



## (12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 112272558 A

(43) 申请公布日 2021.01.26

(21) 申请号 201980037652.3

J·吉雅纳尼 A·戈雷 S·李

(22) 申请日 2019.04.24

H·刘 A·摩根 J·周

(30) 优先权数据

62/662,144 2018.04.24 US

(74) 专利代理机构 北京北翔知识产权代理有限公司 11285

62/780,117 2018.12.14 US

代理人 曲蕾 张拥

62/790,957 2019.01.10 US

(51) Int.CI.

A61K 31/4178 (2006.01)

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

A61K 9/08 (2006.01)

2020.12.04

A61P 27/10 (2006.01)

(86) PCT国际申请的申请数据

A61P 27/02 (2006.01)

PCT/US2019/028917 2019.04.24

A61K 9/00 (2006.01)

(87) PCT国际申请的公布数据

W02019/209955 EN 2019.10.31

(71) 申请人 阿勒根公司

权利要求书1页 说明书31页 附图10页

地址 美国加利福尼亚

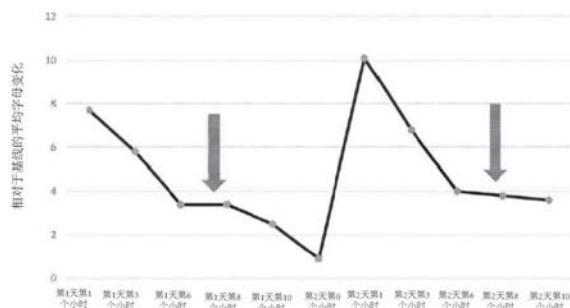
(72) 发明人 M·R·罗宾逊 M·蒂巴斯

(54) 发明名称

盐酸毛果芸香碱用于治疗眼部病症的用途

(57) 摘要

本文描述了使用药学上可接受的眼用毛果芸香碱制剂用于治疗眼部病症和用于改善视觉参数的方法和组合物。可用本文所公开的方法和组合物治疗的眼部病症的非限制性实例为老视。



1. 一种用于治疗眼部病症的组合物，其中所述组合物为药学上可接受的且包含浓度为1.0至1.5%w/v的盐酸毛果芸香碱，并且其中所述眼部病症选自老视、远视、瞳孔放大、瞳孔大小不等、调节性内斜视、近视和散光。

2. 前述权利要求任一项的组合物，其中所述组合物每天施用一次。

3. 前述权利要求任一项的组合物，其中所述组合物每天施用两次。

4. 前述权利要求任一项的组合物，其中所述眼部病症为老视。

5. 前述权利要求任一项的组合物，其中所述眼部病症为远视。

6. 前述权利要求任一项的组合物，其中所述组合物包含1.25%w/v的盐酸毛果芸香碱。

7. 前述权利要求任一项的组合物，其中盐酸毛果芸香碱为唯一的活性成分。

8. 前述权利要求任一项的组合物，进一步包含防腐剂。

9. 前述权利要求任一项的组合物，其中所述组合物包含1.25%w/v的盐酸毛果芸香碱、硼酸、柠檬酸钠二水合物、氯化钠、盐酸和/或氢氧化钠以及水。

10. 前述权利要求任一项的组合物，其中所述组合物包含约1.25%w/v的盐酸毛果芸香碱、约1.0%w/v的硼酸、约0.015%w/v的柠檬酸钠二水合物、约0.08%w/v的氯化钠和约0.0075%w/v的苯扎氯铵。

11. 前述权利要求任一项的组合物，其中所述组合物基本上由1.25%w/v的盐酸毛果芸香碱、1.0%w/v的硼酸、0.015%w/v的柠檬酸钠二水合物、0.08%w/v的氯化钠和0.0075%w/v的苯扎氯铵组成，其pH值为5.0。

12. 前述权利要求任一项的组合物，其中与包含毛果芸香碱和聚合物的第二眼用组合物的给药相比，所述组合物降低了至少一种不良事件的发生率，所述不良事件选自：眼部模糊、眼部不适、眼痛、偏头痛、视力模糊、光敏性、眼部刺痛和眼部痒，其中所述第二组合物包含1%w/v的毛果芸香碱且所述聚合物为羟丙基甲基纤维素。

13. 一种用于改善至少一种视觉参数的组合物，其中所述组合物为药学上可接受的且包含浓度为1.0至1.5%w/v的盐酸毛果芸香碱，并且其中所述至少一种视觉参数选自近视力、远视力、夜视、昼视、眩光和光散射。

14. 权利要求13的组合物，其中所述视觉参数为近视力。

15. 权利要求13-14中任一项的组合物，其中所述视觉参数为远视力。

16. 权利要求13-15中任一项的组合物，其中所述组合物包含1.25%w/v的盐酸毛果芸香碱作为唯一的活性成分。

17. 权利要求13-16中任一项的组合物，其中所述组合物包含1.25%w/v的盐酸毛果芸香碱、硼酸、柠檬酸钠二水合物、氯化钠、盐酸和/或氢氧化钠以及水。

18. 一种用于改善老视患者的近视的组合物，所述组合物包含1.25%w/v的盐酸毛果芸香碱、1.0%w/v的硼酸、0.015%w/v的柠檬酸钠二水合物、0.08%w/v的氯化钠、0.0075%w/v的苯扎氯铵和水，其pH值为3.0-5.5。

19. 一种组合物，其基本上由1.25%w/v的盐酸毛果芸香碱、1.0%w/v的硼酸、0.015%w/v的柠檬酸钠二水合物、0.08%w/v的氯化钠和0.0075%w/v的苯扎氯铵组成，其pH值为3.0-5.5。

## 盐酸毛果芸香碱用于治疗眼部病症的用途

[0001] 优先权

[0002] 本申请要求2018年4月24日提交的序列号为62/662,144的美国临时专利申请，2018年12月14日提交的序列号为62/780,117的美国临时专利申请和2019年1月10日提交的序列号为62/790,957美国临时专利申请的优先权的权益，在此其全部公开内容通过引用的方式并入本文。

### 背景技术

[0003] 长期以来，老视和其他视觉障碍主要用光学镜片和其他此类机械装置进行治疗。如本文进一步详细讨论的，提供一种将避免使用此类装置以及这些装置带来的各种缺点的替代治疗将是有利的。

[0004] 胆碱能激动剂(例如毛果芸香碱(pilocarpine))已被用于降低眼内压("IOP")以治疗原发性开角型青光眼。此类胆碱能激动剂是寻求降低IOP的治疗的主要手段，直到1978年引入噻吗洛尔(timolol)。在随后的几十年中，随着局部碳酸酐酶抑制剂、 $\alpha$ 激动剂和前列腺素激动剂的引入，由于新药具有更低的副作用(例如视力下降和眼部不适)发生率，因此毛果芸香碱的处方频率变低了(Allingham等人，Shields' Textbook of Glaucoma, 第5版，Lippincott Williams&Wilkins (Philadelphia), 2005年, 第501-503页)。

### 发明内容

[0005] 本文记载了使用毛果芸香碱改善视力的组合物和方法。

[0006] 在一些实施方案中，提供了一种治疗患者的眼部病症的方法，其包括将包含盐酸毛果芸香碱的眼用组合物给药至患者。

[0007] 在一个优选的实施方案中，提供了一种在需要其的患者中治疗眼部病症的方法，其包括将包含浓度为1.0至1.5%w/v的盐酸毛果芸香碱的药学上可接受的眼用组合物给药至患者，其中将制剂局部给药至患者的至少一只眼睛，并且其中眼部病症选自老视、远视、瞳孔放大、瞳孔大小不等、调节性内斜视、近视和散光。

[0008] 在另一个优选的实施方案中，提供了一种在需要其的患者中改善至少一种视觉参数的方法，其包括将包含浓度为1.0至1.5%w/v的盐酸毛果芸香碱的药学上可接受的眼用组合物给药至患者，其中将制剂局部给药至患者的至少一只眼睛，并且其中至少一种视觉参数选自近视力、中视力、远视力、夜视、昼视、眩光和光散射。

[0009] 在又一个优选的实施方案中，提供了一种用于在需要其的老视患者中改善近视的方法，其包括将包含浓度为1.0至1.5%w/v的盐酸毛果芸香碱的药学上可接受的眼用组合物给药至患者的眼睛。

[0010] 在一些实施方案中，眼部病症为老视。在一些实施方案中，眼部病症为远视。在一些实施方案中，眼部病症为瞳孔放大。在一些实施方案中，视觉参数为近视力。在一些实施方案中，视觉参数为中视力。在一些实施方案中，视觉参数为远视力。在一些实施方案中，视觉参数为夜视。另外的实施方案提供了在中间视觉、高对比度UNVA的条件下，引起相对于基

线至少3行改善的方法。在一些实施方案中，在中间视觉、高对比度UNVA的条件下，该方法引起相对于基线至少2行的改善。在一些实施方案中，在中间视觉、高对比度UNVA的条件下，该方法引起平均字母变化相对于基线的增加。在一些实施方案中，在明视、高对比度UNVA的条件下，该方法引起相对于基线至少2行的改善。在一些实施方案中，在明视、高对比度UDVA的条件下，该方法引起相对于基线至少2行的改善。在一些实施方案中，在中间视觉、高对比度DCNVA的条件下，该方法引起相对于基线至少3行的改善。在明视、高对比度DCNVA的条件下，该方法可引起相对于基线至少3行的改善。在一些实施方案中，在中间视觉、高对比度DCIVA的条件下，该方法引起相对于基线至少3行的改善。在明视、高对比度DCIVA的条件下，该方法可引起相对于基线至少3行的改善。在一些实施方案中，该方法引起选自UNVA、UDVA、DCNVA和DCIVA中的至少一种的至少一行的改善。

[0011] 其他实施方案提供了药学上可接受的眼用组合物，其包含浓度大于或等于1%且小于1.5%w/v的盐酸毛果芸香碱。药学上可接受的眼用组合物可包含浓度为1.25%w/v的盐酸毛果芸香碱。一些实施方案提供了盐酸毛果芸香碱为药学上可接受的眼用组合物中的唯一的活性成分。在一些实施方案中，药学上可接受的眼用组合物不包含聚合物。在一些实施方案中，与包含毛果芸香碱和聚合物的第二眼用组合物的给药相比，药学上可接受的眼用组合物的给药可引起眼部模糊、眼部不适、眼痛、偏头痛、视力模糊、光敏性、刺痛和痒中的至少一种的发生率降低。在一些实施方案中，药学上可接受的眼用组合物进一步包含硼酸、柠檬酸钠二水合物、氯化钠、盐酸和/或氢氧化钠，以及水。药学上可接受的眼用组合物可每天给药一次。药学上可接受的眼用组合物可每天给药两次。可将药学上可接受的眼用组合物给药至患者的两只眼睛。可将药学上可接受的眼用组合物给药至患者的一只眼睛。可将药学上可接受的眼用组合物给药至患者的非主导眼 (nondominant eye)。可将药学上可接受的眼用组合物给药至患者的主导眼 (dominant eye)。

[0012] 其他优选的实施方案提供了用于治疗眼部病症的组合物，其中组合物为药学上可接受的且包含浓度为1.0至1.5%w/v的盐酸毛果芸香碱，以及其中眼部病症选自老视、远视、瞳孔放大、瞳孔大小不等、调节性内斜视、近视和散光。

[0013] 在一些实施方案中，组合物包含1.25%w/v的盐酸毛果芸香碱，且眼部病症为老视。在一些实施方案中，组合物包含1.25%w/v的盐酸毛果芸香碱、硼酸、柠檬酸钠二水合物、氯化钠、盐酸和/或氢氧化钠，以及水。在其他实施方案中，组合物每天施用一次。组合物可每天施用两次。可将组合物给药至患者的两只眼睛。可将组合物给药至患者的非主导眼。可将组合物给药至患者的主导眼。在一些实施方案中，盐酸毛果芸香碱为唯一的活性成分。一些实施方案，可进一步包含防腐剂。防腐剂可为苯扎氯铵。在某些实施方案中，组合物包含约1.25%w/v的盐酸毛果芸香碱、约1.0%w/v的硼酸、约0.015%w/v的柠檬酸钠二水合物、约0.08%w/v的氯化钠和约0.0075%w/v的苯扎氯铵。组合物可基本上由1.25%w/v的盐酸毛果芸香碱、1.0%w/v的硼酸、0.015%w/v的柠檬酸钠二水合物、0.08%w/v的氯化钠和0.0075%w/v的苯扎氯铵组成，其pH值为5.0。在一些实施方案，与包含毛果芸香碱和聚合物的第二眼用组合物的给药相比，组合物降低了选自眼部模糊、眼部不适、眼痛、偏头痛、视力模糊、光敏性、眼部刺痛和眼部痒的至少一种不良事件的发生率。第二组合物可包含1%w/v的毛果芸香碱且聚合物可为羟丙基甲基纤维素。

[0014] 在再一个优选的实施方案中，提供了一种用于改善至少一种视觉参数的组合物，

其中组合物为药学上可接受的且包含浓度为1.0至1.5%w/v的盐酸毛果芸香碱,以及其中至少一种视觉参数选自近视力、远视力、夜视、昼视、眩光和光散射。

[0015] 在一些实施方案中,组合物包含1.25%w/v的盐酸毛果芸香碱,且视觉参数为近视力。组合物可包含1.25%w/v的盐酸毛果芸香碱,且视觉参数可为远视力。组合物可包含1.25%w/v的盐酸毛果芸香碱、硼酸、柠檬酸钠二水合物、氯化钠、盐酸和/或氢氧化钠,以及水。组合物可每天施用一次。组合物可每天施用两次。在一些实施方案中,将组合物给药至患者的两只眼睛。可将组合物给药至患者的非主导眼。在一些实施方案中,可将组合物给药至患者的主导眼。在一些实施方案中,盐酸毛果芸香碱为唯一的活性成分。组合物可进一步包含防腐剂。防腐剂可为苯扎氯铵。在一些实施方案中,组合物包含约1.25%w/v的盐酸毛果芸香碱、约1.0%w/v的硼酸、约0.015%w/v的柠檬酸钠二水合物、约0.08%w/v的氯化钠和约0.0075%w/v的苯扎氯铵。在一些实施方案中,组合物基本上由1.25%w/v的盐酸毛果芸香碱、1.0%w/v的硼酸、0.015%w/v的柠檬酸钠二水合物、0.08%w/v的氯化钠和0.0075%w/v的苯扎氯铵组成,其pH值为5.0。

[0016] 在另一个优选的实施方案中,提供了一种用于改善老视患者的近视的组合物,其中组合物为药学上可接受的且包含浓度为1.0至1.5%w/v的盐酸毛果芸香碱。

[0017] 在一些实施方案中,组合物包含1.25%w/v的盐酸毛果芸香碱,且眼部病症为老视。在一些实施方案中,组合物包含1.25%w/v的盐酸毛果芸香碱、硼酸、柠檬酸钠二水合物、氯化钠、盐酸和/或氢氧化钠,以及水。组合物可每天给药一次。在一些实施方案中,盐酸毛果芸香碱为唯一的活性成分。组合物可进一步包含防腐剂。防腐剂可为苯扎氯铵。在另一个实施方案中,组合物包含约1.25%w/v的盐酸毛果芸香碱、约1.0%w/v的硼酸、约0.015%w/v的柠檬酸钠二水合物、约0.08%w/v的氯化钠和约0.0075%w/v的苯扎氯铵。在再一个实施方案中,组合物基本上由1.25%w/v的盐酸毛果芸香碱、1.0%w/v的硼酸、0.015%w/v的柠檬酸钠二水合物、0.08%w/v的氯化钠和0.0075%w/v的苯扎氯铵组成,其pH值为5.0。

[0018] 在一个优选的实施方案中,提供了一种用于改善老视患者的近视的组合物,组合物包含1.25%w/v的盐酸毛果芸香碱、1.0%w/v的硼酸、0.015%w/v的柠檬酸钠二水合物、0.08%w/v的氯化钠、0.0075%w/v的苯扎氯铵和水,其pH值为3.0-5.5。

[0019] 在一些实施方案中,组合物由1.25%w/v的盐酸毛果芸香碱、1.0%w/v的硼酸、0.015%w/v的柠檬酸钠二水合物、0.08%w/v的氯化钠、0.0075%w/v的苯扎氯铵和水组成,其pH值为5.0。在一些实施方案中,将组合物每天一次局部给药至患者。

[0020] 在再一个优选的实施方案中,一种用于改善老视患者的近视的方法包括将包含毛果芸香碱作为唯一的活性成分的药学上可接受的眼用组合物给药至患者的至少一只眼睛,其中所述组合物不包含任何增粘聚合物。

[0021] 在一些实施方案中,组合物包含盐酸毛果芸香碱。组合物可包含1.25%w/v的盐酸毛果芸香碱。在一些实施方案中,组合物包含硝酸毛果芸香碱。在其他实施方案中,组合物包含1.25%w/v的盐酸毛果芸香碱或摩尔当量的毛果芸香碱盐。组合物可每天给药一次。组合物可每天给药两次。在一些实施方案中,将组合物给药至患者的非主导眼。在一些实施方案中,将组合物给药至患者的主导眼。还可将组合物给药至患者的两只眼睛。在一些实施方案中,组合物不含有羟丙基甲基纤维素。在其他实施方案中,与包含一种或多种增粘聚合物的毛果芸香碱组合物的给药相比,药学上可接受的组合物的给药降低了一种或多种不良事

件的发生率。一种或多种不良事件可选自眼部模糊、眼部不适、眼痛、偏头痛、视力模糊、光敏性、眼部刺痛和眼部痒。

[0022] 在又一个的优选的实施方案中,提供了一种方法,其包括将包含第一量的盐酸毛果芸香碱作为唯一的活性成分的药学上可接受的眼用组合物给药至老视患者的至少一只眼睛,其中进行此给药无需事先给药第二量的盐酸毛果芸香碱和/或随后给药第三量的盐酸毛果芸香碱;其中第二量低于第一量,以及其中第三量高于第一量。

[0023] 在一些实施方案中,第一量的盐酸毛果芸香碱为1.25% w/v。可将药学上可接受的眼用组合物给药至患者的两只眼睛。药学上可接受的眼用组合物可每天给药一次或每天给药两次。

## 附图说明

[0024] 图1显示了中间视觉UNVA (mITT, 非主导眼, 使用ANCOVA的临床研究B) 中字母数量相对于基线的平均变化。

[0025] 图2显示了毛果芸香碱1%组在两天剂量给药期间每个时间点UNVA相对于基线的平均变化,其中一滴盐酸毛果芸香碱在第1天和第2天的第0小时给药。(mITT, 非主导眼, 临床研究B)。

[0026] 图3示出了用于改善近视的最有效的毛果芸香碱浓度范围的模型。

[0027] 图4显示了在临床研究B中,在2天给药期间UDVA相对于基线的平均字母变化。

[0028] 图5示出了用于改善远视的最有效的毛果芸香碱浓度范围的计算模型。

[0029] 图6显示了在临床研究A中研究设计的方案。

[0030] 图7示出了在与不同浓度的羟甲唑啉 (oxymetazoline) 一起给药1%毛果芸香碱后按时间点读取的UNVA字母数量的变化的比较。

[0031] 图8显示了中间视觉UNVA (mITT人群) 中的3行改善的图。

[0032] 图9显示了中间视觉UNVA (mITT人群) 中的2行改善的图。

[0033] 图10显示了在临床研究C中研究设计的方案。

[0034] 图11A和11B分别示出了在临床研究C中的评估1中两种测试制剂在每个时间点的平均眼部模糊和眼部不适。

[0035] 图12A和12B分别示出了在临床研究C中的评估1中两种测试制剂横跨各时间点的平均眼部模糊和眼部不适。

[0036] 图13A和13B分别示出了在临床研究C中的评估2中两种测试制剂在每个时间点的平均眼部模糊和眼部不适。

[0037] 图14A和14B分别示出了在临床研究C中的评估2中两种测试制剂横跨各时间点的平均眼部模糊和眼部不适。

## 具体实施方式

[0038] 除非另有定义,否则本文所用的所有技术和科学术语具有与本主题名称所属领域的普通技术人员通常所理解的含义相同。

[0039] 在描述和要求保护本主题名称时,以下术语将根据以下列出的定义使用。

[0040] 除非上下文另外明确指出,如在本说明书和所附权利要求书中所使用的,单数形

式“一(a)”、“一个(an)”、和“所述”(“the”)包括复数个指示物。

[0041] 术语“治疗有效量”是指当给药至个体以治疗一种或多种眼部病症和/或改善至少一种视觉参数时有效的量。如本文所述,当将治疗有效量的化合物和/或组合物给药至个体时,视力改善的程度和/或在眼部病症的治疗中成功的程度对于本领域技术人员将是易于识别的。

[0042] 术语“裸眼近视力”(“uncorrected near visual acuity”) (“UNVA”)是指一个人在没有任何视觉辅助(例如眼镜或隐形眼镜)的情况下,能够看到身体的手臂距离(例如,在远离眼睛33-41厘米处)内的物体的细节的能力。类似地,术语“远矫正后近视力(distance corrected near visual acuity)” (“DCNVA”)可用于指一个人在使用矫正远视问题的视觉辅助(例如眼镜或隐形眼镜)的情况下,能够看到身体的手臂距离(例如,在远离眼睛33-41厘米处)内的物体的细节的能力。术语“近视力”(“near visual acuity”)、“近视力”(“near vision acuity”)和“近视”(“near vision”)可互换使用。

[0043] 术语“裸眼远视力”(“uncorrected distance visual acuity”) (“UDVA”)是指一个人在没有任何视觉辅助(例如眼镜或隐形眼镜)的情况下,能够看到身体的手臂距离(例如,远离眼睛大于4米)以外的物体的细节的能力。术语“远视力”(“distance visual acuity”)、“远视力”(“distance vision acuity”)和“远视”(“distance vision”)可互换使用。

[0044] 术语“中视”(“intermediate vision”)、“中视力”(“intermediate visual acuity”)和“中视力”(“intermediate visual acuity”)可用于指一个人在近和远视觉范围之间的距离,能够看到物体的细节的能力。换言之,这样的距离范围将介于约远于手臂的距离(远离眼睛约33-41厘米)且小于距离眼睛约4米的距离之间。在一些实施方案中,例如,这可指从一个人的眼睛到一个人的脚附近物体的距离。术语“远矫正的中视力”(“distance-corrected intermediate visual acuity”) (“DCIVA”)可用于指一个人在使用矫正远视问题的视觉辅助(例如眼镜或隐形眼镜)的情况下,能够看到在中间距离处的物体的细节的能力。

[0045] 术语“相对于基线2行改善”或“相对于基线3行改善”或相对于基线类似的改善是指当与治疗前可读取的行数相比,在用毛果芸香碱治疗后一个人读取标准表(例如Snellen,ETDRS,对数视力表(Logarithmic Visual Acuity Chart)等)上2或3行以上字母的能力。

[0046] 术语“正确读取的字母数量”是指可以被人正确读取的标准表(例如,Snellen,ETDRS,对数视力表等)上的字母数量。术语“相对于基线正确的字母数量增加”是指在一定的处理后时间点,相对于预处理正确读取的字母数量的增加。

[0047] 术语“mITT”是指调整意向治疗人群,其被定义为具有基线和至少1次基线评估后的中间视觉、高对比度、UNVA且在5个给药期间具有基线UNVA不超过3行的所有随机患者。

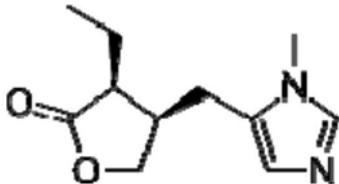
[0048] 术语“视觉参数”可指可被测量并且容易通过本文所述的组合物和方法改善的患者视觉中的任何特征。本文所述的各个实施方案中可以改善的视觉参数包括但不限于近视力、中视力、远视力、夜视、昼视、光学偏差(例如眩光、光散射)和未矫正屈光不正。本文所述的各个实施方案中可以改善的视觉参数的其他实例还包括但不限于夜间眩光、LASIK术后“星爆”眩光,在光源周围看到的视觉“晕”和调节机能不全。

[0049] 视力或视觉改善包括但不限于近、中和/或远视力,例如可以反映在剂量给药后在任何时间点正确读取的字母数量的增加,平均字母变化的增加,或2行或3行改善,这些增加或改善均相对于基线(即相对于治疗前)。夜视改善可以反映在昏暗或黑暗的灯光下(例如,在中间视觉或暗视觉病症下)患者的视觉改善。昼视改善可以反映在如白天时间期间存在的明亮的灯光下或在阳光下(例如,在明视觉病症下)患者的视觉改善。使用本文所述的实施方案的视觉改善也可与其他视觉辅助和设备(特别是用于治疗老视的那些)组合时实现或当使用其他视觉辅助和设备时实现,其他视觉辅助和装置包括但不限于老花镜(reading glasses)、晶状体修饰药物和包括人工晶体(IOL)的手术老视选择。

[0050] 术语“眼部病症”可指影响或涉及眼睛或眼睛的一部分或一部分区域的任何病症、疾病或损伤,并且包括引起眼睛中屈光不正的光学问题。眼部病症包括但不限于老视、远视、瞳孔放大、瞳孔大小不等和调节性内斜视、近视、散光、阿迪的补液瞳孔(Adie's tonic pupil)或其他副交感神经失神经(parasympathetic denervation)的病因、调节机能不全以及屈光手术后引起的并发症,例如LASIK或PRK后偏中心切削(decentered ablation)、角膜瘢痕、模糊、屈光不正等。

[0051] 毛果芸香碱是由以下化学结构表示的胆碱能毒蕈碱激动剂:

[0052]



**毛果芸香碱**

[0053] 毛果芸香碱可以不同的盐形式存在,但是通常以其盐酸盐使用。其他可能的盐包括但不限于硝酸盐、水合物和游离酸。除非另有说明,否则本文中提及的“毛果芸香碱”将意指“盐酸毛果芸香碱”。另外,除非另有说明,否则本文中提及的具有毛果芸香碱的组合物应解释为具有每体积的重量单位的盐酸毛果芸香碱的量的组合物。例如,1.25%的毛果芸香碱将意指1.25%w/v的盐酸毛果芸香碱的组合物。

[0054] 在本文所述的实施方案中,盐酸毛果芸香碱可以以下范围用于组合物中:1%至1.5%w/v,更优选高于1%w/v且低于1.5%w/v,例如1.16%w/v至1.32%w/v,或1.1875%w/v至1.3125%w/v。可使用的盐酸毛果芸香碱的其他范围包括:0.95%w/v至1.2%w/v,1.1%w/v至1.4%w/v和1.2%w/v至1.3%w/v。盐酸毛果芸香碱的优选的量为1.25%w/v。可使用的盐酸毛果芸香碱的其他量包括例如但不限于:0.5%w/v、0.6%w/v、0.7%w/v、0.8%w/v、0.9%w/v、0.95%w/v、0.99%w/v、1%w/v、1.01%w/v、1.05%w/v、1.08%w/v、1.1%w/v、1.15%w/v、1.2%w/v、1.21%w/v、1.22%w/v、1.23%w/v、1.24%w/v、1.26%w/v、1.27%w/v、1.28%w/v、1.29%w/v、1.3%w/v、1.31%w/v、1.32%w/v、1.35%w/v、1.4%w/v、1.45%w/v、1.49%w/v和1.5%w/v,以及这些选定量的盐酸毛果芸香碱的任一种之间的范围和量。还应理解,在涉及毛果芸香碱的非盐酸盐的一些实施方案中,可使用相应摩尔当量的这些其他盐。例如,当减去盐酸盐的重量时,1.25%w/v的盐酸毛果芸香碱组合物(分子量为244.72g/mol)将相当于1.06%w/v的毛果芸香碱的组合物。因此,相应摩尔当量的毛果芸香碱硝酸盐(分子量为270.527g/mol)将具有1.38%w/v的浓度。对于本文公开的其他量和范

围,可以进行类似的摩尔转换计算。

[0055] 在本文所述的实施方案中,组合物可每天给药一次、每天给药两次或更多次。优选地,组合物每天给药一次。当给药时,组合物优选具有足以持续一整天的作用持续时间。在一些实施方案中,组合物可具有至少两个小时、至少三个小时、优选至少四个小时、更优选至少六个小时、更优选至少八个小时、甚至更优选至少10小时以及所有中间时间点的效果持续时间。一些实施方案可提供具有作用持续时间大于10小时,例如12小时或甚至24小时的组合物。作用持续时间是指给药的组合物对至少一种视觉参数或眼部病症(例如老视)产生效果的持续时间。

[0056] 在一些实施方案中,当毛果芸香碱为组合物的一部分时,所述化合物是唯一的活性成分,其具有用于治疗眼部病症或用于改善视觉参数的治疗活性。如本文所用,术语“活性成分”是指负责组合物的治疗效果的组合物的组分,而组合物的其他组分(例如赋形剂、载体和稀释剂)不负责组合物的治疗效果,即使它们在组合物中具有作为制剂一部分所必需或期望的其他功能(例如润滑作用、pH控制、乳化作用、稳定作用、防腐作用和除本文所述的组合物的效果以外的其他功能)。在一些实施方案中,其中毛果芸香碱是具有治疗活性的唯一的活性成分的本文所述的组合物为其中不存在被认为具有治疗眼部病症或改善视觉参数的治疗活性的其他组分的组合物。

[0057] 本文所述的组合物可包含合适的防腐剂。合适的防腐剂的实例包括苯扎氯铵(“BAK”)、聚季铵盐-1(**Polyquad®**)、氯丁醇、稳定的二氧化氯等。稳定的二氧化氯也称为**Purite®**,可以描述为亚氯酸钠(NaClO<sub>2</sub>)的水溶液。美国专利5,424,078号(其全部内容通过引用的方式并入本文)进一步讨论了稳定化的二氧化氯作为眼用制剂的防腐剂的用途。

[0058] 局部胆碱能激动剂作用于睫状肌,其位于眼睛的睫状体中,并且其是中枢神经系统中胆碱能受体最丰富的区域之一。毛果芸香碱还作用于虹膜括约肌上存在的毒蕈碱胆碱能受体,引起肌肉收缩,导致瞳孔收缩(即瞳孔缩小)(Levin等人,Adler's Physiology of the Eye,Saunders Elsevier(Edinburgh)第11版,第56、57和509-510页)。

[0059] 当将毛果芸香碱局部施用至眼睛时,胆碱能受体在睫状肌中被激活,由此引起其收缩,这反过来打开了小梁网状组织(同上,第44、45和289-291页)。这可以提高房水离开眼睛的速度,并且最终结果是原发性开角型青光眼患者的眼内压(“IOP”)降低。毛果芸香碱刺激睫状肌,可引起睫状体向前运动并伴有睫状肌收缩,小带松弛会引起晶状体的中央表面变陡,并且晶状体的中央厚度增加(前-后直径)(同上,第44-55页)。最终结果是晶状体的屈光度增加,这可能导致许多患者的抱怨,包括在近距离和远距离处的视力下降以及较高浓度的毛果芸香碱滴入眼睛中的眼部不适。这些对视觉的副作用已经在许多临床试验中得到证实(Brown等人,Arch Ophthalmol.94,第1716-1719页和Diestelhorst M,“The additive intraocular pressure-lowering effect of latanoprost 0.005% daily once and pilocarpine 2% t.i.d.in patients with open-angle glaucoma or ocular hypertension.a 6-month,randomized,multicenter study.German Latanoprost Study Group,”Graefes Arch Clin.Exp.Ophthalmol.,238(5),第433-439页)。这些副作用也列在Isoptocarpine产品标签上(参见2010年6月22日批准的**IsoptoCarpine®**标签,第6页)。

[0060] 在1970年代临床实践中局部使用胆碱能激动剂的高峰,不同的局部眼用药物以各种浓度范围被制备,以能够满足个体患者降低IOP以治疗青光眼的需要。由于毛果芸香碱(IsoptoCarpine,Alcon)在房水(Id)中的半衰期短,因此该药物在频繁QID(每天4次)剂量给药时可获得0.25%、0.5%、1.0%、2.0%、3.0%、4.0%、5.0%、6.0%、8.0%和10.0%(w/v)的浓度以具有持续效果。临床试验还证明,用毛果芸香碱QID剂量给药比BID(每天两次)剂量给药在降低IOP方面更有效(Quigley等人,Ann.Ophthalmol.9,第427-430页,1977和Harbin等人,Ann.Ophthalmol.,10,第59-61页,1978)。临床试验还显示,较高的浓度(例如毛果芸香碱4%)在降低IOP方面比较低的浓度(例如<4%)更有效(Boger等人,Am.J.Ophthalmol.86,第8-18页,1978)。一项研究比较了三种浓度的毛果芸香碱用于青光眼患者的1周治疗,并且结果显示,分别以1%、4%和8%的剂量浓度,IOP相对于基线分别下降的平均百分比为17.5%、26.8%和29.1%(Harris等人,Am.J.Ophthalmol.,72,第923-925页,1971)。

[0061] 因此,用毛果芸香碱治疗青光眼通常从较低的浓度开始,剂量浓度分别向上滴定以使患者达到足以防止进一步的视野恶化的目标IOP(Ritch等人,The Glaucomas,Mosby(St.Louis),第516页,1989和Kini等人,Arch Ophthalmol.,89,第190-192页,1973)。这对于除毛果芸香碱以外的胆碱能青光眼药物也是如此,其中眼睛护理提供者以低浓度开始局部药物治疗,并根据需要增加剂量浓度以达到患者的目标IOP(Phillips等人,Trans Ophthalmol.Soc.U.K.,86,第233-245页,1966)。因此,通常理解毛果芸香碱具有向上倾斜的剂量响应曲线。

[0062] 然而,为了保持足够的IOP控制,逐渐升高毛果芸香碱的剂量通常增加剂量依赖性副作用。例如,在近距离和远距离的视力模糊是商购毛果芸香碱制剂的常见副作用。Isoptocarpine的处方信息注明,常见的副作用是视力模糊;标签上注明的其他潜在视觉障碍包括适应性变化和“视力损伤(昏暗的、黑暗的或‘跳跃’的视力)”。处方信息警告患者在夜间驾驶或其他照明不佳的情况下要小心操作,并认识到视力模糊的风险,如果患者的视力不清楚,则警告不要驾驶或使用机器。

[0063] 在约40岁或更大的患者中,聚焦能力(尤其在近距离)逐渐丧失,这主要是由于眼睛中的晶状体变硬,称为老视的屈光病症(Levin等人,Adler's Physiology of the Eye E-Book,Saunders Elsevier(Edinburgh)第11版,第59-61页)。有意见认为,在局部施用毛果芸香碱后,睫状肌收缩和/或瞳孔缩小引起的适应性增加可产生“针孔效应”,“针孔效应”通过增加景深可能会改善一些患者的近视和中视,尽管最有效的剂量给药频率和剂量浓度尚未定义。一些教导还提倡将毛果芸香碱与其他活性成分(例如 $\alpha$ -2肾上腺素能受体激动剂)组合。然而,这种组合除了与毛果芸香碱相关的副作用之外,还可能涉及其他副作用。例如,常见的羟甲唑啉副作用包括眼部灼伤和刺痛、视力模糊、流眼水、头痛、头晕和神经质。

[0064] 用于青光眼的毛果芸香碱的商购制剂通常用增粘剂配制,所述增粘剂包括羟丙基甲基纤维素、聚乙烯吡咯酮和卡波普(carbopol)940(Ritch等人,The Glaucomas,Mosby(St.Louis),第517页,1989)。增粘聚合物通常用于局部眼用制剂中以通过泪液排泄减少毛果芸香碱的清除,从而增加药物在角膜上的停留时间,由此提高生物利用度和IOP效果(Reddy,Ocular Therapeutics and Drug Delivery:A Multi-Disciplinary Approach,Technomic Publishing AG(Lancaster),第387-389页,1996)。聚合物还可用作缓和剂

(demulcent) 以增加眼用制剂一旦放在眼睛上的舒适度，并且通常被记载为具有润滑和/或舒缓作用 (Abelson等人, Demystifying Demulcents, Review of Ophthalmology, 2006)。

[0065] 遗憾地，由于在这种眼用制剂中添加聚合物而产生的粘度可引起副作用(例如视力模糊)，从而限制了它们的使用 (Hall等人, Optom. Vis. Sci., 88, 第872-880页, 2011)。因此，添加(或增加)眼用制剂的聚合物含量和粘度可引起视力模糊 (Id)。

[0066] 当前在眼环境下使用毛果芸香碱眼用溶液受到几种常见的不良事件的限制，这些不良事件包括颞部和眶周头痛(即偏头痛)，这可能至少一部分归因于睫状肌快速收缩。因此，需要可有效治疗老视而不引起无法忍受的副作用(例如严重的头痛和视觉障碍)的毛果芸香碱的剂量给药频率和浓度，优选作为单一疗法。已经发现了此类实施方案并在下面更详细地描述。

[0067] 临床研究的概述

[0068] 临床研究A

[0069] 在临床研究中对老视患者进行的一组多中心、双盲、随机、媒介物对照研究中，评价了单独的盐酸毛果芸香碱1%w/v眼用溶液的安全性和功效。该临床研究在本文中称为临床研究A，并在实施例1中进行了概述，并涉及每天1次或2次毛果芸香碱给药，每次是在3天的研究期间。

[0070] 出乎意料地，与BID(每天两次)剂量给药相比，QD(每天一次)剂量给药的毛果芸香碱对阅读能力有更大的改善。在研究期间，在每天8小时期间测量的大多数时间点的裸眼近视力 (UNVA) 中，与BID剂量给药组的56.3%相比，QD剂量给药组获得相对于基线的临床相关的2行(10个字母)改善的患者百分比为70.6%。

[0071] 临床研究B

[0072] 在临床研究A的结果之后，进行了另一项临床研究(称为临床研究B并在实施例2中进行了描述)，以使用QD剂量给药频率检查多个剂量浓度的毛果芸香碱对老视患者的效果，该QD剂量给药频率似乎优于上述临床研究A中的BID。

[0073] 如实施例2中详述的，在160名老视患者中进行了多中心、双盲、随机、媒介物对照临床研究。该临床研究包括在2天的研究期间接受QD剂量给药的盐酸毛果芸香碱0.5%、1%和1.5%w/v的组。其他组还测试了将毛果芸香碱与不同浓度的羟甲唑啉组合的效果。每天在毛果芸香碱给药后1、3、6、8和10小时测量裸眼近视力。

[0074] 出乎意料地，相对于1.5%组，毛果芸香碱1%组在2天的研究期间相对于基线的平均字母变化在数值上更高(图1)。在研究期间，在每天10小时期间测量的大多数时间点，相对于1.5%QD剂量给药组的22.2%，1%剂量给药组获得临床相关的2行(10个字母)改善的裸眼近视力的患者百分比为23.8%。

[0075] 此外，从相对于基线的平均字母变化来看，毛果芸香碱1%对改善的阅读能力存在在6小时至10小时之间的出乎意料的持续高原效应(plateau effect) (图2)。该“高原效应”(参见图中的箭头)未从之前的非临床眼部药代动力学研究预测到，其中睫状肌组织中的毛果芸香碱水平随时间迅速减少，因此，将不会预料到在随后的时间点持续的改善。先前的研究(临床研究A)也证实了在第1天后测量的随后几个小时持续的视力改善。

[0076] 在本临床研究中，例如临床研究B(如下面更详细地描述)，在2天期间以QD剂量浓度为0.0% (对照)、0.5%、1%和1.5%毛果芸香碱给药后在第1、3、6、8和10小时测量远视。

测量远视的目的是,毛果芸香碱经常导致远距离的视力下降,患者抱怨视力模糊(Brown等人,Arch Ophthalmol.,94,第1716-1719页)。出乎意料地,观察到与对照组相比,相对于基线的远视力改善,这最符合毛果芸香碱浓度为1%的情况(图4)。在2天研究期间QD剂量给药后测量的11个时间点,相对于对照,毛果芸香碱1%剂量在9个时间点具有数值上更高的远视改善,例如反映在相对于基线的平均字母变化。此外,用毛果芸香碱1%的远视改善在所有11个时间点均在数值上高于1.5%,例如反映在相对于基线的平均字母变化。在这些时间点的2个中,接受毛果芸香碱1.5%的患者呈现出相对于基线的平均远视力的降低。除了改善功效外,相对于1.5%剂量浓度,毛果芸香碱1%剂量浓度的眼部副作用更低。

[0077] 令人惊讶地,临床研究还显示,当与0%、0.0125%、0.05%和0.125%w/v的盐酸羟甲唑啉联合给药时,所测试的毛果芸香碱组合物未显示出任何明显的其他作用或不良事件的降低。可以预期在毛果芸香碱中添加羟甲唑啉会延长对视力的效果的持续时间或增加对视力的效果的强度。如图7所示,单独测试毛果芸香碱的组和将毛果芸香碱与羟甲唑啉一起给药的组之间无有意义的差异。类似地,羟甲唑啉不降低不良事件的发生率。因此,从临床研究的发现令人惊讶地表明毛果芸香碱将作为唯一的活性成分表现良好,这与毛果芸香碱与另一种活性成分(例如羟甲唑啉)组合会表现更好的预期相反。

[0078] 临床研究表明,达到最佳阅读功效的毛果芸香碱的剂量给药频率和浓度与毛果芸香碱用于降低IOP的常规用途相反。当将毛果芸香碱用于降低IOP时,存在线性关系,并且增加毛果芸香碱浓度和剂量给药频率导致更大的IOP降低。然而,在此,临床研究表明,浓度 $\geq 1\%$ 且 $<1.5\%$ 的QD毛果芸香碱剂量给药对于改善老视患者的阅读能力最有效。然而,其机理未知。

[0079] 为了确定毛果芸香碱治疗眼部病症和/或改善视觉参数同时最小化不良事件的最佳剂量浓度,进行了计算建模。计算建模是使用美国食品药品监督管理局(U.S.Food and Drug Administration)提倡的现有临床数据的经验证的方法,以确定最佳剂量和临床试验方案以加速药物开发,并且已经在实际实践中成功使用(参见例如Challenge and Opportunity on the Critical Path to New Medical Products,FDA,2004,第24页)。

[0080] 开发了基于临床研究数据的多项式回归模型,其协变量包括线性、二次和三次毛果芸香碱剂量、基线中间视觉UNVA严重性和虹膜颜色。结果(图3)显示,可以实现5.5中间视觉近视字母改善的下限的最有效的毛果芸香碱剂量浓度在1.16%至1.32%之间(中点=1.25%)。

[0081] 由于远视改善与毛果芸香碱剂量浓度之间的关系是非线性的,使用上述类似的多项式回归模型进行计算建模,以确定用于远视改善的最有效的剂量浓度。结果(图5)显示,可以实现2.0中间视觉远视改善的下限的最有效的毛果芸香碱剂量浓度在0.95%至1.2%之间(中点=1.08%)。

[0082] 至少部分基于这些发现,使用1.25%w/v盐酸毛果芸香碱制剂进行了其他测试。如临床研究C和D(下面的实施例6和7)中所述,认为此制剂提供最大的近视改善,同时保持远视力,并且还同时使眼部不良事件最小化。当然,如前所述,可以使用毛果芸香碱的其他范围和用量。

[0083] 与盐酸毛果芸香碱的普遍用途相反,本文所述的临床研究中使用的毛果芸香碱制剂不包含聚合物,由此限制了视力模糊的可能性。由于粘度是眼部制剂潜在模糊的替代物,

因此将不含聚合物的毛果芸香碱制剂的一个实施方案的粘度与可商购的含有聚合物的毛果芸香碱制剂(Isoptocarpine, 其含有羟丙基甲基纤维素)的粘度进行比较, 如实施例4所述。结果显示, 在相同药物浓度的1%毛果芸香碱下, 商购的含有聚合物的制剂的粘性比本文所述的不含聚合物的制剂高约20倍。这些不含聚合物的制剂接近于水的粘度(即1厘泊), 因此不太可能引起视力模糊。相比之下, 鉴于商购制剂的高粘度, 当剂量给药在患者的眼睛上时, 更具粘性的商购制剂可能会引起明显的视力模糊。

[0084] 青光眼中传统毛果芸香碱的使用需要剂量浓度的增加(最高达10%毛果芸香碱的制剂)和剂量给药频率的增加(每天最高达四次), 以提供足够的IOP降低和控制。而且, 已经发现毛果芸香碱不利地影响视力(在近距离和远距离), 并且当以通常用于治疗青光眼的更高的药物浓度和剂量给药频率使用时, 毛果芸香碱也与更严重的不良事件(例如头痛)有关。

[0085] 然而, 令人惊讶地, 发明人发现毛果芸香碱浓度 $\geq 1\%$ 且 $\leq 1.5\%$ (优选约1.25%)改善了近距离和远距离的视力, 同时引起最小的不良事件(例如偏头痛、头痛)。尽管预期去除聚合物可降低毛果芸香碱在眼部表面的停留时间及其后续效果, 但本文所述的不含聚合物的组合物出乎意料地未降低毛果芸香碱的效果持续时间——相反, 发现每天一次剂量给药比更频繁的剂量给药(例如每天两次给药)能更好地在10小时期间维持视觉改善。去除聚合物还降低了视力模糊和其他此类问题的可能性。还出乎意料地, 与盐酸毛果芸香碱的普遍用途相反, 发现用毛果芸香碱治疗老视不需要增加剂量以维持对视力改善的持续效果, 而稳态剂量的毛果芸香碱维持对视力的持续效果。同时, 当毛果芸香碱作为唯一的活性剂给药时, 不良事件令人惊讶地最少, 并且其他活性成分(例如羟甲唑啉)的添加未显示出在效果的持续时间/强度或不良事件的发生率中的任何有意义的改善。

[0086] 不知为何, 与青光眼治疗作用机理相比, 这些特别低的剂量浓度和降低的剂量给药频率提供了更大的视觉改善。该发现与毛果芸香碱用于降低IOP的常规使用相反, 常规使用教导了更频繁的每天剂量给药(最高达每天4次)和更高的剂量浓度(最高达10%)是最有效的。尽管不具有增加药物在泪膜中的停留并改善生物利用度的聚合物, 但本文所述的本毛果芸香碱组合物的每天一次给药提供了最高达10小时或更长时间的视力改善。

[0087] 以下实施例本质上是说明性的, 并且绝不旨在限制。

[0088] 实施例1

[0089] 临床研究A和分析

[0090] 临床研究A是一项多中心、双盲、随机、媒介物对照研究, 其确定了毛果芸香碱的每天一次或两次给药的效果。17名患者在非主导眼中用盐酸毛果芸香碱1.0%w/v治疗, 随后用媒介物, 以及在主导眼中仅用媒介物。所使用的各自的制剂列于下表4。一名患者由于非眼部不良事件而中止了研究。

[0091] 在第0小时(8AM±1小时)在诊室随访1至3期间, 将研究药物每天一次(QD)给药至每只眼睛。随后是5±2天的洗脱期, 在第0小时(8AM±1小时)和第5小时(第0小时剂量给药后5小时±15分钟), 在诊室随访5至7天期间, 将研究药物每天两次(BID)给药至每只眼睛。患者在第8次随访时返回以进行安全性测试, 然后退出研究。研究设计示于图6。

[0092] 主要功效变量是第3次随访时的UNVA应答。UNVA应答者被定义为剂量给药后的大多数(至少3个)时间点, 非主导眼的中间视觉、高对比度UNVA相对于基线(第1次随访的第0

小时)具有至少2行改善的患者。

[0093] 在QD剂量给药期期间,达到主要终点——即在剂量给药后的大多数(至少3个)时间点,非主导眼的中间视觉、高对比度UNVA相对于基线(第1次随访的第0小时)的至少2行改善——的患者的百分比为70.6%。这些患者还显示,从第2次至第7次随访在剂量给药后的大多数时间点,在达到中间视觉、高对比度UNVA相对于基线的2行改善的患者的百分比中,非主导眼(活性成分)相对于主导眼(媒介物)存在统计学显著优势( $p=0.020$ 至 $0.058$ )。

[0094] 在BID剂量给药期期间,达到主要终点——即在剂量给药后的大多数(至少3个)时间点,非主导眼的中间视觉、高对比度UNVA相对于基线(第5次随访的第0小时)的至少2行改善——的患者的百分比为56.3% ( $p=0.035$ 至 $0.058$ )。

[0095] 出乎意料地,与BID(每天两次)剂量给药相比,QD(每天一次)剂量给药的毛果芸香碱对阅读能力有更大的改善。

[0096] 实施例2

[0097] 临床研究B和分析

[0098] 在老视患者中进行了一项多中心、双盲、平行组、随机序列、剂量响应、媒介物对照研究。基于随机分配给患者的盐酸毛果芸香碱眼用溶液的浓度(0%、0.5%、1%或1.5%w/v),确定了四个治疗组。每个剂量给药期持续两天。尽管不是本讨论的主要焦点,但将每个所测试的毛果芸香碱浓度与四种不同浓度的盐酸羟甲唑啉眼用溶液(0%、0.0125%、0.05%或0.125%w/v)配对作为非固定组合给药,以及接受盐酸毛果芸香碱1%w/v与盐酸羟甲唑啉0.125%w/v组合的固定组合的组。

[0099] 盐酸毛果芸香碱0.5、1和1.5%w/v的眼用溶液还含有苯扎氯铵、硼酸、柠檬酸钠二水合物、氯化钠、盐酸/氢氧化钠和纯净水,而盐酸毛果芸香碱0%不含有毛果芸香碱或其任何盐,但仅含有赋形剂/载体(即苯扎氯铵、硼酸、柠檬酸钠二水合物、氯化钠、盐酸/氢氧化钠和纯净水)。

[0100] 盐酸羟甲唑啉眼用溶液0.0125、0.05或0.125%w/v含有盐酸羟甲唑啉、苯扎氯铵、硼酸、柠檬酸钠二水合物、氯化钠、盐酸/氢氧化钠和纯净水,而盐酸羟甲唑啉0%不含有羟甲唑啉或其任何盐,但仅含有赋形剂/载体(即苯扎氯铵、硼酸、柠檬酸钠二水合物、氯化钠、盐酸/氢氧化钠和纯净水)。

[0101] 患者资格

[0102] 计划招募约160名老视患者(每个毛果芸香碱组40名)。总共157名患者被招募、治疗并纳入mITT人群(在盐酸毛果芸香碱0%、0.5%、1%和1.5%组中分别有40名、37名、42名和38名)。161名患者被纳入安全人群(在盐酸毛果芸香碱0%、0.5%、1%和1.5%组中分别有41名、39名、42名和39名)。mITT和安全人群中的所有患者均完成了研究,除了在毛果芸香酚0%、0.5%、1%和1.5%组中分别有2名、2名、1名和3名患者因撤回同意书和失去随访而提前中止。

[0103] 在筛选随访后(第-18天至第-1天),以1:1:1:1的比例(通过在基线≤20/80和>20/80的UNVA分级)在基线随访(第1次随访)时,将患者随机分到4个毛果芸香碱治疗组中的1个。对于每个2天的剂量给药期,将活成成分研究治疗每天一次给药至非主导眼,以及将媒介物对照治疗每天一次给药至主导眼。

[0104] 功效和安全性测量

[0105] 功效:主要功效量度是非主导眼的中间视觉(通过在目标处测量的照明度为3.2至3.5坎德拉[cd]/m<sup>2</sup>[10至11lux]定义)、高对比度UNVA。主要功效变量是在中间视觉、高对比度UNVA的条件下,在非主导眼中相对于基线的平均字母变化。基线是每个剂量给药期的第1天第0小时量度。主要功效终点是在第1个小时至第10个小时之间在2天期间,在中间视觉、高对比度UNVA的条件下,在非主导眼中相对于基线的平均字母变化。

[0106] 其他功效量度是中间视觉距离(4米)和近(40mm)瞳孔直径,中间视觉距离和近目标屈光(屈光度[D],由Grand Seiko自动屈光计测量)以及中间视觉、高对比度UDVA。

[0107] 安全性:安全性量度是不良事件(AE)、明视高对比度UDVA、生命体征(血压和心率)、肉眼充血评估、研究药物耐受性和滴剂舒适度评估、颞头痛和眶上头痛评估、眼内压(IOP)、裂隙灯生物显微镜(slit lamp biomicroscopy)、扩大的眼底镜检查以及针对有生育能力的女性的妊娠测试。此外,仅在筛选以确定患者资格时收集了以下安全性量度:希尔默泪液测试(Schirmer's tear test)(麻醉)、瞳孔反应评估、明视瞳孔测量(两只眼睛;距离;用Grand Seiko测量)、荧光素钠角膜染色(Oxford等级)、睫状肌麻痹屈光(明视距离)和前房角镜角度评估。

[0108] 统计方法

[0109] 分析人群:调整意向治疗(mITT)人群被定义为具有基线和至少1次基线评估后的中间视觉、高对比度、UNVA以及具有基线UNVA的在五个剂量给药期间变化不超过3行的所有随机患者。功效变量在随机化基础上使用mITT人群进行分析。

[0110] 安全性人群被定义为接受至少一个剂量的研究治疗的所有患者。所有安全性量度在接受治疗的基础上使用安全性人群进行分析。

[0111] 病情和人口统计学:总结了所有经筛选的患者和总体以及按治疗组划分的mITT人群的患者病情。总结了mITT人群的重要方案偏差。总结了所有经筛选的患者和总体以及按治疗组划分的mITT、PP和安全性人群的人口统计学变量。总结了总体和按治疗组划分的安全性人群的病史和既往和伴随用药。总结了安全性人群在筛选时给予的美国国立眼科研究所视觉功能问卷25(National Eye Institute Visual Function Questionnaire 25)(NEI VFQ 25)。

[0112] 在15个研究地点招募了总共163名患者,157名患者被纳入mITT人群(在盐酸毛果芸香碱0%、0.5%、1%和1.5%组中分别有40名、37名、42名和38名)。mITT人群的总体平均(范围)年龄为46.8(40至50)岁,以及大多数为女性(69.4%,109/157)、白人(79.0%,124/157)和非西班牙裔(81.5%,128/157)。种族和种族组在治疗组间差异显著(分别为p=0.0312和p=0.0475);所有其他人口统计学特征在治疗组间类似。总共161名患者被纳入安全性人群(在盐酸毛果芸香碱0%、0.5%、1%和1.5%组中分别有41名、39名、42名和39名)。患者病情总结如下:

[0113] 表1

	毛果芸香碱0%	毛果芸香碱0.5%	毛果芸香碱1.0%	毛果芸香碱1.5%	
	(第1组)	(第2组)	(第3组)	(第4组)	总计
安全性	41	39	42	39	161
[0114] mITT	40	37	42	38	157
完成	38 (95.0%)	35 (94.6%)	41 (97.6%)	35 (92.1%)	149 (94.9%)
中止	2 (5.0%)	2 (5.4%)	1 (2.4%)	3 (7.9%)	8 (5.1%)

[0115] mITT和安全性人群中的所有患者均完成了研究,除了盐酸毛果芸香碱0%、0.5%、1%和1.5%组分别有2名、2名、1名和3名患者因撤回同意书和失去随访而提前中止。mITT中的人口统计学和基线特征总结如下:

[0116] 表2

	毛果芸香碱0% (N=40)	毛果芸香碱0.5% (N=37)	毛果芸香碱1.0% (N=42)	毛果芸香碱1.5% (N=38)	总计 (N=157)
平均年龄(SD) (岁)	46.6 (2.9)	47.1 (2.6)	46.8 (2.8)	46.6 (2.2)	46.8 (2.6)
% 40-47岁	52.5%	43.2%	52.4%	63.2%	52.9%
性别(% 男性)	20.0%	32.4%	31.0%	39.5%	30.6%
种族					
% 白人	77.5%	81.1%	66.7%	92.1%	79.0%
% 黑人	15.0%	13.5%	31.0%	7.9%	17.2%
% 亚洲人	7.5%	0%	0%	0%	1.9%
% 其他	0%	5.4%	2.4%	0%	1.9%
基线 UNVA					
% 20/40-20/80	65.0%	70.3%	66.7%	68.4%	67.5%
% 20/100 或更差	35.0%	29.7%	33.3%	31.6%	32.5%

[0118] 功效:为了检查主要功效变量,使用带有响应面的混合效应模型重复测量(MMRM)和协方差分析(ANCOVA)建模技术,检查了每个2天剂量给药期期间在第1小时至第10小时之间在非主导眼中的中间视觉、高对比度UNVA字母相对于基线的平均变化。

[0119] 还进行了使用主要功效量度的以下其他功效分析:

[0120] • 在大多数剂量给药后时间点(6个或更多),在非主导眼中的中间视觉、高对比度UNVA相对于基线具有至少3行和2行改善的患者的比例,

[0121] • 在每个剂量给药期的每个时间点,在中间视觉、高对比度UNVA评估期间,非主导眼和双眼相对于基线具有至少1行、2行和3行改善的患者的比例,和分类为20/40或更高、20/32或更高、20/25或更高以及20/20或更高的患者的比例,以及

[0122] • 在每个剂量给药期的每个时间点,在中间视觉、高对比度UNVA评估期间,非主导眼和双眼正确读取的字母的行数和数量相对于基线的变化。

[0123] 在每个剂量给药期的每个时间点进行所有“其他功效”分析。总结了中间视觉、近

和远瞳孔直径以及球体和圆柱体的中间视觉、近和远调节相对于基线的变化。在中间视觉、高对比度UNVA评估期间,非主导眼和双眼相对于基线具有至少1行、2行和3行改善的患者的比例,和分类为20/40或更高、20/32或更高、20/25或更高以及20/20或更高的患者的比例。

[0124] 功效结果

[0125] A. 主要功效结果:

[0126] 为了检查主要功效变量,即在每个2天剂量给药期期间在第1小时至第10小时之间在非主导眼中的中间视觉、高对比度UNVA相对于基线的平均字母变化,进行了响应面和ANCOVA方法分析。

[0127] mITT人群:主要功效终点是在mITT人群中,每个2天剂量给药期期间在第1小时至第10小时之间在非主导眼中的中间视觉、高对比度UNVA字母相对于基线的平均变化。

[0128] 总体上,响应面法分析显示了由毛果芸香碱剂量驱动的显著剂量响应( $p<0.0001$  和 $0.0029$ ),其在最高达1%剂量水平时尤其明显。随着毛果芸香碱剂量水平的增加,在横跨多个剂量给药后时间点间,相对于基线的平均字母变化增加,并且对于盐酸毛果芸香碱1%和1.5%的剂量水平,均观察到约5个字母的平均改善。

[0129] 还根据使用ANCOVA计算的结果生成了相对于基线的平均字母变化的图。图1示出了盐酸毛果芸香碱剂量对用非主导眼正确读取的中间视觉、高对比度UNVA字母的显著影响,盐酸毛果芸香碱剂量最高达1%剂量水平,其后效果稳定。由毛果芸香碱剂量驱动出现了显著的剂量响应( $p<0.0001$ )。如图所示,媒介物和0.5%毛果芸香碱浓度显示了对视力相对较弱的效果,分别相对于基线平均改善了1.12和3.40个字母。令人惊讶地,相对于更高浓度的1.5%的毛果芸香碱(其具有5.11个字母的改善),1%的毛果芸香碱显示了相对于基线数值上更大的5.25个字母的平均改善。

[0130] B. 使用主要功效量度的其他分析

[0131] 应答者分析:还计算了在大多数剂量给药后时间点(6个或更多),在非主导眼中的中间视觉、高对比度UNVA相对于基线具有至少3行和至少2行改善的mITT人群中的患者的比例,以进一步检查主要功效量度。

[0132] 此外,按时间点计算了在中间视觉、高对比度UNVA评估期间,相对于基线具有1行、2行和3行改善的患者的比例,和分类为20/40或更高、20/32或更高、20/25或更高以及20/20或更高的患者的比例。

[0133] 表3显示了治疗组在大多数剂量给药后时间点,在非主导眼中的中间视觉、高对比度UNVA相对于基线具有至少2行改善的患者的比例。随着盐酸毛果芸香碱的剂量增加至最高达1%剂量水平,应答者的比例增加。

[0134] 表3:治疗组(mITT人群)中非主导眼的中间视觉、高对比度裸眼近视力具有2行改善的应答者的比例

	毛果芸香 碱 0%	毛果芸香 碱 0.5%	毛果芸香 碱 1%	毛果芸香 碱 1.5%
N	39	37	42	36
应答者的数量(%)	1 (2.6)	2 (5.4)	10(23.8)	8(22.2)

[0136] 每个剂量给药期的第1天第0个小时的数值用作基线。应答者被定义为在大多数剂量给药后时间点(6个或更多),在非主导眼中的中间视觉、高对比度UNVA相对于基线具有至少2行改善的患者。

[0137] 总体上,这些应答者分析为由最高达1%剂量水平的盐酸毛果芸香碱剂量驱动的中间视觉、高对比度UNVA的显著剂量响应提供了进一步的支持。总体上,在横跨大多数剂量给药后时间点间,随着盐酸毛果芸香碱的剂量水平增加至最高达1%,非主导眼相对于基线具有1、2和3行改善的患者的比例增加。

[0138] 图8和图9分别显示了每个测试组在每个时间点的中间视觉UNVA(mITT人群)中具有3行或2行改善的应答者的比例。在图8的第1天第1个小时,对于盐酸毛果芸香碱1%和1.5%,中间视觉UNVA具有三行改善的患者的比例分别为24%和19%。在第2天第1个小时,对于盐酸毛果芸香碱1%和1.5%,中间视觉UNVA具有三行改善的患者的比例分别为27%和30%。参考图9,在第1天第1个小时,对于盐酸毛果芸香碱1%和1.5%,中间视觉UNVA具有两行改善的患者的比例分别为43%和64%。在第2天第1个小时,对于盐酸毛果芸香碱1%和1.5%,中间视觉UNVA具有两行改善的患者的比例分别为60%和50%。

[0139] 此外,与媒介物相比,在第1天和第2天剂量给药后1个小时和3个小时,对于盐酸毛果芸香碱1%和1.5%,中间视觉、高对比度UNVA的3行改善具有统计学显著效果。在第1天和第2天剂量给药后的所有时间点,对于毛果芸香碱1%和1.5%,中间视觉、高对比度UNVA的2行改善也具有统计学显著效果。

[0140] C. 其他功效结果

[0141] 中间视觉、高对比度裸眼远视力

[0142] 在中间视觉、高对比度UDVA评估期间进行了类似的分析。图4显示了在2天剂量给药期间,在UDVA的条件下相对于基线的平均字母变化。尽管每个治疗组中相对于基线的UDVA变化均无显著效果,但盐酸毛果芸香碱1%组(mITT,非主导眼)对远视的平均改善在数值上最高。

[0143] 安全性评估

[0144] 用媒介物(即毛果芸香碱0%)的AE发生率与其他毛果芸香碱组的AE类似。观察到毛果芸香碱1%组的AE发生率最低。无烧伤或刺痛的报道,也无出乎意料的安全性发现。无患者因AE而中止研究以及无死亡发生。

[0145] 羟甲唑啉

[0146] 图7示出了对于1%毛果芸香碱与不同浓度的羟甲唑啉(0%、0.0125%、0.05%、0.125%w/v,以及以1%w/v的盐酸毛果芸香碱和0.125%w/v的盐酸羟甲唑啉的固定组合)的组合,在UNVA中间视觉条件下,按时间点读取的字母相对于基线水平的变化。对于1.5%毛果芸香碱与羟甲唑啉的组合,看到类似的结果。除了一些较少的时间点外,随着羟甲唑啉浓度的变化,在恒定浓度的毛果芸香碱下,效果的持续时间和读取的字母变化无显著差异。此外,添加羟甲唑啉的不良事件(例如头痛)无显著降低。

[0147] 这些结果是令人惊奇的和出乎意料的,由于认为羟甲唑啉和毛果芸香碱的联合给药(以固定或非固定的组合)会延长效果的持续时间和/或强度,或者降低副作用的发生率。相反,没有看到这样的结果,并且发现毛果芸香碱单一疗法(即其中毛果芸香碱是唯一的活性成分)与毛果芸香碱和羟甲唑啉的联合给药同样有效。

[0148] 实施例3

[0149] 用以下列出的成分制备了几种组合物：

[0150] 表4

制剂编号:	1	2	3	4	5
成分(% w/v) <sup>1</sup>					
毛果芸香碱 HCl	0.00	0.5	1.0	1.25	1.5
苯扎氯胺	0.0075	0.0075	0.0075	0.0075	0.0075
硼酸	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0
柠檬酸钠二水合物	0.015	0.015	0.015	0.015	0.015
氯化钠	0.37	0.26	0.14	0.08	0.03
盐酸和/或氢氧化钠	pH 3.0-5.5				
纯净水	QS	QS	QS	QS	QS

[0151] [0152] <sup>1</sup>在25.00°C下,制剂1-5的密度在0.99-1.00g/mL内。因此,以%w/v计的组合物成分等于%w/w。

[0153] 在上表中,pH范围可为3.0至5.5。在一个优选的实施方案中,目标pH为5.0。

[0154] 实施例4

[0155] 体外粘度测试

[0156] 进行了一项研究以比较聚合物的存在或缺乏对毛果芸香碱制剂的粘度的影响。当前可商购的毛果芸香碱制剂通常含有用于增加制剂在眼睛表面的停留时间的增粘聚合物。例如,由Alcon开发的商标为“Isoptocarpine”的毛果芸香碱制剂含有羟丙甲纤维素2910(也称为羟丙基甲基纤维素)。在其他通用的毛果芸香碱制剂中也发现了这种相同的聚合物(例如,如目前由Akorn、Bausch&Lomb和Sandoz销售的)。

[0157] 测试了来自以上实施例3的两种制剂(分别含有1%和1.25%的盐酸毛果芸香碱的制剂3和4),以及三种具有1%、2%和4%的盐酸毛果芸香碱的Isoptocarpine制剂,以及由Sandoz制造的三种通用的毛果芸香碱制剂(也为1%、2%和4%)。使用旋转粘度计根据USP<912>进行粘度测试。使用S18锭子以60rpm的转速测量了三种Isoptocarpine制剂。使用超低粘度锭子(00)以100rpm的转速测量了根据本申请的不含聚合物的制剂3和4。分析之前,对粘度计进行了校准检查,并通过了附录中列出的所有要求。

[0158] 表5:与商购的毛果芸香碱制剂相比,不含聚合物的毛果芸香碱制剂的粘度

	IsoptoCarpine (Alcon)商购的制剂			Sandoz 通用的商购的制剂			制剂 3	制剂 4
毛果芸香碱 (%w/v)	1%	2%	4%	1%	2%	4%	1%	1.25%
粘度 (cps)	21	22	23	19	23	23	1	1

[0159] [0160] 如上表5所述,不含聚合物的制剂3和4具有相同的1厘泊(cps)的粘度。相比之下,

Isoptocarpine制剂显示出更高的粘度,范围为21-23cps。类似地,Sandoz通用的毛果芸香碱制剂也显示出较高的粘度,范围为19-23cps。在1%毛果芸香碱的相同药物浓度下,商购的制剂的粘度比不含聚合物的制剂4高约20倍。由于制剂中存在聚合物,这种较高的粘度被认为当给药至眼睛时引起更高的视力模糊。相比之下,制剂4——具有接近纯水(1cps)的粘度——不太可能导致明显的视力模糊。因此,不含聚合物的毛果芸香碱制剂应引起明显较低的视力模糊或其他视力损伤,尤其当在最初给药时。

[0161] 实施例5

[0162] 体内测试

[0163] 在兔子模型中评价毛果芸香碱组合物的眼部安全性和耐受性。具体地,将来自以上实施例3的制剂1和4给药至两组,每组五只雌性白化新西兰白兔。在第1组中,将一滴( $\sim 35\mu\text{L}$ )表4中提及的制剂1(媒介物)每天一次给药至左眼("OS"),而不将任何物质给药至右眼("OD")。在第2组中,以类似的方式将表4提及的制剂4(1.25%毛果芸香碱)进行给药。所有动物均按照《实验动物的护理和使用指南》(the Guide for the Care and Use of Laboratory Animals)和美国农业部(United States Department of Agriculture)(USDA)的所有要求以及USDA发布的实施《动物福利法》(the Animal Welfare Act)的所有法规(第9章第1、2和3部分)进行处理。整理了兔瞳孔直径和肉眼观察结果。

[0164] 下面列出了瞳孔直径测量结果和眼部观察结果量表:

[0165] 眼部不适描述

**得分**

**描述**

**0**

无: 没有持续的眨眼或斜视。一些眨眼可能被认为是对滴剂放置的调整

[0166]

**+1**

**最小:** 间歇性眨眼

**+2**

**轻度:** 反复眨眼和/或斜视; 可以观察到眼睛的部分闭合

**+3**

**中度:** 反复眨眼和/或斜视, 眼睛的完全闭合

**+4**

**严重:** 注意到紧闭眼睛, 用抓或按摩延长间隔

[0167]

眼部不适持续时间

**得分**

**描述**

**+1**

**1 至 30 秒。**

[0168]

**+2**

**31 秒至 60 秒 (1 分钟)。**

**+3**

**61 秒至 120 秒 (2 分钟)。**

**+4**

**121 秒以及更多。**

[0169]

充血

得分	描述
0	<b>正常:</b> 未进行角膜缘周 (perilimbal) 注射 (在12点和6点钟位置除外)，可能出现发白至粉红色，易于观察到睑结膜和球结膜的血管
+1 [0170]	<b>轻度:</b> 主要局限于睑结膜的泛红、微红色，并有一些角膜缘周注射，但主要局限于4点和7点钟以及11点和1点钟位置的眼睛的下部和上部。
+2	<b>中度:</b> 睑结膜的明亮深红色，并伴随着覆盖了角膜缘周区域的至少75%的周长的角膜缘周注射。单独的血管不易于辨认
+3	<b>严重:</b> 深色，牛肉红色，有球结膜和睑结膜淤血，并伴有明显的角膜缘周注射。出血点可能存在于瞬膜和/或上睑结膜上
<b>[0171] 肿胀</b>	
得分	描述
0	<b>正常:</b> 结膜组织无肿胀
+1	<b>最小:</b> 肿胀超过正常而没有眼睑外翻 (可以通过注意上眼睑和下眼睑的位置与在正常眼睛中的位置而易于确定)；肿胀通常始于内眦附近的下死路 (cul-de-sac)
+2 [0172]	<b>轻度:</b> 肿胀，下眼睑和上眼睑的正常近似值未对准；主要局限于上眼睑，使得在初始阶段，眼睑的不近似 (misapproximation) 始于上眼睑的部分外翻。在该阶段，肿胀通常局限于上眼睑，尽管它存在于下死路
+3	<b>中度:</b> 肿胀明显，并有上眼睑和下眼睑的部分外翻基本等同。这可以通过正面看动物并注意眼睑的位置而易于确定。如果眼睑边界不符合，则发生外翻 (眼睑出现半闭)
+4	<b>严重:</b> 如果上眼睑的外翻明显而下眼睑的外翻不太明显，并且很难缩回眼睑并观察到角膜缘周区域 (眼睑出现超过半闭)，则添加注释“极度”到数值得分
<b>[0173] 分泌物 (Discharge)</b>	

得分	描述
0	<b>正常:</b> 无分泌物
+1	<b>轻度:</b> 分泌物高于正常，并存在于眼睛的内部，但不存在于眼睑或眼睑的毛发上。如果在开始研究之前尚未去除内眼角和外眼角中的少量，则可以忽略
[0174] +2	<b>中度:</b> 分泌物丰富，易于观察，并已聚集在眼睑和眼睑的毛发周围
+3	<b>严重:</b> 分泌物流过眼睑以使眼睛周围皮肤上的毛发基本湿润  注释：滴注后立即看到的从眼睛中流出的、没有积聚或基本润湿眼睛周围毛发的水状液体未分级。注意到泪液（在下眼睑的死路中看到和/或仅在眼睛下方润湿毛发的透明的水状液体），但未分级。

[0175] 下表总结了两组兔子的肉眼观察结果的发生率。“前”是指在研究开始之前肉眼观察结果的发生率。

[0176] 表6:

第 1		眼部不适+1(最小)*,		充血+1 (轻度) *		肿胀		分泌物		
组		持续时间+1								
[0178]	n=5	天#	OS	OD	OS	OD	OS	OD	OS	OD
		前	0	0	0	1	0	0	0	0
		1	0	0	0	0	0	0	0	0
		2	2	0	1	1	0	0	0	0
		3	1	0	1	0	0	0	0	0
		4	0	0	2	0	0	0	0	0
		5	2	0	0	0	0	0	0	0

[0179] \* 无眼部不适或充血大于+1的报告。

[0180] 表7:

第 2 组	持续时间+1	眼部不适+1(最小)*,		充血+1 (轻度) *		肿胀		分泌物	
		OS	OD	OS	OD	OS	OD	OS	OD
[0181]	n=5 天#	0	0	0	0	0	0	0	0
	前	0	0	3	0	0	0	0	0
	1	0	0	3	0	0	0	0	0
	2	1	0	3	0	0	0	0	0
	3	2	0	5	0	0	0	0	0
	4	1	0	5	0	0	0	0	0
	5	1	0	0	0	0	0	0	0

[0182] \* 无眼部不适或充血大于+1的报告。

[0183] 注释:在表6和表7中,在“OS”和“OD”栏下的数字是指在特定眼睛中具有各自肉眼观察结果的兔子的数量。

[0184] 如上所示,所测试的毛果芸香碱制剂耐受性良好,一些经治疗的兔子仅显示出最小的眼部不适(+1,被描述为间歇性眨眼),并且具有一到三十秒(+1)的较少的持续时间。类似地,仅非常轻度和短暂的充血被描述为“主要局限于睑结膜的泛红、微红色,并有一些角膜缘周注射,但主要局限于4点和7点钟以及11点和1点钟位置的眼睛的下部和上部”(在量表上的+1)。没有观察到兔子出现任何肿胀或分泌物,或同样没有观察到在各自的量表上高于+1的眼部不适加剧或充血。

[0185] 实施例6

[0186] 临床研究C和分析

[0187] 进行了一项临床研究以比较和评价两种浓度的盐酸毛果芸香碱(表4中的制剂3和4)与由Sandoz制造的商业销售的1%盐酸毛果芸香碱制剂的眼部模糊和不适。该1% Sandoz毛果芸香碱制剂——以下称为“商购的毛果芸香碱”或“1%商购的毛果芸香碱”——也在实施例4中测试并且含有前述相同的成分(包括羟丙甲纤维素2910,一种增粘聚合物)。五名患者通过了初步筛选随访并继续进行临床研究。

[0188] 研究程序:参考图10中示出的研究设计,该研究由筛选随访和随后的两次评估随访组成。治疗是由与进行问卷的那些研究者不同的研究者进行,以便对研究者掩蔽研究结果,直至其完成。参与者也被掩蔽了研究治疗。

[0189] 在筛选随访中,参与者提供了知情同意书、接受了尿液妊娠测试(仅针对有生育能力的妇女)、提供了相关的医学/眼病史、对其视力和眼内压进行了测量、并进行了生物显微镜和扩大的视网膜检查。查询不良事件,然后将合格的参与者纳入该研究。

[0190] 在筛选随访后至少48小时且最多达18天之后发生评估1随访。参与者被随机分配在右眼或左眼接受制剂3(1%毛果芸香碱),并在对侧眼中接受1%的商购的毛果芸香碱。在整个研究中,这项任务在每个病人基础上继续(除了如下所述,在评估2中,制剂4代替制剂3)。评估1随访涉及基线生物显微镜检查和基线眼部不适以及视力模糊问卷评估(两者在下面详述)。将1滴制剂3滴注至随机眼中,并将1滴商购的毛果芸香碱1%滴注至对侧眼中。在滴剂滴注之前和滴剂滴注之后第30秒、第1分钟、第90秒、第2分钟、第3分钟、第4分钟和第5

分钟进行眼部不适和视力模糊问卷，并且两只眼睛同时独立答复。两只眼睛在第5分钟和第60分钟进行生物显微镜检查。还评估了副作用(AE)。

[0191] 在评估1随访之后至少48小时且最多达6个月之后发生评估2随访。该评估使用相对于1%的商购的毛果芸香碱，略微更高剂量的盐酸毛果芸香碱(即1.25%，制剂4)，比较了与评估1中评价的那些相同的眼内特征。在评估1随访时随机分配给制剂3的相同眼睛在评估2随访时接受了制剂4。评估2的程序原本与评估1相同。参与者在评估2随访结束时退出了研究。

[0192] 详细的诊断性眼部程序:进行生物显微镜(裂隙灯)检查以评估眼部表面，包括两只眼睛的角膜、结膜和眼睑，并且将病状分级为0(无)至4(严重)的等级。

[0193] 眼内压(IOP)测量是在两只眼睛中用Goldmann眼压计在裂隙灯下进行的。在两只眼睛中滴注一滴麻醉剂(0.5%的丙卡因(Proparacaine)或0.5%的丁卡因(Tetracaine))，以及将荧光素条施用至下穹隆中的泪膜。用眼压计在角膜上进行轻轻压平以测量IOP，并且结果以mmHg记录。

[0194] 用一滴托品酰胺(tropicamide)滴眼液和一滴2.5%的苯肾上腺素(phenylephrine)扩大两只眼睛的瞳孔，并根据需要重复5至15分钟，直至瞳孔被充分扩大。进行扩大的视网膜检查，其中使用带有Volk 28D或Volk 20D镜头的间接检眼镜用于检查视网膜周围，以及使用带有Volk Super Field NC镜头或90D镜头的裂隙灯用于检查后极(posterior pole)。将任何视网膜病状分级为0(无)至4(严重)的等级。

[0195] 详细的眼部不适和视力模糊问卷程序:在基线时，然后在滴注研究药物之后第30秒、第1分钟、第90秒、第2分钟、第3分钟、第4分钟和第5分钟在评估1和2中进行眼部不适和视力模糊问卷。问卷由两个视觉模拟量表("VAS")组成，以评估参与者的眼部不适和视力模糊的程度。参与者被要求在固定的VAS上标记一条能最好地捕捉他们的眼睛在当前时刻的感觉的垂直线。然后，训练过的研究人员的成员使用提供的尺子将参与者的回答转换为数值(0到100)。分别对每只眼睛同时独立地进行该评价。问卷的内容如下(注释:VAS量表是实际量表，而不仅仅是如下所示的文本)：

[0196] 想一想每只眼睛现在的感觉如何。然后，使用下面提供的量表，请标记一条最能描述您对这些症状的体验的垂直线：

[0197] 视力模糊(VAS锚点:0=无模糊/视力,100=最大视力模糊)

[0198] 眼部不适(VAS锚点:0=无眼部不适,100=最大眼部不适)

[0199] 还在评估1和评估2期间，在基线、评估后五分钟和评估后60分钟评价了眼部充血。在初始筛选过程期间还对充血进行了一次评估。在作为生物显微镜评价的组成部分的五点量表上评估了此类充血，对得分分级如下:0=无;+0.5=微量;+1=轻度;+2=中度;+3=严重。眼部充血评估分别在以下三个区域进行评价:眼睑/眼睑边缘/睫毛、结膜(球结膜或睑结膜)和角膜。

[0200] 结果:与1%的商购的毛果芸香碱制剂相比，临床研究C的结果显示了有利于不含聚合物的制剂3和4的一些出乎意料的结果。

[0201] 评估1随访:参考图11A和11B，与商购的毛果芸香碱制剂相比，显示制剂3以证明在五分钟内每个时间点的VAS量表上更少的眼部模糊和眼部不适。此外，参考图12A，与商购的毛果芸香碱制剂相比，制剂3显示了在滴注后的五分钟时间期内显著更少的平均眼部模糊

( $p=0.0156$ )。参考图12B,与商购的毛果芸香碱制剂相比,制剂3显示了在滴注后的五分钟时间期内数值上更低的平均眼部不适( $p=0.0966$ )。

[0202] 评估2随访:现在参考图13A和13B,与商购的毛果芸香碱制剂相比,显示制剂4以证明在五分钟内每个时间点的VAS量表上更少的眼部模糊,并且在前四个时间点更少的初始眼部不适。如图14A所示,与商购的毛果芸香碱制剂相比,制剂4在滴注后的五分钟时间内的平均眼部模糊显著更低( $p=0.0492$ )。图14B还显示了,在相同的时间期内,制剂4具有数值上更低的平均眼部不适得分( $p=0.1978$ )。

[0203] 安全性结果:将患者报告的不良事件制成表格,并列于下表8中。

[0204] 表8:

[0205]	不良事件	1%商购的毛果芸香碱	制剂3	制剂4
	眼痛	2	1	
	偏头痛	3		1
	视力模糊	5		
	光敏性	1		
	刺痛	1		
	痒	1		
	总计	13	1	1

[0206] 参考表8,令人惊讶地,报告的不良事件数量更多——总计13例——患者眼睛接受1%的商购的毛果芸香碱制剂。相比之下,对于接受制剂3(1%的毛果芸香碱)或制剂4(1.25%的毛果芸香碱)的每只患者眼睛,仅报告了一例不良事件。不良事件(例如视力模糊、光敏性、刺痛和痒)仅在商购的毛果芸香碱制剂中看到,而对于其他两种测试的制剂均未报告此类不良事件。此外,用商购的毛果芸香碱剂量给药的眼睛表现出更高的充血发生率,例如在滴注后五分钟。在该时间期,商购的毛果芸香碱的非零充血得分的平均值(横跨评估1和2)为0.9375。相比之下,在评估1期间,制剂3的非零充血得分的平均值仅为0.75,而制剂4显示了评估2的平均非零充血得分为0.5。

[0207] 临床研究C的结果表明,与含有聚合物的测试的1%的商购的毛果芸香碱制剂相比,不含聚合物的毛果芸香碱制剂(制剂3和4)出乎意料地显示出模糊和眼部不适的发生率低得多。对于与商购的毛果芸香碱制剂相比含有更高的量的毛果芸香碱的制剂4,这些结果是特别出乎意料的。此外,相对于制剂3或4,在商购的毛果芸香碱制剂中不良事件和充血的发生率更高。同时,尽管相对于制剂3,制剂4的眼部模糊和眼部不适略高,与用商购的毛果芸香碱制剂看到的更高的模糊和不适相比,这些是轻微的增加。

[0208] 不希望局限于理论,有可能在商购的毛果芸香碱和两种其他测试的制剂之间的差异至少部分归因于在商购的毛果芸香碱制剂中发现的增粘聚合物。此类成分通常用于增加在眼部表面的停留时间,以降低用于有效的青光眼治疗的毛果芸香碱的每天多次给药的需要,似乎对降低毛果芸香碱的耐受性具有迄今未识别的效果。这些发现也令人惊讶地与通常将那些相同的聚合物(例如羟丙甲纤维素)添加到眼部制剂中以增加眼部舒适度的常规观点相悖。如不含聚合物的组合物实现了更高的眼部舒适度的上述结果中所看到的,情况似乎恰好相反。

[0209] 在此,发现对于改善视觉参数或治疗某些眼部病症(例如老视)有效的毛果芸香碱

的量意指有效的改善或治疗是可能的而无需通常在用于青光眼的毛果芸香碱制剂中发现的聚合物。另外,即使使用制剂4(1.25%)所使用的高25%浓度的毛果芸香碱,与1%的商购的毛果芸香碱制剂相比,该制剂仍显示出较低的眼部模糊、眼部不适、不良事件和充血的发生率,而同时改善视觉参数和/或治疗眼部病症(例如老视)比含有不同量的毛果芸香碱的制剂更好。

[0210] 实施例7

[0211] 临床研究D

[0212] 进行了一项3期、多中心、双盲、随机、媒介物对照、平行组研究,以评价老视参与者在30天期内,每天一次和双侧剂量给药的制剂4(1.25%的毛果芸香碱)的功效、安全性和药代动力学。

[0213] 研究人群由有老视的客观和主观证据的成年男性和女性参与者组成,并且招募了约266名参与者。以1:1的比例将参与者随机分配以在每只眼睛中接受每天一次剂量给药的制剂4或媒介物,持续30天。该随机分配根据年龄(两组: $\leq 50$ 岁和 $> 50$ 岁)、基线双眼DCNVA(两组:包括20/40至20/60,且低于20/60)、虹膜颜色(棕色和非棕色)和正视(emmetropes)/非正视进行分级。该研究由以下随访组成:筛选(第-30至-1天)、第1天(基线)以及第3、7、14和30天。

[0214] 使用每只眼睛和双眼的中间视觉和明视高对比度远矫正后近视力("DCNVA")和高对比度远矫正后中视力("DCIVA")的量度来评价功效。此外,还评价了中间视觉和明视瞳孔直径(远和近),以及聚焦深度和患者报告的结果问卷。这些问卷包括以下内容:中间视觉和明视近视老视基于任务的问卷、老视影响和应对问卷、老视患者满意度问卷、单项患者对变化的整体印象、单项患者对状态的整体印象和单项患者对治疗效果的期望。

[0215] 安全性和耐受性通过以下项目进行评价:引发不良事件以及每只眼睛和双眼的明视和中间视觉高对比度矫正远视力、近对比敏感度、生命体征(血压和心率)、研究药物耐受性和滴剂舒适度评估、颞部/眶周头痛(视觉模拟量表)、眼内压、裂隙灯生物显微镜、明显的屈光、扩大的眼底镜检查以及对有生育能力的妇女的妊娠测试(在筛选期间)。还通过在选定的位点测试毛果芸香碱的血浆浓度来评价药代动力学。

[0216] 该研究的结果显示了,每天一次给予1.25%的盐酸毛果芸香碱对于改善至少一种视觉参数(例如近视力、远视力等)和/或至少一种眼部病症(例如老视)是安全和有效的。

[0217] 根据本发明的非限制性实例如下。

[0218] 实施例8

[0219] 一名42岁的妇女抱怨在工作中阅读文件时越来越无法集中注意力于文本。这名妇女由眼科医生诊治,该眼科医生进行了要求她在没有眼镜或隐形眼镜(她都不戴)的帮助下读取视力表上的字母行的视力测试。她发现自己只能读取表上的前四行,而具有正常视力的人应该能够读取六行。基于该妇女的年龄和测试的结果,她被诊断为老视。该名妇女不愿获得老花镜或戴隐形眼镜,并询问是否有任何其他药物治疗。指示她每天一次将表4列出的制剂4的组合物给药至她的眼睛。按剂量给药后,她发现自己的视力得到改善。在眼科医生的后续随访中,并且在再次将制剂4给药至她的眼睛后,再次要求她读取视力表上的字母行。这次,她能够读取表上的前六行,比她之前的结果改善了两行。她没有出现来自滴眼液的眼睛不适或充血。

[0220] 实施例9

[0221] 一名66岁的男性报告对他的双焦点眼镜不满意,这归因于在镜片的组成部分中两个不同的屈光率,导致他在下楼梯时几乎摔倒了几次。他的眼科医生之前已诊断他为老视,指示他每天一次将表4列出的盐酸毛果芸香碱制剂给药至他的眼睛。给药后,患者发现自己的近视和远视得到改善,并且他不再需要用眼镜进行近和远视力矫正。

[0222] 实施例10

[0223] 一名31岁的男性被诊断为患有远视,因此在近距离(例如,在身体的手臂长度)阅读文件和其他文本有困难,尤其是在昏暗的灯光下。在随访他的验光师后,验光师给他开了每天使用一次的不含聚合物的1.25% w/v的盐酸毛果芸香碱眼用制剂,他发现自己的近视得到改善。此外,他发现在昏暗的灯光下和在夜间驾驶时,他能够更易于看到。

[0224] 实施例11

[0225] 由于车祸,一名40岁的妇女出现头部创伤,其引起一些神经损伤,部分表现为瞳孔大小不等,其左眼的瞳孔大于右眼。由于瞳孔大小的增大而导致的光敏性引起不适。她的医生指示她将盐酸毛果芸香碱制剂滴注至患眼。瞳孔缩小的效果减轻了她的眼部不适并治疗了瞳孔大小不等。

[0226] 实施例12

[0227] 一名36岁的妇女抱怨在近距离和远距离阅读文本时有困难。在视力测试后,她的验光师诊断其为由于近视和散光的组合导致视力下降。因为她不想戴眼镜,所以给她开了制剂3(在表4中列出)。每天一次给予一滴制剂后,一周后她返回验光师进行随访。此时,发现她的近视和远视相对于治疗前她的基线随访增加了至少两行。

[0228] 尽管已经描述了本发明的某些实施方案,但其他实施方案也可能存在。尽管说明书包括详细的描述,但本发明的范围由所附权利要求书指明。此外,虽然已经以结构特征和/或方法方面特定的语言描述了本说明书,但权利要求不限于上述特征或方面。相反,上述特定特征和方面被公开作为本发明的示例性方面和实施方案。在不脱离本发明的精神或所要求保护的主题的范围下,在阅读本文的描述后,各种其他方面、实施方案、修改及其等同方案可以向本领域普通技术人员暗示其自身。其他示例性实施方案在以下条款中描述:

[0229] 条款1:一种在需要其的患者中治疗眼部病症的方法,其包括将包含浓度为1.0至1.5% w/v的盐酸毛果芸香碱的药学上可接受的眼用组合物给药至患者,其中将制剂局部给药至患者的至少一只眼睛,并且其中眼部病症选自老视、远视、瞳孔放大、瞳孔大小不等、调节性内斜视、近视和散光。

[0230] 条款2:一种在需要其的患者中改善至少一种视觉参数的方法,

[0231] 其包括将包含浓度为1.0至1.5% w/v的盐酸毛果芸香碱的药学上可接受的眼用组合物给药至患者,其中将制剂局部给药至患者的至少一只眼睛,并且其中至少一种视觉参数选自近视力、中视力、远视力、夜视、昼视、眩光和光散射。

[0232] 条款3:一种用于在需要其的老视患者中改善近视的方法,其包括将包含浓度为1.0至1.5% w/v的盐酸毛果芸香碱的药学上可接受的眼用组合物给药至患者的眼睛。

[0233] 条款4:条款1的方法,其中所述眼部病症为老视。

[0234] 条款5:条款1的方法,其中所述眼部病症为远视。

[0235] 条款6:条款1的方法,其中所述眼部病症为瞳孔放大。

- [0236] 条款7:条款0的方法,其中所述视觉参数为近视力。
- [0237] 条款8:条款2的方法,其中所述视觉参数为中视力。
- [0238] 条款9:条款0的方法,其中所述视觉参数为远视力。
- [0239] 条款10:条款0的方法,其中所述视觉参数为夜视。
- [0240] 条款11:前述条款中任一项的方法,其中在中间视觉、高对比度UNVA的条件下,所述方法引起相对于基线至少3行的改善。
- [0241] 条款12:前述条款中任一项的方法,其中在中间视觉、高对比度UNVA的条件下,所述方法引起相对于基线至少2行的改善。
- [0242] 条款13:前述条款中任一项的方法,其中在中间视觉、高对比度UNVA的条件下,所述方法引起平均字母变化相对于基线的增加。
- [0243] 条款14:前述条款中任一项的方法,其中在明视、高对比度UNVA的条件下,所述方法引起相对于基线至少2行的改善。
- [0244] 条款15:前述条款中任一项的方法,其中在明视、高对比度UDVA的条件下,所述方法引起相对于基线至少2行的改善。
- [0245] 条款16:前述条款中任一项的方法,其中在中间视觉、高对比度DCNVA的条件下,所述方法引起相对于基线至少3行的改善。
- [0246] 条款17:前述条款中任一项的方法,其中在明视、高对比度DCNVA的条件下,所述方法可引起相对于基线至少3行改善。
- [0247] 条款18:前述条款中任一项的方法,其中在中间视觉、高对比度DCIVA的条件下,所述方法引起相对于基线至少3行的改善。
- [0248] 条款19:前述条款中任一项的方法,其中在明视、高对比度DCIVA的条件下,所述方法引起相对于基线至少3行的改善。
- [0249] 条款20:前述条款中任一项的方法,其中所述药学上可接受的眼用组合物包含浓度大于或等于1%且小于1.5%w/v的盐酸毛果芸香碱。
- [0250] 条款21:前述条款中任一项的方法,其中所述药学上可接受的眼用组合物包含浓度为1.25%w/v的盐酸毛果芸香碱。
- [0251] 条款22:前述条款中任一项的方法,其中盐酸毛果芸香碱为所述药学上可接受的眼用组合物中的唯一的活性成分。
- [0252] 条款23:前述条款中任一项的方法,其中所述药学上可接受的眼用组合物不包含聚合物。
- [0253] 条款24:条款23的方法,其中与包含毛果芸香碱和聚合物的第二眼用组合物的给药相比,所述药学上可接受的眼用组合物的给药引起眼部模糊、眼部不适、眼痛、偏头痛、视力模糊、光敏性、刺痛和痒中的至少一种的发生率降低。
- [0254] 条款25:前述条款中任一项的方法,其中所述药学上可接受的眼用组合物进一步包含硼酸、柠檬酸钠二水合物、氯化钠、盐酸和/或氢氧化钠,以及水。
- [0255] 条款26:前述条款中任一项的方法,其中所述药学上可接受的眼用组合物每天给药一次。
- [0256] 条款27:前述条款中任一项的方法,其中所述药学上可接受的眼用组合物每天给药两次。

[0257] 条款28:前述条款中任一项的方法,其中将所述药学上可接受的眼用组合物给药至患者的两只眼睛。

[0258] 条款29:条款1-27中任一项的方法,其中将所述药学上可接受的眼用组合物给药至患者的非主导眼。

[0259] 条款30:条款1-27中任一项的方法,其中将所述药学上可接受的眼用组合物给药至患者的主导眼。

[0260] 条款31:一种用于治疗眼部病症的组合物,其中所述组合物为药学上可接受的且包含浓度为1.0至1.5%w/v的盐酸毛果芸香碱,以及其中所述眼部病症选自老视、远视、瞳孔放大、瞳孔大小不等、调节性内斜视、近视和散光。

[0261] 条款32:条款31的组合物,其中所述组合物包含1.25%w/v的盐酸毛果芸香碱,且眼部病症为老视。

[0262] 条款33:条款31的组合物,其中所述组合物包含1.25%w/v的盐酸毛果芸香碱、硼酸、柠檬酸钠二水合物、氯化钠、盐酸和/或氢氧化钠,以及水。

[0263] 条款34:条款31-33中任一项的组合物,其中所述组合物每天施用一次。

[0264] 条款35:条款31-33中任一项的组合物,其中所述组合物每天施用两次。

[0265] 条款36:条款31-35中任一项的组合物,其中将所述组合物给药至患者的两只眼睛。

[0266] 条款37:条款31-35中任一项的组合物,其中将所述组合物给药至患者的非主导眼。

[0267] 条款38:条款31-35中任一项的组合物,其中将所述组合物给药至患者的主导眼。

[0268] 条款39:条款31-38中任一项的组合物,其中盐酸毛果芸香碱为唯一的活性成分。

[0269] 条款40:条款31-39中任一项的组合物,进一步包含防腐剂。

[0270] 条款41:条款40的组合物,其中所述防腐剂为苯扎氯铵。

[0271] 条款42:条款31的组合物,其中所述组合物包含约1.25%w/v的盐酸毛果芸香碱、约1.0%w/v的硼酸、约0.015%w/v的柠檬酸钠二水合物、约0.08%w/v的氯化钠和约0.0075%w/v的苯扎氯铵。

[0272] 条款43:条款42的组合物,其中所述组合物基本上由1.25%w/v的盐酸毛果芸香碱、1.0%w/v的硼酸、0.015%w/v的柠檬酸钠二水合物、0.08%w/v的氯化钠和0.0075%w/v的苯扎氯铵组成,其pH值为5.0。

[0273] 条款44:条款31-43中任一项的组合物,其中与包含毛果芸香碱和聚合物的第二眼用组合物的给药相比,所述组合物降低了选自眼部模糊、眼部不适、眼痛、偏头痛、视力模糊、光敏性、眼部刺痛和眼部痒的至少一种不良事件的发生率。

[0274] 条款45:条款44的组合物,其中所述第二组合物包含1%w/v的毛果芸香碱且聚合物为羟丙基甲基纤维素。

[0275] 条款46:一种用于改善至少一种视觉参数的组合物,其中所述组合物为药学上可接受的且包含浓度为1.0至1.5%w/v的盐酸毛果芸香碱,以及其中至少一种视觉参数选自近视力、远视力、夜视、昼视、眩光和光散射。

[0276] 条款47:条款46的组合物,其中所述组合物包含1.25%w/v的盐酸毛果芸香碱,且所述视觉参数为近视力。

[0277] 条款48:条款46的组合物,其中所述组合物包含1.25%w/v的盐酸毛果芸香碱,且所述视觉参数为远视力。

[0278] 条款49:条款46的组合物,其中所述组合物包含1.25%w/v的盐酸毛果芸香碱、硼酸、柠檬酸钠二水合物、氯化钠、盐酸和/或氢氧化钠,以及水。

[0279] 条款50:条款46-49中任一项的组合物,其中所述组合物每天施用一次。

[0280] 条款51:条款46-49中任一项的组合物,其中所述组合物每天施用两次。

[0281] 条款52:条款46-51中任一项的组合物,其中将所述组合物给药至患者的两只眼睛。

[0282] 条款53:条款46-51中任一项的组合物,其中将所述组合物给药至患者的非主导眼。

[0283] 条款54:条款46-51中任一项的组合物,其中将所述组合物给药至患者的主导眼。

[0284] 条款55:条款46-54中任一项的组合物,其中盐酸毛果芸香碱为唯一的活性成分。

[0285] 条款56:条款46-55中任一项的组合物,进一步包含防腐剂。

[0286] 条款57:条款56的组合物,其中所述防腐剂为苯扎氯铵。

[0287] 条款58:条款46的组合物,其中所述组合物包含约1.25%w/v的盐酸毛果芸香碱、约1.0%w/v的硼酸、约0.015%w/v的柠檬酸钠二水合物、约0.08%w/v的氯化钠和约0.0075%w/v的苯扎氯铵。

[0288] 条款59:条款58的组合物,其中所述组合物基本上由1.25%w/v的盐酸毛果芸香碱、1.0%w/v的硼酸、0.015%w/v的柠檬酸钠二水合物、0.08%w/v的氯化钠和0.0075%w/v的苯扎氯铵组成,其pH值为5.0。

[0289] 条款60:一种用于改善老视患者的近视的组合物,其中所述组合物为药学上可接受的且包含浓度为1.0至1.5%w/v的盐酸毛果芸香碱。

[0290] 条款61:条款60的组合物,其中所述组合物包含1.25%w/v的盐酸毛果芸香碱,且眼部病症为老视。

[0291] 条款62:条款60的组合物,其中所述组合物包含1.25%w/v的盐酸毛果芸香碱、硼酸、柠檬酸钠二水合物、氯化钠、盐酸和/或氢氧化钠,以及水。

[0292] 条款63:条款60-62中任一项的组合物,其中所述组合物每天给药一次。

[0293] 条款64:条款60-63中任一项的组合物,其中盐酸毛果芸香碱为唯一的活性成分。

[0294] 条款65:条款60-64中任一项的组合物,进一步包含防腐剂。

[0295] 条款66:条款65的组合物,其中所述防腐剂为苯扎氯铵。

[0296] 条款67:条款60的组合物,其中所述组合物包含约1.25%w/v的盐酸毛果芸香碱、约1.0%w/v的硼酸、约0.015%w/v的柠檬酸钠二水合物、约0.08%w/v的氯化钠和约0.0075%w/v的苯扎氯铵。

[0297] 条款68:条款67的组合物,其中所述组合物基本上由1.25%w/v的盐酸毛果芸香碱、1.0%w/v的硼酸、0.015%w/v的柠檬酸钠二水合物、0.08%w/v的氯化钠和0.0075%w/v的苯扎氯铵组成,其pH值为5.0。

[0298] 条款69:一种用于改善老视患者的近视的组合物,所述组合物包含1.25%w/v的盐酸毛果芸香碱、1.0%w/v的硼酸、0.015%w/v的柠檬酸钠二水合物、0.08%w/v的氯化钠、0.0075%w/v的苯扎氯铵和水,其pH值为3.0-5.5。

[0299] 条款70:条款69的组合物,其中所述组合物由1.25%w/v的盐酸毛果芸香碱、1.0%w/v的硼酸、0.015%w/v的柠檬酸钠二水合物、0.08%w/v的氯化钠、0.0075%w/v的苯扎氯铵和水组成,其pH值为5.0。

[0300] 条款71:条款69或70的组合物,其中将所述组合物每天一次局部给药至患者。

[0301] 条款72:一种用于改善老视患者的近视的方法,其中所述方法包括将包含毛果芸香碱作为唯一的活性成分的药学上可接受的眼用组合物给药至患者的至少一只眼睛,其中所述组合物不包含任何增粘聚合物。

[0302] 条款73:条款72的方法,其中所述组合物包含盐酸毛果芸香碱。

[0303] 条款74:条款73的方法,其中所述组合物包含1.25%w/v的盐酸毛果芸香碱。

[0304] 条款75:条款72的方法,其中所述组合物包含硝酸毛果芸香碱。

[0305] 条款76:条款72-75中任一项的方法,其中所述组合物包含1.25%w/v的盐酸毛果芸香碱或摩尔当量的毛果芸香碱盐。

[0306] 条款77:条款72-76中任一项的方法,其中所述组合物每天给药一次。

[0307] 条款78:条款72-76中任一项的方法,其中所述组合物每天给药两次。

[0308] 条款79:条款72-78中任一项的方法,其中将所述组合物给药至患者的非主导眼。

[0309] 条款80:条款72-78中任一项的方法,其中将所述组合物给药至患者的主导眼。

[0310] 条款81:条款72-78中任一项的方法,其中将所述组合物给药至患者的两只眼睛。

[0311] 条款82:条款72-81中任一项的方法,其中所述聚合物为羟丙基甲基纤维素。

[0312] 条款83:条款72-82中任一项的方法,其中与包含一种或多种增粘聚合物的毛果芸香碱组合物的给药相比,所述药学上可接受的组合物的给药降低了一种或多种不良事件的发生率。

[0313] 条款84:条款83的方法,其中所述一种或多种不良事件选自眼部模糊、眼部不适、眼痛、偏头痛、视力模糊、光敏性、眼部刺痛和眼部痒。

[0314] 条款85:一种方法,其包括将包含第一量的盐酸毛果芸香碱作为唯一的活性成分的药学上可接受的眼用组合物给药至老视患者的至少一只眼睛,其中进行此类给药无需事先给药第二量的盐酸毛果芸香碱和/或随后给药第三量的盐酸毛果芸香碱;其中所述第二量低于所述第一量,以及其中所述第三量高于所述第一量。

[0315] 条款86:条款85的方法,其中所述第一量的盐酸毛果芸香碱为1.25%w/v。

[0316] 条款87:条款85-86中任一项的方法,其中将所述药学上可接受的眼用组合物给药至患者的两只眼睛。

[0317] 条款88:条款85-87中任一项的方法,其中所述药学上可接受的眼用组合物每天给药一次。

[0318] 条款89:条款85-87中任一项的方法,其中所述药学上可接受的眼用组合物每天给药两次。

[0319] 条款90:一种在需要其的患者中治疗眼部病症的方法,其包括将包含浓度为约1.25%w/v的盐酸毛果芸香碱的药学上可接受的眼用组合物给药至患者,其中将制剂局部给药至患者的至少一只眼睛,并且其中眼部病症选自老视、远视、瞳孔放大、瞳孔大小不等、调节性内斜视、近视和散光。

[0320] 条款91:权利要求90的方法,其中所述眼部病症为老视。

- [0321] 条款92:权利要求90的方法,其中所述眼部病症为远视。
- [0322] 条款93:权利要求90的方法,其中将所述药学上可接受的眼用组合物给药至患者的两只眼睛。
- [0323] 条款94:权利要求90的方法,其中将所述药学上可接受的眼用组合物给药至患者的主导眼。
- [0324] 条款95:权利要求90的方法,其中所述药学上可接受的眼用组合物每天给药一次。
- [0325] 条款96:权利要求90的方法,其中所述药学上可接受的眼用组合物每天给药两次。
- [0326] 条款97:权利要求90的方法,其中所述药学上可接受的眼用组合物具有至少6个小时的效果的持续时间。
- [0327] 条款98:权利要求90的方法,其中与包含毛果芸香碱和聚合物的第二眼用组合物的给药相比,所述药学上可接受的眼用组合物的给药引起以下的至少一种发生率降低:眼部模糊、眼部不适、眼痛、偏头痛、视力模糊、光敏性、刺痛和痒。
- [0328] 条款99:权利要求90的方法,其中所述组合物不包含任何增粘聚合物。
- [0329] 条款100:权利要求90的方法,其中盐酸毛果芸香碱为所述药学上可接受的眼用组合物中的唯一的活性成分。
- [0330] 条款101:权利要求90的方法,其中所述组合物包含1.25%w/v的盐酸毛果芸香碱、硼酸、柠檬酸钠二水合物、氯化钠、盐酸和/或氢氧化钠,以及水。
- [0331] 条款102:权利要求101的方法,其中所述组合物包含约1.25%w/v的盐酸毛果芸香碱、约1.0%w/v的硼酸、约0.015%w/v的柠檬酸钠二水合物、约0.08%w/v的氯化钠和约0.0075%w/v的苯扎氯铵。
- [0332] 条款103:权利要求90的方法,其中所述眼部病症为老视,且其中所述组合物基本上由1.25%w/v的盐酸毛果芸香碱、1.0%w/v的硼酸、0.015%w/v的柠檬酸钠二水合物、0.08%w/v的氯化钠和0.0075%w/v的苯扎氯铵组成,其pH值为3.0-5.5。
- [0333] 条款104:一种用于在需要其的老视患者中改善近视的方法,其包括将包含浓度为1.0至1.5%w/v的盐酸毛果芸香碱作为唯一的活性成分的药学上可接受的组合物给药至患者的眼睛。
- [0334] 条款105:权利要求104的方法,其中所述药学上可接受的组合物每天给药一次。
- [0335] 条款106:权利要求104的方法,其中所述药学上可接受的组合物每天给药两次。
- [0336] 条款107:权利要求104的方法,其中所述药学上可接受的组合物包含1.25%w/v的盐酸毛果芸香碱。
- [0337] 条款108:权利要求104的方法,其中所述药学上可接受的组合物不包含任何增粘聚合物。
- [0338] 条款109:权利要求104的方法,其中所述组合物包含约1.25%w/v的盐酸毛果芸香碱、约1.0%w/v的硼酸、约0.015%w/v的柠檬酸钠二水合物、约0.08%w/v的氯化钠和约0.0075%w/v的苯扎氯铵。
- [0339] 条款110:权利要求104的方法,其中与包含盐酸毛果芸香碱和增粘聚合物的第二组合物的给药相比,所述药学上可接受的组合物的给药引起至少一种不良事件的发生率降低,以及其中所述不良事件选自眼部模糊、眼部不适、眼痛、偏头痛、视力模糊、光敏性、眼部刺痛和眼部痒。

- [0340] 条款111:一种基本上如本文所述的组合物。
- [0341] 条款112:一种基本上如本文所述的治疗方法。

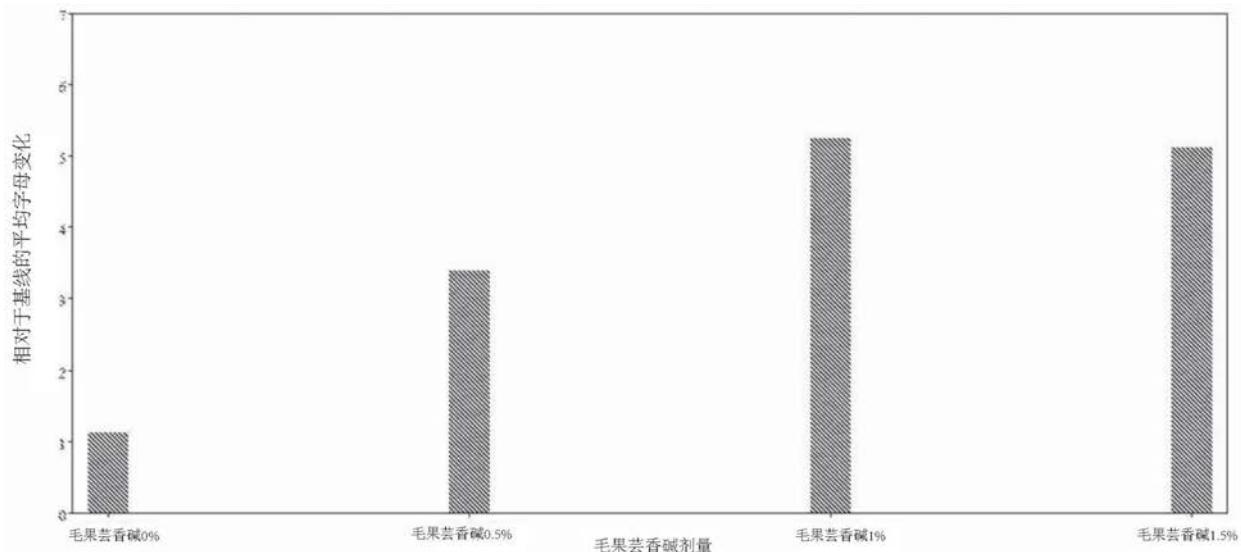


图1

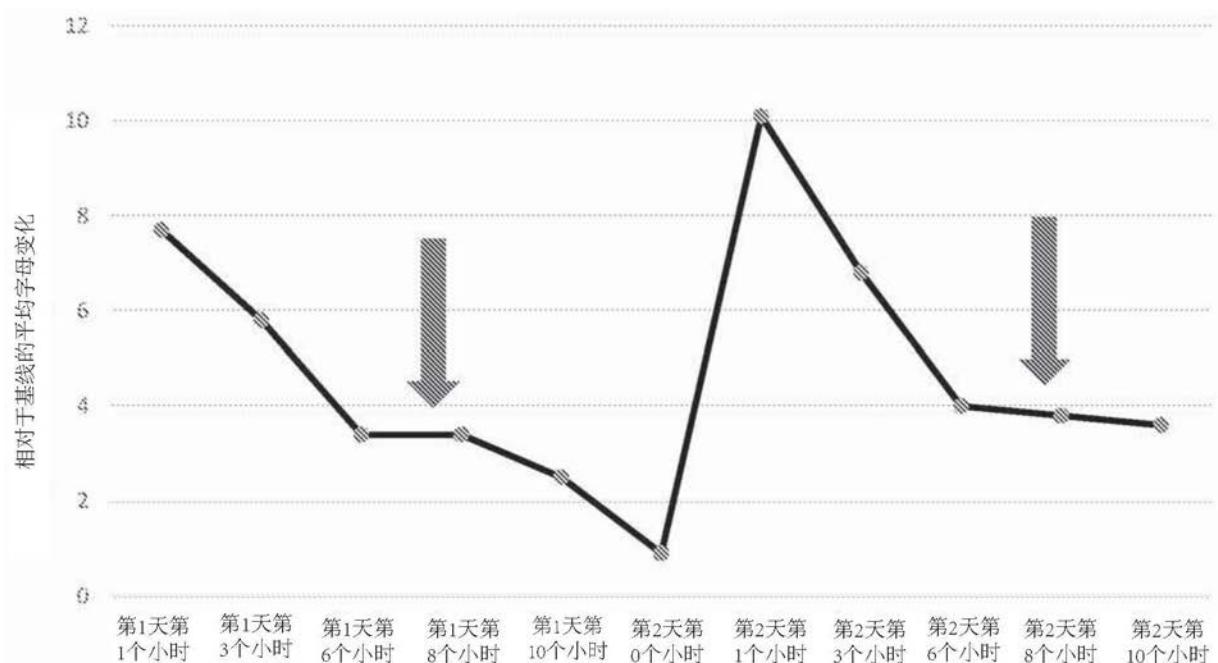


图2

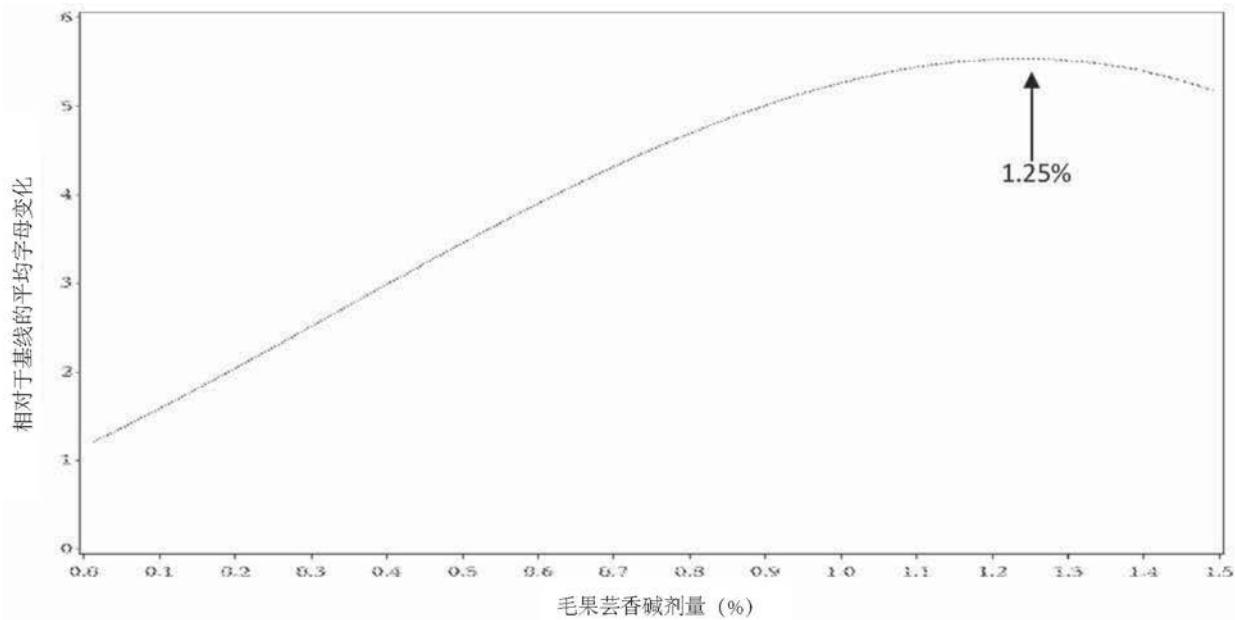


图3

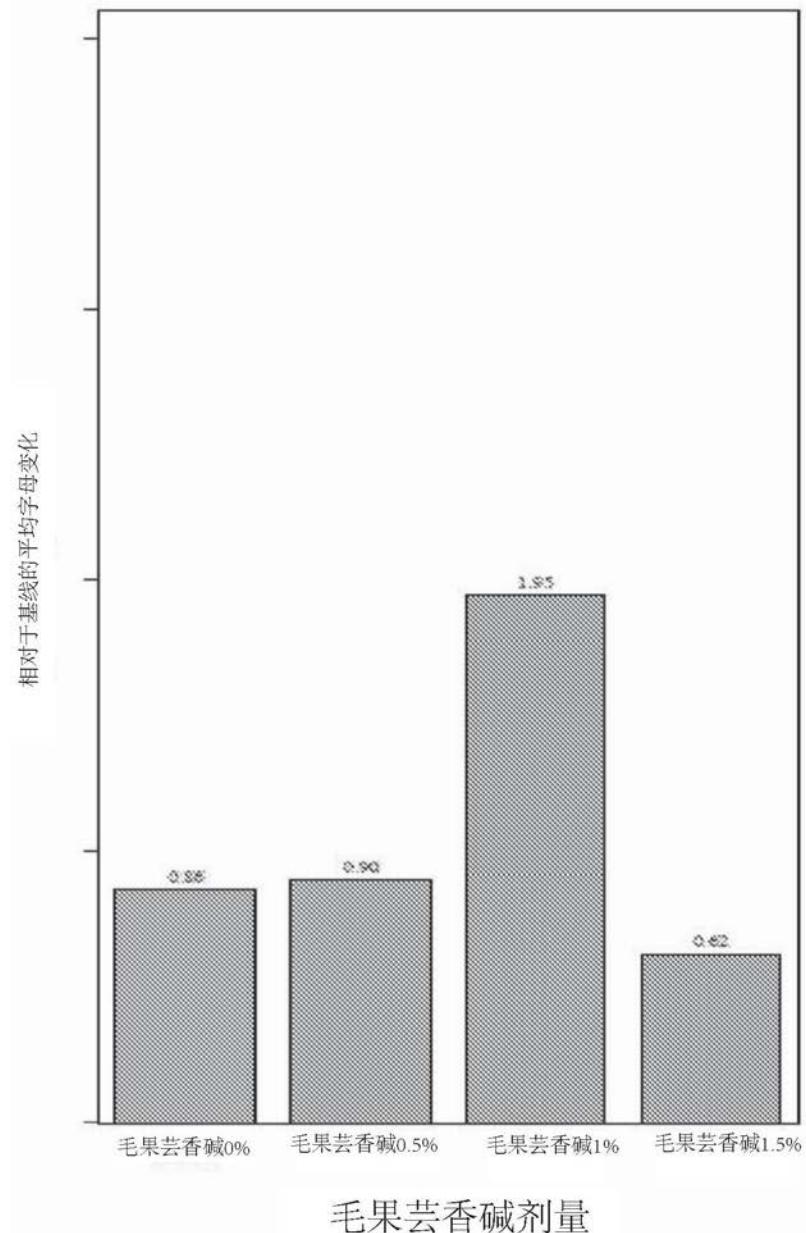


图4

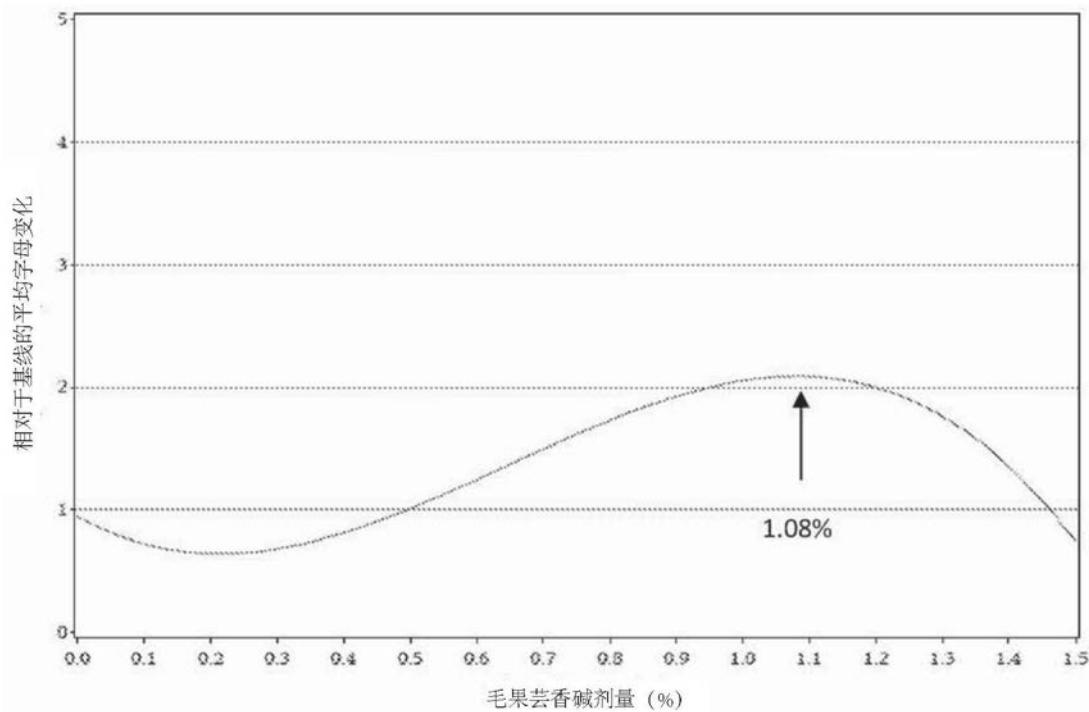


图5

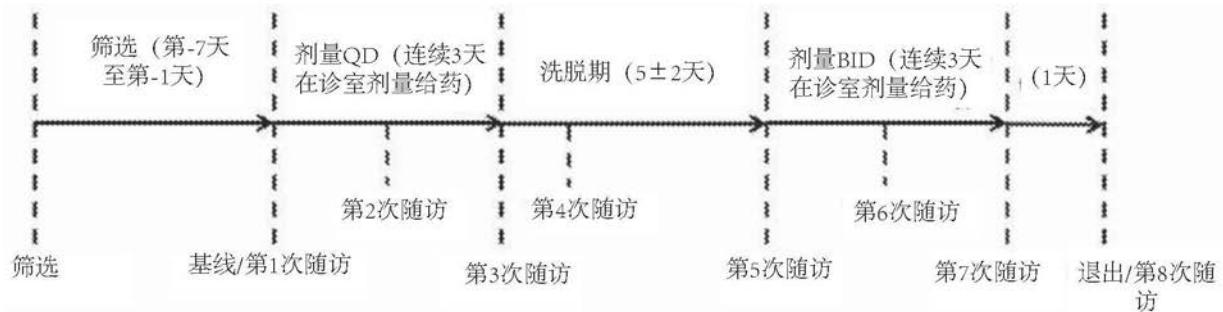


图6

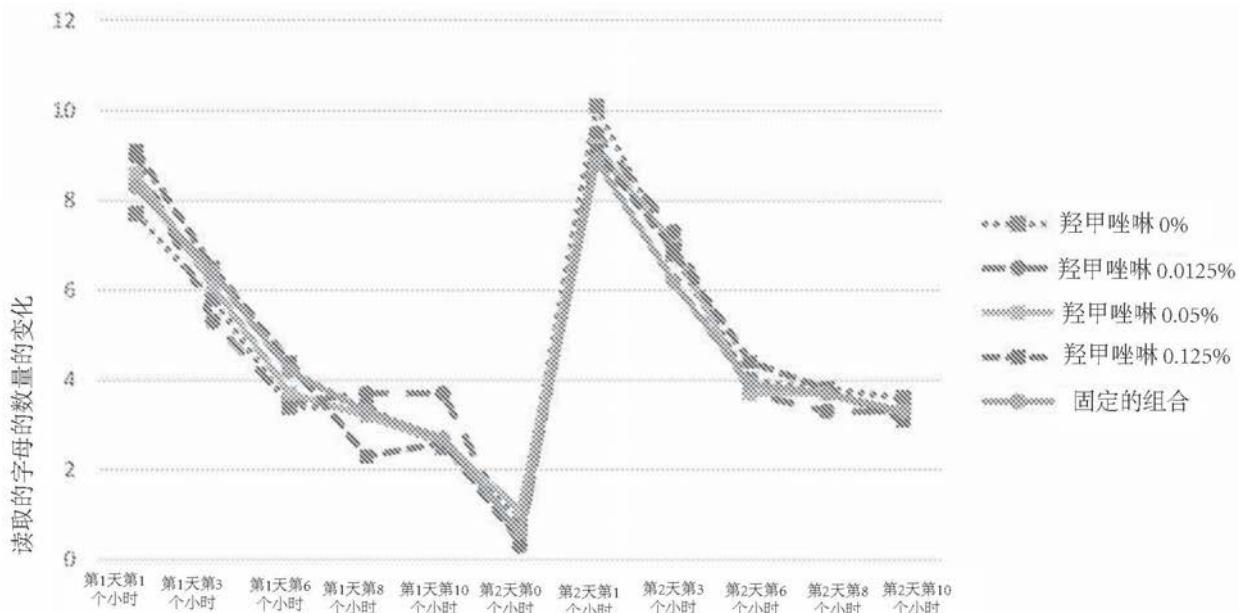
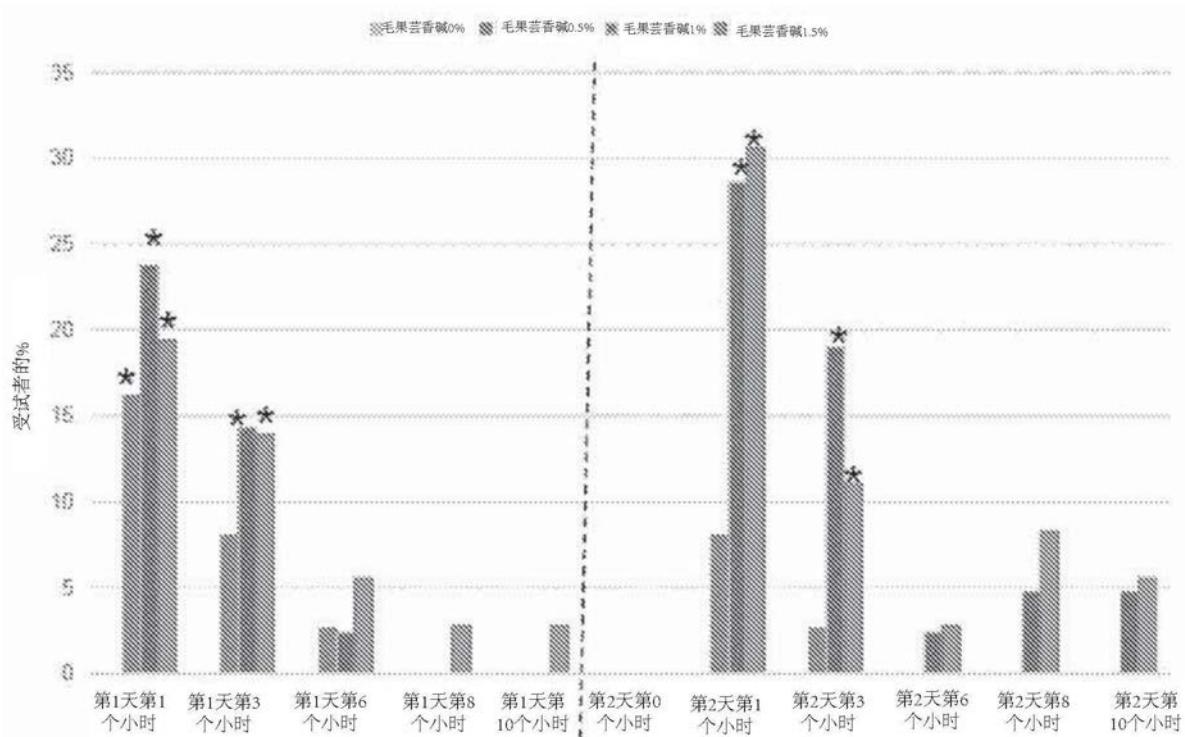
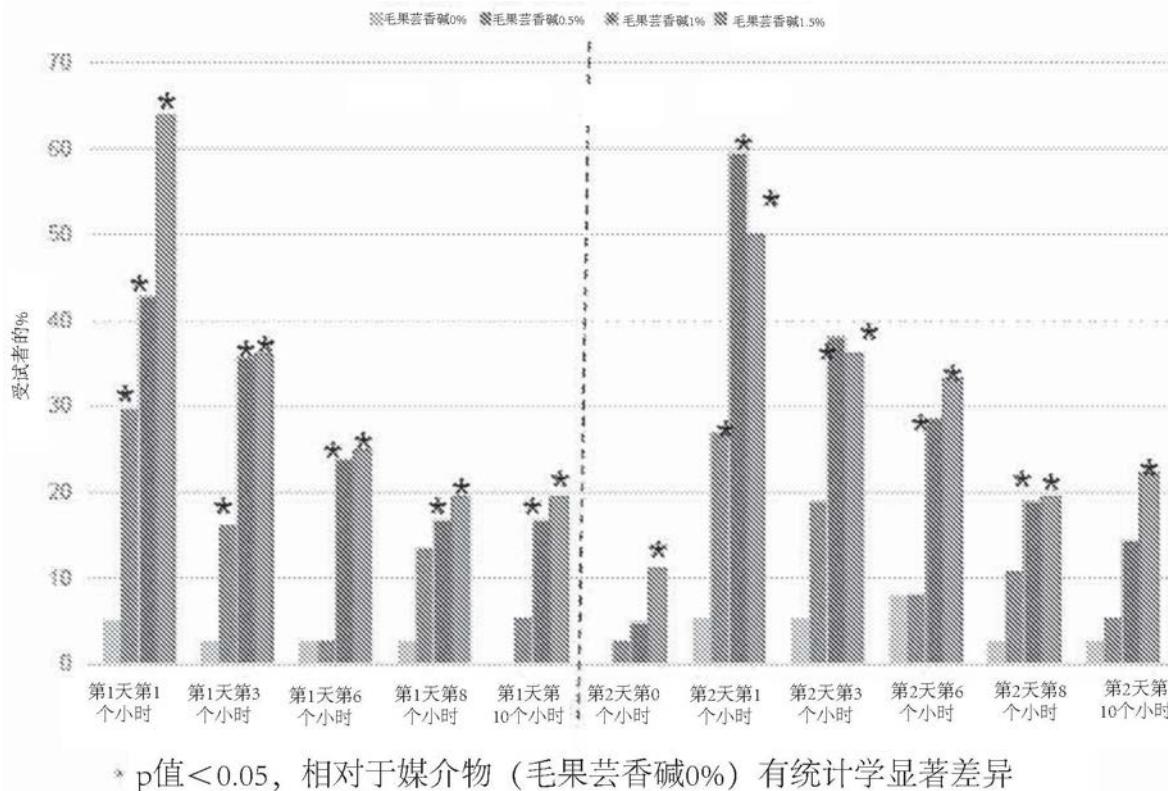


图7



\* p值<0.05，相对于媒介物（毛果芸香碱0%）有统计学显著差异

图8



\* p值<0.05，相对于媒介物（毛果芸香碱0%）有统计学显著差异

图9

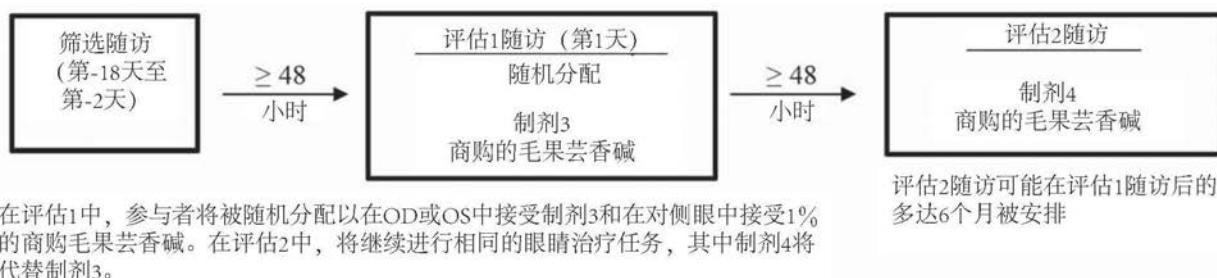


图10

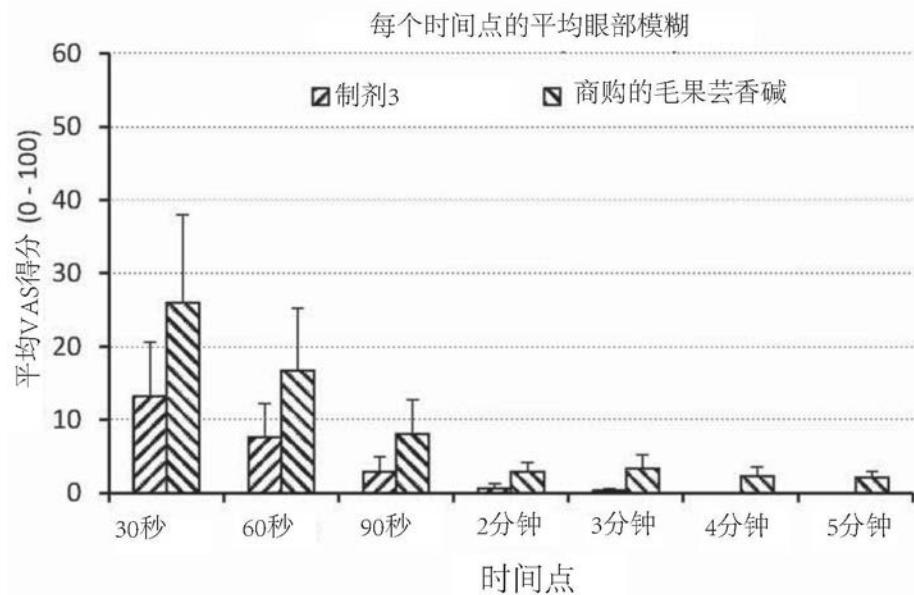


图11A

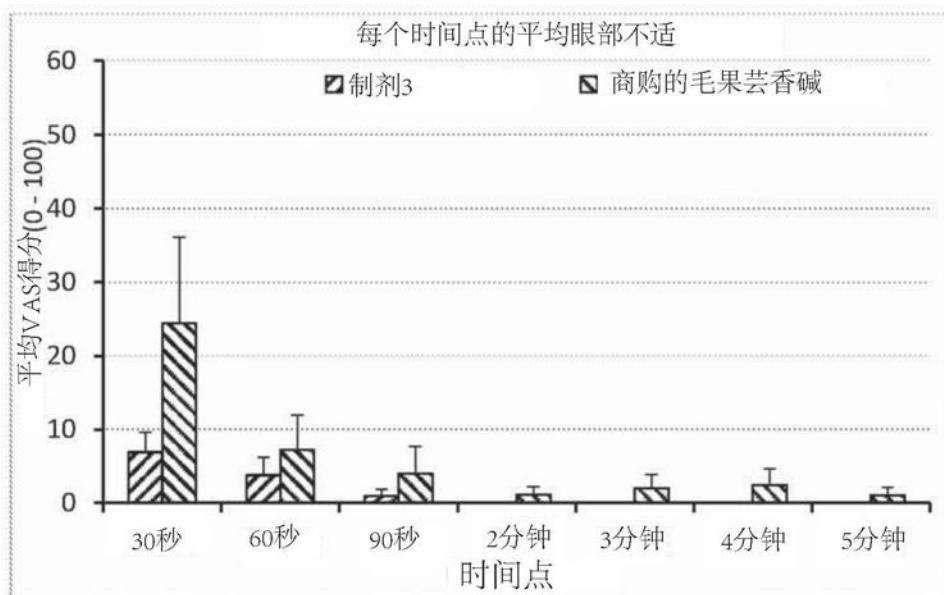


图11B

横跨各时间点的平均眼部模糊

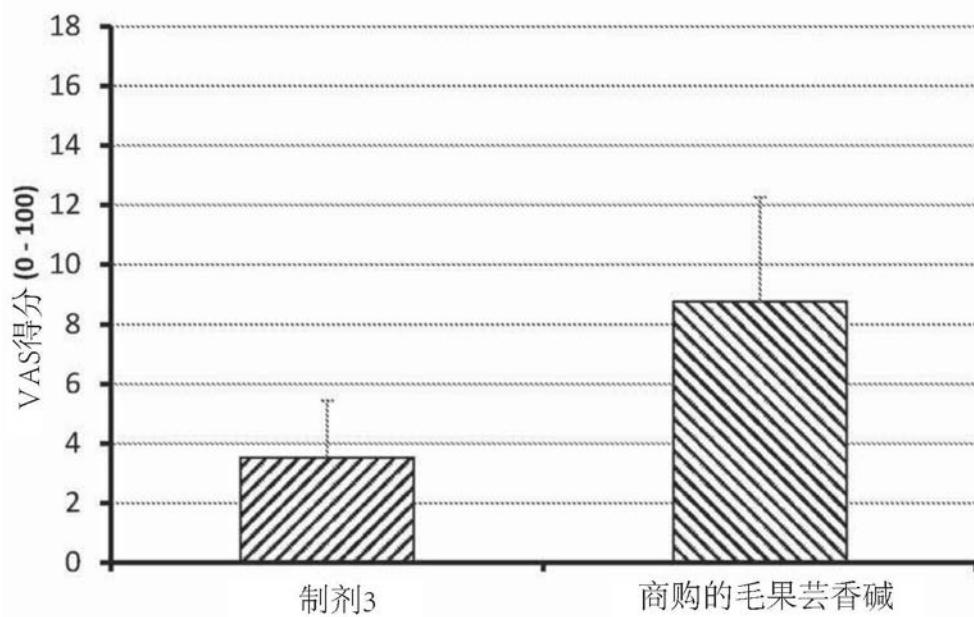


图12A

横跨各时间点的平均眼部不适

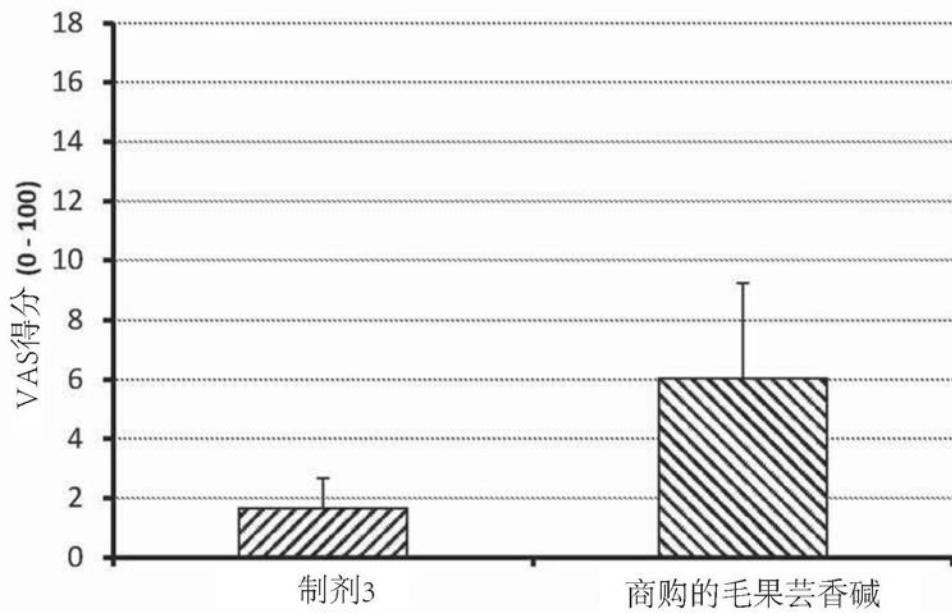


图12B

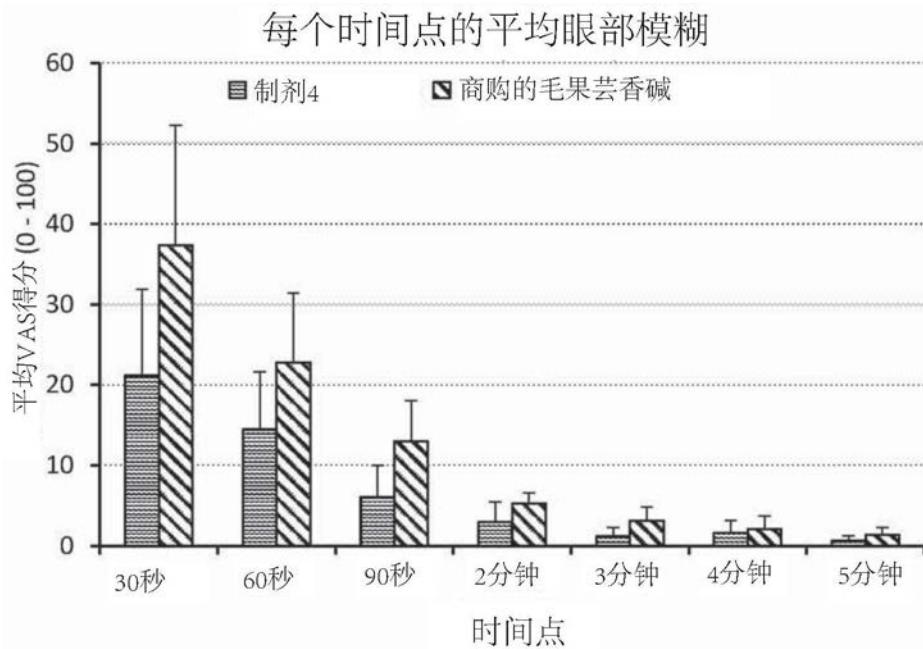


图13A

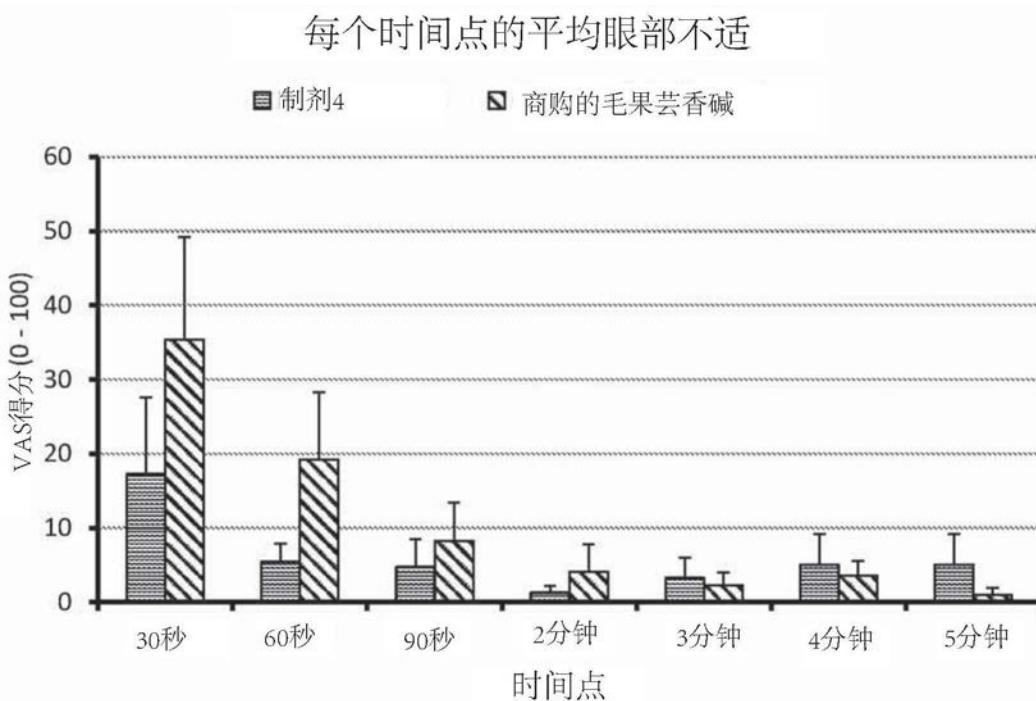


图13B

横跨所有时间点的平均眼部模糊

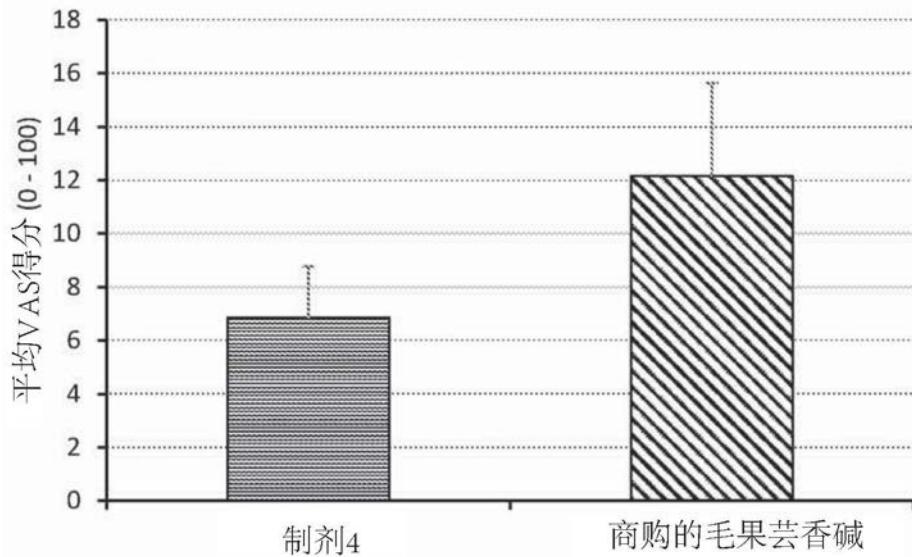


图14A

横跨所有时间点的平均眼部不适

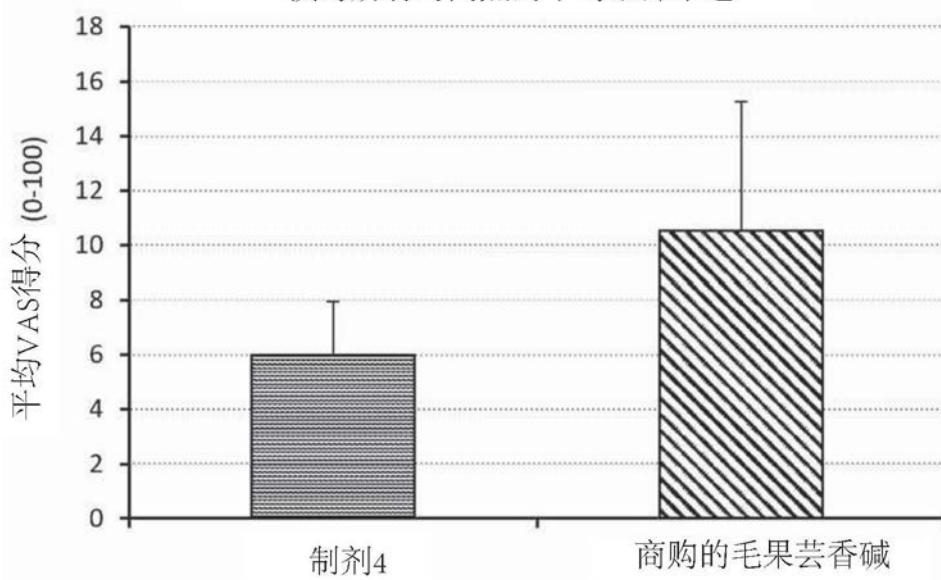


图14B