



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 107982211 A

(43)申请公布日 2018.05.04

(21)申请号 201711200533.4

A61K 31/137(2006.01)

(22)申请日 2012.04.05

A61K 45/06(2006.01)

(30)优先权数据

1105731.2 2011.04.05 GB

A61K 47/36(2006.01)

1105732.0 2011.04.05 GB

A61K 47/32(2006.01)

(62)分案原申请数据

201280025096.6 2012.04.05

A61P 47/38(2006.01)

A61P 25/04(2006.01)

A61P 29/00(2006.01)

A61P 27/02(2006.01)

(71)申请人 奥普托索夫研究与发展有限公司

地址 英国伯明翰

(72)发明人 安纳特·夏尔马

(74)专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专

利商标事务所 11038

代理人 于巧玲

(51)Int.Cl.

A61K 9/08(2006.01)

权利要求书1页 说明书10页

(54)发明名称

眼科治疗

(57)摘要

提供了适合于向人类或动物眼睛局部给予的水性组合物，这些水性组合物包含至少一种水溶性聚合性眼用润滑剂如透明质酸盐、卡波姆凝胶或羟丙甲纤维素以及一种水溶性镇痛剂。该镇痛剂可以是一种阿片类物质，特别是对5-HT受体具有亲和性的一种阿片类物质，如曲马多。典型的曲马多水平将在0.5%到1.0%w/v范围内。可以将这些水性组合物例如用作为人工泪液，以及用作用于治疗如干眼症或睑炎的病症的通用眼用润滑剂。另外的组合物结合了如药物的眼科活性剂与具体如曲马多的阿片类物质。这些组合物可以用于治疗眼睛，同时减少通常由向眼睛内给予这些特定药物而产生的疼痛或不适，并且增加这些药物的功效。还披露了包含阿片类物质的组合物，这些阿片类物质具有5-HT受体活性，这些组合物在减轻眼睛之中和周围的疼痛中通用。

A

CN

107982211

1. 一种向人类或动物眼睛局部可给予的水性组合物,包含至少一种水溶性聚合性眼用润滑介质的一种水性溶液和有效量的至少一种水溶性镇痛组合物。
2. 如权利要求1所述的水性组合物,包括以滴剂形式可施用于眼睛的一种人工泪液或眼用润滑剂组合物。
3. 如权利要求1或权利要求2所述的水性组合物,其中所述镇痛组合物包含一种阿片类化合物。
4. 如权利要求3所述的水性组合物,其中所述阿片类化合物对5-HT受体具有亲和性。
5. 如权利要求3或权利要求4所述的水性组合物,其中该阿片类化合物包括曲马多或其衍生物。
6. 如权利要求5所述的水性组合物,包含0.01%与2%w/v之间的曲马多。
7. 如以上权利要求中任一项所述的水性组合物,其中该镇痛组合物包含类固醇消炎化合物;非类固醇消炎化合物;局部麻醉组合物;GABA能化合物;肌肉松弛剂;钙通道阻滞剂;以及局部抗焦虑剂中的至少一种。
8. 如以上权利要求中任一项所述的水性组合物,其中所述水溶性聚合性眼用润滑介质包括一种水溶性聚合物,该水溶性聚合物携有多个离子性或非离子性极性基团。
9. 如以上权利要求中任一项所述的水性组合物,其中该水溶性聚合性眼用润滑介质包括透明质酸钠、卡波姆凝胶(聚丙烯酸酯)以及羟丙甲纤维素(羟丙基甲基纤维素,HPMC)中的至少一种。
10. 如以上权利要求中任一项所述的水性组合物,包含适于减少该水性组合物表面张力的至少一种表面活性剂种类。

## 眼科治疗

[0001] 本发明涉及治疗人类或动物眼睛病症的领域。更具体但非排他地说，本发明涉及用于在人类和动物眼睛之中和周围减少疼痛、不适、炎症等的产品和方法。本发明进一步涉及用于减轻眼睛缺乏天然润滑的问题的产品和方法。

[0002] 对缺点和副作用较少的改善的止痛剂或疼痛控制剂的寻求是长期性的，并且尽管近来在药理学中有所进展，但在某些情形下仍无已知的完全令人满意的解决方法。

[0003] 使用天然阿片剂(如可待因，并且特别是吗啡)作为止痛剂已经持续数千年。然而，为了达到效果，它们通常必须被摄入、吸入或(最近)注入血流中。因此它们倾向于在整个身体中运作，而不可能使其效果局部化。另外，阿片剂倾向于对大脑化学具有副作用；吗啡和相关化合物的麻醉、改变感知以及成瘾特性臭名昭著。致死剂量也可能危险地接近于有效剂量。因此阿片剂倾向于被限于仅必需的用途，其中其有效性胜过其缺点。

[0004] 阿片类物质是一种广泛的化合物类别。阿片类物质包括天然存在的阿片剂，以及由阿片剂的化学修饰制成的半合成化合物(例如氢吗啡酮、氧可酮以及丁丙诺啡)；全合成化合物(例如芬太尼、哌替啶以及美沙酮)；以及在一些分类中，内源性天然存在的身体化学物质(如内啡肽)。全合成阿片类物质包括与天然阿片剂具有高度结构类似性的化合物，以及具有不同结构“骨架”但似乎仍然与阿片剂类似受体结合运作和/或具有与阿片剂类似作用模式的化合物。

[0005] 除在几种有限情况下以外，在局部施用或针对较轻疼痛水平时，尚未发现阿片类物质具有广泛用途。

[0006] 人类或动物身体中在疼痛控制方面具有特定问题的部分是眼睛。不论出于生理原因(眼睛具有比皮肤大得多的神经纤维密度)、心理原因还是两者，眼睛通常是一个特别敏感的区域。眼睛组织还倾向于具有未在身体中其他地方发现的一种结构。举例来说，相比于皮肤外层的对应细胞，角膜表面上的上皮细胞倾向于具有一种扁平特征，并且它们还不角质化，即它们不产生加强皮肤外层的角蛋白丝。

[0007] 还存在与眼睛相关的特定问题，一个主要问题是许多用于治疗眼睛病症的药物倾向于对眼睛和其周围造成至少刺激，并且常常造成明显的疼痛(同时对许多患者来说，在眼睛之中和周围的疼痛耐受性在任何情况下均较低)。

[0008] 如同大多数陆地脊椎动物的眼睛，人类的眼睛需要大量润滑和保湿，以使眼睛在眼窝内和眼睑在眼睛上平滑移动，并且维持视力的清晰性。这通常通过临近于眼睛的腺体分泌泪液来实现。泪液还有助于使眼睛摆脱外米物体和刺激性物质，因为这些物体和物质通常造成泪液流动增加，这与眨眼速率的增加相结合，有助于洗去刺激原因。

[0009] 受到特别关注的一种眼睛病症是“干眼症”(也被称为眼干燥症或干燥性角膜结膜炎)，其中产生不足以完全润滑和保湿眼睛、眼睑以及眼窝的泪液，且/或泪液的产生无法回应于眼睛的刺激而以正常方式增加。一种相关的更常见问题是“干眼综合症”，也被称为干燥性角膜结膜炎，眼睛无法形成足够泪液或泪液蒸发太快速的一种病症。这可以产生从轻度不适到显著疼痛水平的任何情况，足以影响一名患者的日常生活。

[0010] 所关注的另一种眼睛病症是睑炎。睑炎是眼睑边缘发炎(发红或肿胀)的一种病

症,它可能会导致以下症状,如眼睛灼痛、酸痛或刺痛;睫毛硬皮;和/或眼睑发痒。睑板腺炎或睑板腺功能异常是睑炎的一种形式。眼睑边缘上皮脂腺(睑板腺)的功能异常和炎症造成保持眼睛润滑所需的油性物质(例如脂质)的产生减少。所产生的物质更粘稠,并且在润滑眼睛方面不太有效。

[0011] 在眼睛的润滑减少的这些病症中,一种常见的并发症是视力变得模糊。

[0012] 已知使用润滑组合物(如“人工泪液”),即水溶性聚合物(如透明质酸钠、羟丙甲纤维素和/或卡波姆凝胶)的稀溶液代替所缺少的天然泪液。这些组合物将暂时使眼睛的运动变得容易,并且改进视力的清晰性。然而,它们无法在显著程度上降低眼睛中的疼痛水平。

[0013] 如果给予常规止痛剂以减少眼睛中的疼痛,那么这可能产生不适当的结果:不适的任何减轻使得眼睑的眨眼速率下降。这进一步减少泪液的产生,可能使“干眼症”病症恶化,可能使自病症的恢复延迟,并且使得偶然的外来物质更可能进入眼睛,而无法被冲洗出,因此进一步损害眼睛。

[0014] 希望能够通过局部施用止痛剂(例如呈滴眼剂、软膏、凝胶等形式)来应对在眼睛之中或周围所有形式的局部疼痛或不适。然而,如NSAID(例如布洛芬)的常用局部止痛剂似乎不具有充分效果,而局部施用的阿片剂似乎不具有注射的阿片剂的功效。然而,有效水平的注射的阿片剂的副作用可能是不可接受的。

[0015] 佩曼(Peyman)的美国专利号6384043披露了某些阿片类物质对一只裸露的眼睛(即上皮细胞已经被揭掉(作为治疗的一部分)或已经局部被穿透(在一种眼睛损伤的情况下)的一只眼睛)具有一种镇痛效果。然而,这一效果似乎仅在细胞上皮层已被破坏处出现,这可能使得此层能够被阿片剂穿透。一种替代性假发是对眼睛的这一损伤使得阿片类受体局部出现,局部施用的阿片类物质可以与这些阿片类受体相互作用以初步阻断疼痛信号沿神经传递。

[0016] 不论机制涉及什么,已发现局部施用的吗啡在施用于未受损伤的眼睛时不具有或几乎不具有镇痛效果。可能没有发生穿透,或所需受体没有出现,或两者。

[0017] 因此,如果可以设计不论眼睛是否受损伤均将对眼睛有效的一种局部可施用的镇痛配制品,那么是有益的,特别是为了减少由在施用于眼睛时如果不诱导疼痛就令人满意的治疗所诱导的疼痛,或为了一般减少眼睛感染和病症中的疼痛。

[0018] 因此,本发明的一个目的是提供预防一些或所有上述问题并且提供一些或所有上述益处的化合物和组合物。

[0019] 根据本发明的第一方面,向人类或动物眼睛提供一种局部可给予的水性组合物,该水性组合物包含至少一种水溶性聚合性眼用润滑介质(polymeric ophthalmic lubricating medium)的一种水性溶液和有效量的至少一种水溶性镇痛组合物。

[0020] 所述水性组合物优选地包括以滴剂形式可施用于眼睛的一种人工泪液组合物。

[0021] 有利的是,所述水溶性聚合性眼用润滑介质包括一种水溶性聚合物,该水溶性聚合物携有多个离子性或非离子性极性基团(如羟基、氨基、羧酸基以及其盐)。

[0022] 所述聚合性眼用润滑介质可以包括透明质酸钠。

[0023] 所述聚合性眼用润滑介质可以包括羟丙甲纤维素(也被称为羟丙基甲基纤维素或HPMC)。

[0024] 所述聚合性眼用润滑介质可以包括卡波姆凝胶。

- [0025] 该聚合性眼用润滑介质可以包括一种或多种替代性缓和剂或粘膜保护剂。
- [0026] 所述缓和剂可以包括一种或多种纤维素衍生物,如羧甲基纤维素或羟丙基甲基纤维素。
- [0027] 所述缓和剂可以包括甘油。
- [0028] 所述缓和剂可以包括右旋糖酐,任选地右旋糖酐-70(具有约70,000的分子量的一种右旋糖酐)。
- [0029] 该水性组合物可以包含如在此所定义的一种多元醇。
- [0030] 所述多元醇可以包括一种糖、一种糖醇、一种糖酸或一种糖醛酸。
- [0031] 所述糖醇可以包括山梨糖醇和/或甘露糖醇。
- [0032] 所述多元醇可以包括山梨糖醇、甘露糖醇、甘油或丙二醇。
- [0033] 该多元醇可以包括聚乙烯醇和/或聚乙二醇。
- [0034] 该水性组合物可以包含多元醇的组合,任选地是甘油和山梨糖醇,或甘油和丙二醇。
- [0035] 该水性组合物可以包含聚羧酸或其盐,任选地是卡波姆。
- [0036] 该水性组合物可以包含一种或多种脂质。
- [0037] 所述脂质可以包括磷脂。
- [0038] 该水性组合物可以包含至少一种适于减少该组合物表面张力的表面活性剂化合物。
- [0039] 该水性组合物可以包含一种粘度调节剂。
- [0040] 该水性组合物优选地具有1与20厘泊之间的粘度。
- [0041] 有利的是,该水性组合物具有至少2厘泊、任选地至少5厘泊的粘度。
- [0042] 该水性组合物优选地具有至少6.5的pH。
- [0043] 有利的是,该水性组合物具有高达8.0的pH。
- [0044] 该水性组合物可以具有在pH6.8到pH7.8的范围内或接近这一范围的pH。
- [0045] 该水性组合物优选地具有每千克水约200到400毫渗量的范围中的重量摩尔渗透压浓度(osmolality)。
- [0046] 有利的是,所述重量摩尔渗透压浓度在每千克水250到350毫渗量的范围内。
- [0047] 在一个第一实施例中,所述镇痛组合物包含一种阿片类化合物。
- [0048] 所述阿片类化合物可以包括天然阿片剂。
- [0049] 所述阿片类化合物可以包括对5-HT受体具有亲和性的一种阿片类物质。
- [0050] 对5-HT受体具有亲和性的所述阿片类物质可以包括曲马多或其衍生物。
- [0051] 该水性组合物可以包含至少0.01%与高达2%w/v的曲马多。
- [0052] 该水性组合物任选地包含至少0.1%w/v曲马多。
- [0053] 该水性组合物可以包含0.25%与1.25%w/v之间的曲马多。
- [0054] 在一个第二实施例中,所述镇痛组合物包含一种类固醇消炎化合物。
- [0055] 在一个第三实施例中,所述镇痛组合物包含一种非类固醇消炎化合物(NSAID)。
- [0056] 所述NSAID可以包括至少一种选自以下的化合物:布洛芬、酮咯酸、奈帕芬胺、溴芬酸、舒洛芬、氟比洛芬、吲哚美辛、双氯芬酸、扑热息痛以及乙酰水杨酸(阿司匹林)。
- [0057] 在一个第四实施例中,所述镇痛组合物可以包括一种局部麻醉组合物。

- [0058] 所述局部麻醉组合物可以包含选自酰胺组的一种局部麻醉化合物。
- [0059] 则所述局部麻醉化合物可以包括利多卡因。
- [0060] 所述局部麻醉组合物可以替代地或另外地包含选自酯组的一种局部麻醉化合物。
- [0061] 则所述局部麻醉化合物可以包括丁卡因。
- [0062] 该镇痛组合物可以包含GABA能、去甲肾上腺素能或血清素能化合物。
- [0063] 该镇痛组合物可以包含加巴喷丁。
- [0064] 该镇痛组合物可以包含一种肌肉松弛剂,任选地巴氯芬。
- [0065] 该镇痛组合物可以包含氯胺酮。
- [0066] 该镇痛组合物可以包含阿米替林。
- [0067] 该镇痛组合物可以包含可乐定。
- [0068] 该镇痛组合物可以包含辣椒素。
- [0069] 则该镇痛组合物可以包括三硝酸甘油酯。
- [0070] 该镇痛组合物可以包含一种钙通道阻滞剂。
- [0071] 所述钙通道阻滞剂可以包括地尔硫卓、维拉帕米、尼卡地平、氟桂利嗪、桂利嗪或氨氯地平。
- [0072] 该镇痛组合物可以包含一种局部抗焦虑剂。
- [0073] 所述抗焦虑剂可以包括一种苯二氮,任选地地西泮、劳拉西泮、氯硝西泮、阿普唑仑或利眠宁。
- [0074] 该水性组合物可以进一步包含一种抗微生物剂,如一种抗生素。
- [0075] 该水性组合物可以进一步包含一种抗过敏剂(如一种抗组胺剂、一种色甘酸盐)和/或一种消炎剂。
- [0076] 所述水性组合物优选地用于治疗涉及眼睛中天然泪液不足的病症。
- [0077] 有利的是,如在此所定义,所述水性组合物用于治疗干眼症。
- [0078] 所述组合物优选地包括一种局部可施用的组合物。
- [0079] 所述组合物可以包括滴眼剂、一种乳膏、一种凝胶、一种软膏等。
- [0080] 所述组合物可以包括一种缓慢释放的组合物。
- [0081] 所述组合物可以包括在眼睛之中或附近可植入的粒状装置。
- [0082] 所述组合物可以适于在眼睛之中或附近注射。
- [0083] 根据本发明的一个第二方面,提供一种治疗涉及人类或动物眼睛中天然泪液不足的病症的方法,包括以下步骤:向眼睛基本上同时给予至少一种水溶性聚合性眼用润滑介质的一种水性溶液和至少一种水溶性镇痛组合物的一种水性溶液。
- [0084] 该方法优选地包括向眼睛给予一种单一水性组合物,该水性组合物包含所述至少一种聚合性眼用润滑介质和所述至少一种水溶性镇痛组合物两者。
- [0085] 有利的是,该方法包括向眼睛给予如以上第一方面中所描述的一种水性组合物。
- [0086] 根据本发明的一个第三方面,提供一种用于在治疗人类或动物眼睛的一种眼睛病变或病症中局部施用的组合物,包含适于治疗所述病变或病症或其症状的一种眼科活性物质,其中该组合物进一步包含一种阿片类物质。
- [0087] 所述阿片类物质优选地包括对5-HT受体具有亲和性的一种阿片类物质。
- [0088] 有利的是,所述阿片类物质包括曲马多或曲马多衍生物。

[0089] 在一个优选实施例中,所述眼科活性物质包括在单独给予时往往会在该治疗的眼睛之中或周围造成疼痛、不适、炎症、刺激或其他不希望的感觉或反应的一种药物活性剂。

[0090] 有利的是,该眼科活性物质选自药物活性物质的下组,该组包括醋克立定、乙酰唑胺、阿昔洛韦、阿奈可他、阿可乐定、阿托品、四氮戊省(azapentacene)、氮卓斯汀、杆菌肽、苯呋洛尔、倍他米松、倍他洛尔、比马前列素、溴莫尼定、布林佐胺、卡巴胆碱、卡替洛尔、塞内昔布、氯霉素、氯四环素、环丙沙星、色甘酸盐、色甘酸、环喷托酯、环孢素、达哌唑、地美卡林、地塞米松、双氯芬酸、双氯非那胺、地匹福林、多佐胺、二乙氧磷酰硫胆碱、依美斯汀、依匹斯汀、肾上腺素、红霉素、依索唑胺、尤卡托品、氟氢可的松、氟米龙、氟比洛芬、福米韦生、弗氏菌丝素、更昔洛韦、加替沙星、庆大霉素、后马托品、氢化可的松、碘昔、吲哚美辛、异氟磷、酮咯酸、酮替芬、拉坦前列素、左倍他洛尔、左布诺洛尔、左卡巴斯汀、左氧氟沙星、洛度沙胺、氯替泼诺、甲羟松、醋甲唑胺、美替洛尔、莫西沙星、萘甲唑林、纳他霉素、奈多罗米、新霉素、诺氟沙星、氧氟沙星、奥洛他定、羟甲唑啉、吡嘧司特、哌加他尼、苯肾上腺素、毒扁豆碱、匹鲁卡品、品多洛尔、毗诺克辛、多粘菌素B、泼尼松龙、丙美卡因、兰尼单抗、利美索龙、莨菪碱、司佐胺、角鲨胺、碘乙酰胺、舒洛芬、丁卡因、四环素、四氢唑啉(tetrahydrozoline)、四氢唑林(tetryzoline)、噻吗洛尔、托普霉素、曲伏前列素、去炎松、三氟醋甲唑胺、曲氟尿苷、甲氧苄啶、托品酰胺、乌诺前列酮、阿糖腺苷、赛洛唑啉、其药学上可接受的盐、及其组合。

[0091] 该眼科活性物质可以包括一种抗氧化剂或维生素。

[0092] 所述抗氧化剂可以包括维生素A、维生素C、维生素E、番茄红素、硒、 $\alpha$ -硫辛酸、辅酶Q、谷胱甘肽或一种类胡萝卜素。

[0093] 该眼科活性物质可以包括一种金属复合物。

[0094] 该眼科活性物质可以包括一种非类固醇消炎药物(NSAID)。

[0095] 该眼科活性物质可以包括一种抗微生物剂。

[0096] 该眼科活性物质可以包括一种抗组胺剂。

[0097] 该眼科活性物质可以包括蛋白质、抗体或抗体的一部分、脱氧核糖核酸或核糖核酸。

[0098] 所述组合物优选地包括一种局部可施用的组合物。

[0099] 所述组合物可以包括滴眼剂、一种乳膏、一种凝胶、一种软膏等。

[0100] 所述组合物可以包括一种缓慢释放的组合物。

[0101] 所述组合物可以包括在眼睛之中或附近可植入的粒状装置。

[0102] 所述组合物可以适于在眼睛之中或附近注射。

[0103] 根据本发明的一个第四方面,提供一种用于治疗人类或动物眼睛的一种眼睛病变或病症的方法,包括以下步骤:提供一种组合物,该组合物包含适于治疗所述病变或病症或其症状的一种眼科活性物质以及一种阿片类物质,并且向需要治疗的眼睛局部给予所述组合物。

[0104] 所述阿片类物质优选地包括对5-HT受体具有亲和性的一种阿片类物质。

[0105] 有利的是,所述阿片类物质包括曲马多或曲马多衍生物。

[0106] 该方法可以包括向眼睛给予如以上第三方面中所描述的一种组合物。

[0107] 根据本发明的一个第五方面,提供一种组合物,该组合物包含对5-HT受体具有亲

和性的一种阿片类物质,以用于治疗与人类或动物眼睛相关的疼痛。

[0108] 所述阿片类物质优选地包括曲马多或其衍生物。

[0109] 所述组合物优选地包括一种局部可施用的组合物。

[0110] 所述组合物可以包括滴眼剂、一种乳膏、一种凝胶、一种软膏等。

[0111] 所述组合物可以包括一种缓慢释放的组合物。

[0112] 所述组合物可以包括在眼睛之中或附近可植入的粒状装置。

[0113] 所述组合物可以适于在眼睛之中或附近注射。

[0114] 该组合物可以用于治疗由向眼睛给予一种药学上活性物质而造成的疼痛。

[0115] 则该组合物可以包含所述阿片类物质和所述药学上活性物质两者。

[0116] 在一个优选实施例中,所述组合物用于治疗与人类或动物眼睛的医学病症相关的疼痛。

[0117] 所述医学病症可以包括干眼症或干眼综合症。

[0118] 则所述组合物可以包括一种人工泪液组合物,该人工泪液组合物包含所述阿片类物质。

[0119] 所述阿片类物质可以包括曲马多或其衍生物。

[0120] 所述组合物可以另外地或可替代地用于治疗睑炎。

[0121] 所述组合物可以另外地或可替代地用于治疗过敏性眼疾。

[0122] 所述组合物可以另外地或可替代地用于治疗眼睛感染。

[0123] 所述组合物可以另外地或可替代地用于治疗眼睛炎症。

[0124] 所述组合物可以另外地或可替代地用于治疗眼睛的自体免疫性疾病。

[0125] 所述组合物可以另外地或可替代地用于治疗眼部表面疾病,如翼状胬肉和睑裂斑。

[0126] 所述组合物可以另外地或可替代地用于治疗青光眼。

[0127] 所述组合物可以另外地或可替代地用于治疗年龄相关的黄斑变性。

[0128] 所述组合物可以另外地或可替代地用于治疗术后炎症和不适。

[0129] 所述组合物可以另外地或可替代地用于治疗泪腺、结膜、眼眶和/或眼睑的疾病。

[0130] 所述组合物可以另外地或可替代地用于治疗复发性角膜擦伤、不愈合的溃疡或持续性上皮缺损。

[0131] 所述组合物可以另外地或可替代地用于治疗偏头痛,并且特别是眼型偏头痛。

[0132] 在一个替代实施例中,所述组合物可以用于治疗与人类或动物眼睛的手术治疗或外伤性损伤相关的疼痛。

[0133] 本发明这一方面的组合物还可以用于治疗不涉及疼痛和/或不适的眼睛病变和病症,至少包括以上所披露的不存在或存在最少直接疼痛或不适的情况下病症和疾病。

[0134] 根据本发明的一个第六方面,提供一种减轻人类或动物眼睛之中或附近的疼痛的方法,包括以下步骤:向所述疼痛的位点或附近给予一种组合物,该组合物包含对5-HT受体具有亲和性的一种阿片类物质。

[0135] 所述方法可以包括一种用于治疗干眼症或干眼综合症的方法,包括以下步骤:向眼睛给予一种人工泪液组合物,该人工泪液组合物包含所述阿片类物质。

[0136] 所述方法可以可替代地包括治疗以上第五方面中所披露的任何一种疾病或病症。

[0137] 有利的是,所述阿片类物质包括曲马多或其衍生物。

[0138] 所述组合物可以包括如以上第五方面中所描述的一种组合物。

[0139] 现将通过举例更具体地描述本发明的实施例。

[0140] 在一个第一实例中,用匹鲁卡品滴剂治疗一只眼睛以造成瞳孔收缩(在这一特定实例中是作为眼科诊断程序的一部分,虽然匹鲁卡品还在治疗学上使用)。这些滴剂可以造成显著不适和过量泪液形成,可能在产生效果之前就将匹鲁卡品洗出眼睛。然而,当在给予匹鲁卡品滴剂之前或与匹鲁卡品滴剂结合给予含有曲马多的滴剂时,不适和泪液形成两者均极大减少。还可以用水平明显更低的匹鲁卡品产生有效收缩。在给予曲马多之后迅速给予或与给予曲马多结合给予时,发现0.5%w/v匹鲁卡品与在不存在曲马多下给予的1%w/v匹鲁卡品一样有效。这意味着曲马多可以很好地改进其他药物的吸收。

[0141] 在一个第二实例中,在角膜移植之后的术后治疗中,通常向眼睛给予包含环孢素的一种组合物以避免移植排斥反应。然而,这会在眼睛中导致另外水平的显著不适。向组合物中添加0.5%w/v曲马多将明显减少不适,并且还应改进环孢素的有效性。

[0142] 在一个第三实例中,制成一种常规眼用滴眼剂配制品,但添加有0,5%w/v曲马多。向一名47岁健康个体的左眼给予这一配制品。在滴入曲马多配制品3分钟内,左眼的感觉显著降低,并且这种麻痹效果持续至少110分钟。右眼中的感觉保持正常。没有注意到副作用。

[0143] 在一个第四实例中,向罹患“干眼症”的一名患者给予第三实例的含有曲马多的滴眼配制品如所预期地减少所得的不适。然而,不适的这种减轻明显导致眨眼减少,维持干燥,并且体征没有得以改善。当代替地施用一种常规“人工泪液”组合物(这一组合物包含一种润滑配制品,该润滑配制品包含透明质酸钠、羟丙甲纤维素和/或卡波姆凝胶)时,眼睛得到较好润滑,并且体征得以改善。然而,不适仍存在,这对许多患者来说会导致如摩擦受影响的眼睛的动作,抵消大部分改善。然而,当向该润滑“人工泪液”组合物添加0.5%w/v曲马多,并且向眼睛给予这一组合时,疼痛和干燥同时减少,并且所有症状和征象更快速地得以明显改善。

[0144] 在一个第五实例中,制成一种常规“人工泪液”配制品作为一个标准,所述配制品包含一种水性眼用润滑配制品,该水性眼用润滑配制品包含透明质酸钠、羟丙甲纤维素以及卡波姆凝胶。

[0145] 还制成体现本发明的一种新型“人工泪液”配制品,所述配制品具有与以上常规配制品实质上相同的组成,每100ml“人工泪液”添加0.5mg曲马多(即0.5%w/v曲马多)。

[0146] 向罹患干眼症的一名患者的一只眼睛给予该常规人工泪液配制品。这润滑了该眼睛,并且一些体征得以改善。然而,在这一给予之前已经产生的不适并未减少。

[0147] 当向罹患干眼症的该患者的一只眼睛给予含有曲马多的该新型人工泪液配制品时,不仅成功地润滑了该眼睛,促进愈合,而且不适当明显降低。

[0148] 各种另外的或替代的组分可以在该“人工泪液”配制品中存在,既促进其润滑作用,也用于其他目的。因此,可以包括缓和剂(舒缓剂)或粘膜保护剂,所述缓和剂(舒缓剂)或粘膜保护剂倾向于在如该眼睛的表面上形成舒缓和保护性膜。

[0149] 在“人工泪液”中,纤维素衍生物(如CMC(羧甲基纤维素)或HPMC(羟丙基甲基纤维素,也被称为羟丙甲纤维素,参见上文))可以用于这一目的。甘油是低分子量缓和剂,而右旋糖酐是高分子量缓和剂(右旋糖酐-70,具有约70千道尔顿的分子量的一种右旋糖酐被认

为特别适合)。选择高或低分子量的组分可能取决于组合物的粘度需求(关于细节,参见下文);例如以上纤维素衍生物将明显增加粘度。

[0150] 假设多元醇对这些润滑组合物来说一般是有益的组分。在本申请的情形下,术语“多元醇”应理解为是指具有至少两个邻接羟基(-OH)的任何有机化合物,其中这些-OH基团相对于彼此不呈反式构象。这些多元醇可以具有直链、分支链或环状结构主链,并且可以是被取代或未被取代的,只要它们是水溶性的并且药学上可接受的即可。术语“多元醇”因此包括短链分子(包括二醇和三醇),以及具有大或甚至不确定数目的羟基的较长链较高分子量分子。多元醇的混合物同样可能。

[0151] 适合的多元醇的实例包括糖、糖醇、糖酸以及糖醛酸。优选的糖醇包括甘露糖醇和山梨糖醇。短链多元醇(如甘油或丙二醇)电非常适用于这些配制品,在此方面甘油是特别适合的组分。

[0152] 还发现甘油与其他多元醇的混合物(如甘油/山梨糖醇和甘油/丙二醇)特别适用。

[0153] 为了形成较高粘度或甚至稍微胶凝的组合物,可以使用常规粘度调节剂(如纤维素)或甚至明胶,但不必使用这些高分子量聚合性试剂。在多元醇的存在下,添加如一种硼酸盐的一种添加剂将使得不同分子上的羟基之间在一定程度上松散地交联(该硼酸盐将倾向于与这些羟基形成不稳定的复合物)。因此,该组合物的粘度将上升,并且可以例如通过调节所添加硼酸盐的精确量来控制。这一作用还将取决于pH,因此可以产生一种系统,该系统一旦给予就变稠或胶凝,因为其pH变成它在限睛之中或附近直接环境的pH。因此,一种多元醇(如甘油)可以充当一种缓和剂和一种粘度调节剂两者。

[0154] 还可以包括不同化合物的乳液和凝胶。

[0155] 天然泪液包含脂质,并且类似化合物可以用于人工泪液。可以包括磷脂,特别是阴离子磷脂(羟丙基瓜尔胶组和基于卡波姆的脂质凝胶组两者中的)。

[0156] 表面活性剂,特别是非离子型表面活性剂(如聚山梨醇酯、泊洛沙姆以及四官能嵌段共聚物)可以用于降低该泪液组合物的表面张力,并且因此提升眼睛表面的润湿;还可以包括离子型表面活性剂。

[0157] 已经成功地结合到人工泪液配制品中的其他水溶性聚合物包括聚乙烯醇(PVA)、聚乙二醇(PEG)以及卡波姆(它们主要是聚丙烯酸酯聚合物,Carbopol<sup>®</sup>卡波姆是一个良好实例)。使用聚乙烯吡咯烷酮(PVP)也已经有一些成果。

[0158] 一些人工泪液配制品可以包含烃,如白凡士林、矿物油以及白色软石蜡,但这些物质一般更适于相应的眼睛润滑剂软膏配制品。

[0159] 通常希望人工泪液组合物(如本发明的人工泪液组合物)具有提升的粘度或甚至稍微胶凝。这增加这些液体组合物在眼睛中的滞留时间,和/或在向干燥酸痛眼睛给予该组合物时,增加患者所感受的舒适/舒缓/缓冲效果。

[0160] 通常需要约1到约20厘泊、优选地约2到20厘泊、并且理想地在约5到20厘泊的范围中的粘度。

[0161] 这些人工泪液还应被配制成具有与眼睛相容的pH和重量摩尔渗透压浓度。因此,这些组合物将具有约6.8到7.8的范围中的pH。

[0162] 作为替代方案,如上文所提及,这些人工泪液可以具有稍微超出这一范围的pH,以使得随着这些人工泪液的pH在使用中向眼睛的pH变化,其有效粘度增加。

[0163] 组合物的所希望的重量摩尔渗透压浓度将通常在每千克水约250到350毫渗量的范围内。这通常将用氯化钠或氯化钾调节,但如果存在如硼酸盐的其他盐(参见上文),那么这些盐也将有帮助。

[0164] 本发明的人工泪液组合物可以向角膜局部施用以减轻干眼症状,不论其原因是什么。这些组合物可以同样用作眼部湿润滴剂、眼部舒适滴剂或眼部润滑剂。在这些情况下,滴剂宜以一种或两种滴剂的形式直接向角膜或在眼睛盲管中可施用。还可以制备包含如在此所描述的镇痛剂的润滑眼用软膏和乳膏。

[0165] 各种替代的镇痛剂可以用于本发明的人工泪液和其他眼用润滑剂。

[0166] NSAID(如布洛芬、酮咯酸、奈帕芬胺、溴芬酸、舒洛芬、氟比洛芬、吲哚美辛、双氯芬酸、扑热息痛以及乙酰水杨酸(阿司匹林))应适合。

[0167] 具有GABA能、去甲肾上腺素能以及血清素能特性的系统应特别适合。(GABA能化合物影响涉及 $\gamma$ -氨基丁酸或GABA的生物化学过程;类似地,去甲肾上腺素能化合物影响涉及去甲肾上腺素的过程;而血清素能化合物影响涉及血清素的过程)。

[0168] 加巴喷丁是对此情形下的一种适用的镇痛剂的一个实例;在广义上,它在许多神经化学过程中模拟GABA。

[0169] 肌肉松弛剂(如巴氯芬)被认为是用于这些人工泪液/眼用润滑剂组合物的适合镇痛剂。

[0170] 应有效的其他镇痛剂包括氯胺酮和阿米替林。

[0171] 可乐定是减少通过交感神经系统的交感神经输出的一种化合物,并且因此也应适用作这些人工泪液/眼用润滑剂组合物中的一种镇痛剂。

[0172] 尽管辣椒素最知名的是作为辣椒等的活性成分,但在局部给予时,它可以用作一种有效的局部麻醉剂(只要它不被摄入即可)。它因此也可以用于本发明的人工泪液和其他眼用润滑剂。

[0173] 三硝酸甘油酯(GTN)在以适当量给予时具有镇痛特性;实际上,它在局部皮肤治疗中可以与辣椒素结合以改进辣椒素的效果。

[0174] 很可能有效作为本发明的人工泪液/眼用润滑剂组合物中的一种镇痛剂的另一类化合物是钙通道阻滞剂。这些钙通道阻滞剂的实例包括地尔硫卓、维拉帕米、尼卡地平、氟桂利嗪、桂利嗪以及氨氯地平。

[0175] 还认为抗焦虑剂(用于治疗焦虑病症的化合物)将是本发明的人工泪液/眼用润滑剂组合物中的适用镇痛组分。应可在局部组合物中使用的抗焦虑剂的实例包括苯二氮,包括地西洋、劳拉西洋、氯硝西洋、阿普唑仑以及利眠宁。

[0176] 在润滑较低并且外来物体可能不容易从眼睛洗去时,对眼睛的表面或其周围的损伤是值得关注的。这可能导致后续感染。因此可建议在人工泪液/眼用润滑剂中包含一种抗微生物剂,典型地是一种抗生素。

[0177] 还可能有益的是,通过在人工泪液/眼用润滑剂中包含一种抗过敏药物来给予其;这些抗过敏药物包括抗组胺剂、色甘酸盐以及消炎剂(例如类固醇)。

[0178] 如果在人工泪液或其他眼用润滑组合物中采用这些镇痛剂,那么它们应减轻由眼睛缺乏润滑所造成的疼痛和压力,同时补充或甚至代替天然泪液:帮助舒缓、润湿并且润滑眼睛,以避免对角膜和其他邻近组织的进一步损害;并且促进愈合(或至少直到自然愈合完

全之前充当一种姑息剂)。

[0179] 在一个第六实例中,个体眼睛的一种感染需要用抗生素治疗。然而,个体因为随之而来的疼痛而不能张开对应的眼睑。给予包含0.5%w/v曲马多的一种滴眼配制品快速减少不适,允许眼睑张开。这不仅允许给予抗生素,而且使得被治疗的眼睛具有合理的视力,并且似乎帮助感染比所预期更快速地消退。

[0180] 在一个第七实例中,一名49岁的男性患有一种过敏性眼疾,产生显著长期瘙痒。在用包含0.5%w/v曲马多的一种滴眼剂治疗之后几分钟内,这一瘙痒就得以改善,并且相关的发红随时间改善,比单独用生理盐水滴剂的常规治疗更快。进一步实验显示包含1.0%w/v曲马多的一种滴眼剂产生甚至更快并且有效的结果。

[0181] 在一个第八实例中,一名49岁男性具有干眼和不稳定的泪膜(“干眼症”的典型症状)。在一只眼睛中使用包含0.5%w/v曲马多的一种滴眼剂之后,患者泪液的体积摩尔渗透压浓度(osmolarity)从滴入该滴眼剂之前的312毫渗量改进为滴入一小时之后的299毫渗量。涉及的疼痛也得以减少。使用包含1.0%w/v曲马多的一种滴眼剂进一步减少患者的疼痛。

[0182] 在一个第九实例中,向患有睑炎而无角膜染色但泪膜破裂时间减少的一名中年男性给予包含1.0%w/v曲马多的滴眼剂。睑炎与泪膜破裂时间得以改善,并且过敏症状也得以改善。

[0183] 局部给予曲马多和具有5-HT受体作用的其他阿片类物质很可能对干眼症、睑炎、过敏性眼疾、眼睛感染、眼睛炎症、眼睛的自体免疫性疾病、眼部表面疾病(如翼状胬肉和睑裂斑)、青光眼、年龄相关的黄斑变性以及术后炎症与不适有益。这还很可能对泪腺、结膜、眼眶以及眼睑疾病有益。预期对复发性角膜擦伤、不愈合的溃疡以及持续性上皮缺损也有益处。

[0184] 给予曲马多还可以用于治疗偏头痛,尤其是眼型偏头痛。

[0185] 基于迄今为止的结果,认为用曲马多和影响5-HT受体的其他阿片类物质治疗应可施用为激光手术之后的术后治疗的一部分,该激光手术包括PRK(光性屈光性角膜切除术)、PTK(光性治疗性角膜切除术)、LASIK(激光原位角膜磨镶术)、LASEK(激光原位角膜上皮磨镶术)以及飞秒激光手术。另外,该治疗应减轻在眼睛之中或周围任何类别的注射之后的疼痛和不适。

[0186] 除引起眼睛不适或疼痛的疾病(如干眼症和干燥性角膜结膜炎)之外,用曲马多的这一治疗应有助于复发性疼痛综合症,如复发性角膜擦伤和不愈合的溃疡。曲马多治疗还应有助于对眼睛有化学损伤以及对其有物理损伤或伤害的情况。

[0187] 假设曲马多和相关化合物在这一用途中的特定有效性可能是因为它们不仅与阿片类受体相互作用,而且与介导血清素释放的5-HT受体(也被称为单胺受体)相互作用。(血清素也被称为5-羟色胺,因此5-HT)。因此,可能存在来自于所释放血清素(其与例如抗焦虑作用相关)的益处,和/或与血清素受体的相互作用可能有助于将曲马多持续定位于疼痛位点附近。

[0188] 本发明与先前使用阿片类物质作为一种镇痛剂之间的另一个区别是通常仅在严重疼痛情况下考虑使用阿片类物质,其中其止痛效果胜过其缺点。在本发明中,已经发现曲马多和其类似物针对较低疼痛水平可使用,而没有显著的副作用或其他缺点。

## **Abstract**

Aqueous compositions suitable for topical administration to the human or animal eye contain at least one water-soluble polymeric ophthalmic lubricant, such as hyaluronate, carbomer gel or hypromellose, together with a water-soluble analgesic. The analgesic may be an opioid, particularly an opioid having an affinity for 5-HT receptors, such as tramadol. Typical tramadol levels would be in the range of 0.5% to 1.0% w/v. The aqueous compositions may for example be used as artificial tears, and as general ophthalmic lubricants for treating conditions such as dry eye or blepharitis. Further compositions combine ophthalmologically-active agents, such as pharmaceuticals, with opioids, such as tramadol in particular. These compositions may be used to treat the eye while reducing pain or discomfort that would normally be produced by administering these particular pharmaceuticals to the eye, and increasing the efficacy of the pharmaceuticals. Compositions are also disclosed, containing opioids with 5-HT receptor activity, which are of general use in alleviating pain in and around the eye.