予時導致療效（包括作用之開始）及/或效應持續時間增加的量。因此，在一些實施例中，當相較於投予第二化合物或組成物（例如其他 $\alpha 2$ 腎上腺素受體促效劑，諸如例如溴莫尼定或如毛果芸香鹼之化合物）時，本文中所述之化合物及組成物可具有增加的療效（包括作用之開始）及/或效應持續時間。

【0238】 具體而言，當醫藥組成物係向個體投予時，一個所關注的效應可係瞳孔大小減小（瞳孔收縮）。因此，在一些實施例中，當向個體投予時，醫藥組成物中之特定量之式I化合物可造成一定量的瞳孔大小減小，使得瞳孔自大於3 mm之自然基線大小收縮至3 mm或更小之大小，且特別是收縮至介於2與3 mm之間之大小。如對於所屬技術領域中具有通常知識者而言會是顯而易見的，瞳孔之自然基線大小可取決於具體照明條件/亮度水平（例如小於200 cd/m^2 、小於150 cd/m^2 、小於100 cd/m^2 、小於50 cd/m^2 、小於10 cd/m^2 、小於5 cd/m^2 、小於2 cd/m^2 、及介於此等亮度水平之間的範圍）及患者年齡。因此，基線瞳孔大小的範圍可係低光下約6至約7 mm至亮光下約3至約4 mm，且在一些實施例中，式I化合物之治療有效量可係將瞳孔大小自此等基線大小減小至3 mm或更小之大小的量，且特別是減小至介於2與3 mm之間之大小的量。在一些實施例中，當個體暴露於下列之亮度水平時，可達到自基線大小之此等瞳孔大

小減小：例如小於200 cd/m²、小於150 cd/m²、小於100 cd/m²、小於50 cd/m²、小於10 cd/m²、小於5 cd/m²、小於2 cd/m²、及介於此等亮度水平之間的範圍。

【0239】 瞳孔大小減小至3 mm或更小之大小、且特別是減小至介於2與3 mm之間之大小可例如改善老花眼者的近距離閱讀能力，特別是在較低光條件下（參見例如Xu et al. 「The effect of light level and small pupils on presbyopic reading performance.」 *Investigative ophthalmology & visual science* 57, no. 13 (2016): 5656-5664）。然而，在不同照明條件下，溴莫尼定將老花眼患者的瞳孔大小縮小至3.4 mm（參見McDonald II et al. 「Effect of brimonidine tartrate ophthalmic solution 0.2% on pupil size in normal eyes under different luminance conditions.」 *Journal of Cataract & Refractive Surgery* 27, no. 4 (2001): 560-564.），因此就改善焦深及改善閱讀敏銳度而言並不理想。式I化合物具有較大的峰值下降程度且對於介於2 mm與3 mm之間的瞳孔大小具有為期至少約1小時至至少約9小時的較長持續時間，而當投予另一種 α_2 腎上腺素受體促效劑（諸如溴莫尼定）時，並未對瞳孔收縮至2至3 mm範圍呈現此類持續時間。

【0240】 因此，在一些實施例中，當向個體投予時，醫藥組成物中之特定量之式I化合物在瞳孔收縮至3 mm或更小之大小（且特別是收縮至介於2與3 mm之間之大小）時可具有下列之瞳孔大小減小持續時間：為期至少1小時、為期至少2小時、為期至少4小時、為期至少6小時、或為期至少9小時、為期至少10小時、為期至少12小時、及為期介於該等時間之間的範圍。在一些實施例中，當個體暴露於下列之亮度水平時，可達到此等瞳孔大小減小：例如小於200 cd/m²、小於150 cd/m²、小於100 cd/m²、小於50 cd/m²、小於10 cd/m²、小於5 cd/m²、小於2 cd/m²、及介於此等亮度水平之間的範圍。

【0241】 在其他實施例中，當向個體投予時，醫藥組成物中特定量之式I化合物在瞳孔收縮至約2.0 mm之大小時可具有下列之瞳孔大小減小持續時間：為期至少1小時、為期至少2小時、為期至少4小時、為期至少6小時、為期至少9小時、為期至少10小時、或為期至少12小時、及為期介於該等時間之間的範圍。在其他實施例中，當向個體投予時，醫藥組成物中特定量之式I化合物在瞳孔收縮至約2.5 mm之大小時可具有下列之瞳孔收縮持續時間：為期至少1小時、為期至少2小時、為期至少4小時、為期至少6小時、為期至少9小時、為期至少10小時、或為期至少12小時、及為期介於該等時間之間的範圍。

【0242】 發明人亦已出乎意外地發現，不同於上市的 $\alpha 2$ 腎上腺素受體促效劑溴莫尼定（其與虹膜黑色素色素之結合升高），式I化合物並未展現出與虹膜黑色素色素的大量結合。因此，可在具有不同眼睛顏色/虹膜色素形成的個體之間，以更為一致的劑量來投予醫藥組成物。

【0243】 因此，在一些實施例中，醫藥組成物中式I化合物之量係當相較於投予約相同量之另一種 $\alpha 2$ 腎上腺素受體促效劑（例如，溴莫尼定）時，在向個體投予時導致與個體中虹膜色素之結合量減少的量。例如，在一些實施例中，當向個體投予時，醫藥組成物中之具體量之式I化合物，可導致與虹膜色素之結合較當約相同量溴莫尼定係向該個體投予時與該虹膜色素之結合小約8至約10倍，特別是當個體所具有的虹膜會被視為暗色虹膜時更是如此（參見例如 Fransen, L.; Coppens, J. E.; van den Berg, T. J., Grading of iris color with an extended photographic reference set. *Journal of optometry* **2008**, 1 (1), 36-40）。

【0244】 此外，相較於使用溴莫尼定時會需要的量，與虹膜色素之此結合減少量可導致式I化合物達到特定效應所需之量減少，特別是當個體所具有的

虹膜會被視為暗色虹膜時更是如此。因此，在一些實施例中，所需式I化合物量會較所需溴莫尼定量少約30至約100倍，以達到與溴莫尼定類似的治療效果（例如瞳孔收縮）。在一些實施例中，所需式I化合物量會較所需溴莫尼定量少約30倍、約40倍、約50倍、約60倍、約70倍、約80倍、約90倍、或約100倍，以達到與溴莫尼定類似的治療效果（例如瞳孔收縮）。

【0245】 此外，導因於所需式I化合物減少量，預期較低的潛在所需式I化合物會導致降低的通常與 α_2 腎上腺素受體促效劑相關聯的副作用/不良事件（例如鎮靜）之發生率。因此，在一些實施例中，特別是相較於包含 α_2 腎上腺素受體促效劑（例如，溴莫尼定）之第二組成物之投予時，本文中所述之醫藥組成物減少選自急速免疫(tachyphylaxis)、反彈式充血(rebound congestion)、眼部充血、眼刺激、眼內壓升高、眼痛、暈眩、疲勞、頭痛、低血壓、鼻咽炎、鼻竇炎、心搏過緩、虹膜炎、瞳孔縮小、皮膚反應、紅斑、眼瞼搔癢、皮疹、血管舒張、心搏過速、睡眠呼吸中止症、體溫過低、低張症、嗜睡、滴注部位疼痛、口腔乾燥、燒灼及刺痛、模糊、異物感、疲勞/昏睡、結膜濾泡、眼部過敏反應、眼搔癢症、角膜染色/糜爛、畏光、眼瞼紅斑、眼部酸痛/疼痛、眼乾、流淚、上呼吸道症狀、眼瞼水腫、結膜水腫、瞼緣炎、眼部刺激、胃腸道症狀、無力、視力異常、及肌肉疼痛之至少一種不良事件之發生率。

【0246】 此外，不希望受理論束縛，當相較於等效量之 α 腎上腺素受體促效劑（諸如溴莫尼定）時，式I化合物與虹膜色素的結合減少可導致該量之式I化合物具有增加的治療效益持續時間，特別是當個體所具有的虹膜會被視為暗色虹膜時更是如此。

【0247】 在本文中所述方法之一些實施例中，經治療之眼部病況係老花眼。老花眼係一種年齡相關病況，其影響了幾乎17億人。在老花眼者中，眼睛對近處物體聚焦（調節）的能力隨著年齡降低，且據信是因個體的眼睛中水晶體隨著年齡增長硬化而造成。

【0248】 有需要之個體中老花眼治療之程度及/或成功可藉由所屬技術領域中具有通常知識者（例如醫師及其他醫療工作者）已知之方法來判定。例如，在相對於醫藥組成物未投予時的視覺敏銳度下，醫藥組成物投予時未矯正的近距離視覺敏銳度、中距離視覺敏銳度、及/或遠距離視覺敏銳度之改善。該改善可經定量測量，其係藉由測量患者正確閱讀視力檢查表的行數改善，該視力檢查表可由所屬技術領域中具有通常知識者所識別。例如，相較於醫藥組成物投予之前個體可正確閱讀的行數，當將醫藥組成物向該個體投予時，該個體可正確閱讀一或多（例如，二、三、或四）行。改善可在一或兩隻眼中及在正常或低光條件下測量到（例如小於200 cd/m²、小於150 cd/m²、小於100 cd/m²、小於50 cd/m²、小於10 cd/m²、小於5 cd/m²、小於2 cd/m²、及介於此等亮度水平之間的範圍）。此外，可測量治療之延伸及/或成功的非定量（亦即，定性）測量，諸如在醫藥組成物之投予之後個體的視力改善之個體的自我報告。例如，在醫藥組成物投予之後，個體可能報告改善的閱讀能力及/或對老花眼鏡無需求。此外，當向個體投予醫藥組成物時，該個體亦可報告減少的頭痛及眼睛疲勞（其在老花眼未以其他手段（諸如老花眼鏡）治療時，通常存在於個體中）。

【0249】 有需要之個體中老花眼治療之程度及/或成功之另一項測量可以是在相對於醫藥組成物投予之前個體之焦深下，當醫藥組成物係向個體投予時

個體之焦深（其係可以具有通常知識者可識別的屈光度或其他單位進行測量，所觀看物體可在失去焦點前自該個體移開或移向該個體的距離）改善之測量。焦深可藉由所屬技術領域中具有通常知識者可識別之方法測量及判定，諸如例如波前像差測量術(wavefront aberrometry)及其他具有通常知識者可識別的方法。

【0250】 在有需要之個體中老花眼治療之程度及/或成功的另一項測量可為相對於在投予醫藥組成物之前個體中的瞳孔直徑和外觀下，當醫藥組成物係向個體投予時個體的瞳孔直徑和外觀的測量。瞳孔直徑及外觀之測量可藉由具有通常知識者可識別之方法（例如使用波前像差測量儀），而在具有通常知識者可識別之各種照明條件下測量，以致反映夜間戶外場景和交通照明場景。

【0251】 在有需要之個體中老花眼治療之程度及/或成功的另一項測量可為相對於在投予醫藥組成物之前個體中的視野下，當醫藥組成物向個體投予時個體視野變化的測量。個體的視野的判定可藉由具有通常知識者可識別之方法來進行。例如，個體可覆蓋一隻眼睛，同時以未覆蓋的眼睛注視檢查者的眼睛。然後，可要求個體指出檢查員在四個象限（左、右、上、及下）之各者中短暫閃現的手指數。

【0252】 在本文中所述方法之一些實施例中，經治療之眼部病況係不良夜間視力。許多個體患有不良夜間視力，即個體在低光條件（諸如夜間發生的低光條件）下具有受損視力之病況。不良夜間視力的起因可包括可自然發生的角膜或水晶體像差，但其亦可由諸如雷射手術（例如LASIK）之眼部介入產生。不希望受理論束縛，發明人相信，不良夜間視力可能在瞳孔於低光條件下擴張時產生，例如，若有角膜或水晶體像差，該等低光條件可能導致一些光線

未聚焦於瞳孔上，且因此若瞳孔收縮（例如，藉由向患有不良夜間視力之個體投予醫藥組成物），則可達到夜間視力改善。

【0253】 有需要之個體中不良夜間視力治療之程度及/或成功可藉由所屬技術領域中具有通常知識者（例如醫師及其他醫療工作者）已知之方法來判定。例如，個體中不良夜間視力治療之程度及/或成功之一項測量可以是在相對於醫藥組成物未投予時中介對比靈敏度下，當醫藥組成物係投予時如具有通常知識者可識別之系統（諸如Holladay自動化對比靈敏度系統，或稱HACSS™）所測得的中介對比靈敏度（有或沒有炫光）改善。

【0254】 治療之程度及/或成功之另一項測量可以是例如相對於式I化合物未投予時視覺敏銳度，當式I化合物係投予時在低光條件下未矯正的近距離視覺敏銳度、中距離視覺敏銳度、及/或遠距離視覺敏銳度改善（其等皆可係低對比敏銳度或高對比敏銳度；參見例如Edwards, J. D.; Burka, J. M.; Bower, K. S.; Stutzman, R. D.; Sediq, D. A.; Rabin, J. C., Effect of brimonidine tartrate 0.15% on night-vision difficulty and contrast testing after refractive surgery. *Journal of Cataract & Refractive Surgery* **2008**, 34 (9), 1538-1541）。該改善可經定量測量，其係藉由測量患者在低光條件下正確閱讀視力檢查表的行數改善，該視力檢查表可由所屬技術領域中具有通常知識者所識別。例如，相較於醫藥組成物投予之前個體可正確閱讀的行數下，當醫藥組成物係向該個體投予時，該個體可在低光條件下正確閱讀一或多（例如，二、三、或四）行。改善可在一或兩隻眼睛中測量到。

【0255】 此外，可測量治療之延伸及/或成功的非定量（亦即，定性）測量，諸如在醫藥組成物投予之後在低光條件下之個體的視力改善之個體的自己

報告。例如，在醫藥組成物投予之後，個體可能報告在低光條件（例如在有低光條件之餐廳）下的改善的夜間視力（例如駕駛時）及/或對老花眼鏡的無需求。

【0256】 在本文中所述方法之一些實施例中，經治療之眼部病況係視覺眩光。視覺眩光係一些諸如雷射手術之眼科手術（例如LASIK）的副作用，其特徵在於通常出現於夜間（其中光進入眼睛並干擾視力）之視覺像差。不希望受理論束縛，發明人相信，在低光條件下於視覺眩光中出現的視覺像差係因瞳孔擴張時進入眼睛之額外光而造成及/或惡化，且因此可藉由向經歷視覺眩光的人投予醫藥組成物來收縮瞳孔而治療。

【0257】 在本文中所述方法之一些實施例中，經治療之眼部病況係視覺星芒。視覺星芒係其中光源（諸如路燈及車頭燈）看似以散發自該光源之星芒型態發光的視覺障礙（其可係一些諸如LASIK之眼科手術的副作用），而且其 在一些情況下可使靠近該光源的物體（諸如靠近車頭燈的行人或自行車騎士）模糊不清（參見例如網頁lasikcomplications.com/starbursting.htm）。在本文中所述方法之其他實施例中，經治療之眼部病況係視覺光暈。視覺光暈係呈現可在光源周圍看到之擴散環的另一種視覺障礙（其可係一些諸如LASIK之眼科手術的副作用），該等光源係諸如路燈、車頭燈、及照明反射性路標（參見例如網頁lasikcomplications.com/halos.htm及londonvisionclinic.com/post-lasik-patients-risk-of-halos-and-starbursts-around-bright-lights-at-night）。

【0258】 有需要之個體中視覺眩光、視覺星芒、及/或視覺光暈治療之程度及/或成功可藉由所屬技術領域中具有通常知識者（例如醫師及其他醫療工作者）已知之方法來判定。例如，可使用具有通常知識者已知之測試來評估視覺

眩光、視覺星芒、及/或視覺光暈在使式I化合物對其等投予之前及之後的程度，以判定治療程度。例如，在醫藥組成物投予之前，可測量由個體所見之視覺眩光、視覺星芒、及/或光暈之嚴重性，且與於醫藥組成物投予之後個體所見之視覺眩光、視覺星芒、及/或光暈之嚴重性相較。視所使用之具體測試（其係具有通常知識者可識別）而定，測量可為定性（例如基於問卷）或定量（例如藉由在可產生光暈和星芒之電腦化光學系統上，讓個體測量星芒及/或光暈之大小）（參見，例如，Lee, J. H.; You, Y. S.; Choe, C. M.; Lee, E. S., Efficacy of brimonidine tartrate 0.2% ophthalmic solution in reducing halos after laser in situ keratomileusis. *Journal of Cataract & Refractive Surgery* **2008**, 34 (6), 963-967及 Xu, R.; Kollbaum, P.; Thibos, L.; Lopez-Gil, N.; Bradley, A., Reducing starbursts in highly aberrated eyes with pupil miosis. *Ophthalmic and Physiological Optics* **2018**, 38 (1), 26-36；及Hunkeler, J. D.; Coffman, T. M.; Paugh, J.; Lang, A.; Smith, P.; Tarantino, N., Characterization of visual phenomena with the Array multifocal intraocular lens. *Journal of Cataract & Refractive Surgery* **2002**, 28 (7), 1195-1204）。此外，在患者已投予醫藥組成物且已能夠在其治療效果期間於夜間駕駛之後，亦可由該患者自行報告治療程度。

【0259】 在本文中所述方法之一些實施例中，經治療之眼部病況為近視形式（例如夜間近視）。例如，夜間近視係一種類型的近視（即無法對遠處物體聚焦的「近視(nearsightedness)」），其傾向於在夜間及/或在低光條件下表現。不希望受理論束縛，發明人相信，夜間近視可由瞳孔在較低光條件下擴張時進入眼睛之額外未聚焦光線造成，且因此可藉由向患有夜間近視的人投予醫藥組成物來減小瞳孔大小而治療。

【0260】 有需要之個體中夜間近視治療之程度及/或成功可藉由所屬技術領域中具有通常知識者（例如醫師及其他醫療工作者）已知之方法來判定。例如，治療之程度及/或成功之一項測量可以是例如在相對於醫藥組成物未投予時視覺敏銳度下，當醫藥組成物投予時在低光條件下中距離敏銳度、及/或遠距離敏銳度之改善。該改善可經定量測量，其係藉由測量患者在低光條件下正確閱讀視力檢查表的行數改善，該視力檢查表可由所屬技術領域中具有通常知識者所識別。例如，相較於醫藥組成物投予之前個體可正確閱讀的行數下，當醫藥組成物係向該個體投予時，該個體可在低光條件下正確閱讀一或多（例如，二、三、或四）行。改善可在一或兩隻眼睛中測量到。

【0261】 此外，可測量治療之延伸及/或成功的非定量（亦即，定性）測量，諸如在醫藥組成物投予之後在低光條件下之個體的視力改善之個體之自我報告。例如，在醫藥組成物投予之後，個體可報告改善的夜間遠距離視力（例如在駕駛時）。

【0262】 雖然眼部病況之治療持續時間（例如改善視力時間量）可能不具永久性，且可因個體而異，式I化合物可以此類方式投予，以延長老花眼治療。例如，視醫藥組成物中之具體劑量之式I化合物（其可由諸如醫師之具有通常知識者判定）之視力改善效應持續時間而定，該化合物可每天投予一次、每天投予兩次、每天投予三次、每天投予四次、或以任何其他頻率投予（如諸如醫師之具有通常知識者可判定）。

【0263】 在一些實施例中，當相較於投予包含眼用活性化合物（諸如毛果芸香鹼）之第二組成物時，本文中所述之醫藥組成物可顯示類似或更高的安全性及/或療效概況。

【0264】 例如，在一些實施例中，當相較於投予包含眼用活性化合物（諸如毛果芸香鹼）之第二組成物時，本文中所述之醫藥組成物可藉由減少選自由頭痛、眉毛疼痛、適應性改變、眼刺激，眼痛、視覺模糊(blurred vision)、視覺受損，眼睛模糊，眼部不適，視覺模糊(blurry vision)、光敏性、刺痛、以及搔癢所組成群組的一或多個不良事件，而顯示更高比較性安全概況。

【0265】 具體而言，在一些實施例中，當相較於投予包含眼用活性化合物（諸如毛果芸香鹼）之第二組成物時，本文中所述之醫藥組成物可藉由展示本文中所述之一或多個參數之改善以判定本文中所述之眼部病況的治療程度，而顯示更高的比較性療效概況，參數之改善諸如例如瞳孔大小減小、在各種亮度水平下之視覺敏銳度之改善（例如近距離、中距離、及遠距離）、焦深之改善、視野之改善、中介對比敏感度之改善、以及實例13中所述之臨床療效參數。當相較於投予包含眼用活性化合物（諸如毛果芸香鹼）之第二組成物時，改善可為量值之改善（例如，更大量的瞳孔大小減小或視力測試中閱讀的更多行數）。當相較於投予包含眼用活性化合物（諸如毛果芸香鹼）之第二組成物時，改善亦可為持續時間之改善（例如，在投予之後的較晚時間點，為期更長的時間之類似或更大量的瞳孔大小縮小，或者在視力測試中讀取了類似或更多的行數）。

實例

【0266】 以下實例僅意欲說明本揭露之方法，且不應以任何方式解讀為限制本揭露之方法。

實例 1

α 腎上腺素受體促效劑的體外活性

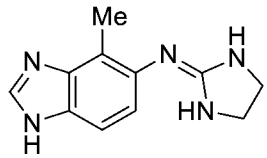
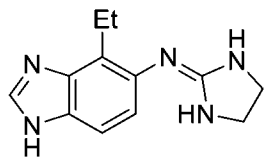
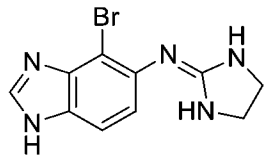
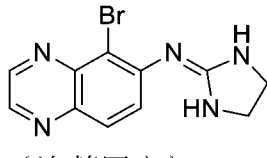
【0267】 對數種化合物執行體外FLIPR（螢光影像盤讀取儀，fluorometric image plate reader）檢定，該等化合物包括式I化合物（表1中的項目1）。

【0268】 具體而言，在FLIPR檢定中使用四種HEK293穩定細胞系。使用穩定表現牛 α 腎上腺素1A受體之HEK293細胞系來表徵 $\alpha 1$ 藥理學。 $\alpha 2$ 腎上腺素受體家族係一種G耦合G蛋白受體。因此，為了在基於鈣之FLIPR檢定中使用此等細胞系，使用嵌合G蛋白Gqi5來強制人類 $\alpha 2A$ 、 $\alpha 2B$ 、及 $\alpha 2C$ 受體耦合至鈣路徑。將細胞以每孔25,000個細胞三重複接種於塗佈有聚-D-離胺酸之384孔盤中，使其於補充有10%胎牛血清之DMEM中生長整夜。針對FLIPR評估，先將細胞用HBSS/HEPES緩衝液（1X漢克斯氏緩衝鹽溶液、20 mM HEPES，pH 7.4）洗滌兩次，之後添加Fluo-4-AM（4 uM Fluo-4-AM、0.04%普朗尼克酸(pluronic acid)於HBSS/HEPES緩衝液中），其係鈣敏感性染料。在37°C下將細胞用染料裝載40分鐘，然後用HBSS/HEPES緩衝液洗滌4次以移除過量染料。使用四倍稀釋因數，以在0.64 nM與10,000 nM之間的濃度進行測試化合物的曲線分析。使用正腎上腺素作為用於評估 $\alpha 1$ 受體相對療效之標準完全促效劑，並使用溴莫尼定（化合物4）作為用於評估 $\alpha 2$ 受體相對療效之標準完全促效劑。使用四倍稀釋因數，以在0.064 nM與1000 nM之間的濃度測試正腎上腺素或溴莫尼定。

【0269】 添加適當化合物稀釋液來起始受體活化，並擷取暫時鈣信號。使用Activity Base軟體判定鈣曲線之峰值高度，並將其用於計算EC₅₀及相對療效

值。使用以下4參數邏輯式方程式來計算EC₅₀： $y = A + ((B-A) / (1 + ((C/x)^D)))$ ，其中A及B代表曲線的底部及頂部平線區；C代表EC₅₀值；D代表斜率因數；且x及y代表原始x（藥物濃度）及y（螢光信號(fluorescence signal)，RFU）值。

表 1

化合物	結構	牛 α1A EC ₅₀ (nm)	人類 α2A EC ₅₀ (nm)
1	 (式 I)	286	0.7
2		1651	11
3		1000	1.0
4	 (溴莫尼定)	1205	0.8

【0270】 基於體外藥理學，已預期α2腎上腺素受體泛促效劑諸如化合物2、及3、以及式I化合物（化合物1）在兔中會具有與溴莫尼定（化合物4）類似的縮瞳療效（峰值與持續時間）。然而，式I化合物經發現具有非預期的體內優異性質，如下一個實例所示。

實例 2

體內進行的兔縮瞳模型

【0271】 此等研究使用體重介於2與4 kg之間的雌性荷蘭黑帶兔(Covance, Princeton, New Jersey)。所有實驗動物皆在右眼以單一單側局部劑量接受式I化合物（化合物1）、化合物2、溴莫尼定（化合物4）、或媒劑之所選形式。為了進行局部給藥，將點眼劑（體積= 35 μ l）滴入測試眼的下結膜囊。

【0272】 經處理眼及未經處理眼兩者皆用規尺(Optistick)測量其瞳孔直徑至最近0.5 mm。在所有研究中，於藥物投予之前先進行基線瞳孔直徑測量，然後在給藥後0.5、1、2、3、及4小時進行測量。所有研究皆在低光條件下進行，其中使用紅色拍照光，其提供2至10勒克司的光。結果係顯示於圖1至圖4中。

【0273】 如實例1所提及，已預期 α 2腎上腺素受體泛促效劑諸如化合物2、及3、以及式I化合物（化合物1）在兔中會具有與溴莫尼定（化合物4）類似的縮瞳療效（峰值與持續時間）。然而，項目2及項目3之化合物兩者皆具有遠低於溴莫尼定的縮瞳療效，如圖1至圖4可見。儘管對於 α 2A腎上腺素受體具有與溴莫尼定類似的效力，式I化合物出乎意料地在兔模型中較溴莫尼定多出約30至約100倍的效力（例如，就峰值瞳孔縮小及縮小持續時間而言，與圖2中0.1%溴莫尼定溶液所見的相較，圖3中0.001%式I化合物溶液具有類似劑量縮瞳反應曲線，因此與0.1%溴莫尼定測試劑量相較，0.001%式I化合物組成物具有更強縮瞳療效）。當與其他 α 腎上腺素受體促效劑（包括溴莫尼定）相較時，式I化合物具有最佳縮瞳效應。例如，如圖3所示，以DB兔的暗視條件（<10勒克司），式I化合物（化合物1）顯示非常有效力的劑量縮瞳反應。此外，如圖4所示，在處於暗視條件（<10勒克司）下的荷蘭黑帶兔(n = 6)中，具有> 2.5 mm瞳

孔變化的對象（兔）之反應者分析顯示，式I化合物較溴莫尼定（化合物4）更具療效。具體而言，圖4亦顯示，相較於溴莫尼定，式I化合物可持續更長時間達到更大的瞳孔大小減小量，此係因為所有以式I化合物給藥的動物實際上在給藥後兩小時較基線具有大於2.5 mm的瞳孔大小減小量，而且超過一半在6小時後具有相同的瞳孔大小減小量，而在以溴莫尼定給藥的動物中，遠小於一半的動物展現出相同的瞳孔大小減小量（甚至在給藥後半小時），且該等動物實際上皆未在6小時後展現出相同的瞳孔大小減小量。

【0274】 此外，如圖4中可見，且在圖2與圖3進行比較下，式I化合物在相較於溴莫尼定時顯示更大的瞳孔大小減小量值及治療活性。

【0275】 此外，如圖5可見，在室內照明條件下執行的類似實驗中，就峰值瞳孔收縮及作用持續時間兩者而言，與溴莫尼定（化合物4）相較，以式I化合物（化合物1）給藥之兔仍具有更大縮瞳作用。

【0276】 此外，如圖6可見，式I化合物（化合物1）甚至在給藥後9小時仍持續顯示顯著的瞳孔收縮。此外，如圖7所示，當與化合物3相較時，式I化合物亦對瞳孔收縮顯示更大效應。

【0277】 並未預期到此類結果，其係因為基於來自實例1的體外數據，所有化合物皆已預期具有非常類似的縮瞳活性。

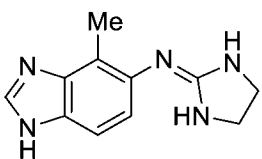
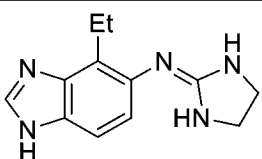
實例 3

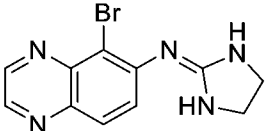
黑色素結合

【0278】 執行以下檢定：測量式I化合物之黑色素結合，並將其與額外化合物之黑色素結合進行比較，該等額外化合物包括溴莫尼定（先前由發明人判定其結合）。

【0279】 具體而言，測試式I化合物（化合物1）、化合物2、及陽性對照（氯喹(chloroquine)；化合物5）與合成黑色素之結合。式I化合物（化合物1）及化合物2之測試濃度範圍係1.29 ng/mL至12,500 ng/mL，而氯喹之測試濃度範圍係19.8至8000 ng/mL。將化合物儲備液製備於二甲基亞砜與0.5%或0.6% (v/v) 甲酸中（分別為化合物1及化合物2）或水中（氯喹），然後進一步稀釋於PBS中至指定曲線範圍並在具有及不具有黑色素下於37°C下培養1小時。僅PBS之等分試樣曲線在時間為零時淬熄，以用於作為穩定性對照及校正標準。經過離心後，藉由LC-MS/MS生物分析來分析樣本。使用檢定PBS曲線反算的濃度係用於結合及穩定性計算。黑色素結合檢定結果，以及與先前所判定之溴莫尼定之黑色素結合的比較，可見於表2。

表 2

化合物	結構	所有濃度之平均結合 %
1	 (式 I)	8.6
2		9.1

4	 (溴莫尼定)	80
5	氯喹 (陽性對照)	94.9

【0280】 如表2可見，式I化合物展現出較其他 $\alpha 2$ 腎上腺素受體促效劑（包括溴莫尼定）顯著且出乎意料地低的結合。具體而言，因具約10%或更低的平均結合百分比，式I化合物可視為不具有顯著黑色素結合，其與溴莫尼定所出現顯著許多之結合形成對比。

實例 4

老花眼之治療

【0281】 一名56歲女性抱怨在靠近閱讀時無法對文字聚焦，而干擾到她在工作時閱讀文件的能力，以及閱讀書本及新聞文章的能力。在較低照明條件（諸如在餐廳中的微弱照明）下，問題似乎惡化。視覺退化已隨著時間而發生，但在最近幾個月中，該名女性在靠近閱讀時無法對文字聚焦的情形已更為明顯，諸如干擾到她的生活品質。該名女性經由一名眼科醫師察看，該名眼科醫師執行視覺敏銳度測試，其中她經過要求而在沒有眼鏡或隱形眼鏡輔助下（她並未配戴任一者）閱讀視力檢查表上的字母行。她發現僅能夠閱讀檢查表上的前四行，然而具有正常視力的人應該能夠閱讀六行。基於該名女性的年齡以及測試結果，她經診斷患有老花眼。該名女性不願意獲得老花眼鏡或配戴隱形眼鏡，並詢問是否有任何其他醫學治療。她經過指示而每天向其眼睛投予本

文中所述之醫藥組成物中之一者一或二次。從前幾次劑量開始，患者報告了在靠近閱讀文字時的視力改善。在向眼科醫師的追蹤訪視時，她再次被要求閱讀視力檢查表上的字母行（她仍有向其眼睛投予具有式I化合物之組成物），而她這次能夠閱讀前六行，亦即相對於向其眼睛投予醫藥組成物之前的先前結果為兩行改善。

【0282】 一名48歲男性已注意到其近距離視力已在過去幾年來惡化，使得他通常必須以幾乎手臂長度拿出閱讀材料以便能夠閱讀印刷品，特別是當周圍光線微弱時更是如此。該名男性向眼科醫師求診，該名眼科醫師執行了基本眼科檢查及折射評估。基於該檢查，眼科醫師開立包含溴莫尼定之組成物作為處方，來收縮該名男性的瞳孔以治療老花眼，且該名男性經過指示而視需要每天向眼睛投予組成物。經過一週後，該名男性向眼科醫師回診，並指出雖然溴莫尼定組成物有效治療老花眼（他不再需要以幾乎手臂長度拿出閱讀文件），但他發現必須每天投予組成物三或更多次。眼科醫師使該名男性轉換到本文中所述之醫藥組成物中之一者，並指示他視需要向其眼睛投予該新的組成物，如同他已用溴莫尼定組成物投予的那樣。約一週後，眼科醫師與該名男性進行追蹤，而且該名男性報告他所轉換到的醫藥組成物與溴莫尼定組成物同樣有效，但不同於溴莫尼定組成物的是，該名男性僅需要每天向其眼睛投予組成物一次（或者有時兩次），而不是每天三或更多次。

【0283】 一名66歲男性對其雙焦眼鏡感到不滿意，其導因於鏡片組件的不同折射率，已造成他在下樓梯時幾乎跌倒數次。他的眼科醫師先前已將他診斷為患有老花眼，指示他向其眼睛每天投予一次本文中所述之醫藥組成物中之

一者。在投予之後，患者發現其近距離與遠距離視力改善，且他不再需要用眼鏡進行近距離與遠距離視力矯正。

【0284】 一名先前經診斷患有老花眼的59歲女性，想要尋找替代物來替代她自診斷以來配戴的眼鏡及隱形眼鏡。眼科醫師開立包含溴莫尼定之組成物作為處方給她，並指示她視需要向眼睛投予組成物。向眼睛投予組成物幾天後，她致電眼科醫師並告知如下：雖然溴莫尼定組成物有效改善她的視力，使得她不需要眼鏡或隱形眼鏡，即可在靠近時閱讀文字，她發現為了達到令人滿意的結果，大致上需要使用的組成物量會大於處方資訊指示通常需要的，且她經歷與溴莫尼定相關聯的一些副作用，諸如鎮靜。眼科醫師注意到該名女性的虹膜非常暗，並懷疑一些量的溴莫尼定（其具有相當高的黑色素結合）可能與該名女性虹膜中的黑色素結合，因此使她需要投予更多溴莫尼定組成物以提供足夠游離（未與黑色素結合的）溴莫尼定以達到令人滿意的效應。眼科醫師將該名女性的處方變更為包含本文中所述之醫藥組成物中之一者，並指示她向其眼睛投予組成物，如同她用溴莫尼定組成物投予的那樣。約一週後，眼科醫師與該名女性進行追蹤，該名女性指出，相較於使用溴莫尼定組成物，她現在可用更少滴的包含式I化合物之組成物獲得令人滿意的近距離閱讀視力改善，且並未經歷與 $\alpha 2$ 腎上腺素受體促效劑相關聯的副作用，諸如鎮靜。

實例 5

視覺眩光、星芒、及光暈之治療

【0285】 一名45歲男性決定接受LASIK手術。將執行手術的外科醫師對患者進行評估，並判定他是適合進行手術的候選者，但告知手術副作用包括視

覺眩光、視覺星芒、及視覺光暈（特別是在夜間）。外科醫師執行了手術而沒有任何明顯問題，然後患者出院了。一天之後，患者第一次在手術後於晚間駕車回家，並注意到自其他車輛之車頭燈及尾燈，以及自路燈所發出看似光星芒的現象，還有來自此等光源的眩光，其等會干擾視力。患者亦觀察到在一些路燈及照明路標周圍的擴散環。經過諮詢後，外科醫師確認此類視覺障礙確實是LASIK手術後常見的視覺眩光、視覺星芒、及視覺光暈副作用，並開立本文中所述之醫藥組成物中之一者作為患者的處方，患者根據包裝說明書向其眼睛投予該組成物。患者在下一次於晚間駕車回家時，眩光、星芒、及光暈顯著減少，使得他不再因彼等而感到煩惱。

【0286】 一名61歲女性決定要接受LASIK手術，以便不再需要配戴眼鏡。外科醫師評估之後，發現她是該程序的可行候選者。該名女性接受該程序，並接受指定包含溴莫尼定之組成物的處方，且經過指示而在萬一發展出視覺眩光、視覺星芒、及視覺光暈（即LASIK的常見副作用）時，視需要向眼睛投予該組成物。她在該程序後第一次在夜間駕駛時，確實注意到在光源及一些照明標誌周圍的視覺眩光，以及星芒及光暈。如外科醫師所建議，她開始在這裡清晨及夜間通勤之前投予溴莫尼定組成物。然而，她發現她大致上需要在超過標準給藥下投予，以在減少視覺障礙上具有令人滿意的效應，而且增加的溴莫尼定量具有一些副作用，諸如鎮靜。該名女性向外科醫師求診並告知其情況。外科醫生指示， α_2 腎上腺素受體促效劑（諸如溴莫尼定）有時可能與副作用（諸如鎮靜）相關聯。外科醫師相信，該問題可能為該名女性的暗色虹膜可能正與溴莫尼定結合（由於溴莫尼定已知會與黑色素結合），而且該名女性可能因為此結合效應而需要增加溴莫尼定的劑量。接著，外科醫師開立本文中

述之醫藥組成物中之一者作為處方給該名女性，並指示她視需要向其眼睛投予該新的組成物，如同她已用溴莫尼定組成物投予的那樣。接著，該名女性經過指示而在下次夜間駕駛之後與外科醫師進行追蹤。該名女性依指示進行，並向外科醫師回報而指出，相較於她使用溴莫尼定組成物，她所需組成物少了許多滴，以使視覺眩光、視覺星芒、及視覺光暈消退。

【0287】 一名59歲男性已經發現為LASIK手術的可行候選者，而且他選擇接受該程序，好不必繼續配戴眼鏡或隱形眼睛。該名男性為長途卡車司機，而且他的排班時間長，其中他在夜間及清晨駕駛9至13小時（有時更久），並在白天睡覺。由於該名男性的行車路線位於美國的北部地區，該名男性幾乎全部9至13小時（或更久）為夜間駕駛且處於黑暗中（特別是在冬季）。該名男性接受手術，但經告知，一些LASIK患者可患有視覺障礙，諸如視覺眩光、視覺星芒、及視覺光暈（特別是在夜間）。考慮到該名男性的排班，他接受包含溴莫尼定之組成物作為處方，並經告知在萬一經歷夜間視覺障礙時，視需要向眼睛投予該組成物。在手術後不久，當該名男性回復夜間駕駛勤務時，他注意到來自光源（諸如車頭燈及尾燈）以及照明公路標誌的視覺眩光、視覺星芒、及視覺光暈。該名男性依外科醫師的醫囑進行，並開始向眼睛投予溴莫尼定組成物。他發現，即使溴莫尼定組成物減少視覺眩光、視覺星芒、及視覺光暈，他仍必須在長途駕駛期間投予該組成物3或4次。他聯絡了眼科醫師，並詢問是否有可能較長期作用的任何其他藥物，可用來處理視覺障礙。眼科醫師開立本文中所述之醫藥組成物中之一者作為處方，並告知那名男性換成使用該組成物。該名男性樂於發現，他僅需要在其長途駕駛期間投予該組成物僅一次（或者有時兩次）。

實例 6

夜間視力改善

【0288】 一名62歲女性已注意到，當她在夜間駕駛時，具有難以用良好對比度觀看路標上街道名稱的問題。該名女性與其眼科醫師進行討論，該名眼科醫師在聽到患者描述並在低光條件下進行視覺敏銳度測試後，開立本文中所述之醫藥組成物中之一者作為處方，患者根據包裝說明書向其眼睛投予該組成物。患者在下一次於夜間駕車時，患者發現，她能夠以更佳對比度觀看，因此更能閱讀路標。

【0289】 一名45歲男性從事夜間警衛的工作，並抱怨具有難以在夜間以良好對比度觀看物體的問題。因為這會干擾他的工作，他與眼科醫師會面，該名眼科醫師開立溴莫尼定之組成物作為處方，並指示該名男性向眼睛投予該組成物。然而，他發現，他通常需要向眼睛投予相當大量的組成物以獲得令人滿意的效應，而且此等較大量開始造成溴莫尼定有時似乎存在的副作用（具體的是鎮靜）。他與眼科醫生進行討論，該眼科醫生相信，該問題可能為溴莫尼定在該名男性的虹膜（其相當暗）中受到黑色素結合。眼科醫師使該名男性轉換到本文中所述之醫藥組成物中之一者，並指示他要投予該組成物，而不是溴莫尼定組成物，且要向眼科醫師回報結果。該名男性這樣做了，而且當他在幾天後向眼科醫師回報時，他指出他可用少了許多的組成物獲得令人滿意的夜間視力改善，且結果免於先前經歷的副作用。

實例 7

夜間近視之治療

【0290】 一名56歲女性注意到，雖然她在白天時沒有顯著的遠距離視力問題，但在夜間，她似乎有一段時間難以對遠處物體（例如路標）聚焦。她前去看眼科醫師，該名眼科醫師在正常照明條件及低光條件下執行一些視覺敏銳度測試。眼科醫師確認，該名女性在正常照明條件下沒有任何顯著的遠距離視力問題，但是她確實在低光條件下患有近視。她接受指定本文中所述之醫藥組成物中之一者的處方，她根據包裝說明書向其眼睛投予該組成物。患者發現，她現在於夜間對遠處物體聚焦的能力與她於白天對遠處物體聚焦的能力同樣良好。

【0291】 一名61歲男性，幾乎完全在夜間以滿9至10小時的排班工作，他已注意到在夜間有對遠處物體聚焦的問題，而年齡相仿的同事並沒有該問題。他亦注意到，他反而在白天沒有對遠處物體聚焦的相同問題。他向眼科醫師求診，該名眼科醫師診斷出該名男性患有夜間近視，並開立溴莫尼定之組成物作為處方，且指示他視需要向眼睛投予該組成物。該名男性發現，向眼睛投予溴莫尼定組成物使他明顯改善了在夜間對遠處物體聚焦的能力，但是其作用的持續時間相當短，使得他通常需要在醒著的時候向眼睛投予該組成物三或四次，以維持令人滿意的效果。他致電他的眼科醫師，然後該名眼科醫師開立本文中所述之醫藥組成物中之一者作為處方，並指示他要改用該組成物。該名男性這樣做了，並發現現在僅需要在醒著的時候投予組成物僅一次或兩次。

實例 8

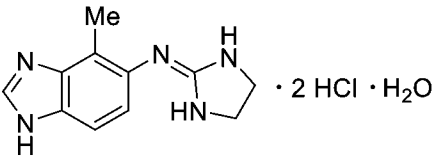
配方 A

【0292】 下表3描述如本文中所述之組成物之一個實例（配方A）。

表 3

組分	濃度	功能	等級
化合物 1	0.01 (%w/v) ¹	活性	-
檸檬酸（一水合物）	0.1 (%w/v)	緩衝劑	USP
磷酸氫二鈉（七水合物）	1.0 (%w/v)	緩衝劑	USP
氯化鈉	0.6 (%w/v)	張力調節	USP
鹽酸及/或氫氧化鈉	至 pH 7.0	pH 調節	NF/Ph Eur
純水	至 100 (%w/v)	QS 調節	Ph Eur/USP
註： ¹ 化合物為二鹽酸鹽一水合物形式；基於游離鹼無水形式之最終濃度。			

【0293】 簡言之，將賦形劑（磷酸氫二鈉七水合物、檸檬酸一水合物、及氯化鈉）在適當體積的水中混合，直到完全溶解。接著，作為二鹽酸鹽一水合物形式之化合物1：



（基於游離鹼形式之表中的量；參見表註）溶解於該溶液中，且將pH以1N鹽酸或1N氫氧化鈉調節至目標。最終，添加充足的純水以使該批次足量(q.s.)。

實例 9

配方 B

【0294】 下表4描述如本文中所述之組成物之一個實例（配方B）。

表 4

組分	濃度	功能	等級
化合物 1	0.03 (%w/v) ¹	活性	-
檸檬酸（一水合物）	0.1 (%w/v)	緩衝劑	USP
磷酸氫二鈉（七水合物）	1.0 (%w/v)	緩衝劑	USP
氯化鈉	0.6 (%w/v)	張力調節	USP
鹽酸及/或氫氧化鈉	至 pH 7.0	pH 調節	NF/Ph Eur
純水	至 100 (%w/v)	QS 調節	Ph Eur/USP
註： ¹ 化合物為二鹽酸鹽一水合物形式；基於游離鹼無水形式之最終濃度。			

【0295】 製劑係以與實例8中所述相同的方式製備。

實例 10

配方 C

【0296】 下表5描述如本文中所述之組成物之一個實例（配方C）。

表 5

組分	濃度	功能	等級
化合物 1	0.1 (%w/v) ¹	活性	-
檸檬酸（一水合物）	0.1 (%w/v)	緩衝劑	USP
磷酸氫二鈉（七水合物）	1.0 (%w/v)	緩衝劑	USP
氯化鈉	0.6 (%w/v)	張力調節	USP
鹽酸及/或氫氧化鈉	至 pH 7.0	pH 調節	NF/Ph Eur
純水	至 100 (%w/v)	QS 調節	Ph Eur/USP
註： ¹ 化合物為二鹽酸鹽一水合物形式；基於游離鹼無水形式之最終濃度。			

【0297】 製劑係以與實例8中所述相同的方式製備。

實例 11

配方 D

【0298】 下表6描述如本文中所述之組成物之一個實例（配方D）。

表 6

組分	濃度	功能	等級
化合物 1	0.3 (%w/v) ¹	活性	-
檸檬酸（一水合物）	0.1 (%w/v)	緩衝劑	USP
磷酸氫二鈉（七水合物）	1.0 (%w/v)	緩衝劑	USP
氯化鈉	0.6 (%w/v)	張力調節	USP
鹽酸及/或氫氧化鈉	至 pH 7.0	pH 調節	NF/Ph Eur
純水	至 100 (%w/v)	QS 調節	Ph Eur/USP
註： ¹ 化合物為二鹽酸鹽一水合物形式；基於游離鹼無水形式之最終濃度。			

【0299】 製劑係以與實例8中所述相同的方式製備。

實例 12

臨床研究 1：在健康個體中之臨床研究

【0300】 在此研究中，將36名健康的參與者（男性及女性；40至65歲）隨機化以參與單劑量遞增群組（指定為群組1、2、及3，如下表9中所示），以評估式I化合物之安全性、耐受性、藥物動力學、及目標參與(target engagement)。在此研究之各群組中，將12名參與者以3:1比率隨機化，以接受

含有式I化合物（9名參與者）或媒劑（3名參與者）的眼用溶液。隨機化以接受含有式I化合物的眼用溶液的參與者係在左眼被投予單滴含有範圍自0.01% (w/v) 至0.1% (w/v)之劑量的式I化合物的眼用溶液（配方A至C；參見實例8至10）、及有亦使用0.3% (w/v)劑量之選項（配方D；請參見實例11），如下表7中所指明（「SD」意指單劑量且「OS」意指左眼）。

表 7

群組 1	群組 2	群組 3
配方 A	配方 B	配方 C
(SD OS)	(SD OS)	(SD OS)
9 活性；3 媒劑	9 活性；3 媒劑	9 活性；3 媒劑

【0301】 用於三個群組的媒劑係顯示於下表8中。

表 8

組分	濃度	功能	等級
檸檬酸（一水合物）	0.1 (%w/v)	緩衝劑	USP
磷酸氫二鈉（七水合物）	1.0 (%w/v)	緩衝劑	USP
氯化鈉	0.6 (%w/v)	張力調節	USP
鹽酸及/或氫氧化鈉	至 pH 7.0	pH 調節	NF/Ph Eur
純水	至 100 (%w/v)	QS 調節	Ph Eur/USP

【0302】 在給藥前的傍晚，每名參與者進入研究地點（第-1天）。參與者在第一天的早晨接受其單劑治療（第1天），且在經過一整天的評估之後，待一整夜，且在第二天繼續進行進一步的安全性和藥物動力學評估（研究結束後訪視）。在各群組完成之後，一個獨立的數據監控委員會審查安全性、藥物

動力學、及目標參與數據，以判定進行到下一個計劃的劑量群組是否是可接受的。一旦此研究的群組2完成之後，除了就是否起始此研究的最終群組（群組3）提出建議外，數據監控委員會還會就是否開始下一個研究（以下實例13中的群組4）同時提出建議。

【0303】 安全性和耐受性係藉由監測此研究的三個群組中的參與者的不良事件的表現/報告且監測特徵/評估（諸如生命徵象、心電圖測量、臨床實驗室評估、研究干預耐受性和舒適性下降(drop comfort)評估、眼內壓測量、裂隙燈生物顯微鏡檢查、及散瞳眼底鏡檢查）而評估。式I化合物之全身性及局部濃度藥物動力學係藉由測量參與者中式I化合物的血漿濃度及淚液濃度，且亦判定藥物動力學參數，諸如曲線下面積、清除率、半衰期、最大濃度、達最大濃度所需時間而評估。目標參與係藉由測量研究期間參與者的瞳孔大小而測量。具體而言，以瞳孔計在中介（例如目標處3.2至3.5 cd/m²；10至11勒克斯）條件及明視（例如目標處≥80 cd/m²；251勒克斯）條件下，測量近距離(40 cm)目標和遠距離（4公尺）目標的瞳孔直徑。

【0304】 在此研究結束時，在所有三個群組（或至少一個群組）中，以單劑量投予之式I化合物的眼用溶液在參與者中展示可接受的安全性及耐受性概況。此外，在所有三個群組（或至少一個群組）中，以單劑量投予之式I化合物的眼用溶液導致參與者的全身性暴露且具有足夠的暴露界限。此外，在所有三個群組中（或至少一個群組）中，相較於媒劑，以單劑量投予之式I化合物的眼用溶液在參與者中展示瞳孔直徑的縮小。

實例 13

臨床研究 2：在老花眼患者中之臨床研究

【0305】 在此研究中，選擇大約108名經診斷患有老花眼的參與者（男性及女性；40至65歲）來參與。將此研究進一步分成A部分及B部分，如可由下表9所見（「QD」意指每天一次，「OU」意指兩眼，且「TBD」意指基於A部分的結果判定；配方A至C係指實例8至9中的配方，且有使用用來自實例11之配方D之配方的選項）。

表 9

A 部分		
<u>群組 4</u> 配方 A (QD × 14 天 OU) 9 活性；3 媒劑	<u>群組 5</u> 配方 B (QD × 14 天 OU) 9 活性；3 媒劑	<u>群組 6</u> 配方 C (QD × 14 天 OU) 9 活性；3 媒劑
B 部分		
<u>群組 7</u> 式 I 化合物（劑量強度 TBD）對毛果芸香鹼 1.25% (w/v) (QD × 14 天 OU) 60（每治療臂為 30）	<u>群組 8</u> 在配戴隱形眼鏡的參與者中之式 I 化合物 （劑量強度 TBD） (QD × 14 天 OU) 9 活性；3 媒劑	

【0306】 三個群組的媒劑係與以上實例12中者相同。毛果芸香鹼組成物係顯示於下表10中。

表 10

組分	濃度	功能	等級
毛果芸香鹼鹽酸鹽	1.25(%w/v)	活性	Ph Eur/USP
氯化苄烷銨	0.0075 (%w/v)	防腐劑	NF/Ph Eur/JP
硼酸	1.0 (%w/v)	緩衝劑	NF/Ph Eur

檸檬酸鈉二水合物	0.015 (%w/v)	緩衝劑	Ph Eur/USP
氯化鈉	0.08 (%w/v)	張力調節	Ph Eur/USP
鹽酸及/或氫氧化鈉	至 pH 5.0	pH 調節	NF/Ph Eur
純水/注射用水	至 100 (%w/v)	稀釋劑	Ph Eur/USP

【0307】 群組4、5、及6（A部分）為多遞增劑量群組，其中參與者隨機化在兩隻眼睛中每天一次接受劑量範圍自0.01%至0.1%之式I化合物或媒劑，為期14天。A部分中的各群組由9名接受主動介入（式I化合物）的參與者及3名接受媒劑的參與者所組成，以評估式I化合物之安全性、耐受性、藥物動力學、及臨床療效。如同實例8，在各個群組完成之後，獨立的數據監控委員會審查安全性、藥物動力學、及目標參與數據以判定進行到下一個計劃的給藥群組是否是可接受的。B部分中之式I化合物之劑量（群組7及8）係在群組6完成之後，由數據監控委員會選擇。

【0308】 群組7是一個單盲的活性對照群組，其包括大約60名被遮盲的患有老花眼的參與者，以1：1隨機化以接受毛果芸香鹼1.25% (w/v)眼用溶液或在數據監控委員會所建議的劑量強度下之式I化合物的眼用溶液，為期14天。安全性、耐受性、及療效係在式I化合物的局部眼部投予之後與毛果芸香鹼1.25%相比而評估。與毛果芸香鹼相關之常見不良事件（具體為投予至眼睛時）包括，例如，頭痛、眉毛疼痛、適應性改變、眼刺激，眼痛、視覺模糊、視覺受損，眼睛模糊，眼部不適，視覺模糊、光敏性、刺痛、以及搔癢。

【0309】 群組8係在配戴隱形眼鏡之患有老花眼的參與者（9名參與者接受式I化合物，且3名參與者接受媒劑）中，評估在由數據監控委員會推薦的劑

量強度下投予式I化合物相較於媒劑之安全性、耐受性、藥物動力學、及療效（為期14天）。

【0310】 在此研究的所有群組（群組4至8）中，參與者在第1天在診所接受其等第一劑量，且在給藥後待在診所以進行為期10小時之安全性、藥物動力學、及療效評估。接著，從第2天至第7天，參與者每天一次返回以接受給藥及安全性評估。接著，他們從第8天至第13天接受用於在家給藥的單一單元(single unit)的多劑量瓶，並在第14天返回診所進行給藥、以及在給藥後為期10小時的安全性、耐受性、藥物動力學（僅為群組4到6及8）、及療效評估。在第30天，參與者返回進行安全性追蹤及結束訪視(close out visit)。

【0311】 在此研究的A和B部分中，如實例12中評估安全性和耐受性（亦即，藉由如實例12中監控三個群組中的參與者之不良事件的表現/報告，並監控特徵/評估），其中對比敏感度、明視（例如目標處 $\geq 80 \text{ cd/m}^2$ ；251勒克斯）與中介（例如目標處3.2至3.5 cd/m^2 ；10至11勒克斯）高對比矯正後之遠距離視覺敏銳度（各眼睛及雙眼地）、自接檢測(manifest refraction)（中介與明視）之額外特徵/評估亦在A部分中測量。式I化合物之全身性及局部藥物動力學係藉由測量在參與者中式I化合物的血漿濃度及淚液濃度而評估，且亦如實例12中所進行而判定藥物動力學參數。目標參與係藉由測量研究期間參與者的瞳孔大小而測量，如實例12中所進行。

【0312】 此外，在此研究的A部分及B部分中，式I化合物的臨床療效（在A部分中與媒劑相比，且在部分B中與1.25% (w/v)毛果芸香鹼相比）主要係藉由在第14天，在給藥後3小時，測量在中介（例如目標處3.2至3.5 cd/m^2 ；10至11勒克斯）、高對比、雙眼遠距離矯正後之近距離視覺敏銳度下顯示3行改

善的參與者的比例而判定。其次，藉由測量在中介（目標處3.2至3.5 cd/m²；10至11勒克斯）、高對比、雙眼遠距離矯正後之近距離（A部分與B部分）以及中距離（B部分）視覺敏銳度下顯示3行或2行改善的參與者的比例；自基線中介（例如目標處3.2至3.5 cd/m²；10至11勒克斯）、高對比、雙眼遠距離矯正後之近距離視覺敏銳度字母之變化；及自基線中介（例如目標處3.2至3.5 cd/m²；10至11勒克斯）及明視（例如目標處≥80 cd/m²；251勒克斯）之瞳孔直徑之變化，而判定臨床療效。

【0313】 此外，此研究的A部分和B部分的臨床療效亦由對焦深的測量（如使用綜合驗光儀測量）以及由五名患者報告結果問卷/問題而判定：1)基於近距離視力老花眼的任務的問卷(Near Vision Presbyopia Task-based Questionnaire, NVPTQ)、2)基於近距離視力老花眼的任務的電子問卷(electronic Near Vision Presbyopia Task-based Questionnaire, *e*-NVPTQ)、3)老花眼影響和應對問卷(Presbyopia Impact and Coping Questionnaire, PICQ)、4)單項患者對狀態的整體印象(single-item Patient Global Impression of Status, PGIS)問題、及5)單項患者對變化的整體印象(single-item Patient Global Impression of Change, PGIC)問題。

【0314】 在NVPTQ（其包含四個閱讀任務的12個問題）（具體而言，閱讀書籍中的段落、閱讀報紙上的文章摘錄、閱讀營養標籤的一部分、及閱讀餐廳菜單中的章節）中，參與者無任何近距離視力矯正，即在中介（例如目標處3.2至3.5 cd/m²；10至11勒克斯）條件下完成特定閱讀任務。接著，參與者針對每個任務回答3個問題，對其等與視力相關的閱讀能力和對其等與視力相關的閱讀能力的滿意度進行評分。

【0315】 在*e*-NVPTQ（其包含電子閱讀任務的3個問題）（具體而言，閱讀在iPhone上的文字）中，參與者無任何近距離視力矯正，即在明視（例如，目標處 $\geq 80 \text{ cd/m}^2$ ；251勒克斯）條件下，完成特定閱讀任務。接著，參與者針對該任務回答3個問題，對其等與視力相關的閱讀能力和對其等與視力相關的閱讀能力的滿意度進行評分。

【0316】 在PICQ中，參與者回答了20個問題，這些問題是關於在過去七天內他們近距離看的困難度對他們的影響程度（例如，發現日常近距離視力任務困難或經歷了自我意識）；或參與應對行為（例如，更改了電子屏幕上的字體大小）。

【0317】 在單一問題PGIS問題中，參與者回答了有關在過去7天內，在中介條件下，他們對其等近距離視覺敏銳度狀態的整體印象的單項問題。

【0318】 在單項PGIC問題中，參與者回答了關於在中介條件下，他們對其等近距離視覺敏銳度變化的整體印象的單項問題。

【0319】 在此研究結束時，在A部分之所有三個群組（或至少一個群組）中，雙向投予式I化合物的眼用溶液（為期14天）在參與者中展示可接受（或改善）的安全性及耐受性概況。此外，在A部分之所有三個群組（或至少一個群組）中，雙向投予式I化合物的眼用溶液（為期14天）導致參與者的全身性暴露且具有足夠的暴露界限。此外，在A部分之所有三個群組（或至少一個群組）中，相較於媒劑，雙向投予式I化合物的眼用溶液（為期14天）在參與者中展示瞳孔直徑的縮小。此外，在部分A之所有三個群組（或至少一個群組）中，相較於媒劑，雙向投予式I化合物的眼用溶液（為期14天）在參與者中展示遠距離矯正後之近距離視覺敏銳度中的數字改善（例如二或三行）。此外，在

A部分之所有三個群組（或至少一個群組）中，相較於媒劑，雙向投予式I化合物的眼用溶液（為期14天）在參與者中展示改善的焦深。此外，在A部分之所有三個群組（或至少一個群組）中，相較於媒劑，雙向投予式I化合物的眼用溶液（為期14天）在由參與者提供的五份患者報告結果問卷/問題上展示更多正面的答案。

【0320】 同樣地，在此研究結束時，在B部分的兩個群組（或至少一個群組）中，雙向投予式I化合物的眼用溶液（為期14天）在參與者中展示可接受的安全性及耐受性概況。此外，在B部分的群組7中，相較於1.25% (w/v)毛果芸香鹼，式I化合物的眼用溶液在參與者中展示可接受的（或改善的，亦即，與毛果芸香鹼之投予相關的一或多個不良事件的發生率的比較性降低）的安全性和耐受性概況。此外，在部分B之群組7中，相較於1.25% (w/v)毛果芸香鹼，雙向投予式I化合物的眼用溶液（為期14天）在參與者中展示遠距離矯正後之近距離（及/或中距離）視覺敏銳度之類似（或更佳）的改善（例如二或三行）。此外，在B部分之群組7中，相較於1.25% (w/v)毛果芸香鹼，雙向投予式I化合物的眼用溶液（為期14天）在由參與者提供的五份患者報告結果問卷/問題上展示類似數目的正面的答案。此外，在部分B之群組8中，相較於媒劑，雙向投予式I化合物的眼用溶液（為期14天）在參與者中展示遠距離矯正後之近距離（及/或中距離）視覺敏銳度之數字改善（例如二或三行）。此外，在B部分之群組8中，相較於媒劑，雙向投予式I化合物的眼用溶液（為期14天）在參與者中展示改善的焦深。此外，在B部分之群組8中，相較於媒劑，雙向投予式I化合物的眼用溶液（為期14天）在由參與者提供的五份患者報告結果問卷/問題上展示更多正面的答案。

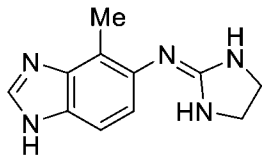
【0321】 在本說明書通篇中，參照諸如美國及國外專利申請案、期刊文章、書籍章節等出版物。除非另有指示，否則所有此類出版物之全文出於所有目的均以引用方式明確地併入，包括與相應的參考文獻一起發表的補充/支持資訊章節。在所併入引用文獻中的任何記載與本文中的任何記載衝突的情況下，將以本文中的記載為考量。

【0322】 前述說明詳述可用於治療各種眼部病況之方法，並代表所設想的最佳模式。其不應解讀為限制本文之整體範疇；確切而言，本揭露之範圍應僅取決於隨附申請專利範圍之合法解釋。

【符號說明】

【發明申請專利範圍】

【請求項1】 一種醫藥組成物，其包含式I化合物：



式I

或其醫藥上可接受之鹽、緩衝液、氯化鈉、及水。

【請求項2】 如請求項1之醫藥組成物，其中該式I化合物係以介於約0.003%與約1% (w/v)之間之量存在於該組成物中。

【請求項3】 如請求項2之醫藥組成物，其中該式I化合物係以約0.01% (w/v)之量存在於該組成物中。

【請求項4】 如請求項2之醫藥組成物，其中該式I化合物係以約0.03% (w/v)之量存在於該組成物中。

【請求項5】 如請求項2之醫藥組成物，其中該式I化合物係以約0.1% (w/v)之量存在於該組成物中。

【請求項6】 如請求項2之醫藥組成物，其中該式I化合物係以約0.3% (w/v)之量存在於該組成物中。

【請求項7】 如請求項1至6中任一項之醫藥組成物，其中該緩衝液係檸檬酸鹽緩衝液及磷酸鹽緩衝液。

【請求項8】 如請求項7之醫藥組成物，其中該檸檬酸鹽緩衝液包含檸檬酸，且該磷酸鹽緩衝液包含磷酸氫二鈉。

【請求項9】 如請求項8之醫藥組成物，其中該檸檬酸係以介於約0.01%與1% (w/v)之間之量存在於該組成物中。

【請求項10】 如請求項8之醫藥組成物，其中該檸檬酸係以約0.1% (w/v)之量存在於該組成物中。

【請求項11】 如請求項8之醫藥組成物，其中該檸檬酸係以約0.09% (w/v)之量存在於該組成物中。

【請求項12】 如請求項8之醫藥組成物，其中該磷酸氫二鈉係以介於約0.01%與2% (w/v)之間之量存在於該組成物中。

【請求項13】 如請求項8之醫藥組成物，其中該磷酸氫二鈉係以約0.5% (w/v)之量存在於該組成物中。

【請求項14】 如請求項8之醫藥組成物，其中該磷酸氫二鈉係以約1% (w/v)之量存在於該組成物中。

【請求項15】 如請求項1至6中任一項之醫藥組成物，其中該氯化鈉係以至少0.6% (w/v)之量存在於該組成物中。

【請求項16】 如請求項1至6中任一項之醫藥組成物，其中該氯化鈉係以約0.6% (w/v)之量存在於該組成物中。

【請求項17】 如請求項1至6中任一項之醫藥組成物，其中該組成物具有介於約4.5與約8之間的pH。

【請求項18】 如請求項1至6中任一項之醫藥組成物，其中該組成物具有介於約6.5與約7.6之間的pH。

【請求項19】 如請求項1至6中任一項之醫藥組成物，其中該組成物具有約7的pH。

【請求項20】 如請求項1之醫藥組成物，其中該式I化合物係以約0.01% (w/v)的量存在於該組成物中，該氯化鈉係以至少0.6%的量存在於該組成物中，該緩衝液係包含檸檬酸之檸檬酸鹽緩衝液及包含磷酸氫二鈉之磷酸鹽緩衝液。

【請求項21】 如請求項20之醫藥組成物，其中該檸檬酸係以約0.1% (w/v)的量存在於該組成物中，且該磷酸氫二鈉係以1% (w/v)的量存在於該組成物中。

【請求項22】 如請求項20之醫藥組成物，其中該檸檬酸係以約0.09% (w/v)的量存在於該組成物中，且該磷酸氫二鈉係以0.5% (w/v)的量存在於該組成物中。

【請求項23】 如請求項1之醫藥組成物，其中該式I化合物係以約0.03% (w/v)的量存在於該組成物中，該氯化鈉係以至少0.6%的量存在於該組成物中，該緩衝液係包含檸檬酸之檸檬酸鹽緩衝液及包含磷酸氫二鈉之磷酸鹽緩衝液。

【請求項24】 如請求項20之醫藥組成物，其中該檸檬酸係以約0.1% (w/v)的量存在於該組成物中，且該磷酸氫二鈉係以1% (w/v)的量存在於該組成物中。

【請求項25】 如請求項20之醫藥組成物，其中該檸檬酸係以約0.09% (w/v)的量存在於該組成物中，且該磷酸氫二鈉係以0.5% (w/v)的量存在於該組成物中。

【請求項26】 如請求項1之醫藥組成物，其中該式I化合物係以約0.1% (w/v)的量存在於該組成物中，該氯化鈉係以至少0.6%的量存在於該組成物中，該緩衝液係包含檸檬酸之檸檬酸鹽緩衝液及包含磷酸氫二鈉之磷酸鹽緩衝液。

【請求項27】 如請求項20之醫藥組成物，其中該檸檬酸係以約0.1% (w/v) 的量存在於該組成物中，且該磷酸氫二鈉係以1% (w/v) 的量存在於該組成物中。

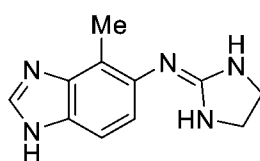
【請求項28】 如請求項20之醫藥組成物，其中該檸檬酸係以約0.09% (w/v) 的量存在於該組成物中，且該磷酸氫二鈉係以0.5% (w/v) 的量存在於該組成物中。

【請求項29】 如請求項1之醫藥組成物，其中該式I化合物係以約0.3% (w/v) 的量存在於該組成物中，該氯化鈉係以至少0.6% 的量存在於該組成物中，該緩衝液係包含檸檬酸之檸檬酸鹽緩衝液及包含磷酸氫二鈉之磷酸鹽緩衝液。

【請求項30】 如請求項16之醫藥組成物，其中該檸檬酸係以約0.1% (w/v) 的量存在於該組成物中，且該磷酸氫二鈉係以1% (w/v) 的量存在於該組成物中。

【請求項31】 如請求項16之醫藥組成物，其中該檸檬酸係以約0.09% (w/v) 的量存在於該組成物中，且該磷酸氫二鈉係以0.5% (w/v) 的量存在於該組成物中。

【請求項32】 一種式I化合物：



式I

或其醫藥上可接受之鹽於製造用於在有需要之個體中治療眼部病況的藥劑中之用途，其中該藥劑係如請求項 1 至 31 中任一項之醫藥組成物，且其中該眼部病況係選自由下列所組成之群組：老花眼、不良夜間視力、視覺眩光、視覺星芒、視覺光暈、及夜間近視。

【請求項33】 如請求項32之用途，其中該眼部病況係老花眼。

【請求項34】 如請求項32之用途，其中該眼部病況係不良夜間視力。

【請求項35】 如請求項32之用途，其中該眼部病況係視覺眩光。

【請求項36】 如請求項32之用途，其中該眼部病況係視覺星芒。

【請求項37】 如請求項32之用途，其中該眼部病況係視覺光暈。

【請求項38】 如請求項32之用途，其中該眼部病況係夜間近視。

【請求項39】 如請求項32至38中任一項之用途，其中該藥劑在向該個體投予時，係向該個體之一或兩隻眼睛投予。

【請求項40】 如請求項39之用途，其中向該眼睛之該投予係局部投予。

【請求項41】 如請求項32至38中任一項之用途，其中該藥劑中該量之該式I化合物或其醫藥上可接受之鹽在向該個體投予時，其與虹膜色素之結合係小於溴莫尼定所展現的與虹膜色素之結合。

【請求項42】 如請求項32至38中任一項之用途，其中該藥劑中該式I化合物或其醫藥上可接受之鹽的量係小於達到相同治療效果所需之溴莫尼定之量的量。

【請求項43】 如請求項32至38中任一項之用途，其中該藥劑在向該個體投予時，造成一定量的瞳孔大小減小，使得該瞳孔收縮至介於2與3 mm之間之大小。

【請求項44】 如請求項32至38中任一項之用途，其中該藥劑在向該個體投予時，造成一定量的瞳孔大小減小，使得該瞳孔收縮至3 mm或更小之大小。

【請求項45】 如請求項32至38中任一項之用途，其中該藥劑在向該個體投予時，造成一定量的瞳孔大小減小，使得該瞳孔收縮至2.5 mm或更小之大小。

【請求項46】 如請求項32至38中任一項之用途，其中該藥劑在向該個體投予時，造成近距離視覺敏銳度之改善。

【請求項47】 如請求項32至38中任一項之用途，其中該藥劑在向該個體投予時，造成中距離視覺敏銳度之改善。

【請求項48】 如請求項32至38中任一項之用途，其中該藥劑在向該個體投予時，造成遠距離視覺敏銳度之改善。

【請求項49】 如請求項32至38中任一項之用途，其中視覺敏銳度之該改善係至少2行改善。

【請求項50】 如請求項46之用途，其中視覺敏銳度之該改善係至少3行改善。

【請求項51】 如請求項43之用途，其中該瞳孔大小減小或視覺敏銳度之改善係維持至少1小時。

【請求項52】 如請求項43之用途，其中該瞳孔大小減小或視覺敏銳度之改善係維持至少2小時。

【請求項53】 如請求項43之用途，其中該瞳孔大小減小或視覺敏銳度之改善係維持至少4小時。

【請求項54】 如請求項43之用途，其中該瞳孔大小減小或視覺敏銳度之改善係維持至少6小時。

【請求項55】 如請求項43之用途，其中該瞳孔大小減小或視覺敏銳度之改善係維持至少9小時。

【請求項56】 如請求項43之用途，其中該瞳孔大小減小或視覺敏銳度之改善係維持至少10小時。

【請求項57】 如請求項43之用途，其中該瞳孔大小減小或視覺敏銳度之改善係維持至少12小時。

【請求項58】 如請求項43之用途，其中當該個體暴露於小於200 cd/m²之亮度水平時，達到該瞳孔大小減小或視覺敏銳度之改善。

【請求項59】 如請求項43之用途，其中當該個體暴露於小於150 cd/m²之亮度水平時，達到該瞳孔大小減小或視覺敏銳度之改善。

【請求項60】 如請求項43之用途，其中當該個體暴露於小於100 cd/m²之亮度水平時，達到該瞳孔大小減小或視覺敏銳度之改善。

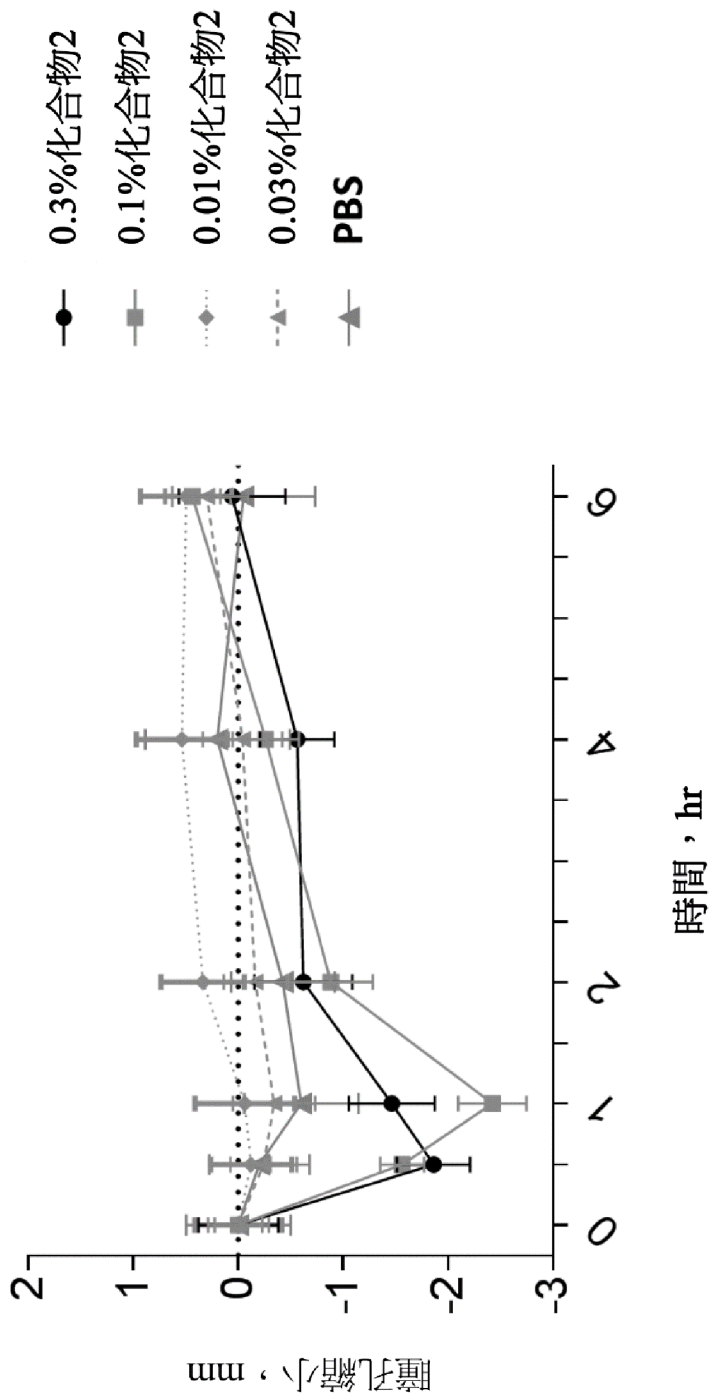
【請求項61】 如請求項43之用途，其中當該個體暴露於小於50 cd/m²之亮度水平時，達到該瞳孔大小減小或視覺敏銳度之改善。

【請求項62】 如請求項43之用途，其中當該個體暴露於小於10 cd/m²之亮度水平時，達到該瞳孔大小減小或視覺敏銳度之改善。

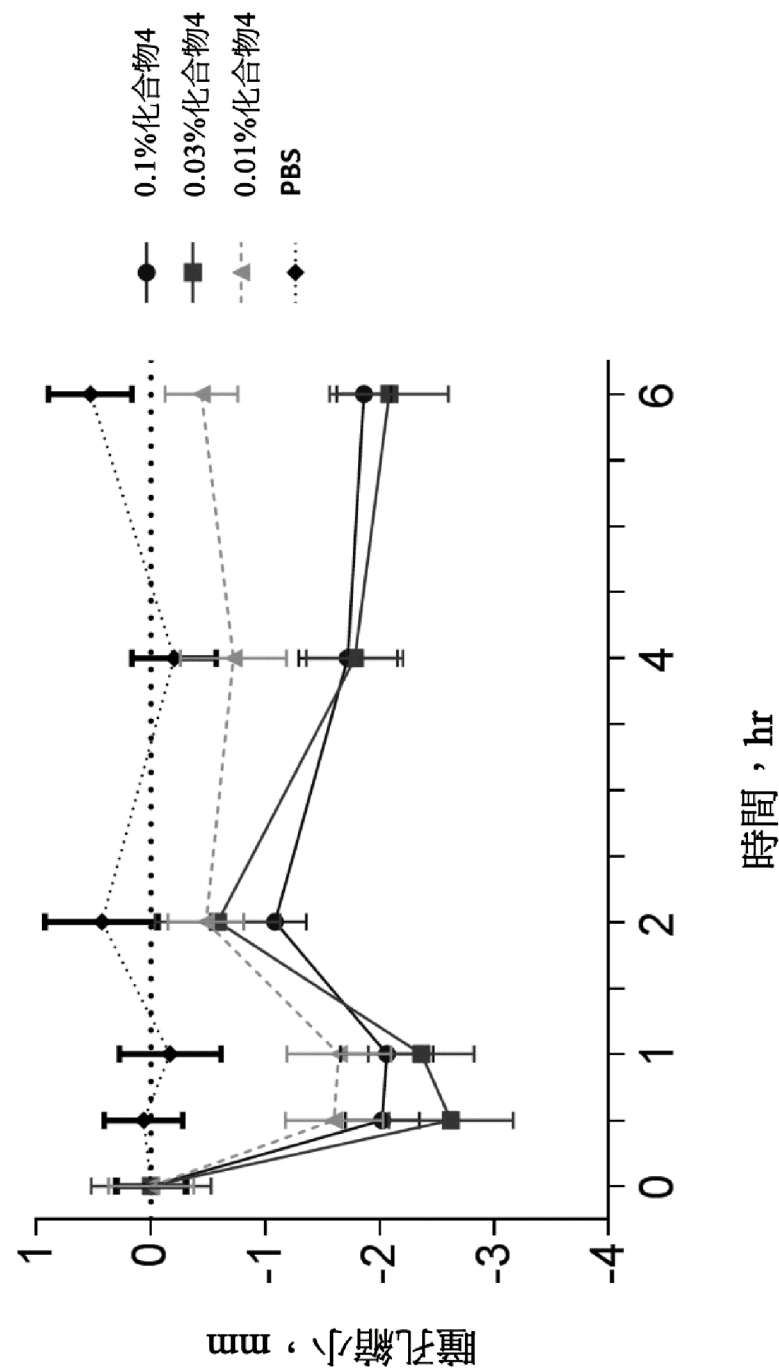
【請求項63】 如請求項43之用途，其中當該個體暴露於小於5 cd/m²之亮度水平時，達到該瞳孔大小減小或視覺敏銳度之改善。

【請求項64】 如請求項43之用途，其中當該個體暴露於小於2 cd/m²之亮度水平時，達到該瞳孔大小減小或視覺敏銳度之改善。

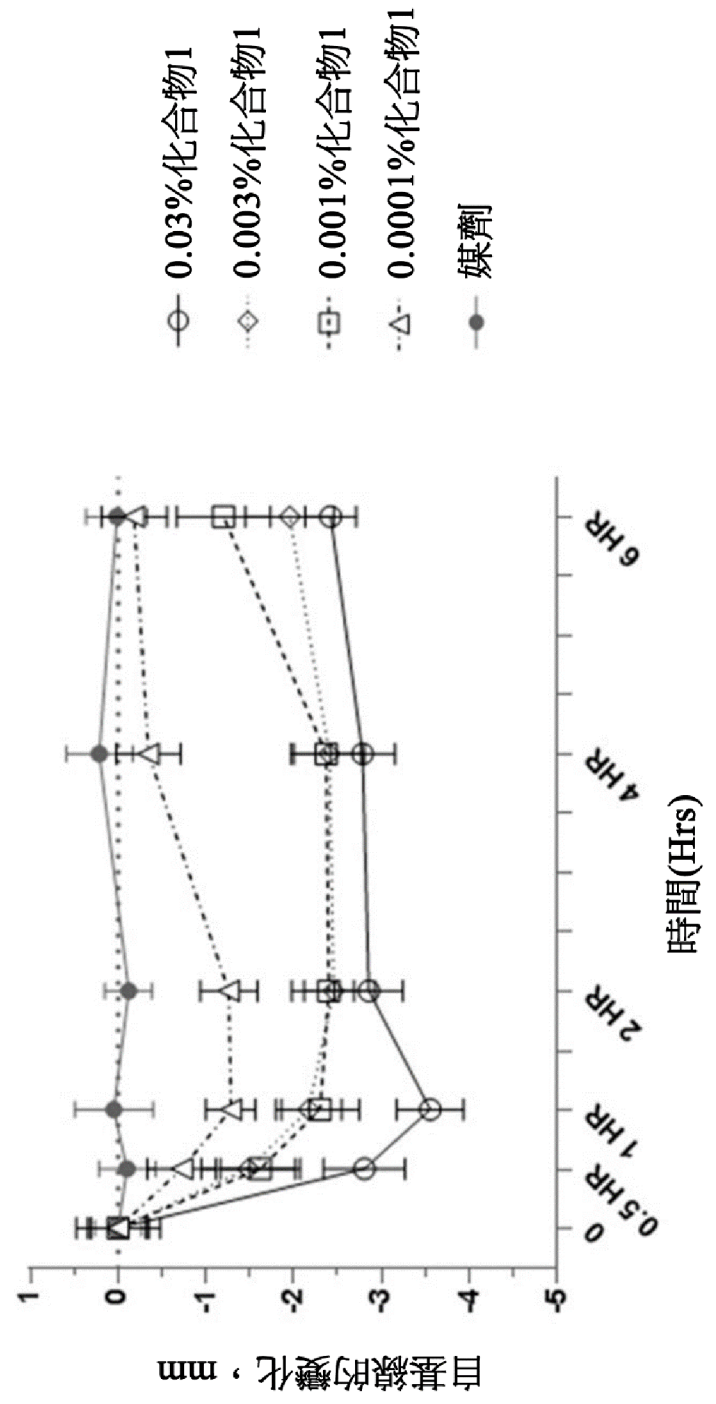
【發明圖式】



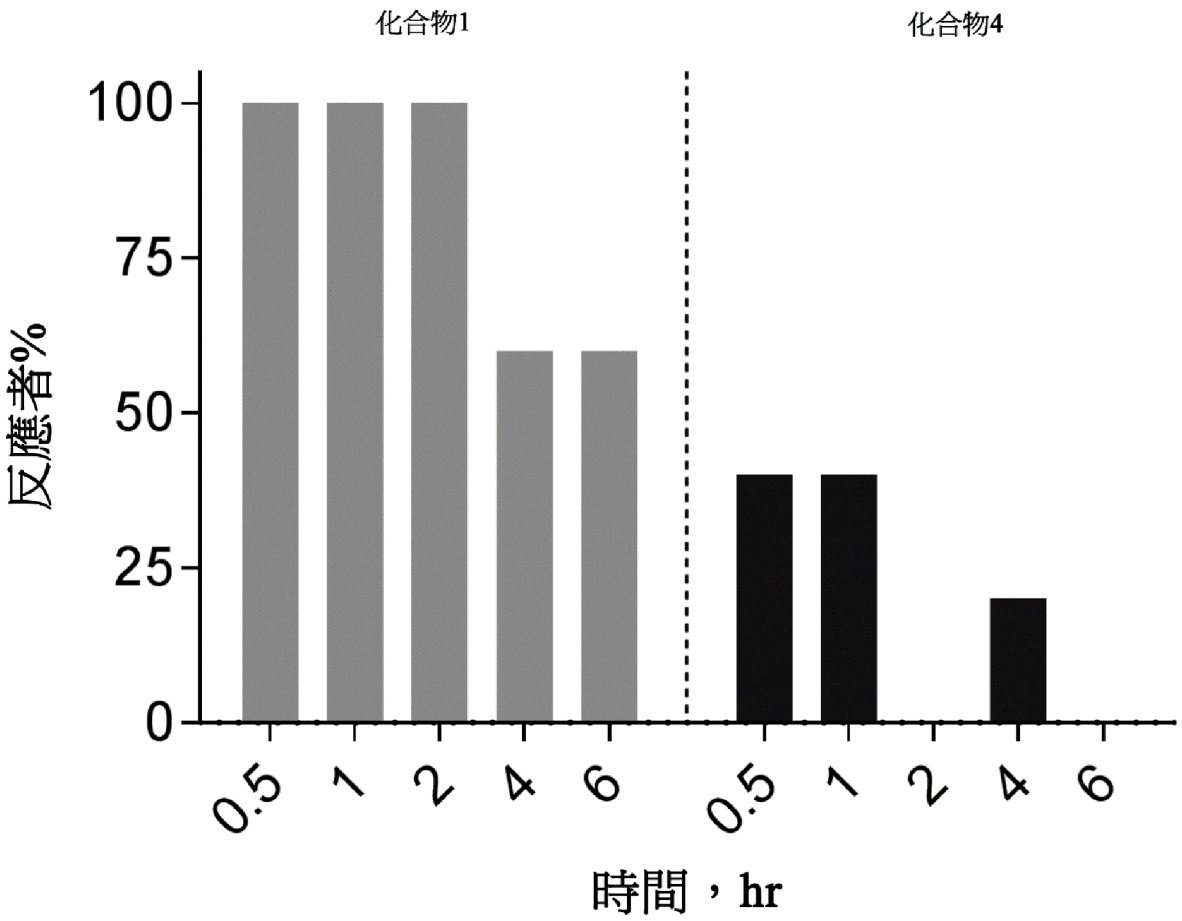
【圖1】



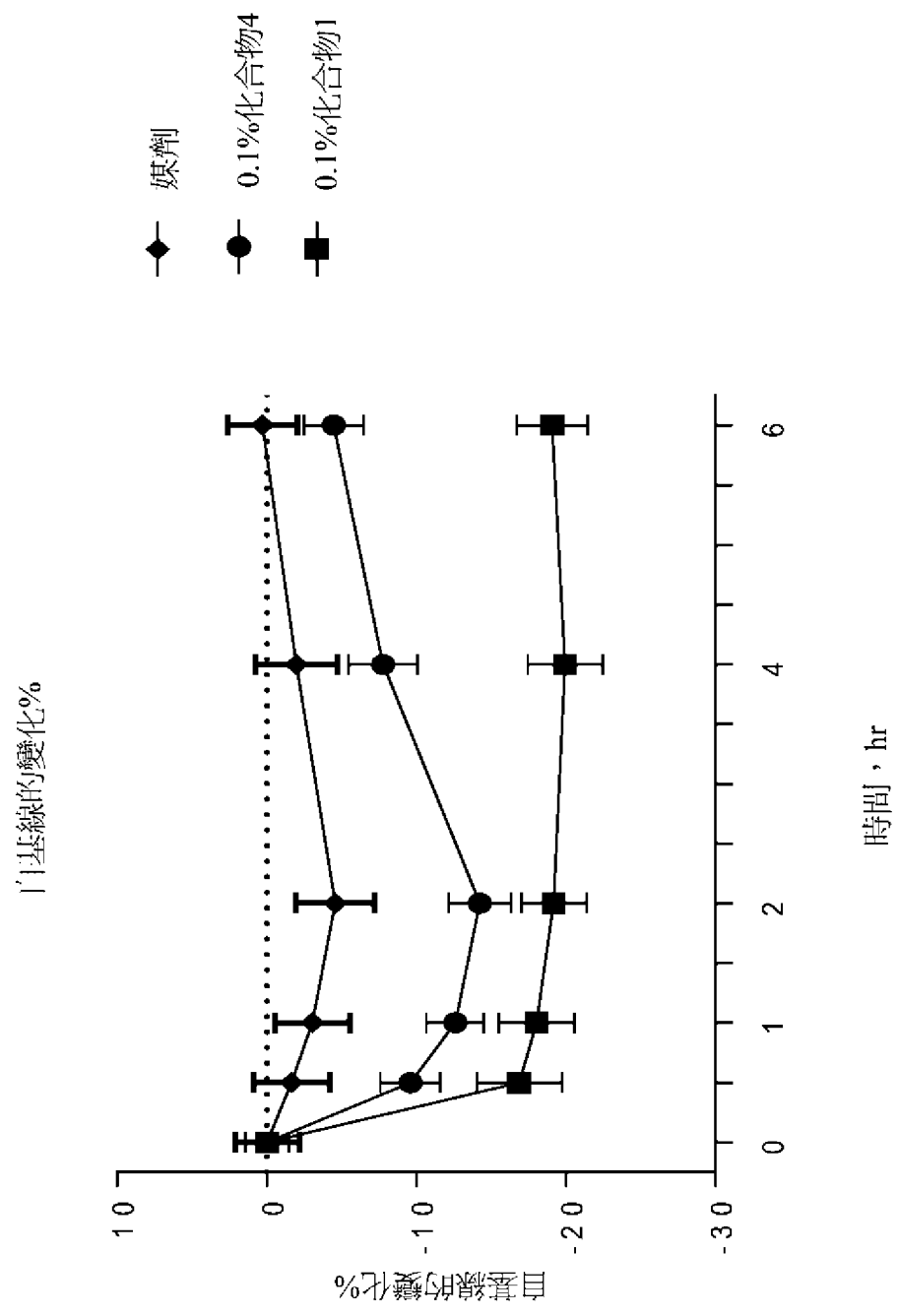
【圖2】



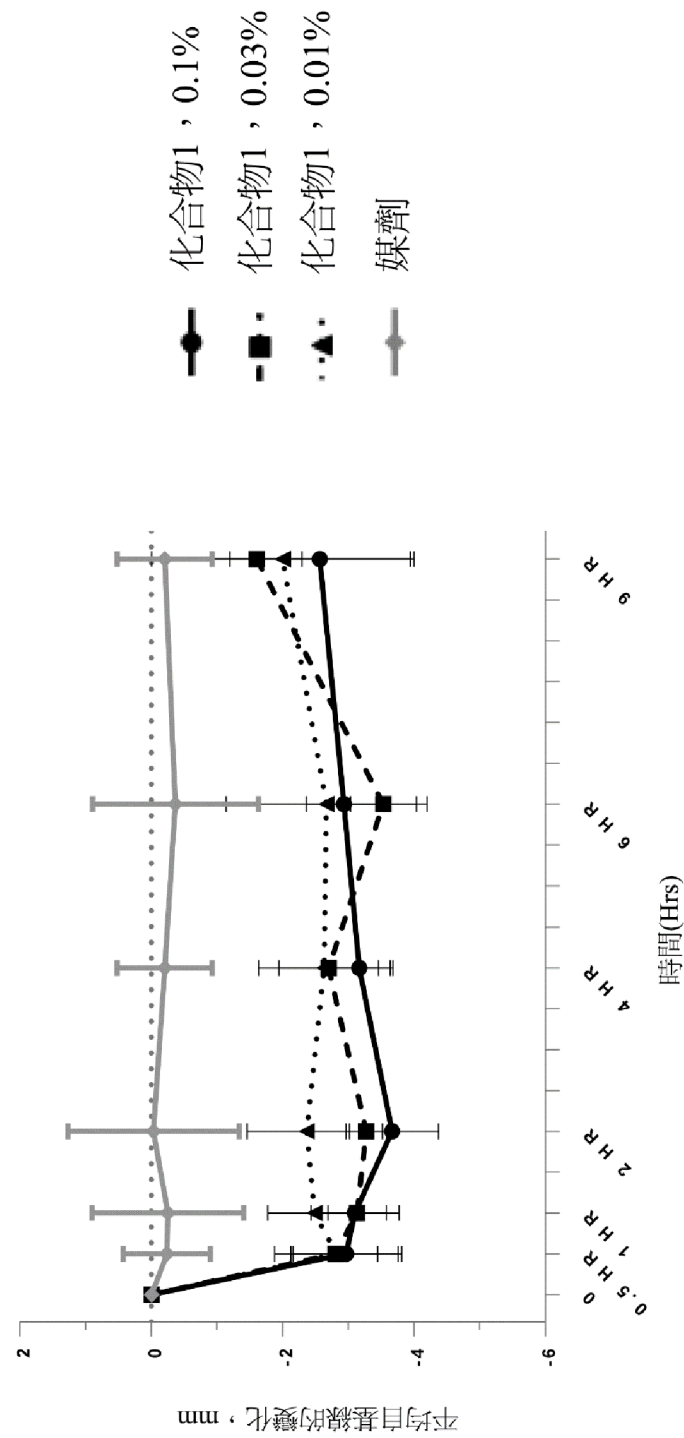
【圖3】



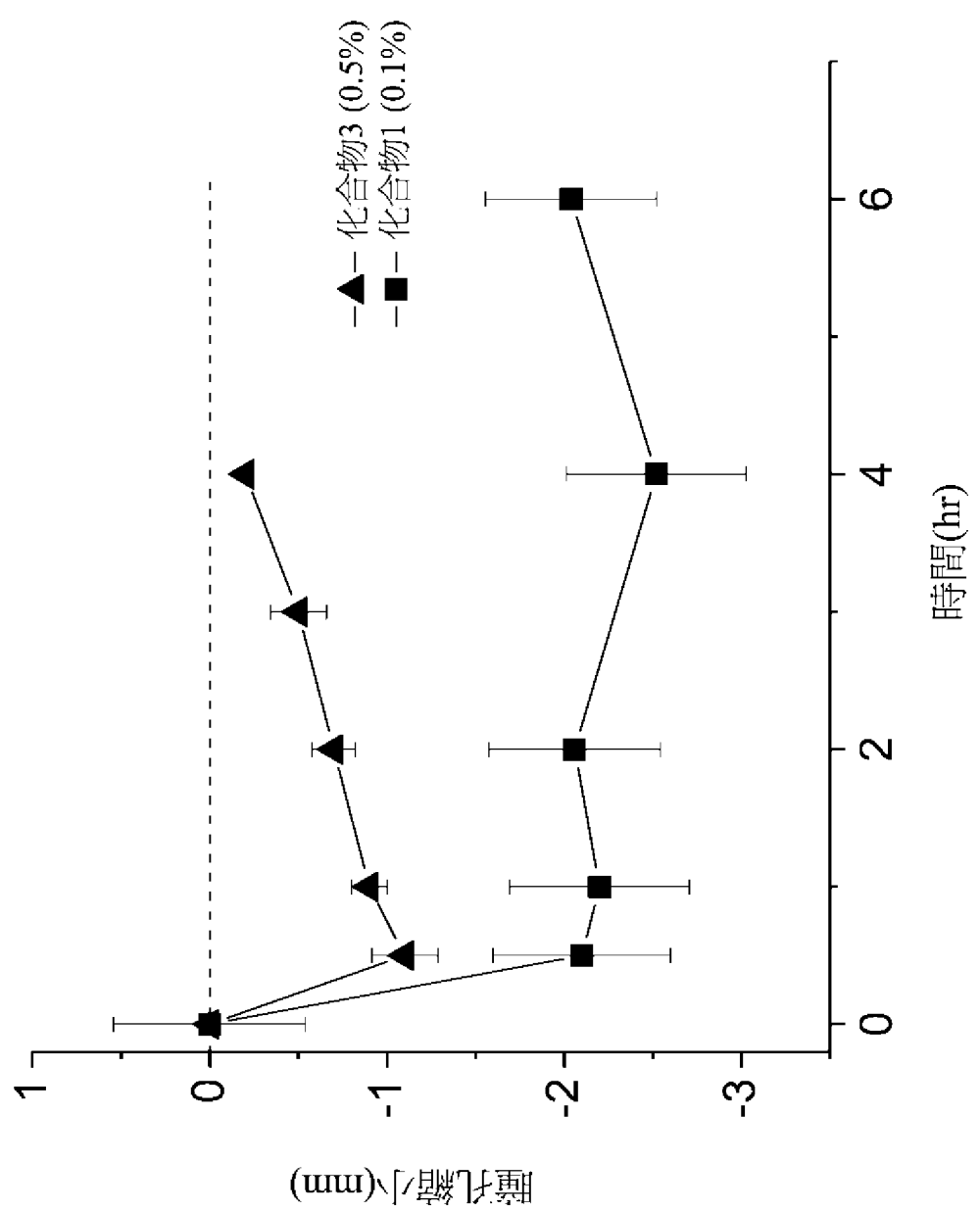
【圖4】



【圖5】



【圖6】



【圖7】