



(19) 대한민국특허청(KR)  
 (12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2014-0145948  
 (43) 공개일자 2014년12월24일

- (51) 국제특허분류(Int. C1.)  
*A61K 31/135* (2006.01) *A61K 9/08* (2006.01)  
*A61P 27/02* (2006.01)
- (21) 출원번호 10-2013-7029016
- (22) 출원일자(국제) 2012년04월05일  
 심사청구일자 없음
- (85) 번역문제출일자 2013년11월01일
- (86) 국제출원번호 PCT/GB2012/000330
- (87) 국제공개번호 WO 2012/136969  
 국제공개일자 2012년10월11일
- (30) 우선권주장  
 1105731.2 2011년04월05일 영국(GB)  
 1105732.0 2011년04월05일 영국(GB)
- (71) 출원인  
**옵토솔브 엘엘피**  
 영국, 베밍엄 비13 8제이에스, 모셀레이, 살리스  
 베리 로드 2, 메트로폴리탄 하우스
- (72) 발명자  
**샤르마, 아난트**  
 영국, 베드포드 웹케이40 2엘리, 웨베를레이 애버  
 뉴 37
- (74) 대리인  
**강명구**

전체 청구항 수 : 총 16 항

(54) 발명의 명칭 **안과 치료제**

### (57) 요 약

인간 또는 동물 눈에 국소 투여하기 적합한 수성 조성물은 물-용해성 진통제와 함께, 최소한 하나의 물-용해성 중합성 안과 윤활제, 예를 들면, 히알루론산염, 카보머 겔 또는 하이프로멜로스를 내포한다. 진통제는 오피오이드, 특히 5-HT 수용체에 대한 친화성을 갖는 오피오이드, 예를 들면, 트라마돌일 수 있다. 전형적인 트라마돌 수준은 0.5% 내지 1.0% w/v의 범위 내에 있을 것이다. 이들 수성 조성물은 예로써, 인공 눈물로서, 그리고 안구 건조 또는 안건염과 같은 질환을 치료하기 위한 일반적인 안과 윤활제로서 이용될 수 있다. 추가의 조성물은 안과 학적으로-활성 작용제, 예를 들면, 의약품을 오피오이드, 예를 들면, 특히 트라마돌과 합동한다. 이들 조성물은 눈을 치료하면서, 이들 특정 의약품을 눈에 투여함으로써 통상적으로 발생되는 통증 또는 불쾌감을 감소시키고, 그리고 의약품의 효능을 증가시키는데 이용될 수 있다. 눈 내에서 또는 주변에서 통증을 경감하는데 일반적으로 이용되는, 5-HT 수용체 활성을 갖는 오피오이드를 내포하는 조성물 역시 개시된다.

## 특허청구의 범위

### 청구항 1

인간 또는 동물 눈에 국소 투여가능한 수성 조성물에 있어서, 최소한 하나의 물-용해성 중합성 안과 윤활성 매체의 수성 용액 및 효과량의 트라마돌 또는 이의 유도체를 포함하는 것을 특징으로 하는 수성 조성물.

### 청구항 2

청구항 1에 있어서, 점안약의 형태로 눈에 적용가능한 인공 눈물 또는 안과 윤활제 조성물을 포함하는 것을 특징으로 하는 수성 조성물.

### 청구항 3

청구항 1 또는 청구항 2에 있어서, 0.01% 내지 2% w/v 트라마돌을 포함하는 것을 특징으로 하는 수성 조성물.

### 청구항 4

전술한 청구항중 어느 한 항에 있어서, 물-용해성 중합성 안과 윤활성 매체는 복수의 이온성 또는 비-이온성 극성 기를 갖는 물-용해성 중합체를 포함하는 것을 특징으로 하는 수성 조성물.

### 청구항 5

전술한 청구항중 어느 한 항에 있어서, 물-용해성 중합성 안과 윤활성 매체는 히알루론산나트륨, 카보머 젤 (폴리아크릴레이트) 및 하이프로멜로스 (히드록시프로필 메틸 셀룰로오스, HPMC) 중에서 최소한 하나를 포함하는 것을 특징으로 하는 수성 조성물.

### 청구항 6

전술한 청구항중 어느 한 항에 있어서, 수성 조성물의 표면장력을 감소시키는데 적합된 최소한 하나의 계면활성 종류를 포함하는 것을 특징으로 하는 수성 조성물.

### 청구항 7

전술한 청구항중 어느 한 항에 있어서,

- a) 조성물은 1 내지 20 센티푸아즈의 점도를 갖고, 및/또는
- b) 조성물은 pH6.5 내지 pH8.0의 범위 내에서 pH를 갖고, 및/또는
- c) 조성물은 물 킬로그램당 약 200 내지 400 밀리오스몰의 범위 내에서 삼투질 농도를 갖는 것을 특징으로 하는 수성 조성물.

### 청구항 8

인간 또는 동물 눈에서 자연 눈물의 결핍과 관련된 질환의 치료에서 실질적으로 동시 이용을 위한, 최소한 하나의 물-용해성 중합성 안과 윤활성 매체의 수성 용액 및 트라마돌 또는 이의 유도체의 수성 용액.

### 청구항 9

청구항 8에 있어서, 최소한 하나의 중합성 안과 윤활성 매체 및 트라마돌 또는 이의 유도체는 단일 수성 용액으로 제공되는 것을 특징으로 하는 수성 용액.

### 청구항 10

청구항 9에 있어서, 상기 단일 수성 조성물은 청구항 1 내지 7항중 어느 한 항의 수성 조성물을 포함하는 것을 특징으로 하는 수성 용액.

### 청구항 11

인간 또는 동물 눈의 눈 질환 또는 장애의 치료에서 국소 적용을 위한 조성물에 있어서, 상기 질환 또는 장애 또는 이의 증상의 치료를 위해 적합된 안과학적으로-활성 작용제를 내포하고, 여기서 조성물은 트라마돌 또는

트라마돌의 유도체를 더욱 포함하는 것을 특징으로 하는 조성물.

### 청구항 12

청구항 11에 있어서, 안과학적으로-활성 작용제는 단독으로 투여되면, 치료된 눈 내에 또는 주변에 통증, 불쾌감, 염증, 자극 또는 기타 원치 않는 감각 또는 반응을 유발하는 경향이 있는 제약학적으로-활성 작용제를 포함하는 것을 특징으로 하는 조성물.

### 청구항 13

청구항 11 또는 청구항 12에 있어서, 안과적으로-활성 작용제는 아세클리딘, 아세타졸라미드, 아시클로비르, 아네코르타베, 아프라클로니딘, 아트로핀, 아자펜타센, 아젤라스틴, 바시트라신, 베푸놀룰, 베타메타손, 베타솔룰, 비마토프로스트, 브리모니딘, 브린졸라미드, 카르바콜, 카르테올룰, 셀레콕시브, 클로람페니콜, 클로르테트라사이클린, 시프로플록사신, 크로모글리케이트, 크로몰린, 시클로렌톨레이트, 시클로스포린, 다피프라졸, 데메카륨, 텍사메타손, 디클로페낙, 디클로로페나미드, 디피베프린, 도르졸라미드, 에코티오페이트, 에메다스틴, 에피나스틴, 에피네프린, 에리트로마이신, 에톡스졸라미드, 유카트로핀, 플루드로코르티손, 플루오로메톨론, 플루르비프로펜, 포미비르센, 프라미세틴, 간사이클로비르, 가티플록사신, 젠타마이신, 호마트로핀, 하이드로코르티손, 이독수리딘, 인도메타신, 이소플루로페이트, 케토롤락, 케토티웬, 라타노프로스트, 레보베타솔룰, 레보부돌룰, 레보카바스틴, 레보플록사신, 로독사미드, 로테프레드놀, 메드리손, 메타졸라미드, 메티프라놀룰, 목시플록사신, 나파졸린, 나타마이신, 네도크로밀, 네오마이신, 노르플록사신, 오플록사신, 올로파타딘, 옥시메타졸린, 폐미롤라스트, 폐갑타닙, 폐닐에프린, 피소스티그민, 필로카르핀, 편돌룰, 피레녹신, 폴리믹신 B, 프레드니솔론, 프로파라케인, 라니비주맙, 리멕솔론, 스코폴라민, 세졸라미드, 스쿠알라민, 술파세타미드, 수프로펜, 테트라카인, 테트라시클린, 테트라하이드로졸린, 테트리졸린, 티몰룰, 토브라마이신, 트라보프로스트, 트리암시놀론, 트리플루오로메타졸라미드, 트리플루리딘, 트리메토프림, 트로피카미드, 우노프로스톤, 비다라빈, 실로메타졸린, 이들의 제약학적으로 허용되는 염, 그리고 이들의 조합을 포함하는 제약학적으로-활성 물질의 군에서 선택되는 것을 특징으로 하는 조성물.

### 청구항 14

인간 또는 동물 눈의 눈 질환 또는 장애의 치료에서 이용을 위한, 트라마돌 또는 트라마돌의 유도체와 함께, 인간 또는 동물 눈의 질환 또는 장애 또는 이의 증상의 치료를 위해 적합된 안과학적으로-활성 작용제를 내포하는 국소 투여가능 조성물.

### 청구항 15

청구항 14에 있어서, 조성물은 청구항 11 내지 13중 어느 한 항의 조성물을 포함하는 것을 특징으로 하는 국소 투여가능한 조성물.

### 청구항 16

인간 또는 동물 눈의 의학적 장애와 연관된 통증의 치료에서 이용을 위한, 트라마돌 또는 이의 유도체를 포함하는 국소 투여가능한 조성물.

## 명세서

### 기술 분야

[0001] 본 발명은 인간 또는 동물 눈의 질환에 대한 치료 분야에 관계한다. 더욱 구체적으로, 하지만 베타적이지 않게, 본 발명은 인간과 동물 눈 내에서 및 주변에서, 통증, 불쾌감, 염증 등의 감소를 위한 산물과 방법에 관계한다. 게다가, 본 발명은 자연 윤활을 결여하는 눈의 문제점을 경감하기 위한 산물과 방법에 관계한다.

### 배경 기술

[0002] 더욱 적은 결점과 부작용을 갖는 향상된 진통 또는 통증-관리 작용제에 대한 탐색은 영원하고, 그리고 약리학에서 최근의 진전에도 불구하고, 완벽하게 만족스러운 접근법이 알려져 있지 않은 상황은 여전하다.

[0003] 자연 아편제, 예를 들면, 코데인 및 특히, 모르핀이 수천 년 동안 진통제로서 이용되어 왔다. 하지만, 효과를 나타내기 위하여, 이들은 일반적으로, 섭취되거나, 흡입되거나 또는 (더욱 최근에) 혈류 내로 주사되어야 한다. 이들은 따라서, 그들의 효과를 국부화하기 보다는 전신에서 작용하는 경향이 있다. 부가적으로, 이를 아편제는 뇌 화학구조에 대한 부작용을 갖는 경향이 있다; 모르핀 및 관련된 화합물의 마취성, 자각-변경성과 중독성 성질은 악명이 높다. 또한, 치사량이 효과량에 위험스럽게 가까울 수 있다. 이런 이유로, 아편제는 그들의 효능이 그들의 단점을 능가하는 반드시 필요한 용도에만 제한되는 경향이 있다.

[0004] 오피오이드는 더욱 넓은 부류의 화합물이다. 오피오이드에는 자연 발생 아편제뿐만 아니라, 아편제의 화학적 변형에 의해 만들어진 반-합성 화합물 (가령, 하이드로모르핀, 옥시코돈, 그리고 부프레노르핀); 완전 합성 화합물 (가령, 펜타닐, 페티딘 및 메타돈); 그리고 일부 분류에 의해, 내인성 자연-산출된 신체 화학물질, 예를 들면, 엔도르핀이 포함된다. 완전-합성 오피오이드에는 자연 아편제에 높은 정도의 구조적 유사성을 갖는 화합물뿐만 아니라, 상이한 구조적 "뼈대"를 갖지만, 그럼에도 불구하고 유사한 수용체와 함께 작용하고 및/또는 아편제와 유사한 작용 방식을 갖는 것으로 보이는 화합물이 포함된다.

[0005] 몇몇 한정된 상황을 제외하고, 오피오이드는 국소 적용될 때, 또는 덜 심한 수준의 통증에 대한 광범위한 이용이 확인된 바가 없다.

[0006] 통증 관리에 관하여 특정한 문제점을 갖는 인간 또는 동물 신체의 일부는 눈이다. 생리학적 원인 (눈이 피부보다 훨씬 큰 밀도의 신경섬유를 갖는다), 심리학적 원인 또는 둘 모두인지에 상관없이, 눈은 통상적으로, 특히 민감한 부위이다. 눈의 조직은 또한, 신체 내에 다른 곳에서 관찰되지 않는 구조를 갖는 경향이 있다. 가령, 각막의 표면 상에서 상피 세포는 피부의 외부 층의 상응하는 세포와 비교하여, 편평한 프로필을 갖는 경향이 있고, 그리고 이들은 또한, 비-각질화된다, 다시 말하면, 이들은 피부의 외부 층을 증강시키는 캐라틴 섬유를 생산하지 않는다.

[0007] 또한, 눈과 연관된 특정한 문제점이 존재하는데, 주요 문제점은 눈 질환의 치료에 이용되는 많은 의약품이 눈과의 주변의 최소한 자극, 그리고 종종 별개의 통증 (반면, 많은 환자에서 눈 내에서 및 주변에서 통증 내성이 어떤 경우든 적다)을 유발하는 경향이 있다는 것이다.

[0008] 인간 눈은 대부분의 지상 척추동물 동물의 눈과 유사하게, 안와 내에서 눈의 부드러운 움직임 및 눈을 가로질러 눈꺼풀의 부드러운 움직임을 가능하게 하기 위해, 그리고 맑은 시야를 유지하기 위해, 상당한 윤활과 수화를 필요로 한다. 이것은 일반적으로, 눈에 인접한 누선으로부터 눈물의 분비에 의해 달성된다. 눈물은 또한, 눈을 이물과 자극성 물질이 없는 상태로 유지하는데 도움을 주는데, 그 이유는 이들이 통상적으로, 눈물의 증가된 흐름을 유발하고, 이것이 증가된 속도의 깜박임과 함께, 지극의 원인을 씻어내는데 도움을 주기 때문이다.

[0009] 특히 우려되는 한 가지 눈 질환은 "안구 건조" (일명, 안구건조증 또는 건성각결막염)인데, 여기서 눈, 눈꺼풀과 안와를 충분히 윤활하고 수화하는데 불충분한 눈물이 생산되고 및/또는 눈물 생산이 눈의 자극에 응하여 정상적인 방식으로 증가할 수 없다. 관련된, 더욱 흔한 문제점은 건성각결막염으로 알려져 있는 "안구건조증"인데, 여기서 눈은 충분한 눈물을 생산하지 못하거나, 또는 눈물이 너무 빨리 증발한다. 이것은 환자의 일상적인 삶에 영향을 줄만큼 충분한, 경미한 불쾌감에서부터 유의미한 수준의 통증까지 그 무언가를 발생 시킬 수 있다.

[0010] 우려되는 다른 눈 질환은 안건염이다. 안건염은 눈꺼풀의 가장자리가 염증화 (적열 상태 및 부어 오름)되고, 이것이 눈에서 불타는 느낌, 쓰라린 느낌 또는 찌르는 느낌; 딱딱하고 두꺼운 속눈썹; 및/또는 가려운 눈꺼풀과 같은 증상을 유발할 수 있는 질환이다. 마이봄선염 또는 마이봄선 기능장애는 안건염의 한 형태이다. 눈꺼풀의 가장자리에서 퍼지선 (마이봄선)의 기능장애와 염증은 눈을 윤활된 상태로 유지하는데 필요한 유성 물질 (가령,

지질)의 감소된 생산을 유발한다. 생산되는 물질은 더욱 점성이고, 그리고 눈을 윤활하는데 덜 효과적이다.

[0011] 눈의 윤활이 감소되는 이런 질환에서, 빈번한 합병증은 시야가 흐려지는 것이다.

[0012] 소실된 자연 눈물을 대체하는 윤활성 조성물, 예를 들면, 물 용해성 중합체 (가령, 히알루론산나트륨, 하이프로멜로스 및/또는 카보머 겔)의 희석 용액인 "인공 눈물"을 이용하는 것은 알려져 있다. 이들은 눈의 움직임을 일시적으로 완화하고 시야의 맑음을 향상시킨다. 하지만, 이들은 눈에서 통증 수준을 유의미한 정도까지 감소시키지 못한다.

[0013] 전통적인 진통제가 눈에서 통증을 감소시키기 위해 투여되면, 이것은 불쾌감의 감소가 눈꺼풀의 깜박임 속도의 하락으로 이어지는 불행한 결과를 초래할 수 있다. 이것은 눈물의 생산을 더욱 감소시키고, 아마도 "안구 건조" 질환을 악화시키고, 대개는 상기 질환으로부터 회복을 지체시키고, 그리고 우생의 외래 물질이 씻어낼 없이 눈에 들어가고, 따라서 눈을 추가로 손상시키는 가능성을 더욱 높일 것이다.

[0014] 예로써, 눈-점안약, 연고, 겔 등의 형태에서 국부-적용된 진통제에 의해, 눈 내에서 및 주변에서 모든 형태의 국부 통증 또는 불쾌감을 처리할 수 있는 것이 바람직할 것이다. 하지만, 통상적으로 이용되는 국소 진통제, 예를 들면, NSAID (가령, 이부프로펜)은 충분한 효과를 갖지 못하는 것으로 보이는 반면, 국소 적용된 아편제는 주사된 아편제의 효능을 갖지 못하는 것으로 보인다. 하지만, 효과적인 수준의 주사된 아편제의 부작용은 아마도 받아들이기 어려울 것이다.

[0015] US Patent No. 6384043 (Peyman)은 일정한 오피오이드가 박탈된 눈 (즉, 상피 세포가 치료의 일부로서 박탈되거나, 또는 눈 손상의 경우에 국부 침투된 눈)에 대한 진통성 효과를 갖는다는 것을 개시한다. 하지만, 이러한 효과는 세포의 상피 층이 침해되고, 이것이 아마도 아편제에 의한 상기 층의 침투를 가능하게 하는 경우에만 발생하는 것으로 보일 것이다. 대안적 가정은 눈에 대한 이러한 손상이 오피오이드 수용체의 국부 출현을 유발하고, 국소-적용된 오피오이드가 신경을 따라서 통증 신호의 전파를 차단하는 예비 행동으로서 이들과 상호작용할 수 있다는 것이다.

[0016] 관련된 기전과 상관없이, 국소-적용된 모르핀은 손상되지 않은 눈에 적용될 때 진통성 효과를 거의 또는 전혀 갖지 않는 것으로 밝혀졌다. 아마도 침투가 발생하지 않거나, 또는 필수 수용체가 나타나지 않거나, 또는 둘 모두이다.

[0017] 따라서 특히, 눈에 적용된 다른 모든 면에서 만족스런 치료제에 의해 유발된 통증을 감소시키거나, 또는 일반적인 눈 감염과 질환에서 통증을 감소시키기 위해, 눈의 손상 여부와 상관없이, 눈에 효과적인 국소-적용가능 진통성 제제가 고안될 수 있으면 유익할 것이다.

## 발명의 내용

### 해결하려는 과제

[0018] 따라서 본 발명의 목적은 상기 문제점 중에서 일부 또는 전부를 방지하고 상기 이점 중에서 일부 또는 전부를 제공하는 화합물과 조성물을 제시하는 것이다.

[0019] 본 발명의 첫 번째 양상에 따라서, 인간 또는 동물 눈에 국소 투여가능한 수성 조성물이 제시되고, 상기 수성 조성물은 최소한 하나의 물-용해성 중합성 안과 윤활성 매체의 수성 용액 및 효과량의 최소한 하나의 물-용해성 진통성 조성물을 포함한다.

- [0020] 바람직하게는, 상기 수성 조성물은 점안약 형태로 눈에 적용가능한 인공 눈물 조성물을 포함한다.
- [0021] 유리하게는, 상기 물-용해성 중합성 안과 윤활성 매체는 복수의 이온성 또는 비-이온성 극성 기, 예를 들면, 히드록실 기, 아미노 기, 카르복실산 기 및 이들의 염을 갖는 물-용해성 중합체를 포함한다.
- [0022] 상기 중합성 안과 윤활성 매체는 히알루론산나트륨을 포함할 수 있다.
- [0023] 상기 중합성 안과 윤활성 매체는 하이프로멜로스 (일명, 히드록시프로필 메틸 셀룰로오스 또는 HPMC)를 포함할 수 있다.
- [0024] 상기 중합성 안과 윤활성 매체는 카보머 겔을 포함할 수 있다.
- [0025] 중합성 안과 윤활성 매체는 하나 또는 그 이상의 대안적 완화제 또는 점액보호제를 포함할 수 있다.
- [0026] 상기 완화제는 하나 또는 그 이상의 셀룰로오스 유도체, 예를 들면, 카르복시메틸 셀룰로오스 또는 히드록시프로필 메틸 셀룰로오스를 포함할 수 있다.
- [0027] 상기 완화제는 글리세롤을 포함할 수 있다.
- [0028] 상기 완화제는 텍스트란, 선택적으로 텍스트란-70 (약 70,000의 분자량을 갖는 텍스트란)을 포함할 수 있다.
- [0029] 수성 조성물은 본원에서 정의된 바와 같은 폴리올을 포함할 수 있다.
- [0030] 상기 폴리올은 당, 당 알코올, 산화당 또는 우론산을 포함할 수 있다.
- [0031] 상기 당 알코올은 소르비톨 및/또는 만니톨을 포함할 수 있다.
- [0032] 상기 폴리올은 소르비톨, 만니톨, 글리세롤 또는 프로필렌 글리콜을 포함할 수 있다.
- [0033] 상기 폴리올은 폴리비닐 알코올 및/또는 폴리에틸렌 글리콜을 포함할 수 있다.
- [0034] 수성 조성물은 폴리올의 조합, 선택적으로 글리세롤과 소르비톨 또는 글리세롤과 프로필렌 글리콜을 포함할 수 있다.
- [0035] 수성 조성물은 폴리카르복실산 또는 이의 염, 선택적으로 카보머를 포함할 수 있다.

- [0036] 수성 조성물은 하나 또는 그 이상의 지질을 포함할 수 있다.
- [0037] 상기 지질은 인지질을 포함할 수 있다.
- [0038] 수성 조성물은 조성물의 표면장력을 감소시키기 위해 적합된 최소한 하나의 계면활성 화합물을 포함할 수 있다.
- [0039] 수성 조성물은 점도 개선제를 포함할 수 있다.
- [0040] 바람직하게는, 수성 조성물은 1 내지 20 센티푸아즈의 점도를 갖는다.
- [0041] 유리하게는, 수성 조성물은 최소한 2 센티푸아즈, 선택적으로 최소한 5 센티푸아즈의 점도를 갖는다.
- [0042] 바람직하게는, 수성 조성물은 최소한 6.5의 pH를 갖는다.
- [0043] 유리하게는, 수성 조성물은 8.0까지의 pH를 갖는다.
- [0044] 수성 조성물은 pH6.8 내지 pH7.8 범위 내에서 또는 인근에서 pH를 가질 수 있다.
- [0045] 바람직하게는, 수성 조성물은 물 킬로그램당 약 200 내지 400 밀리오스몰 범위 내에서 삼투질 농도를 갖는다.
- [0046] 유리하게는, 상기 삼투질 농도는 물 킬로그램당 250 내지 350 밀리오스몰 범위 내에 있다.
- [0047] 첫 번째 구체예에서, 상기 진통성 조성물은 오피오이드 화합물을 포함한다.
- [0048] 상기 오피오이드 화합물은 자연 아편제를 포함할 수 있다.
- [0049] 상기 오피오이드 화합물은 5-HT 수용체에 대한 친화성을 갖는 오피오이드를 포함할 수 있다.
- [0050] 5-HT 수용체에 대한 친화성을 갖는 상기 오피오이드는 트라마돌 또는 이의 유도체를 포함할 수 있다.
- [0051] 수성 조성물은 최소한 0.01% 및 최대 2% w/v 트라마돌을 포함할 수 있다.
- [0052] 선택적으로, 수성 조성물은 최소한 0.1% w/v 트라마돌을 포함한다.
- [0053] 수성 조성물은 0.25% 내지 1.25% w/v 트라마돌을 포함할 수 있다.

[0054]

두 번째 구체예에서, 상기 진통성 조성물은 스테로이드성 소염성 화합물을 포함한다.

[0055]

세 번째 구체예에서, 상기 진통성 조성물은 비-스테로이드성 소염성 화합물 (NSAID)을 포함한다.

[0056]

상기 NSAID는 이부프로펜, 케토롤락, 네파페낙, 브롬페낙, 수프로펜, 플루르비프로펜, 인도메타신, 디클로페낙, 파라세타몰 및 아세틸살리실산 (아스피린)에서 선택되는 최소한 하나의 화합물을 포함할 수 있다.

[0057]

네 번째 구체예에서, 상기 진통성 조성물은 국부 마취성 조성물을 포함할 수 있다.

[0058]

상기 국부 마취성 조성물은 아미드 기에서 선택되는 국부 마취성 화합물을 포함할 수 있다.

[0059]

상기 국부 마취성 화합물은 그 다음, 리그노카인을 포함할 수 있다.

[0060]

상기 국부 마취성 조성물은 대안적으로 또는 부가적으로, 에스테르 기에서 선택되는 국부 마취성 화합물을 포함할 수 있다.

[0061]

상기 국부 마취성 화합물은 그 다음, 테트라카인을 포함할 수 있다.

[0062]

진통성 조성물은 GABA성, 노르아드레날린성 또는 세로토닌성 화합물을 포함할 수 있다.

[0063]

진통성 조성물은 가바펜틴을 포함할 수 있다.

[0064]

진통성 조성물은 근이완제, 선택적으로 바클로펜을 포함할 수 있다.

[0065]

진통성 조성물은 케타민을 포함할 수 있다.

[0066]

진통성 조성물은 아미트립틸린을 포함할 수 있다.

[0067]

진통성 조성물은 클로니딘을 포함할 수 있다.

[0068]

진통성 조성물은 캡사이신을 포함할 수 있다.

[0069]

진통성 조성물은 그 다음, 글리세릴 트리니트레이트를 포함할 수 있다.

[0070]

진통성 조성물은 칼슘 채널 차단제를 포함할 수 있다.

- [0071] 상기 칼슘 채널 차단제는 딜티아젬, 베라파밀, 니카르디핀, 플루나리진, 신나리진 또는 암로디핀을 포함할 수 있다.
- [0072] 진통성 조성물은 국소 불안완화제를 포함할 수 있다.
- [0073] 상기 불안완화제는 벤조디아제핀, 선택적으로 디아제팜, 로라제팜, 클로나제팜, 알프라졸람 또는 클로르디아제폭시드를 포함할 수 있다.
- [0074] 수성 조성물은 항미생물제, 예를 들면, 항생제를 더욱 포함할 수 있다.
- [0075] 수성 조성물은 항-알레르기 작용제, 예를 들면, 항-히스타민, 크로모글리케이트 및/또는 소염성 작용제를 더욱 포함할 수 있다.
- [0076] 바람직하게는, 상기 수성 조성물은 눈에서 자연 눈물의 결핍과 관련된 질환의 치료에서 이용된다.
- [0077] 유리하게는, 상기 수성 조성물은 본원에서 정의된 바와 같은, 안구 건조의 치료에서 이용된다.
- [0078] 바람직하게는, 상기 조성물은 국소-적용가능 조성물을 포함한다.
- [0079] 상기 조성물은 눈-점안약, 크림, 젤, 연고 등을 포함할 수 있다.
- [0080] 상기 조성물은 지효성 조성물을 포함할 수 있다.
- [0081] 상기 조성물은 눈 내에 또는 인근에 이식가능한 펠릿 수단을 포함할 수 있다.
- [0082] 상기 조성물은 눈 내에 또는 인근에 주사되는데 적합될 수 있다.
- [0083] 본 발명의 두 번째 양상에 따라서, 인간 또는 동물 눈에서 자연 눈물의 결핍과 관련된 질환을 치료하기 위한 방법이 제시되고, 상기 방법은 최소한 하나의 물-용해성 중합성 안과 윤활성 매체의 수성 용액 및 최소한 하나의 물-용해성 진통성 조성물의 수성 용액을 눈에 실질적으로 동시에 투여하는 단계를 포함한다.
- [0084] 바람직하게는, 상기 방법은 상기 최소한 하나의 중합성 안과 윤활성 매체 및 상기 최소한 하나의 물-용해성 진통성 조성물 둘 모두를 포함하는 단일 수성 조성물의 눈에 투여를 포함한다.
- [0085] 유리하게는, 상기 방법은 상기 첫 번째 양상에서 설명된 바와 같은 수성 조성물의 눈에 투여를 포함한다.
- [0086] 본 발명의 세 번째 양상에 따라서, 인간 또는 동물 눈의 눈 질환 또는 장애의 치료에서 국소 적용을 위한 조성물이 제시되고, 상기 조성물은 상기 질환 또는 장애 또는 이의 증상의 치료를 위해 적합된 안과학적으로 활성

물질을 포함하고, 여기서 상기 조성물은 오피오이드를 더욱 포함한다.

[0087] 바람직하게는, 상기 오피오이드는 5-HT 수용체에 대한 친화성을 갖는 오피오이드를 포함한다.

[0088] 유리하게는, 상기 오피오이드는 트라마돌 또는 트라마돌의 유도체를 포함한다.

[0089] 바람직한 구체예에서, 상기 안과학적으로 활성 물질은 단독으로 투여되면, 치료된 눈 내에 또는 주변에 통증, 불쾌감, 염증, 자극 또는 기타 원치 않는 감각 또는 반응을 유발하는 경향이 있는 제약학적으로-활성 작용제를 포함한다.

[0090] 유리하게는, 안과적으로 활성 물질은 아세클리딘, 아세타졸라미드, 아시클로비르, 아프라클로니딘, 아트로핀, 아자펜타센, 아젤라스틴, 바시트라신, 베푸놀롤, 베타메타손, 베타솔룰, 비마토프로스트, 브리모니딘, 브린졸라미드, 카르바콜, 카르테올롤, 셀레콕시브, 클로람페니콜, 클로르테트라사이클린, 시프로플록사신, 크로모글리케이트, 크로몰린, 시클로펜톨레이트, 시클로스포린, 다피프라졸, 데메카롭, 텍사메타손, 디클로페낙, 디클로르페나미드, 디페베프린, 도르졸라미드, 에토티오페이트, 에메다스틴, 에피나스틴, 에피네프린, 에리트로마이신, 에톡스졸라미드, 유카트로핀, 플루드로코르티손, 플루오로메톨론, 플루르비프로펜, 포미비르센, 프라미세틴, 간사이클로비르, 가티플록사신, 젠타마이신, 호마트로핀, 하이드로코르티손, 이독수리딘, 인도메타신, 이소플루로페이트, 케토롤락, 케토티펜, 라타노프로스트, 레보베타솔룰, 레보부놀롤, 레보카바스틴, 레보플록사신, 로독사미드, 로테프레드놀, 메드리손, 메타졸라미드, 메티프리놀롤, 목시플록사신, 나파졸린, 나타마이신, 네도크로밀, 네오마이신, 노르플록사신, 오플록사신, 올로파타딘, 옥시메타졸린, 페미롤라스트, 페갑타닙, 페닐에프린, 피소스티그민, 필로카르핀, 핀돌롤, 피레녹신, 폴리믹신 B, 프레드니솔론, 프로파라케인, 라니비주맙, 리멕솔론, 스코폴라민, 세졸라미드, 스쿠알라민, 술파세타미드, 수프로펜, 테트라카인, 테트라시클린, 테트라히드로졸린, 테트리졸린, 티몰롤, 토브라마이신, 트라보프로스트, 트리암시놀론, 트리플루오로메타졸라미드, 트리플루리딘, 트리메토프림, 트로피카미드, 우노프로스톤, 비다라빈, 실로메타졸린, 이들의 제약학적으로 허용되는 염, 그리고 이들의 조합을 포함하는 제약학적으로-활성 물질의 군에서 선택된다.

[0091] 안과학적으로 활성 물질은 항산화제 또는 비타민을 포함할 수 있다.

[0092] 상기 항산화제는 비타민 A, 비타민 C, 비타민 E, 리코펜, 셀레늄, 알파-리포산, 조효소 Q, 글루타티온, 또는 카로티노이드를 포함할 수 있다.

[0093] 안과학적으로 활성 물질은 금속 쟈물을 포함할 수 있다.

[0094] 안과학적으로 활성 물질은 비-스테로이드성 소염제 (NSAID)를 포함할 수 있다.

[0095] 안과학적으로 활성 물질은 항미생물제를 포함할 수 있다.

[0096] 안과학적으로 활성 물질은 항히스타민을 포함할 수 있다.

- [0097] 안과학적으로 활성 물질은 단백질, 항체 또는 항체의 일부분, 데옥시리보핵산 또는 리보핵산을 포함할 수 있다.
- [0098] 바람직하게는, 상기 조성물은 국소-적용가능 조성물을 포함한다.
- [0099] 상기 조성물은 눈-점안약, 크림, 젤, 연고 등을 포함할 수 있다.
- [0100] 상기 조성물은 지효성 조성물을 포함할 수 있다.
- [0101] 상기 조성물은 눈 내에 또는 인근에 이식가능한 펠릿 수단을 포함할 수 있다.
- [0102] 상기 조성물은 눈 내에 또는 인근에 주사되는데 적합될 수 있다.
- [0103] 본 발명의 네 번째 양상에 따라서, 인간 또는 동물 눈의 눈 질환 또는 장애를 치료하기 위한 방법이 제시되고, 상기 방법은 오피오이드와 함께, 상기 질환 또는 장애 또는 이의 증상의 치료를 위해 적합된 안과학적으로-활성 물질을 포함하는 조성물을 제공하는 단계, 그리고 상기 조성물을 치료가 필요한 눈에 국소 투여하는 단계를 포함한다.
- [0104] 바람직하게는, 상기 오피오이드는 5-HT 수용체에 대한 친화성을 갖는 오피오이드를 포함한다.
- [0105] 유리하게는, 상기 오피오이드는 트라마돌 또는 트라마돌의 유도체를 포함한다.
- [0106] 상기 방법은 상기 세 번째 양상에서 설명된 바와 같은 조성물의 눈에 투여를 포함할 수 있다.
- [0107] 본 발명의 다섯 번째 양상에 따라서, 인간 또는 동물 눈과 연관된 통증의 치료에서 이용을 위한, 5-HT 수용체에 대한 친화성을 갖는 오피오이드를 포함하는 조성물이 제시된다.
- [0108] 바람직하게는, 상기 오피오이드는 트라마돌 또는 이의 유도체를 포함한다.
- [0109] 바람직하게는, 상기 조성물은 국소-적용가능 조성물을 포함한다.
- [0110] 상기 조성물은 눈-점안약, 크림, 젤, 연고 등을 포함할 수 있다.
- [0111] 상기 조성물은 지효성 조성물을 포함할 수 있다.
- [0112] 상기 조성물은 눈 내에 또는 인근에 이식가능한 펠릿 수단을 포함할 수 있다.

- [0113] 상기 조성물은 눈 내에 또는 인근에 주사되는데 적합될 수 있다.
- [0114] 상기 조성물은 제약학적으로 활성 물질의 눈에 투여에 의해 유발된 통증의 치료에서 이용될 수 있다.
- [0115] 상기 조성물은 그 다음, 상기 오피오이드 및 상기 제약학적으로 활성 물질 둘 모두를 포함할 수 있다.
- [0116] 바람직한 구체예에서, 상기 조성물은 인간 또는 동물 눈의 의학적 장애와 연관된 통증의 치료에서 이용된다.
- [0117] 상기 의학적 장애는 안구 건조 또는 안구건조증을 포함할 수 있다.
- [0118] 상기 조성물은 그 다음, 상기 오피오이드를 포함하는 인공 눈물 조성물을 포함할 수 있다.
- [0119] 상기 오피오이드는 트라마돌 또는 이의 유도체를 포함할 수 있다.
- [0120] 상기 조성물은 부가적으로 또는 대안으로, 안전염의 치료에서 이용될 수 있다.
- [0121] 상기 조성물은 부가적으로 또는 대안으로, 알레르기성 눈 질환의 치료에서 이용될 수 있다.
- [0122] 상기 조성물은 부가적으로 또는 대안으로, 눈의 감염의 치료에서 이용될 수 있다.
- [0123] 상기 조성물은 부가적으로 또는 대안으로, 눈의 염증의 치료에서 이용될 수 있다.
- [0124] 상기 조성물은 부가적으로 또는 대안으로, 눈의 자가면역 질환의 치료에서 이용될 수 있다.
- [0125] 상기 조성물은 부가적으로 또는 대안으로, 안구 표면 질환, 예를 들면, 익상편과 겸열반의 치료에서 이용될 수 있다.
- [0126] 상기 조성물은 부가적으로 또는 대안으로, 녹내장의 치료에서 이용될 수 있다.
- [0127] 상기 조성물은 부가적으로 또는 대안으로, 연령 관련 황반 변성의 치료에서 이용될 수 있다.
- [0128] 상기 조성물은 부가적으로 또는 대안으로, 수술후 염증과 불쾌감의 치료에서 이용될 수 있다.
- [0129] 상기 조성물은 부가적으로 또는 대안으로, 누선, 결막, 안와 및/또는 눈꺼풀의 질환의 치료에서 이용될 수 있다.

- [0130] 상기 조성물은 부가적으로 또는 대안으로, 재발성 각막 찰과상, 비-치유성 궤양 또는 지속적인 상피 결합의 치료에서 이용될 수 있다.
- [0131] 상기 조성물은 부가적으로 또는 대안으로, 편두통, 특히 안구 편두통의 치료에서 이용될 수 있다.
- [0132] 상기 조성물은 대안적 구체예에서, 인간 또는 동물 눈의 외과적 치료와 연관된 통증, 또는 인간 또는 동물 눈에 외상성 손상의 치료에서 이용될 수 있다.
- [0133] 본 발명의 이러한 양상의 조성물은 또한, 즉각적인 통증 또는 불쾌감이 거의 또는 전혀 없는 앞서 개시된 질환과 장애를 최소한 비롯하여, 통증 및/또는 불쾌감을 수반하지 않는 눈의 질환과 장애의 치료에서 이용될 수 있다.
- [0134] 본 발명의 여섯 번째 양상에 따라서, 인간 또는 동물 눈 내에서 또는 인근에서 통증을 경감하는 방법이 제시되고, 상기 방법은 5-HT 수용체에 대한 친화성을 갖는 오피오이드를 포함하는 조성물을 상기 통증의 부위에 또는 부위 인근에 투여하는 단계를 포함한다.
- [0135] 상기 방법은 상기 오피오이드를 포함하는 인공 눈물 조성물을 눈에 투여하는 단계를 포함하는 안구 건조 또는 안구건조증의 치료를 위한 방법을 포함할 수 있다.
- [0136] 상기 방법은 대안적으로, 상기 다섯 번째 양상에서 개시된 질환 또는 장애 중에서 임의의 한 가지에 대한 치료를 포함할 수 있다.
- [0137] 유리하게는, 상기 오피오이드는 트라마돌 또는 이의 유도체를 포함한다.
- [0138] 상기 조성물은 상기 다섯 번째 양상에서 설명된 바와 같은 조성물을 포함할 수 있다.
- 발명을 실시하기 위한 구체적인 내용**
- [0139] 본 발명의 구체예는 현재부터, 실례에 의해 더욱 구체적으로 설명될 것이다.
- [0140] 첫 번째 실례에서, 눈은 눈동자의 수축을 유발하는 필로카르핀 점안약으로 치료되었다 (이러한 특정 실례에서, 비록 필로카르핀이 치료적으로도 이용되긴 하지만, 안과 진단적 절차의 일부로서). 이런 점안약은 필로카르핀이 효과를 나타낼 수 있기 이전에, 유의미한 불쾌감과 과도한 눈물 형성을 유발하여, 아마도 필로카르핀이 눈 외부로 셧겨날 수 있다. 하지만, 트라마돌을 내포하는 점안약이 필로카르핀 점안약 이전에 또는 필로카르핀 점안약과 함께 투여될 때, 불쾌감과 눈물 형성 둘 모두 현저하게 감소되었다. 또한, 효과적인 수축이 훨씬 낮은 수준의 필로카르핀으로 달성될 수 있었다. 트라마돌 투여 직후에 또는 트라마돌 투여와 함께 투여되면, 0.5% w/v 필로카르핀은 트라마돌 없이 투여된 1% w/v 필로카르핀만큼 효과적인 것으로 밝혀졌다. 이것은 트라마돌이 다른 약물의 흡수를 틀림없이 향상시킨다는 것을 암시한다.
- [0141] 두 번째 실례에서, 시클로스포린을 내포하는 조성물은 이식 거부반응을 회피하기 위해, 각막 이식 이후에 수술 후 치료에서 눈에 경상적으로 투여될 것이다. 하지만, 이것은 눈에서 유의미한 추가적인 수준의 불쾌감을 유발할 것이다. 조성물에 0.5%w/v 트라마돌의 첨가는 불쾌감을 유의미하게 감소시킬 것이고, 그리고 또한, 시클로스포린의 효능을 향상시킬 것이다.

[0142] 세 번째 실례에서, 전통적인 안과 눈-점안약 제제가 만들어지고, 0.5% w/v 트라마돌이 첨가되었다. 이러한 제제는 건강한 47세 개체의 왼쪽 눈에 투여되었다. 왼쪽 눈에서 감각이 트라마돌 제제의 적하 후 3분 이내에 눈에 띄게 감소하고, 그리고 이러한 마비 효과는 최소한 110분 동안 지속되었다. 오른쪽 눈에서 감각은 정상 상태가 유지되었다. 부작용은 관찰되지 않았다.

[0143] 네 번째 실례에서, "안구 건조"를 앓는 있는 환자에 세 번째 실례의 트라마돌-내포 눈-점안약 제제의 투여는 예상된 바와 같이, 결과의 불쾌감을 감소시켰다. 하지만, 불쾌감의 이러한 감소는 깜빡임의 감소를 명백하게 유발하였고, 건조 상태가 유지되었고, 그리고 신체 증후가 향상되지 않았다. 전통적인 "인공 눈물" 조성물이 대신에 적용될 때, 이러한 조성물은 히알루론산나트륨, 하이프로멜로스 및/또는 카보머 겔을 포함하는 윤활성 제제를 내포하기 때문에, 눈이 더욱 윤활되고 신체 증후가 향상되었다. 하지만, 불쾌감은 여전하였는데, 이것은 많은 환자에서, 병든 눈을 문지르는 것과 같은 행동을 유발할 것이고 향상의 대부분을 상쇄시킬 것이다. 하지만, 0.5%w/v 트라마돌이 윤활성 "인공 눈물" 조성물에 첨가되고, 그리고 이러한 조합이 눈에 투여될 때, 통증과 건조가 동시에 감소하였고, 그리고 모든 증상과 징후가 훨씬 신속하게 향상되었다.

[0144] 다섯 번째 실례에서, 전통적인 "인공 눈물" 제제는 히알루론산나트륨, 하이프로멜로스 및 카보머 겔을 포함하는 수성 안과 윤활성 제제를 내포하는 표준으로서 만들어졌다.

[0145]

[0146] 본 발명을 구현하는 새로운 "인공 눈물" 제제가 또한 만들어졌는데, 이것은 상기 전통적인 제제와 실질적으로 동일한 조성을 갖고, 100ml의 "인공 눈물"마다 0.5mg 트라마돌 (즉, 0.5% w/v 트라마돌)이 첨가되었다.

[0147] 전통적인 인공 눈물 제제는 안구 건조를 앓는 환자의 눈에 투여되었다. 이것은 눈을 윤활하고, 그리고 일부 신체 증후가 향상되었다. 하지만, 이러한 투여 이전에 발생된 불쾌감은 감소되지 않았다.

[0148] 트라마돌을 내포하는 새로운 인공 눈물 제제가 안구 건조를 앓는 환자의 눈에 투여될 때, 눈이 성공적으로 윤활되어 치유가 촉진될 뿐만 아니라, 불쾌감이 유의미하게 감소하였다.

[0149] 윤활 효과를 조장하고 기타 목적을 위하여, 넓은 범위의 추가적 또는 대안적 구성요소가 "인공 눈물" 제제 내에 존재할 수 있다. 따라서 완화제 (soothing agent) 또는 점액보호제 (muco-protective agent)가 포함될 수 있는데, 이들은 눈의 표면과 같은 표면 위에 진정성 보호 피막을 형성하는 경향이 있다.

[0150] "인공 눈물"에서, 셀룰로오스 유도체, 예를 들면, CMC (카르복시메틸셀룰로오스) 또는 HPMC (히드록시프로필 메틸 셀룰로오스, 일명 하이프로멜로스 - 상기 참조)가 이러한 목적에 이용될 수 있다. 글리세롤은 저-분자량 완화제인 반면, 벡스트란은 고-분자량 완화제 (벡스트란-70, 약 70 킬로달톤의 분자량을 갖는 벡스트란이 특히 적합한 것으로 생각된다)이다. 고분자량 또는 저분자량 구성요소의 선택은 아마도, 조성물의 점도 요건에 좌우된다 (상세를 위하여, 하기를 참조한다); 상기 셀룰로오스 유도체는 예로써, 점도를 유의미하게 증가시킬 것이다.

[0151] 폴리올은 일반적으로, 이런 윤활성 조성물에 대한 유익한 구성요소일 것으로 가정된다. 본 출원의 맥락에서, 용어 "폴리올"은 최소한 2개의 인접한 히드록실 (-OH) 기를 갖는 임의의 유기 화합물을 지칭하는 것으로 이해되어야 하는데, 여기서 이들 -OH 기는 서로에 대하여, 트랜스 (trans) 입체형태로 묶이지 않아야 한다. 이런 폴리올은 선형, 가지형 또는 환상 구조 뼈대를 가질 수 있고, 그리고 이들이 물-용해성이고 제약학적으로 허용되기만 하면, 치환되거나 치환되지 않을 수 있다. 용어 "폴리올"은 따라서, 디올과 트리올을 비롯한 짧은 사슬 분자뿐만 아니라, 크거나 또는 심지어 불확정한 숫자의 히드록실 기를 갖는 더욱 긴 사슬, 더욱 큰 분자량 분자를 포

함한다. 폴리올의 혼합물이 동등하게 가능하다.

[0152] 적절한 폴리올의 실례에는 당, 당 알코올, 산화당 및 우론산이 포함된다. 바람직한 당 알코올에는 만니톨과 소르비톨이 포함된다. 짧은 사슬 폴리올, 예를 들면, 글리세롤 또는 프로필렌 글리콜 역시 이들 제제에서 유용한데, 글리세롤은 이와 관련하여 특히 적절한 구성요소이다.

[0153] 글리세롤과 다른 폴리올의 혼합물, 예를 들면, 글리세롤/소르비톨 및 글리세롤/프로필렌 글리콜 역시 특히 유용한 것으로 확인된다.

[0154] 더욱 높은-점도 또는 심지어 약간 겔화된 조성물을 형성하기 위하여, 전통적인 점도 개선제, 예를 들면, 셀룰로오스계 또는 심지어 젤라틴이 이용될 수 있지만, 이런 높은-분자량 중합성 시약을 이용하는 것이 필수적이지는 않다. 폴리올이 존재할 때, 첨가제, 예를 들면, 봉산염의 첨가는 상이한 문자 상에서 히드록실 기 사이에 느슨한 정도의 교차-연결을 산출할 것이다 (봉산염은 히드록실 기와 불안정한 착물을 형성하는 추세가 있다). 따라서 조성물의 점도가 상승하고, 그리고 예로써, 첨가되는 봉산염의 정확한 수준을 조절함으로써 제어될 수 있다. 이러한 작용은 또한, 일단 투여되면 농후해지거나 겔화되는 시스템이 생산될 수 있도록 pH에 좌우될 것인데, 그 이유는 이의 pH가 눈 내에서 또는 인근에서 당면한 환경의 pH로 변하기 때문이다. 따라서 폴리올, 예를 들면, 글리세롤은 완화제 및 점도 조절제 둘 모두로서 기능할 수도 있다.

[0155] 다양한 화합물의 에멀젼과 겔 역시 포함될 수 있다.

[0156] 자연 눈물은 지질을 내포하고, 그리고 유사한 화합물이 인공 눈물에서 이용될 수 있다. 인지질, 특히 음이온성 인지질이 포함될 수 있다 (히드록시프로필 당 겔 기와 카보머-기초된 지질 겔 기 둘 모두).

[0157] 계면활성제, 특히 비-이온성 계면활성제, 예를 들면, 폴리소르베이트, 폴록사머와 4기능 블록 공중합체는 눈물 조성물의 표면장력을 낮추고, 따라서 눈의 표면의 습윤을 강화하는데 이용될 수 있다; 이온성 계면활성제 역시 포함될 수 있다.

[0158] 인공 눈물 제제로 성공적으로 함입되고 있는 다른 물-용해성 중합체에는 폴리비닐 알코올 (PVA), 폴리에틸렌글리콜 (PEG) 및 카보머가 포함된다 (이들은 주로 폴리아크릴레이트 중합체이다 - Carbopol® 카보머가 우수한 실례이다). 폴리비닐피롤리돈 (PVP) 역시 얼마간 성공적으로 이용되고 있다.

[0159] 일부 인공 눈물 제제는 탄화수소, 예를 들면, 백색 바셀린, 광유 및 백색 연성 파라핀을 내포할 수 있지만, 이런 물질은 일반적으로, 상응하는 눈 윤활제 연고 제제에 더욱 적합하다.

[0160] 인공 눈물 조성물, 예를 들면, 본 발명의 인공 눈물 조성물은 통상적으로, 강화된 점도를 갖거나 또는 심지어 약하게 겔화되는 것이 바람직하다. 이것은 눈에서 액체 조성물의 체류 시간을 증가시키고 및/또는 조성물이 건조하고 아픈 눈에 투여될 때 환자가 경험하는 위안/진정/완충 효과를 증가시킨다.

[0161] 약 1 내지 약 20 센티푸아즈의 점도가 일반적으로 요구되고, 바람직하게는 약 2 내지 20 센티푸아즈, 이상적으로는 약 5 내지 20 센티푸아즈 범위의 점도가 요구된다.

[0162] 인공 눈물은 또한, 눈과 양립하는 pH와 삼투질 농도를 갖도록 조제되어야 한다. 따라서 조성물은 약 6.8 내지

7.8의 범위에서 pH를 가질 것이다.

[0163] 대안적으로, 앞서 언급된 바와 같이, 인공 눈물은 이들 인공 눈물이 혈액 pH를 눈의 pH 쪽으로 변화시킴에 따라서, 그들의 효과적인 점도가 증가하도록 이러한 범위를 약간 벗어나는 pH를 가질 수도 있다.

[0164] 조성물의 원하는 삼투질 농도는 일반적으로, 약 250 내지 350 밀리오스몰/몰 킬로그램의 범위 내에 있을 것이다. 비록 다른 염, 예를 들면, 봉산염이 존재하면 (상기 참조), 이들 역시 기여할 것이지만, 이것은 통상적으로, 나트륨 또는 칼륨 염화물로 조정될 것이다.

[0165] 본 발명의 인공 눈물 조성물은 원인이 무엇이든, 안구건조증을 경감하기 위해 각막에 국소 투여될 수 있다. 조성물은 안구 수분 점안약, 안구 위안 점안약 또는 안구 윤활제로서 동등하게 이용될 수 있다. 이들 경우에, 점안약은 각막에 직접적으로 또는 눈의 맹관에서 1개 또는 2개 점안약으로서 편의하게 적용가능할 것이다. 본원에서 설명된 바와 같은 진통제를 내포하는 윤활성 안과 연고와 크림 역시 제조될 수 있다.

[0166] 넓은 범위의 대안적 진통제가 본 발명의 인공 눈물 및 기타 안과 윤활제에 이용될 수 있다.

[0167] NSAID, 예를 들면, 이부프로펜, 케토롤락, 네파페낙, 브롬페낙, 수프로펜, 플루르비프로펜, 인도메타신, 디클로페낙, 파라세타몰 및 아세틸살리실산 (아스피린)이 적합할 것이다.

[0168] GABA성, 노르아드레날린성과 세로토닌성 성질을 갖는 시스템이 특히 적합할 것이다. (GABA성 화합물은 감마-아미노 부티르산 또는 GABA를 필요로 하는 생화학적 과정에 영향을 준다; 유사하게, 노르아드레날린성 화합물은 노르아드레날린을 필요로 하는 과정에 영향을 준다; 그리고 세로토닌성 화합물은 세로토닌을 필요로 하는 과정에 영향을 준다).

[0169] 가바펜틴은 이러한 맥락에서 유용한 진통제의 실례이다; 넓은 의미에서, 이것은 많은 신경화학적 과정에서 GABA를 모방한다.

[0170] 근이완제, 예를 들면, 바클로펜은 이런 인공 눈물/안과 윤활제 조성물에 적합한 진통제인 것으로 생각된다.

[0171] 효과적인 기타 진통제에는 케타민과 아미트립틸린이 포함된다.

[0172] 클로니딘은 교감 신경계를 통한 동정적 유출 (sympathetic outflow)을 감소시키는 화합물이고, 따라서 이런 인공 눈물/안과 윤활제 조성물에서 진통제로서 또한 유용할 것이다.

[0173] 비록 캡사이신이 칠리 폐퍼 등의 활성 성분으로서 잘 알려져 있긴 하지만, 이것은 국소 투여될 때, 효과적인 국부 마취제로서 이용될 수 있다 (이것이 섭취되지 않기만 하면). 따라서 이것 역시 본 발명의 인공 눈물 및 기타 안과 윤활제에 이용될 수 있다.

[0174] 글리세릴 트리니트레이트 (GTN)는 정확한 수준에서 투여될 때 진통성 성질을 갖는다; 실제로, 이것은 캡사이신의 효과를 향상시키기 위해, 국소 피부 치료제에서 캡사이신과 합동될 수 있다.

[0175]

본 발명의 인공 눈물/안과 윤활제 조성물에서 진통제로서 효과적일 가능성이 많은 다른 부류의 화합물은 칼슘 채널 차단제이다. 이들의 실례에는 딜티아젬, 베라파밀, 니카르디핀, 플루나리진, 신나리진 및 암로디핀이 포함된다.

[0176]

또한, 불안 장애를 치료하기 위한 화합물인 불안완화제는 본 발명의 인공 눈물/안과 윤활제 조성물에서 유용한 진통성 구성요소일 것으로 생각된다. 국소 조성물에서 이용가능한 불안완화제의 실례에는 디아제팜, 로라제팜, 클로나제팜, 알프라졸람 및 클로르디아제폭시드를 비롯한 벤조디아제핀이 포함된다.

[0177]

윤활이 낮고, 그리고 이물이 눈 밖으로 쉽게 씻겨나가지 않는 경우에, 눈 또는 이의 주변의 표면에 대한 손상이 우려된다. 이것은 차후 감염을 유발할지도 모른다. 이런 이유로, 인공 눈물/안과 윤활제에서 항미생물제, 전형적으로 항생제를 포함하는 것이 권장된다.

[0178]

또한, 인공 눈물/안과 윤활제에 항-알레르기 약제를 포함시킴으로써 이를 투여하는 것이 유익할 수 있다; 이들 항-알레르기 약제에는 항히스타민, 크로모글리케이트 및 소염성 작용제 (가령, 스테로이드)가 포함된다.

[0179]

이런 진통제가 인공 눈물 또는 기타 안과 윤활성 조성물에서 이용되면, 이들은 눈의 윤활의 결여에 기인하는 통증과 스트레스를 경감하면서, 자연 눈물을 보충하거나 또는 심지어 대체하고; 각막 및 다른 인접 조직에 대한 추가 손상을 피하기 위해, 눈을 안정시키거나, 습윤하거나 또는 윤활하는데 도움을 주고; 그리고 치유를 조장할 것이다 (또는 최소한, 자연 치유가 완결될 때까지 완화제로서 기능할 것이다).

[0180]

여섯 번째 실례에서, 개체의 눈의 감염은 항생제로 치료를 필요로 하였다. 하지만, 상기 개체는 결과의 통증으로 인하여, 개별 눈꺼풀을 열 수 없었다. 0.5% w/v 트라마돌을 포함하는 눈-점안약 제제의 투여는 불쾌감을 급속하게 감소시키고, 눈꺼풀의 열림을 허용하였다. 이것은 항생제의 투여를 가능하게 할 뿐만 아니라, 치료된 눈에서 온당한 시력을 가능하게 하였고, 그리고 예상했던 것보다 감염을 더욱 신속하게 해결하는데 도움을 주는 것으로 나타났다.

[0181]

일곱 번째 실례에서, 49세 남성은 유의미한 연장된 가려움을 유발하는 알레르기성 눈 질환이 발생하였다. 이러한 가려움은 0.5 % w/v 트라마돌을 내포하는 눈-점안약으로 치료 후 수분 이내에 향상되었고, 그리고 연관된 적열 상태는 식염수 점안약 단독으로 전통적인 치료에서보다 빠르게, 시간의 흐름에서 향상되었다. 추가의 실험은 1.0% w/v 트라마돌을 내포하는 눈-점안약이 훨씬 신속하고 효과적인 결과를 산출한다는 것을 증명하였다.

[0182]

여덟 번째 실례에서, 49세 남성은 안구 건조 및 "안구 건조"의 전형적인 증상인 불안정한 눈물막이 발생하였다. 상기 환자의 눈물 오스를 놓도는 한쪽 눈에서 0.5 % w/v 트라마돌을 내포하는 눈-점안약의 이용 후, 눈 점안약의 적하 전 312 밀리오스몰에서 적하 1시간 후 299 밀리오스몰로 향상되었다. 관련된 통증 역시 감소하였다. 1.0% w/v 트라마돌을 내포하는 눈-점안약의 이용은 환자의 통증을 더욱 감소시켰다.

[0183]

아홉 번째 실례에서, 안건염을 앓고 각막 염색 없음, 하지만 감소된 눈물 봉괴 시간을 갖는 중년 남성은 1.0% w/v 트라마돌을 내포하는 눈-점안약이 제공되었다. 안건염이 향상되었고, 그리고 자극성 증상에서 향상과 함께, 눈물 봉괴 시간 역시 향상되었다.

[0184]

트라마돌 및 5-HT 수용체 효과를 갖는 다른 오피오이드의 국소 투여는 안구 건조, 안건염, 알레르기성 눈 질환, 눈의 감염, 눈의 염증, 눈의 자가면역 질환, 안구 표면 질환, 예를 들면, 익상편과 겸열반, 녹내장, 연령 관련

된 황반 변성, 그리고 수술후 염증과 불쾌감에서 유익할 가능성이 많다. 이것은 또한, 누선, 결막, 안와와 눈꺼풀 질환에서 유익할 가능성이 많다. 혜택은 또한, 재발성 각막 찰과상, 비-치유성 궤양 및 지속적인 상피 결함에서 기대된다.

[0185] 트라마돌의 투여는 또한, 편두통, 특히 안구 편두통을 치료하는데 유용할 수 있다.

[0186] 현재까지의 결과에 기초하여, 트라마돌 및 5-HT 수용체에 영향을 주는 다른 오피오이드로 치료는 광굴절 각막절제술 (PRK, photorefractive keratectomy), 치료레이저 각막절제술 (PTK, phototherapeutic keratectomy), 라식 (LASIK, laser assisted in situ keratomileusis), 라섹 (LASEK, laser assisted in situ epithelial keratomileusis) 및 펨토레이저 수술 (femtolaser surgery)을 비롯한 레이저 수술 이후에, 수술후 치료의 일부로서 적용가능할 것으로 생각된다. 부가적으로, 이런 치료는 눈 내로 또는 주변에 임의의 종류의 주사 이후에, 통증과 불쾌감을 경감할 것이다.

[0187] 트라마돌로 이러한 치료는 눈에 불쾌감 또는 통증을 유발하는 질환, 예를 들면, 안구 건조 및 건성각막염뿐만 아니라, 재발성 통증 증상, 예를 들면, 재발성 각막 찰과상 및 비-치유성 궤양에 도움이 될 것이다. 트라마돌 치료는 또한, 눈에 대한 화학적 손상뿐만 아니라, 물리적 손상 또는 이에 따른 상해의 경우에 도움이 될 것이다.

[0188] 이러한 용도에서 트라마돌 및 관련된 화합물의 특정 효능은 이들이 오피오이드 수용체뿐만 아니라, 세로토닌 방출을 매개하는 5-HT 수용체 (일명, 모노아민 수용체)와 상호작용하기 때문인 것으로 가정된다. (세로토닌은 또한, 5-히드록시트립타민, 5-HT로 알려져 있다). 따라서 예로씨, 불안완화제 효과와 연관되는 방출된 세로토닌으로부터 혜택이 있을지도 모르고, 및/또는 세로토닌 수용체와의 상호작용이 트라마돌을 통증 부위에 가깝게 국부적으로 유지하는데 도움을 줄지도 모른다.

[0189] 본 발명 및 진통제로서 오피오이드의 기존 용법 사이에 추가의 명백한 차이점은 오피오이드가 일반적으로, 그들의 진통 효과가 그들의 결점을 능가하는 심각한 통증의 경우에만 이용이 고려되었다는 점이다. 본 발명에서, 트라마돌과 이의 유사체는 유의미한 부작용 또는 기타 결점 없이, 낮은 수준의 통증에 대해 이용가능한 것으로 밝혀졌다.