

ÖZET

PRESBİYOPI, HAFİF HİPEROPİ VE DÜZENSİZ ASTİGMATİZMİN TEDAVİ EDİLMESİNE YÖNELİK BİLEŞİMLER VE YÖNTEMLER

5

Mevcut buluş, presbiyopi, hafif hiperopi, düzensiz astigmatizm, hiperopik akomodatif esotropi, ve glokom dâhil olmak üzere oküler bozuklukların tedavisine yönelik bileşimler ve yöntemler ile ilgilidir. Bileşimler ayrıca, kristalin lensin ve çevresindeki dokuların yaşlanma prosesini geciktiren, tersine çeviren veya değiştiren müdahalelerin dozunun artırılması veya desteklenmesi için kullanılabilmektedir. Bileşimler, bir muskarinik asetilkolin reseptör M3 agonist, ve bir imidazolin grubuna sahip bir alfa agonist veya COX-2 seçiciliğine sahip bir steroid olmayan anti inflamatuvar ajan (NSAID) gibi bir kolinerjik ajan içermektedir. Bir imidazolin grubuna sahip bir alfa agonistin veya pilokarpin gibi bir kolinerjik ajan ile birlikte COX-2 seçiciliğine sahip steroid olmayan anti inflamatuvar ajanın (NSAID), her bir bileşikten kaynaklanan yan etkileri en aza indirirken gözün akomodatif ve odaklama becerisini sinerjistik bir şekilde iyileştirme işlevi gördüğü bulunmuştur.

10

15

İSTEMLER

1. Bir oküler bozukluğun tedavisine yönelik bir bileşim olup, aşağıdakileri içermektedir
5 bir muskarinik asetilkolin reseptör M3 agonist,
ve oksimetazolin, ve isteğe bağlı olarak
COX-2 seçiciliğine sahip steroid olmayan bir anti-inflamatuvar ajan (NSAID);
burada oküler bozukluk; presbiyopi, hafif hiperopi, düzensiz astigmatizm, veya hiperopik
akomodatif esotropidir.

10 2. İstem 1'e göre bileşim olup, burada bileşim aşağıdakileri içermektedir:

ağızdan cinsinden yaklaşık %0.01 ila yaklaşık %4 arasında muskarinik asetilkolin reseptör
M3 agonist; ve

15 ağızdan cinsinden yaklaşık %0.01 ila yaklaşık %0.5 arasında oksimetazolin ve isteğe bağlı olarak
yaklaşık %0.01 ila yaklaşık %2 arasında COX-2 seçiciliğine sahip NSAID.

3. İstem 1'e göre bileşim olup, burada bileşim aşağıdakileri içermektedir:

20 ağızdan cinsinden yaklaşık %0.01 ila yaklaşık %2 arasında muskarinik asetilkolin reseptör
M3 agonist; ve

ağızdan cinsinden yaklaşık %0.01 ila yaklaşık %0.2 arasında oksimetazolin ve isteğe bağlı olarak
yaklaşık %0.01 ila yaklaşık %1 arasında COX-2 seçiciliğine sahip NSAID.

4. İstem 1'e göre bileşim olup, burada bileşim aşağıdakileri içermektedir:

25 ağızdan cinsinden yaklaşık %0.5 ila yaklaşık %1.5 arasında muskarinik asetilkolin reseptör
M3 agonist; ve

30 ağızdan cinsinden yaklaşık %0.02 ila yaklaşık %0.1 arasında oksimetazolin ve isteğe bağlı olarak
ağızdan cinsinden yaklaşık %0.02 ila yaklaşık %0.1 arasında COX-2 seçiciliğine
sahip NSAID.

5. Muskarinik asetilkolin reseptör M3 agonistin; asetilkolin, betanekol, karbakol,
oksotremorin, pilokarpidin, veya pilokarpin içerdiği, İstemler 1 ila 4'ten herhangi birine
göre bileşim.

35

6. Muskarinik asetilkolin reseptör M3 agonistin, pilokarpin olduğu, İstemler 1 ila 4'ten herhangi birine göre bileşim.
- 5 7. Muskarinik asetilkolin reseptör M3 agonistin, karbakol olduğu, İstem 1 veya İstem 2'ye göre bileşim.
8. COX-2 seçiciliğine sahip NSAID'nin; meloksikam, selekoksib, rofekoksib, valdekoksib, parekoksib, etorikoksib, nimesülid, etodolak veya nabumeton içerdiği, İstemler 1 ila 7'den herhangi birine göre bileşim.
- 10 9. COX-2 seçiciliğine sahip NSAID'nin, meloksikam olduğu, İstemler 1 ila 7'den herhangi birine göre bileşim.
- 15 10. Bileşimin ayrıca, oftalmik olarak kabul edilebilir bir taşıyıcı içerdiği, İstemler 1 ila 9'dan herhangi birine göre bileşim.
11. Bileşimin ayrıca, bileşimin oküler penetrasyonunun güçlendirilmesi için bir siklodekstrin veya bunun türevini içerdiği, İstemler 1 ila 10'dan herhangi birine göre bileşim.
- 20 12. Bileşimin; bir göz damlası, süspansiyon, jel, merhem, enjekte edilebilen çözelti, veya spreyci formunda olduğu, İstemler 1 ila 11'den herhangi birine göre bileşim.
- 25 13. Bileşimin terapötik olarak etkili bir miktarında süjeye uygulanması içeren, uygulamanın isteğe bağlı olarak, süjenin bir gözüne bileşimin uygulanması içerdiği, ve bileşimin isteğe bağlı olarak, yalnızca süjenin bir gözüne uygulandığı, presbiyopi, hafif hiperopi, düzensiz astigmatizm, veya hiperopik akomodatif esotropinin tedavi edilmesine dair bir yöntemde kullanıma yönelik İstemler 1 ila 12'den herhangi birine göre bir bileşim.
- 30 14. Bileşimin, süjenin bir gözünün refraktif gücünü yaklaşık 4.0 diyoptere kadar arttırdığı, süjenin isteğe bağlı olarak insan olduğu, İstem 13'e göre bir yöntemde kullanıma yönelik bileşim.
- 35 15. Bir süjede bir oküler bozukluğun tedavi edilmesine dair bir yöntemde kullanıma yönelik İstemler 1 ila 12'den herhangi birine göre bir bileşim olup, bileşimin terapötik olarak etkili bir miktarında süjeye uygulanması içermektedir,

burada oküler bozukluk; presbiyopi, hafif hiperopi, düzensiz astigmatizm, hiperopik akomodatif esotropidir,
ve burada isteğe bağı olarak

- 5 a) terapötik olarak etkili miktar, süjenin, oküler bozukluğu yaklaşık +0.5D ila yaklaşık +1.0D lenslere sahip gözlükle düzeltilebilen bir hasta olduğu vakada yaklaşık %0.3 ila yaklaşık %1.0 arasında pilokarpın içermektedir, veya
- b) terapötik olarak etkili miktar, süjenin, oküler bozukluğu yaklaşık +1.0D ila yaklaşık +1.5D lenslere sahip gözlükle düzeltilebilen bir hasta olduğu vakada yaklaşık %0.8 ila yaklaşık %1.6 arasında pilokarpın içermektedir, veya
- 10 c) terapötik olarak etkili miktar, süjenin, oküler bozukluğu yaklaşık +1.5D ila yaklaşık +2.0D lenslere sahip gözlükle düzeltilebilen bir hasta olduğu vakada yaklaşık %1.4 ila yaklaşık %2.2 arasında pilokarpın içermektedir.

TARİFNAME

PRESBİYOPI, HAFİF HİPEROPİ VE DÜZENSİZ ASTİGMATİZMİN TEDAVİ EDİLMESİNE YÖNELİK BİLEŞİMLER VE YÖNTEMLER

5

Bu başvuru, bir PCT Uluslararası patent başvurusu olarak 19 Eylül 2012'de dosyalanmaktadır ve 20 Eylül 2011'de dosyalanan 61/536,921 Seri Numaralı U.S. Geçici Başvurusunun rüçhan hakkını talep etmektedir.

10 **Önceki Teknik**

Normal (emetropik) göz, birbiriyle dengelenen bir refraktif güce ve aksel uzunluğa sahiptir. Uzaktaki nesnelere keskin bir şekilde görülmesi, herhangi bir aktif müskül kontraksiyonu olmadan pasif bir şekilde gözün optik sisteminden geçen ışınlarla meydana gelmektedir.

15 Normal gözde, yalnızca yakındaki nesnelere odaklanma, gözün refraktif gücünde aktif bir müskül artışı gerektirmektedir. Hiperopik göz, ya daha kısa ya da daha zayıf bir refraktif güce sahiptir ve dolayısıyla yakındaki nesnelere odaklanmak için daha da artması gereken uzaktaki (yaklaşık 6 metrenin ötesindeki) nesnelere odaklanmak için aktif bir müskül mekanizmaya ihtiyaç duymaktadır. Miyop göz, ya daha uzundur ya da çok güçlü bir refraktif
20 güce sahiptir, böylelikle uzaktaki nesnelere bulanık görünmektedir ancak yakındaki nesnelere, herhangi bir aktif müskül müdahale olmadan mükemmel odaklanır.

İnsan ve primat gözünün odaklanması aktif müskül mekanizması gözün taban çizgisi refraktif gücünü daha da artıran gözün siliyer kasının kontraksiyonu ile üretilen kristalin lensin
25 şekli ve konumunun değiştirilmesini içermektedir. Çocukluktan başlayarak kristalin lens, genişletilebilirliğini ve siliyer kasının kontraksiyonuna karşı olarak şeklini ve konumunu değiştirme kapasitesini aşamalı olarak kaybetmeye başlamaktadır. Optik bir bakış açısından bakıldığında hiperopik gözler, net bir şekilde görmek için hiperopik gözün refraktif gücü arttırma ihtiyacından dolayı genellikle ilk olarak bu genişletilebilirlik kaybından etkilenmektedir. 40 yaş civarında
30 genişletilebilirlik kaybı presbiyopi denilen bir süreçte rahat bir şekilde yakındaki (gözden 40 santimetre veya daha az uzaklıkta) nesnelere odaklanamadıklarında normal gözleri etkilemeye başlamaktadır. Gözde siliyer kas, asetilkolin ve bunun muskarinik reseptörleri aracılığıyla parasempatik sinir sisteminin kontrolü altındadır. Sempatik sinir sistemi, alfa ve beta reseptörleri ile bir ikincil (düzenleyici) rol oynamaktadır. Muskarinik agonistler veya stimulanlar,
35 siliyer kasının kontraksiyonunu arttırmaktadır ve dolayısıyla gözün refraktif gücünü arttırmaktadır.

Sempatik bakış açısından, alfa-2 ve beta-2 stimulanlar, parasempatik sistemin karşıtlayan bir şekilde çalışmasını imkân tanımak için siliyer kasta kısmen ayrılmış bir eylemi üretmektedir. Bu stimülasyonun yeterince güçlü olması halinde, kristalin lensin, bu stimülasyon yerindeyken normalde yaşla birlikte ortaya çıkan şekil ve konumu değiştirme becerisinin kısmen kaybedilmesinin üstesinden gelinebilmektedir.

Presbiyopi tedavi edilirken göz önünde bulundurulması gereken bir başka mekanizma, göz bebeğinin çapını değiştiren iris kaslarının büyütülmesi ve sfinkteri üzerindeki etkidir. İris sfinkteri, temel olarak muskarinik reseptörler aracılığıyla parasempatik kontrol altındadır ancak sfinkter, bazı alfa ve beta reseptörlere sahiptir. İris büyüme kasları sempatik kontrol altındadır temel olarak alfa-1 ve alfa-2 reseptörleri ile birlikte alfa-1 stimulanlar büyümeyi üretmektedir ve alfa-2 stimulanlar büyümeyi kısıtlamaktadır. Gözün görsel alanının derinliği, göz bebeğinin çapının azaltılmasıyla artılabilmektedir. Bu, alanın derinliğinin, diyafram kapatılarak arttığı bir fotoğraf kamerası için analogdur. Dolayısıyla bir muskarinik agonist (iris sfinkterin aktive edilmesi) veya bir alfa-2 agonistin (irisin büyüyen kasını serbest bırakmaktadır) kullanılması göz bebeğini sıkıştırabilmektedir, böylelikle göz odağının derinliğini artırmaktadır.

Presbiyopinin düzeltilmesi için en yaygın yol, okuma gözlüğü veya iki odaklı gözlük kullanılmasıdır. Ayrıca, bu amaç için tasarlanan özel kontakt lensler mevcuttur. Ayrıca özel intraoküler lensler, korneanın lazer ile yeniden şekillendirilmesi, ve skleral genişleticiler dâhil olmak üzere presbiyopinin tedavisi için birkaç cerrahi tedavi geliştirilmiştir. Presbiyopinin başlangıcının geciktirilmesine yönelik egzersizler önerilmiştir. Ancak presbiyopinin tedavi edilmesi veya önlenmesinde egzersizin etkinliği, tıbbi araştırmada sergilenmemiştir. Presbiyopiye yönelik farmakolojik tedaviler önerilmiştir. Ancak bu tedavilerin çoğu, etkisiz olmuştur ve/veya arzu edilmeyen yan etkilere sahiptir.

Pilokarpin, parasempatik sinir sisteminin muskarinik reseptörlerinde bir agonist olarak işlev gösteren bir asetilkolin analogdur. 100 yıldan fazla süre boyunca bir oftalmik preparasyon olarak kullanılan çok iyi bilinen bir antiglokomatöz ilaçtır. Ayrıca kuru gözler için tedavisi için oral bir formda kullanılmaktadır. 6,291,466 ve 6,410,544 Numaralı U.S. Patent Dokümanları %0.3'lük topikal pilokarpin uygulamasının ardından hiperopisinde bir diyopterin yarısından daha az miktarda bir azalmaya sahip bir hastayı açıklamaktadır. Miyop bir hasta, mantıklı olarak olan pilokarpinin ayrı dozunun ardından miyopisinde bir azalmaya sahip olmuştur.

2010/0016395 A1 Numaralı U.S. Başvurusu, steroid olmayan anti inflamatuvar ajan diklofenak ekleyerek, pilokarpin dozunu %1 ila %2 arasında, ancak FDA tarafından onaylanan konsantrasyonda beş kat daha fazla konsantrasyonda artılabildiğini rapor etmektedir. Congdon v.d.; diklofenakın, persistan epitelyal kusurlar, korneal erime ve korneal perforasyon gibi ciddi yan etkilerle ilişkili olduğunu rapor etmiştir. (Congdon v.d., 2001, Corneal complications associated with topical ophthalmic use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs, Ophthalmology, 27:622-631)

WO 2009/077736 numaralı patent dokümanı görüş keskinliği, presbiyopi, miyopi, hipermetropi, düşük gece görüşü ve astigmatizm kusurların tedavisi için dapiprazol (veya timoksamin) ve pilokarpin ve brimonidinin (veya iyopidin) bir kombinasyonunu içermektedir. Listelenen kombinasyonlar, pilokarpin ve dapiprazol (veya timoksamin) ve pilokarpin ve brimonidindir (veya iyopidin). Pilokarpin ve dapiprazolun kombinasyonu, kırınım ve tahriş olmuş gözlerle yol açmaktadır (WO 2009/077736) ve brimonidinin topikal uygulanması, bunu glokom gibi şiddetli bir göz bozukluğu için kullanan hastalar arasında bile kullanılan diğer yan etkilerin yanı sıra sersemleme, baş dönmesi, kuru ağzı taşikardi, ve mide bozukluğuna neden olduğu, teknikte uzman kişiler tarafından bilinmektedir.

Presbiyopinin tıbbi tedavisi için 75'ten fazla molekül açılanmış olmasına rağmen, mantıksız yan etkileri olmadan kamu tarafından kullanılmasına uygun klinik olarak etkili preparasyon bulunmamıştır.

Buluşun Kısa Açıklaması

Genç hastalarda yaklaşık 4.00 diyopter veya daha fazlasına kadar presbiyopi ve hafif hiperopi, düzensiz astigmatizm, hiperopik akomodatif esotropi dâhil olmak üzere oküler bozuklukların tedavi edilmesine yönelik bileşimler ve yöntemler açılanmaktadır. Mevcut buluşun bileşimleri, bir kolinerjik ajan, özellikle bir muskarinik asetilkolin reseptör M₃ agonist, bir imidazolin grubuna sahip bir alfa-stimülan agonist ve isteğe bağlı olarak COX-2 seçiciliğine sahip bir steroid olmayan anti inflamatuvar ajan (NSAID) içermektedir. Muskarinik asetilkolin reseptör M₃ agonistlerin örnekleri, pilokarpin, asetilkolin, karbakol, ve oksotremorin içermektedir. Bir imidazolin grubuna sahip alfa-stimülan agonist, oksimetazolindir. COX-2 seçiciliğine sahip NSAID'lerin örnekleri, meloksikam, selekoksib, rofekoksib, valdekoksib, parekoksib, etorikoksib, nimesülid, etodolak ve nabumeton içermektedir.

Mevcut buluşun bileşimlerinin, şaşkıncu bir şekilde ve beklenmedik bir şekilde pilokarpin gibi bir kolinerjik ajanın eyleminin dozunu artırdığı ve yan etkilerini azalttığı bulunmuştur, böylelikle bir kolinerjik ajan, hasta, normalde pilokarpin terapiye ilişkin arzu edilmeyen yan etkileri deneyimlemeden presbiyopi, hafif hiperopi ve düzensiz astigmatizm, hiperopik akomodatif esotropi ve glokom gibi oküler bozuklukların tedavi edilmesi amacıyla silyer ve pupiller sfinkter kaslarının kasma için oksimetazolin ve isteğe bağlı olarak COX-2 seçiciliğine sahip bir steroid olmayan anti inflamatuvar ajan (NSAID) ile kombinasyon halinde etkili bir şekilde kullanılabilmektedir. Mevcut buluş ayrıca, kristalin lensin ve çevresindeki dokuların yaşlanma prosesini geciktiren, tersine çeviren veya değiştiren müdahalelerin dozunun artırılması için veya desteklenmesi için kullanılabilmektedir. Önceki teknikte açılan önceki bileşimlerin aksine mevcut buluşun bileşimlerinin, kronik olarak presbiyopi, hafif hiperopi, düzensiz astigmatizm, hiperopik akomodatif esotropi ve glokom dâhil olmak üzere oküler bozuklukların tedavisi güvenli bir şekilde kullanılabildiğine inanılmaktadır

15 **Şekillerin Kısa Açıklaması**

Şekil 1, zamanla yakıncu görmede (Jaeger Eşdeğeri) pilokarpin ve oksimetazolin içeren bir bileşimin etkisini göstermektedir.

20 **Şekil 2**, zamanla uzağcu görmede (LogMAR Eşdeğeri) pilokarpin ve oksimetazolin içeren bir bileşimin etkisini göstermektedir.

Şekil 3, zamanla yakıncu görmede (Jaeger Eşdeğeri) pilokarpin ve oksimetazolin içeren bir bileşim ve yalnızca pilokarpin içeren bir bileşimin etkisinin karşılaştırılmasını göstermektedir.

Şekil 4, zamanla uzağcu görmede (LogMAR Eşdeğeri) pilokarpin ve oksimetazolin içeren bir bileşim ve yalnızca pilokarpin içeren bir bileşimin etkisinin karşılaştırılmasını göstermektedir.

25 **Şekil 5**, zamanla yakıncu görmede (Jaeger Eşdeğeri) pilokarpin ve meloksikam içeren bir bileşimin etkisini göstermektedir.

Şekil 6, zamanla uzağcu görmede (LogMAR Eşdeğeri) pilokarpin ve meloksikam içeren bir bileşimin etkisini göstermektedir.

30 **Buluşun Ayrıntılı Açıklaması**

Tanımlar

Burada kullanılan üzere "bir" veya "tek" öge, o ögeden bir veya daha fazlasına atıfta bulunulmaktadır örneğin bir bileşik, bir veya daha fazla bileşiğe veya en az bir bileşiğe atıfta

bulunmaktadır. Bu şekilde "bir" (veya "tek"), "bir veya daha fazla", ve "en az bir" terimleri, birbirinin yerine kullanılabilir.

5 Burada kullanılan üzere bir "bileşim", bir süjenin bir gözüne uygulanmaya uygun bir malzemeye atıfta bulunmaktadır. Bileşimler, arzu edildiği takdirde bir polimerik ilaç taşıma sistemi içermektedir. Bileşimler, sıvı bir taşıyıcı içerebilmektedir. Terim ayrıca, çözeltiler, süspansiyonlar, emülsiyonlar ve benzeri gibi malzemelere atıfta bulunmak için kullanılabilir.

10 Burada kullanılan üzere "terapötik olarak etkili miktar" terimi, göze veya gözün bir bölgesine önemli negatif veya olumsuz yan etkilere neden olmadan bir oküler bozukluğun tedavi edilmesi için gereken ajan seviyesine veya miktarına atıfta bulunmaktadır.

15 Burada kullanılan üzere bir "oküler bozukluk", göz yuvarı ve göz yuvarı oluşturan dokular ve akışkanlar, perioküler kaslar (oblik ve rektus kaslar gibi) ve göz yuvarı içinde veya bitişiğinde olan optik sinir bölümü dâhil olmak üzere gözü veya gözün kısımlarından veya bölgelerinden birini etkileyen veya içeren bir hastalık, rahatsızlık veya bozukluktur. Bir oküler bozukluğun örnekleri, presbiyopi ve hafif hiperopi, düzensiz astigmatizm, hiperopik akomodatif esotropi ve glokomu içermektedir.

20 Aşağıdaki terimler, genellikle teknikte uzman kişiler tarafından kullanılan oftalmik terimlerdir. "OD", oculus dexter'in kısaltması ve sağ göz anlamına gelmektedir. "OS", oculus sinister'in kısaltması ve sol göz anlamına gelmektedir. "UDVA", yarımsız uzağı görme keskinliğinin kısaltması "UNVA", yarımsız yakını görme keskinliğinin kısaltması "Sph", küredir, veya gözün düzgün bir şekilde görmesi gereken büyütme/küçültme miktarıdır. Bir negatif küre, miyopiyi belirtmektedir, ve bir pozitif küre, hiperopiyi belirtmektedir. "Cyl", astigmatizmin bir ölçümü olan silindirdir. "Pre", tedaviden önce gözün bozukluğunu belirtmektedir, 1sa, tedaviden 1 saat sonra gözün bozukluğunu belirtmektedir, 4sa, tedaviden 4 saat sonra gözün bozukluğunu belirtmektedir, ve 6sa, tedaviden 6 saat sonra gözün bozukluğunu belirtmektedir.

30 "Sph Eq", küresel eşdeğerdir.

Bir yakını görme ölçüğü olan Jaeger ölçüğindeki ölçümler, burada kullanılmaktadır ve açıklanmaktadır. Burada kullanılan Jaeger ölçüğü değerlerinin bazı örnekleri şunlardır: J1+, bir yakını görme göz tablosunda alt satır (3-boyutunda yazı tipindeki harfleri) okuyabilme becerisi olan iyi "normal" yakını görmedir (Snellen terimleriyle 20/20'ye

35

eşdeğerdir); J1, bir yakınlık görme göz tablosunda alt satırın yakınlıkındaki satırın 4-boyutunda yazılan tipindeki harfler) okuyabilme becerisi olan iyi yakınlık görmedir (Snellen terimleriyle 20/25'e eşdeğerdir); J2 ve J3, bir yakınlık görme göz tablosunda alttan sırasıyla 3 ve 4'üncü satırların okuyabilme becerisi olan makul ve fonksiyonel yakınlık görmedir (Snellen terimleriyle sırasıyla 20/30 ve 20/40'a eşdeğerdir), burada J3, 6-boyutunda yazılan tipindeki harfler için "okuma görüşüdür".

"LogMAR", çözünürlüğün minimum açısını (dekadik) logaritması olarak ifade edilen görüş keskinliği ölçüğü için yaygın bir şekilde kullanılmaktadır LogMAR ölçüğü, geleneksel bir tablonun geometrik dizisini lineer bir ölçüğe dönüştürmektedir.

Buluşun Gerçekleştirilmesine Yönelik Modlar

Oskimetazolin, nafazolin, ve tetrahidrozolin gibi bir imidazolin grubuna sahip alfa-stimülan ajanlar, çok nadir rapor edilen yan etkilere sahip oküler kızamıkçık/tahriş için 1970'lerden beri Amerika Birleşik Devletleri'nde mevcut, reçetesiz satılan ilaçlar olarak yaygın bir şekilde kullanılmaktadır İmidazolinin bir başka türeviden olan ksilometazoli, bir nazal dekonjestan olarak kullanılmaktadır Kamu tarafından bu ajanların yaygın kullanılmalarına rağmen bu ajanlar, tek başına kullanılmadığında önemli bir klinik etkiden yoksun oldukları için presbiyopi gibi oküler bozuklukların tedavisi için önceden kullanılmamıştır

Bir kolinerjik ajan olan pilokarpin, presbiyopi ve hafif hiperopinin tedavisi için bir izole ilaç olarak kullanılmaktadır ancak çok etkili olmamıştır çünkü %0.5'in altındaki topikal konsantrasyonlar, gözün akomodasyonunda minimal etki üretmektedir ve %0.5'in üzerindeki konsantrasyonlar, göz kızamıkçıkları, oküler ağrı, kaş ağrısı ve baş ağrısı gibi yan etkilerden dolayı tolere edilmemektedir. Buna ek olarak, presbiyopik hastaların okuma becerisinin iyileştirilmesi için yeterince etkili pilokarpin konsantrasyonlarında göz, öyle miyop hale getirilmektedir ki gözün uzağı görmesinde önemli bir azalma mevcuttur (Gilmartin v.d., 1995, Ophthalmic and Physiological Optics, Pergamon Press, Oxford, GB, 15(5):475-479).

Steroid olmayan anti inflamatuvar ajanlar (NSAID'ler), prostaglandinler üreten enzim siklooksijenazı inhibe etmektedir. Bu enzim, iki forma sahiptir: "yerleşik" ve "hazır" fonksiyonlarına sahip olması gereken siklooksijenaz-1 (COX-1) ve inflamasyon ve kanser bozukluklarında yukarı doğru regüle edilen siklooksijenaz-2 (COX-2). Hem COX-1 hem de COX-2'nin aksine COX-2'yi seçici olarak inhibe eden ajanların, normal homeostatik vücut

mekanizmaların etkilemeden inflamasyonu bloke ettiğine inanılmaktadır (Fitzgerald GA ve Patrono C. The coxibs, selective inhibitors of cyclooxygenase-2. NEJM 2001; 345:433-442). Bu, gastrointestinal mukozal koruma için doğru olsa da, oral rofekoksib bozukluğunda olduğu gibi trombotik olaylar veya renal hasar gibi yan etkiler rapor edilmiştir. Korneal seviyede COX-2 ürünlerinin inhibisyonu, korneal erime gibi NSAID'lerin bilinen bir oküler yan etkisini artıran kollajenazı azaltmaktadır (Ottino P ve Bazan HE. Corneal stimulation of MMP-1, -9 and uPA by platelet-activating factor is mediated by cyclooxygenase-2 metabolites. Curr Eye Res. 2001 Ağustos;23(2):77-85).

10 Mevcut buluşun bileşimlerinin, şaşkın bir şekilde ve beklenmedik bir şekilde pilokarpin gibi bir kolinerjik ajanın eyleminin dozunu artırdığı ve yan etkilerini azalttığı bulunmuştur, böylelikle bir kolinerjik ajan, hasta, normalde pilokarpin terapiye ilişkin arzu edilmeyen yan etkileri deneyimlemeden presbiyopi, hafif hiperopi ve düzensiz astigmatizm, hiperopik akomodatif esotropi gibi bir oküler bozukluğun tedavi edilmesi amacıyla siliyer ve pupiller kasların kasmaları için bir imidazolin grubuna sahip bir alfa-stimülan agonist veya COX-2 seçiciliğine sahip bir NSAID ile kombinasyon halinde etkili bir şekilde kullanılabilmektedir. Buna ek olarak, daha önce oküler bozuklukların tedavi etmesi için önemli klinik etkiden yoksun olduğu bulunan bir imidazolin grubuna sahip alfa-stimülan ajanlar, pilokarpin gibi bir kolinerjik ajan ile kombinasyon halinde bir sinerjistik etkiye sahiptir. Herhangi bir belirli teori ile açıklanamamasına rağmen de sinerjistik etkinin, muskarinik ve adrenerjik reseptörler arasında, muhtemelen G proteinleri aracılığıyla post-reseptör çapraz konuşmadan kaynaklandığına, imidazol bileşikler ve muskarinik agonistlerin gözlemlenen yeni etkileşimine neden olduğuna inanılmaktadır. Önceki teknikte açıklanan önceki bileşimlerin aksine mevcut buluşun bileşimleri, kronik olarak presbiyopi, hafif hiperopi, ve düzensiz astigmatizm, hiperopik akomodatif esotropi veya glokom gibi oküler bozuklukların tedavisi güvenli bir şekilde kullanılabilmektedir. Mevcut buluş ayrıca, kristalin lensin ve çevresindeki dokuların yaşlanma prosesini geciktiren, tersine çeviren veya değiştiren müdahalelerin dozunun artırılması için veya desteklenmesi için kullanılabilmektedir.

Mevcut buluşun bileşimleri, oksimetazolin ve isteğe bağlı olarak COX-2 seçiciliğine sahip bir NSAID ile kombinasyon halinde bir kolinerjik ajan içermektedir. Kolinerjik ajan, gözün siliyer kasında işlev gösteren ve bunun kasılmasına neden olan bir muskarinik asetilkolin reseptör M₃ agonist olabilmektedir. Pilokarpin ve karbakol, uygun bir muskarinik asetilkolin reseptör M₃ agonistin örnekleridir. İlave örnekler, asetilkolin, betanekol, oksotremorin, pilokarpidin ve benzerini içermektedir. Bir yapılandırılmada kolinerjik ajan, pilokarpindir. Alfa-stimülan agonist, oksimetazolin içermektedir.

COX-2 seçiciliğine sahip bir NSAID'nin örnekleri, meloksikam, selekoksib, rofekoksib, valdekoksib, parekoksib, etorikoksib, nimesülid, etodolak ve nabumeton ve benzerini içermektedir. Bir yapılandırılmada NSAID, bir veya daha fazla meloksikam, selekoksib, rofekoksib, valdekoksib, parekoksib, etorikoksib, nimesülid, etodolak ve nabumeton içermektedir. Bir başka yapılandırılmada NSAID, meloksikam içermektedir.

Bir imidazolin grubuna sahip bir alfa-stimülan agonist ve isteğe bağlı olarak COX-2 seçiciliğine sahip NSAID ile kombinasyon halinde kolinerjik ajan, kolinerjik ajan ve alfa-stimülan agonist veya NSAID'nin etkilerinin dozunu artırmaktadır siliyer kasılmaktadır ve presbiyopi, hafif hiperopi, ve düzensiz astigmatizm, hiperopik akomodatif esotropi gibi oküler bozuklukları etkili bir şekilde tedavi eden pupiller çapı azaltmaktadır Burada açılan kombinasyonlar ayrıca, alfa-stimülan agonist veya NSAID'den önemli yan etkiler eklemeyen kolinerjik ajanın yan etkilerini azaltmaktadır hastaların, buluşun bileşimlerinin kronik kullanıma tolerans göstermelerini kolaylaştırmaktadır

Alfa-stimülan agonist ve isteğe bağlı olarak NSAID ile kombinasyon halinde kolinerjik ajan uygulanması ajanlar, birbirinin etkisini modüle eden oküler reseptörlerde eş zamanlı olarak ve hassas bir şekilde işlev göstermektedir. Ajanlar, ardışık olarak ayrı ayrı uygulandığında, düzensiz klinik yanılara yol açan diğer ajan uygulanmadan önce ajanların biri tarafından reseptörlerin doygunluğu söz konusudur. Bu, birinci ajanın ardından konjunktival çukmazda ikinci ajanın bir damlasının uygulanmasının ardından etki ile daha fazla bileşik hale getirilebilmektedir, göze iletilen aktif bileşiklerin bilinmeyen konsantrasyonlarına neden olmaktadır

Buluşun bileşimleri, oftalmik kullanım için uygundur. Bileşimler genellikle, ağrı cinsinden yaklaşık %0.01 ila yaklaşık %4 arasında kolinerjik ajan ve ağrı cinsinden ya yaklaşık %0.01 ila yaklaşık %0.5 arasında oksimetazolin, ve isteğe bağlı olarak ağrı cinsinden yaklaşık %0.01 ila yaklaşık %2 arasında COX-2 seçiciliğine sahip NSAID ya da her ikisini içermektedir. Bileşimler, burada açıklanacağı üzere, burada açıklanan kolinerjik ajanın herhangi bir konsantrasyonu ile kombinasyon halinde bir imidazolin grubuna sahip alfa-stimülan agonist ve/veya COX-2 seçiciliğine sahip NSAID konsantrasyonlarından herhangi birini içerebilmektedir.

Bir yapılandırmaya göre bileşimin oftalmik preparasyonları ağrı cinsinden yaklaşık %0.01 ila yaklaşık %4 arasında pilokarpin veya karbakol gibi kolinerjik ajan içermektedir. Bir başka

yapılandırılmada bileşimin oftalmik preparasyonlar çözümleri cinsinden yaklaşık %0.01 ila yaklaşık %3.5 arasında kolinerjik ajan içermektedir. Yine bir başka yapılandırılmada bileşimin oftalmik preparasyonlar çözümleri cinsinden yaklaşık %0.01 ila yaklaşık %3 arasında kolinerjik ajan içermektedir. Yine bir başka yapılandırılmada bileşimin oftalmik preparasyonlar çözümleri cinsinden yaklaşık %0.01 ila yaklaşık %2.5 arasında kolinerjik ajan içermektedir. Yine bir başka yapılandırılmada bileşimin oftalmik preparasyonlar çözümleri cinsinden yaklaşık %0.01 ila yaklaşık %2 arasında kolinerjik ajan içermektedir. Yine bir başka yapılandırılmada bileşimin oftalmik preparasyonlar çözümleri cinsinden yaklaşık %0.1 ila yaklaşık %2.0 arasında kolinerjik ajan içermektedir.

10

Bir yapılandırmaya göre bileşimin oftalmik preparasyonlar çözümleri cinsinden yaklaşık %0.01 ila yaklaşık %0.5 arasında oksimetazolin içermektedir. Bir başka yapılandırılmada bileşimin oftalmik preparasyonlar çözümleri cinsinden yaklaşık %0.01 ila yaklaşık %0.25 arasında oksimetazolin içermektedir. Tercih edilen bir yapılandırmaya göre bileşimin oftalmik preparasyonlar çözümleri cinsinden yaklaşık %0.01 ila yaklaşık %0.1 arasında oksimetazolin içermektedir. Tercih edilen bir başka yapılandırmaya göre bileşimin oftalmik preparasyonlar çözümleri cinsinden yaklaşık %0.01 ila yaklaşık %0.05 arasında oksimetazolin içermektedir. Tercih edilen bir başka yapılandırmaya göre bileşimin oftalmik preparasyonlar çözümleri cinsinden yaklaşık %0.025 oksimetazolin içermektedir.

20

Bir yapılandırmaya göre bileşimin oftalmik preparasyonlar çözümleri cinsinden yaklaşık %0.01 ila yaklaşık %2 arasında meloksikam gibi COX-2 seçiciliğine sahip NSAID içermektedir. Bir başka yapılandırılmada bileşimin oftalmik preparasyonlar çözümleri cinsinden yaklaşık %0.01 ila yaklaşık %1 arasında COX-2 seçiciliğine sahip NSAID içermektedir. Bir başka yapılandırılmada bileşimin oftalmik preparasyonlar çözümleri cinsinden yaklaşık %0.01 ila yaklaşık %0.5 arasında COX-2 seçiciliğine sahip NSAID içermektedir. Tercih edilen bir yapılandırmaya göre bileşimin oftalmik preparasyonlar çözümleri cinsinden yaklaşık %0.01 ila yaklaşık %0.2 arasında COX-2 seçiciliğine sahip NSAID içermektedir. Tercih edilen bir başka yapılandırmaya göre bileşimin oftalmik preparasyonlar çözümleri cinsinden yaklaşık %0.01 ila yaklaşık %0.1 arasında COX-2 seçiciliğine sahip NSAID içermektedir.

30

Bir yönde buluşun bileşimlerinin oftalmik preparasyonlar çözümleri cinsinden yaklaşık %0.01 ila yaklaşık %4 arasında, yaklaşık %0.01 ila yaklaşık %3.5 arasında, yaklaşık %0.01 ila yaklaşık %3.0 arasında, veya yaklaşık %0.01 ila yaklaşık %2.5 arasında kolinerjik ajan ve çözümleri cinsinden yaklaşık %0.01 ila yaklaşık %0.2 arasında oksimetazolin içerebilmektedir. Bir

35

yapılandırılmada bileşimler, ağrı cinsinden yaklaşık %0.01 ila yaklaşık %2 arasında kolinerjik ajan ve ağrı cinsinden yaklaşık %0.01 ila yaklaşık %0.2 arasında oksimetazolin içermektedir. Bir yapılandırılmada bileşimler, ağrı cinsinden yaklaşık %0.5 ila yaklaşık %1.5 arasında kolinerjik ajan ve yaklaşık %0.02 ila yaklaşık %0.1 arasında oksimetazolin içermektedir. Bir başka yapılandırılmada bileşimler, ağrı cinsinden yaklaşık %0.9 ila yaklaşık %1.1 arasında kolinerjik ajan ve ağrı cinsinden yaklaşık %0.0125 ila yaklaşık %0.5 arasında oksimetazolin içermektedir. Kolinerjik ajan, gözün siliyer kasında işlev gösteren ve bunun kasılmasına neden olan bir muskarinik asetilkolin reseptör M₃ agonist olabilmektedir. Pilocarpin ve karbakol, uygun bir muskarinik asetilkolin reseptör M₃ agonistin örnekleridir. İlave örnekler, asetilkolin, betanekol, oksotremorin, pilokarpidin ve benzerini içermektedir.

Yapılandırılmalarda bileşim, pilokarpin ve oksimetazolin içermektedir. Bu bileşimlerde pilokarpin dozajı ağrı cinsinden yaklaşık %0.01 ila yaklaşık %2 arasında değişiklik gösterebilmektedir ve oksimetazolin dozajı ağrı cinsinden yaklaşık %0.01 ila yaklaşık %0.1 arasında değişiklik gösterebilmektedir. Bir yapılandırılmada bileşim, ağrı cinsinden yaklaşık %0.5 ila yaklaşık %0.9 arasında bir pilokarpin konsantrasyonu ve ağrı cinsinden yaklaşık %0.01 ila yaklaşık %0.024 arasında bir oksimetazolin konsantrasyonu içermektedir. Bir başka yapılandırılmada bileşim, ağrı cinsinden yaklaşık %1.1 ila yaklaşık %2 arasında bir pilokarpin konsantrasyonu ve ağrı cinsinden yaklaşık %0.026 ila yaklaşık %0.1 arasında bir oksimetazolin konsantrasyonu içermektedir. Yine bir başka yapılandırılmada bileşim, ağrı cinsinden yaklaşık %1'lik bir pilokarpin konsantrasyonu ve ağrı cinsinden yaklaşık %0.0125'lik bir oksimetazolin konsantrasyonu içermektedir.

Bir başka yönde buluşun bileşimlerinin oftalmik preparasyonları oksimetazolinin yanı sıra ağrı cinsinden yaklaşık %0.01 ila yaklaşık %4 arasında, yaklaşık %0.01 ila yaklaşık %3.5 arasında, yaklaşık %0.01 ila yaklaşık %3.0 arasında, veya yaklaşık %0.01 ila yaklaşık %2.5 arasında kolinerjik ajan ve ağrı cinsinden yaklaşık %0.001 ila yaklaşık %2 arasında COX-2 seçiciliğine sahip NSAID içerebilmektedir. Bir yapılandırılmada bileşimler, ağrı cinsinden yaklaşık %0.01 ila yaklaşık %2 arasında kolinerjik ajan ve ağrı cinsinden yaklaşık %0.001 ila yaklaşık %2 arasında COX-2 seçiciliğine sahip NSAID içermektedir. Bir yapılandırılmada bileşimler, ağrı cinsinden yaklaşık %0.5 ila yaklaşık %1.5 arasında kolinerjik ajan ve yaklaşık %0.1 ila yaklaşık %1 arasında NSAID içermektedir. Bir başka yapılandırılmada bileşimler, ağrı cinsinden yaklaşık %0.9 ila yaklaşık %1.1 arasında kolinerjik ajan ve ağrı cinsinden yaklaşık %0.01 ila yaklaşık %0.1 arasında NSAID içermektedir. Kolinerjik ajan, gözün siliyer kasında işlev gösteren ve bunun kasılmasına neden olan bir muskarinik asetilkolin reseptör M₃ agonist olabilmektedir.

Pilokarpin ve karbakol, uygun bir muskarinik asetilkolin reseptör M_3 agonistin örnekleridir. İlave örnekler, asetilkolin, betanekol, oksotremorin, pilokarpidin ve benzerini içermektedir. COX-2 seçiciliğine sahip bir NSAID'nin örnekleri, meloksikam, selekoksib, rofekoksib, valdekoksib, parekoksib, etorikoksib, nimesülid, etodolak, nabumeton ve benzerini içermektedir.

5

Yapılandırımlarda bileşim, oksimetazolinin yanısıra pilokarpin ve meloksikam içermektedir. Bu bileşimlerde pilokarpin dozajları ağızdan cinsinden yaklaşık %0.01 ila yaklaşık %2 arasında değişiklik göstermektedir ve meloksikam dozajları ağızdan cinsinden yaklaşık %0.001 ila yaklaşık %2 arasında değişiklik göstermektedir. Bir yapılandırımada bileşim, ağızdan cinsinden yaklaşık %0.01 ila yaklaşık %0.9 arasında bir pilokarpin konsantrasyonu ve ağızdan cinsinden yaklaşık %0.01 ila yaklaşık %1 arasında bir meloksikam konsantrasyonu içermektedir. Bir başka yapılandırımada bileşim, ağızdan cinsinden yaklaşık %1.1 ila yaklaşık %2 arasında bir pilokarpin konsantrasyonu ve ağızdan cinsinden yaklaşık %0.1 ila yaklaşık %0.5 arasında bir meloksikam konsantrasyonu içermektedir. Yine bir başka yapılandırımada bileşim, ağızdan cinsinden yaklaşık %1'lik bir pilokarpin konsantrasyonu ve ağızdan cinsinden yaklaşık %0.03'lük bir meloksikam konsantrasyonu içermektedir.

Selekoksib, rofekoksib, valdekoksib, parekoksib, etorikoksib, nimesülid, etodolak veya nabumeton gibi COX-2 seçiciliğine sahip diğer uygun NSAID'ler, meloksikam için burada açıklanan dozajlar ve konsantrasyon aralıklarında pilokarpin ile kombinasyon halinde formüle edilebilmektedir. Asetilkolin, betanekol, karbakol, oksotremorin ve pilokarpidin gibi diğer uygun kolinerjik ajanlar; pilokarpin için burada açıklanan dozajlar ve konsantrasyonlarda meloksikam, selekoksib, rofekoksib, valdekoksib, parekoksib, etorikoksib, nimesülid, etodolak veya nabumeton ile kombinasyon halinde formüle edilebilmektedir. Bir yapılandırımada M_3 agonist karbakol, bir imidazolin grubuna sahip bir alfa-stimülan agonist veya COX-2 seçiciliğine sahip bir steroid olmayan anti inflamatuvar ajan (NSAID) ile kombinasyon halinde ağızdan cinsinden yaklaşık %0.1 ila ağızdan cinsinden yaklaşık %4 arasında ya da ağızdan cinsinden yaklaşık %0.1 ila ağızdan cinsinden yaklaşık %3 arasında bir konsantrasyonda mevcut olabilmektedir, burada alfa-stimülan veya NSAID, yukarıdaki yapılandırımlardan birine açıklanan bir konsantrasyonda kullanılmaktadır. Bir başka yapılandırımada M_3 agonist karbakol, bir imidazolin grubu oksimetazoline sahip bir alfa-stimülan agonist ve isteğe bağlı olarak COX-2 seçiciliğine sahip bir steroid olmayan anti inflamatuvar ajan (NSAID) ile kombinasyon halinde ağızdan cinsinden yaklaşık %2.5'lik bir konsantrasyonda mevcut olabilmektedir, burada alfa-stimülan veya NSAID, yukarıdaki yapılandırımlardan birine açıklanan bir konsantrasyonda kullanılmaktadır.

35

Buluşun bileşimleri, görmenin düzeltilmesine yönelik hastanın ihtiyacı ve hastanın bileşime tepkisine bağlı olarak bir hasta için özelleştirilebilmektedir. Örneğin, küçük düzeltmeye ihtiyaç duyan hiperopi veya presbiyopinin hafif formlarına sahip hastalar, daha düşük bir kolinerjik ajan konsantrasyonuna sahip bir bileşim ile donatılabilmektedir. Öte yandan, daha şiddetli hiperopi veya presbiyopiye sahip hastalar, daha yüksek bir kolinerjik ajan konsantrasyonuna sahip bir bileşim ile donatılabilmektedir. Genel olarak daha genç hastalar (örn., küçük yaşlardan küçük hastalar), hiperopi veya presbiyopinin ilk semptomlarını deneyimleyebilmektedir ve yalnızca küçük düzeltmeye ihtiyaç duyabilmektedir, öte yandan daha yaşlı hastalar (örn., elli veya daha büyük yaşlardaki hastalar), presbiyopinin daha bariz semptomlarını veya hiperopi ve presbiyopinin bir kombinasyonunu deneyimleyebilmektedir ve daha fazla düzeltmeye ihtiyaç duyabilmektedir. Bazı hastalar, daha düşük bir kolinerjik ajan konsantrasyonuna ihtiyaç duyabilmektedir çünkü ilaca daha güçlü bir şekilde yanıt vermektedirler. Örneğin çok genç hastalar (örn., çocuklar), daha yaşlı hastalardan daha güçlü bir şekilde tepki verebilmektedirler ve bu nedenle daha düşük bir kolinerjik ajan konsantrasyonundan yararlanabilmektedirler.

15

Örnek niteliğindeki yapılandırılmalara göre, çok hafif bozukluklara sahip veya güçlü bir şekilde tepki veren hastaların tedavi edilmesine yönelik bir bileşim, ağrı cinsinden yaklaşık %0.1 ila yaklaşık %0.5 arasında pilokarpin gibi kolinerjik ajan, veya ağrı cinsinden yaklaşık %0.2 ila yaklaşık %0.4 arasında kolinerjik ajan, veya ağrı cinsinden yaklaşık %0.3 kolinerjik ajan içermektedir. Hafif bozukluklara sahip veya yaklaşık +0.5D ila yaklaşık +1.0D arasında, veya yaklaşık +0.75D oranında lenslere sahip gözlükler ile görmesi alternatif olarak düzeltilebilen hastaların tedavi edilmesine yönelik bir bileşim, ağrı cinsinden yaklaşık %0.3 ila yaklaşık %1.0 arasında pilokarpin gibi kolinerjik ajan, veya ağrı cinsinden yaklaşık %0.4 ila yaklaşık %0.8 arasında kolinerjik ajan, veya ağrı cinsinden yaklaşık %0.5 ila yaklaşık %0.7 arasında kolinerjik ajan, veya ağrı cinsinden %0.6 kolinerjik ajan içermektedir. Yaklaşık +1.0D ila yaklaşık +1.5D arasında, veya yaklaşık +1.2D ila yaklaşık +1.3D arasında lenslere sahip gözlükler ile görmesi alternatif olarak düzeltilebilen hastaların tedavi edilmesine yönelik bir bileşim, ağrı cinsinden yaklaşık %0.8 ila yaklaşık %1.6 arasında pilokarpin gibi kolinerjik ajan, veya ağrı cinsinden yaklaşık %1.0 ila yaklaşık %1.4 arasında kolinerjik ajan, veya ağrı cinsinden yaklaşık %1.1 ila yaklaşık %1.3 arasında kolinerjik ajan, veya ağrı cinsinden %1.2 kolinerjik ajan içermektedir. Yaklaşık +1.5D ila yaklaşık +2.0D arasında, veya yaklaşık +1.75D oranında lenslere sahip gözlükler ile görmesi alternatif olarak düzeltilebilen hastaların tedavi edilmesine yönelik bir bileşim, ağrı cinsinden yaklaşık %1.4 ila yaklaşık %2.2 arasında pilokarpin gibi kolinerjik ajan, veya ağrı cinsinden yaklaşık %1.6 ila yaklaşık %2.0 arasında kolinerjik ajan, veya ağrı cinsinden yaklaşık %1.7 ila yaklaşık %1.9 arasında kolinerjik ajan,

35

veya ağrılı cinsinden %1.8 kolinerjik ajan içermektedir.

5 Çok genç hastalar (örn., çocuklar), özellikle burada açılanan bileşimlerin kullanımdan yararlanabilmektedir. Çok genç hastalar, bileşime daha güçlü bir şekilde tepki verebilmektedir ve bu nedenle daha düşük bir kolinerjik ajan konsantrasyona ihtiyaç duyabilmektedir. Buluşun bileşimleri ayrıca, daha yaşlı hastalara göre çok genç hastalarda daha şiddetli bozuklukları tedavi etmek için kullanılabilir; örneğin bileşim, çocuklarda orta derecede hiperopi (+4.0D'ye kadar) tedavi etmek için kullanılabilir.

10 Buluşun bileşimleri ayrıca, hastanın iritasyon veya yan etkilere duyarlılığına bağlı olarak bir hasta için özelleştirilebilmektedir. Örneğin daha fazla duyarlılığına sahip bir hasta, bir imidazolin grubuna sahip alfa-stimülan agonist veya COX-2 seçiciliğine sahip NSAID gibi kızarıklık ve iritasyonu azaltan daha yüksek bir ajanlar konsantrasyonuna sahip bir bileşim ile donatılabilir. Bir yapılandırmaya göre daha fazla duyarlılığına sahip hastaların tedavi edilmesine yönelik bir bileşim, ağrılı cinsinden yaklaşık %0.05 ila yaklaşık %0.2 arasında oksimetazolin ve isteğe bağlı olarak COX-2 seçiciliğine sahip NSAID içerebilmektedir.

20 Buluşun bileşimleri, ayrıca bir siklodekstrin veya bunun türevini içerebilmektedir. Siklodekstrinler, daha az hidrofilik iç kavitelere ve hidrofilik dış yüzeylere sahip siklik oligosakkaritlerdir ve çeşitli moleküllere sahip kovalent olmayan kompleksler oluşturabilmektedir. Hem doğal olarak meydana gelen (α -, β - ve γ -) hem de sentetik (örn., kimyasal olarak modifiye edilmiş hidroksietil- β - veya sülfobütiler- β -) siklodekstrinler mevcuttur. Siklodekstrinler ve türevleri, kolinerjik ajan, alfa-stimülan agonist, ve/veya COX-2 seçiciliğine sahip NSAID'nin oküler penetrasyonunu güçlendirmek ve hastanın rahatsızlığını azaltmak ve buluşun bileşimlerinin gözün içine yerleştirilmesinin ardından iritasyonu iyileştirmek için kullanılabilir. Uygun siklodekstrinlerin örnekleri, hidroksietil- β -siklodekstrin ve sülfobütiler- β -siklodekstrin gibi hidrofilik siklodekstrinleri içermektedir. Siklodekstrin ayrıca, bileşimlerin aktif içerik maddelerinin çözünürlük, biyoyararlanım ve raf ömrünü iyileştirmek için buluşun bileşimlerine eklenebilmektedir. Örnek niteliğindeki bir yapılandırmaya göre bileşim, 25 yaklaşık %0.1 ila yaklaşık %4.0 arasında pilokarpin, yaklaşık %0.01 ila yaklaşık %0.1 arasında oksimetazolin veya yaklaşık %0.01 ila yaklaşık %0.2 arasında meloksikam, ve yaklaşık %0.1 ila yaklaşık %2.0 arasında β -siklodekstrin içermektedir. Örnek niteliğindeki bir başka yapılandırmaya göre bileşim, yaklaşık %0.75 ila yaklaşık %4 arasında karbakol, yaklaşık %0.01 ila yaklaşık %0.1 arasında oksimetazolin veya yaklaşık %0.01 ila yaklaşık %0.2 arasında 30 meloksikam, ve yaklaşık %0.1 ila yaklaşık %2.0 arasında β -siklodekstrin içermektedir.

Burada açıklanan bileşimler, sınırlama olmaksızın formülasyonlar gibi sınırlı içeren bileşimleri, ve polimerik ilaç taşıyıcı sistemleri içermektedir. Bileşimlerin, oftalmik terapilerde kullanılan diğer sınırlı içeren bileşimler gibi çözeltiler, süspansiyonlar, emülsiyonlar ve benzerini içerdiği anlaşılabilir. Buluşun bileşimleri, bir polimerik bileşim dâhil olmak üzere polimerik ilaç taşıyıcı sistemlerin içine dâhil edilebilmektedir, ve bunlar, biyobozunur polimerler, biyobozunur implantlar, biyobozunur olmayan implantlar, biyobozunur mikrosferler, nanopartiküller ve benzeri gibi biyobozunur mikropartikülleri içerdiği anlaşılmaktadır. Biyobozunur polimerler, *in vivo* bozunmaktadır burada polimerin veya polimerlerin zamanla bozunması veya aşınması polimerlerin içine yerleştirilen ve bunlara yüklenen buluşun bileşimlerinin salınmasıyla eş zamanlı olarak veya bunun ardından meydana gelmektedir. Farklı yapıya sahip bileşim maddeleri, farklı türlerde (boyut, form, bileşim veya sayı) nanopartikülün içine yerleştirilebilmektedir, tedavi edilen dokuda her bir bileşim için salınım ve bu bileşimlerin konsantrasyonları uygun hızlarla yol açmaktadır. Bir biyobozunur polimer; bir homopolimer, bir kopolimer, veya ikiden farklı polimerik ünite içeren bir polimer olabilmektedir. Burada açıklanan ilaç taşıyıcı sistemleri; tabletler, gofretler, çubuklar, levhalar, iplikler, filamanlar ve benzeri formundaki elemanları kapsayabilmektedir. Polimerik ilaç taşıyıcı sistem, katı, yarı katı veya viskoelastik olabilmektedir.

Belirli yapılandırılmalarda mevcut buluşta kullanılan taşıyıcı bir polimer tanesi veya bir Wang reçinesi gibi bir reçine içeren bir katı destek olabilmektedir. Destekler, silikon, plastik ve benzeri gibi bir sertlik derecesine sahip katılar olabilmektedir. Destek ayrıca, plastik veya diğer türlü sentetik malzemeler (nylon gibi) gibi esnek malzemeler, doğal polimerler (selüloz veya ipek gibi) veya bunların türevleri (nitroselüloz gibi) ve benzerinden yapılan malzemeler olabilmektedir. Belirli yapılandırılmalarda destek, dokunmuş kumaşlar ve benzerini içeren sert veya esnek birbirine geçirilmiş fiberler olabilen gözenekli bir malzemedir. Bazı yapılandırılmalarda katı destek, gözenekli olabilen bir tane veya pelettir. Belirli yapılandırılmalarda taşıyıcı veya taşıyıcılar, aktif ajanların yavaş veya zamanlanmış salınım için optimize edilebilmektedir. Bir polimer tane taşıyıcı veya yukarıda açıklanmış üzere bu tür başka taşıyıcı veya taşıyıcılar içeren formülasyonlar, subkonjonktival biçimde enjekte edilebilmektedir, gözün veya gözü çevreleyen dokuların içine doğrudan enjekte edilebilmektedir, göze veya çevresindeki dokulara topikal biçimde uygulanabilmektedir, veya nazolakrimal punktumda yer alan bir tıpa formunda uygulanabilmektedir.

Yapılandırılmalarda buluşun bileşimleri, göze veya gözü çevreleyen doku veya akışkanlara iletim

5 için formüle edilmektedir. Bileşimler, bir süspansiyon, göz damlası, merhem, jel, sprej, toz, ya subkonjonktival olarak ya da herhangi bir başka göz bölgesinde uygulamaya yönelik yavaş salınım preparasyonu formunda, veya buluşun bileşimlerinin, göze veya gözü çevreleyen akışkanlara ve/veya dokulara uygulanması için uygun başka formda olabilmektedir. Farmasötik
5 bileşimlerin preparasyonunda tamponlar, stabilizatörler, indirgeyici ajanlar, antioksidanlar ve kışkırtıcı ajanların kullanıldığı teknikte iyi bilinmektedir. *Bkz*, Wang v.d., "Review of Excipients and pHs for Parenteral Products Used in the United States." J. Parent. Drug Assn., 34(6):452-462 (1980); Wang v.d., "Parenteral Formulations of Proteins and Peptides: Stability and Stabilizers," J. Parent. Sci. and Tech., 42:S4-S26 (Supplement 1988); Lachman, v.d.,
10 "Antioxidants and Chelating Agents as Stabilizers in Liquid Dosage Forms-Part 1," Drug and Cosmetic Industry, 102(1): 36-38, 40 ve 146-148 (1968); Akers, M.J., "Antioxidants in Pharmaceutical Products," J. Parent. Sci. and Tech., 36(5):222-228 (1988); and Methods in Enzymology, Cilt. XXV, Colowick ve Kaplan eds., Konigsberg tarafından "Reduction of Disulfide Bonds in Proteins with Dithiothreitol," sayfalar 185-188.

15 Uygun taşıyıcılar, kullanılan dozajlar ve konsantrasyonlarda buna maruz bırakılan hücre veya memeli için toksik olmayan farmasötik olarak kabul edilebilir taşıyıcılar, ekscipyanlar veya stabilizatörleri içermektedir. Genellikle fizyolojik olarak kabul edilebilir taşıyıcılar, steril sudur veya bir sulu pH tamponlu çözeltidir. pH düzenleyici ajanlar; borik, fosforik, asetik, karbonik, sitrik, sorbik asitler ve benzerini içermektedir. pH ayarlama ajanları, hidroklorik asit gibi asitleri veya sodyum veya potasyum hidroksit, sodyum bikarbonat gibi bazları ve benzerini içermektedir. Uygun fizyolojik olarak veya oftalmik olarak kabul edilebilir taşıyıcılar, fosfat, sitrat, ve diğer organik asitler gibi tamponlar, askorbik asit içeren antioksidanlar, düşük moleküler ağırlıklı (yaklaşık 10 kattan az) polipeptitler; serum albümin, jelatin, veya immünoglobulin gibi
20 proteinler; polivinilpirolidon gibi hidrofilik polimerler; glisin, glutamin, asparajin, arjinin veya lizin gibi amino asitler; glukoz, mannoz veya dekstrinleri içeren monosakkaritler, disakkaritler, ve diğer karbonhidratlar; EDTA gibi kışkırtıcı ajanlar, mannitol veya sorbitol gibi şeker alkolleri, sodyum gibi tuz oluşturan karşıyonlar; ve/veya TWEEN™ polietilen glikol (PEG), ve PLURONICS™ gibi iyonik olmayan surfaktanlar içermektedir.

30 Buluşun bileşikleri, fenol, krezol, paraaminobenzoik asit, BDSA, sorbitrat, klorheksidin, benzalkonium klorür, sorbik ve borik asitler, Purite® (oksiklorür bileşikler), Polyquad® (kuaterner amonyum), poliheksametilen biguanid, sodyum perborat, ve benzeri gibi bir veya daha fazla koruyucu içerebilmektedir. Kronik bozukluklarda uzun süreli kullanılması amaçlanan
35 bileşimler, gözü tahriş edebilen koruyucuların kullanılmaması için formüle

edilebilmektedir ve paketlenebilmektedir. Örneğin bileşim, tek dozlu kaplarda veya membranlar, valf mekanizmaları veya gümüş gibi mikrobiyal kontaminasyonu en aza indirmeye yönelik alternatif araçlar kullanan kaplarda paketlenmektedir.

- 5 Bileşimler, bir veya daha fazla mikrokristalin selüloz, magnezyum stearat, mannitol, sükroz, EDTA, sodyum hidrojen sülfat, metil selüloz, karboksimetil selüloz, hidroksipropil metilselüloz, hiyalüronik asit, aljinat, kondroitin sülfat, dekstran, maltodekstrin, dekstran sülfat, polivinil piroolidon, polivinil alkol, ve benzeri gibi stabilizatör ve viskozan ajan içerebilmektedir. Bileşim; polisorbata 20, polisorbata 80, pluronik, triolein, soya yağları, lesitinler, skualen ve skualenler, sorbitan treioleat ve benzeri gibi bir emülgatör içerebilmektedir. Bileşim; fenilettil, alkol, fenol, krezol, benzalkonim klorür, fenoksietanol, klorheksidin, timerosol, ve benzeri gibi bir antimikrobiyal içerebilmektedir. Uygun kıvamlaştırıcılar; mannanlar, arabinanlar, aljinat, hiyalüronik asit, dekstroza ve benzeri gibi doğal polisakkaritler; ve düşük moleküler ağırlıklı PEG hidrojeller ve yukarıda bahsedilen askıda tutan ajanlar gibi sentetik polisakkaritler içermektedir.
- 15 Bileşim, ayrıca sodyum klorür, potasyum klorür, magnezyum sülfat, kalsiyum klorür, sodyum hidrojen fosfat ve benzeri gibi osmotik ajanlar, ve propilen glikol, gliserin, sorbitol, mannitol, ve benzeri gibi nemlendiriciler içerebilmektedir.

Buluşun bileşimleri, presbiyopi, hafif hiperopi, düzensiz astigmatizm (gözün ön kısmında artmış yüksek refraktif optik aberasyonlar), veya hiperopik akomodatif esotropiyi tedavi etmek için kullanılmaktadır. Mevcut buluş ayrıca, kristalin lensin ve çevresindeki dokuların yaşlanma prosesini geciktiren, tersine çeviren veya değiştiren müdahalelerin dozunun arttırılması için veya desteklenmesi için kullanılabilmektedir. Buluşun bileşimleri genellikle, tedavi altındaki süjenin bir "oküler bölgesi" veya "oküler alanına" uygulanmaktadır. Süje genellikle insanda ancak köpekler, kediler, atlar, vb. gibi diğer memelileri de içerebilmektedir. "Oküler bölge" ve "oküler alan" terimleri, genellikle gözün anterior ve posterior segmenti içeren ve genellikle göz yuvarlığı veya göz yuvarlığının iç ve dış kısmındaki kısmen veya tamamen kaplayan dokular veya hücresel katmanlarda bulunan herhangi bir fonksiyonel (örn., görüş için) veya yapısal dokuları içeren ancak bunlarla sınırlı olmayan göz yuvarlığının herhangi bir alanına atıfta bulunulmaktadır. Oküler alanların spesifik örnekleri, kristalin lens, zonüller, siliyer kas, iris ve göz bebeğini içermektedir.

30 Bir oküler bölgedeki göz yuvarlığının alanlarının spesifik örnekleri, anterior kamara, posterior kamara, vitröz kavite, koroid, suprakoroidal alan, subretinal alan, konjunktiva, subkonjunktival alan, episkleral alan, intrakorneal alan, epikorneal alan, sklera, pars plana, cerrahi olarak indüklenen avasküler bölgeler, maküla ve retinaı içermektedir. Bir presbiyopik hastanın her iki

35 gözünde buluşun bileşimlerinin kullanılması, yakını görmeyi optimum güçlendirilmesini

sağlayabilmektedir ancak uzağ görmeyi hafif bir şekilde azaltabilmektedir. Buluşun bileşimleri ayrıca, yalnızca bir gözde, tipik olarak baskın olmayan gözde kullanılabilmektedir, böylelikle o gözde yakınlı görmeyi iyileştirmektedir ve tedavi edilmeyen gözde uzağ görmeyi korumaktadır. Bir yapılandırılmada buluşun bir bileşimi, okuma becerisini iyileştirmek için yalnızca hastanın baskın gözüne uygulanmaktadır.

Buluşun bileşimleri, gözün refraktif gücünü yaklaşık 4 diyoptere kadar, hatta çok genç hastalarda (örn., çocuklar) daha da fazla artılabilmektedir. Bir yapılandırılmada buluşun bileşimleri, gözün refraktif gücünü yaklaşık 0.5 diyopter, yaklaşık 0.75 diyopter, yaklaşık 1.0 diyopter, yaklaşık 1.25 diyopter, yaklaşık 1.50 diyopter, yaklaşık 1.75 diyopter, yaklaşık 2.0 diyopter, yaklaşık 2.5 diyopter, yaklaşık 3.0 diyopter, yaklaşık 3.5 diyopter veya yaklaşık 4.0 diyoptere kadar artılabilmektedir. Bir yapılandırılmada buluşun bileşimleri, gözün refraktif gücünü yaklaşık 0.5 ila yaklaşık 0.75 diyopter, yaklaşık 0.5 ila yaklaşık 1.0 diyopter, yaklaşık 0.5 ila yaklaşık 1.25 diyopter, yaklaşık 0.5 ila yaklaşık 1.5 diyopter, yaklaşık 0.5 ila yaklaşık 1.75 diyopter, yaklaşık 0.5 ila diyopter ila yaklaşık 2.0 diyopter, yaklaşık 0.5 diyopter ila yaklaşık 2.5 diyopter, yaklaşık 0.5 diyopter ila yaklaşık 3.0 diyopter, yaklaşık 0.5 diyopter ila yaklaşık 3.5 diyopter, veya yaklaşık 0.5 ila yaklaşık 4.0 diyopter arasında artılabilmektedir. Bir yapılandırılmada gözün refraktif gücündeki artış, gözün silindirik (astigmatik) bileşenini büyük ölçüde etkilemeden meydana gelmektedir. Bir yapılandırılmada gözün silindirik bileşeninin etkisi, 0.5 diyopterden daha azdır. Bir yapılandırılmada astigmatizm etkisi, yaklaşık 2.0 diyopterden daha azdır.

Buluşun bir başka yönünde, bir oküler bozukluğun tedavi edilmesine yönelik kitler sağlanmaktadır. Kitler genellikle şunları içermektedir: a) bir şişeye, tüp, küçük şişe, damla (örneğin göz damlaları için kullanılabilecek türde) gibi bir kap, veya burada açıklanmış üzere bir bileşim içeren başka aplikatör; ve b) metne ek olarak diyagramlar, şekiller veya fotoğrafları içerebilen kullanıma yönelik talimatlar. Talimatlar, malzemenin nasıl elde edileceği (depolama için sıcaklık aralıkları gibi depolama koşulları içerebilmektedir), malzemenin, bir oküler bölgenin içine nasıl yerleştirileceği (isteğe bağlı olarak diyagramlar, şekiller veya fotoğrafları içermektedir), bileşimin ne şekilde uygulanacağı ve bileşimin kullanılması sonucunda ne olacağına ilişkin adları içerebilmektedir. Kap, bileşimin bir tekli dozunu veya bileşimin çoklu dozları içerebilmektedir. Kap, bileşimi damlalar halinde iletebilmektedir. Kap, folyo veya plastik sızdırmazlık elemanı gibi emniyet belirteçli özellikleri içerebilmektedir.

35 **Örnekler**

Aşağıdaki örnekler için "bir/tek/bu" terimi, çoğul alternatifleri (en az bir) içermektedir. Açıklanan bilgiler örnekleyicidir ve başka yapılandırmalar da mevcuttur ve mevcut buluşun kapsamı dâhilindedir.

5

Örnek 1

Emetrop veya hafifçe hiperopik olduğu düşünülen 10 hastalı (20 göz) bir grup (Küresel eşdeğer, 1.00 D'lik astigmatizmden daha az olmak üzere +0.88 D ila -0.50 D arasında), buluşun bir bileşimi ile tedavi edilmiştir. Her bir hasta, tedaviden önce şunları içeren kapsamlı bir oküler muayeneden geçmiştir: 1) her bir gözün refraktif gücü; 2) bir Snellen tablosu kullanılarak ölçülen uzağgörme keskinliği (UDVA); 3) bir elle kullanılan Rosebaum tablosu ve Jaeger derecelendirmesi kullanılarak 40 santimetrede ölçülen yakıngörme (UNVA); ve 4) özel bir kızılötesi kamera cihazı ile orta ışıklandırma (mezofik) koşullarında ölçülen pupiller çap.

Bir viskozan olarak karboksimetil selüloz ve koruyucu olarak benzalkonium klorür ile, %0.5'lik bir sodyum klorür çözeltisinde çözülmüş olan ağrıksından %1 pilokarpin ve %0.125 oksimetazolin içeren üç damla, birbirinden 5 dakika aralıklarla her bir göze üç defa damlatılmış ve aynı ölçümler, bir saat, dört saat ve altı saat sonra alınmıştır (Tablo 1). Tablo 1 ve Şekiller 1-2'de gösterildiği üzere, damlatmadan bir saat sonrasında düzeltilmemiş uzağgörme keskinliğinin 0.7 satırı kaybedilirken yakıngörme keskinliğinin ortalama 3.7 birimlik bir kazanç olmuştur. Şekil 1'de gösterildiği üzere 4 saatte etkide bazı gecikmelere olmuştur ve altı saatte neredeyse yarım düşmüştür. Yakıngörmedeki iyileşme, daha genç hastalarda daha barizdir ve uzağgörmenin hasarındaki eksiklik (Şekil 2), hiperopik hastalarda daha fazla belirlenmiştir. Refraktif değişim, çoğunlukla neredeyse değişmemiş halde kalan silindire sahip küre ile ilişkilendirilmiştir.

20

25

Tablo 1. (Pilocarpin + Oksimetazolin)

Kimlik	Cinsiyet	Yaş		Pre UNVA	1sa UNVA	4sa UNVA	6sa UNVA	Pre UDVA	1sa UDVA	4sa UDVA	6sa UDVA
1	E	42	OD	J2	J1+	J1 +	J1	20/20	20/25	20/25	20/20
1			OS	J2	J1+	J1 +	J2	20/20	20/25	20/25	20/20
2	K	44	OD	J2	J1+	J1 +	J2	20/20	20/30	20/25	20/20
2			OS	J2	J1 +	J1 +	J1	20/20	20/30	20/25	20/20
3	K	45	OD	J3	J1 +	J1 +	J1	20/20	20/25	20/30	20/25
3			OS	J3	J1 +	J1 +	J2	20/20	20/30	20/30	20/20
4	E	46	OD	J5	J1	J2	J3	20/25	20/20	20/20	20/25
4			OS	J5	J2	J2	J3	20/25	20/20	20/20	20/20
5	E	48	OD	J3	J1+	J1 +	J3	20/20	20/30	20/30	20/20
5			OS	J3	J2	J1	J2	20/20	20/20	20/25	20/20
6	K	49	OD	J5	J1	J1	J3	20/25	20/30	20/30	20/25
6			OS	J5	J2	J3	J5	20/25	20/30	20/25	20/25
7	E	50	OD	J3	J1 +	J1 +	J1	20/30	20/40	20/40	20/40
7			OS	J3	J1 +	J1+	J1	20/30	20/40	20/40	20/30
8	K	52	OD	J5	J2	J2	J3	20/20	20/25	20/25	20/20
8			OS	J5	J2	J2	J3	20/20	20/25	20/25	20/20
9	E	54	OD	J10	J3	J3	J5	20/25	20/20	20/20	20/20
9			OS	J10	J3	J3	J5	20/25	20/20	20/25	20/25
10	K	56	OD	J16	J5	J5	J7	20/30	20/30	20/30	20/25
10			OS	J10	J5	J5	J7	20/30	20/30	20/30	20/30

Tablo 1 Devam (Pilokarpin + Oksimetazolin)

Kimlik		Pre Sph	1sa Sph	4sa Sph	6sa Sph	Pre Cyl	1sa Cyl	4sa Cyl	6sa Cyl
1	OD	1.00	-0.25	0.00	0.50	-0.25	-0.50	-0.50	-0.25
1	OS	1.00	-0.50	-0.50	-0.25	-0.25	-0.25	-0.25	-0.25
2	OD	0.00	-0.75	-0.50	0.00	-0.25	-0.50	-0.25	-0.25
2	OS	0.00	-0.50	-0.25	0.00	-0.75	-1.00	-0.75	-0.75
3	OD	0.00	-0.25	-0.50	-0.25	-0.25	-0.25	-0.50	-0.25
3	OS	0.25	-0.25	0.00	0.25	-0.50	-0.50	-0.50	-0.25
4	OD	0.75	0.00	0.25	0.50	-0.50	-0.50	-0.25	-0.50
4	OS	0.75	0.00	0.00	0.25	-0.25	-0.25	-0.25	-0.25
5	OD	0.25	-0.50	-0.50	0.00	-0.25	-0.50	-0.25	-0.25
5	OS	0.50	0.00	-0.25	0.00	0.00	-0.25	-0.25	0.00
6	OD	0.25	-0.25	-0.25	0.00	-0.75	-0.50	-0.50	-0.50
6	OS	0.50	-0.25	0.00	0.25	-0.50	-0.50	-0.50	-0.50
7	OD	-0.25	-0.50	-0.50	-0.25	-0.50	-0.50	-0.75	-0.75
7	OS	0.00	-0.50	-0.25	-0.25	-0.75	-0.75	-0.75	-0.75
8	OD	0.25	-0.25	-0.25	0.00	-0.25	-0.25	-0.25	-0.25
8	OS	0.25	-0.25	-0.25	0.00	0.00	-0.25	-0.25	0.00
9	OD	0.75	0.00	0.25	0.50	-0.25	-0.25	-0.25	-0.25
9	OS	0.75	0.00	0.25	0.50	-0.50	-0.25	-0.50	-0.50
10	OD	0.75	-0.25	-0.25	0.00	-0.25	-0.25	0.00	-0.25
10	OS	0.50	0.00	0.00	0.00	-0.50	-0.75	-0.75	-0.50

ORTALAMA

0.41	-0.26	-0.18	0.09	-0.38	-0.44	-0.41	-0.36
------	-------	-------	------	-------	-------	-------	-------

Tablo 1 Devam (Pilokarpin + Oksimetazolin)

Ki mli k		Pre Sph Eq	1sa Sph Eq	4sa Sph Eq	6sa Sph Eq	Pre Göz Bebeğ	1sa Göz Bebeği	4sa Göz Bebeği	6sa Göz Bebeği
1	OD	0.88	-0.50	-0.25	0.38	5.1	1.9	2.2	3.1
1	OS	0.88	-0.63	-0.63	-0.38	5.4	2	2.3	3.2
2	OD	-0.13	-1.00	-0.63	-0.13	5.2	2.2	2.2	3.6
2	OS	-0.38	-1.00	-0.63	-0.38	5.3	2.1	2.3	3.5
3	OD	-0.13	-0.38	-0.75	-0.38	5.1	2.3	2.5	3.2
3	OS	0.00	-0.50	-0.25	0.13	5.2	2.4	2.5	3.3
4	OD	0.50	-0.25	0.13	0.25	6.1	2.3	2.6	3.9
4	OS	0.63	-0.13	-0.13	0.13	6	2.2	2.7	3.8
5	OD	0.13	-0.75	-0.63	-0.13	5.4	2	2.1	3
5	OS	0.50	-0.13	-0.38	0.00	5.5	2	2.1	3
6	OD	-0.13	-0.50	-0.50	-0.25	4.7	2.3	2.2	3.1
6	OS	0.25	-0.50	-0.25	0.00	4.8	2.4	2.3	3
7	OD	-0.50	-0.75	-0.88	-0.63	4.3	2.2	2.4	3.3
7	OS	-0.38	-0.88	-0.63	-0.63	4.4	2	2.3	3.2
8	OD	0.13	-0.38	-0.38	-0.13	4.6	2.1	2.2	3.7
8	OS	0.25	-0.38	-0.38	0.00	4.5	2	2.1	3.6
9	OD	0.63	-0.13	0.13	0.38	4.2	2.2	2.4	3.2
9	OS	0.50	-0.13	0.00	0.25	4.3	2.1	2.3	3.3
10	OD	0.63	-0.38	-0.25	-0.13	4.1	1.9	2	2.9
10	OS	0.25	-0.38	-0.38	-0.25	4.1	2	2	2.8

ORTALAMA

0.23	-0.48	-0.38	-0.09	4.92	2.13	2.29	3.29
------	-------	-------	-------	------	------	------	------

5 Yakın görmede gözlemlenen iyileşmenin, en az iki sebepten dolayı meydana geldiğine inanılmaktadır. İlk olarak, presbiyopi ve hiperopinin hafif derecelerini dengeleyebilen tedavinin ardından gözün refraktif gücünde kabaca +0.70 diyopterlik bir artış gözlemlenmiştir. İkinci olarak gözün görsel alanın derinliği, tedavinin ardından 0.50 ila 0.75 diyopter artmıştır (muhtemelen pupiller çaptaki yaklaşık 2.0 mm'ye düşüşe ilişkindir). Alan derinliğindeki bu gözlemlenen artışın aşağıdakileri sağladığına inanılmaktadır

10

- 1) emetroplar, miyoplar ve hiperoplarda yakın görmenin iyileştirilmesi için gözün refraktif gücünde gözlemlenen artışın dozunun artması
- 2) hafif hiperoplarda uzağın keskinliğinin iyileştirilmesi için gözün refraktif gücünde gözlemlenen artışın dozunun artması ve

3) gözün refraktif gücünde gözlemlenen değişimden kaynaklanan emetropik veya miyop hastalarda uzağ görmede herhangi bir kaybol dengelenmesi.

Örnek 2

5

"Hafif hiperopiye" sahip 30 ila 55 yaşlardaki beş hasta (on göz) (yani +0.50 ila +2.00 D arasında bir küresel eşdeğere sahip gözler), 5 dakika aralıklarla %1 pilokarpin ve %0.125 oksimetazolinin üç damlasıyla tedavi edilmiştir. Tedavinin ardından tüm hastalar, bir ila dört saatte yarımsız uzağ görme keskinliklerini iyileştirebilmişlerdir. Yüzde otuz beş, 6 saatte uzağ görmenin bir saatte bir iyileşmeye sahip olmuştur.

10

Örnek 3

Emetrop veya hafifçe hiperopik olduğu düşünülen 10 hastalık (20 göz) bir grup (Küresel eşdeğer, 1.00 D'lik astigmatizmden daha az olmak üzere +0.88 D ila -0.13 D arasında), buluşun bir bileşimi ile tedavi edilmiştir. Her bir hasta, tedaviden önce şunları içeren kapsamlı bir oküler muayeneden geçmiştir: 1) her bir gözün refraktif gücü; 2) bir Snellen tablosu kullanılarak ölçülen yarımsız uzağ görme keskinliği (UDVA); 3) bir elle kullanılan Rosebaum tablosu ve Jaeger derecelendirmesi kullanılarak 40 santimetrede ölçülen yarımsız yakın görme (UNVA); ve 4) özel bir kızılötesi kamera cihazıyla orta ışıklandırma (mezofik) koşullarda ölçülen pupiller çap.

15

20

Bir viskozan olarak karboksimetil selüloz ve koruyucu olarak benzalkonium klorür ile, %0.5'lik bir sodyum klorür çözeltisinde çözünmüş olan ağrısız cinsinden %1 pilokarpin ve %0.025 oksimetazolin içeren bir damla, sağ göze üç defa damlatılmış ve oksimetazolin olmadan %1 pilokarpin içeren aynıközelti, sol göze bir defa damlatılmış ve aynıkölçümler, bir saat, dört saat ve altı saat sonra alınmıştır (Her bir hasta, kendi kontrolü olarak işlev göstermiştir) (Tablo 2). Tablo 2 ve ŞEKİLLER 3 ve 4'te gösterildiği üzere, yalnızca pilokarpin kullanırken yakında görmedeki iyileşmenin daha küçük olduğu ve daha erken aşınma eğiliminde olduğu, ayrıca 1 ve 4 saat zaman dilimlerinde uzağ görmede daha fazla azalma olduğu görülebilmektedir. Refraktif bakış açısından bakıldığında, yalnızca pilokarpinin daha fazla astigmatizmi indüklediği görülmüştür. Bu sonuç, muhtemelen kristalin lens değişimlerinden kaynaklanmaktadır. Öte yandan pilokarpin, oksimetazolin ile uygulandığında daha az astigmatizm indüklenmiştir. Oksimetazolin eklenmesi, pupiller kontraksiyon üzerinde pilokarpin etkisini iyileştirilmiştir, böylelikle optik performansını güçlendirmiştir. Elde edilen refraksiyonlar ve yarımsız uzak ve

30

35

yakın keskinlikleri arasında her iki grupta da bazı farklılıklar belirtilmiştir, bu da görmenin iyileştirilmesinde örneğin küresel aberasyon, koma, trefoil, vb. gibi artmış yüksek sıralı optik ölçümler (aberrasyonlar) gibi başka faktörlerin kapsandığını belirtebilmektedir.

Tablo 2. [Pilokarpin + Oksimetazolin(OD)'ye karşı Yalnızca pilokarpin (OS)]

Ki mli k	Cin siye t	Yaş		Pre UNVA	1sa UNVA	4sa UNVA	6sa UNVA	Pre UDVA	1sa UDVA	4sa UDVA	6sa UDVA
1	E	43	OD	J1	J1+	J1	J1	20/25	20/30	20/20	20/25
1			OS	J1	J1+	J1	J1	20/30	20/40	20/50	20/30
2	K	45	OD	J2	J1+	J1	J1	20/30	20/40	20/30	20/30
2			OS	J3	J1	J3	J3	20/30	20/50	20/40	20/30
3	E	45	OD	J3	J1 +	J1	J2	20/20	20/30	20/40	20/20
3			OS	J3	J1 +	J1	J2	20/20	20/30	20/20	20/20
4	E	46	OD	J5	J1+	J2	J3	20/20	20/30	20/30	20/25
4			OS	J3	J1	J1	J3	20/20	20/40	20/40	20/20
5	E	48	OD	J3	J1+	J1	J1	20/25	20/40	20/30	20/25
5			OS	J5	J1 +	J1	J2	20/25	20/30	20/30	20/25
6	K	48	OD	J7	J1	J2	J3	20/40	20/30	20/25	20/30
6			OS	J7	J2	J3	J7	20/30	20/30	20/30	20/30
7	E	50	OD	J5	J2	J3	J5	20/25	20/30	20/25	20/25
7			OS	J5	J1	J3	J5	20/25	20/40	20/30	20/25
8	E	51	OD	J5	J2	J3	J3	20/20	20/40	20/40	20/20
8			OS	J5	J3	J3	J5	20/20	20/30	20/30	20/20
9	K	52	OD	J7	J3	J3	J5	20/30	20/40	20/40	20/30
9			OS	J5	J3	J3	J5	20/30	20/50	20/40	20/30
10	K	54	OD	J7	J3	J3	J3	20/25	20/30	20/30	20/25
10			OS	J7	J3	J5	J5	20/20	20/30	20/25	20/25

Tablo 2 Devam [Pilocarpin + Oksimetazolin (OD)'ye karşı yalnızca Pilocarpin (OS)]

Kimlik		Pre Sph	1sa Sph	4sa Sph	6sa Sph	Pre Cyl	1sa Cyl	4sa Cyl	6sa Cyl
1	OD	1.00	-0.25	0.00	0.50	-0.25	-0.50	-0.50	-0.25
1	OS	1.00	-0.50	-0.25	0.00	-0.25	-0.75	-0.25	-0.25
2	OD	0.00	-0.75	-0.50	0.00	-0.25	-0.50	-0.25	-0.25
2	OS	0.00	-0.50	-0.25	0.00	-0.75	-1.00	-0.75	-0.75
3	OD	0.00	-0.25	-0.50	-0.25	-0.25	-0.25	-0.50	-0.25
3	OS	0.25	0.00	0.00	0.25	-0.50	-0.50	-0.50	-0.25
4	OD	0.75	-0.50	-0.25	-0.25	-0.50	-0.50	-0.25	-0.50
4	OS	0.75	-0.25	-0.25	0.00	-0.25	-0.75	-0.50	-0.25
5	OD	0.25	-0.50	-0.50	0.00	-0.25	-0.50	-0.25	-0.25
5	OS	0.50	0.00	-0.25	0.25	0.00	-0.25	-0.25	0.00
6	OD	0.25	-0.25	-0.25	0.00	-0.75	-0.50	-0.50	-0.50
6	OS	0.50	0.00	0.00	0.25	-0.50	-0.50	-0.50	-0.50
7	OD	0.25	-0.25	-0.50	0.25	-0.50	-0.50	-0.75	-0.75
7	OS	0.00	-0.50	-0.25	-0.25	-0.75	-0.75	-0.75	-0.75
8	OD	0.25	-0.25	-0.25	0.00	-0.25	-0.25	-0.25	-0.25
8	OS	0.25	-0.25	-0.25	0.00	0.00	-0.25	-0.25	0.00
9	OD	0.75	0.00	0.25	0.50	-0.25	-0.25	-0.25	-0.25
9	OS	0.75	0.25	0.50	0.50	-0.50	-0.25	-0.50	-0.50
10	OD	0.75	-0.25	-0.25	0.00	-0.25	-0.25	0.00	-0.25
10	OS	0.50	0.00	0.25	0.50	-0.50	-0.75	-0.75	-0.50

ORTALAMA

Pilo + Oksi	0.61	-0.48	-0.25	0.43	-0.39	-0.41	-0.39	-0.36
Pilo + NaCl	0.59	-0.32	-0.14	0.57	-0.36	-0.59	-0.59	-0.43

5

10

15

Tablo 2 Devam [Pilocarpin + Oksimetazolin (OD)'ye karşı yalnızca Pilocarpin (OS)]

Kimlik		Pre Sph Eş	1sa Sph Eş	4sa Sph Eş	6sa Sph Eş	Pre Göz Bebeği	1sa Göz Bebeği	4sa Göz Bebeği	6sa Göz Bebeği
1	OD	1.00	-0.50	-0.13	0.25	5.5	2	2.5	4.7
1	OS	0.63	-1.00	-0.88	0.25	5.6	2.1	2.7	4.9
2	OD	0.50	-1.13	-0.75	0.38	5.2	2.2	2.6	4.8
2	OS	0.13	-1.00	-0.75	0.38	5.3	2.3	2.8	4.9
3	OD	0.38	-0.75	-0.75	0.13	4.8	2.1	2.5	4.7
3	OS	0.50	-0.25	-0.13	0.38	4.7	2.2	2.5	4.7
4	OD	0.50	-1.00	-0.63	0.25	4.9	2.3	2.7	4.5
4	OS	0.63	-0.88	-0.63	0.63	4.8	2.3	2.9	4.4
5	OD	0.50	-1.00	-0.75	0.25	4.1	2.1	2.7	4
5	OS	0.63	-0.63	-0.50	0.50	4	2.2	2.8	4.2
6	OD	0.88	-0.63	-0.25	0.63	4.7	1.9	2.2	4.8
6	OS	0.75	-0.50	-0.38	0.50	4.7	2.1	2.4	4.9
7	OD	0.50	-0.50	-0.13	0.38	4.3	2.3	2.5	3.9
7	OS	0.38	-0.75	-0.50	0.38	4.2	2.4	3	4.1
8	OD	0.13	-0.88	-0.50	0.25	4.1	2.2	2.4	4
8	OS	0.13	-0.50	-0.50	0.13	4.2	2.4	2.9	4.2
9	OD	0.38	-0.63	-0.50	0.38	4.5	2	2.6	4.4
9	OS	0.50	-0.75	-0.38	0.25	4.4	2.5	2.6	4.4
10	OD	-0.13	-0.50	-0.50	-0.13	4.7	2.1	2.9	4.7
10	OS	0.25	-0.50	-0.13	0.50	4.8	2.1	3.1	4.7

ORTALAMA

Pilo +Oksi	0.42	-0.68	-0.44	0.25	4.25	1.93	2.33	4.05
Pilo+NaCl	0.41	-0.61	-0.43	0.35	4.25	2.05	2.52	4.13

Örnek 4

5

-1.00 D'den daha az astigmatizm ile +0.50 D ile -0.25 D arasında (küresel eşdeğer) refraksiyona sahip 40 ila 56 yaş arasındaki çok sayıda hastaya (n=65), bir günde üç defa kullanılmaları için göz damlası verilmiştir. Göz damlaları %1 pilokarpin ve %0.0125 oksimetazolin içermektedir. Hastalar, tedavinin başlangıcından bir hafta sonra ve sonrasında altı ay boyunca damla reçetesini yenilemek için aylık olarak görülmüştür. Yalnızca dört hasta, etki eksikliğinden (bir hasta) veya kaş ağrısı veya oküler ağrı gibi yan etkilerden (üç hasta) dolayı göz damlası kullanmaya devam etmemiştir. Hastaların geri kalanı yakındaki görmelerini iyileştirmek için okuma gözlüğü yerine ilaç kullanmaya devam etmiştir. Gerçek hayattaki hastaların bu kohortundan

10

hiçbir önemli yan etki rapor edilmemiştir. Azaltılmış aydınlanma hissi (muhtemelen pupiller daralmaya ilişkin) ve oküler flatörler (iğne deliği etkisi, görmeyi yalnızca gözün dışındaki nesnelere için değil ayrıca gözün içinde süzülen küçük düzensizlikler için de iyileştirmektedir), birkaç defa hastalar tarafından rapor edilmiştir.

5

Miyopi, hiperopi ve astigmatizmin daha yüksek derecelerine sahip bir başka hasta grubunda, iki odaklı gözlük kullanımdan kaçınmak için kontakt lensleri veya uzak gözlükleri yerine göz damlaları kullanılmıştır.

- 10 Refraktif iyileşme, silindirik (astigmatik) bileşen etkilenmeden, gözün refraktif gücünde ortalama yaklaşık 0.50 diyopterlik bir artış mevcut olduğu örnek 1'e çok benzemektedir. Miyopi, hiperopi veya astigmatizmin daha yüksek derecelerine sahip hastalarda, ya bir saat iyileştiren, değişmeden kalan ya da taban çizgisi refraksiyonuna göre bir ila iki hat düşen uzağ görme keskinliği ile yakınlık görme keskinliğinde genellikle bir 2 ila 4 satır kazanç mevcuttur.
- 15 Etki zamanla sürmüştür ve hastalar, damlayıcı düzenli olarak kullandıkça damlanın etkisinin daha uzun sürdüğünü gösteren kümülatif bir etki olduğunu fark etmişlerdir. Ayrıca bu hastalar, başlangıçta damlaların neden olabildiği herhangi bir hafif tahriş/kaşıntıya bir azalma belirtmişlerdir. Hastaların üçte ikisi, yalnızca burada bahsedilen damlaları kullanmıştır ve üçte biri bunları çoğunlukla kullanmıştır, ancak ayrıca damlalar yerine arada bir (gece, evde, vb.) okuma gözlüklerini kullanmıştır.
- 20

Örnek 5

- İki haftalık bir araştırma sürecinin ardından örnek 1'deki hastalardan beşi, suda %0.5'lik bir sodyum klorür çözeltisinde çözünen %1 pilokarpin ve %0.015 meloksikam kombinasyonu artı viskozan olarak karboksimetil ve koruyucu olarak benzalkonium klorür ile tedavi edilmiştir, ve örnek 1'deki aynı ölçümler, bir saat, dört saat ve sekiz saat sonra alınmıştır.
- 25

Tablo 3. (Pilocarpin + Meloksikam)

Ki mli k	Cin siy et	Yaş		Pre UNVA	1sa UNVA	4sa UNVA	6sa UNVA	Pre UDVA	1sa UDVA	4sa UDVA	6sa UDVA
1	E	43	OD	J2	J1	J1	J2	20/20	20/20	20/20	20/20
1			OS	J1	J1+	J1 +	J1	20/20	20/20	20/20	20/20
2	E	46	OD	J2	J1	J2	J2	20/25	20/40	20/40	20/30
2			OS	J3	J2	J2	J2	20/25	20/30	20/25	20/25
3	K	49	OD	J5	J2	J2	J3	20/25	20/40	20/40	20/30
3			OS	J7	J2	J5	J5	20/25	20/40	20/30	20/40
4	K	52	OD	J7	J5	J5	J5	20/30	20/25	20/25	20/20
4			OS	J5	J3	J3	J5	20/30	20/20	20/25	20/25
5	K	55	OD	J10	J5	J7	J7	20/25	20/40	20/30	20/30
5			OS	J10	J5	J5	J7	20/25	20/30	20/40	20/25

Tablo 3 Devamı (Pilocarpin + Meloksikam)

Kimlik		Pre Sph	1sa Sph	4sa Sph	6sa Sph	Pre Cyl	1sa Cyl	4sa Cyl	6sa Cyl
1	OD	0.75	0.25	0.50	0.50	-0.25	-0.50	-0.50	-0.25
1	OS	0.75	0.25	0.25	0.25	-0.50	-0.50	-0.50	-0.50
2	OD	-0.25	-0.75	-0.50	-0.50	-0.25	-0.50	-0.25	-0.25
2	OS	-0.25	-0.50	-0.25	-0.25	0.00	0.00	-0.25	-0.25
3	OD	0.25	-0.50	-0.50	-0.25	-0.75	-0.50	-0.50	-0.50
3	OS	0.25	-0.50	-0.25	-0.25	-0.50	-0.25	-0.25	-0.50
4	OD	0.75	0.00	0.25	0.00	0.00	-0.25	-0.25	-0.25
4	OS	0.75	0.25	0.25	0.25	-0.50	-0.25	-0.50	-0.50
5	OD	0.25	-0.50	-0.25	0.00	-0.75	-0.50	-0.50	-0.75
5	OS	0.25	-0.25	-0.25	0.00	-0.50	-0.50	-0.75	-0.50
ORTALAMA									
		0.35	-0.23	-0.08	-0.03	-0.38	-0.38	-0.43	-0.43

Tablo 3 Devam (Pilokarpin + Meloksikam)

Kimlik		Pre Sph Eq	1sa Sph Eq	4sa Sph Eq	6sa Sph Eq	Pre Göz Bebeği	1sa Göz Bebeği	4sa Göz Bebeği	6sa Göz Bebeği
1	OD	0.63	0.00	0.25	0.38	5.3	2.1	2.2	3.2
1	OS	0.50	0.00	0.00	0.00	5.4	2.2	2.3	3.4
2	OD	-0.38	-1.00	-0.63	-0.63	5.8	2.3	2.6	3.9
2	OS	-0.25	-0.50	-0.63	-0.38	5.6	2.2	2.7	3.7
3	OD	-0.13	-0.75	-0.75	-0.50	4.9	2.4	2.6	3.2
3	OS	0.00	-0.63	-0.38	-0.50	4.7	2.3	2.4	3.2
4	OD	0.75	-0.13	0.13	-0.13	4.5	2.2	2.2	3.8
4	OS	0.50	0.13	0.00	0.00	4.5	2	2.1	3.8
5	OD	-0.13	-0.75	-0.50	-0.38	4	2.2	2.4	3
5	OS	0.00	-0.50	-0.63	-0.25	4.1	2.1	2.2	3.1
ORTALAMA									
		0.15	-0.41	-0.31	-0.24	4.88	2.2	2.37	3.43

Tablo 3 ve Şekil 5'te gösterildiği üzere, pilokarpin ve meloksikam kombinasyonu kullanılarak yaklaşık 0.57 diyopterlik bir miyopizasyon ve örnek 1'de sunulan farmakolojik kombinasyon ile elde edildenden daha az olan ancak hala iyi klinik kullanıma sahip olan yardımcı yakınlık görmeye bir saatte 2.6 satırda bir iyileşme mevcuttur. Uzağı görme keskinliğindeki düşüş, bir saat 0.6 satırda (Şekil 6). Genel olarak pilokarpin/meloksikam sonuçları yakınlık görmeye kapsanan herhangi bir reseptörü etkilediği bilinmediği için uzağı görmeyi, pilokarpinin yan etkilerinde hafifletici bir etkiye sahip olduğu şeklinde yorumlanabilmektedir. Bu, açılan iki bileşik arasında bir sinerjistik etki olduğu görülen örnek 1'deki preparasyonun aksinedir.

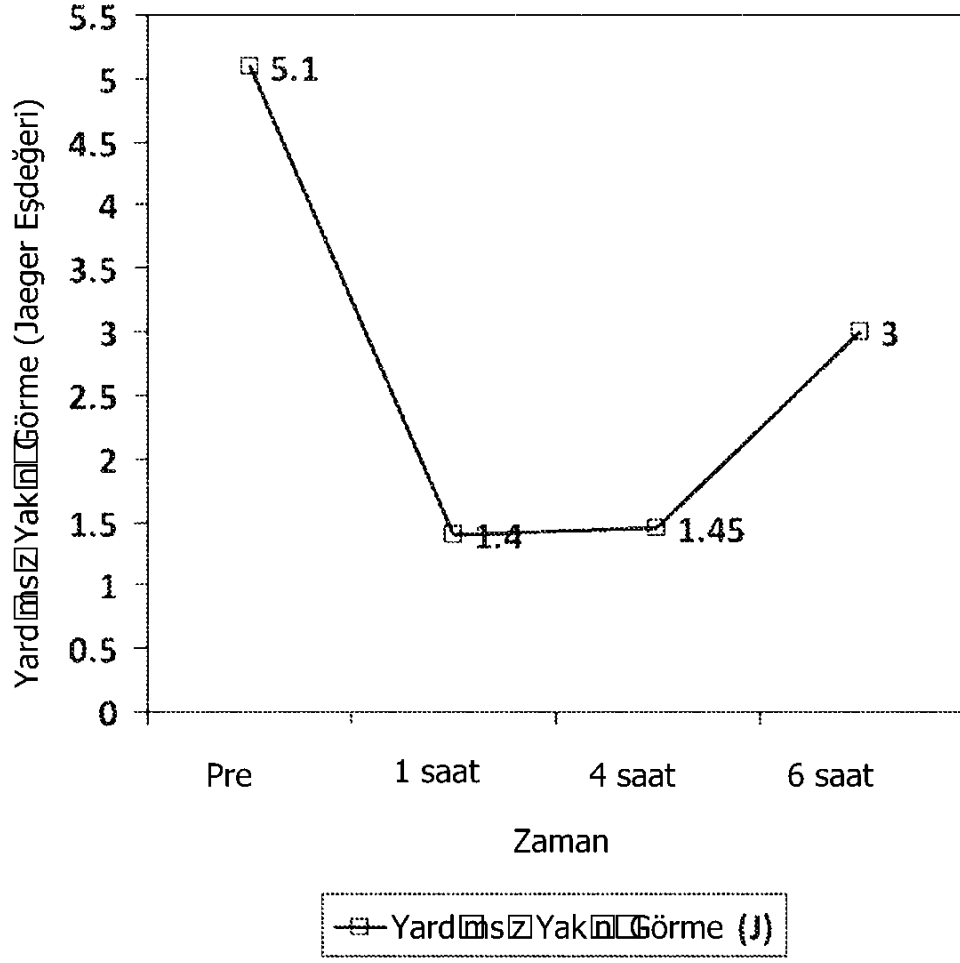
Örnek 6

İki haftalık bir arınma sürecinin ardından örnek 5'teki hastalar, suda %0.5'lik bir sodyum klorür çözeltisinde çözünen %1 pilokarpin ve %0.1 nafazolin kombinasyonu artı viskozan olarak karboksimetil ve koruyucu olarak benzalkonium klorür ile tedavi edilmiştir. Hastalardaki her iki göz de tedavi edilmiştir ve örnek 5 ile aynı ölçümler, bir saat, dört saat, ve sekiz saat sonra alınmıştır. Bir başka iki haftalık bir arınma sürecinin ardından hastalar, suda %0.5'lik bir sodyum klorür çözeltisinde çözünen %1 pilokarpin ve %0.05 tetrahidrozolin kombinasyonu artı viskozan olarak karboksimetil ve koruyucu olarak benzalkonium klorür ile tedavi edilmiştir. Hastalardaki her iki göz de tedavi edilmiştir ve örnek 5 ile aynı ölçümler, bir saat, dört saat, ve sekiz saat sonra alınmıştır. Her iki tedavi grubunda, yardımcı uzağı görmeye çok düşük bir

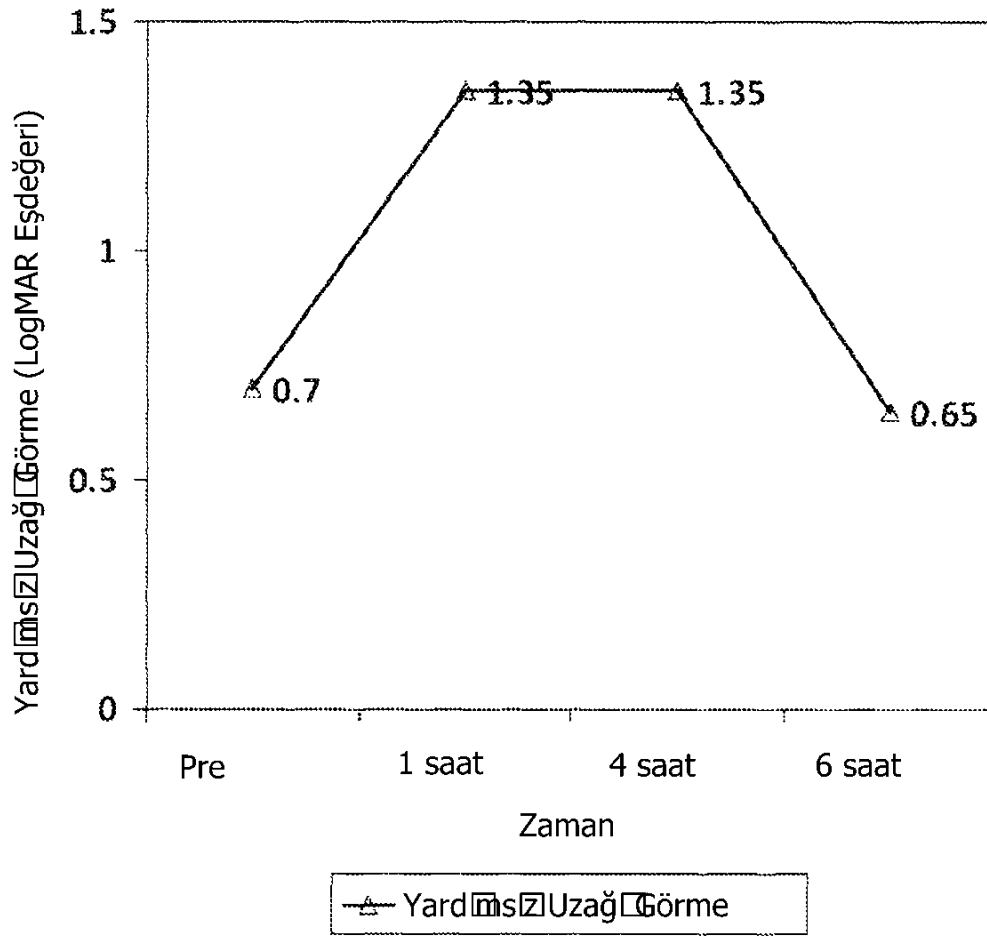
azalma ile yakınlık görmeye bir iyileşme gözlemlenmiştir. Bu sonuçlar, örnek 5'te gözlemlenenlere benzemektedir ve pilokarpinin terapötik etkilerinin en düşük potansiyel artışla nafazolin ve tetrahidrozolin ile pilokarpinin yan etkilerinin bir hafiflemesini sergilemektedir.

- 5 Buluşun belirli yapıları tanımlanmış olsa da diğer yapıları tanımlanmış olabilir. Şartname ayrıntılı bir açıklamayı içerirse de buluşun kapsamı aşağıdaki istemler ile belirtilmektedir. Ayrıca şartname, yapısal özellikler ve/veya metodolojik eylemlere özgü dilde açıklanmış olsa da istemler, yukarıda açıklanan özellikler veya eylemlerle sınırlı değildir. Bunun yerine, yukarıda açıklanan spesifik özellikler ve eylemler, buluşun örnek niteliğindeki yönleri ve yapıları tanımlanmış olarak açıklanmaktadır.
- 10

Şekil 1. Pilocarpin + Oksimetazolin. Zamanla yakınlık görme.

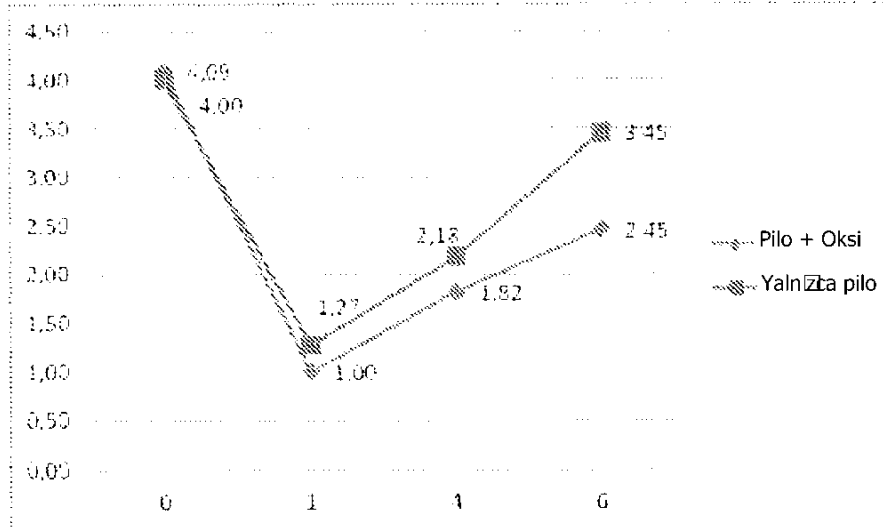


Jaeger Eşdeğeri: $J_{1+} = 0$, $J_1 = 1$, $J_3 = 3$, $J_5 = 5$

Şekil 2. Pilocarpin + Oksimetazolin. Zamanla uzağgörme.

LogMAR Eşdeğeri: 20/20 = 0, 20/25 = 1, 20/30 = 2, 20/40 = 3

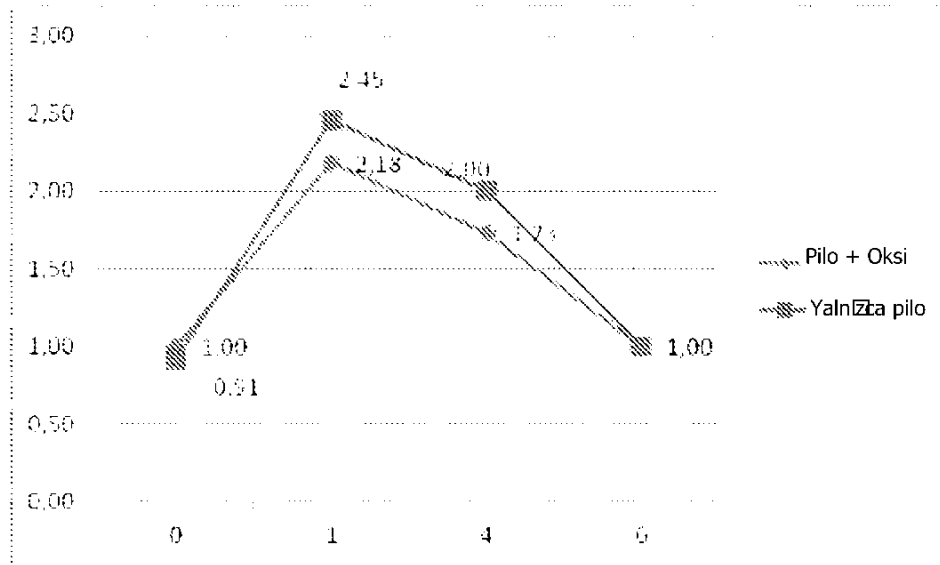
Şekil 3. Pilocarpin + Oksimetazoline karşı yalnızca Pilocarpin Zamanla yakınlığörme



Jaeger Eşdeğeri: $J_{1+} = 0$, $J_1 = 1$, $J_3 = 3$, $J_5 = 5$

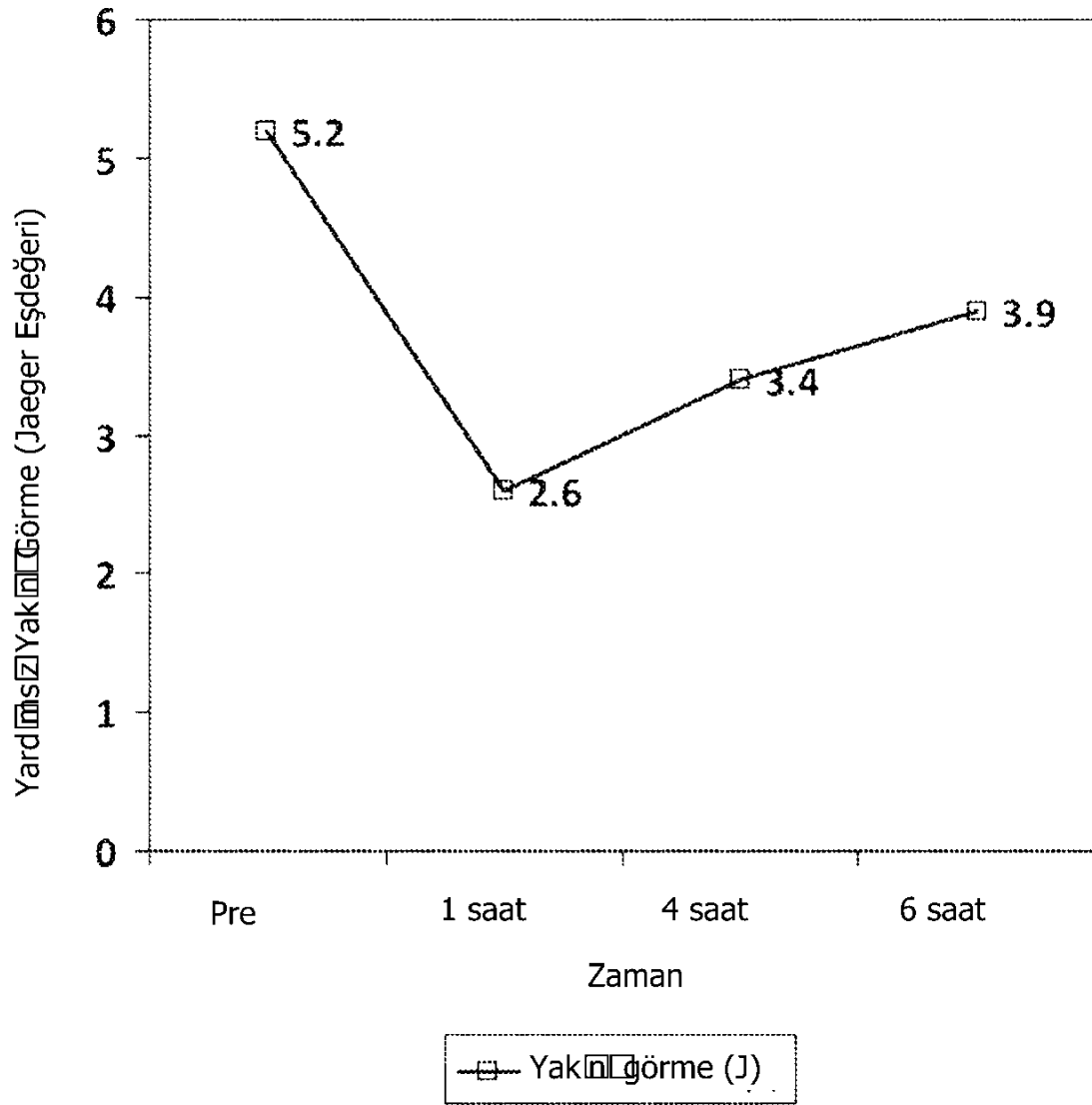
Şekil 4. Pilokarpin + Oksimetazoline karşı yalnızca Pilokarpin.

Zamanla uzlaşma



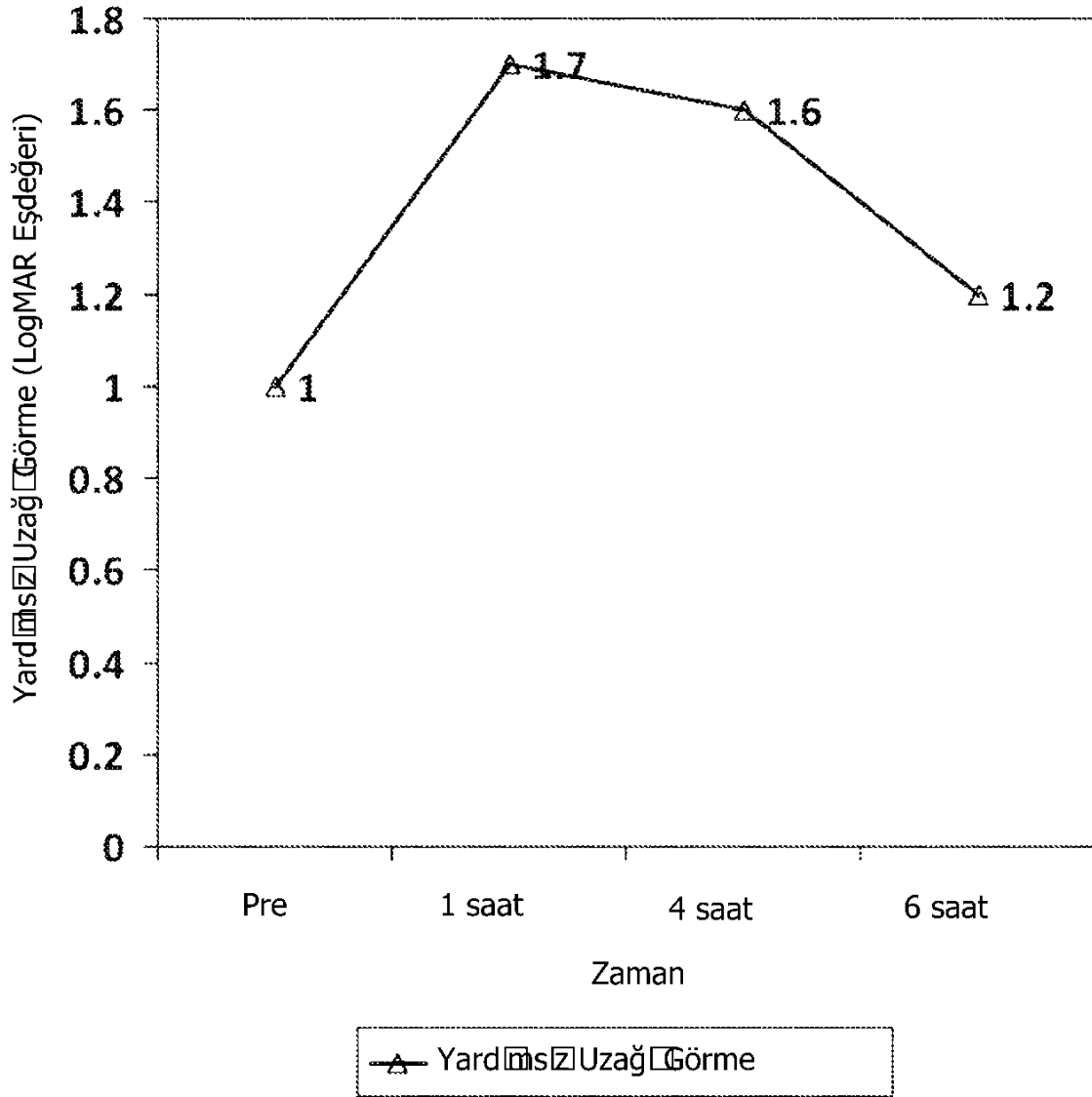
LogMAR Eşdeğeri: 20/20 = 0. 20/25 = 1. 20/30 = 2. 20/40 = 3

Şekil 5. Pilokarpin + Meloksikam. Zamanla yakınlık görme.



Jaeger Eşdeğeri: $J_{1+} = 0$, $J_1 = 1$, $J_3 = 3$, $J_5 = 5$

Şekil 6. Pilocarpin + Meloksikam. Zamanla uzağ görme.



LogMAR Eşdeğeri: 20/20 = 0, 20/25 = 1, 20/30 = 2, 20/40 = 3