[19]中华人民共和国专利局

[11] 公开号 CN 1108095A

[12] 发明专利申请公开说明书

[21]申请号 94118637.7

[51]Int.Cl[6]

A61K 31/44

[43]公开日 1995年9月13日

[22]申请日 94.10.7

[30]优先权

[32]93.10.7 [33]JP[31]251383/93

[32]94.2.4 [33]JP[31]12537/94

[71]申请人 千寿制药株式会社

地址 日本大阪府

[72]发明人 重光利朗 渡边则子

[74]专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

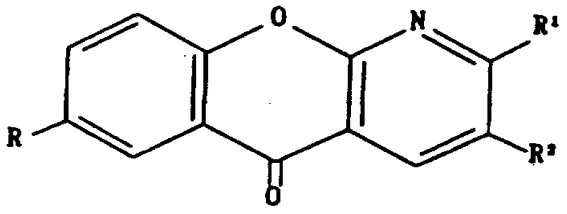
代理人 杨九昌

说明书页数: 附图页数:

[54]发明名称 用于预防和治疗近视的组合物

[57]摘要

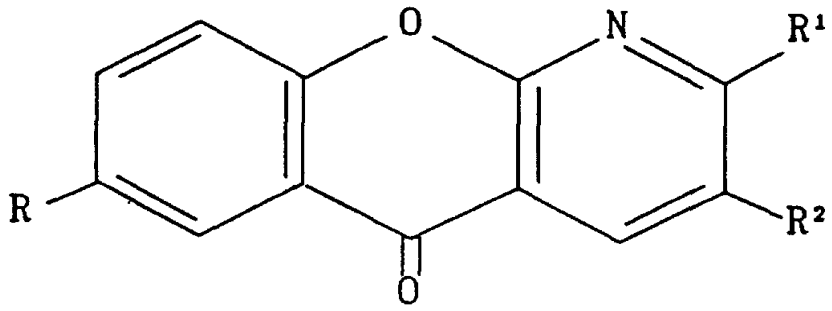
预防和治疗近视的组合物，含有下式的化合物或其盐。



其中R是烷基，R^1是氢或氨基，并且R^2是羧基或四唑。本发明预防和治疗近视的组合物不仅显示了对兔睫状平滑肌的松弛作用，也表现了对用Mydrin-M，一种常用预防和治疗近视的制剂没有效果的患者预防和治疗近视的优良功效。另外，这种组合物没有放瞳应答，能够有益地用来预防和治疗近视。

权 利 要 求 书

1.一种预防和治疗近视的组合物，含有式(I)化合物或其一种盐。



(I)

其中R是烷基，R^1是氢或氨基，R^2是羧基或四唑。

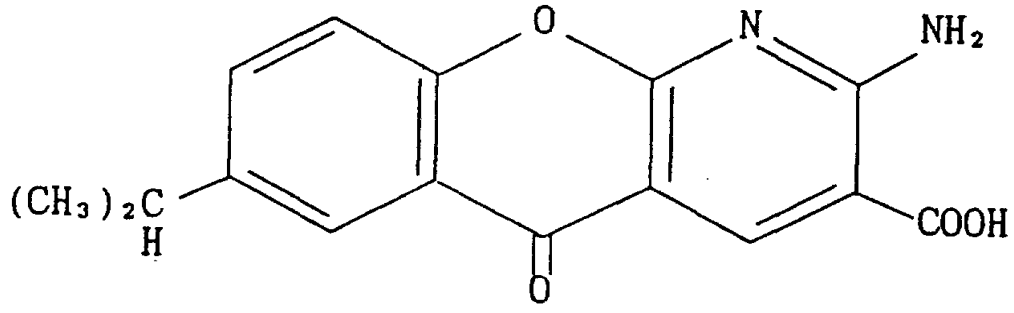
2.权利要求1的组合物，其中R是具有1到6个碳原子的烷基。

3.权利要求1的组合物，其中R是异丙基。

4.权利要求1的组合物，其中R^1是氨基。

5.权利要求1的组合物，其中R^2是羧基。

6.权利要求1的组合物，其中式(I)的化合物具有下式



7.权利要求1的组合物，用于对眼局部给药。

8.权利要求7的组合物，是一种滴眼剂。

9.权利要求8的组合物，是一种含水滴眼剂。

10.权利要求9的组合物，还可含有增溶剂。

11.权利要求10的组合物，其中增溶剂是聚乙烯吡咯烷酮。

用于预防和治疗近视的组合物

本发明涉及一种用于预防和治疗近视的组合物。

近视被定义为进入眼的平行光线在视网膜前聚焦的状态。

近视一般包括以下两类。其一是轴性近视。 这是因晶状体厚度正常时眼的长轴异常所引起的，并且在这种类型中经常发现严重近视。轴性近视通常始发于婴儿期，眼轴逐渐生长，在眼底发展异常。特别是，能观察到视网膜和脉络膜萎缩，色素异常增加和减少，玻璃体混浊，视网膜出血导致视网膜脱离甚至失明。

另一种近视是屈光性近视，由于阅读，眼的近距离工作如 VDT（可视显视终端）工作等使角膜和晶状体的工作强度过重而导致角膜曲率异常或晶状体厚度增加所引起的。其中包括假性近视，它是由睫状平滑肌持续和生长收缩的不固定状态所引起的。 假性近视是屈光性近视中在滴注睫状肌麻痹之前晶状体增厚的状态。 然而滴注睫状肌麻痹之后，晶状体厚度变薄，且屈光误差向远视一方迁移1D（曲光度）或更多。

然而很难明确区分这两种近视（轴性近视和屈光性近视），据说，经常可看见这两种近视共存。当前，尽管近视原因仍有待于澄清 ，但一般认为眼的近距离工作是近视的原因之一。特别是，当进行眼的近距离工作时，睫状平滑肌的收缩使晶状体增厚。这种状态持续很长时间造成无法恢复其原来状态，从而导致睫状平滑肌的基质的

变化引起屈光性近视，进一步引起眼后膜脆弱使眼轴生长导致轴性近视。

另外，睫状平滑肌收缩状态的缓解据说可治疗近视。为此，局部使用药物如托品酰胺（滴注）被用来缓解睫状平滑肌的张力。然而该药功效随患者的不同而变化并且不能完全令人满意。除用药外，也尝试了物理疗法如低频治疗，超声治疗和向远处瞭望训练，却没有一种能得到令人满意的效果。

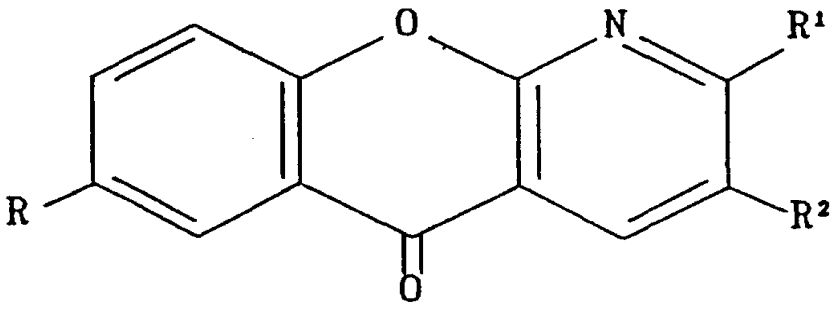
如上所述，没有令人满意的预防和治疗近视的方法或组合物。因此，患者和医生双方都强烈希望开发一种预防和治疗近视的优良组合物的方法。

根据本发明，已发现下面式（I）化合物出人意料地使睫状平滑肌松弛，控制晶状体厚度，其机理不同于一般使用的以含托品酰胺为活性成份的药物。该化合物的作用通过使近视状态的屈光误差恢复到正常范围显示了优秀的预防和治疗近视的功效，从而完成了本发明。

该化合物是本发明预防和治疗近视组合物的活性成分，它同时具有，如日本专利未审公开号61-10587中所描述的，对SRS-A产物的抑制作用，抗SRS-A的拮抗作用，以及抑制源于IgE-传递的变应性的组胺释放，并且已知具有强抗应变活性和抗感染活性。该化合物除具有上述功能外，本发明者第一次发现它对睫状平滑肌的收缩具有优越的松弛作用。

因此，本发明涉及：

（1）一种预防和治疗近视的组合物，它含有一种化合物结构式为



(I)

其中R是烷基，R^1是氢或氨基，以及R^2是羧基或四唑，或它们的一种盐；

(2)如上(1)中所描述的预防和治疗近视的组合物，其中烷基是异丙基；

(3)如上(1)所描述的预防和治疗近视的组合物，用于眼睛局部施药；

(4)如上(3)中所描述的预防和治疗近视的组合物，是一种眼部滴加剂；

(5)如上(4)中所描述的预防和治疗近视的组合物，是一种含水的眼部滴加剂；以及

(6)如上(5) 中所描述的预防和治疗近视的组合物进一步含有一种增溶剂。

图1是显示了用下文将提到的AA-673或托品酰胺治疗后氯化氨甲酰胆碱的浓度-应答曲线图，其中由氯化氨甲酰胆碱单独引起的最大收缩为100%。在该图中，横坐标轴表示氯化氨甲酰胆碱浓度(M)的一般对数值(logM)，而纵坐标轴表示收缩应答。在该图中，O

表示单独的氯化氨甲酰胆碱的浓度-应答曲线(n=8),而▲是用3 × 10^{-5}M AA-673治疗5分钟后的浓度-应答曲线(n=7),△是用10^{-4}M AA-673治疗5分钟后(n=7)以及□是用10^{-6}M托品酰胺治疗5分钟后(n=6)的浓度-应答曲线。

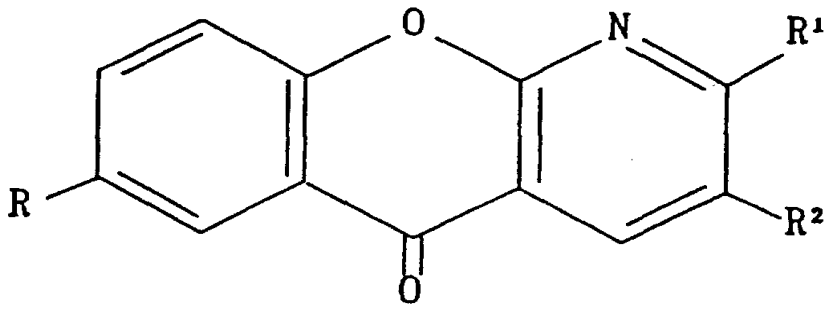
图2表示使用AA-673或托品酰胺由氯化氨甲酰胆碱(3×10^{-5}M)引起紧张收缩的松弛作用,其中以最大紧张收缩和放松状态之差为100%。在该图中,横坐标轴表示药物浓度(M)的一般对数值(logM),而纵坐标轴表示松弛作用的百分比。在该图中,△是AA-673 (n=7)和□是托品酰胺((n=7)。

图3表示滴入氯化氨甲酰胆碱后屈光误差变化的图。在该图中,横坐标轴表示第一次滴入氯化氨甲酰胆碱后的时间(min)。纵坐标轴表示基于初始屈光误差(在滴注氯化氨甲酰胆碱之前的即刻值)的变化(D)。在该图中,△表示滴注了生理盐水后眼的屈光误差,▲表示滴注了AA-673后眼的屈光误差,且↓表示滴注氯化氨甲酰胆碱。每个值表示的是两个动物的屈光误差和标准误差的平均变化值。

图4是表示用下面将提到的T-19465 治疗后氯化氨甲酰胆碱的浓度-应答曲线图。在该图中,横坐标轴表示氯化氨甲酰胆碱浓度(M)的一般对数值(logM),而纵坐标表示收缩应答。在该图中,O 表示单独的氯化氨甲酰胆碱的浓度-应答曲线,而□表示用10^{-4}M T-19465治疗5分钟后的浓度-应答曲线。

图5是表示使用T-19465后,由氯化氨甲酰胆碱(3×10^{-5}) 引起的紧张收缩的松弛作用图。在该图中,横坐标轴表示T-19465浓度(M)的一般对数值(logM),而纵坐标轴表示收缩应答。

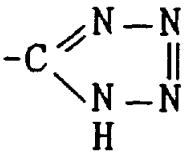
式(I)中的R代表的烷基



(I)

优选具有1到6个碳原子的直链或支链烷基。其例子有甲基，乙基，正丙基，异丙基，正丁基，异丁基，仲丁基叔丁基，正戊基，异戊基，新戊基和正己基。R更优选具有1到3个碳原子的直链或支链烷基，最优选的R是异丙基。

R^1是氢或氨基。

R^2是羧基：-COOH或四唑：

优选羧基。

其中R^2是羧基的式(I)化合物的物理化学性质和制备详细描述于，如日本专利未审公开号10587/1986。

另外其中R^2是四唑的式(I)化合物的物理化学性质和制备被详细描述于，例如，日本专利未审公开号48798/1979。

式(I)的化合物也可以作为一种药学上可接受的盐被使用。作为这样的盐，有例如与无机碱，有机碱，无机酸或有机酸或碱性或酸性氨基酸生成的盐。

无机碱的例子包括碱金属如钠和钾，碱土金属如钙和镁，铝和铵。

有机碱的例子包括三甲胺，二乙胺，三乙胺，吡啶，甲基吡啶，乙醇胺，二乙醇胺，三乙醇胺，二环己基胺和N,N′-二苄基亚乙基二胺。

无机酸的例子包括盐酸、氢溴酸、硝酸、硫酸和磷酸。

有机酸的例子包括甲酸、乙酸、三氟乙酸、富马酸、草酸、酒石酸、马来酸、柠檬酸、琥珀酸、苹果酸、甲基磺酸、苯磺酸和对甲苯磺酸。

碱性氨基酸的例子包括精氨酸，赖氨酸和鸟氨酸。

酸性氨基酸的例子包括天冬氨酸和谷氨酸。

这些盐可以通过实质上已知的方法如描述在例如日本专利未审公开号10587/1986的方法或类似方法制备。

从后面将提到的由实验例所证明，化合物(I)和它的盐对睫状平滑肌的收缩具有优越的松弛作用，因此可用作预防和治疗近视的组合物。

本发明预防和治疗近视的组合物可通过口服或肠胃外途径安全地施于哺乳动物如人，兔，狗，猫，牛，马，猴等。

可通过例如将化合物(I)或其盐与药学上可接受的载体混合来制备本发明预防和治疗近视的组合物。

药学上可接受的载体的例子包括通常被用作制备材料的多种有机或无机载体。制备固体制剂，可以适当地使用赋形剂，润滑剂，粘合剂，崩解剂等。对于液体制剂可适当使用溶剂，增溶剂、悬浮剂、增稠剂、等渗剂，缓冲剂，止痛剂等。如果需要，可以按常规方

法使用制剂中的添加剂如防腐剂，螯合剂、抗氧化剂、着色剂、甜味剂、香料、芳香剂等。

赋形剂合适的例子包括乳糖、蔗糖、甘露糖醇、淀粉，晶体纤维素和轻质硅酸酐。

润滑剂合适的例子包括硬脂酸镁，硬脂酸钙，滑石和胶态氧化硅。

粘合剂合适的例子包括蔗糖，甘露糖醇，multitol，淀粉，明胶，阿拉伯树胶，黄蓍胶，晶体纤维素，糊精，羟丙基纤维素，羟丙基甲基纤维素，聚乙烯吡咯烷酮，精氨酸钠，聚乙酰氨基葡糖和聚氨基葡糖。

崩解剂合适的例子包括淀粉，羧甲基纤维素，羧甲基纤维素钙，Carmellose钠盐，羧甲基淀粉的钠盐，聚乙酰氨基葡糖和聚氨基葡糖。

溶剂合适的例子包括注射用水，醇(例如乙醇)，丙二醇，聚乙二醇，甘油，橄榄油，芝麻油，花生油，棉籽油，蓖麻油和玉米油。

增溶剂合适的例子包括聚乙烯吡喀烷酮，环糊精，咖啡因，聚乙二醇，丙二醇，甘露糖醇，苯甲酸苄酯，乙醇，三氨基甲烷，胆甾醇，三乙醇胺，碳酸钠和柠檬酸钠。

悬浮剂合适的例子包括硬脂酸三乙醇胺，月桂基磺酸钠，氨基丙酸月桂酯，卵磷脂，氯苄烷铵，氯苄乙铵，单硬脂酸甘油酯，表面活性剂如吐温-80和亲水性聚合物如聚乙烯醇，聚乙烯吡咯烷酮，羧甲基纤维素钠盐，甲基纤维素，羟甲基纤维素，羟乙基纤维素，羟丙基纤维素，羟丙基甲基纤维素，阿拉伯树胶，明胶和白蛋白。

增稠剂合适的例子包括蛋黄卵磷脂，明胶，阿拉伯树胶，黄蓍胶，甲基纤维素，羧甲基纤维素钠，羟乙基纤维素，羟丙基纤维素，聚乙烯醇，聚丙烯酸钠，精氨酸钠和果胶。

等渗剂合适的例子包括山梨糖醇，甘油，聚乙二醇，丙二醇，葡萄糖和氯化钠。

缓冲剂合适的例子包括磷酸盐缓冲液，硼酸盐缓冲液，柠檬酸盐缓冲液，酒石酸盐缓冲液和乙酸盐缓冲液。

止痛剂合适的例子包括苯甲醇。

防腐剂合适的例子包括对羟基苯甲酸酯，四硼酸钠，氯代丁醇，苯甲醇，苯乙醇，甲醋吡喃酮，山梨酸和其盐，p-chlormethaxynol，氯甲酚和邻乙汞硫基苯酸钠。

螯合剂的合适例子包括乙二胺四乙酸钠，柠檬酸钠和缩聚磷酸钠。

抗氧化剂合适的例子包括亚硫酸盐，抗坏血酸，维生素E和半胱氨酸。

着色剂合适的例子包括焦油着色剂，甘草提取物，维生素G和氧化锌。

甜味剂合适的例子包括葡萄糖，蔗糖，果糖，蜜，糖精和甘草。

香料合适的例子包括香草醛，薄荷醇和玫瑰油。

芳香剂合适的例子包括茴香油，龙脑和薄荷醇。

除上面提到的以外，药学上可接受的载体还包括琼脂，酪蛋白和胶原。

并且可以适当地加入其它预防和治疗近视的药物如新斯的明硫酸甲酯，托品酰胺或含有这些作为活性成份的药物，以及具有其它功效的成份。

根据化合物(I)和其盐的稳定性，作为水溶液的本发明预防和治疗近视的组合物的pH优选从4到9。

口服制剂包括固体剂型如粉末，颗粒，片剂和胶囊，和液体剂型如乳化剂，糖浆和悬浮剂。

片剂的制备是适当地向化合物(I)或其盐中加入前面所提到的赋形剂，崩解剂，粘合剂，润滑剂等，将混合物压制成片。压制成形后，如果需要，可以进一步加入前面所提到的甜味剂，香料，芳香剂等，或可以通过已知的方法进行包衣使药物有肠包衣或持续释放。可用的包衣剂有，例如，羟丙基纤维素，羟丙基甲基纤维素，醋酞纤维素，邻苯二甲酸羟丙基甲基纤维素，醋酸琥珀酸羟丙基甲基纤维素和乙基纤维素。

例如将化合物(I)或其盐悬浮于前面所提到的溶剂中来制成悬浮液。在制备中如果需要，可以使用所提到的悬浮剂。

肠胃外制剂包括如注射液和对眼局部给药的制剂。

注射液包括皮下注射液，静脉内注射液和肌肉内注射液。注射液可以含水或不含水，且可以是溶液或悬浮液。

对眼局部给药的制剂包括如滴眼剂，眼膏剂和凝胶体，优选滴眼剂。滴眼剂可以含水或不含水，且可以是溶液或悬浮液。

本发明预防和治疗近视的组合物优选用对眼局部给药的制剂，特别是滴眼剂，更优选含水的滴眼剂。

当需要含水注射液时，可以通过例如将化合物(I)或其盐与前面所提到的防腐剂等渗剂等一起溶解于注射用水中，当需要含油的注射液时，可以将化合物(I)或其盐溶解或悬浮于丙二醇，橄榄油，芝麻油或棉籽油中来制成。

可以通过例如将防腐剂溶解于加热的纯水中，加入增溶剂，加入化合物(I)或其盐，充分溶解所加的成分来制成含水滴眼剂。同

时，也可以向其中加入缓冲液，等渗剂，螯合剂，增稠剂等。

优选的增溶剂是聚乙烯吡咯烷酮、环糊精或咖啡因，特别优选聚乙烯吡咯烷酮。当使用聚乙烯吡咯烷酮时，可以大大提高化合物(I)和其盐的溶解度，并且能显著地增强化合物(I)和其盐的稳定性。

例如，优选使用聚乙烯吡咯烷酮的平均分子量是从大约25000至大约120000，优选大约40000。加入的聚乙烯吡咯烷酮的量一般从0.2至20(W/V)%，优选从0.5至15(W/V)%，并且特别优选从1至10(W/V)%。

缓冲液优选硼酸盐缓冲液。当使用硼酸缓冲液时，与使用其它缓冲剂如磷酸盐缓冲剂相比，可得到具有较少刺激性作用的液体制剂。在这种情况下，硼酸加入的比例是从0.2至4(W/V)%，优选0.5至2(W/V)%。

含水滴眼剂悬浮液可以通过加入除用于上面提到的含水滴眼剂的添加剂之外的适当的上面所提到的悬浮剂来制备。

上面所提到的含水滴眼剂和含水滴眼剂悬浮液的pH值优选4到9，特别优选5到8。

不含水滴眼剂可以通过例如将化合物(I)或其盐溶解或悬浮于水溶性溶剂如醇(例如乙醇)，丙二醇，macrogol，甘油丙二醇，乙醇或甘油中，或于油性溶剂如橄榄油，芝麻油，花生油，棉籽油，蓖麻油或玉米油中来制备。

例如，通过适当使用凡士林，塑性基质或液体石蜡为基质材料能制备眼膏剂。

可以通过例如用羧基乙烯聚合物，亚乙基马来酸酐聚合物，聚氧乙烯-聚氧丙烯嵌段共聚物或明胶(gum gelanic)作为适当的

加热无菌净化水(800ml)，并在其中溶解对羟基苯甲酸甲酯和对羟基苯甲酸丙酯，然后再向其中溶解硼酸，四硼酸钠，聚乙烯吡咯烷酮(平均分子量40000)，咖啡因，聚乙二醇和AA-673。冷却后，加入无菌净化水至总量1000ml，然后通过一个0.22μm 过滤膜过滤灭菌，并装入预定的容器中得到含水的滴眼剂。

实施例2　　含水滴眼剂

制剂配方

AA-673	2.5g
硼酸	16g
四硼酸钠	7g
聚乙烯吡咯烷酮(平均分子量4000)	20g
对羟基苯甲酸甲酯	0.26g
对羟基苯甲酸丙酯	0.14g
用无菌净化水加至总量	1000ml
	(pH7.5)

制备

加热无菌净化水(800ml)并在加热下将对羟基苯甲酸甲酯和对羟基苯甲酸丙酯溶于其中。将所得溶液冷却至室温。将硼酸，四硼酸钠和聚乙烯吡咯烷酮，然后是AA-673溶于其中。加入无菌净化水至总量1000ml，然后通过0.22μm 过滤膜过滤灭菌并装入预定的容器中得到含水的滴眼剂。

实施例3　　含水滴眼剂悬浮液

制剂配方：

AA-673	10g

磷酸二氢钠	50g
氯化钠	9g
吐温80	20g
氯代丁醇	3g
氢氧化钠	适量
加入无菌净化水至总量	1000ml
	(pH5.0)

制备

加热无菌净化水(800ml)，在其中溶解氯代丁醇，然后溶解磷酸二氢钠，氯化钠和吐温80。将溶液冷却至室温。用氢氧化钠将所得溶液调至pH5.0，并加入无菌净化水至总量1000ml，然后通过0.22μm过滤膜过滤灭菌。使预先灭菌的AA-673均匀分布得到含水滴眼剂悬浮液。

实施例4　　含油滴眼剂

制剂配方：

AA-673	20g
加入棉籽油至总量	1000ml

制备

向预先灭菌的棉籽油中加入AA-673得到含油滴眼剂。

实施例5　　眼膏剂

制剂配方：

AA-673	10g
液体石蜡	100g
加入白凡士林至总量	1000g

制备

预先把液体石蜡和白凡士林加热灭菌。将AA-673 和液体石蜡充分研磨，并与白凡士林搅拌得到眼膏剂。

实施例6　　凝胶体

制剂配方

AA-673	5g
羧基乙烯聚合物	10g
苯乙醇	5g
氢氧化钠	适量
加入无菌净化水至总量	1000g
	(pH7.0)

制备

将苯乙醇溶解于无菌净化水(800ml)中，并把溶液用0.22μm过滤膜过滤灭菌。将预先灭菌的AA-673悬浮于溶液中。 剧烈搅拌下向其中加入无菌羧基乙烯聚合物使其溶解。 用氢氧化钠将所得溶液调至pH7.0，加入无菌净化水至总量1000g，制得凝胶体。

实施例7　　片剂

制剂配方：

AA-673	10mg
乳糖	35g
谷物淀粉	150mg
晶体纤维素	30mg
硬脂酸镁	5mg
	每片230mg

制备

预先混合AA-673，乳糖，谷物淀粉，晶体纤维素(2/3用量) 和硬脂酸镁(1/2用量)并制成颗粒。向所得颗粒中加入剩余量的晶体纤维素和硬脂酸镁。将混合物压制成片剂。

实施例8　　胶囊

制剂配方

AA-673	10mg
乳糖	90mg
晶体纤维素	70mg
硬脂酸镁	10mg
	每粒胶囊180mg

制备

预先混合AA-673，乳糖，晶体纤维素和硬脂酸镁(1/2用量)并制成颗粒。向所得到的颗粒中加入剩余的硬脂酸镁，将混合物密封于明胶胶囊中得到胶囊剂。

实施例9　　注射剂

制剂配方

AA-673	10mg
环己六醇	100mg
苯甲醇	20mg
	每安瓿130mg

制备

将AA-673，环己六醇和苯甲醇溶解于可注射的蒸馏水中，使总量为2ml，并将此溶液密封于一个安瓿中。整个步骤在无菌下操作。

实验例1

AA-673 对由氯化氨甲酰胆碱引起的有色兔的睫状平滑肌收缩的对抗作用。

试验材料

将重约2kg的雄性有色兔(Dutch)作为试验动物。 把对睫状平滑肌具有收缩作用氯化氨甲酰胆碱(3×10^{-7}M～3×10^{-3} M) ，AA-673(10^{-6}M～10^{-3}M)和具有蝇蕈碱受体对抗作用的托品酰胺(10^{-7}M ～ 3×10^{-5} M) [Mydrin- M(商标 ，由 SANTEN PHARMACEUTICALCO.LTD.,Osaka, 日本制备的扩瞳药和睫状肌麻痹剂)的活性成分用作试验药物。括号里的数据是指最终药物浓度 ，以后相同。

试验方法

睫状平滑肌的标本:摘出有色兔的眼球,将其后面部分切除,并将前面部分分为两个部分。从其中一部分上去除玻璃体和晶状体,将虹膜切开。然后从巩膜上轻轻切下睫状平滑肌得到1mm宽，10mm长的肌肉标本。

测定: 将肌肉标本悬浮于10ml 装有充95%O_2- 5%CO_2的Krebs-Ringer溶液的组织浴液中,并保持37℃。在大约30mg 的张力松弛下等比例记录了对药物的应答。

图1和图2分别显示了用AA-673(3×10^{-5}M or 10^{-4}M)或托品酰胺(10^{-6}M)和用AA-673(10^{-6}M-10^{-3}M)或托品酰胺(10^{-7}M-3×10^{-5}M)治疗5分钟由氯化氨甲酰胆碱引起的阶段收缩的抑制作用和由氯化氨甲酰胆碱(3×10^{-5}M) 引起的阶段收缩之后的紧张收缩的松弛作用。

结论

(1)兔的睫状平滑肌显示了对10^{-6}M-10^{-4}M 氯化氨甲酰胆碱浓度依赖性收缩(参见图1)。

(2)托品酰胺(10^{-6}M)引起了氯化氨甲酰胆碱的浓度-应答曲线向高浓度方向平行移动。即,托品酰胺是一种有竞争性的拮抗药,(参见图1)。

在3×10^{-5}M浓度下,AA-673抑制了大约25%由氯化氨 甲酰胆碱引起的最大的收缩(100%),而在10^{-4}M浓度下,抑制了大约70%。 以对由氯化氨甲酰胆碱引起的最大收缩的抑制作用来说,AA-673可被认为是一种非竞争性拮抗药物(参见图1)。

(3)在不小于3×10^{-7}M浓度下, 托品酰胺以浓度依赖性方式松弛了由氯化氨甲酰胆碱(3×10^{-5}M)引起的紧张收缩,而它不能使松弛收缩的程度低于张力松弛状态(张力松弛的最大紧张收缩的松弛作用作为(100%))(参见图2)。

在不小于3×10^{-6}M浓度下,AA-673以浓度依赖性方式松弛了由氯化氨甲酰胆碱(3×10^{-5}M)引起的紧张收缩。而且AA-673 松弛收缩的程度低于(116%)张力伸张状态(参见图2)。

由这些结果可以看出AA-673对兔的睫状平滑肌有松弛作用。作为Mydrin-M 的活性成份的托品酰胺显示了阶段收缩的抑制作用和后面的由氯化氨甲酰胆碱引起的紧张收缩作用的松弛作用, AA-673也是如此。托品酰胺显示了抗氯化氨甲酰胆碱的竞争性拮抗作用,与乙酰胆碱--一种使睫状平滑肌收缩的神经物质--位于神经末稍受体中具有相似的功能。相反,AA-673没有显示对抗在神经末稍受体中的氯化氨甲酰胆碱的竞争性拮抗作用,但可能通过不同机理,

直接作用于睫状平滑肌上引起松弛。由此AA-673 可以通过除乙酰胆碱以外的不同神经传递物质来松弛睫状平滑肌的收缩。 如果近视是由除乙酰胆碱以外的物质引起的收缩而导致的，则AA-673将是预防和治疗近视的有前途的物质。

实验例2

本发明预防和治疗近视的组合物对使用Mydrin-M或Miopin 没有恢复视力的近视患者具有作用

对5名使用Mydrin-M或Miopin(商标，一种含有新斯的明硫酸甲酯为活性成分的提高视力调节剂，由SANTEN PHARMACEUTICAL CO.LTD.，Osaka，日本制备)没有恢复视力的近视患者使用在实施例2得到的含水滴眼剂(下文简单称作药剂)，评估本发明预防和治疗近视的组合物的效力。

测定5名据说视力近视的患者(表1中患者A至E，9岁至28岁) 不带眼镜时间的视力(左和右眼)及屈光误差(左和右眼)[用自动屈光仪测定，单位:D(屈光度)]。结果见表1。5 名患者的眼轴长度和角膜曲率半径在正常范围之内。

给患者A至E的双眼在睡觉之前滴入一滴Mgdrin-M且每天3 或4次滴入一滴Miopin，给药3个月。自初次到医院的3个月后测定患者A-E不带眼镜的视力(左眼和右眼)和屈光误差(左眼和右眼)，结果见表1。由表1可以明显看出，五名患者不带眼镜的视力和屈光误差几乎没有出现差异，说明它们对预防和治疗近视没有功效。

然后代替Miopin每天3-4次每次1滴给患者A-E的双眼滴入一滴本发明药剂并且在睡觉之前滴注一滴Mydrin-M，给药3个月。3个月后(即自初次去医院的第6个月)测定患者A-E不带眼镜的视力(左眼

和右眼)和屈光误差(左眼和右眼),结果见表1。由表1可明显看出,5名患者不带眼镜的视力恢复到不小于1.0,并且屈光误差也明显提高。

表 1

患者	年龄	性别	药物(给药期)	不带眼镜的视力		屈光误差	
				右	左	右	左
A	11	男	没给药(初次去医院)	0.6	0.6	-1.5	-1.5
			Mydrin-M+Miopin (3个月)	0.6	0.5	-1.5	-1.75
			Mydrin-M+实施例2的药剂 (3个月)	1.0	0.9	+0.25	+0.5
B	9	女	没给药(初次去医院)	0.7	0.7	-1.75	-1.5
			Mydrin-M+Miopin (3个月)	0.7	0.5	-1.5	-1.75
			Mydrin-M+实施例2的药剂 (3个月)	1.0	1.0	-0.25	-0.25
C	15	女	没给药(初次去医院)	0.4	0.5	-2.5	-2.75
			Mydrin-M+Miopin (3个月)	0.5	0.5	-2.25	-2.0
			Mydrin-M+实施例2的药剂 (3个月)	1.0	1.0	-0.5	-0.5
D	28	男	没给药(初次去医院)	0.3	0.2	-2.0	-1.75
			Mydrin-M+Miopin (3个月)	0.4	0.3	-1.75	-2.0
			Mydrin-M+实施例2的药剂 (3个月)	1.0	1.2	-0.5	-0.25
E	13	男	不给药(初次去医院)	0.6	0.4	-2.75	-2.0
			Mydrin-M+Miopin (3个月)	0.5	0.5	-2.5	-2.0
			Mydrin-M+实施例2的药剂 (3个月)	1.5	1.2	-0.75	-0.5

由这些结果可以发现，当本发明药剂与Mydrin-M结合使用时，对患者近视的预防和治疗是有效的，而结合使用一般预防和治疗近视的制剂Miopin和Mydrin-M没有出现改善情况。因此，确定本发明制剂对预防和治疗近视是有用的。

实验例3　对近视患者预防和治疗近视的本发明药剂的功效

对5名近视患者施用本发明药剂并测定该药剂预防和治疗近视的功效。

测定5名据说视力不好的患者，表2中患者F-J，年龄9岁至28岁）不带眼镜时的视力（左眼和右眼）及屈光误差（左眼和右眼）[用自动屈光仪，单位:D(屈光度)]。结果见表2。5 名患者的眼轴长度和角膜曲率半径在正常范围内。

每日3或4次给患者F至J的两眼滴注本发明的药剂，给药3个月。3个月后测定患者F至J不带眼镜时的视力（左眼和右眼）以及屈光误差（左眼和右眼），结果见表2。由表2可明显看出，5名患者不带眼镜的视力恢复到不小于1.0，并明显提高屈光误差。

由事实可以看出，用于本发明实验例的患者具有正常范围的眼轴长度，并且其角膜曲率半径没有变化，他们被认为是患者有由睫状平滑肌紧张（收缩）引起的屈光性近视。因此，可以表明，由于对睫状平滑肌收缩的松弛作用，本发明药剂对预防和治疗近视患者的近视是有效的。从而得出结论，本发明的药剂在预防和治疗近视方面具有优越的效果，它可以用作预防和治疗近视的药剂。

实验例4

AA-673 对治疗猴的由滴注氯化氨甲酰胆碱诱导的急性近视的功效。

试验动物

用重约3kg的两只雄性猴(Cynomolgus)作为试验动物。用氯化氨甲酰胆碱作为试验药物通过收缩睫状平滑肌改变晶状体放大率引起近视,使用苯福林[Neosynesin(商标;由KOWA COMPANY,LTD.,日本制备的扩瞳孔药物的活性成分],它可刺激α-受体通过收缩扩张平滑肌引起瞳孔扩大,和使用实验药物AA-673。

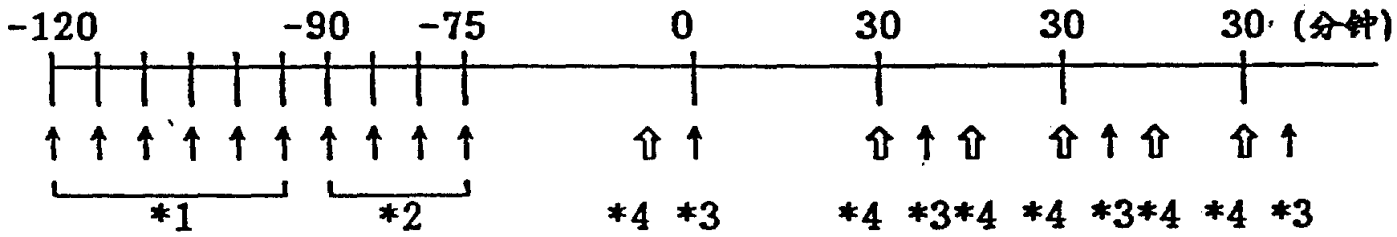
试验方法

以30分钟间隔对两眼滴注氯化氨甲酰胆碱(0.75%)并随着时间测定屈光误差。测定在滴注氯化氨甲酰胆碱之前和第一次滴注氯化氨甲酰胆碱之后从30分钟算起每15分钟间隔进行,直到瞳孔直径变得不大于 ca.1mm,在这种程度下得不到测定值。在滴注氯化氨甲酰胆碱之前90分钟算起以每5分钟的间隔给一只眼滴注AA- 673(实验药物),而在另一只眼里滴注生理盐水,共4次。为测定屈光误差保持瞳孔扩大,在滴注氯化氨甲酰胆碱之前120分钟算起,以每 5分钟的间隔给两眼6次滴注5%苯福林。每次滴注药物20μl。

原始记录如下:

表 2

患者	年龄	性别	药物(施用期)	不带眼镜的视力		屈光误差	
				右	左	右	左
F	14	男	不给药(初去医院)	0.4	0.5	-1.75	-1.5
			实施例2的药剂 (3个月)	1.0	1.2	-0.25	+0.25
G	9	男	不给药(初去医院)	0.6	0.7	-0.75	-0.75
			实施例2的药剂 (3个月)	1.2	1.5	+0.25	+0.25
H	28	男	不给药(初去医院)	0.3	0.2	-2.75	-2.5
			实施例2的药剂 (3个月)	1.0	1.0	-0.5	-0.25
I	12	女	不给药(初去医院)	0.6	0.7	-1.75	-2.0
			实施例2的药剂 (3个月)	1.0	1.2	-0.25	+0.25
J	18	女	不给药(初去医院)	0.6	0.5	-1.75	-2.0
			实施例2的药剂 (3个月)	1.0	1.0	-0.5	-0.75



↑ *1: 苯福林滴注剂

↑ *2: 滴注AA-673或生理盐水

↑ *3: 滴注氯化氨甲酰胆碱

⇧ *4: 屈光误差的测定

结论:

第二次滴注氯化氨甲酰胆碱15分钟后用生理盐水滴注发现眼有15D近视。相反，用1%AA-673滴注的眼没有显示出屈光误差的变化。当滴注氯化氨甲酰胆碱两次以上，用生理盐水滴注的眼近视的更严重，而AA-673几乎完全抑制了近视的发展(参见图3)。

以上结果与兔睫状平滑肌中AA-673 抗氯化氨甲酰胆碱引起的收缩结果相一致。 因此，本发明模型证明的功效被认为是归因于AA-673对氯化氨甲酰胆碱所引起的收缩的抑制作用和松弛作用。从而可表明AA-673 对睫状平滑肌处于收缩状态的屈光性近视是有效的。

实验例5

T-19465对氯化氨甲酰胆碱所引起的有色兔睫状平滑肌收缩作

用的拮抗作用

试验材料

用重约2kg的雄性有色兔(Dutch)作为试验动物。 用氯化氨甲酰胆碱(3×10^{-7}M-10^{-4}M)和T-19465(10^{-6}-3×10^{-4}M) 作为实验药物。括号里的数据是指最终药物浓度。

试验方法

睫状平滑肌的标本:摘除有色兔的眼球,切除其后面部分,并把前面分为两部分。从其中的一半上去除玻璃体和晶状体,将虹膜切开。然后从巩膜上轻轻切下睫状平滑肌得到1mm宽,10mm 长的肌肉标本。

测定

将上述制备的肌肉标本悬于10ml装有充95%O_2充5%CO_2的 Krebs-Ringer溶液的组织浴液中,并保持37℃。在大约30mg的张力松弛下等比例记录该肌肉标本对药物的应答。

图4和图5分别显示了用10^{-4}M T-19465治疗5分钟对氯化氨甲酰胆碱引起的阶段收缩的抑制作用,以及通过T-19465(10^{-6}- 3×10^{-4}M)对氯化氨甲酰胆碱(3×10^{-5}M) 引起的阶段收缩之后紧张收缩的松弛作用。

结论

氯化氨甲酰胆碱的浓度-应答曲线见表4。用10^{-4}M T- 19465治疗5分钟产生了对氯化氨甲酰胆碱收缩的抑制作用并且为28% 左右地抑制了由氯化氨甲酰胆碱引起的最大收缩。然而,氯化氨甲酰胆碱所引起收缩的浓度-应答范围没有改变。

图5显示了用T-19465松弛由氯化氨甲酰胆碱引起的紧张收缩。

结果表明$3\times10^{-4}M$ T-19465 72%左右地松弛了氯化氨甲酰胆碱所引起的最大紧张收缩。

本发明预防和治疗近视的组合物不只显示了对兔睫状平滑肌有松弛作用，也显示了对使用一种常用的预防和治疗近视的制剂Mydrin-M没有效果的患者有预防和治疗近视的优越功效。另外，本发明组合物没有显示出瞳孔扩大应答，能够有益地用于预防和治疗近视。

说　明　书　附　图

图　1

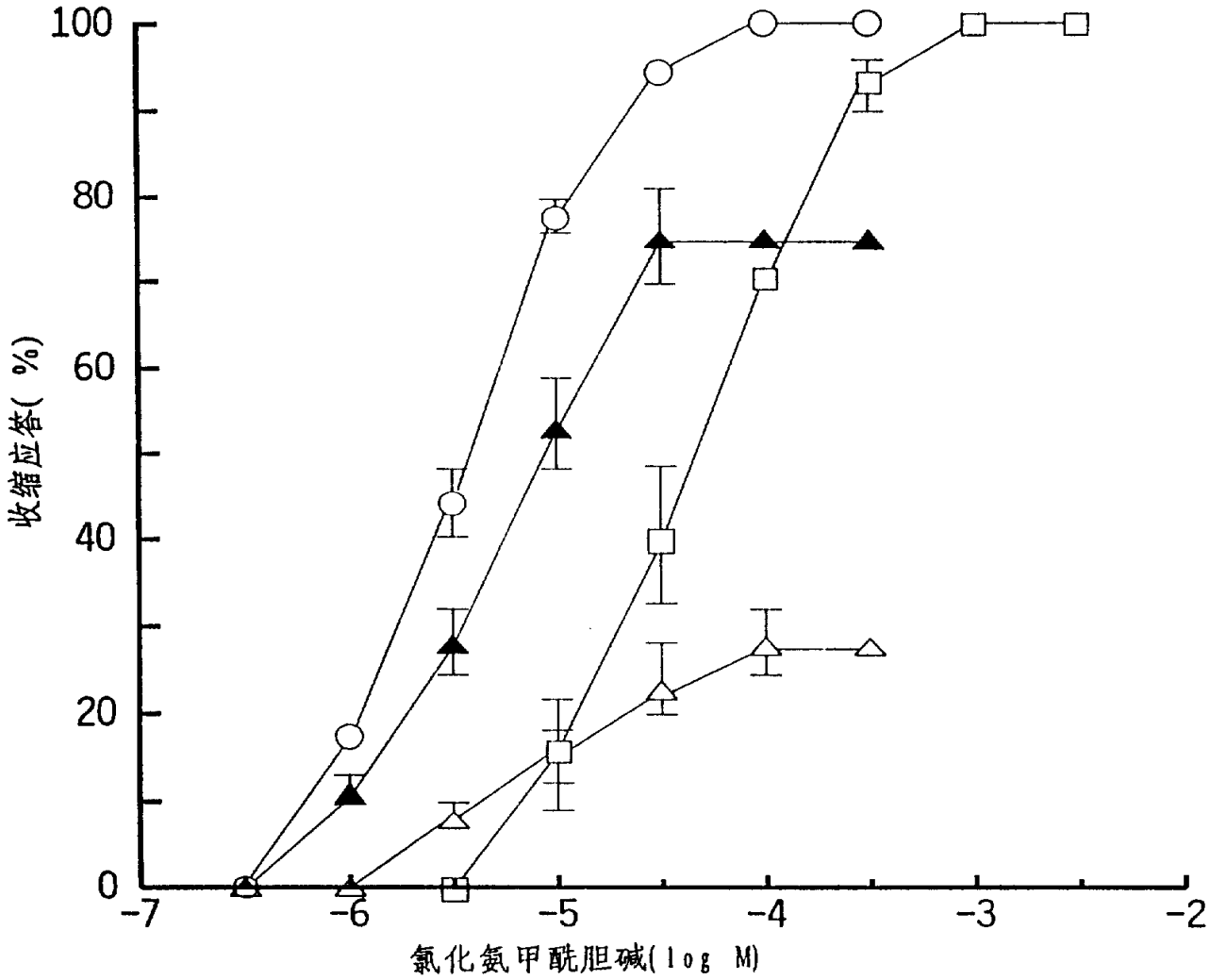


图 2

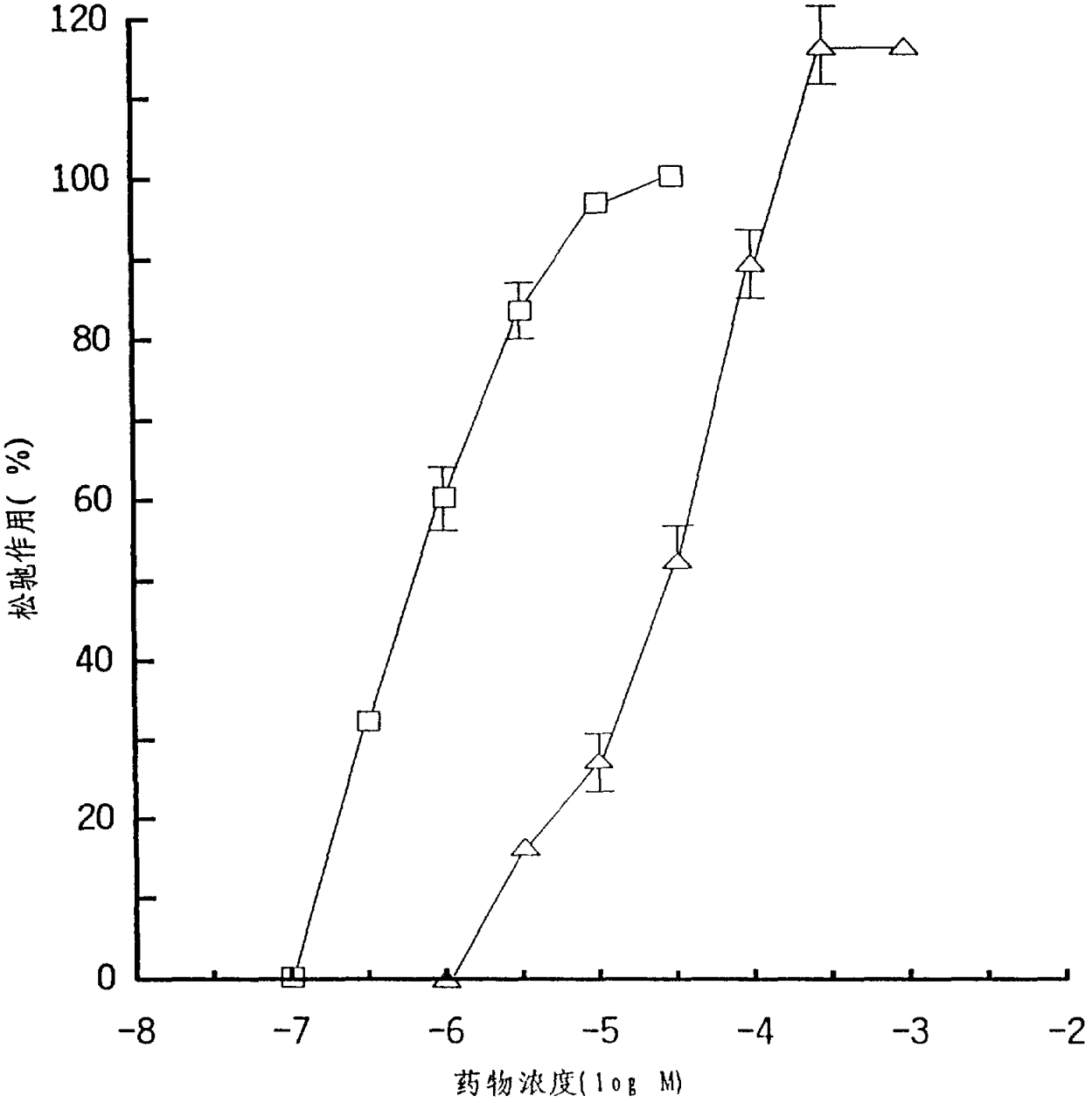


图 3

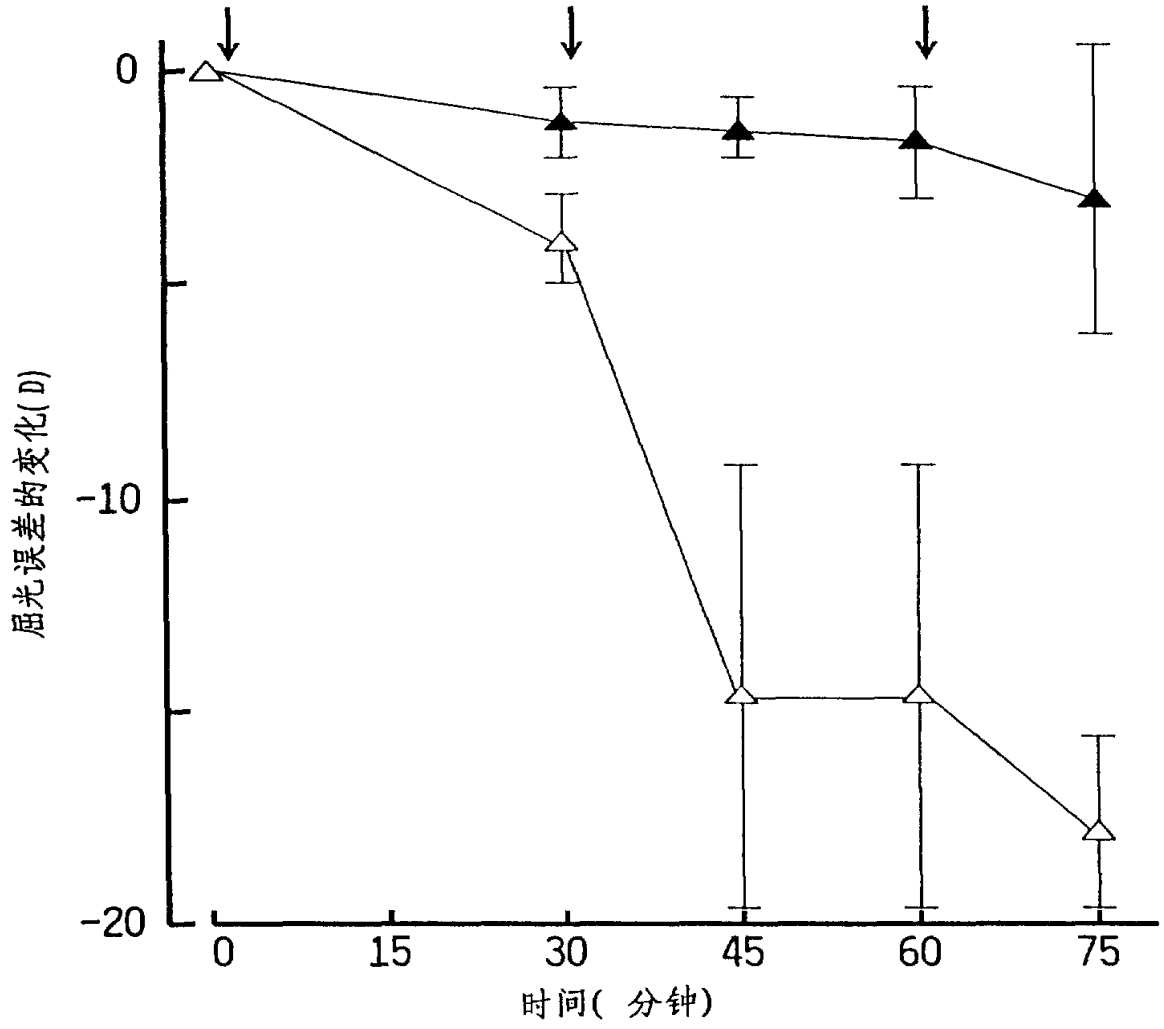


图 4

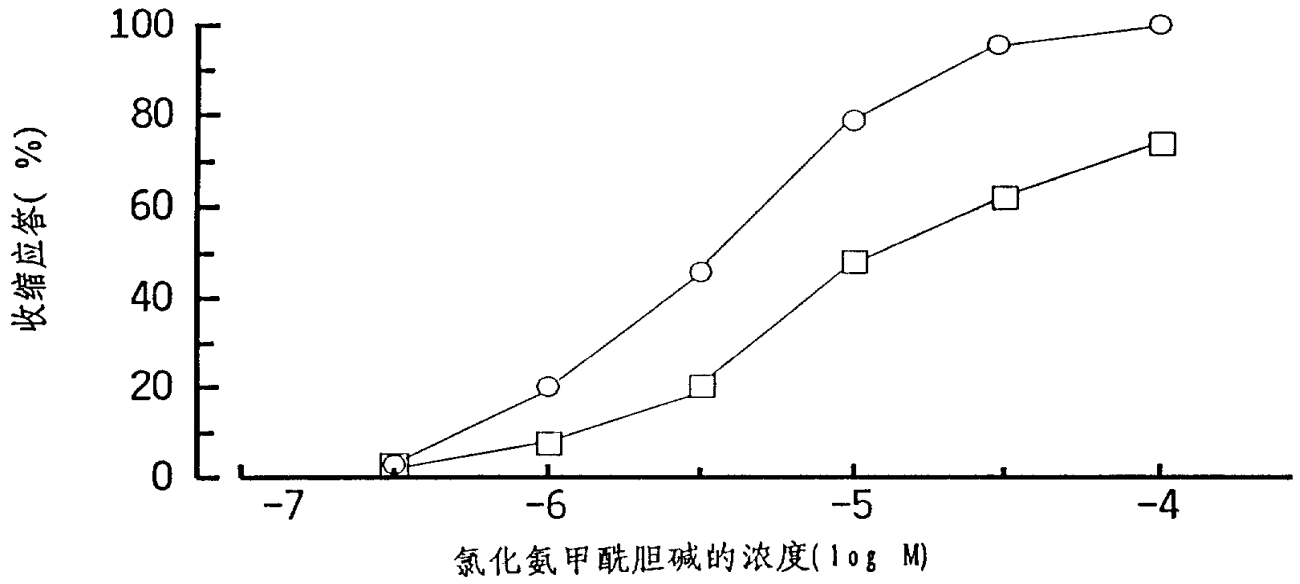
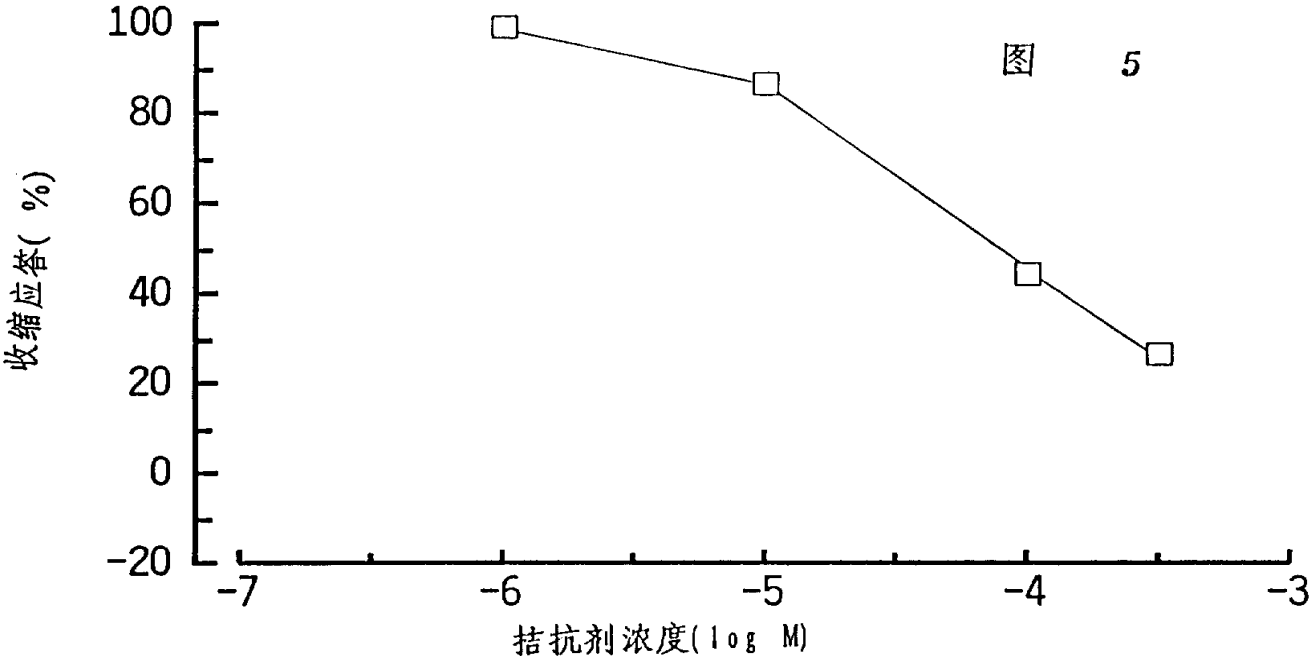

100
80
60
40
20
0
收缩应答(%)
-7
-6
-5
-4
氯化氨甲酰胆碱的浓度(log M)

图 5


100
80
60
40
20
0
-20
收缩应答(%)
-7
-6
-5
-4
-3
拮抗剂浓度(log M)