



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 112823003 A

(43) 申请公布日 2021.05.18

(21) 申请号 201980065608.3

(22) 申请日 2019.08.20

(30) 优先权数据

62/720,671 2018.08.21 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2021.04.02

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/US2019/047305 2019.08.20

(87) PCT国际申请的公布数据

WO2020/041340 EN 2020.02.27

(71) 申请人 阿勒根公司

地址 美国加利福尼亚

(72) 发明人 M·蒂巴斯 D·W·吉尔 W·陈

M·阿尔坎塔拉

(74) 专利代理机构 北京北翔知识产权代理有限公司 11285

代理人 淳于媛 张广育

(51) Int.Cl.

A61K 31/4184 (2006.01)

A61P 27/02 (2006.01)

A61P 27/10 (2006.01)

权利要求书10页 说明书29页 附图7页

(54) 发明名称

α -2-肾上腺素受体激动剂用于改善视力的用途

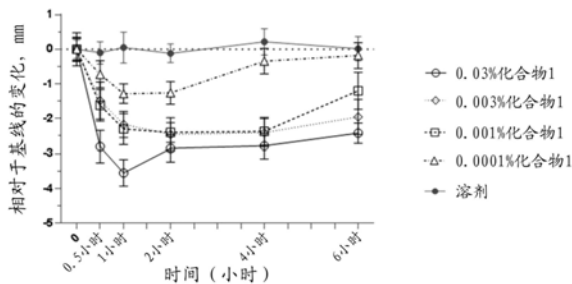
(57) 摘要

本发明描述了使用式I的 α -2-肾上腺素受体

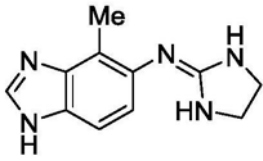
激动剂:  改善视力的方法, 诸如治

式 I

疗眼部病症诸如老花眼、夜视不良、视觉眩光、视觉星芒、视觉光晕和一些形式的近视(例如, 夜间近视)。



1. 一种治疗需要此类治疗的个体的眼部病症的方法,所述方法包括向所述个体施用治疗有效量的式I的化合物:



式 I

或其药学上可接受的盐,并且其中所述眼部病症选自:老花眼、夜视不良、视觉眩光、视觉星芒、视觉光晕和夜间近视。

2. 根据权利要求1所述的方法,其中所述眼部病症为老花眼。

3. 根据权利要求1所述的方法,其中所述眼部病症为夜视不良。

4. 根据权利要求1所述的方法,其中所述眼部病症为视觉眩光。

5. 根据权利要求1所述的方法,其中所述眼部病症为视觉星芒。

6. 根据权利要求1所述的方法,其中所述眼部病症为视觉光晕。

7. 根据权利要求1所述的方法,其中所述眼部病症为夜间近视。

8. 根据权利要求1至7中任一项所述的方法,其中将所述式I的化合物或其药学上可接受的盐施用于所述个体的一只眼睛或两只眼睛。

9. 根据权利要求8所述的方法,其中对所述眼睛的所述施用是局部施用。

10. 根据权利要求1至9中任一项所述的方法,其中所述治疗有效量的所述式I的化合物或其药学上可接受的盐作为药学上可接受的组合物施用于所述个体,所述药学上可接受的组合物包含所述治疗有效量的所述式I的化合物或其药学上可接受的盐和药学上可接受的赋形剂。

11. 根据权利要求10所述的方法,其中所述药学上可接受的组合物包含0.01% (w/v) 的量的所述式I的化合物。

12. 根据权利要求10所述的方法,其中所述药学上可接受的组合物包含0.03% (w/v) 的量的所述式I的化合物。

13. 根据权利要求10所述的方法,其中所述药学上可接受的组合物包含0.1% (w/v) 的量的所述式I的化合物。

14. 根据权利要求10所述的方法,其中所述药学上可接受的组合物包含0.3% (w/v) 的量的所述式I的化合物。

15. 根据权利要求10所述的方法,其中所述药学上可接受的组合物为眼植入物、前房内植入物、玻璃体内植入物、结膜下植入物、眼球筋膜下植入物、泪点塞、泪小管洗脱植入物或眼环。

16. 根据权利要求10所述的方法,其中所述药学上可接受的组合物为微球体。

17. 根据权利要求1至16中任一项所述的方法,其中所述治疗有效量的所述式I的化合物或其药学上可接受的盐在施用于所述个体时与虹膜色素的结合小于由溴莫尼定表现出的与所述虹膜色素的结合。

18. 根据权利要求1至16中任一项所述的方法,其中所述式I的化合物或其药学上可接受的盐的所述治疗有效量为小于实现相同治疗效果所需的溴莫尼定量的量。

19. 根据权利要求1至16中任一项所述的方法,其中所述治疗有效量的所述式I的化合物或其药学上可接受的盐在施用于所述个体时引起一定量的瞳孔尺寸缩小,使得所述瞳孔收缩至介于2mm和3mm之间的尺寸。

20. 根据权利要求1至16中任一项所述的方法,其中所述治疗有效量的所述式I的化合物或其药学上可接受的盐在施用于所述个体时引起一定量的瞳孔尺寸缩小,使得所述瞳孔收缩至3mm或更小的尺寸。

21. 根据权利要求1至16中任一项所述的方法,其中所述治疗有效量的所述式I的化合物或其药学上可接受的盐在施用于所述个体时引起一定量的瞳孔尺寸缩小,使得所述瞳孔收缩至2.5mm或更小的尺寸。

22. 根据权利要求1至16中任一项所述的方法,其中所述治疗有效量的所述式I的化合物或其药学上可接受的盐在施用于所述个体时引起近视敏度的改善。

23. 根据权利要求1至16中任一项所述的方法,其中所述治疗有效量的所述式I的化合物或其药学上可接受的盐在施用于所述个体时引起中距视敏度的改善。

24. 根据权利要求1至16中任一项所述的方法,其中所述治疗有效量的所述式I的化合物或其药学上可接受的盐在施用于所述个体时引起远距视敏度的改善。

25. 根据权利要求22至24中任一项所述的方法,其中所述视敏度的改善为至少2行改善。

26. 根据权利要求22至24中任一项所述的方法,其中所述视敏度的改善为至少3行改善。

27. 根据权利要求19至26中任一项所述的方法,其中所述瞳孔尺寸的缩小或视敏度的改善保持至少1小时。

28. 根据权利要求19至26中任一项所述的方法,其中所述瞳孔尺寸的缩小或视敏度的改善保持至少2小时。

29. 根据权利要求19至26中任一项所述的方法,其中所述瞳孔尺寸的缩小或视敏度的改善保持至少4小时。

30. 根据权利要求19至26中任一项所述的方法,其中所述瞳孔尺寸的缩小或视敏度的改善保持至少6小时。

31. 根据权利要求19至26中任一项所述的方法,其中所述瞳孔尺寸的缩小或视敏度的改善保持至少9小时。

32. 根据权利要求19至26中任一项所述的方法,其中所述瞳孔尺寸的缩小或视敏度的改善保持至少10小时。

33. 根据权利要求19至26中任一项所述的方法,其中所述瞳孔尺寸的缩小或视敏度的改善保持至少12小时。

34. 根据权利要求19至33中任一项所述的方法,其中在所述个体暴露于小于 $200\text{cd}/\text{m}^2$ 的亮度水平时,实现所述瞳孔尺寸的缩小或视敏度的改善。

35. 根据权利要求19至33中任一项所述的方法,其中在所述个体暴露于小于 $150\text{cd}/\text{m}^2$ 的亮度水平时,实现所述瞳孔尺寸的缩小或视敏度的改善。

36. 根据权利要求19至33中任一项所述的方法,其中在所述个体暴露于小于 $100\text{cd}/\text{m}^2$ 的亮度水平时,实现所述瞳孔尺寸的缩小或视敏度的改善。

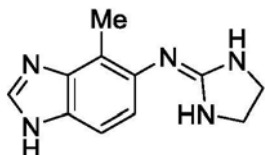
37. 根据权利要求19至33中任一项所述的方法,其中在所述个体暴露于小于 $50\text{cd}/\text{m}^2$ 的亮度水平时,实现所述瞳孔尺寸的缩小或视敏度的改善。

38. 根据权利要求19至33中任一项所述的方法,其中在所述个体暴露于小于 $10\text{cd}/\text{m}^2$ 的亮度水平时,实现所述瞳孔尺寸的缩小或视敏度的改善。

39. 根据权利要求19至33中任一项所述的方法,其中在所述个体暴露于小于 $5\text{cd}/\text{m}^2$ 的亮度水平时,实现所述瞳孔尺寸的缩小或视敏度的改善。

40. 根据权利要求19至33中任一项所述的方法,其中在所述个体暴露于小于 $2\text{cd}/\text{m}^2$ 的亮度水平时,实现所述瞳孔尺寸的缩小或视敏度的改善。

41. 一种在治疗需要治疗的个体的眼部病症的方法中使用的式I的化合物:



式 I

或其药学上可接受的盐,所述方法包括向所述个体施用治疗有效量的所述式I的化合物或其药学上可接受的盐,并且其中所述眼部病症选自:老花眼、夜视不良、视觉眩光、视觉星芒、视觉光晕和夜间近视。

42. 根据权利要求41所述的供使用的化合物或其药学上可接受的盐,其中所述眼部病症为老花眼。

43. 根据权利要求41所述的供使用的化合物或其药学上可接受的盐,其中所述眼部病症为夜视不良。

44. 根据权利要求41所述的供使用的化合物或其药学上可接受的盐,其中所述眼部病症为视觉眩光。

45. 根据权利要求41所述的供使用的化合物或其药学上可接受的盐,其中所述眼部病症为视觉星芒。

46. 根据权利要求41所述的供使用的化合物或其药学上可接受的盐,其中所述眼部病症为视觉光晕。

47. 根据权利要求41所述的供使用的化合物或其药学上可接受的盐,其中所述眼部病症为夜间近视。

48. 根据权利要求41至47中任一项所述的供使用的化合物或其药学上可接受的盐,其中所述式I的化合物或其药学上可接受的盐施用于所述个体的一只眼睛或两只眼睛。

49. 根据权利要求48所述的供使用的化合物或其药学上可接受的盐,其中对所述眼睛的所述施用是局部施用。

50. 根据权利要求41至49中任一项所述的供使用的化合物或其药学上可接受的盐,其中所述治疗有效量的所述式I的化合物或其药学上可接受的盐作为药学上可接受的组合物施用于所述个体,所述药学上可接受的组合物包含所述治疗有效量的所述式I的化合物或其药学上可接受的盐和药学上可接受的赋形剂。

51. 根据权利要求50所述的供使用的化合物或其药学上可接受的盐,其中所述药学上可接受的组合物包含 0.01% (w/v) 的量的所述式I的化合物。

52. 根据权利要求50所述的供使用的化合物或其药学上可接受的盐,其中所述药学上可接受的组合物包含0.03% (w/v) 的量的所述式I的化合物。

53. 根据权利要求50所述的供使用的化合物或其药学上可接受的盐,其中所述药学上可接受的组合物包含0.1% (w/v) 的量的所述式I的化合物。

54. 根据权利要求50所述的供使用的化合物或其药学上可接受的盐,其中所述药学上可接受的组合物包含0.3% (w/v) 的量的所述式I的化合物。

55. 根据权利要求50所述的供使用的化合物或其药学上可接受的盐,其中所述药学上可接受的组合物为眼植入物、前房内植入物、玻璃体内植入物、结膜下植入物、眼球筋膜下植入物、泪点塞、泪小管洗脱植入物或眼环。

56. 根据权利要求50所述的供使用的化合物或其药学上可接受的盐,其中所述药学上可接受的组合物为微球体。

57. 根据权利要求41至56中任一项所述的供使用的化合物或其药学上可接受的盐,其中所述治疗有效量的所述式I的化合物或其药学上可接受的盐在施用于所述个体时与虹膜色素的结合小于由溴莫尼定表现出的与所述虹膜色素的结合。

58. 根据权利要求41至56中任一项所述的供使用的化合物或其药学上可接受的盐,其中所述式I的化合物或其药学上可接受的盐的所述治疗有效量为小于实现相同治疗效果所需的溴莫尼定量的量。

59. 根据权利要求41至56中任一项所述的供使用的化合物或其药学上可接受的盐,其中所述治疗有效量的所述式I的化合物或其药学上可接受的盐在施用于所述个体时引起一定量的瞳孔尺寸缩小,使得所述瞳孔收缩至介于2mm和3mm之间的尺寸。

60. 根据权利要求41至56中任一项所述的供使用的化合物或其药学上可接受的盐,其中所述治疗有效量的所述式I的化合物或其药学上可接受的盐在施用于所述个体时引起一定量的瞳孔尺寸缩小,使得所述瞳孔收缩至3mm或更小的尺寸。

61. 根据权利要求41至56中任一项所述的供使用的化合物或其药学上可接受的盐,其中所述治疗有效量的所述式I的化合物或其药学上可接受的盐在施用于所述个体时引起一定量的瞳孔尺寸缩小,使得所述瞳孔收缩至2.5mm或更小的尺寸。

62. 根据权利要求41至56中任一项所述的供使用的化合物或其药学上可接受的盐,其中所述治疗有效量的所述式I的化合物或其药学上可接受的盐在施用于所述个体时引起近视敏度的改善。

63. 根据权利要求41至56中任一项所述的供使用的化合物或其药学上可接受的盐,其中所述治疗有效量的所述式I的化合物或其药学上可接受的盐在施用于所述个体时引起中距视敏度的改善。

64. 根据权利要求41至56中任一项所述的供使用的化合物或其药学上可接受的盐,其中所述治疗有效量的所述式I的化合物或其药学上可接受的盐在施用于所述个体时引起远距视敏度的改善。

65. 根据权利要求62至64中任一项所述的供使用的化合物或其药学上可接受的盐,其中所述视敏度的改善为至少2行改善。

66. 根据权利要求62至64中任一项所述的供使用的化合物或其药学上可接受的盐,其中所述视敏度的改善为至少3行改善。

67. 根据权利要求59至66中任一项所述的供使用的化合物或其药学上可接受的盐,其中所述瞳孔尺寸的缩小或视敏度的改善保持至少1小时。

68. 根据权利要求59至66中任一项所述的供使用的化合物或其药学上可接受的盐,其中所述瞳孔尺寸的缩小或视敏度的改善保持至少2小时。

69. 根据权利要求59至66中任一项所述的供使用的化合物或其药学上可接受的盐,其中所述瞳孔尺寸的缩小或视敏度的改善保持至少4小时。

70. 根据权利要求59至66中任一项所述的供使用的化合物或其药学上可接受的盐,其中所述瞳孔尺寸的缩小或视敏度的改善保持至少6小时。

71. 根据权利要求59至66中任一项所述的供使用的化合物或其药学上可接受的盐,其中所述瞳孔尺寸的缩小或视敏度的改善保持至少9小时。

72. 根据权利要求59至66中任一项所述的供使用的化合物或其药学上可接受的盐,其中所述瞳孔尺寸的缩小或视敏度的改善保持至少10小时。

73. 根据权利要求59至66中任一项所述的供使用的化合物或其药学上可接受的盐,其中所述瞳孔尺寸的缩小或视敏度的改善保持至少12小时。

74. 根据权利要求59至73中任一项所述的供使用的化合物或其药学上可接受的盐,其中在所述个体暴露于小于 $200\text{cd}/\text{m}^2$ 的亮度水平时,实现所述瞳孔尺寸的缩小或视敏度的改善。

75. 根据权利要求59至73中任一项所述的供使用的化合物或其药学上可接受的盐,其中在所述个体暴露于小于 $150\text{cd}/\text{m}^2$ 的亮度水平时,实现所述瞳孔尺寸的缩小或视敏度的改善。

76. 根据权利要求59至73中任一项所述的供使用的化合物或其药学上可接受的盐,其中在所述个体暴露于小于 $100\text{cd}/\text{m}^2$ 的亮度水平时,实现所述瞳孔尺寸的缩小或视敏度的改善。

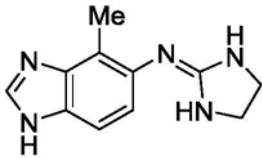
77. 根据权利要求59至73中任一项所述的供使用的化合物或其药学上可接受的盐,其中在所述个体暴露于小于 $50\text{cd}/\text{m}^2$ 的亮度水平时,实现所述瞳孔尺寸的缩小或视敏度的改善。

78. 根据权利要求59至73中任一项所述的供使用的化合物或其药学上可接受的盐,其中在所述个体暴露于小于 $10\text{cd}/\text{m}^2$ 的亮度水平时,实现所述瞳孔尺寸的缩小或视敏度的改善。

79. 根据权利要求59至73中任一项所述的供使用的化合物或其药学上可接受的盐,其中在所述个体暴露于小于 $5\text{cd}/\text{m}^2$ 的亮度水平时,实现所述瞳孔尺寸的缩小或视敏度的改善。

80. 根据权利要求59至73中任一项所述的供使用的化合物或其药学上可接受的盐,其中在所述个体暴露于小于 $2\text{cd}/\text{m}^2$ 的亮度水平时,实现所述瞳孔尺寸的缩小或视敏度的改善。

81. 式I的化合物:



式 I

或其药学上可接受的盐在治疗需要治疗的个体的眼部病症的方法中的用途,所述方法包括向所述个体施用治疗有效量的所述式I的化合物或其药学上可接受的盐,并且其中所述眼部病症选自:老花眼、夜视不良、视觉眩光、视觉星芒、视觉光晕和夜间近视。

82. 根据权利要求81所述的用途,其中所述眼部病症为老花眼。

83. 根据权利要求81所述的用途,其中所述眼部病症为夜视不良。

84. 根据权利要求81所述的用途,其中所述眼部病症为视觉眩光。

85. 根据权利要求81所述的用途,其中所述眼部病症为视觉星芒。

86. 根据权利要求81所述的用途,其中所述眼部病症为视觉光晕。

87. 根据权利要求81所述的用途,其中所述眼部病症为夜间近视。

88. 根据权利要求81至87中任一项所述的用途,其中将所述式I的化合物或其药学上可接受的盐施用于所述个体的一只眼睛或两只眼睛。

89. 根据权利要求88所述的用途,其中对所述眼睛的所述施用是局部施用。

90. 根据权利要求81至89中任一项所述的用途,其中所述治疗有效量的所述式I的化合物或其药学上可接受的盐作为药学上可接受的组合物施用于所述个体,所述药学上可接受的组合物包含所述治疗有效量的所述式I的化合物或其药学上可接受的盐和药学上可接受的赋形剂。

91. 根据权利要求90所述的用途,其中所述药学上可接受的组合物包含0.01% (w/v) 的量的所述式I的化合物。

92. 根据权利要求90所述的用途,其中所述药学上可接受的组合物包含0.03% (w/v) 的量的所述式I的化合物。

93. 根据权利要求90所述的用途,其中所述药学上可接受的组合物包含0.1% (w/v) 的量的所述式I的化合物。

94. 根据权利要求90所述的用途,其中所述药学上可接受的组合物包含0.3% (w/v) 的量的所述式I的化合物。

95. 根据权利要求90所述的用途,其中所述药学上可接受的组合物为眼植入物、前房内植入物、玻璃体内植入物、结膜下植入物、眼球筋膜下植入物、泪点塞、泪小管洗脱植入物或眼环。

96. 根据权利要求90所述的用途,其中所述药学上可接受的组合物为微球体。

97. 根据权利要求81至96中任一项所述的用途,其中所述治疗有效量的所述式I的化合物或其药学上可接受的盐在施用于所述个体时与虹膜色素的结合小于由溴莫尼定表现出的与所述虹膜色素的结合。

98. 根据权利要求81至96中任一项所述的用途,其中所述式I的化合物或其药学上可接受的盐的所述治疗有效量为小于实现相同治疗效果所需的溴莫尼定量的量。

99. 根据权利要求81至96中任一项所述的用途,其中所述治疗有效量的所述式I的化合

物或其药学上可接受的盐在施用于所述个体时引起一定量的瞳孔尺寸缩小,使得所述瞳孔收缩至介于2mm和3mm之间的尺寸。

100. 根据权利要求81至96中任一项所述的用途,其中所述治疗有效量的所述式I的化合物或其药学上可接受的盐在施用于所述个体时引起一定量的瞳孔尺寸缩小,使得所述瞳孔收缩至3mm或更小的尺寸。

101. 根据权利要求81至96中任一项所述的用途,其中所述治疗有效量的所述式I的化合物或其药学上可接受的盐在施用于所述个体时引起一定量的瞳孔尺寸缩小,使得所述瞳孔收缩至2.5mm或更小的尺寸。

102. 根据权利要求81至96中任一项所述的用途,其中所述治疗有效量的所述式I的化合物或其药学上可接受的盐在施用于所述个体时引起近视敏度的改善。

103. 根据权利要求81至96中任一项所述的用途,其中所述治疗有效量的所述式I的化合物或其药学上可接受的盐在施用于所述个体时引起中距视敏度的改善。

104. 根据权利要求81至96中任一项所述的用途,其中所述治疗有效量的所述式I的化合物或其药学上可接受的盐在施用于所述个体时引起远距视敏度的改善。

105. 根据权利要求102至104中任一项所述的用途,其中所述视敏度的改善为至少2行改善。

106. 根据权利要求102至104中任一项所述的用途,其中所述视敏度的改善为至少3行改善。

107. 根据权利要求99至106中任一项所述的用途,其中所述瞳孔尺寸的缩小或视敏度的改善保持至少1小时。

108. 根据权利要求99至106中任一项所述的用途,其中所述瞳孔尺寸的缩小或视敏度的改善保持至少2小时。

109. 根据权利要求99至106中任一项所述的用途,其中所述瞳孔尺寸的缩小或视敏度的改善保持至少4小时。

110. 根据权利要求99至106中任一项所述的用途,其中所述瞳孔尺寸的缩小或视敏度的改善保持至少6小时。

111. 根据权利要求99至106中任一项所述的用途,其中所述瞳孔尺寸的缩小或视敏度的改善保持至少9小时。

112. 根据权利要求99至106中任一项所述的用途,其中所述瞳孔尺寸的缩小或视敏度的改善保持至少10小时。

113. 根据权利要求99至106中任一项所述的用途,其中所述瞳孔尺寸的缩小或视敏度的改善保持至少12小时。

114. 根据权利要求99至113中任一项所述的用途,其中在所述个体暴露于小于 $200\text{cd}/\text{m}^2$ 的亮度水平时,实现所述瞳孔尺寸的缩小或视敏度的改善。

115. 根据权利要求99至113中任一项所述的用途,其中在所述个体暴露于小于 $150\text{cd}/\text{m}^2$ 的亮度水平时,实现所述瞳孔尺寸的缩小或视敏度的改善。

116. 根据权利要求99至113中任一项所述的用途,其中在所述个体暴露于小于 $100\text{cd}/\text{m}^2$ 的亮度水平时,实现所述瞳孔尺寸的缩小或视敏度的改善。

117. 根据权利要求99至113中任一项所述的用途,其中在所述个体暴露于小于 $50\text{cd}/\text{m}^2$

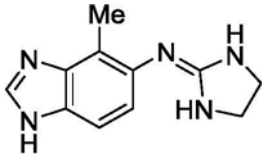
的亮度水平时,实现所述瞳孔尺寸的缩小或视敏度的改善。

118. 根据权利要求99至113中任一项所述的用途,其中在所述个体暴露于小于 $10\text{cd}/\text{m}^2$ 的亮度水平时,实现所述瞳孔尺寸的缩小或视敏度的改善。

119. 根据权利要求99至113中任一项所述的用途,其中在所述个体暴露于小于 $5\text{cd}/\text{m}^2$ 的亮度水平时,实现所述瞳孔尺寸的缩小或视敏度的改善。

120. 根据权利要求99至113中任一项所述的用途,其中在所述个体暴露于小于 $2\text{cd}/\text{m}^2$ 的亮度水平时,实现所述瞳孔尺寸的缩小或视敏度的改善。

121. 式I的化合物:



式 I

或其药学上可接受的盐在制造用于治疗需要治疗的个体的眼部病症的药物中的用途,其中所述药物包含治疗有效量的所述式I的化合物或其药学上可接受的盐,并且其中所述眼部病症选自:老花眼、夜视不良、视觉眩光、视觉星芒、视觉光晕和夜间近视。

122. 根据权利要求121所述的用途,其中所述眼部病症为老花眼。

123. 根据权利要求121所述的用途,其中所述眼部病症为夜视不良。

124. 根据权利要求121所述的用途,其中所述眼部病症为视觉眩光。

125. 根据权利要求121所述的用途,其中所述眼部病症为视觉星芒。

126. 根据权利要求121所述的用途,其中所述眼部病症为视觉光晕。

127. 根据权利要求121所述的用途,其中所述眼部病症为夜间近视。

128. 根据权利要求121至127中任一项所述的用途,其中在施用于所述个体时,所述药物施用于所述个体的一只眼睛或两只眼睛。

129. 根据权利要求128所述的用途,其中对所述眼睛的所述施用是局部施用。

130. 根据权利要求121至129中任一项所述的用途,其中在施用于所述个体时,所述药物作为药学上可接受的组合物施用于所述个体,所述药学上可接受的组合物包含所述治疗有效量的所述式I的化合物或其药学上可接受的盐和药学上可接受的赋形剂。

131. 根据权利要求130所述的用途,其中所述药学上可接受的组合物包含 0.01% (w/v) 的量的所述式I的化合物。

132. 根据权利要求130所述的用途,其中所述药学上可接受的组合物包含 0.03% (w/v) 的量的所述式I的化合物。

133. 根据权利要求130所述的用途,其中所述药学上可接受的组合物包含 0.1% (w/v) 的量的所述式I的化合物。

134. 根据权利要求130所述的用途,其中所述药学上可接受的组合物包含 0.3% (w/v) 的量的所述式I的化合物。

135. 根据权利要求130所述的用途,其中所述药学上可接受的组合物为眼植入物、前房内植入物、玻璃体内植入物、结膜下植入物、眼球筋膜下植入物、泪点塞、泪小管洗脱植入物或眼环。

136. 根据权利要求130所述的用途,其中所述药学上可接受的组合物为微球体。

137. 根据权利要求121至136中任一项所述的用途,其中所述药物中所述治疗有效量的所述式I的化合物或其药学上可接受的盐在施用于所述个体时与虹膜色素的结合小于由溴莫尼定表现出的与所述虹膜色素的结合。

138. 根据权利要求121至136中任一项所述的用途,其中所述药物中所述式I的化合物或其药学上可接受的盐的所述治疗有效量为小于实现相同治疗效果所需的溴莫尼定量的量。

139. 根据权利要求121至136中任一项所述的用途,其中所述药物中所述治疗有效量的所述式I的化合物或其药学上可接受的盐在施用于所述个体时引起一定量的瞳孔尺寸缩小,使得所述瞳孔收缩至介于2mm和3mm之间的尺寸。

140. 根据权利要求121至136中任一项所述的用途,其中所述药物中所述治疗有效量的所述式I的化合物或其药学上可接受的盐在施用于所述个体时引起一定量的瞳孔尺寸缩小,使得所述瞳孔收缩至3mm或更小的尺寸。

141. 根据权利要求121至136中任一项所述的用途,其中所述药物中所述治疗有效量的所述式I的化合物或其药学上可接受的盐在施用于所述个体时引起一定量的瞳孔尺寸缩小,使得所述瞳孔收缩至2.5mm或更小的尺寸。

142. 根据权利要求121至136中任一项所述的用途,其中所述药物中所述治疗有效量的所述式I的化合物或其药学上可接受的盐在施用于所述个体时引起近视敏度的改善。

143. 根据权利要求121至136中任一项所述的用途,其中所述药物中所述治疗有效量的所述式I的化合物或其药学上可接受的盐在施用于所述个体时引起中距视敏度的改善。

144. 根据权利要求121至136中任一项所述的用途,其中所述药物中所述治疗有效量的所述式I的化合物或其药学上可接受的盐在施用于所述个体时引起远距视敏度的改善。

145. 根据权利要求142至144中任一项所述的用途,其中所述视敏度的改善为至少2行改善。

146. 根据权利要求142至144中任一项所述的用途,其中所述视敏度的改善为至少3行改善。

147. 根据权利要求139至146中任一项所述的用途,其中所述瞳孔尺寸的缩小或视敏度的改善保持至少1小时。

148. 根据权利要求139至146中任一项所述的用途,其中所述瞳孔尺寸的缩小或视敏度的改善保持至少2小时。

149. 根据权利要求139至146中任一项所述的用途,其中所述瞳孔尺寸的缩小或视敏度的改善保持至少4小时。

150. 根据权利要求139至146中任一项所述的用途,其中所述瞳孔尺寸的缩小或视敏度的改善保持至少6小时。

151. 根据权利要求139至146中任一项所述的用途,其中所述瞳孔尺寸的缩小或视敏度的改善保持至少9小时。

152. 根据权利要求139至146中任一项所述的用途,其中所述瞳孔尺寸的缩小或视敏度的改善保持至少10小时。

153. 根据权利要求139至146中任一项所述的用途,其中所述瞳孔尺寸的缩小或视敏度

的改善保持至少12小时。

154. 根据权利要求139至153中任一项所述的用途,其中在所述个体暴露于小于 $200\text{cd}/\text{m}^2$ 的亮度水平时,实现所述瞳孔尺寸的缩小或视敏度的改善。

155. 根据权利要求139至153中任一项所述的用途,其中在所述个体暴露于小于 $150\text{cd}/\text{m}^2$ 的亮度水平时,实现所述瞳孔尺寸的缩小或视敏度的改善。

156. 根据权利要求139至153中任一项所述的用途,其中在所述个体暴露于小于 $100\text{cd}/\text{m}^2$ 的亮度水平时,实现所述瞳孔尺寸的缩小或视敏度的改善。

157. 根据权利要求139至153中任一项所述的用途,其中在所述个体暴露于小于 $50\text{cd}/\text{m}^2$ 的亮度水平时,实现所述瞳孔尺寸的缩小或视敏度的改善。

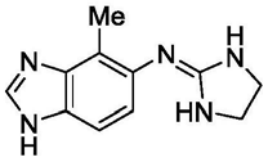
158. 根据权利要求139至153中任一项所述的用途,其中在所述个体暴露于小于 $10\text{cd}/\text{m}^2$ 的亮度水平时,实现所述瞳孔尺寸的缩小或视敏度的改善。

159. 根据权利要求139至153中任一项所述的用途,其中在所述个体暴露于小于 $5\text{cd}/\text{m}^2$ 的亮度水平时,实现所述瞳孔尺寸的缩小或视敏度的改善。

160. 根据权利要求139至153中任一项所述的用途,其中在所述个体暴露于小于 $2\text{cd}/\text{m}^2$ 的亮度水平时,实现所述瞳孔尺寸的缩小或视敏度的改善。

161. 一种治疗眼部病症的方法,所述眼部病症选自基本上如本文所述的老花眼、夜视不良、视觉眩光、视觉星芒、视觉光晕和夜间近视。

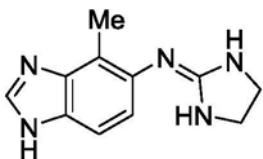
162. 一种用基本上如本文所述的式I的化合物:



式 I

或其盐治疗眼部病症的方法,所述眼部病症选自:老花眼、夜视不良、视觉眩光、视觉星芒、视觉光晕和夜间近视。

163. 一种使用基本上如本文所述的式I的化合物:



式 I

或其盐的方法。

α -2-肾上腺素受体激动剂用于改善视力的用途

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 本申请要求2018年8月21日提交的美国临时申请62/720671的权益和/或优先权，该临时申请全文以引用方式并入本文。

技术领域

[0003] 本发明整体涉及化合物用于改善个体视力的用途。具体地讲，本发明涉及 α -2-肾上腺素受体激动剂用于改善视力的用途，诸如在治疗眼部病症诸如老花眼、夜视不良、视觉眩光、视觉星芒、视觉光晕和一些形式的近视（例如，夜间近视）中的用途。

[0004] 发明背景

[0005] 老花眼是眼睛逐渐丧失聚焦于近距离物体的能力，这可干扰日常任务，诸如阅读、操作智能电话或平板电脑，或在计算机上工作。随着年龄的推移，晶状体丧失了其灵活性，这导致逐渐丧失调节能力，因此丧失了聚焦于近距离物体的能力。晶状体灵活性的这种降低导致图像模糊和视敏度损失，这会因瞳孔扩张（诸如在低光照条件下发生）而加剧。老花眼在人四十来岁早期至中期开始出现，并且直到约65岁发生恶化。为了矫正阅读视力，患有老花眼的患者通常寻求若干治疗选项，诸如老花镜、隐形眼镜和人工晶状体，以及手术替代方案诸如屈光性晶状体置换。虽然老花镜可能简单且廉价，但可能存在相关联的不便和美观问题，并且佩戴双焦点眼镜与老年人跌倒的风险增加相关联。与眼镜相关的不便和问题以及用于治疗老花眼的侵入式手术选择的一个替代方案是用缩瞳剂使瞳孔尺寸收缩。

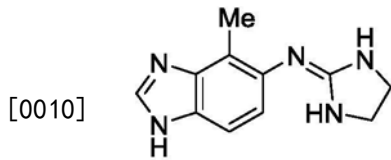
[0006] 另外，LASIK手术的一个副作用是周边角膜曲率像差，这可允许额外的光进入眼睛，从而导致视觉障碍，诸如视觉眩光、视觉星芒和视觉光晕，尤其是在瞳孔扩张时的低光照条件下。通过收缩瞳孔，可阻断这种异常周边光并且减少视觉障碍。实际上，溴莫尼定（ALPHAGAN[®]P）是一种使患者瞳孔尺寸缩小的眼用 α -2-肾上腺素受体激动剂，用于减少LASIK手术后患者的眩光和星芒。类似地，一些人仅在夜间由于瞳孔扩张而经历近视，这可允许额外的周边未聚焦光线进入眼睛，从而导致远距视力模糊。此类个体也可受益于瞳孔尺寸的缩小。

[0007] 然而，尽管实际上溴莫尼定偶尔用于缩小瞳孔尺寸，但它在长期使用后通常丧失其功效，对具有深虹膜的个体不太有效，并且短效。因此，需要用于缩小瞳孔尺寸的改善的且更长效的方法，诸如本文所述的那些方法，以治疗眼部病症诸如老花眼、夜视不良、视觉眩光、视觉星芒和视觉光晕以及一些形式的近视（例如，夜间近视）。

发明内容

[0008] 本文公开了改善需要改善的受试者的视力的方法，以及治疗需要治疗的个体的眼部病症的方法。

[0009] 在第一方面，本文描述了通过向个体施用治疗有效量的式I的化合物来治疗一种或多种眼部病症（例如，老花眼、夜视不良、视觉眩光、视觉星芒、视觉光晕和一些形式的近视（例如，夜间近视）的方法：



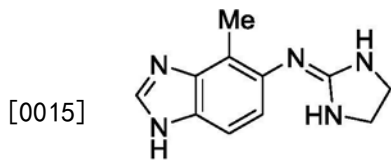
式 I

[0011] 或其可药用盐。

[0012] 在另一方面,本文描述了通过向个体施用治疗有效量的式I的化合物或其药学上可接受的盐来治疗需要治疗的个体的眼部病症的方法。

[0013] 下文将给出一些非限制性示例性实施方案。

[0014] 示例性实施方案1:一种治疗需要此类治疗的个体的眼部病症的方法,所述方法包括向所述个体施用治疗有效量的式I的化合物:



式 I

[0016] 或其药学上可接受的盐,并且其中所述眼部病症选自:老花眼、夜视不良、视觉眩光、视觉星芒、视觉光晕和夜间近视。

[0017] 示例性实施方案2:根据示例性实施方案1所述的方法,其中所述眼部病症为老花眼。

[0018] 示例性实施方案3:根据示例性实施方案1所述的方法,其中所述眼部病症为夜视不良。

[0019] 示例性实施方案4:根据示例性实施方案1所述的方法,其中所述眼部病症为视觉眩光。

[0020] 示例性实施方案5:根据示例性实施方案1所述的方法,其中所述眼部病症为视觉星芒。

[0021] 示例性实施方案6:根据示例性实施方案1所述的方法,其中所述眼部病症为视觉光晕。

[0022] 示例性实施方案7:根据示例性实施方案1所述的方法,其中所述眼部病症为夜间近视。

[0023] 示例性实施方案8:根据示例性实施方案1至7中任一项所述的方法,其中将所述式I的化合物或其药学上可接受的盐施用于所述个体的一只眼睛或两只眼睛。

[0024] 示例性实施方案9:根据示例性实施方案8所述的方法,其中对所述眼睛的所述施用是局部施用。

[0025] 示例性实施方案10:根据示例性实施方案1至9中任一项所述的方法,其中所述治疗有效量的所述式I的化合物或其药学上可接受的盐作为药学上可接受的组合物施用于所述个体,所述药学上可接受的组合物包含所述治疗有效量的所述式I的化合物或其药学上可接受的盐和药学上可接受的赋形剂。

[0026] 示例性实施方案11:根据示例性实施方案10所述的方法,其中所述药学上可接受

的组合物包含0.01% (w/v) 的量的所述式I的化合物。

[0027] 示例性实施方案12:根据示例性实施方案10所述的方法,其中所述药学上可接受的组合物包含0.03% (w/v) 的量的所述式I的化合物。

[0028] 示例性实施方案13:根据示例性实施方案10所述的方法,其中所述药学上可接受的组合物包含0.1% (w/v) 的量的所述式I的化合物。

[0029] 示例性实施方案14:根据示例性实施方案10所述的方法,其中所述药学上可接受的组合物包含0.3% (w/v) 的量的所述式I的化合物。

[0030] 示例性实施方案15:根据示例性实施方案10所述的方法,其中所述药学上可接受的组合物为眼植入物、前房内植入物、玻璃体内植入物、结膜下植入物、眼球筋膜下植入物、泪点塞、泪小管洗脱植入物或眼环。

[0031] 示例性实施方案16:根据示例性实施方案10所述的方法,其中所述药学上可接受的组合物为微球体。

[0032] 示例性实施方案17:根据示例性实施方案1至16中任一项所述的方法,其中所述治疗有效量的所述式I的化合物或其药学上可接受的盐在施用于所述个体时与虹膜色素的结合小于由溴莫尼定表现出的与所述虹膜色素的结合。

[0033] 示例性实施方案18:根据示例性实施方案1至16中任一项所述的方法,其中所述式I的化合物或其药学上可接受的盐的所述治疗有效量为小于实现相同治疗效果所需的溴莫尼定量的量。

[0034] 示例性实施方案19:根据示例性实施方案1至16中任一项所述的方法,其中所述治疗有效量的所述式I的化合物或其药学上可接受的盐在施用于所述个体时引起一定量的瞳孔尺寸缩小,使得所述瞳孔收缩至介于2mm和3mm之间的尺寸。

[0035] 示例性实施方案20:根据示例性实施方案1至16中任一项所述的方法,其中所述治疗有效量的所述式I的化合物或其药学上可接受的盐在施用于所述个体时引起一定量的瞳孔尺寸缩小,使得所述瞳孔收缩至3mm或更小的尺寸。

[0036] 示例性实施方案21:根据示例性实施方案1至16中任一项所述的方法,其中所述治疗有效量的所述式I的化合物或其药学上可接受的盐在施用于所述个体时引起一定量的瞳孔尺寸缩小,使得所述瞳孔收缩至2.5mm或更小的尺寸。

[0037] 示例性实施方案22:根据示例性实施方案1至16中任一项所述的方法,其中所述治疗有效量的所述式I的化合物或其药学上可接受的盐在施用于所述个体时引起近视敏度的改善。

[0038] 示例性实施方案23:根据示例性实施方案1至16中任一项所述的方法,其中所述治疗有效量的所述式I的化合物或其药学上可接受的盐在施用于所述个体时引起中距视敏度的改善。

[0039] 示例性实施方案24:根据示例性实施方案1至16中任一项所述的方法,其中所述治疗有效量的所述式I的化合物或其药学上可接受的盐在施用于所述个体时引起远距视敏度的改善。

[0040] 示例性实施方案25:根据示例性实施方案22至24中任一项所述的方法,其中所述视敏度的改善为至少2行改善。

[0041] 示例性实施方案26:根据示例性实施方案22至24中任一项所述的方法,其中所述

视敏度的改善为至少3行改善。

[0042] 示例性实施方案27:根据示例性实施方案19至26中任一项所述的方法,其中所述瞳孔尺寸的缩小或视敏度的改善保持至少1小时。

[0043] 示例性实施方案28:根据示例性实施方案19至26中任一项所述的方法,其中所述瞳孔尺寸的缩小或视敏度的改善保持至少2小时。

[0044] 示例性实施方案29:根据示例性实施方案19至26中任一项所述的方法,其中所述瞳孔尺寸的缩小或视敏度的改善保持至少4小时。

[0045] 示例性实施方案30:根据示例性实施方案19至26中任一项所述的方法,其中所述瞳孔尺寸的缩小或视敏度的改善保持至少6小时。

[0046] 示例性实施方案31:根据示例性实施方案19至26中任一项所述的方法,其中所述瞳孔尺寸的缩小或视敏度的改善保持至少9小时。

[0047] 示例性实施方案32:根据示例性实施方案19至26中任一项所述的方法,其中所述瞳孔尺寸的缩小或视敏度的改善保持至少10小时。

[0048] 示例性实施方案33:根据示例性实施方案19至26中任一项所述的方法,其中所述瞳孔尺寸的缩小或视敏度的改善保持至少12小时。

[0049] 示例性实施方案34:根据示例性实施方案19至33中任一项所述的方法,其中在所述个体暴露于小于 $200\text{cd}/\text{m}^2$ 的亮度水平时,实现所述瞳孔尺寸的缩小或视敏度的改善。

[0050] 示例性实施方案35:根据示例性实施方案19至33中任一项所述的方法,其中在所述个体暴露于小于 $150\text{cd}/\text{m}^2$ 的亮度水平时,实现所述瞳孔尺寸的缩小或视敏度的改善。

[0051] 示例性实施方案36:根据示例性实施方案19至33中任一项所述的方法,其中在所述个体暴露于小于 $100\text{cd}/\text{m}^2$ 的亮度水平时,实现所述瞳孔尺寸的缩小或视敏度的改善。

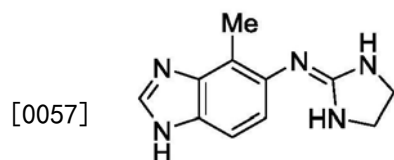
[0052] 示例性实施方案37:根据示例性实施方案19至33中任一项所述的方法,其中在所述个体暴露于小于 $50\text{cd}/\text{m}^2$ 的亮度水平时,实现所述瞳孔尺寸的缩小或视敏度的改善。

[0053] 示例性实施方案38:根据示例性实施方案19至33中任一项所述的方法,其中在所述个体暴露于小于 $10\text{cd}/\text{m}^2$ 的亮度水平时,实现所述瞳孔尺寸的缩小或视敏度的改善。

[0054] 示例性实施方案39:根据示例性实施方案19至33中任一项所述的方法,其中在所述个体暴露于小于 $5\text{cd}/\text{m}^2$ 的亮度水平时,实现所述瞳孔尺寸的缩小或视敏度的改善。

[0055] 示例性实施方案40:根据示例性实施方案19至33中任一项所述的方法,其中在所述个体暴露于小于 $2\text{cd}/\text{m}^2$ 的亮度水平时,实现所述瞳孔尺寸的缩小或视敏度的改善。

[0056] 示例性实施方案41:一种在治疗需要治疗的个体的眼部病症的方法中使用的式I的化合物:



式 I

[0058] 或其药学上可接受的盐,所述方法包括向所述个体施用治疗有效量的所述式I的化合物或其药学上可接受的盐,并且其中所述眼部病症选自:老花眼、夜视不良、视觉眩光、视觉星芒、视觉光晕和夜间近视。

[0059] 示例性实施方案42:根据示例性实施方案41所述的供使用的化合物或其药学上可接受的盐,其中所述眼部病症为老花眼。

[0060] 示例性实施方案43:根据示例性实施方案41所述的供使用的化合物或其药学上可接受的盐,其中所述眼部病症为夜视不良。

[0061] 示例性实施方案44:根据示例性实施方案41所述的供使用的化合物或其药学上可接受的盐,其中所述眼部病症为视觉眩光。

[0062] 示例性实施方案45:根据示例性实施方案41所述的供使用的化合物或其药学上可接受的盐,其中所述眼部病症为视觉星芒。

[0063] 示例性实施方案46:根据示例性实施方案41所述的供使用的化合物或其药学上可接受的盐,其中所述眼部病症为视觉光晕。

[0064] 示例性实施方案47:根据示例性实施方案41所述的供使用的化合物或其药学上可接受的盐,其中所述眼部病症为夜间近视。

[0065] 示例性实施方案48:根据示例性实施方案41至47中任一项所述的供使用的化合物或其药学上可接受的盐,其中所述式I的化合物或其药学上可接受的盐施用于所述个体的一只眼睛或两只眼睛。

[0066] 示例性实施方案49:根据示例性实施方案48所述的供使用的化合物或其药学上可接受的盐,其中对所述眼睛的所述施用是局部施用。

[0067] 示例性实施方案50:根据示例性实施方案41至49中任一项所述的供使用的化合物或其药学上可接受的盐,其中所述治疗有效量的所述式I的化合物或其药学上可接受的盐作为药学上可接受的组合物施用于所述个体,所述药学上可接受的组合物包含所述治疗有效量的所述式I的化合物或其药学上可接受的盐和药学上可接受的赋形剂。

[0068] 示例性实施方案51:根据示例性实施方案50所述的供使用的化合物或其药学上可接受的盐,其中所述药学上可接受的组合物包含0.01% (w/v) 的量的所述式I的化合物。

[0069] 示例性实施方案52:根据示例性实施方案50所述的供使用的化合物或其药学上可接受的盐,其中所述药学上可接受的组合物包含0.03% (w/v) 的量的所述式I的化合物。

[0070] 示例性实施方案53:根据示例性实施方案50所述的供使用的化合物或其药学上可接受的盐,其中所述药学上可接受的组合物包含0.1% (w/v) 的量的所述式I的化合物。

[0071] 示例性实施方案54:根据示例性实施方案50所述的供使用的化合物或其药学上可接受的盐,其中所述药学上可接受的组合物包含0.3% (w/v) 的量的所述式I的化合物。

[0072] 示例性实施方案55:根据示例性实施方案50所述的供使用的化合物或其药学上可接受的盐,其中所述药学上可接受的组合物为眼植入物、前房内植入物、玻璃体内植入物、结膜下植入物、眼球筋膜下植入物、泪点塞、泪小管洗脱植入物或眼环。

[0073] 示例性实施方案56:根据示例性实施方案50所述的供使用的化合物或其药学上可接受的盐,其中所述药学上可接受的组合物为微球体。

[0074] 示例性实施方案57:根据示例性实施方案41至56中任一项所述的供使用的化合物或其药学上可接受的盐,其中所述治疗有效量的所述式I的化合物或其药学上可接受的盐在施用于所述个体时与虹膜色素的结合小于由溴莫尼定表现出的与所述虹膜色素的结合。

[0075] 示例性实施方案58:根据示例性实施方案41至56中任一项所述的供使用的化合物或其药学上可接受的盐,其中所述式I的化合物或其药学上可接受的盐的所述治疗有效量

为小于实现相同治疗效果所需的溴莫尼定量的量。

[0076] 示例性实施方案59:根据示例性实施方案41至56中任一项所述的供使用的化合物或其药学上可接受的盐,其中所述治疗有效量的所述式I的化合物或其药学上可接受的盐在施用于所述个体时引起一定量的瞳孔尺寸缩小,使得所述瞳孔收缩至介于2mm和3mm之间的尺寸。

[0077] 示例性实施方案60:根据示例性实施方案41至56中任一项所述的供使用的化合物或其药学上可接受的盐,其中所述治疗有效量的所述式I的化合物或其药学上可接受的盐在施用于所述个体时引起一定量的瞳孔尺寸缩小,使得所述瞳孔收缩至3mm或更小的尺寸。

[0078] 示例性实施方案61:根据示例性实施方案41至56中任一项所述的供使用的化合物或其药学上可接受的盐,其中所述治疗有效量的所述式I的化合物或其药学上可接受的盐在施用于所述个体时引起一定量的瞳孔尺寸缩小,使得所述瞳孔收缩至2.5mm或更小的尺寸。

[0079] 示例性实施方案62:根据示例性实施方案41至56中任一项所述的供使用的化合物或其药学上可接受的盐,其中所述治疗有效量的所述式I的化合物或其药学上可接受的盐在施用于所述个体时引起近视敏度的改善。

[0080] 示例性实施方案63:根据示例性实施方案41至56中任一项所述的供使用的化合物或其药学上可接受的盐,其中所述治疗有效量的所述式I的化合物或其药学上可接受的盐在施用于所述个体时引起中距视敏度的改善。

[0081] 示例性实施方案64:根据示例性实施方案41至56中任一项所述的供使用的化合物或其药学上可接受的盐,其中所述治疗有效量的所述式I的化合物或其药学上可接受的盐在施用于所述个体时引起远距视敏度的改善。

[0082] 示例性实施方案65:根据示例性实施方案62至64中任一项所述的供使用的化合物或其药学上可接受的盐,其中所述视敏度的改善为至少2行改善。

[0083] 示例性实施方案66:根据示例性实施方案62至64中任一项所述的供使用的化合物或其药学上可接受的盐,其中所述视敏度的改善为至少3行改善。

[0084] 示例性实施方案67:根据示例性实施方案59至66中任一项所述的供使用的化合物或其药学上可接受的盐,其中所述瞳孔尺寸的缩小或视敏度的改善保持至少1小时。

[0085] 示例性实施方案68:根据示例性实施方案59至66中任一项所述的供使用的化合物或其药学上可接受的盐,其中所述瞳孔尺寸的缩小或视敏度的改善保持至少2小时。

[0086] 示例性实施方案69:根据示例性实施方案59至66中任一项所述的供使用的化合物或其药学上可接受的盐,其中所述瞳孔尺寸的缩小或视敏度的改善保持至少4小时。

[0087] 示例性实施方案70:根据示例性实施方案59至66中任一项所述的供使用的化合物或其药学上可接受的盐,其中所述瞳孔尺寸的缩小或视敏度的改善保持至少6小时。

[0088] 示例性实施方案71:根据示例性实施方案59至66中任一项所述的供使用的化合物或其药学上可接受的盐,其中所述瞳孔尺寸的缩小或视敏度的改善保持至少9小时。

[0089] 示例性实施方案72:根据示例性实施方案59至66中任一项所述的供使用的化合物或其药学上可接受的盐,其中所述瞳孔尺寸的缩小或视敏度的改善保持至少10小时。

[0090] 示例性实施方案73:根据示例性实施方案59至66中任一项所述的供使用的化合物或其药学上可接受的盐,其中所述瞳孔尺寸的缩小或视敏度的改善保持至少12小时。

[0091] 示例性实施方案74:根据示例性实施方案59至73中任一项所述的供使用的化合物或其药学上可接受的盐,其中在所述个体暴露于小于 $200\text{cd}/\text{m}^2$ 的亮度水平时,实现所述瞳孔尺寸的缩小或视敏度的改善。

[0092] 示例性实施方案75:根据示例性实施方案59至73中任一项所述的供使用的化合物或其药学上可接受的盐,其中在所述个体暴露于小于 $150\text{cd}/\text{m}^2$ 的亮度水平时,实现所述瞳孔尺寸的缩小或视敏度的改善。

[0093] 示例性实施方案76:根据示例性实施方案59至73中任一项所述的供使用的化合物或其药学上可接受的盐,其中在所述个体暴露于小于 $100\text{cd}/\text{m}^2$ 的亮度水平时,实现所述瞳孔尺寸的缩小或视敏度的改善。

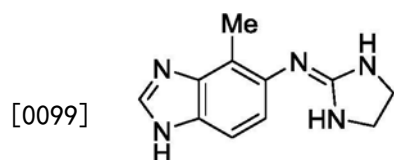
[0094] 示例性实施方案77:根据示例性实施方案59至73中任一项所述的供使用的化合物或其药学上可接受的盐,其中在所述个体暴露于小于 $50\text{cd}/\text{m}^2$ 的亮度水平时,实现所述瞳孔尺寸的缩小或视敏度的改善。

[0095] 示例性实施方案78:根据示例性实施方案59至73中任一项所述的供使用的化合物或其药学上可接受的盐,其中在所述个体暴露于小于 $10\text{cd}/\text{m}^2$ 的亮度水平时,实现所述瞳孔尺寸的缩小或视敏度的改善。

[0096] 示例性实施方案79:根据示例性实施方案59至73中任一项所述的供使用的化合物或其药学上可接受的盐,其中在所述个体暴露于小于 $5\text{cd}/\text{m}^2$ 的亮度水平时,实现所述瞳孔尺寸的缩小或视敏度的改善。

[0097] 示例性实施方案80:根据示例性实施方案59至73中任一项所述的供使用的化合物或其药学上可接受的盐,其中在所述个体暴露于小于 $2\text{cd}/\text{m}^2$ 的亮度水平时,实现所述瞳孔尺寸的缩小或视敏度的改善。

[0098] 示例性实施方案81:式I的化合物:



式 I

[0100] 或其药学上可接受的盐在治疗需要治疗的个体的眼部病症的方法中的用途,所述方法包括向所述个体施用治疗有效量的所述式I的化合物或其药学上可接受的盐,并且其中所述眼部病症选自:老花眼、夜视不良、视觉眩光、视觉星芒、视觉光晕和夜间近视。

[0101] 示例性实施方案82:根据示例性实施方案81所述的用途,其中所述眼部病症为老花眼。

[0102] 示例性实施方案83:根据示例性实施方案81所述的用途,其中所述眼部病症为夜视不良。

[0103] 示例性实施方案84:根据示例性实施方案81所述的用途,其中所述眼部病症为视觉眩光。

[0104] 示例性实施方案85:根据示例性实施方案81所述的用途,其中所述眼部病症为视觉星芒。

[0105] 示例性实施方案86:根据示例性实施方案81所述的用途,其中所述眼部病症为视

觉光晕。

[0106] 示例性实施方案87:根据示例性实施方案81所述的用途,其中所述眼部病症为夜间近视。

[0107] 示例性实施方案88:根据示例性实施方案81至87中任一项所述的用途,其中将所述式I的化合物或其药学上可接受的盐施用于所述个体的一只眼睛或两只眼睛。

[0108] 示例性实施方案89:根据示例性实施方案88所述的用途,其中对所述眼睛的所述施用是局部施用。

[0109] 示例性实施方案90:根据示例性实施方案81至89中任一项所述的用途,其中所述治疗有效量的所述式I的化合物或其药学上可接受的盐作为药学上可接受的组合物施用于所述个体,所述药学上可接受的组合物包含所述治疗有效量的所述式I的化合物或其药学上可接受的盐和药学上可接受的赋形剂。

[0110] 示例性实施方案91:根据示例性实施方案90所述的用途,其中所述药学上可接受的组合物包含0.01% (w/v) 的量的所述式I的化合物。

[0111] 示例性实施方案92:根据示例性实施方案90所述的用途,其中所述药学上可接受的组合物包含0.03% (w/v) 的量的所述式I的化合物。

[0112] 示例性实施方案93:根据示例性实施方案90所述的用途,其中所述药学上可接受的组合物包含0.1% (w/v) 的量的所述式I的化合物。

[0113] 示例性实施方案94:根据示例性实施方案90所述的用途,其中所述药学上可接受的组合物包含0.3% (w/v) 的量的所述式I的化合物。

[0114] 示例性实施方案95:根据示例性实施方案90所述的用途,其中所述药学上可接受的组合物为眼植入物、前房内植入物、玻璃体内植入物、结膜下植入物、眼球筋膜下植入物、泪点塞、泪小管洗脱植入物或眼环。

[0115] 示例性实施方案96:根据示例性实施方案90所述的用途,其中所述药学上可接受的组合物为微球体。

[0116] 示例性实施方案97:根据示例性实施方案81至96中任一项所述的用途,其中所述治疗有效量的所述式I的化合物或其药学上可接受的盐在施用于所述个体时与虹膜色素的结合小于由溴莫尼定表现出的与所述虹膜色素的结合。

[0117] 示例性实施方案98:根据示例性实施方案81至96中任一项所述的用途,其中所述式I的化合物或其药学上可接受的盐的所述治疗有效量为小于实现相同治疗效果所需的溴莫尼定量的量。

[0118] 示例性实施方案99:根据示例性实施方案81至96中任一项所述的用途,其中所述治疗有效量的所述式I的化合物或其药学上可接受的盐在施用于所述个体时引起一定量的瞳孔尺寸缩小,使得所述瞳孔收缩至介于2mm和3mm之间的尺寸。

[0119] 示例性实施方案100:根据示例性实施方案81至96中任一项所述的用途,其中所述治疗有效量的所述式I的化合物或其药学上可接受的盐在施用于所述个体时引起一定量的瞳孔尺寸缩小,使得所述瞳孔收缩至3mm或更小的尺寸。

[0120] 示例性实施方案101:根据示例性实施方案81至96中任一项所述的用途,其中所述治疗有效量的所述式I的化合物或其药学上可接受的盐在施用于所述个体时引起一定量的瞳孔尺寸缩小,使得所述瞳孔收缩至2.5mm或更小的尺寸。

[0121] 示例性实施方案102:根据示例性实施方案81至96中任一项所述的用途,其中所述治疗有效量的所述式I的化合物或其药学上可接受的盐在施用于所述个体时引起近视敏感度的改善。

[0122] 示例性实施方案103:根据示例性实施方案81至96中任一项所述的用途,其中所述治疗有效量的所述式I的化合物或其药学上可接受的盐在施用于所述个体时引起中距视敏感度的改善。

[0123] 示例性实施方案104:根据示例性实施方案81至96中任一项所述的用途,其中所述治疗有效量的所述式I的化合物或其药学上可接受的盐在施用于所述个体时引起远距视敏感度的改善。

[0124] 示例性实施方案105:根据示例性实施方案102至104中任一项所述的用途,其中所述视敏感度的改善为至少2行改善。

[0125] 示例性实施方案106:根据示例性实施方案102至104中任一项所述的用途,其中所述视敏感度的改善为至少3行改善。

[0126] 示例性实施方案107:根据示例性实施方案99至106中任一项所述的用途,其中所述瞳孔尺寸的缩小或视敏感度的改善保持至少1小时。

[0127] 示例性实施方案108:根据示例性实施方案99至106中任一项所述的用途,其中所述瞳孔尺寸的缩小或视敏感度的改善保持至少2小时。

[0128] 示例性实施方案109:根据示例性实施方案99至106中任一项所述的用途,其中所述瞳孔尺寸的缩小或视敏感度的改善保持至少4小时。

[0129] 示例性实施方案110:根据示例性实施方案99至106中任一项所述的用途,其中所述瞳孔尺寸的缩小或视敏感度的改善保持至少6小时。

[0130] 示例性实施方案111:根据示例性实施方案99至106中任一项所述的用途,其中所述瞳孔尺寸的缩小或视敏感度的改善保持至少9小时。

[0131] 示例性实施方案112:根据示例性实施方案99至106中任一项所述的用途,其中所述瞳孔尺寸的缩小或视敏感度的改善保持至少10小时。

[0132] 示例性实施方案113:根据示例性实施方案99至106中任一项所述的用途,其中所述瞳孔尺寸的缩小或视敏感度的改善保持至少12小时。

[0133] 示例性实施方案114:根据示例性实施方案99至113中任一项所述的用途,其中在所述个体暴露于小于 $200\text{cd}/\text{m}^2$ 的亮度水平时,实现所述瞳孔尺寸的缩小或视敏感度的改善。

[0134] 示例性实施方案115:根据示例性实施方案99至113中任一项所述的用途,其中在所述个体暴露于小于 $150\text{cd}/\text{m}^2$ 的亮度水平时,实现所述瞳孔尺寸的缩小或视敏感度的改善。

[0135] 示例性实施方案116:根据示例性实施方案99至113中任一项所述的用途,其中在所述个体暴露于小于 $100\text{cd}/\text{m}^2$ 的亮度水平时,实现所述瞳孔尺寸的缩小或视敏感度的改善。

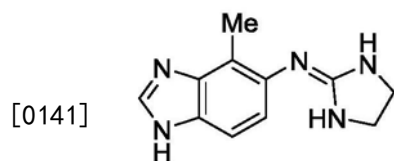
[0136] 示例性实施方案117:根据示例性实施方案99至113中任一项所述的用途,其中在所述个体暴露于小于 $50\text{cd}/\text{m}^2$ 的亮度水平时,实现所述瞳孔尺寸的缩小或视敏感度的改善。

[0137] 示例性实施方案118:根据示例性实施方案99至113中任一项所述的用途,其中在所述个体暴露于小于 $10\text{cd}/\text{m}^2$ 的亮度水平时,实现所述瞳孔尺寸的缩小或视敏感度的改善。

[0138] 示例性实施方案119:根据示例性实施方案99至113中任一项所述的用途,其中在所述个体暴露于小于 $5\text{cd}/\text{m}^2$ 的亮度水平时,实现所述瞳孔尺寸的缩小或视敏感度的改善。

[0139] 示例性实施方案120:根据示例性实施方案99至113中任一项所述的用途,其中在所述个体暴露于小于 $2\text{cd}/\text{m}^2$ 的亮度水平时,实现所述瞳孔尺寸的缩小或视敏度的改善。

[0140] 示例性实施方案121:式I的化合物:



式 I

[0142] 或其药学上可接受的盐在制造用于治疗需要治疗的个体的眼部病症的药物中的用途,其中所述药物包含治疗有效量的所述式I的化合物或其药学上可接受的盐,并且其中所述眼部病症选自:老花眼、夜视不良、视觉眩光、视觉星芒、视觉光晕和夜间近视。

[0143] 示例性实施方案122:根据示例性实施方案121所述的用途,其中所述眼部病症为老花眼。

[0144] 示例性实施方案123:根据示例性实施方案121所述的用途,其中所述眼部病症为夜视不良。

[0145] 示例性实施方案124:根据示例性实施方案121所述的用途,其中所述眼部病症为视觉眩光。

[0146] 示例性实施方案125:根据示例性实施方案121所述的用途,其中所述眼部病症为视觉星芒。

[0147] 示例性实施方案126:根据示例性实施方案121所述的用途,其中所述眼部病症为视觉光晕。

[0148] 示例性实施方案127:根据示例性实施方案121所述的用途,其中所述眼部病症为夜间近视。

[0149] 示例性实施方案128:根据示例性实施方案121至127中任一项所述的用途,其中在施用于所述个体时,所述药物施用于所述个体的一只眼睛或两只眼睛。

[0150] 示例性实施方案129:根据示例性实施方案128所述的用途,其中对所述眼睛的所述施用是局部施用。

[0151] 示例性实施方案130:根据示例性实施方案121至129中任一项所述的用途,其中在施用于所述个体时,所述药物作为药学上可接受的组合物施用于所述个体,所述药学上可接受的组合物包含所述治疗有效量的所述式I的化合物或其药学上可接受的盐和药学上可接受的赋形剂。

[0152] 示例性实施方案131:根据示例性实施方案130所述的用途,其中所述药学上可接受的组合物包含0.01% (w/v) 的量的所述式I的化合物。

[0153] 示例性实施方案132:根据示例性实施方案130所述的用途,其中所述药学上可接受的组合物包含0.03% (w/v) 的量的所述式I的化合物。

[0154] 示例性实施方案133:根据示例性实施方案130所述的用途,其中所述药学上可接受的组合物包含0.1% (w/v) 的量的所述式I的化合物。

[0155] 示例性实施方案134:根据示例性实施方案130所述的用途,其中所述药学上可接受的组合物包含0.3% (w/v) 的量的所述式I的化合物。

[0156] 示例性实施方案135:根据示例性实施方案130所述的用途,其中所述药学上可接受的组合物为眼植入物、前房内植入物、玻璃体内植入物、结膜下植入物、眼球筋膜下植入物、泪点塞、泪小管洗脱植入物或眼环。

[0157] 示例性实施方案136:根据示例性实施方案130所述的用途,其中所述药学上可接受的组合物为微球体。

[0158] 示例性实施方案137:根据示例性实施方案121至136中任一项所述的用途,其中所述药物中所述治疗有效量的所述式I的化合物或其药学上可接受的盐在施用于所述个体时与虹膜色素的结合小于由溴莫尼定表现出的与所述虹膜色素的结合。

[0159] 示例性实施方案138:根据示例性实施方案121至136中任一项所述的用途,其中所述药物中所述式I的化合物或其药学上可接受的盐的所述治疗有效量为小于实现相同治疗效果所需的溴莫尼定量的量。

[0160] 示例性实施方案139:根据示例性实施方案121至136中任一项所述的用途,其中所述药物中所述治疗有效量的所述式I的化合物或其药学上可接受的盐在施用于所述个体时引起一定量的瞳孔尺寸缩小,使得所述瞳孔收缩至介于2mm和3mm之间的尺寸。

[0161] 示例性实施方案140:根据示例性实施方案121至136中任一项所述的用途,其中所述药物中所述治疗有效量的所述式I的化合物或其药学上可接受的盐在施用于所述个体时引起一定量的瞳孔尺寸缩小,使得所述瞳孔收缩至3mm或更小的尺寸。

[0162] 示例性实施方案141:根据示例性实施方案121至136中任一项所述的用途,其中所述药物中所述治疗有效量的所述式I的化合物或其药学上可接受的盐在施用于所述个体时引起一定量的瞳孔尺寸缩小,使得所述瞳孔收缩至2.5mm或更小的尺寸。

[0163] 示例性实施方案142:根据示例性实施方案121至136中任一项所述的用途,其中所述药物中所述治疗有效量的所述式I的化合物或其药学上可接受的盐在施用于所述个体时引起近视敏度的改善。

[0164] 示例性实施方案143:根据示例性实施方案121至136中任一项所述的用途,其中所述药物中所述治疗有效量的所述式I的化合物或其药学上可接受的盐在施用于所述个体时引起中距视敏度的改善。

[0165] 示例性实施方案144:根据示例性实施方案121至136中任一项所述的用途,其中所述药物中所述治疗有效量的所述式I的化合物或其药学上可接受的盐在施用于所述个体时引起远距视敏度的改善。

[0166] 示例性实施方案145:根据示例性实施方案142至144中任一项所述的用途,其中所述视敏度的改善为至少2行改善。

[0167] 示例性实施方案146:根据示例性实施方案142至144中任一项所述的用途,其中所述视敏度的改善为至少3行改善。

[0168] 示例性实施方案147:根据示例性实施方案139至146中任一项所述的用途,其中所述瞳孔尺寸的缩小或视敏度的改善保持至少1小时。

[0169] 示例性实施方案148:根据示例性实施方案139至146中任一项所述的用途,其中所述瞳孔尺寸的缩小或视敏度的改善保持至少2小时。

[0170] 示例性实施方案149:根据示例性实施方案139至146中任一项所述的用途,其中所述瞳孔尺寸的缩小或视敏度的改善保持至少4小时。

[0171] 示例性实施方案150:根据示例性实施方案139至146中任一项所述的用途,其中所述瞳孔尺寸的缩小或视敏度的改善保持至少6小时。

[0172] 示例性实施方案151:根据示例性实施方案139至146中任一项所述的用途,其中所述瞳孔尺寸的缩小或视敏度的改善保持至少9小时。

[0173] 示例性实施方案152:根据示例性实施方案139至146中任一项所述的用途,其中所述瞳孔尺寸的缩小或视敏度的改善保持至少10小时。

[0174] 示例性实施方案153:根据示例性实施方案139至146中任一项所述的用途,其中所述瞳孔尺寸的缩小或视敏度的改善保持至少12小时。

[0175] 示例性实施方案154:根据示例性实施方案139至153中任一项所述的用途,其中在所述个体暴露于小于 $200\text{cd}/\text{m}^2$ 的亮度水平时,实现所述瞳孔尺寸的缩小或视敏度的改善。

[0176] 示例性实施方案155:根据示例性实施方案139至153中任一项所述的用途,其中在所述个体暴露于小于 $150\text{cd}/\text{m}^2$ 的亮度水平时,实现所述瞳孔尺寸的缩小或视敏度的改善。

[0177] 示例性实施方案156:根据示例性实施方案139至153中任一项所述的用途,其中在所述个体暴露于小于 $100\text{cd}/\text{m}^2$ 的亮度水平时,实现所述瞳孔尺寸的缩小或视敏度的改善。

[0178] 示例性实施方案157:根据示例性实施方案139至153中任一项所述的用途,其中在所述个体暴露于小于 $50\text{cd}/\text{m}^2$ 的亮度水平时,实现所述瞳孔尺寸的缩小或视敏度的改善。

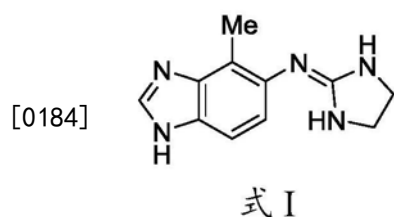
[0179] 示例性实施方案158:根据示例性实施方案139至153中任一项所述的用途,其中在所述个体暴露于小于 $10\text{cd}/\text{m}^2$ 的亮度水平时,实现所述瞳孔尺寸的缩小或视敏度的改善。

[0180] 示例性实施方案159:根据示例性实施方案139至153中任一项所述的用途,其中在所述个体暴露于小于 $5\text{cd}/\text{m}^2$ 的亮度水平时,实现所述瞳孔尺寸的缩小或视敏度的改善。

[0181] 示例性实施方案160:根据示例性实施方案139至153中任一项所述的用途,其中在所述个体暴露于小于 $2\text{cd}/\text{m}^2$ 的亮度水平时,实现所述瞳孔尺寸的缩小或视敏度的改善。

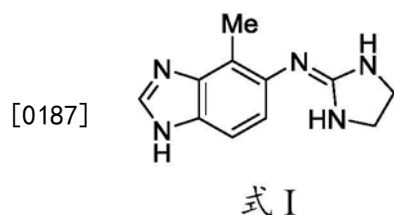
[0182] 示例性实施方案161:一种治疗眼部病症的方法,所述眼部病症选自基本上如本文所述的老花眼、夜视不良、视觉眩光、视觉星芒、视觉光晕和夜间近视。

[0183] 示例性实施方案162:一种用基本上如本文所述的式I的化合物:



[0185] 或其盐治疗眼部病症的方法,所述眼部病症选自:老花眼、夜视不良、视觉眩光、视觉星芒、视觉光晕和夜间近视。

[0186] 示例性实施方案163:一种使用基本上如本文所述的式I的化合物:



[0188] 或其盐的方法。

附图说明

[0189] 图1示出了在用化合物2(参见实施例1)局部给药时,Dutch Belted兔的剂量缩瞳反应曲线图。百分比量为%w:v。

[0190] 图2示出了在用溴莫尼定(化合物4;参见实施例1)局部给药时,Dutch Belted兔的剂量缩瞳反应曲线图。百分比量为%w:v。

[0191] 图3示出了在用式I的化合物(化合物1;参见实施例1)局部给药时,Dutch Belted兔的剂量缩瞳反应曲线图。百分比量为%w:v。

[0192] 图4示出了在用均为0.1%w:v的式I的化合物(化合物1)或溴莫尼定(化合物4)给药时,瞳孔变化>2.5mm的受试者(家兔)的响应器分析。

[0193] 图5示出了溴莫尼定(化合物4)和式I的化合物(化合物1;参见实例1)在室内光照条件下对DB兔局部给药后的缩瞳作用的持续时间的对比。百分比量为%w:v。

[0194] 图6示出了在用式I的化合物(化合物1;参见实施例1)局部给药时,Dutch Belted兔的剂量缩瞳反应曲线图(经过9小时)。百分比量为%w:v。

[0195] 图7示出了在用式I的化合物(化合物1;参见实施例1)或用化合物3(参见实施例1)局部给药时,Dutch Belted兔的剂量缩瞳反应曲线的对比图。百分比量为%w:v。

具体实施方式

[0196] 应当理解,上述一般描述和下面的详细描述都只是示例性和说明性的,并不是对要求保护的本发明的限制。如本文所用,单数的使用包括复数,除非另有特别说明。除非另外指明,否则本文所用的“或”意指“和/或”。此外,所用的术语“包括”以及其他形式,诸如“包含”和“含有”并非限制性的。本文所用的小节标题仅仅是为了组织目的,并且不应解释为限制所描述的主题。

[0197] 除非提供具体定义,否则本文中描述的与分析化学、合成有机化学和无机化学的实验室程序和技术相关的术语均为本领域已知的术语。标准化学符号可与由此类符号表示的全名互换使用。因此,例如,术语“氢”和“H”应理解为具有与“甲基”、“Me”和“CH₃”相同的含义。标准技术可用于化学合成、化学分析和配制。

[0198] 在一些实施方案中,所述化合物(诸如式I的化合物)可包括其药学上可接受的盐。这类盐可以包括例如酸加成盐,诸如盐酸盐、氢溴酸盐、硫酸盐、硝酸盐、磷酸盐、乙酸盐、丙酸盐、乙醇酸盐、丙酮酸盐、草酸盐、苹果酸盐、丙二酸盐、琥珀酸盐、马来酸盐、延胡索酸盐、酒石酸盐、柠檬酸盐、苯甲酸盐、肉桂酸盐、扁桃酸盐、甲磺酸盐、乙磺酸盐、对甲苯磺酸盐、水杨酸盐等,以及碱加成盐,诸如钠、钾、钙、镁、锂、铝、锌、铵、乙二胺、精氨酸、哌嗪等,以及在阅读本公开时可由技术人员识别的其他物质(参见例如,Handbook of Pharmaceutical Salts,P.Heinrich Stahl&Camille G.Wermuth(Eds),Verlag;Helvetica Chimica Acta-Zürich,2002,329-345;和Berge等人,Journal of Pharmaceutical Science,1977,66:1-19)。

[0199] 本文所述的某些化合物可作为互变异构体存在,这些互变异构体可在它们自身间相互转化。除非另外指明,否则本文对特定互变异构体的结构描述不应理解为将化合物限制于所描述的特定互变异构体(即使其在一组特定条件下其可能不是主要互变异构体)。

[0200] 除非本文另有说明,否则术语“约”在用于提及值(例如,重量百分比)时旨在包括

接近所述值(和/或值的范围)的值,就各个成分(例如,活性成分或赋形剂)的功能、组合物或实施方案而言,这些值是等效(例如,生物等效)的。此外,如技术人员将理解的,所有数字,包括表示成分数量、特性诸如分子量、反应条件等的那些数字,均为近似值,并且被理解为在所有情况下均任选地被术语“约”修饰。根据本领域的技术人员利用本文描述的教导内容寻求获得的期望特性,这些值可变化。还应当理解,此类值固有地包含必须由存在于其相应测试测量中的标准偏差引起的可变性,并且一些值和量可四舍五入,使得它们将与另一个值或量“大致相同”。

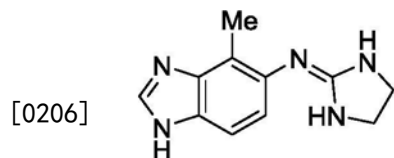
[0201] 术语“治疗有效量”是指当施用于需要治疗眼部病症的个体(诸如人或非人患者)时有效地治疗眼部病症的量。如本文所述,当向个体施用治疗有效量的化合物和/或组合物时,技术人员将容易地识别眼部病症治疗的程度和/或成功。

[0202] 本文公开了改善需要改善的个体的视力的方法,以及治疗需要治疗的个体的眼部病症的方法。视力或视觉改善,包括但不限于近距视敏度、中距视敏度和/或远距视敏度,可例如反映为在给药后的任何时间点正确读出的字母数的增加、平均字母变化的增加、或2行或3行(至少)改善,均为在不同的照明水平(例如,小于 $200\text{cd}/\text{m}^2$ 、小于 $150\text{cd}/\text{m}^2$ 、小于 $100\text{cd}/\text{m}^2$ 、小于 $50\text{cd}/\text{m}^2$ 、小于 $10\text{cd}/\text{m}^2$ 、小于 $5\text{cd}/\text{m}^2$ 、小于 $2\text{cd}/\text{m}^2$ 、以及在這些亮度水平之间的范围)下相对于基线(即,相对于预处理)的改善。夜视改善可反映为患者在昏暗或黑暗光照中(例如,在中间视觉或暗视条件下)的视觉改善。日间视力改善可反映为患者如在白天期间出现的明亮光照下或在阳光下(例如,在明视条件下)的视觉改善。使用本文所述的实施方案的视力改善也可与其他(尤其是用于治疗老花眼的)视觉辅助设备和装置组合或在使用其他视觉辅助设备和装置时实现,所述其他视觉辅助设备和装置包括但不限于老花镜、晶状体调节药物和手术治疗老花眼选项,包括人工晶状体(IOL)。

[0203] 在一些实施方案中,眼部病症是可通过收缩瞳孔尺寸来治疗的病症。不受理论的束缚,本发明的发明人相信,通过收缩瞳孔,实现了“针孔效应”,这可具有治疗效果,诸如改善焦深、视敏度和用于治疗诸如本文所述的那些眼科病症的其他效果。在针孔效应中,缩小瞳孔直径通过阻断一些周边光线进入眼睛来增加焦深并减少光散射,从而防止周边未聚焦光线到达视网膜。这些动作可有助于例如改善老花眼的阅读视力质量和通勤者的夜间驾驶视力质量。因此,可通过本文所述的方法治疗的病症可包括例如老花眼、夜视不良、视觉眩光、视觉星芒、视觉光晕和一些形式的近视(例如,夜间近视)。

[0204] 因此,本文描述了用于缩小瞳孔尺寸以治疗需要此类治疗的个体的眼部病症的方法。

[0205] 在一个实施方案中,该方法包括向个体施用治疗有效量的式I的化合物:



式 I

[0207] 或其可药用盐。可通过技术人员已知的方法合成式I的化合物(参见例如美国专利6,495,583和5,478,858)。

[0208] 在另一个实施方案中,所治疗的眼部病症选自老花眼、夜视不良、视觉眩光、视觉

星芒、视觉光晕和一些形式的近视(例如,夜间近视)。因此,本文描述了用于治疗需要此类治疗的个体的眼部病症的缩小瞳孔尺寸的方法,该方法包括向个体施用治疗有效量的式I的化合物或其药学上可接受的盐,其中该眼部病症选自以下项组成的组中的一种或多种:老花眼、夜视不良、视觉眩光、视觉星芒、视觉光晕和一些形式的近视(例如,夜间近视)。

[0209] 在一些实施方案中,眼部病症为老花眼。在其他实施方案中,眼部病症为夜视不良。在其他实施方案中,眼部病症为视觉眩光、视觉星芒、视觉光晕。在其他实施方案中,眼部病症为某种形式的近视(例如,夜间近视)。

[0210] 此外,因为本文所述的化合物可用于收缩瞳孔,所以它们可用于诸如治疗眼部病症的方法中,例如老花眼、夜视不良、视觉眩光、视觉星芒、视觉光晕和一些形式的近视(例如,夜间近视)。

[0211] 因此,本文描述了治疗需要治疗的个体的眼部病症的方法,该方法包括向个体施用治疗有效量的式I的化合物或其药学上可接受的盐。在一些实施方案中,眼部病症选自以下项组成的组中的一种或多种:老花眼、夜视不良、视觉眩光、视觉星芒、视觉光晕和一些形式的近视(例如,夜间近视)。

[0212] 在本文所述方法的一些实施方案中,式I的化合物或其药学上可接受的盐可直接施用于个体的一只眼睛或两只眼睛。在一些实施方案中,式I的化合物可施用于两只眼睛。在其他实施方案中,式I的化合物可施用于仅一只眼睛。

[0213] 在本文所述方法的一些实施方案中,其中式I的化合物直接施用于个体的一只眼睛或两只眼睛,可在眼睛局部进行施用。

[0214] 另外,在本文所述方法的一些实施方案中,式I的化合物或其药学上可接受的盐可作为包含式I的化合物或其药学上可接受的盐的药学上可接受的组合物施用。此类组合物可通过各种施用途径(例如,局部施用)而施用于个体的一只眼睛或两只眼睛。

[0215] 本发明的发明人惊奇地发现,当与类似的 α -2-肾上腺素受体激动剂相比时,式I的化合物具有比基于式I的化合物的体外活性所预测的更大的体内活性,这可导致当与其他 α -2-肾上腺素受体激动剂相比时,式I的化合物的治疗活性的持续时间更长。因此,在一些实施方案中,式I的化合物的治疗有效量是在施用给个体时,与其他 α -2-肾上腺素受体激动剂(例如,溴莫尼定)相比引起功效增加和/或效果持续时间增加的量。

[0216] 具体地讲,所关注的一个效果可以是在向个体施用式I的化合物时瞳孔尺寸缩小(瞳孔收缩)。因此,在一些实施方案中,在施用于个体时,特定治疗有效量的式I的化合物可引起一定量的瞳孔尺寸缩小,使得瞳孔从大于3mm的自然基线尺寸收缩至3mm或更小的尺寸,并且具体地收缩至介于2mm和3mm之间的尺寸。对于本领域技术人员将显而易见的是,瞳孔的自然基线尺寸可取决于具体光照条件/亮度水平(例如,小于 $200\text{cd}/\text{m}^2$ 、小于 $150\text{cd}/\text{m}^2$ 、小于 $100\text{cd}/\text{m}^2$ 、小于 $50\text{cd}/\text{m}^2$ 、小于 $10\text{cd}/\text{m}^2$ 、小于 $5\text{cd}/\text{m}^2$ 、小于 $2\text{cd}/\text{m}^2$ 以及在这些亮度水平之间的范围)和患者的年龄。因此,基线瞳孔尺寸可在低光照下约6mm至约7mm至明亮光照下约3mm至约4mm的范围内,并且在一些实施方案中,式I的化合物的治疗有效量可为将瞳孔尺寸从这些基线尺寸缩小至3mm或更小的尺寸,并且具体地讲缩小至2mm和3mm之间的尺寸的量。在一些实施方案中,在个体暴露于例如小于 $200\text{cd}/\text{m}^2$ 、小于 $150\text{cd}/\text{m}^2$ 、小于 $100\text{cd}/\text{m}^2$ 、小于 $50\text{cd}/\text{m}^2$ 、小于 $10\text{cd}/\text{m}^2$ 、小于 $5\text{cd}/\text{m}^2$ 、小于 $2\text{cd}/\text{m}^2$ 以及这些亮度水平之间的范围的亮度水平时,可实现瞳孔尺寸相对于基线尺寸的这些缩小。

[0217] 瞳孔尺寸缩小至3mm或更小的尺寸,并且具体地减小至介于2mm至3mm之间的尺寸,可例如改善老花眼的近距离阅读的能力,特别是在较低光照条件下(参见例如Xu等人,“The effect of light level and small pupils on presbyopic reading performance(光水平和小瞳孔对老花眼阅读能力的影响)”*Investigative ophthalmology&visual science* 57,no.13(2016):5656-5664)。然而,在不同光照条件下,溴莫尼定使老花眼患者的瞳孔尺寸缩小至平均3.4mm(参见例如McDonald II等人,“Effect of brimonidine tartrate ophthalmic solution 0.2% on pupil size in normal eyes under different luminance conditions(0.2%酒石酸溴莫尼定眼科溶液在不同亮度条件下对正常眼睛瞳孔尺寸的影响)”*Journal of Cataract&Refractive Surgery* 27,no.4(2001):560-564),因此对于改善焦深和改善阅读视敏度并不理想。在至少约1小时和至少约9小时之间的时间段内,式I的化合物具有更大峰值下降和瞳孔尺寸介于2mm和3mm之间的更长持续时间,而在施用另一种 α -2-肾上腺素受体激动剂诸如溴莫尼定时,未见此类瞳孔收缩至2-3mm范围的持续时间。

[0218] 因此,在一些实施方案中,在施用于个体时,特定治疗有效量的式I的化合物可具有瞳孔尺寸减小的持续时间,期间瞳孔收缩至3mm或更小的尺寸并且具体地介于2mm和3mm之间的尺寸,持续至少1小时,持续至少2小时、持续至少4小时、持续至少6小时、或持续至少9小时、持续至少10小时、持续至少12小时以及持续介于那些时间之间的范围。在一些实施方案中,在个体暴露于例如小于 $200\text{cd}/\text{m}^2$ 、小于 $150\text{cd}/\text{m}^2$ 、小于 $100\text{cd}/\text{m}^2$ 、小于 $50\text{cd}/\text{m}^2$ 、小于 $10\text{cd}/\text{m}^2$ 、小于 $5\text{cd}/\text{m}^2$ 、小于 $2\text{cd}/\text{m}^2$ 以及这些亮度水平之间的范围的亮度水平时,可实现这些瞳孔尺寸缩小。

[0219] 在其他实施方案中,在施用于个体时,特定治疗有效量的式I的化合物可具有瞳孔尺寸缩小的持续时间,期间瞳孔收缩至约2.0mm的尺寸持续至少1小时、至少2小时、至少4小时、至少6小时、至少9小时、至少10小时或至少12小时以及那些时间之间的范围。在其他实施方案中,在施用于个体时,特定治疗有效量的式I的化合物可具有瞳孔收缩的持续时间,期间瞳孔收缩至约2.5mm的尺寸持续至少1小时、至少2小时、至少4小时、至少6小时、至少9小时、至少10小时或至少12小时以及那些时间之间的范围。

[0220] 本发明的发明人还惊奇地发现,与市售的 α -2-肾上腺素受体激动剂溴莫尼定(其与虹膜黑色素的结合提高)不同,式I的化合物不表现出与虹膜黑色素的大量结合。因此,式I的化合物可以在具有不同眼睛颜色/虹膜色素沉着的个体之间以更一致的剂量施用。

[0221] 因此,在一些实施方案中,与施用大致相同量的另一种 α -2-肾上腺素受体激动剂(例如,溴莫尼定)相比,式I的化合物的治疗有效量为在施用于个体时导致与个体虹膜色素结合的量减少的量。例如,在一些实施方案中,在施用于个体时,特定治疗有效量的式I的化合物可导致与虹膜色素的结合是在向个体施用约相同量的溴莫尼定时与虹膜色素的结合的约8至约10倍,尤其是在个体具有将被视为深虹膜的虹膜时(参见例如,Franssen,L.、Coppens,J.E.、van den Berg,T.J.的“Grading of iris color with an extended photographic reference set(利用扩展照相参考集的虹膜颜色分级)”*Journal of optometry* 2008,1(1),36-40)。

[0222] 此外,这种与虹膜色素的结合的减少量可使得实现特定治疗效果所需的式I的化合物的量相比使用溴莫尼定时所需的量有所减少,尤其是在个体具有将被视为深虹膜的虹

膜时。因此,在一些实施方案中,所需的式I的化合物的量将比实现类似于溴莫尼定的治疗效果(例如,瞳孔收缩)所需的溴莫尼定的量少约30至约100倍。在一些实施方案中,所需的式I的化合物的量将比实现类似于溴莫尼定的治疗效果(例如,瞳孔收缩)所需的溴莫尼定的量少约30倍、约40倍、约50倍、约60倍、约70倍、约80倍、约90倍或约100倍。

[0223] 此外,由于所需的式I的化合物的量减少,预期所需的较低可能的式I的化合物将使得通常与 α -2-肾上腺素受体激动剂相关联的副作用(例如,镇静)的发生率降低。此外,不受理论的束缚,在与等量的 α 肾上腺素受体激动剂诸如溴莫尼定相比时,式I的化合物与虹膜色素的结合减少可导致式I的化合物的量具有增加的治疗有益效果持续时间,尤其是在个体具有将被视为深虹膜的虹膜时。

[0224] 在本文所述方法的一些实施方案中,所治疗的眼部病症为老花眼。老花眼是影响近17亿人的年龄相关病症。在老花眼中,眼睛聚焦于近距离物体(调节)的能力随年龄增长而降低,并且据信是由个体上眼睛的晶状体随年龄增长而硬化所导致的。

[0225] 可通过本领域技术人员(例如,医师和其他医疗工作者)已知的方法来确定需要治疗的个体的老花眼治疗的程度和/或成功。例如,相对于未施用式I的化合物时的视敏度,在施用式I的化合物时,未校正的近距视敏度、中距视敏度和/或远距视敏度得到改善。可通过测量患者在本领域技术人员可识别的视力表上正确读出的行数的改善来定量测量该改善。例如,相比在施用式I的化合物之前个体可正确读出的行数,在向个体施用式I的化合物时,个体可正确读出一个或多个(例如,两、三或四)行。可在一只眼睛或两只眼睛中并且在正常或低光照条件下(例如,小于 $200\text{cd}/\text{m}^2$ 、小于 $150\text{cd}/\text{m}^2$ 、小于 $100\text{cd}/\text{m}^2$ 、小于 $50\text{cd}/\text{m}^2$ 、小于 $10\text{cd}/\text{m}^2$ 、小于 $5\text{cd}/\text{m}^2$ 、小于 $2\text{cd}/\text{m}^2$ 以及在这些亮度水平之间的范围内)测量该改善。此外,可测量治疗的程度和/或成功的非定量(即,定性)测量结果,诸如个体在施用式I的化合物之后对个体视力改善的自我报告。例如,个体可在施用式I的化合物之后报告改善的阅读能力和/或不再需要老花镜。另外,在个体被施用了式I的化合物时,个体还可报告头痛和眼睛疲劳减少(在未通过其他方式诸如老花镜治疗老花眼时,个体中通常存在这些情况)。

[0226] 需要治疗的个体的老花眼治疗的程度和/或成功的另一个量度可以是相对于施用式I的化合物之前个体中的焦深(即,在失焦之前被观察对象可以远离和朝向个体移动的距离,其可用屈光度或可被技术人员识别的其他单位来测量),测量在向个体施用式I的化合物时个体中焦深的改善。焦深可通过本领域的技术人员可识别的方法来测量和确定,诸如波前象差测定法和技术人员可识别的其他方法。

[0227] 需要治疗的个体的老花眼治疗的程度和/或成功的另一个量度可以是相对于施用式I的化合物之前个体中的瞳孔直径和外观,测量在向个体施用式I的化合物时个体的瞳孔直径和外观。瞳孔直径和外观的测量可通过技术人员可识别的方法(例如,使用波前像差计)在技术人员可识别的各种光照条件下进行,以便反映夜间户外和交通光照场景。

[0228] 需要治疗的个体的老花眼治疗的程度和/或成功的另一个量度可以是相对于施用式I的化合物之前个体的视野,测量在向个体施用式I的化合物时个体视野的变化。个体的视野的确定可通过技术人员可识别的方法来完成。例如,个体可覆盖一只眼睛,同时用未覆盖的眼睛注视检查员的眼睛。然后可要求个体说明检查员在四个象限(左、右、上和下)中的每个象限中短暂闪过的手指的数量。

[0229] 在本文所述方法的一些实施方案中,所治疗的眼部病症为夜视不良。许多个体患

有夜视不良,这是个体在低光照条件(诸如在夜间出现的那些光照条件)下视力受损的病症。夜视不良的原因可包括角膜或晶状体像差,它们可能是天生的,但也可能由眼部干预诸如激光手术(例如,LASIK)引起。不受理论的束缚,本发明的发明人相信,当瞳孔在低光照条件下扩张时可导致夜视不良,例如如果存在角膜或晶状体像差,这可导致一些光线未聚焦在瞳孔上,并且因此如果瞳孔收缩(例如,通过将式I的化合物施用于患有夜视不良的个体),可实现夜视改善。

[0230] 可通过本领域技术人员(例如,医师和其他医疗工作者)已知的方法来确定需要治疗的个体的夜视不良治疗的程度和/或成功。例如,个体中夜视不良治疗的程度和/或成功的一个量度可以是相对于未施用式I的化合物时的中光对比敏感度,由技术人员可识别的系统(诸如Holladay自动对比敏感度系统,或HACSS™)测量在施用该化合物时的中光对比敏感度的改善。

[0231] 治疗的程度和/或成功的另一个量度可以是例如相对于未施用式I的化合物时的视敏度,在施用该化合物时在低光照条件下未校正的近视敏度、中距视敏度和/或远距视敏度的改善(所有这些可以都是低对比视敏度或都是高对比视敏度;参见例如,Edwards, J.D.、Burka, J.M.、Bower, K.S.、Stutzman, R.D.、Sediq, D.A.、Rabin, J.C.的“Effect of brimonidine tartrate 0.15% on night-vision difficulty and contrast testing after refractive surgery (0.15%酒石酸溴莫尼定对屈光手术后的夜视困难和对比度测试的影响)”, *Journal of Cataract & Refractive Surgery* 2008, 34 (9), 1538-1541)。可通过测量患者在低光照条件下在本领域技术人员可识别的视力表上正确读出的行数的改善来定量测量该改善。例如,相比在施用式I的化合物之前个体可正确读出的行数,在向个体施用式I的化合物时,在低光照条件下个体可正确读出一个或多个(例如,两、三或四)行。可在一只眼睛或两只眼睛中测量该改善。

[0232] 此外,可测量治疗的程度和/或成功的非定量(即,定性)测量结果,诸如个体在施用式I的化合物之后在低光照条件下对个体视力改善的自我报告。例如,个体可在施用式I的化合物之后报告改善的夜视(例如,在驾驶时)和/或在低光照条件下(例如,在具有低光照条件的餐厅)不再需要老花镜。

[0233] 在本文所述方法的一些实施方案中,所治疗的眼部病症为视觉眩光。视觉眩光是一些眼科手术诸如激光手术(例如,LASIK)的副作用,其特征通常在于通常在夜间出现的视觉像差,其中光进入眼睛并干扰视力。不受理论的束缚,本发明的发明人相信,当瞳孔扩张时,在低光照条件下在视觉眩光中看到的视觉像差由进入眼睛的附加光引起和/或加剧,并且因此可通过向经历视觉眩光的人施用式I的化合物来收缩瞳孔来进行治疗。

[0234] 在本文所述方法的一些实施方案中,所治疗的眼部病症为视觉星芒。视觉星芒是视觉障碍(其可为一些眼科手术诸如LASIK的副作用),其中光源(诸如街灯和汽车前灯)看起来以从光源发出的星芒图案来发射光,并且在一些情况下,其可使紧邻光源的物体诸如前灯附近的行人或骑车人变得模糊(参见例如网页 lasikcomplications.com/starbursting.htm)。在本文所述方法的其他实施方案中,所治疗的眼部病症为视觉光晕。视觉光晕是另一种视觉障碍(其可为一些眼科手术诸如LASIK的副作用),其表现为可在光源(诸如路灯、前灯和照明反射路标)周围看到的漫射环的形式,(参见例如网页 lasikcomplications.com/halos.htm and [29](http://londonvisionclinic.com/post-lasik-</p></div><div data-bbox=)

patients-risk-of-halos-and-starbursts-around-bright-lights-at-night)。

[0235] 可通过本领域技术人员(例如,医师和其他医疗工作者)已知的方法来确定需要治疗的个体的视觉眩光、视觉星芒和/或视觉光晕治疗的程度和/或成功。例如,可通过使用技术人员已知的测试来评估在向个体施用式I的化合物之前和之后的视觉眩光、视觉星芒和/或视觉光晕的程度,从而确定治疗的程度。例如,可测量施用式I的化合物之前个体所见的视觉眩光、视觉星芒和/或视觉光晕的严重程度,并将其与施用式I的化合物之后个体所见的视觉眩光、视觉星芒和/或视觉光晕的严重程度进行比较。根据所使用的将是技术人员可识别的特定测试,测量可以是定性的(例如,基于调查问卷)或定量的(例如,通过在可生成光晕和星芒的计算机化光学系统上单独测量星芒和/或光晕的大小)(参见例如, Lee, J.H.、 You, Y.S.、 Choe, C.M.、 Lee, E.S.的“Efficacy of brimonidine tartrate 0.2% ophthalmic solution in reducing halos after laser in situ keratomileusis (0.2%酒石酸溴莫尼定眼科溶液定在原位角膜磨镶术后对减少光晕的影响)”, *Journal of Cataract&Refractive Surgery* 2008, 34(6), 963-967; 以及 Xu, R.、 Kollbaum, P.、 Thibos, L.、 Lopez-Gil, N.、 Bradley, A.的“Reducing starbursts in highly aberrated eyes with pupil miosis (减少具有瞳孔缩小的高像差眼睛中的星芒)”, *Ophthalmic and Physiological Optics* 2018, 38(1), 26-36; 以及 Hunkeler, J.D.、 Coffman, T.M.、 Paugh, J.、 Lang, A.、 Smith, P.、 Tarantino, N.的“Characterization of visual phenomena with the Array multifocal intraocular lens (阵列多焦点人工晶状体视觉现象的表征)”, *Journal of Cataract&Refractive Surgery* 2002, 28(7), 1195-1204)。此外,在患者已被施用式I的化合物并且在其治疗效果下能够夜间驾驶之后,治疗程度也可由患者自我报告。

[0236] 在本文所述方法的一些实施方案中,所治疗的眼部病症为某种形式的近视(例如,夜间近视)。例如,夜间近视是一种易于在夜间和/或低光照条件下显现出来的近视(即,不能聚焦于远处物体的“近视”)。不受理论的束缚,本发明的发明人相信,夜间近视可由瞳孔在较低光照条件下扩张时进入眼睛的额外的未聚焦光线引起,并且因此可通过向患有夜间近视的人施用式I的化合物来缩小瞳孔尺寸从而治疗夜间近视。

[0237] 可通过本领域技术人员(例如,医师和其他医疗工作者)已知的方法来确定需要治疗的个体的夜间近视治疗的程度和/或成功。例如,治疗程度和/或成功的一个量度可以是例如相对于未施用式I的化合物时的视敏度,施用该化合物时在低光照条件下的中距视敏度和/或远距视敏度的改善。可通过测量患者在低光照条件下在本领域技术人员可识别的视力表上正确读出的行数的改善来定量测量该改善。例如,相比在施用式I的化合物之前个体可正确读出的行数,在向个体施用式I的化合物时,在低光照条件下个体可正确读出一个或多个(例如,两、三或四)行。可在一只眼睛或两只眼睛中测量该改善。

[0238] 此外,可测量治疗的程度和/或成功的非定量(即,定性)测量结果,诸如个体在施用式I的化合物之后在低光照条件下对个体视力改善的自我报告。例如,在施用式I的化合物之后,个体可报告改善的夜间远距视力(例如,在驾驶时)。

[0239] 虽然眼部病症的治疗持续时间(例如,视力改善的时间量)可能不是永久性的,并且可能因个体而异,但式I的化合物能够以使得延长对老花眼的治疗的方式进行施用。例如,根据特定剂量的式I的化合物(其可由技术人员诸如医师确定)的视觉改善效果的持续时间,该化合物可每天施用一次、每天两次、每天三次、每天四次,或可按技术人员诸如医师

确定的任何其他频率施用。

[0240] 在一些实施方案中,药学上可接受的组合物为适用于眼科应用的溶液的形式。在一个实施方案中,使用生理盐水溶液作为主要溶剂来制备溶液。这种眼科溶液的pH应例如用适当的缓冲体系维持在4.5至8.0之间,中性pH是优选的但不是必需的。可使用各种缓冲剂和用于调节pH的手段,只要所得制剂是可眼科用的即可。因此,缓冲液包括但不限于乙酸盐缓冲液、柠檬酸盐缓冲液、磷酸盐缓冲液和硼酸盐缓冲液。根据需要,可使用酸或碱来调节这些制剂的pH。

[0241] 制剂还可含有常规的药学上可接受的防腐剂、稳定剂和表面活性剂。可用于药物组合物中的示例性防腐剂包括但不限于苯扎氯铵、乙基汞硫代水杨酸钠、乙酸苯汞、硝酸苯汞、氯丁醇、对羟基苯甲酸甲酯、对羟基苯甲酸丙酯、苯乙醇、依地酸二钠、抗坏血酸、聚氯铵(例如,ONAMER[®]M)、稳定的氯氧络合物/稳定的二氧化氯(例如,PURITE[®])、以及本领域的技术人员已知的其他试剂。在眼科产品中,通常此类防腐剂以0.004%至0.02%的水平使用。稳定剂包括但不限于聚乙烯醇、聚维酮、羟丙基甲基纤维素、泊洛沙姆、羧甲基纤维素和羟乙基纤维素环糊精。此外,这些制剂也可没有防腐剂。没有防腐剂的此类制剂被称为“不含防腐剂”。

[0242] 眼科溶液制剂还可包含表面活性剂。表面活性剂可用于帮助溶解赋形剂或活性剂、使固体或液体分散在组合物中、增强润湿性、改变液滴尺寸等。可用的表面活性剂包括但不限于以下类别的表面活性剂:醇;氧化胺;嵌段聚合物;羧化醇或烷基酚聚氧乙烯醚;羧酸/脂肪酸;乙氧基化醇;乙氧基化烷基酚;乙氧基化芳基酚;乙氧基化脂肪酸;乙氧基化物;脂肪酯或油(动物和/或植物);脂肪族酯;脂肪酸甲酯乙氧基化物;甘油酯;二醇酯;羊毛脂衍生物;卵磷脂和卵磷脂衍生物;木质素和木质素衍生物;甲酯;单甘油酯和衍生物;聚乙二醇;聚合物表面活性剂;丙氧基化和乙氧基化的脂肪酸、醇或烷基酚;基于蛋白质的表面活性剂;肌氨酸衍生物;脱水山梨糖醇衍生物;蔗糖酯和葡萄糖酯以及衍生物。

[0243] 根据需要或方便时,可加入张力调节剂。它们包括但不限于盐(特别是氯化钠、氯化钾)、甘露醇、赤藓醇、肉毒碱和甘油或任何其他合适的可眼科用张力调节剂。

[0244] 可包含眼科上可接受的抗氧化剂,并且示例包括焦亚硫酸钠、硫代硫酸钠、乙酰半胱氨酸、丁基羟基茴香醚和丁基羟基甲苯。

[0245] 可包括在眼科制剂中的其他赋形剂组分是螯合剂。示例性螯合剂为依地酸二钠,但其他螯合剂单独使用或与依地酸二钠组合也是已知的和合适的。

[0246] 药学上可接受的组合物(在本文中也称为制剂)可包含介于约0.01%和约1%(w/v)之间、或介于约0.01%和约0.2%(w/v)之间、约0.01%和约0.3%(w/v)之间、约0.01%和约0.4%(w/v)之间、约0.01%和约0.5%(w/v)之间、约0.01%和约0.5%(w/v)之间、约0.01%和约0.6%(w/v)之间、约0.01%和约0.7%(w/v)之间、约0.01%和约0.8%(w/v)之间、或约0.01%和约0.9%(w/v)之间的量的式I的化合物,以及介于任何这些所选量之间的范围内的式I的化合物。

[0247] 药学上可接受的组合物还可包括介于约0.01%和约0.02%(w/v)之间、介于约0.02%和约0.03%(w/v)之间、介于约0.03%和约0.04%(w/v)之间、介于约0.04%和约0.05%(w/v)之间、介于约0.05%和约0.06%(w/v)之间、介于约0.06%和约0.06%(w/v)之间、介于约0.06%和约0.07%(w/v)之间、介于约0.07%和约0.08%(w/v)之间、介于约

0.08%和约0.09% (w/v) 之间、介于约0.09%和约0.10% (w/v) 之间的量的式I的化合物,以及介于任何这些所选量之间的范围内的式I的化合物。

[0248] 药学上可接受的组合物还可包括介于约0.01%和约0.06% (w/v) 之间、介于约0.06%和约0.11% (w/v) 之间、介于约0.11%和约0.16% (w/v) 之间、介于约0.16%和约0.21% (w/v) 之间、介于约0.21%和约0.26% (w/v) 之间、介于约0.26%和约0.31% (w/v) 之间、介于约0.31%和约0.36% (w/v) 之间、介于约0.36%和约0.41% (w/v) 之间、介于约0.41%和约0.46% (w/v) 之间、介于约0.46%和约0.51% (w/v) 之间、介于约0.51%和约0.55% (w/v) 之间、介于约0.55%和约0.60% (w/v) 之间、介于约0.60%和约0.65% (w/v) 之间、介于约0.65%和约0.70% (w/v) 之间、介于约0.70%和约0.75% (w/v) 之间、介于约0.75%和约0.80% (w/v) 之间、介于约0.80%和约0.85% (w/v) 之间、介于约0.85%和约0.90% (w/v) 之间、介于约0.90%和约0.95% (w/v) 之间、或介于约0.95%和约1.00% (w/v) 之间的量的式I的化合物,以及介于任何这些所选量之间的范围内的式I的化合物。

[0249] 此外,药学上可接受的组合物可包含介于约0.001%和约1% (w/v) 之间、或介于约0.001%和约0.2% (w/v) 之间、约0.001%和约0.3% (w/v) 之间、约0.001%和约0.4% (w/v) 之间、约0.001%和约0.5% (w/v) 之间、约0.001%和约0.6% (w/v) 之间、约0.001%和约0.7% (w/v) 之间、约0.001%和约0.8% (w/v) 之间、或约0.001%和约0.9% (w/v) 之间的量的式I的化合物,以及介于任何这些所选量之间的范围内的式I的化合物。

[0250] 药学上可接受的组合物还可包括介于约0.001%和约0.01% (w/v) 之间、约0.001%和约0.02% (w/v) 之间、约0.001%和约0.03% (w/v) 之间、约0.001%和约0.04% (w/v) 之间、约0.001%和约0.05% (w/v) 之间、约0.001%和约0.06% (w/v) 之间、约0.001%和约0.07% (w/v) 之间、约0.001%和约0.08% (w/v) 之间、或约0.001%和约0.09% (w/v) 之间、约0.001%和约0.01% (w/v) 之间的量的式I的化合物,以及介于任何这些所选量之间的范围内的式I的化合物。

[0251] 药学上可接受的组合物还可包括介于约0.001%和约0.002% (w/v) 之间、介于约0.002%和约0.003% (w/v) 之间、介于约0.003%和约0.004% (w/v) 之间、介于约0.004%和约0.005% (w/v) 之间、介于约0.005%和约0.006% (w/v) 之间、介于约0.006%和约0.006% (w/v) 之间、介于约0.006%和约0.007% (w/v) 之间、介于约0.007%和约0.008% (w/v) 之间、介于约0.008%和约0.009% (w/v) 之间、介于约0.009%和约0.010% (w/v) 之间的量的式I的化合物,以及介于任何这些所选量之间的范围内的式I的化合物。

[0252] 此外,药学上可接受的组合物可包含介于约0.003%和约1% (w/v) 之间、或介于约0.003%和约0.2% (w/v) 之间、约0.003%和约0.3% (w/v) 之间、约0.003%和约0.4% (w/v) 之间、约0.003%和约0.5% (w/v) 之间、约0.003%和约0.5% (w/v) 之间、约0.003%和约0.6% (w/v) 之间、约0.003%和约0.7% (w/v) 之间、约0.003%和约0.8% (w/v) 之间、或约0.003%和约0.9% (w/v) 之间的量的式I的化合物,以及介于任何这些所选量之间的范围内的式I的化合物。

[0253] 药学上可接受的组合物还可包括介于约0.003%和约0.01% (w/v) 之间、约0.003%和约0.02% (w/v) 之间、约0.003%和约0.03% (w/v) 之间、约0.003%和约0.04% (w/v) 之间、约0.003%和约0.05% (w/v) 之间、约0.003%和约0.06% (w/v) 之间、约0.003%和约0.07% (w/v) 之间、约0.003%和约0.08% (w/v) 之间、约0.003%和约0.09% (w/v) 之

间、或约0.003%和约0.01% (w/v) 之间的量的式I的化合物,以及介于任何这些所选量之间的范围内的式I的化合物。

[0254] 此外,药学上可接受的组合物还可包括介于约0.1%和约0.2% (w/v) 之间、约0.2%和约0.3% (w/v) 之间、约0.3%和约0.4% (w/v) 之间、约0.4%和约0.5% (w/v) 之间、约0.5%和约0.6% (w/v) 之间、约0.6%和约0.7% (w/v) 之间、约0.7%和约0.8% (w/v) 之间、约0.8%和约0.9% (w/v) 之间、或约0.9%和约1% (w/v) 之间的量的式I的化合物,以及介于任何这些所选量之间的范围内的式I的化合物。对于本文所述的组合物,技术人员在阅读本公开后将可识别式I的化合物的另外的量。

[0255] 此外,药学上可接受的组合物还可包括介于约0.01%和约0.02% (w/v) 之间、约0.02%和约0.03% (w/v) 之间、约0.03%和约0.04% (w/v) 之间、约0.04%和约0.05% (w/v) 之间、约0.05%和约0.06% (w/v) 之间、约0.06%和约0.07% (w/v) 之间、约0.07%和约0.08% (w/v) 之间、约0.08%和约0.09% (w/v) 之间、或约0.09%和约0.1% (w/v) 之间的量的式I的化合物,以及介于任何这些所选量之间的范围内的式I的化合物。对于本文所述的组合物,技术人员在阅读本公开后将可识别式I的化合物的另外的量。

[0256] 此外,药学上可接受的组合物可包括约0.01% (w/v)、约0.03% (w/v)、约0.1% (w/v) 或约0.3% (w/v) 的量的式I的化合物,以及除这些所选量之外的其他量的式I的化合物。对于本文所述的组合物,技术人员在阅读本公开后将可识别式I的化合物的另外的量。

[0257] 在一些实施方案中,当式I的化合物是药学上可接受的组合物的一部分时,该化合物是具有治疗活性的唯一活性成分,其将用于治疗或控制眼部病症(例如,老花眼、夜视不良、视觉眩光、视觉星芒、视觉光晕和一些形式的近视(例如,夜间近视))。如本文所用,术语“活性成分”是指药学上可接受的组合物的负责组合物的治疗效果的组分,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的一部分必需或期望的其他功能(诸如润滑、调味、pH控制、乳化、稳定、防腐,以及除如本文所述的组合物的治疗效果之外的其他功能)。具体地讲,在一些实施方案中,其中式I的化合物是具有治疗活性的唯一活性成分的本文所述的药学上可接受的组合物是其中不存在将被视为具有治疗或控制眼部病症(例如,老花眼、夜视不良、视觉眩光、视觉星芒、视觉光晕和一些形式的近视(例如,夜间近视))的治疗活性的其他组分的组合物。

[0258] 在另一个实施方案中,眼科制剂可以适于计量施加的形式包装在诸如配有滴管的容器中,以便施加到眼睛。适于逐滴施加的容器通常由合适的惰性无毒塑料材料制成,并且一般容纳介于约0.5mL和约15mL之间的溶液。一个包装可容纳一个或多个单位剂量。不含防腐剂的溶液通常在含有最多至约10个、诸如最多至约5个单位剂量的不可重复密封容器中配制,其中典型的单位剂量为1滴至约8滴、诸如1滴至约3滴。一滴的体积通常为约20 μ L至35 μ L。在一些实施方案中,容器可以是多剂量不含防腐剂(MDPF)容器(参见例如, Ong, S. 等人的“Drug Development-A Case Study Based Insight into Modern Strategies(药物开发-基于现代战略洞察的案例研究)”第20章,2011)。

[0259] 此外,在一些实施方案中,对于本文所述的组合物和/或化合物(例如,式I的化合物),还设想了施用于眼睛的各种眼部递送方法。例如,眼部施用方法可包括例如玻璃体内施用、前房内施用和结膜下施用,以及技术人员可识别的其他眼部施用方法。此外,还设想了使用另外的施用方法,诸如使用眼部药物递送系统(例如,眼植入物、前房内植入物、玻璃

体内植入物、结膜下植入物、眼球筋膜下植入物、泪点塞、泪小管洗脱植入物和眼环)以用于递送本文所述的化合物和/或组合物(例如,持续释放数天、数周或医师建议的其他时间段),以及产生也可用于任何眼内隔室(诸如结膜下空间、眼球筋膜下空间、前房内空间和玻璃体内空间)的储库的可注射缓释制剂,诸如PLGA基微球体中的式I的化合物(参见例如,Kuno Polymers 2011,3,193-221;美国专利9,289,413和9,504,653;美国专利申请公布2011/0182966、2016/0022695、和2016/0296532;以及Chee,S.-P.,Journal of Ocular Pharmacology and Therapeutics 2012,28(4),340-349和Tejpal,Y.等人,J Drug Deliv.Therap.2013,3,114-123)。

[0260] 还设想了试剂盒,该试剂盒包括含有式I的化合物的眼部制剂和用于将制剂施用于眼睛的说明书。在一个实施方案中,眼部制剂以多剂量形式提供或包装。在该实施方案中,制剂优选地包含式I的化合物和药学上可接受的赋形剂。本文所讨论的赋形剂中的任一种适用于眼部制剂。在一个实施方案中,制剂包含在使用(即,重复使用)期间防止微生物污染的防腐剂。

[0261] 施用说明书通常提供用量说明。在各种实施方案中,说明书可指示每天施用制剂一次、每天两次或每天三次。在其中制剂为液体制剂的实施方案中,施用可以是每天一次、每天两次、每天三次或更多次将一滴、两滴、三滴或更多滴置于眼睛或两只眼睛中(例如,如果一只眼睛患有眼部病症,或者如果两只眼睛均患有病症,则两只眼睛均可被治疗)。

[0262] 实施例

[0263] 以下实施例仅旨在说明本公开的方法,并且绝不应被理解为限制本公开的方法。

[0264] 实施例1


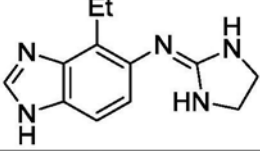
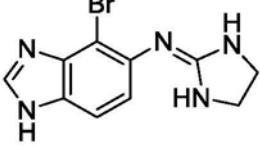

[0265] α 肾上腺素受体激动剂的体外活性

[0266] 对若干化合物(包括式I的化合物(表1中的条目1))进行体外FLIPR(荧光图像读板机)测定。

[0267] 具体地讲,在FLIPR测定中使用四个HEK293稳定的细胞系。稳定表达牛 α 肾上腺素1A受体的HEK293细胞系用于表征 α 1药理学。 α -2肾上腺素受体家族是G偶联G蛋白受体。因此,为了在基于钙的FLIPR测定中使用这些细胞系,嵌合G蛋白Gqi5用于迫使人 α -2A、 α -2B和 α -2C受体偶联到钙途径。将细胞以25,000个细胞/孔一式三份地接种于多聚赖氨酸包被的384孔板中,并在补充有10%胎牛血清的DMEM中生长过夜。对于FLIPR评估,将细胞用HBSS/HEPES缓冲液(1X Hanks缓冲盐溶液,20mM HEPES,pH 7.4)洗涤两次,然后加入Fluo-4-AM(4 μ M Fluo-4-AM,0.04% 壬酸在HBSS/HEPES缓冲液中)、钙敏感性染料。在37°C下用染料加载细胞40分钟,然后用HBSS/HEPES缓冲液洗涤4次以除去过量的染料。使用四倍稀释因子,对浓度介于0.64nM和10,000nM之间的受试化合物进行谱型分析。将去甲肾上腺素用作评价 α -1受体相对功效的标准完全激动剂,并将溴莫尼定(化合物4)用作评价 α -2受体相对功效的标准完全激动剂。使用四倍稀释因子,对浓度介于0.064nM和1000nM之间的去甲肾上腺素或溴莫尼定进行谱型分析。

[0268] 通过添加化合物的适当稀释液来引发受体活化,并捕获瞬时钙信号。测定钙曲线的峰高,并且用于计算 EC_{50} ,并且使用Activity Base软件计算相对功效值。 EC_{50} 使用4参数逻辑方程计算: $y=A+((B-A)/(1+((C/x)^D)))$,其中A和B表示曲线的底部和顶部平台;C表示 EC_{50} 值;D表示斜率因子;并且x和y表示原始x(药物浓度)和y(荧光信号,RFU)值。

[0269] 表1

化合物	结构	牛 α 1A EC ₅₀ (nm)	人 α 2A EC ₅₀ (nm)
1	 (式 I)	286	0.7
2		1651	11
3		1000	1.0
4	 (溴莫尼定)	1205	0.8

[0271] 基于体外药理学,预期 α -2-肾上腺素受体激动剂(诸如化合物2和3)和式I的化合物(化合物1)在家兔中具有类似溴莫尼定(化合物4)的缩瞳效果(峰值和持续时间)。然而,发现式I的化合物具有出乎意料的优异体内特性,如在下一个实施例中所示。

[0272] 实施例2

[0273] 体内家兔缩瞳模型

[0274] 将重量在2kg至4kg之间的雌性Dutch Belted兔(新泽西州普林斯顿科文斯(Covance, Princeton, New Jersey))用于这些研究。所有实验动物的右眼接受选定形式的式I的化合物(化合物1)、化合物2、溴莫尼定(化合物4)或溶剂单次单侧局部给药。对于局部给药,将滴眼剂(体积=35 μ L)滴入测试眼睛的下结膜囊中。

[0275] 用Optistick测量经处理的眼睛和未经处理的眼睛的瞳孔直径,精确至0.5mm。在所有研究中,在药物施用之前进行基线瞳孔直径测量,然后在给药后0.5、1、2、3和4小时进行瞳孔直径测量。所有研究均在低光照条件下进行,其中使用提供2Lux-10Lux光照的红色照相光。结果示于图1至图4中。

[0276] 如实施例1所述,预期 α -2-肾上腺素受体激动剂(诸如化合物2和3)和式I的化合物(化合物1)在家兔中具有类似溴莫尼定(化合物4)的缩瞳效果(峰值和持续时间)。然而,条目2和3的化合物均具有远低于溴莫尼定的缩瞳效果,如从图1至图4可见。虽然在 α -2A-肾上腺素受体处具有类似溴莫尼定的效果,但在家兔模型中式I的化合物出乎意料地比溴莫尼定的效果高约30倍至约100倍(例如,图3中0.001%式I的化合物溶液与图2中的0.1%溴莫尼定溶液在瞳孔缩小峰值和瞳孔缩小持续时间方面具有相似的剂量缩瞳反应曲线,因此,0.001%式I的化合物的组合物比0.1%检测剂量的溴莫尼定具有更大的缩瞳效果)。当与其他 α 肾上腺素受体激动剂(包括溴莫尼定)相比时,式I的化合物具有最佳的缩瞳效果。例如,

如图3所示,式I的化合物(化合物1)在DB兔-暗视条件下(<10lux)显示出非常有效的剂量缩瞳反应。此外,如图4所示,瞳孔变化>2.5mm的受试者(家兔)的响应器分析显示,在暗视条件(<10lux)下,式I的化合物比溴莫尼定(化合物4)对Dutch Belted兔(n=6)更有效。具体地讲,图4还显示,与溴莫尼定相比,式I的化合物可在更长的时间内实现更大幅度的瞳孔缩小,因为几乎所有接受式I的化合物给药的动物在给药2小时后瞳孔尺寸与基线相比缩小超过2.5mm,超过一半的动物在6小时后仍具有相同的瞳孔尺寸缩小,而接受溴莫尼定给药的动物中,即使在给药后半小时也只有不到一半的动物表现出相同的瞳孔尺寸缩小,并且几乎没有动物在6小时后仍表现出相同的瞳孔尺寸缩小。

[0277] 另外,如在图4以及图2和图3的比较中可见,与溴莫尼定相比,式I的化合物显示出更大幅度的瞳孔尺寸缩小和治疗活性。

[0278] 此外,在室内照明条件下进行的类似实验中,在瞳孔收缩峰值和作用持续时间方面,接受式I的化合物(化合物1)给药的兔仍具有比溴莫尼定(化合物4)更大的缩瞳作用,如从图5可见。

[0279] 另外,如从图6可见,即使在给药后9小时,式I的化合物(化合物1)仍继续显示出显著的瞳孔收缩。此外,如图7所示,与化合物3相比,式I的化合物还显示出对瞳孔收缩的更大影响。

[0280] 由于基于实施例1的体外数据,预期所有化合物都具有非常相似的缩瞳活性,因此未预期此类结果。

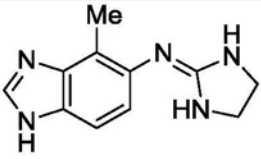
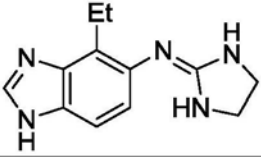

[0281] 实施例3

[0282] 黑色素结合

[0283] 进行测定以测量式I的化合物与黑色素的结合并将其与另外的化合物(包括溴莫尼定)与黑色素的结合(该结合先前由发明人确定)进行比较。

[0284] 具体地讲,测试式I的化合物(化合物1)、化合物2和阳性对照(氯喹;化合物5)与合成黑色素的结合。式I的化合物(化合物1)和化合物2的测试浓度范围为1.29ng/mL至12,500ng/mL,并且氯喹的测试浓度范围为19.8ng/mL至8000ng/mL。在含0.5%或0.6%(v/v)甲酸的二甲基亚砷(分别为化合物1和化合物2)或水(氯喹)中制备化合物贮备溶液,然后在PBS中进一步稀释至指定曲线范围,并在含和不含黑色素的条件下于37°C下温育1小时。在零时间点淬灭仅含PBS的曲线等份试样,以用作稳定性对照和校准标准品。离心后,通过LC-MS/MS生物分析对样品进行分析。使用测定PBS曲线反算浓度以用于用于结合和稳定性计算。黑色素结合测定的结果以及与溴莫尼定的先前测定的黑色素结合的比较可见于表2中。

[0285] 表2

化合物	结构	所有浓度下的平均结合%
1	 (式 I)	8.6
[0286] 2		9.1
4	 (溴莫尼定)	80
5	氯喹 (阳性对照)	94.9

[0287] 从表2中可以看出,式I的化合物显示出比其他 α -2-肾上腺素受体激动剂(包括溴莫尼定)显著且出乎意料地更低的结合。具体地讲,在平均结合百分比为约10%或更低的情况下,可认为式I的化合物不具有显著的黑色素结合,这与用溴莫尼定观察到的显著得多的结合形成对比。

[0288] 实施例4

[0289] 老花眼的治疗

[0290] 一名56岁女性抱怨在近距离阅读时不能聚焦于文本,这会妨碍她在工作中阅读文档的能力,以及阅读书籍和新闻文章的能力。在较低光照条件下,例如在餐厅中的昏暗光照下,问题看起来更严重。随时间推移已发生视觉退化,但在最近几个月中,在近距离阅读时,该女性不能聚焦于文本,这已经更明显到干扰了她的生活质量。眼科医生对该女性进行了视敏度测试,要求她在没有眼镜或隐形眼镜辅助(无论哪种都不佩戴)的情况下阅读视力表上的字母行。她发现,视力正常的人应当能够阅读六行,而她仅能够阅读视力表上的前四行。基于该女性的年龄和测试结果,她被诊断为患有老花眼。该女性不愿意被迫佩戴老花镜或佩戴隐形眼镜,并且询问是否存在任何其他医学治疗手段。她被指示每天一次或两次向她的眼睛施用包含式I的化合物的组合物。从前几次给药开始,患者在阅读近距离文本时报告了改善的视力。在眼科医生访视时,她被再次要求在视力表上阅读字母行(她仍然向她的眼睛施用具有式I的化合物的组合物),并且这次她能够阅读前六行,相比于她在向她的眼睛施用式I的化合物之前的先前结果,有了两行改善。

[0291] 一名48岁男性已注意到他的近视力在过去几年中已经退化,使得他经常必须将阅读材料保持几乎到手臂之外的长度以便能够阅读印字,尤其是当环境光照昏暗时。该男性访问眼科医生,医生对他执行了基本眼睛检查和屈光评估。基于该检查,眼科医生开出包含溴莫尼定的组合物以使该男性的瞳孔收缩来治疗老花眼,并且指导该男性根据需要每天将组合物施用于他的眼睛。一周后,男性再次访问他的眼科医生并指出,虽然溴莫尼定组合物正在有效地治疗老花眼(他不再必须将阅读文档保持几乎到手臂之外的长度),但他发现

他必须每天施用该组合物三次或更多次。眼科医生将该男性的药换成包含式I的化合物的组合物,并指导他按照需要将新组合物施用于他的眼睛,如同先前施用溴莫尼定组合物一样。眼科医生在约一周后访视该男性,并且该男性报告包含式I的化合物的组合物与溴莫尼定组合物一样有效果,但与溴莫尼定组合物不同,男性仅需要每天一次(或有时两次)向他的眼睛施用该组合物,而不是每天三次或更多次。

[0292] 一名66岁的男性报告称对他的双焦点眼镜不满意,这是由于镜片的组成部件中的两种不同的折射率,导致他在下楼梯时若干次几乎跌倒。先前已诊断他患有老花眼的眼科医生指示他向他的眼睛每天施用一次包含式I的化合物的组合物。在施用之后,患者发现他的近视视力和远近视力得到改善,并且他不再需要用眼镜进行近视视力矫正和远近视力矫正。

[0293] 先前被诊断患有老花眼的59岁女性自诊断后一直佩戴的眼镜和隐形眼镜,她希望寻找到替代方案。她的女科医生给她开出包含溴莫尼定的组合物,并指导她根据需要将该组合物施用于她的眼睛。在将该组合物施用于她的眼睛几天之后,她致电眼科医生并告知她,尽管溴莫尼定组合物正在起到改善她视力的作用,使得她不再需要她的眼镜或隐形眼镜来阅读近距离文本,但是她发现,她通常需要使用比处方信息指示的通常需要量大量的该组合物来实现令人满意的结果,并且她正经历与溴莫尼定相关联的一些副作用,诸如镇静。眼科医生注意到,该女性具有非常深的虹膜,并怀疑一定量的溴莫尼定(其具有相当高的黑色素结合)可能与女性虹膜中的黑色素结合,因此需要她施用更多的溴莫尼定组合物以提供足够的游离(未结合黑色素)的溴莫尼定来实现令人满意的效果。眼科医生将该女性的处方更改为包含式I的化合物的组合物,并且指导她将该组合物施用于她的眼睛,如同施用溴莫尼定组合物那样。约一周后,眼科医生访视该女性,该女性表明她现在可以用少于她施加溴莫尼定组合物的液滴的包含式I的化合物的组合物的液滴来获得令人满意的近距离视力改善,并且未经历与 α -2-肾上腺素受体激动剂相关联的副作用,诸如镇静。

[0294] 实施例5

[0295] 视觉眩光、星芒和光晕的治疗

[0296] 一名45岁的男性决定接受LASIK外科手术。将执行该手术的外科医生评估该患者并确定他是该手术的合适候选者,但告知他手术的副作用包括视觉眩光、视觉星芒和视觉光晕,尤其是在夜间。外科医生进行手术时未发现任何明显问题,患者出院。一天后,患者在手术后第一次夜间驾驶回家,并且注意到看起来像是从其他汽车的前灯和尾灯以及从路灯发出的光的星芒,以及来自那些干扰视力的光源的眩光。患者还观察到路灯和照明路标中的一些周围的漫射环。咨询后,外科医生确认此类视觉障碍确实是LASIK手术后常见的视觉眩光、视觉星芒和视觉光晕副作用,并且向患者开出包含式I的化合物的组合物,患者根据包装说明书向他的眼睛施用该组合物。下一次患者在夜间驾驶回家时,眩光、星芒和光晕显著减少,使得他不再被其干扰。

[0297] 一名61岁的女性决定她希望接受LASIK外科手术以便不再需要佩戴眼镜。外科医生进行评估之后,发现她是手术的可行候选者。该女性接受了该手术并被开出包含溴莫尼定的组合物的处方,并且被指示如果她出现任何视觉眩光、视觉星芒和视觉光晕(这些都是LASIK的常见副作用),则根据需要将该组合物施用于她的眼睛。她在手术之后第一次夜间驾驶时,她确实注意到视觉眩光,以及光源和一些照明路标周围的星芒和光晕。根据她的外

科医生的建议,她开始在早晨和夜间通勤之前施用溴莫尼定组合物。然而,她发现她通常需要施用超过标准剂量,以便在减少视觉障碍方面得到令人满意的效果,并且增加的溴莫尼定量具有一些副作用,诸如镇静。该女性访问她的外科医生并告知她这种情况。外科医生指出, α -2-肾上腺素受体激动剂诸如溴莫尼定有时可与副作用诸如镇静相关联。外科医生相信,该问题可能在于该女性的深虹膜可能正在结合溴莫尼定,因为已知溴莫尼定与黑色素结合,并且由于这种结合效果,该女性可能需要增加的溴莫尼定剂量。然后,外科医生向该女性开出包含式I的化合物的组合物,并指导她按照需要将新组合物施用于她的眼睛,如同先前施用溴莫尼定组合物一样。然后,该女性被指示在她第二次夜间驾驶之后访视外科医生。该女性如所指示的那样做,并向外科医生报告,表明她需要的具有式I的组合物液滴数远少于她需要溴莫尼定组合物液滴数,以使视觉眩光、视觉星芒和视觉光晕消退。

[0298] 一名59岁的男性已被发现是LASIK手术的可行候选者,并且选择接受手术而不是必须继续佩戴眼镜或隐形眼镜。该男性是长途卡车驾驶员,他工作时间很长,他夜间和清晨驾驶9到13小时(有时更久),白天睡觉。因为该男性的驾驶路线位于美国的北部地区,所以该男性夜间驾驶的几乎所有9至13(或更多)小时的都处于黑暗中,尤其是在冬季。该男性接受了外科手术,但被告知一些LASIK患者可能患有视觉障碍,诸如视觉眩光、视觉星芒和视觉光晕,尤其是在夜间。鉴于该男性的工作日程,他被给予包含溴莫尼定的组合物处方,并且被告知在他经历夜间视觉障碍时根据需要将该组合物施用于他的眼睛。在手术后不久,当该男性返回其夜间驾驶职务时,他注意到来自光源诸如前灯和尾灯以及照明公路路标的视觉眩光、视觉星芒和视觉光晕。该男性按照他的外科医生的指示,并开始向他的眼睛施用溴莫尼定组合物。他发现,尽管溴莫尼定组合物减少了视觉眩光、视觉星芒和视觉光晕,但他必须在他的长途驾驶期间施用该组合物3次或4次。他联系他的眼科医生,并询问是否存在他可用于处理视觉障碍的任何其他药物可能作用时间更长。眼科医生开出包含式I的化合物的组合物,并且告知他使用该组合物代替。该男性高兴地发现,他仅需要在他长途驾驶期间施用包含式I的化合物的组合物仅一次(或有时两次)。

[0299] 实施例6

[0300] 夜视改善

[0301] 一名62岁的女性注意到,当她在夜间驾驶时,她很难以良好的对比度看清路标上的街道名称。该女性咨询了她的眼科医生,在听了患者的描述并在低光照条件下对患者进行了视敏度测试之后,眼科医生开出包含式I的化合物的组合物,患者根据包装说明书将该组合物施用于她的眼睛。在患者第二次夜间驾驶时,患者发现她能够以好得多的对比度看清,并且因此能够更好地读出路标。

[0302] 一名45岁的男性担任夜间保安,抱怨他难以在夜间以良好的对比度看清物体。由于这会干扰他的工作,他拜访了眼科医生,眼科医生开出包含溴莫尼定的组合物,并指导该男性将该组合物施用于他的眼睛。然而,他发现为了获得令人满意的效果,他通常需要向他的眼睛施用相当大量的组合物,并且这些较大量的组合物开始导致有时见于溴莫尼定的副作用(特别是镇静)。他咨询了他的眼科医生,眼科医生认为问题可能在于溴莫尼定正与该男性虹膜(他的虹膜相当深)中的黑色素结合。眼科医生将该男性的药换成包含式I的化合物的组合物,并指导他施用该组合物而不是溴莫尼定组合物,并将结果报告给眼科医生。该男性遵医嘱,并且当他几天后向眼科医生报告时,他指出他可以用少得多的包含式I的化合

物的组合物获得令人满意的夜视改善,并且因此不再遭受他先前经历过的副作用。

[0303] 实施例7

[0304] 夜间近视的治疗

[0305] 一名56岁的女性注意到,尽管她在白天没有显著的远距视力问题,但在夜间,她似乎难以对远处物体(例如,路标)聚焦。她访问了眼科医生,医生在正常光照条件和低光照条件下对她进行了一些视敏度测试。眼科医生确认该女性在正常光照条件下没有任何显著的远距视力问题,但她在低光照条件下患有近视。她被开出具有式I的化合物的组合物,并根据包装说明书将其施用于她的眼睛。该患者发现,她在夜间聚焦于远处物体的能力与她在白天这样做的能力一样好。

[0306] 一位61岁的男性,他几乎专门在夜间上9到10小时的完整夜班,他注意到他在夜间难以聚焦于远处物体,但他的同龄同事没有这个问题。他还注意到,他在白天并没有难以聚焦于远处物体的同样问题。他访问了眼科医生,眼科医生诊断该男性患有夜间近视并且开出包含溴莫尼定的组合物,并且指导他根据需要将其施用于他的眼睛。该男性发现,向他的眼睛施用溴莫尼定组合物显著改善了他在夜间聚焦于远处物体的能力,但其作用持续时间相当短,使得他通常需要在他清醒时间内向他的眼睛施用该组合物三次或四次,以便保持令人满意的效果。他致电他的眼科医生,随后医生开出包含式I的化合物的组合物,并指导他使用该组合物替代。该男性遵医嘱,并且发现他现在仅需要在他清醒时间内施用该组合物仅一次或两次。

[0307] 在本说明书中通篇参考了出版物,诸如美国和外国专利申请、期刊文章、书籍章节等。除非另外指明,否则所有此类出版物均明确地全文以引用方式并入,包括与对应参考文献一起公布的补充/支持信息部分,以用于所有目的。当并入的参考文献中的任何表述与本文的任何表述有一定程度的冲突时,以本文的表述为准。

[0308] 前述描述详细描述了可用于治疗各种眼部病症的方法,并且表示了所设想的最佳模式。其不应被理解为限制本发明的整体范围;相反,本公开的范围仅受所附权利要求的合法解释的约束。

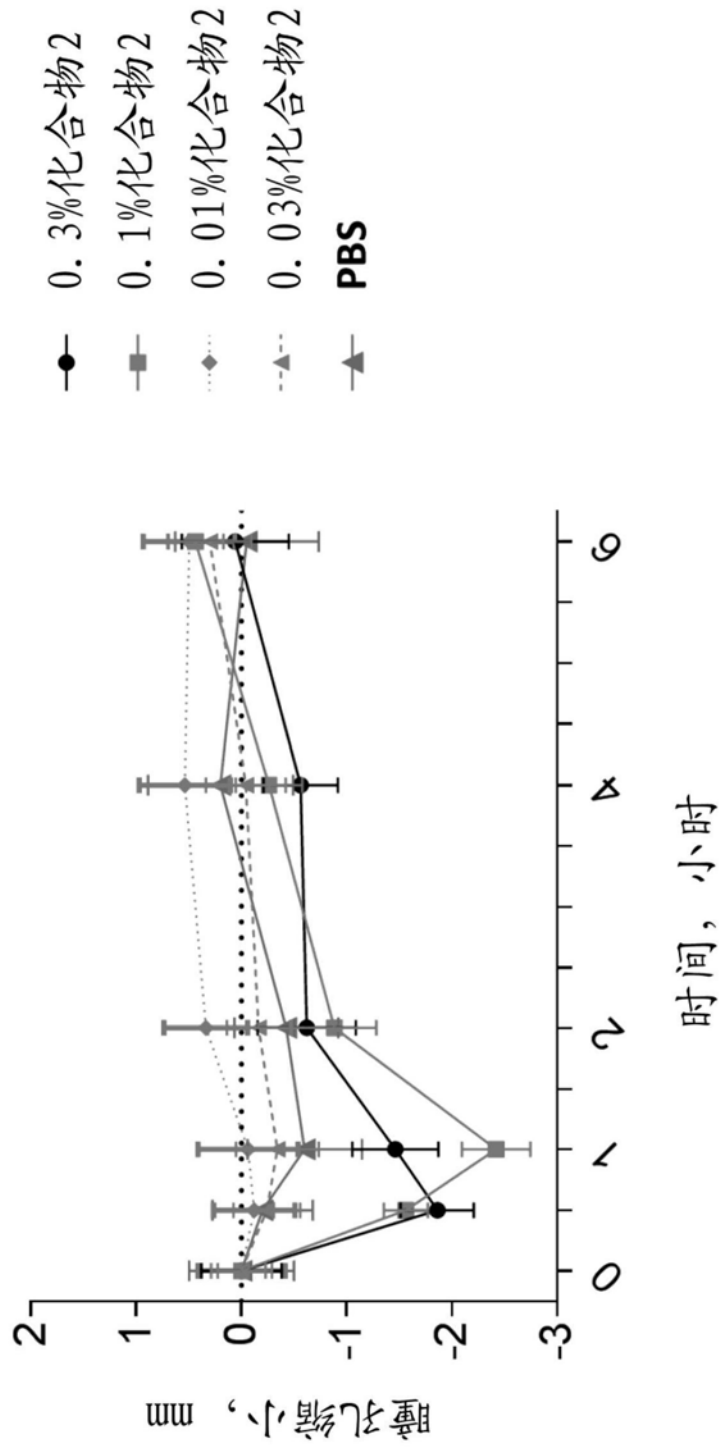


图1

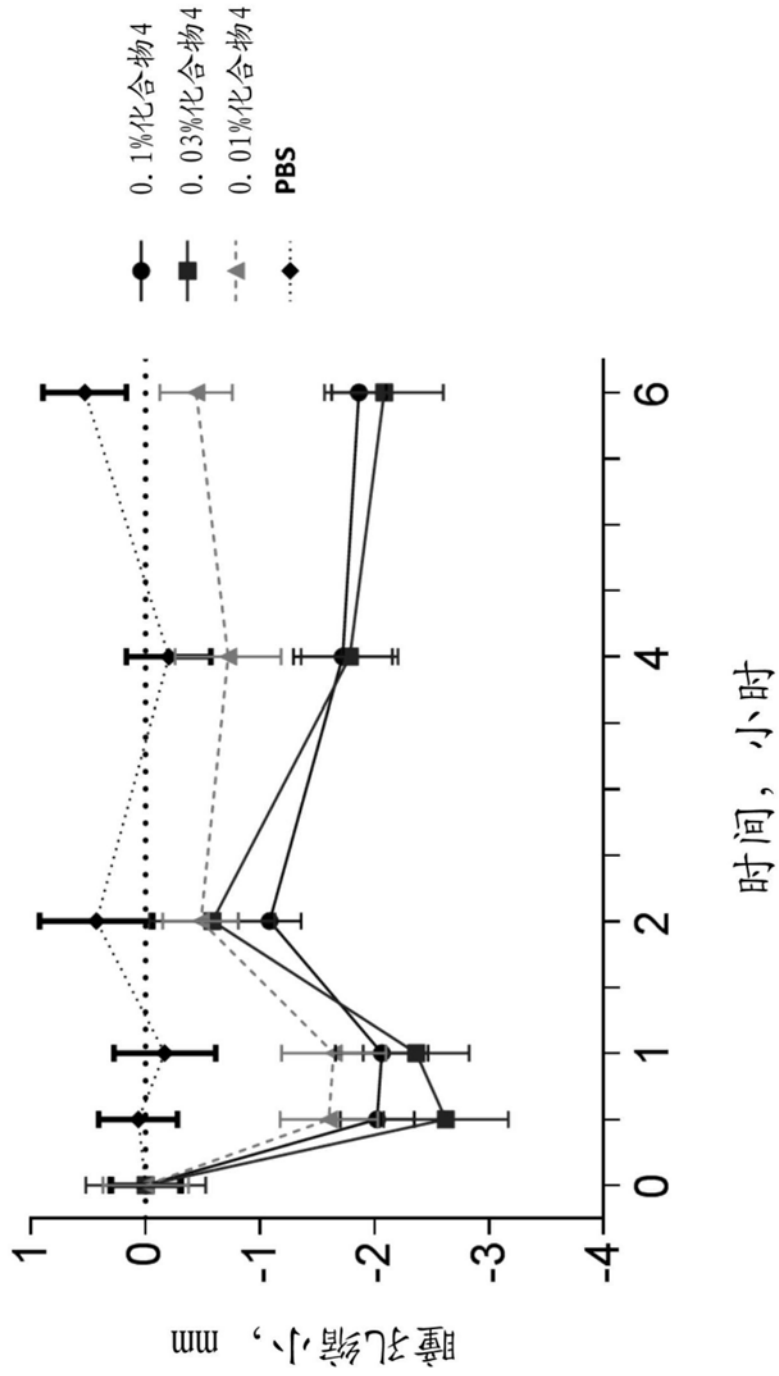


图2

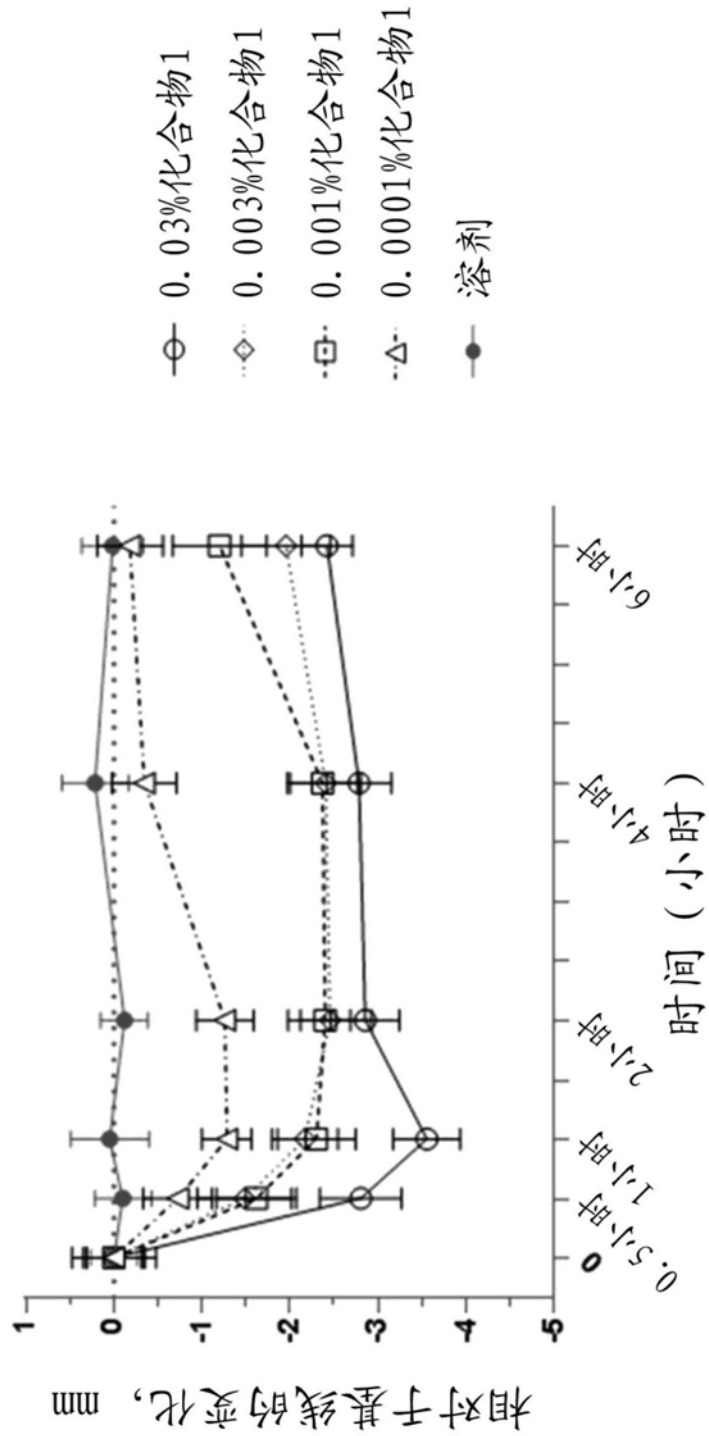


图3

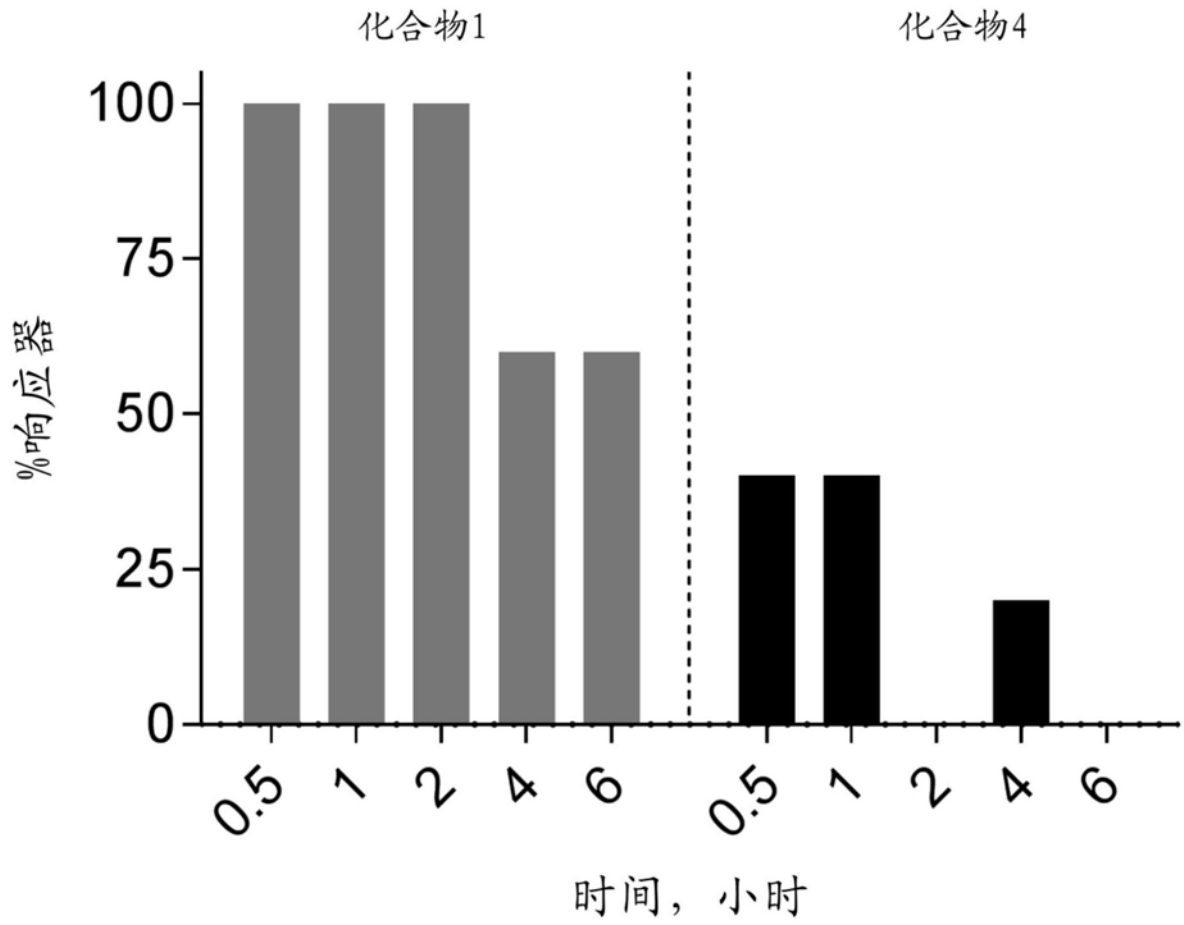


图4

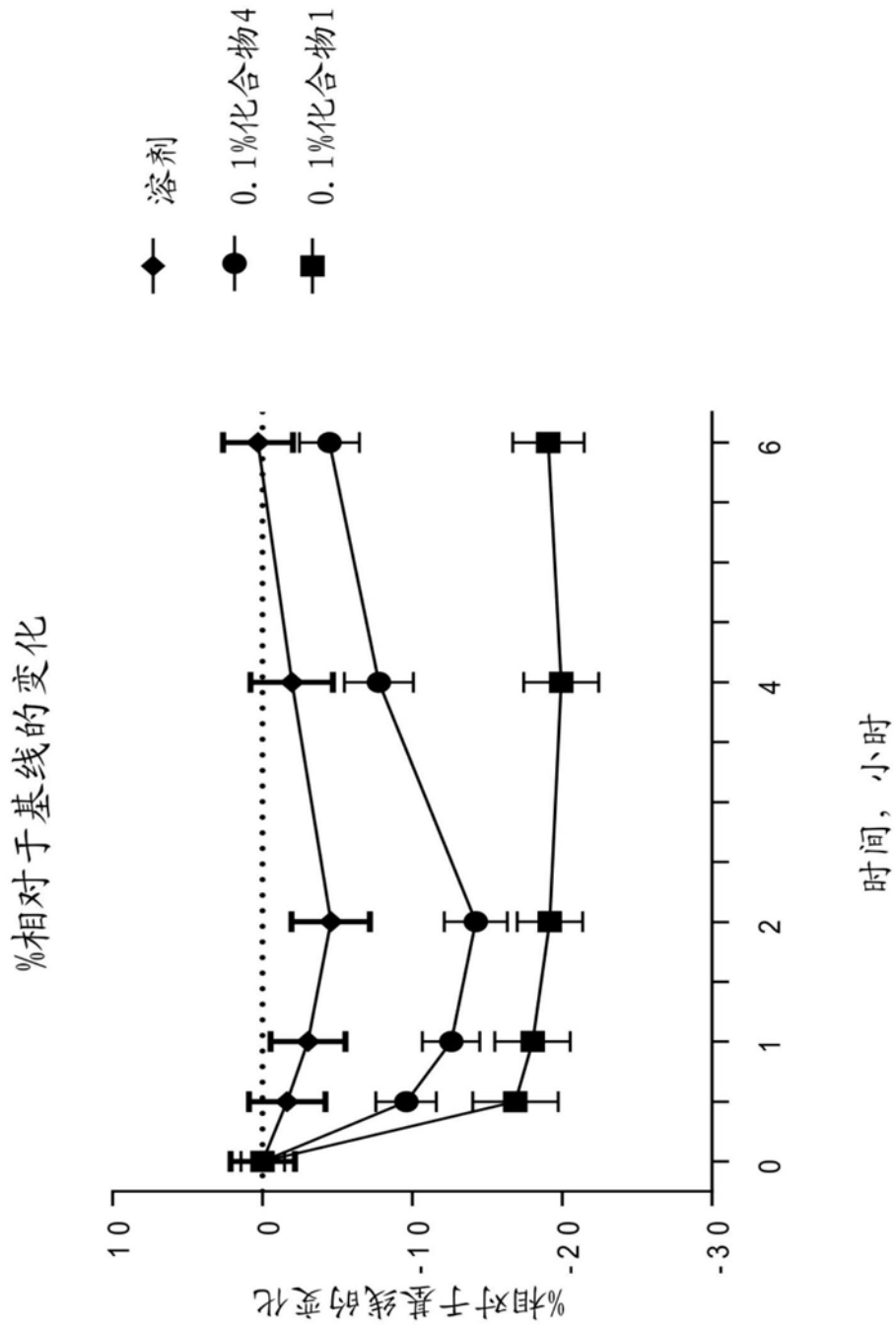


图5

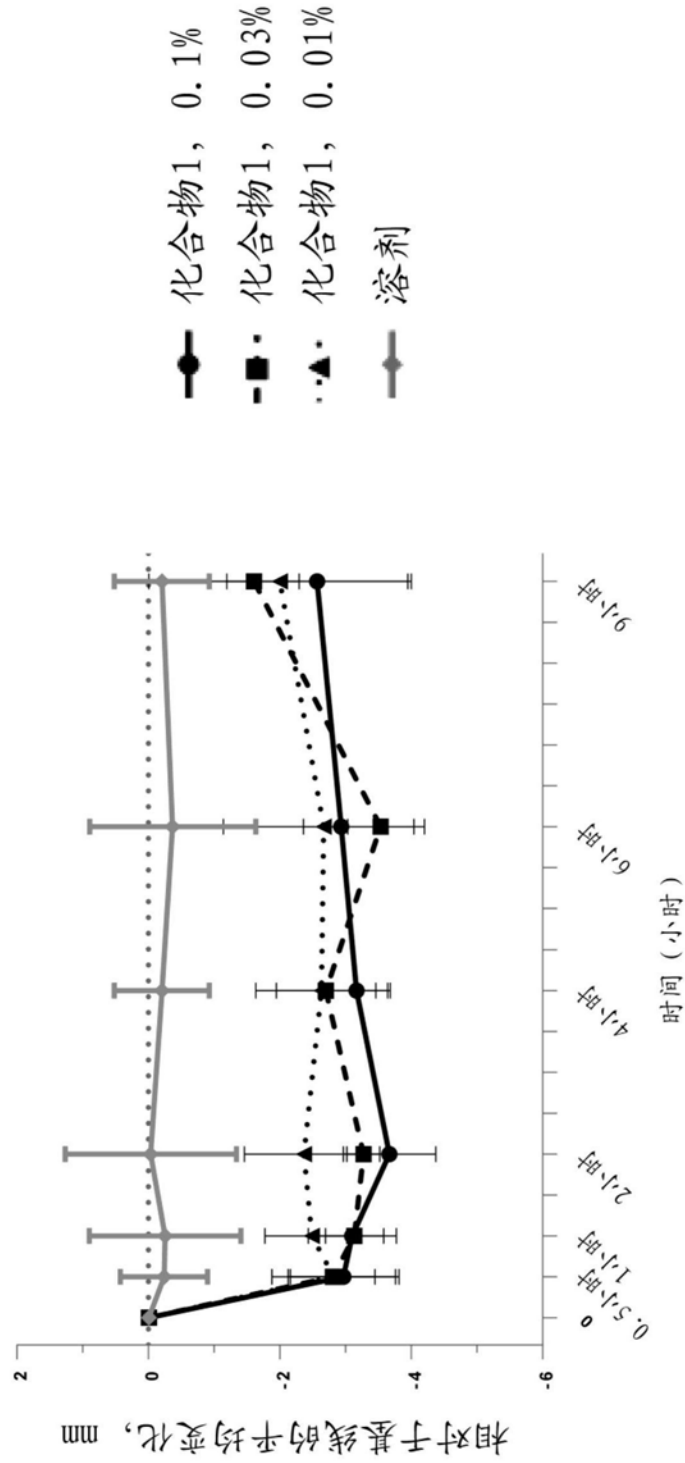


图6

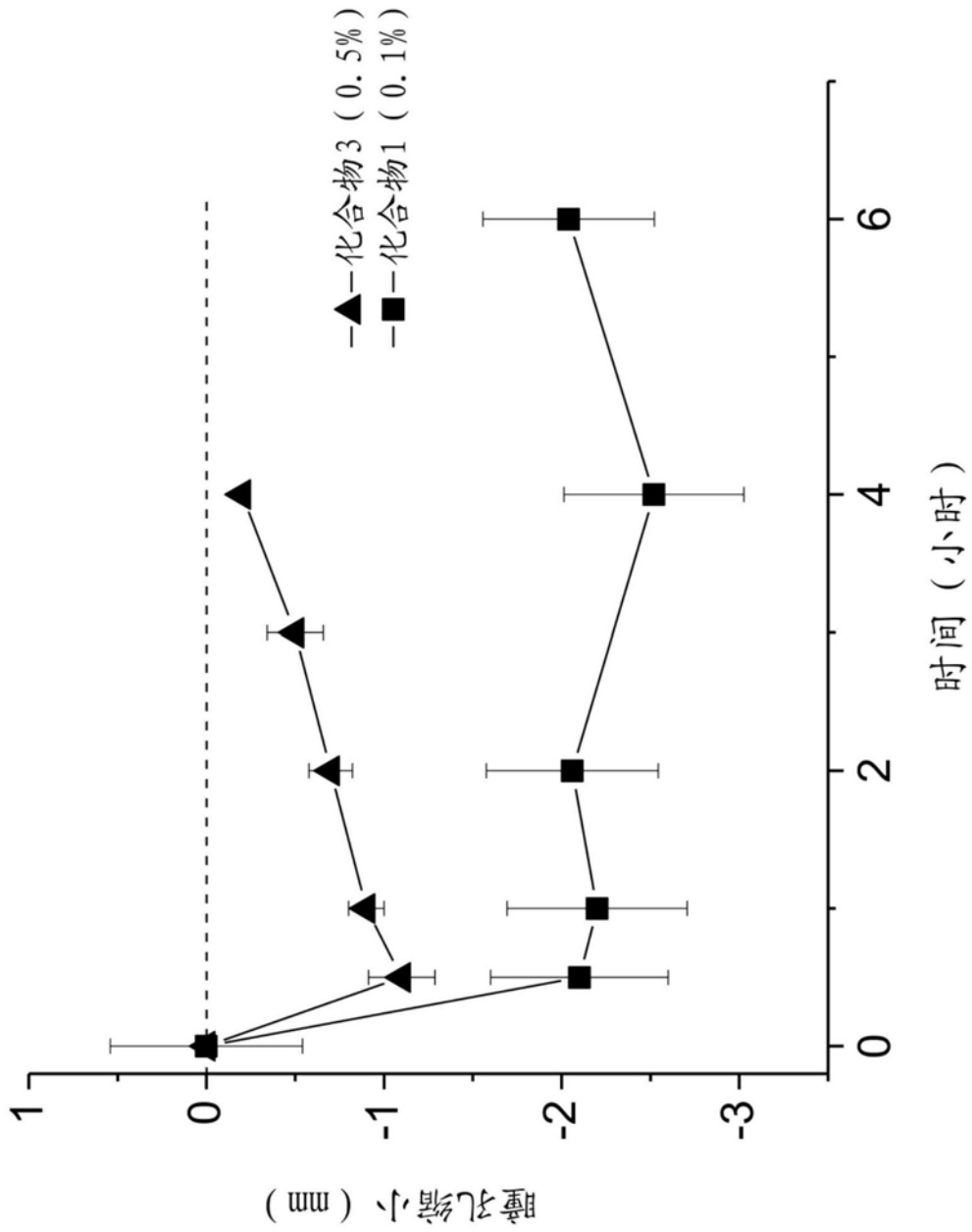


图7