

戊乙奎醚在治疗或预防视力损伤性眼部疾病中的用途

技术领域

本发明涉及医药领域，具体的，本发明涉及戊乙奎醚在治疗或预防视力损伤性眼部疾病中的用途。

5

背景技术

根据流行病学报道，我国弱视的发病率为 1.6-3.6%，部分地区高达 11.8 %，中国 5 岁以上人口的近视患病率将增长到 51%左右，患病人口将达 7 亿。

目前国外针对近视防控和弱视治疗的药物推荐阿托品滴眼液，如美国、日本上市的 1 % 硫酸阿托品滴眼液，适应症为诊断或治疗为目的散瞳和调节麻痹及弱视治疗；近年来低浓度硫酸阿托品滴眼液（0.01%）在中国台湾和澳门获批上市用于缓解近视或治疗近视，并在香港、新加坡、美国、英国、印度等均有缓解近视进展的临床试验报道，表明低浓度阿托品可有效延缓儿童青少年近视进展。

在近视发病机制的假设中，曾提出近视发展与睫状肌调节相关。Sato 的调节紧张学说认为长期使用调节可造成睫状肌调节紧张，故推测采用阿托品放松和解除调节张力可达到青少年近视控制的作用。阿托品可阻断哺乳动物睫状肌 M 受体，从而缓解睫状肌的调节张力，而小鸡的睫状肌是横纹肌，受烟碱(nicotine, N)样受体调节支配，故阿托品不能使小鸡睫状肌麻痹。但 McBrien 等向小鸡形觉剥夺性近视(formdeprivation myopia, FDM)模型眼玻璃体腔注射质量分数 0.01%阿托品后 8 d 可诱导形成-2.8 D 近视，眼轴延长 0.21 mm，而假注射组和生理盐水注射组小鸡分别诱导形成-18.5 D 近视和-20.9 D 近视，眼轴分别延长 1.04 mm 和 1.00 mm，即阿托品仍然可以显著抑制小鸡近视的形成和进展，提示阿托品通过非调节性机制抑制近视，或睫状肌调节麻痹不是阿托品近视控制的唯一靶点。阿托品被证实可以阻止部分动物模型和人类的近视发展，但阿托品抗近视作用的机制尚不完全明确。

目前，各种药物与近视的治疗关系尚未确立，由于阿托品为非选择性抑制剂，已经发现阿托品治疗近视与多种通路有关；托品酰胺也是另外一种非选择性的 M 受体阻断剂，通过和阿托品的比对试验发现，其不能有效阻止或延缓近视发展。

Stone 等于 1991 年报道用 M1 受体阻断剂哌仑西平每天睑结膜下注射的方法可以抑制 FDM 的发生，而 M2 受体阻断剂 methoctramine 和 M3 受体阻断剂 4-DAMP 无效，提示可能与 M1 受体相关，但对于哌仑西平的研究发现，不同研究组治疗近视的实验结果并不一致；而 Flitcroft 应用另一种 M1 受体阻断剂 Trihexyphenidyl 局部滴眼或口服，虽然能够达到较高的视网膜浓度，但结果显示其不能有效阻止实验性近视的发展。

Luft 等研究了阿托品（非选择）、哌仑西平（M1）、Oxyphenonium（M2）等十余种

具有 M 胆碱受体阻断作用的药物,发现仅有 Oxypheneonium、阿托品、哌仑西平和 Himbacine 有一定的阻止 FDM 且无视网膜损害的作用,其他药物或者不能阻止 FDM 或者有不同程度的视网膜损害。M 受体介导多种功能,甚至同一组织中 M 受体的不同亚型具有不同的药理学性质。在呼吸道, M2 受体的功能与 M1 和 M3 受体的功能截然相反。因此,对不同亚型的 M 受体的选择性是决定抗胆碱药物应用前景的关键。因此,从研究文献的报道看, M 受体与近视的对应关系尚未建立。

综上所述,新的治疗或者预防近视、弱视等视力损伤的药物亟待开发。

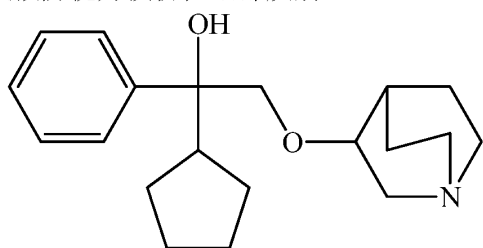
迄今为止,尚未见到有关戊乙奎醚及其衍生物在防治近视和弱视效果的报道。

10 发明内容

近视和弱视的治疗中,目前国外在研的硫酸阿托品滴眼液具有一定危险性,阿托品易产生全身系统副作用,如面潮口干、心率上升、尿潴留等,甚至引起中毒和过敏性休克,静脉每次极量 2mg,超过上述用量,会引起中毒,用药过量表现为动作笨拙不稳、神志不清、抽搐、呼吸困难心跳异常加快等。因此,硫酸阿托品滴眼液在近视和弱势使用中的安全性问题一直是限制其大规模推广的因素。目前市场上寻找更为安全有效的眼疾治疗药物迫在眉睫。

本发明旨在至少在一定程度上解决相关技术中的技术问题之一。

为此,在本发明的第一方面,本发明提出了式 (I) 所示结构的化合物或其氮氧化物、溶剂化物、代谢产物、药学上可接受的盐或前药在制备药物中的用途,所述药物用于治疗 20 和/或预防视力损伤性眼部疾病,



式 (I)。

发明人通过大量的研究发现,式 (I) 所示结构的化合物或其衍生物(氮氧化物、溶剂化物、代谢产物、药学上可接受的盐)具有良好的治疗或者预防视力损伤性眼部疾病的效果,并且全身毒副作用显著低于阿托品,具有良好的应用前景。

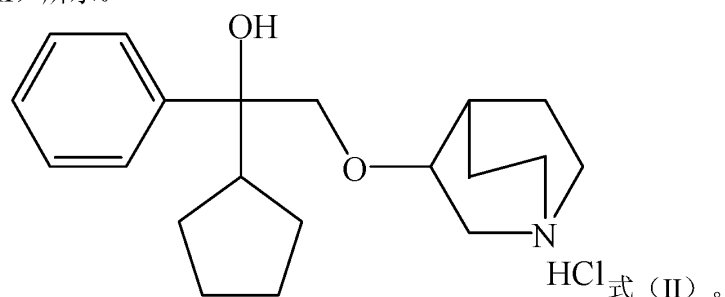
25 根据本发明的实施例,上述用途还可以进一步包括如下附加技术特征至少之一:

根据本发明的实施例,所述式 (I) 所示化合物的盐包括有机盐或无机盐。

式 (I) 所示化合物被称为戊乙奎醚,发明人经过大量的研究意外而惊喜地发现,戊乙奎醚及其衍生物,如其有机盐或者无机盐等形式可以有效治疗或者预防近视或弱视等视力

损伤性眼部疾病，防控效果优于同浓度的硫酸阿托品滴眼液，并且具有散瞳作用更小、对眼局部刺激性更小及安全性更好等优点，可长期使用。

根据本发明的实施例，所述式（I）所示化合物的盐为盐酸盐，所述盐酸盐的结构如式（II）所示。



发明人经过反复试验，发现上述盐酸戊乙奎醚的形式在治疗和/或预防近视、弱视等疾病中具有良好的效果。

根据本发明的实施例，所述药物用于治疗 and/或预防近视和/或弱视。

根据本发明的实施例，造成所述近视和/或弱视的原因包括屈光度的近视性偏移、近视性玻璃体腔深度的延长、近视性眼轴长度的延长、形觉剥夺、屈光参差和散光中的一种或多种。

根据本发明的实施例，所述近视和/或弱视包括轻度近视、中度近视、高度近视、轴性近视、单纯性近视、病理性近视、远视力减退、视疲劳、外斜视、斜视性弱视、眼底损伤、视物遮挡、视物变形、视物重影、色觉异常、光觉异常、对比敏感度下降、屈光不正性弱视中的一种或多种。需要注意的是，本申请所述的视力损伤性眼部疾病不包括外伤引起的视力问题。

在本发明的第二方面，本发明提出了一种药物组合物，所述药物组合物用于治疗 and/或预防视力损伤性眼部疾病。根据本发明的实施例，含有式（I）所示结构的化合物或其氮氧化物、溶剂化物、代谢产物、药学上可接受的盐或前药作为活性成分。

根据本发明的实施例，上述药物组合物还可以进一步包括如下附加技术特征至少之一：

根据本发明的实施例，所述药物组合物用于治疗 and/或预防近视和/或弱视。

根据本发明的实施例，造成所述近视和/或弱视的原因包括屈光度的近视性偏移、近视性玻璃体腔深度的延长、近视性眼轴长度的延长、形觉剥夺、屈光参差和散光中的一种或多种。

根据本发明的实施例，所述近视和/或弱视包括轻度近视、中度近视、高度近视、轴性近视、单纯性近视、病理性近视、远视力减退、视疲劳、外斜视、斜视性弱视、眼底损伤、视物遮挡、视物变形、视物重影、色觉异常、光觉异常、对比敏感度下降、屈光不正性弱视中的一种或多种。需要注意的是，本申请所述的视力损伤性眼部疾病不包括外伤引起的

视力问题。

根据本发明的实施例，所述药物组合物进一步包括药学上可接受的至少一种载体。根据本发明实施例的药物组合物，所述载体包括，但不限于，含水运载体、水混溶性运载体、非水运载体、抗微生物剂或抗微生物生长的防腐剂、稳定剂、溶解增强剂、渗透压调节剂、
5 缓冲剂、抗氧剂、局部麻醉剂、助悬剂和分散剂、湿润剂或乳化剂、络合剂、多价螯合剂或螯合剂、防冻剂、冷冻保护剂、增稠剂、pH 调节剂和惰性气体，本领域技术人员可依据制剂的实际需求加以选择。

根据本发明的实施例，所述药物组合物剂型为眼用制剂，包括滴眼剂、眼膏剂、眼用乳膏剂、眼用乳剂、眼用凝胶剂、眼丸剂、眼膜剂、眼内植入剂中一种或多种。

10 根据本发明的实施例，所述活性成分在所述药物组合物中的质量分数为 0.005%-2%。
根据本发明实施例的药物组合物，所述活性成分在所述药物组合物中的质量体积分数为
0.005%、0.01%、0.015%、0.02%、0.025%、0.03%、0.035%、0.04%、0.045%、0.05%、0.055%、
0.06%、0.065%、0.07%、0.075%、0.08%、0.085%、0.09%、0.095%、0.1%、0.105%、0.11%、
0.115%、0.12%、0.125%、0.13%、0.135%、0.14%、0.145%、0.15%、0.155%、0.16%、0.165%、
15 0.17%、0.175%、0.18%、0.185%、0.19%、0.195%、0.2%、0.205%、0.21%、0.215%、0.22%、
0.225%、0.23%、0.235%、0.24%、0.245%、0.25%、0.255%、0.26%、0.265%、0.27%、0.275%、
0.28%、0.285%、0.29%、0.295%、0.3%、0.305%、0.31%、0.315%、0.32%、0.325%、0.33%、
0.335%、0.34%、0.345%、0.35%、0.355%、0.36%、0.365%、0.37%、0.375%、0.38%、0.385%、
0.39%、0.395%、0.4%、0.405%、0.41%、0.415%、0.42%、0.425%、0.43%、0.435%、0.44%、
20 0.445%、0.45%、0.455%、0.46%、0.465%、0.47%、0.475%、0.48%、0.485%、0.49%、0.495%、
0.5%、0.505%、0.510%、0.515%、0.520%、0.525%、0.530%、0.535%、0.540%、0.545%、
0.550%、0.555%、0.560%、0.565%、0.570%、0.575%、0.580%、0.585%、0.590%、0.595%、
0.600%、0.605%、0.610%、0.615%、0.620%、0.625%、0.630%、0.635%、0.640%、0.645%、
0.650%、0.655%、0.660%、0.665%、0.670%、0.675%、0.680%、0.685%、0.690%、0.695%、
25 0.700%、0.705%、0.710%、0.715%、0.720%、0.725%、0.730%、0.735%、0.740%、0.745%、
0.750%、0.755%、0.760%、0.765%、0.770%、0.775%、0.780%、0.785%、0.790%、0.795%、
0.800%、0.805%、0.810%、0.815%、0.820%、0.825%、0.830%、0.835%、0.840%、0.845%、
0.850%、0.855%、0.860%、0.865%、0.870%、0.875%、0.880%、0.885%、0.890%、0.895%、
0.900%、0.905%、0.910%、0.915%、0.920%、0.925%、0.930%、0.935%、0.940%、0.945%、
30 0.950%、0.955%、0.960%、0.965%、0.970%、0.975%、0.980%、0.985%、0.990%、0.995%、
1.000%、1.005%、1.010%、1.015%、1.020%、1.025%、1.030%、1.035%、1.040%、1.045%、
1.050%、1.055%、1.060%、1.065%、1.070%、1.075%、1.080%、1.085%、1.090%、1.095%、

1.100%、1.105%、1.110%、1.115%、1.120%、1.125%、1.130%、1.135%、1.140%、1.145%、
1.150%、1.155%、1.160%、1.165%、1.170%、1.175%、1.180%、1.185%、1.190%、1.195%、
1.200%、1.205%、1.210%、1.215%、1.220%、1.225%、1.230%、1.235%、1.240%、1.245%、
1.250%、1.255%、1.260%、1.265%、1.270%、1.275%、1.280%、1.285%、1.290%、1.295%、
5 1.300%、1.305%、1.310%、1.315%、1.320%、1.325%、1.330%、1.335%、1.340%、1.345%、
1.350%、1.355%、1.360%、1.365%、1.370%、1.375%、1.380%、1.385%、1.390%、1.395%、
1.400%、1.405%、1.410%、1.415%、1.420%、1.425%、1.430%、1.435%、1.440%、1.445%、
1.450%、1.455%、1.460%、1.465%、1.470%、1.475%、1.480%、1.485%、1.490%、1.495%、
1.500%、1.505%、1.510%、1.515%、1.520%、1.525%、1.530%、1.535%、1.540%、1.545%、
10 1.550%、1.555%、1.560%、1.565%、1.570%、1.575%、1.580%、1.585%、1.590%、1.595%、
1.600%、1.605%、1.610%、1.615%、1.620%、1.625%、1.630%、1.635%、1.640%、1.645%、
1.650%、1.655%、1.660%、1.665%、1.670%、1.675%、1.680%、1.685%、1.690%、1.695%、
1.700%、1.705%、1.710%、1.715%、1.720%、1.725%、1.730%、1.735%、1.740%、1.745%、
1.750%、1.755%、1.760%、1.765%、1.770%、1.775%、1.780%、1.785%、1.790%、1.795%、
15 1.800%、1.805%、1.810%、1.815%、1.820%、1.825%、1.830%、1.835%、1.840%、1.845%、
1.850%、1.855%、1.860%、1.865%、1.870%、1.875%、1.880%、1.885%、1.890%、1.895%、
1.900%、1.905%、1.910%、1.915%、1.920%、1.925%、1.930%、1.935%、1.940%、1.945%、
1.950%、1.955%、1.960%、1.965%、1.970%、1.975%、1.980%、1.985%、1.990%、1.995%、
2.000%。

20 根据本发明的具体实施例，药物组合物的给药剂量取决于治疗对象的种类和体重、疾病的性质和严重程度、制剂的类型和药物的给药方式，以及给药周期或时间间隔。

在本发明的第三方面，本发明提出了一种眼用制剂，用于治疗 and/or 预防视力损伤性眼部疾病。根据本发明的实施例，所述眼用制剂中活性成分的质量分数为 0.005%-2%，所述活性成分为式 (I) 所示结构的化合物或其氮氧化物、溶剂化物、代谢产物、药学上可接受的盐或前药。发明人通过大量试验发现，该眼用制剂对睫状肌有明确的剂量相关的松弛作用，以及具有显著延缓眼轴增长的效果，可发挥延缓近视进展，达到治疗近视作用，并能使动物弱视模型的弱视趋势逐渐恢复，潜伏期逐渐缩短，当给药一定时间后，弱视基本恢复至正常水平。

根据本发明的实施例，上述眼用制剂还可以进一步包括如下附加技术特征至少之一：

30 根据本发明的实施例，所述活性成分为式(I)所示化合物的盐为盐酸盐。

根据本发明的实施例，所述眼用制剂用于治疗 and/or 预防近视 and/or 弱视。

根据本发明的实施例，造成所述近视 and/or 弱视的原因包括屈光度的近视性偏移、近视

性玻璃体腔深度的延长、近视性眼轴长度的延长、形觉剥夺、屈光参差和散光中的一种或多种。

根据本发明的实施例，所述近视和/或弱视包括轻度近视、中度近视、高度近视、轴性近视、单纯性近视、病理性近视、远视力减退、视疲劳、外斜视、斜视性弱视、眼底损伤、视物遮挡、视物变形、视物重影、色觉异常、光觉异常、对比敏感度下降、屈光不正性弱视中的一种或多种。需要注意的是，本申请所述的视力损伤性眼部疾病不包括外伤引起的视力问题。

在本发明的第四方面，本发明提出了一种治疗或者预防近视和/或弱视的方法。根据本发明的实施例，所述方法包含：向受试者的眼表施用上述的组合物或者上述的眼用制剂。发明人通过大量试验发现，采用上述的组合物或眼用制剂，可发挥延缓受试者的近视进展，达到治疗近视作用，并且，还可以使受试者的弱视基本恢复至正常水平。

根据本发明的实施例，所述方法用于治疗或者预防近视和/或弱视。

根据本发明的实施例，造成所述近视和/或弱视的原因选自屈光度的近视性偏移、近视性玻璃体腔深度的延长、近视性眼轴长度的延长、形觉剥夺、屈光参差和散光中的一种或多种。

根据本发明的实施例，所述近视和/或弱视包括轻度近视、中度近视、高度近视、轴性近视、屈光性近视、单纯性近视、病理性近视、远视力减退、视疲劳、外斜视、斜视性弱视、眼轴变长、眼底损伤、视物遮挡、视物变形、视物重影、色觉异常、光觉异常、对比敏感度下降、屈光参差性弱视、屈光不正性弱视、单侧形觉剥夺性弱视、双侧形觉剥夺性弱视中的一种或多种。

本发明的附加方面和优点将在下面的描述中部分给出，部分将从下面的描述中变得明显，或通过本发明的实践了解到。

附图说明

图 1 为给药前后各组相对晶状体厚度变化 ($\text{Mean} \pm \text{SD}$, $n=6$ 眼/组)；

图 2 为给药前后各组相对瞳孔直径变化 ($\text{Mean} \pm \text{SD}$, $n=6$ 眼/组)。

具体实施方式

下面详细描述本发明的实施例。下面描述的实施例是示例性的，仅用于解释本发明，而不能理解为对本发明的限制。实施例中未注明具体技术或条件的，按照本领域内的文献所描述的技术或条件或者按照产品说明书进行。所用试剂或仪器未注明生产厂商者，均为

可以通过市购获得的常规产品。

此外，术语“第一”、“第二”仅用于描述目的，而不能理解为指示或暗示相对重要性或者隐含指明所指示的技术特征的数量。由此，限定有“第一”、“第二”的特征可以明示或者隐含地包括至少一个该特征。在本发明的描述中，“多个”的含义是至少两个，例如两个，
5 三个等，除非另有明确具体的限定。

制药用途

本发明所公开式 (I) 所示结构的化合物或其氮氧化物、溶剂化物、代谢产物、药学上可接受的盐或前药在制备药物中的用途为：制备用于治疗、预防、改善、控制或减轻哺乳动物，特别是人类的视力损伤性疾病的药品，也可以用于制备用于拮抗 M 受体的其他药品，
10 且毒副作用小。

本发明的“溶剂化物”是指在表面、在晶格中或者在表面上和在晶格中具有溶剂。溶剂化物的一个具体例子是水合物，其中在表面上、在晶格中或者在表面上和在晶格中的溶剂是水。在物质的表面上、在晶格中或者在表面上和在晶格中，水合物可以具有或者不具有除了水以外的其它溶剂。

15 本发明的“代谢产物”是指式 (I) 所示结构的化合物或其盐在体内通过代谢作用所得到的产物。一个化合物的代谢产物可以通过所属领域公知的技术来进行鉴定，其活性可以通过如本发明所描述的那样采用试验的方法进行表征。本发明所使用的“药学上可接受的盐”是指本发明的化合物的有机盐和无机盐。

本发明所使用的术语“前药”，代表一个化合物在体内转化为式 (I) 所示的化合物。这
20 样的转化受前体药物在血液中水解或在血液或组织中经酶转化为母体结构的影响。

药物组合物

本发明所使用的术语“组合物”是指包含规定量的规定成分的产物，以及规定量的规定成分的组合所直接或间接地产生的任何产物。与药物组合物相关的这种术语的含义包括包含活性成分(单个或者多个) 和组成载体的惰性成分(单个或者多个) 的产物，以及由任何
25 两种或多种成分混合、复合或聚集，或者由一种或多种成分分解，或者由一种或多种成分的其他类型的反应或相互作用而直接或间接产生的任何产物。因此，本发明药物组合物包括通过将本发明化合物与可药用载体混合而制备的任何组合物。

本发明提供的药物组合物包括药学上可接受的至少一种载体。示例性地，药物组合物剂型为眼用制剂。例如，滴眼剂、眼膏剂、眼用乳膏剂、眼用乳剂、眼用凝胶剂、眼丸剂、
30 眼膜剂、眼内植入剂。

本发明提供的药物组合物还可以进一步包括：合适的抗微生物剂或防腐剂、合适的等渗剂、合适的抗氧化剂、合适的局部麻醉剂、合适的助悬剂和分散剂、合适的乳化剂、合

适的多价整合剂或整合剂、合适的 pH 调节剂等载体。

本发明的药物组合物除了对人类视力损伤性眼部疾病有益以外，还可应用于兽医治疗宠物、引进品种的动物和农场的动物中的哺乳动物。另外一些动物的实例包括马、狗和猫。在此，本发明的化合物包括其药学上可接受的衍生物。

5

下面参考具体实施例，对本发明进行描述，需要说明的是，这些实施例仅仅是描述性的，而不以任何方式限制本发明。

需要解释说明的是，下述实施例中数据结果均是以 $\text{Mean} \pm \text{SD}$ 进行统计的。

实施例：盐酸戊乙奎醚溶液供试品的制备

10 将盐酸戊乙奎醚和生理盐水混合，搅拌至完全溶解，分别制得 0.01%、0.1%、0.5%、1%和 2%的盐酸戊乙奎醚溶液供试品。

效果实施例

效果实施例 1：盐酸戊乙奎醚对猴晶状体和瞳孔的作用

15 选取经检疫合格的健康食蟹猴，年龄 2.5~3.5 岁，体重 2.0~4.0 kg，雌雄不限，随机分为 6 组，每组 3 只，共 18 只。第 1、2、3 组分别给予 1%、0.1%、0.01%的硫酸阿托品滴眼液（选用市售 1%硫酸阿托品滴眼液，采用 PBS 稀释成不同浓度），第 4、5、6 供试品组分别给予 1%、0.1%、0.01%盐酸戊乙奎醚溶液，单次双眼给药，30 μL /眼。于给药前、药后 1h、2h、4h、6h、24h、D3、D5、D7、D13、D15 采用 A 超检查双眼晶状体厚度和瞳孔直径，以给药前为基准，计算相对晶状体厚度和瞳孔直径（ $\text{Mean} \pm \text{SD}$ ，n=6 眼/组），结果如图 1 和图 2 所示。

晶状体厚度的结果如图 1 所示，各给药组在药后 6h 晶状体厚度降低至最低，浓度越高降低晶状体厚度的效果越强。药后 6h 降低晶状体厚度效果强弱依次为 1%供试品>0.1%供试品≈1%阿托品>0.01%供试品>0.1%阿托品>0.01%阿托品。各剂量组从 D1 开始逐渐恢复，浓度越低，恢复越快，0.01%~0.1%供试品和阿托品组在药后 3-5 天完全恢复，1%供试品与 1%阿托品组在药后 14 天仍未完全恢复。表明盐酸戊乙奎醚对在体的睫状肌有明确的剂量相关的松弛作用，可发挥延缓近视进展，达到治疗近视作用，作用强度强于阿托品。

25 瞳孔直径结果如图 2 所示，0.01%供试品组不会产生散瞳作用，其他各组瞳孔直径呈现剂量相关性的扩大，于药后 6h 达到最大，散瞳作用效果强弱依次为 1%阿托品>0.1%阿托品>1%供试品>0.01%阿托品>0.1%供试品。6h 后散瞳作用慢慢恢复，0.1%~1%供试品组和 0.01%阿托品组于药后 2-4 天（D3-D5）恢复至正常，0.1%~1%阿托品组药后 14 天（D15）仍未完全恢复。与阿托品组相比，0.1%~1%供试品散瞳副作用明显减弱，且恢复时间更短，其可显著降低因瞳孔扩大而导致的畏光和视物模糊等副作用。

30

效果实施例 2：盐酸戊乙奎醚治疗形觉剥夺型豚鼠近视研究

选取 2 周龄的断乳、健康短毛三色花豚鼠，雌雄不限，检疫合格后，筛选单眼屈光度 $\geq +1.00D$ ，双眼屈光参差 $\leq 1.50D$ 的花豚鼠共 48 只，随机分成 6 组：供试品组（高、中、低剂量）、阴性对照组、阳性对照组（阿托品组），每组 8 只。所有动物左眼造模，右眼不作处理，造模方法为异氟烷吸入麻醉，使用氰基丙烯酸酯胶，将自制的苯乙烯塑料漫射体的尼龙搭扣底面和眼周皮肤粘合，确认粘合牢固，漫射体可自由拆卸安装，除漫射体外无漏光，消毒及手术过程控制在 3~5 分钟内，动物在 5~10 分钟后苏醒。造模当天分别采用 0.01%、0.1%、0.5%、1% 的盐酸戊乙奎醚溶液、1% 硫酸阿托品滴眼液、磷酸盐缓冲液（PBS），造模眼结膜囊内滴眼给药，1 次/天，20 μ L/眼/次，连续给药 6 周。试验期间每天进行 1 次动物状态和漫射体粘附状态观察。各组动物分别于试验前（D-1）、试验两周（D14）、试验四周（D28）、试验六周（D42）时分别采用检影镜和 A 超进行屈光度和眼轴长度测量，结果见表 1 和表 2。

表 1：屈光度结果

组别		对照眼-OD				造模眼-OS			
		D-1	2 周	4 周	6 周	D-1	2 周	4 周	6 周
PBS	Mean $\pm$ SD	5.25 $\pm$ 1.95	4.69 $\pm$ 1.83	4.75 $\pm$ 1.85	4.75 $\pm$ 2.00	5.13 $\pm$ 1.79	-2.69 $\pm$ 3.21a	-4.00 $\pm$ 3.34a	-5.06 $\pm$ 1.04a
1%阿托品	Mean $\pm$ SD	5.21 $\pm$ 1.45	4.88 $\pm$ 1.28	4.96 $\pm$ 1.32	4.83 $\pm$ 1.37	5.00 $\pm$ 1.64	-0.03 $\pm$ 2.25ab	-0.89 $\pm$ 2.47ab	-1.18 $\pm$ 2.52ab
1%供试品	Mean $\pm$ SD	5.05 $\pm$ 1.05	4.85 $\pm$ 1.06	4.98 $\pm$ 1.12	4.85 $\pm$ 1.05	5.08 $\pm$ 1.14	-0.05 $\pm$ 1.80ab	-0.08 $\pm$ 1.45ab	-0.28 $\pm$ 1.79ab
0.5%供试品	Mean $\pm$ SD	5.17 $\pm$ 1.50	4.88 $\pm$ 1.38	4.96 $\pm$ 1.29	4.88 $\pm$ 1.32	4.83 $\pm$ 1.27	-0.03 $\pm$ 2.91ab	-0.13 $\pm$ 1.93ab	-0.35 $\pm$ 1.56ab
0.1%供试品	Mean $\pm$ SD	4.83 $\pm$ 1.80	4.81 $\pm$ 2.05	4.78 $\pm$ 1.49	4.88 $\pm$ 1.51	4.81 $\pm$ 1.62	-0.08 $\pm$ 2.57ab	-0.16 $\pm$ 2.26ab	-0.48 $\pm$ 1.49ab
0.01%供试品	Mean $\pm$ SD	4.72 $\pm$ 1.39	4.72 $\pm$ 1.30	4.61 $\pm$ 1.32	4.61 $\pm$ 1.29	4.72 $\pm$ 1.60	-0.09 $\pm$ 3.18ab	-0.63 $\pm$ 2.76ab	-1.06 $\pm$ 2.48ab

注：a 表示与 D-1 相比， $p \leq 0.05\%$ ；b 表示与同期 PBS 组相比， $p \leq 0.05\%$ 。

屈光度结果如表 1 所示，不同时间段，与 D-1 相比，造模眼各组屈光度值均有统计学差异。给药 2 周后，PBS 滴眼组动物的造模眼诱导出 -2.69 $\pm$ 3.21D 的相对近视，各给药组屈光度向近视偏移，但未诱导出相对近视。随着时间的延长，PBS 组造模眼相对近视程度增加，其他各组相对近视程度略有增加。给药 6 周后，PBS 滴眼组动物的造模眼诱导出 -5.06 $\pm$ 1.04D 的相对近视，1%阿托品滴眼组、1%、0.5%、0.1%、0.01%盐酸戊乙奎醚溶液供试品组的造模眼分别诱导出 -1.18 $\pm$ 2.52D、-0.28 $\pm$ 1.79D、-0.35 $\pm$ 1.56D、-0.48 $\pm$ 1.49D、-1.06 $\pm$ 2.48D 的相对近视，各给药组屈光度值显著低于 PBS 组（ $P < 0.05\%$ ）。表明各给药组均具有明显的治疗近视作用，不同浓度供试品组治疗后的相对近视度数更低，治疗近视效果均强于 1% 的阿托品组。

表 2: 眼轴增长量结果

	对照眼 (OD) 眼轴增长量 (mm)			造模眼 (OS) 眼轴增长量 (mm)		
	2 周	4 周	6 周	2 周	4 周	6 周
PBS	0.36±0.22	0.50±0.26	0.72±0.22	0.52±0.13a	0.68±0.11a	0.94±0.12a
1%阿托品	0.29±0.14	0.43±0.21	0.72±0.17	0.48±0.19a	0.64±0.21a	0.82±0.15
1%供试品	0.31±0.12	0.45±0.11	0.69±0.14	0.46±0.12a	0.50±0.13b	0.66±0.16b
0.5%供试品	0.25±0.11	0.42±0.11	0.63±0.15	0.47±0.15a	0.48±0.12b	0.76±0.15b
0.1%供试品	0.26±0.15	0.42±0.15	0.65±0.20	0.41±0.19a	0.46±0.16b	0.70±0.16b
0.01%供试品	0.37±0.15	0.53±0.16	0.80±0.23	0.50±0.10a	0.56±0.15	0.82±0.15

注: a 表示与同期 OD 相比, $p < 0.05\%$; b 表示与 PBS 相比, $p < 0.05\%$ 。

本实施例中的 D-1 时花豚鼠的眼眼轴长度均在 8.2~8.3mm 之间, 各组左右眼眼轴增长量无明显差异 ($P > 0.05\%$), 组间也无显著差异 ($P > 0.05\%$)。眼轴增长量结果如表 2 所示, 造模给药后 2 周, 造模眼眼轴增长量显著高于 OD 眼 ($P < 0.05\%$), 表明眼轴除正常增长外, 造模引起了眼轴长度的显著增长。

造模给药后 4 周, PBS 组和 1%阿托品组 OS 眼轴增长量仍显著高于同期 OD 眼 ($P < 0.05\%$), 0.01%~1%供试品组眼轴增长量与同期 OD 眼无显著差异 ($P > 0.05\%$); 1.0%、0.5%和 0.1%供试品组 OS 眼轴增长量显著低于 PBS 组 OS 眼 ($P < 0.05\%$), 表明各浓度供试品组比阿托品组更早产生了显著延缓眼轴增长的效果。

造模给药后 6 周, PBS 组 OS 眼轴增长量仍显著高于同期 OD 眼 ($P < 0.05\%$), 各给药组 OS 眼轴增长量均与同期 OD 眼无显著差异 ($P > 0.05\%$)。1.0%、0.5%和 0.1%供试品组 OS 眼轴增长量显著低于 PBS 组 OS 眼 ($P < 0.05\%$), 0.01%供试品与 1%阿托品组 OS 眼轴增长量与 PBS 组 OS 眼无显著差异 ($P > 0.05\%$), 表明各给药组均产生了延缓眼轴长度增长的效果, 且 0.1%~1%供试品组眼轴长度增长幅度更小, 表明治疗近视效果比 1%阿托品强。

综上所述, 本发明实施例所提供的 0.01%~1%盐酸戊乙奎醚溶液可以有效治疗近视发展, 且相比于 1%硫酸阿托品滴眼液效果更好。

效果实施例 3: 盐酸戊乙奎醚治疗猫斜视性弱视研究

选取普通 4 周龄家猫 24 只, 随机分为 PBS 组、1%、2%盐酸戊乙奎醚溶液供试品组和 1%阿托品对照组, 每组各 6 只, 各组于 4 周龄时行右眼外直肌切断术, 术后 4 周经图形视觉诱发电位 (P-VEP) 检测确定形成弱视后, 分别采用磷酸盐缓冲液 (PBS)、1%、2%供

试品组、1%硫酸阿托品滴眼液，结膜囊内滴眼给药，1次/天，20μL/眼/次，连续给药12周，每4周纪录一次P-VEP，结果如表3所示。

表 3：P-VEP 结果

时间	组别	PBS 组	1%供试品	2%供试品	1%阿托品
造模前	潜伏期 (ms)	48.65±2.3	48.43±3.4	48.58±2.5	48.60±4.0
	波幅 (nv)	55.65±3.2	55.58±3.5	55.78±2.9	55.46±3.5
造模 4 周后 (治疗前)	潜伏期 (ms)	58.23±4.5	58.45±5.2	58.32±5.0	58.15±4.9
	波幅 (nv)	38.24±2.9	38.12±1.8	38.05±2.1	39.07±1.9
治疗后 4 周	潜伏期 (ms)	59.75±4.1	57.33±4.3	56.39±2.5	57.67±2.3
	波幅 (nv)	32.34±2.8	42.72±3.6	43.98±3.6	41.79±2.9
治疗后 8 周	潜伏期 (ms)	62.39±3.4	55.26±4.5	54.45±3.2	56.58±3.2
	波幅 (nv)	27.55±2.9	48.72±3.6	50.54±3.4	47.65±2.7
治疗后 12 周	潜伏期 (ms)	64.23±3.2	51.03±4.3	50.25±3.5	54.36±4.6
	波幅 (nv)	20.34±2.8	52.55±3.1	53.67±3.1	50.78±3.8

如表 3 所示，造模前，各组 P 波的潜伏期和波幅(nv)基本一致，造模 4 周后，各组 P-VEP 出现潜伏期显著延长及波幅显著降低，较造模前差异均有统计学意义，表明经行右眼外直肌切断术，4 周后各组均成功造出了动物弱视模型。连续给药 4-12 周期间，PBS 组 P-VEP 潜伏期继续延长，波幅继续降低；各给药治疗组 P-VEP 趋势逐渐恢复，潜伏期逐渐缩短，波幅逐渐增大，至给药 12 周时，1%和 2%供试品组接近恢复至造模前，且 1%和 2%供试品弱视恢复效果比 1%阿托品高。表明 1%~2%盐酸戊乙奎醚溶液有治疗弱视效果，且作用比阿托品强。

效果实施例 4：盐酸戊乙奎醚兔重复滴眼毒性研究

选取经检疫合格的健康荷兰兔共 30 只，雌雄不限，随机分为 5 组，每组 6 只，包含溶媒对照组、1%阿托品对照组、0.01%、1%、2%的盐酸戊乙奎醚溶液供试品组，每天双眼结膜囊滴眼给药 1 次，30 μL/眼/次，重复给药 12 周。所有动物试验期间每天至少 1 次，观察死亡、发病、呼吸、分泌物、粪便以及饮食、饮水情况等。每只动物在每次给药之前肉眼观察瞳孔对光反射情况，每次给药后 1 分钟内观察眼刺激性，刺激性观察内容包括但不限于眯眼、眨眼和甩头。若动物发现上述异常，记录发生频率（每分钟次数）和/或持续时间（记录为少于或多于 60 秒）。所有动物在 D1、4 周、8 周、12 周给药前进行眼局部观察，眼局部观察包括但不限于发红、肿胀、结膜充血和分泌物，使用手持式裂隙灯、直接检眼镜对眼前节、眼底进行检查，结果如表 4-6 所示。

表 4：眼部刺激性结果

组别	眯眼		眨眼		甩头		瞳孔对光反射	状态
	频率	时间	频率	时间	频率	时间		
溶媒对照组	√	√	√	√	√	√	√	√
1%阿托品组	13	L	16	L	√	√	消失	√
2%供试品组	3	S	4	S	√	√	减弱	√
1%供试品组	√	√	√	√	√	√	√	√
0.01%供试品组	√	√	√	√	√	√	√	√

注：频率表示每分钟次数，S表示持续时间小于60s，L表示持续时间大于60s，√表示无异常。

- 眼部刺激性结果如表4所示，1%阿托品组显示中度刺激性，瞳孔对光反射消失，供试品组除2%高剂量组有轻微刺激性、瞳孔对光反射减弱外，1%、0.01%供试品组均无刺激性，与溶媒对照组类似，瞳孔对光反射正常，表明盐酸戊乙奎醚具有很好的眼部用药安全性，
- 5 且对瞳孔的影响较小。

表5：眼科检查结果

时间		溶媒对照组	1%阿托品组	2%供试品组	1%供试品组	0.01%供试品组
D1	角膜混浊	0	0	0	0	0
	结膜水肿	0	0	0	0	0
	眼压	17	25	18	16	17
4周	角膜混浊	0	1	0	0	0
	结膜水肿	0	0	0	0	0
	眼压	18	23	16	17	17
8周	角膜混浊	0	1	0	0	0
	结膜水肿	0	1	0	0	0
	眼压	16	26	17	16	18
12周	角膜混浊	0	1	0	0	0
	结膜水肿	0	1	0	0	0
	眼压	18	24	18	17	17

表6：眼局部观察结果

角膜混浊（%范围）		结膜水肿和肿胀	
0	角膜正常，无混浊。	0	正常，无水肿
1	1%~25%区域可见基质混浊	1	轻微水肿，无眼睑外翻。
2	26%~50%区域可见基质混浊	2	中度水肿，以致上下眼睑闭合不全；水肿局限于上眼睑，上眼睑有部分外翻。
3	51%~75%区域可见基质混浊	3	明显水肿，伴有上下眼睑部分外翻，通过正面观察动物和留意眼睑位置很容易确定。

4	76%~100%区域可见基质混浊	4	明显的上下眼睑外翻，上眼睑比下眼睑更明显，很难恢复。
---	------------------	---	----------------------------

眼局部观察结果如表 6 所示，不同浓度的供试品重复滴眼给药 12 周，角膜均未产生混浊，结膜也未产生水肿，眼压与溶媒对照组类似，而阿托品组在重复给药后 4 周开始，出现轻度角膜混浊，结膜也出现了轻微水肿，表明盐酸戊乙奎醚重复给药安全性明显优于同浓度阿托品。

5

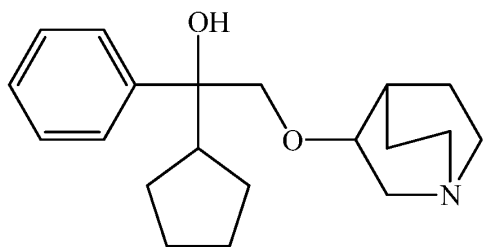
在本说明书的描述中，参考术语“一个实施例”、“一些实施例”、“示例”、“具体示例”、或“一些示例”等的描述意指结合该实施例或示例描述的具体特征、结构、材料或者特点包含于本发明的至少一个实施例或示例中。在本说明书中，对上述术语的示意性表述不必须针对的是相同的实施例或示例。而且，描述的具体特征、结构、材料或者特点可以在任一或多个实施例或示例中以合适的方式结合。此外，在不相互矛盾的情况下，本领域的技术人员可以将本说明书中描述的不同实施例或示例以及不同实施例或示例的特征进行结合和组合。

尽管上面已经示出和描述了本发明的实施例，可以理解的是，上述实施例是示例性的，不能理解为对本发明的限制，本领域的普通技术人员在本发明的范围内可以对上述实施例进行变化、修改、替换和变型。

20

权 利 要 求 书

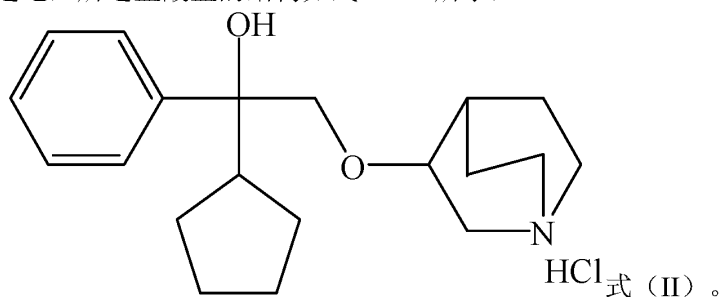
1、式(I)所示结构的化合物或其氮氧化物、溶剂化物、代谢产物、药学上可接受的盐或前药在制备药物中的用途,所述药物用于治疗 and/或预防视力损伤性眼部疾病,



式(I)。

2、根据权利要求1所述的用途,其特征在于,所述式(I)所示化合物的盐选自有机盐或无机盐。

3、根据权利要求1所述的用途,其特征在于,所述式(I)所示化合物的盐为盐酸盐,优选地,所述盐酸盐的结构如式(II)所示,



HCl 式(II)。

4、根据权利要求1所述的用途,其特征在于,所述药物用于治疗 and/或预防近视 and/或弱视。

5、根据权利要求4所述的用途,其特征在于,造成所述近视 and/或弱视的原因选自屈光度的近视性偏移、近视性玻璃体腔深度的延长、近视性眼轴长度的延长、形觉剥夺、屈光参差和散光中的一种或多种。

6、根据权利要求1所述的用途,其特征在于,所述药物用于治疗 and/或预防近视 and/或弱视,所述近视 and/或弱视包括轻度近视、中度近视、高度近视、轴性近视、屈光性近视、单纯性近视、病理性近视、远视力减退、视疲劳、外斜视、斜视性弱视、眼轴变长、眼底损伤、视物遮挡、视物变形、视物重影、色觉异常、光觉异常、对比敏感度下降、屈光参差性弱视、屈光不正性弱视、单侧形觉剥夺性弱视、双侧形觉剥夺性弱视中的一种或多种。

7、一种药物组合物,所述药物组合物用于治疗 and/或预防视力损伤性眼部疾病,其特征在于,其含有权利要求1所述式(I)所示结构的化合物或其氮氧化物、溶剂化物、代谢产物、药学上可接受的盐或前药作为活性成分。

8、根据权利要求7所述的药物组合物,其特征在于,所述药物组合物进一步包括药学

上可接受的至少一种载体。

9、根据权利要求 7 所述的药物组合物，其特征在于，所述药物组合物的剂型为眼用制剂，包括滴眼剂、眼膏剂、眼用乳膏剂、眼用乳剂、眼用凝胶剂、眼丸剂、眼膜剂、眼内植入剂中一种或多种。

10、根据权利要求 7 所述的药物组合物，其特征在于，组合物以重量计，所述活性成分在所述药物组合物中的质量分数为 0.005%-2%。

11、根据权利要求 7-10 任一项所述的药物组合物，其特征在于，所述药物组合物用于治疗或者预防近视和/或弱视。

12、根据权利要求 11 所述的药物组合物，其特征在于，造成所述近视和/或弱视的原因选自屈光度的近视性偏移、近视性玻璃体腔深度的延长、近视性眼轴长度的延长、形觉剥夺、屈光参差和散光中的一种或多种。

13、根据权利要求 11 所述的药物组合物，其特征在于，所述近视和/或弱视包括轻度近视、中度近视、高度近视、轴性近视、屈光性近视、单纯性近视、病理性近视、远视力减退、视疲劳、外斜视、斜视性弱视、眼轴变长、眼底损伤、视物遮挡、视物变形、视物重影、色觉异常、光觉异常、对比敏感度下降、屈光参差性弱视、屈光不正性弱视、单侧形觉剥夺性弱视、双侧形觉剥夺性弱视中的一种或多种。

14、一种眼用制剂，所述眼用制剂用于治疗 and/or 预防视力损伤性眼部疾病，其特征在于，所述眼用制剂中活性成分的质量分数为 0.005%-2%，所述活性成分为权利要求 1 所述式 (I) 所示结构的化合物或其氮氧化物、溶剂化物、代谢产物、药学上可接受的盐或前药。

15、根据权利要求 14 所述的眼用制剂，其特征在于，所述活性成分为式(I)所示化合物的盐为盐酸盐。

16、根据权利要求 14-15 任一项所述的眼用制剂，其特征在于，所述眼用制剂用于治疗或者预防近视和/或弱视。

17、根据权利要求 16 所述的眼用制剂，其特征在于，造成所述近视和/或弱视的原因选自屈光度的近视性偏移、近视性玻璃体腔深度的延长、近视性眼轴长度的延长、形觉剥夺、屈光参差和散光中的一种或多种。

18、根据权利要求 16 所述的眼用制剂，其特征在于，所述近视和/或弱视包括轻度近视、中度近视、高度近视、轴性近视、屈光性近视、单纯性近视、病理性近视、远视力减退、视疲劳、外斜视、斜视性弱视、眼轴变长、眼底损伤、视物遮挡、视物变形、视物重影、色觉异常、光觉异常、对比敏感度下降、屈光参差性弱视、屈光不正性弱视、单侧形觉剥夺性弱视、双侧形觉剥夺性弱视中的一种或多种。

19、一种治疗和/或预防视力损伤性眼部疾病的方法，其特征在于，包含：

向受试者的眼表施用权利要求 7-13 任一项所述的组合物或者权利要求 14-18 任一项所述的眼用制剂。

20、根据权利要求 19 所述的方法，其特征在于，所述方法用于治疗或者预防近视和/或弱视。

21、根据权利要求 20 所述的方法，其特征在于，造成所述近视和/或弱视的原因选自屈光度的近视性偏移、近视性玻璃体腔深度的延长、近视性眼轴长度的延长、形觉剥夺、屈光参差和散光中的一种或多种。

22、根据权利要求 20 所述的方法，其特征在于，所述近视和/或弱视包括轻度近视、中度近视、高度近视、轴性近视、屈光性近视、单纯性近视、病理性近视、远视力减退、视疲劳、外斜视、斜视性弱视、眼轴变长、眼底损伤、视物遮挡、视物变形、视物重影、色觉异常、光觉异常、对比敏感度下降、屈光参差性弱视、屈光不正性弱视、单侧形觉剥夺性弱视、双侧形觉剥夺性弱视中的一种或多种。