ROYAUME DU MAROC

OFFICE MAROCAIN DE LA PROPRIETE INDUSTRIELLE ET COMMERCIALE
---

(19)

المملكة المغربية
المكتب المغربي للملكية الصناعية و التجارية

(12) FASCICULE DE BREVET

(11) N° de publication :
MA 35070 B1

(43) Date de publication :
03.04.2014

(51) Cl. internationale :
A61K 31/135; A61K 9/00; A61K 45/06; A61K 9/08

(21) N° Dépôt :
36378

(22) Date de Dépôt :
31.10.2013

(30) Données de Priorité :
05.04.2011 GB 1105731.2 ; 05.04.2011 GB 1105732.0

(86) Données relatives à l'entrée en phase nationale selon le PCT :
PCT/GB2012/000330 05.04.2012

(71) Demandeur(s) :
OPTOSOLVE LLP, Metropolitan House 2 Salisbury Road Moseley Birmingham B13 8JS (GB)

(72) Inventeur(s) :
SHARMA, Anant

(74) Mandataire :
SABA & CO

(54) Titre : **TRAITEMENTS OPHTALMIQUES**

(57) Abrégé : L'invention concerne des compositions aqueuses appropriées pour une administration topique à l'Sil humain ou animal, contenant au moins un lubrifiant ophtalmique polymère soluble dans l'eau, tel que le hyaluronate, un gel de carbomère ou l'hypromellose, conjointement avec un analgésique soluble dans l'eau. L'analgésique peut être un opioïde, en particulier un opioïde ayant une affinité pour les récepteurs 5-HT, tels que le tramadole. Des taux typiques de tramadol devraient se situer dans la plage allant de 0,5 % à 1,0 % p/v. Les compositions aqueuses peuvent, par exemple, être utilisées comme larmes artificielles et comme lubrifiants ophtalmiques généraux pour le traitement d'états tels que la sécheresse oculaire ou la blépharite. Des compositions supplémentaires combinent des agents actifs du point de vue ophtalmologique, tels que des produits pharmaceutiques, avec des opioïdes, tel que le tramadol, en particulier. Ces compositions peuvent être utilisées pour traiter l'Sil tout en réduisant la douleur ou l'inconfort qui serait normalement produit par l'administration de ces produits pharmaceutiques particuliers à l'Sil, et tout en augmentant l'efficacité des produits pharmaceutiques. L'invention concerne

également des compositions, contenant des opioïdes ayant une activité de récepteur 5-H, qui sont d'utilité générale dans le soulagement de la douleur dans et autour de l'Sil.

ملخص الاختراع

تركيبات مائية مناسبة للاستخدام الموضعي في عين الإنسان أو الحيوان تحتوي على مزلق (أو ملين) بوليمري عيني بوليمري قابل للذوبان في الماء واحد على الأقل، مثل هيالورونات، جيل كاربوميز أو هيبروميلوز، إلى جانب مادة مسكنة قابلة للذوبان في الماء. يمكن أن تكون المادة المسكنة مادة أفيونية مخدرة، وعلى وجه الخصوص مادة أفيونية لها قابلية للارتباط بمستقبلات HT-5، مثل التريمادول. تكون مستويات التريمادول المثالية في نطاق 0.5% إلى 1.0% وزن/حجم. ويمكن أن تستخدم التركيبة المائية على سبيل المثال بشكل دموع صناعية، وبشكل مزلقات عينية لعلاج حالات مثل جفاف العين أو التهاب الجفون. تمزج تركيبات أخرى بين عوامل نشطة لعلاج أمراض العين، مثل العقاقير الصيدلية، والمواد الأفيونية، مثل التريمادول على وجه الخصوص. يمكن أن تستخدم هذه التركيبات على وجه الخصوص لعلاج العين مع تقليل الألم أو الشعور بعدم الراحة الذي ينجم عادة عن استخدام هذه العقاقير الصيدلية في العين، وزيادة فعالية هذه العقاقير. وثمّة تركيبات تم الكشف عنها أيضاً، تحتوي على مواد أفيونية ذات نشاط مستقبل لـ HT-5، والتي تستخدم على وجه العموم لتخفيف الألم في العين وحولها.

الوصف الكامل

01 AVR 2014

يتصل الاختراع الحالي بعلاجات لأمراض العين البشرية أو الحيوانية. وعلى وجه الخصوص ولكن ليس على سبيل الحصر، يتصل بمنتجات وطرق لتخفيف الألم، وعدم الارتياح، والالتهاب وما شابه، في العين البشرية والحيوانية وحولها. كما يتصل أيضاً بمنتجات وطرق لتخفيف مشكلة نقص السوائل الطبيعية المزلقة في العين.

إن البحث عن عوامل مسكنة للألم أو مخففة له ذات مشاكل وتأثيرات جانبية أقل هو أمر لا يتوقف، وعلى الرغم من التطورات الحديثة في مجال الصيدلة، لا تزال ثمّة مواقف لم يتحقق فيها أي تقدم مرض.

إن المستحضرات المخدرة الطبيعية (الأفيونية)، مثل الكودايين وعلى وجه الخصوص المورفين، تم استخدامها عبر آلاف السنين لتسكين الألم. ومع ذلك، لكي تكون فعالة، فإنها يجب بشكل عام أن تُأخذ عن طريق الجهاز الهضمي، أو الاستنشاق أو (مؤخراً) عن طريق الحقن في مجرى الدم. وعلى ذلك فإنها تميل للعمل في الجسم بأكمله، عوضًا عن إمكانيّة حصر تأثيرها على منطقة معينة. بالإضافة إلى ذلك، تميل المخدرات الطبيعية إلى أن يكون لها تأثيرات جانبية على كيمياء المخ؛ فالإدمان، وتشويش الإدراك وأعراض الإدمان الخاصة بالمورفين والمركبات الشبيهة معروفة جيداً. كما أن الجرعات القاتلة يمكن أن تكون قريبة من الجرعات الفعالة على نحو خطر. وعلى ذلك يكون هناك ميل إلى قصر استخدام المخدرات الطبيعية على حالات الضرورة القصوى فقط، حينما تفوق فوائدها أضرارها.

إن المخدرات ذات التأثير الأفيوني هي فئة عريضة من المركبات. وتشتمل على الأفيونيات الموجودة بشكل طبيعي، وكذلك المركبات نصف المخلقة المصنوعة بواسطة التعديل الكيميائي للأفيونيات (على سبيل المثال هيدرومورفون، وأوكسيكودون، وبوبرينورفين)؛ المركبات الاصطناعيّة كليًا (على سبيل مثال فينتانيل، بيتيدين، وميثادون)؛ ومن خلال بعض التصنيفات، الكيماويات التي يفرزها الجسم طبيعياً مثل الإندومورفينات. أما المواد ذات التأثير الأفيوني المصنعة بالكامل فتشتمل على المركبات التي لها درجة عالية من التشابه البنائي مع الأفيونيات الطبيعية، بالإضافة إلى المركبات التي ذات "عمود فقري" بنائي مختلف، ولكنها مع ذلك تبدو وكأنها تعمل من خلال الاقتران مع مستقبلات مشابهة و/أو لها نفس نوع التأثير الخاص بالأفيونيات.

باستثناء بعض الظروف المحددة، فإن الأفيونيات لم تستخدم على نحو واسع موضعيًا، أو في حالات المستويات الطفيفة من الألم.

وتعتبر العين جزءًا من الجسم البشري أو الحيواني الذي له مشاكل ذات نوعية خاصة في ما يتصل بالتعامل مع الألم. وسواء لأسباب فسيولوجية (حيث أن العين لديها كثافة أكبر كثيراً من الألياف العصبية من الجلد)، أو لأسباب سيكولوجية أو كلاهما، فإن العين تعتبر عادة منطقة حساسة على وجه الخصوص. كما تميل ألياف العين أيضاً إلى أن يكون لها تركيب بنائي غير متوافر في أي مكان آخر في الجسم. على سبيل المثال، تميل الخلايا الظهارية الموجودة على سطح القرنية إلى أي يكون لها مظهر جانبي مسطح، مقارنة بالخلايا المناظرة الخاصة بالطبقات الخارجية للجلد، كما أنها غير كيراتينية، بمعنى أنها لا تولد الألياف الكيراتينية التي تقوي الطبقة الخارجية للجلد.

ثمّة أيضاً مشاكل محددة مصاحبة للعين، من بينها المشكلة الكبرى المتمثلة في أن العديد من المواد الصيدلية المستخدمة في علاج أمراض العين تؤدي على الأقل إلى التهاب العين وما حولها، وغالباً إلى ألم معين (بينما بالنسبة للكثير من المرضى يجب أن يكون تحمّل الألم في العين وحولها في أي حالة منخفضاً).

تتطلب عين الإنسان، مثل عيون معظم الحيوانات الفقارية البرية، أن تكون ذات تمبو وتزليق كافيين من أجل السماح بحركة العين بسلاسة داخل محجرها وكذلك حركة الجفن، والحفاظ على وضوح الرؤية. ويتحقق ذلك عادة من خلال إفراز الدموع من الغدد المجاورة للعين. كما تساهم الدموع أيضاً في الحفاظ على العين خالية من الاجسام الغريبة والمواد المهيجة، بما أنها تسبب عادة زيادة في تدفق الدموع، والتي بالإضافة إلى المعدلات المتزايدة من حركة جفن العين، تساعد في إزالة سبب التهيج.

إنّ إحدى أمراض العين التي تحظى باهتمام خاص هي "جفاف العين" (والتي يشار إليها أيضا باسم زيروفثلاميا أو التهاب القرنية والملتحمة الجاف) حيث يتم إنتاج دموع غير كافية من أجل تزليق وترطيب العين، والجفون ومحجر العين بشكل كامل و/أو لا يمكن زيادة إنتاج الدموع على النحو العادي استجابة لتهيج العين. ثمّة مشكلة أخرى وثيقة الصلة، شائعة أكثر وهي "متلازمة جفاف العين"، والتي تعرف أيضاً باسم التهاب القرنية والملتحمة الجاف، وهي الحالة التي لا تنتج فيها العين دموع كافية، أو تتبخر الدموع بسرعة كبيرة. وهذا يمكن أن يؤدي إلى أي شيء بدءاً من عدم الراحة البسيط وحتى مستويات كبيرة من الألم، تكفي لكي يعاني المريض يوميًا.

ثمّة مرض آخر يدعو إلى القلق يصيب العين وهو التهاب الجفون والأهداب (بليفاريتيس). وفي هذه الحالة تصبح أطراف الجفون ملتهبة (حمراء ومنتفخة) ما يؤدي إلى أعراض مثل: الحرق، التقرح أو الوخز في العينين؛ تقشر الأهداب؛ و/أو الرغبة في حك الجفون. ويعتبر التهاب غدد ميبوميوس أو اختلال وظيفة غدّة ميبوميوس شكلا من أشكال التهاب الجفون. إن اختلال وظيفة الغدد الدهنية والتهابها في أطراف الجفون (غدّد ميبوميوس) يؤدي إلى نقص في انتاج المواد الزيتية (على سبيل مثال اللبيدات) الضرورية من أجل الحفاظ على ليونة العين. تكون المادة المنتجة أكثر لزوجة وأقل فاعلية في تزليق العين.

وفي تلك الحالات حينما يقل تزليق العين، تحدث مضاعفات متكرّرة منها تشوش الرؤية.

ومن المعروف استخدام تركيبات التزليق، مثل "الدموع الصناعية"، والمحاليل المخففة من البوليمرات القابلة للذوبان في الماء (مثل هيالورونات الصوديوم، هيبروميلوز و/أو جيل كاربومير) التي تحل مكان الدموع الطبيعية المفقودة. يخفف هذا الأمر حركة العين بشكلٍ مؤقت ويحسّن وضوح الرؤية. ومع ذلك، فإنها لا تقلل مستويات الألم في العين إلى حدّ كبير .

وإذا تمّ استخدام المسكنات التقليدية من أجل تخفيف آلام العين، فإن ذلك يمكن أن يؤدي الى عواقب غير جيدة حيث أن أي تخفيف لعدم الراحة يؤدي إلى الحد من معدل حركة جفن العين. ويؤدي هذا الى الحدّ من افراز الدموع، وربما إلى زيادة حالة "جفاف العين" سوءاً، ويؤخر على الأرجح إمكانية الشفاء من الحالة، ويزيد من احتمال دخول اجسام غريبة العين بدون طردها، ما يلحق بالتالي الأضرار الإضافية بالعين.

من المستحسن القدرة على التعامل مع كل أشكال الألم الموضعي أو عدم الراحة في العين وحولها بواسطة استخدام المسكنات على نحو موضعي، على سبيل المثال بشكل نقاط في العين، مراهم، جيل، وما الى ذلك. ومع ذلك، يبدو أن المسكنات الموضعية الشائعة الاستخدام مثل NSAIDs (على سبيل مثال إيبوبروفين) ليست ذات تأثير كاف، بينما يظهر أنّ المستحضرات الأفيونية المستخدمة موضعياً لا تتمتع بالفعالية الخاصة بالمستحضرات الأفيونية المحقونة. مع ذلك، فإن التأثيرات الجانبية للمستويات الفعالة من الأفيونيات المحقونة قد تكون غير مقبولة.

تكشف براءة الاختراع الأمريكية رقم 6384043 الخاصة ببيمان أنه ثمّة مستحضرات أفيونية معينة لها تأثير مخدر على العين المجردة (أي العين التي تم نزع الخلايا الظهارية عنها كجزء من العلاج، او التي تم اختراقها موضعيا في حالة إصابة العين). ومع ذلك، فإن هذا التأثير قد يبدو أنه يحدث فقط حينما يتمّ اقتحام طبقة الخلايا الظهارية، ما يسمح ربّما باختراق هذه الطبقة بواسطة المستحضرات الأفيونية. وثمّة افتراض بديل يتمثل في أن هذا الضرر الواقع على العين يودي إلى ظهور موضعي لمستقبلات المستحضرات الأفيونية، والتي معها يمكن أن تتفاعل الأفيونيات المستعملة موضعيا كتمهيد لحجب انتقال إشارات الألم عبر الأعصاب.

أيا كانت الآلية المستخدمة، وجد أن المورفين المستخدم موضعياً له القليل من التأثير المخدر او ليس له أي تأثير على الإطلاق حينما يستخدم على العين غير المتضرّرة. فمن المحتمل ألا يحدث الاختراق، أو لا تظهر المستقبلات الضرورية، أو كلاهما.

بالتالي يكون من المفيد إذا تم اختراع صيغة مخدرة تستخدم موضعياً بحيث تكون فعالة على العين، سواء كانت العين مصابة أم لا، وعلى وجه الخصوص من أجل تخفيف الألم الحادث بواسطة العلاجات المرضية الأخرى المستخدمة على العين، أو لتخفيف الألم في إصابات وأمراض العين على وجه العموم.

وعلى ذلك فإن أحد أهداف الاختراع الحالي هو تقديم مركبات وتركيبات تعالج بعض المشاكل الآنفة الذكر أو كلها وتقدم بعض الفوائد السابقة أو كلها.

وفقاً لجانب أول للاختراع الحالي، يقدم تركيبة مائية تستخدم موضعياً على عين الإنسان أو الحيوان، تشتمل على محلول مائي ذو وسط بوليمري مزلق عيني واحد على الأقل قابل للذوبان في الماء ومقدار فعال من مركب مخدر واحد على الأقل قابل للذوبان في الماء.

ويفضل، أن تشتمل التركيبة المائية المذكورة على تركيبة من الدموع الصناعية، تستخدم مع العين بشكل قطرات.

وعلى نحو مميز، فإن وسط التزليق العيني البوليمري القابل للذوبان في الماء المذكور يشتمل على بوليمر قابل للذوبان في الماء يحمل المجموعات القطبية الأيونية أو غير الأيونية المتعدّدة، مثل مجموعات الهيدروكسيل، مجموعات الأمينو، مجموعات حمض الكربوكسيليك وأملاح مشتقة منها.

ويمكن أن يشتمل وسط التزليق العيني البوليمري القابل للذوبان في الماء المذكور على هيالورونات.

ويمكن أن يشتمل وسط التزليق العيني البوليمري القابل للذوبان في الماء المذكور على هيبروميلوز (يعرف أيضا باسم هيدروكسي بروبيل مثيل سيلولوز أو HPMC).

ويمكن أن يشتمل وسط التزليق العيني البوليمري القابل للذوبان في الماء المذكور على جيل كاربومير.

ويمكن أن يشتمل وسط التزليق العيني البوليمري القابل للذوبان في الماء على واحد أو أكثر من العوامل المسكنة أو الواقية للغشاء المخاطي البديلة.

ويمكن أن تشتمل الملطفات المذكورة على واحدة أو أكثر من مشتقات السيلولوز، مثل كربوكسي مثيل أو هيدروكسي بروبيل مثيل سيلولوز.

ويمكن أن تشتمل الملطفات المذكورة على جليسرول.

ويمكن أن تشتمل الملطفات المذكورة على ديكستران، وعلى نحو اختياري ديكستران-70 (وهو ديكستران له وزن جزيئي يبلغ حوالي 70,000).

ويمكن أن تشتمل التركيبة المائية على بوليول كما هو معرف هنا.

ويمكن أن يشتمل البوليول على سكر، كحول سكر، حمض سكر أو حمض يورونيك.

يمكن أن يشتمل كحول السكر على سوربيتول و/أو مانيتول.

ويمكن أن يشتمل البوليول المذكور على سوربيتول، مانيتول، جليسرول أو بروبيلين جليكول.

ويمكن أن يشتمل البوليول المذكور على بوليفنيل الكحول و/أو بولي إثيلين جليكول.

ويمكن أن تشتمل التركيبة المائية على خليط من البوليولات، وعلى نحو اختياري جليسرول وسوربيتول أو جليسرول وبروبيلين جليكول.

ويمكن أن تشتمل التركيبة المائية على حمض بولي كربوكسيليك أو ملح منه، على نحو اختياري كربومير.

ويمكن أن تشتمل التركيبة المائية على نوع أو أكثر من الدهون.

ويمكن أن تشتمل الدهون المذكورة على دهون فوسفورية.

ويمكن أن تشتمل التركيبة المائية على مركب واحد على الأقل خافض للتوتر السطحي مهيا لخفض التوتر السطحي للتركيبة.

ويمكن أن تشتمل التركيبة المائية على مادة معدلة للزوجة.

ويفضل، أن تتراوح لزوجة التركيبة المائية بين 1 و20 سنتي بواز.

وعلى نحو مميز، تبلغ لزوجة التركيبة المائية 2 سنتي بواز على الأقل، على نحو اختياري 5 سنتي بواز على الاقل.

ويفضل، أن تشتمل التركيبة المائية المذكورة على أس هيدروجيني يبلغ 6.5 على الأقل.

وعلى نحو مميز، تشتمل التركيبة المائية المذكورة على أس هيدروجيني يصل إلى 8.0.

ويمكن أن يكون للتركيبة المائية المذكورة أس هيدروجيني في حدود أو يقارب 6.8 إلى 7.8.

على نحو مفضل، يكون للتركيبة المائية المذكورة أسمولية في نطاق يتراوح بين حوالي 200 إلى 400 ملي أسمول/كجم من الماء.

على نحو مميز، تكون الأسمولية المذكورة في نطاق يتراوح بين 250 الى 350 ملي أسمول/كجم من الماء.

في تجسيد أول، تشتمل التركيبة المسكنة المذكورة على مركب أفيوني.

يمكن أن يشتمل المركب الأفيوني المذكور على مادة أفيونية طبيعية.

يمكن أن يشتمل المركب الأفيوني المذكور على مادة أفيونية لها قابلية للارتباط بمستقبلات 5-HT.

يمكن أن تشتمل المادة الأفيونية المذكورة التي لها قابلية للارتباط بمستقبلات 5-HT على ترامادول أو مشتقات منه.

ويمكن أن تشتمل التركيبة المائية على 0.01 % على الأقل وحتى 2% وزن/حجم ترامادول.

وعلى نحو اختياري، تشتمل التركيبة المائية على 0.1 % على الأقل وزن/حجم ترامادول.

يمكن أن تشتمل التركيبة المائية على ما بين 0.25 % على الأقل و1.25 % وزن/حجم ترامادول.

في تجسيد ثان، تشتمل التركيبة المسكنة المذكورة على مركب مضاد للالتهاب.

في تجسيد ثالث، تشتمل التركيبة المسكنة المذكورة على مركب مضاد للالتهاب غير ستيرويدي (NSAID).

يمكن أن يشتمل المركب المضاد للالتهاب غير الستيرويدي على مركب واحد على الاقل مختار من ايبوبروفين، كيتورولاك، نيبافيناك، برومفيناك، سوبروفين، فلوربيبروفين، إندوميثاسين، ديكلوفيناك، باراسيتامول وحمض استيل ساليسيليك (أسبرين).

في تجسيد رابع، يمكن أن تشتمل التركيبة المسكنة المذكورة على تركيبة مخدرة موضعية.

يمكن أن تشتمل التركيبة المخدرة الموضعية المذكورة على مركب مخدر موضعي مختار من مجموعة الأميد.

يمكن أن يشتمل المركب المخدر الموضعي المذكور على ليجنوكايين.

يمكن أن تشتمل التركيبة المخدرة الموضعية على نحو بديل أو إضافي على مركب مخدر موضعي مختار من مجموعة الإستر.

يمكن أن تشتمل التركيبة المخدرة الموضعية على تتراكايين.

يمكن أن تشتمل التركيبة المسكنة على مركبات GABAergic، نورادرنيرجيك أو سيريتونرجيك.

يمكن أن تشتمل التركيبة المسكنة على جابابنتين.

يمكن أن تشتمل التركيبة المسكنة على عامل باسط للعضلات، على نحو اختياري باكلوفين.

يمكن أن تشتمل التركيبة المسكنة على كيتامين.

يمكن أن تشتمل التركيبة المسكنة على أميتريبيتلين.

يمكن أن تشتمل التركيبة المسكنة على كلوندين.

يمكن أن تشتمل التركيبة المسكنة على كابساسين.

يمكن أن تشتمل التركيبة المسكنة حينئذ على ثلاثي نيترات جليسريل.

يمكن أن تشتمل التركيبة المسكنة على حاجب لقناة الكالسيوم.

يمكن أن يشتمل حاجب قناة الكالسيوم المذكور على ديلتيازيم، فيراباميل، نيكارديبين، فلوناريزين، سيناريزين أو أملوديبين.

يمكن أن تشتمل التركيبة المسكنة على مضاد للقلق موضعي.

يمكن أن يشتمل مزيل القلق الموضعي على بنزوديازيبين، وعلى نحو اختياري ديازبام، لورزبام، كلونازبام، ألبرزولام أو كلورديازيبوزيد.

يمكن أن تشتمل التركيبة المائية أيضاً على عامل مضاد للميكروبات، مثل مضاد حيوي.

يمكن أن تشتمل التركيبة المائية أيضاً على عامل مضاد للحساسية، مثل عامل مضاد للهستامين، كروموجليكات و/أو عامل مضاد للالتهاب.

على نحو مفضل، تستخدم التركيبة المائية المذكورة في علاج الحالات التي تشتمل على نقص في الدموع الطبيعية في العين.

على نحو مميز، تستخدم التركيبة المائية المذكورة في علاج جفاف العين، كما تم تعريفه هنا.

على نحو مفضل، تشتمل التركيبة المائية المذكورة على تركيبة تستخدم على نحو موضعي.

يمكن أن تشتمل التركيبة المائية المذكورة على قطرات للعين، كريم، جيل، مرهم أو ما شابه.

يمكن أن تشتمل التركيبة المائية المذكورة على تركيبة بطيئة الإطلاق.

يمكن أن تشتمل التركيبة المائية المذكورة على حبيبات قابلة للزراعة في العين أو بجانبها.

يمكن تهيئة التركيبة المذكورة للحقن في العين أو بجانبها.

وفقاً لجانب ثان من الاختراع، يقدم طريقة لعلاج حالة تشتمل على النقص في الدموع الطبيعية في عين الإنسان أو الحيوان، تشتمل على خطوات معالجة العين بشكل أساسي وعلى نحو متزامن بمحلول مائي من وسط مزلق عيني بوليمري واحد على الأقل قابل للذوبان في الماء ومحلول مائي من تركيبة مسكنة واحدة على الأقل قابلة للذوبان في الماء.

على نحو مفضل، تشتمل الطريقة على معالجة العين بتركيبة مائية منفردة تشتمل على كل من الوسط المزلق العيني البوليمري المذكور الواحد على الأقل القابل للذوبان في الماء والتركيبة المسكنة الواحدة على الأقل المذكورة القابلة للذوبان في الماء.

على نحو مميز، تشتمل الطريقة على معالجة العين بتركيبة مائية كما جاء في الجانب الأول المذكور سابقاً.

وفقاً لجانب ثالث من الاختراع، تُقدم تركيبة للاستخدام الموضعي لعلاج خلل أو حالة تصيب عين الإنسان أو الحيوان، تشتمل على مادة نشطة مهيأة لعلاج الخلل أو الحالة المذكورة للأعراض الخاصّة بها، حيث تشتمل التركيبة أيضاً على مادة أفيونية.

على نحو مفضل، تشتمل المادة الأفيونية المذكورة على مادة أفيونية لها قابلية للارتباط بمستقبلات HH-5.

على نحو مفضل، تشتمل المادة الأفيونية المذكورة على تريمادول أو مشتق من التريمادول.

في تجسيد مفضل، تشتمل المادة النشطة في علاج أمراض العين على عامل نشط صيدليا يستخدم منفرداً ويميل الى إحداث ألم، عدم راحة، التهاب، تهيج أو أحاسيس أو تفاعلات أخرى غير مرغوب فيها في العين المعالجة او حولها.

على نحو مميز، يتم اختيار المادة النشطة في علاج أمراض العين من مجموعة تتكون من مواد نشطة صيدليا تشتمل على أسيسلدين، أسيتازولاميد، أسيسلوفير، أنيكورتاف، أبراكولندين، أتروبين، أزابنتاسين، أزيلاستين، باسيتراسين، بيفونولول، بيتاميثاسيسون، بيتاكسولول، بيماتوبروست، بريموندين، برينزولاميد، كارباكول، كارتيولول، سليكوزيب، كلورامفنيكول، كلورتتراسيكلين، سيبروفلوكساسين، كروموجليكات، كرومولين، سيكلوبنتولات، سيكلوسبورين، دابيبرازول، ديميكاريوم، ديكسميثاسون، ديكلوفيناك، دايكلورفيناميد، ديبيفرفين، دورزولاميد، إكوسيوفات، إيميداستين، ايبيناستين، ايبينفرين، إرثيروميسين، إيثوكسزولاميد، إيوكاتروبين، فلودروكوتيزون، فلوروميثولون، فلوربيروفين، فوميفرزين، فراميستين، جانسيسلوفير، جاتيفلوكساسين، جنتاميسين، هوماتروبين، هيدروكورتيزون، أيدوكسوريدين، إندوميثاسين، ايزوفلوروفات، كيتوترولاك، كيتوتيفين، لاتانوبروست، ليفوبيتاكسولول، ليفوبينولول، ليفوكاباستين، ليفوفلوكساسين، لوتوكساميد، لوتيبريدنول، ميدريسون، ميثازولاميد، ميتيبرانلول، موكسيفلوكساسين، نافازولين، ناتاميسين، نيدوكروميل، نيوميسين، نورفلوكساسين، أوفلوكساسين، أولوبتادين، أوكسيميتازولين، بيرميرولسات، بيجابتانيب، فنيليفرين، فيزوستيجمين، بيلوكاربين، بيندولول، بيرينوكزين، بوليميكسين B، بريدينسولون، بروباراكيين، رانيبيزوماب، ريمكسولون، سكوبولامين، سيزولاميد، سكوالمين، سلفاسيتاميد، سوبروفين، تتراكايين، تتراسيكلين، تتراهيدروزولين، تتريزولين، تريمولول، توبراميسين، ترافوبروست، ترايامسينولون، ترايفلوروميثازولاميد، ترايفلوريدين، ترايميثوبريم، تروبيكاميد، يونوبروستون، فيدابرين، زيلوميتازولين، وأملاح مقبولة صيدليا منها، وخلائط منها.

يمكن أن تشتمل المادة النشطة في علاج أمراض العين على مضاد للاكسدة او فيتامين.

يمكن أن يشتمل مضاد الأكسدة على فيتامين A، فيتامين C، فيتامين E، ليكوبين، سيلنشايم، حمض الفاليبويك، أنزيم مشترك Q، جلوتاثيون، أو كاروتينويد.

يمكن أن تشتمل المادة النشطة في علاج أمراض العين على مركب معدني.

يمكن أن تشتمل المادة النشطة في علاج أمراض العين على عقار غير ستيرويدي مضاد للالتهاب (NSAID).

يمكن أن تشتمل المادة النشطة في علاج أمراض العين على عامل مضاد للميكروبات.

يمكن أن تشتمل المادة النشطة في علاج أمراض العين على مادة مضادة للهستامين.

يمكن أن تشتمل المادة النشطة في علاج أمراض العين على بروتينات، أجسام مضادة أو جزء من أجسام مضادة، حمض ديوكسي ريبونيوكليك أو حمض ريبونيوكليك.

على نحو مفضل، تشتمل التركيبة المذكورة على تركيبة تستخدم على نحو موضعي.

يمكن أن تشتمل التركيبة المذكورة على قطرات عين، كريم، جيل، مرهم أو ما شابه.

يمكن أن تشتمل التركيبة المذكورة على تركيبة بطيئة الإطلاق.

يمكن أن تشتمل التركيبة المذكورة على حبيبات قابلة للزراعة في العين أو بجانبها.

يمكن تهيئة التركيبة المذكورة للحقن في العين أو بجانبها.

وفقاً لجانب رابع من الاختراع، تُقدم طريقة لعلاج خلل أو حالة تصيب عين الإنسان او الحيوان، تشتمل على خطوات لتقديم تركيبة تشتمل على مادة نشطة لعلاج أمراض العين مهيأة لعلاج الخلل او الحالة او اي اعراض منبثقة عنها، إلى جانب مادة أفيونية، واستخدام التركيبة المذكورة موضعياً في العين المحتاجة للعلاج.

على نحو مفضل، يمكن أن يشتمل المركب الأفيوني المذكور على مادة أفيونية لها قابلية للارتباط بمستقبلات HT-5.

على نحو مميز، يمكن أن تشتمل المادة الأفيونية المذكورة على ترامادول أو مشتقات منه.

يمكن أن تشتمل الطريقة على معالجة العين بتركيبة وفقاً للجانب الثالث الموصوف بأعلى.

وفقاً لجانب خامس من الاختراع، تُقدم تركيبة تشتمل على مادة أفيونية لها قابلية للارتباط بمستقبلات HT-5 للاستخدام في علاج الألم المصاحب لعين الإنسان أو الحيوان.

على نحو مفضل، يمكن أن تشتمل المادة الأفيونية المذكورة على ترامادول أو مشتقات منه.

على نحو مفضل، تشتمل التركيبة المذكورة على تركيبة تستخدم على نحو موضعي.

يمكن أن تشتمل التركيبة المذكورة على قطرات للعين، كريم، جيل، مرهم أو ما شابه.

يمكن أن تشتمل التركيبة المذكورة على تركيبة بطيئة الإطلاق.

يمكن أن تشتمل التركيبة المذكورة على حبيبات قابلة للزراعة في أو حول العين.

يمكن تهيئة التركيبة المذكورة للحقن في العين أو بجانبها.

يمكن للتركيبة أن تستخدم لعلاج الألم الحادث بواسطة استخدام مادة نشطة صيدليا على العين.

يمكن للتركيبة أن تشتمل على كل من المادة الأفيونية المذكورة والمادة النشطة صيدليا.

في تجسيد مفضل، يتم استخدام التركيبة المذكورة لعلاج الألم المصاحب للحالات الطبية الخاصة بعين الانسان أو الحيوان.

يمكن أن تشتمل الأعراض الطبية المذكورة على جفاف العين أو متلازمة جفاف العين.

يمكن أن تشتمل التركيبة المذكورة على تركيبة دموع صناعية تشتمل على المادة الأفيونية المذكورة.

يمكن أن تشتمل المادة الأفيونية المذكورة على تريمادول أو مادة مشتقة منه.

يمكن أن تستخدم التركيبة المذكورة على نحو إضافي أو اختياري لعلاج التهاب الجفون.

يمكن أن تستخدم التركيبة المذكورة على نحو إضافي أو اختياري لعلاج مرض حساسية العين.

يمكن أن تستخدم التركيبة المذكورة على نحو إضافي أو اختياري لعلاج العدوى الميكروبية للعين.

يمكن أن تستخدم التركيبة المذكورة على نحو إضافي أو اختياري لعلاج التهاب العين.

يمكن أن تستخدم التركيبة المذكورة على نحو إضافي أو اختياري لعلاج أمراض المناعة الذاتية للعين.

يمكن أن تستخدم التركيبة المذكورة على نحو إضافي أو اختياري لعلاج أمراض سطح العين مثل الظفرة والشحيمة.

يمكن أن تستخدم التركيبة المذكورة على نحو إضافي أو اختياري لعلاج المياه الزرقاء (الجلوكوما).

يمكن أن تستخدم التركيبة المذكورة على نحو إضافي أو اختياري لعلاج تدهور العضلات المتصل بالتقدم في العمر.

يمكن أن تستخدم التركيبة المذكورة على نحو إضافي أو اختياري لعلاج الالتهاب وعدم الراحة الذي يلي اجراء العمليات الجراحية.

يمكن أن تستخدم التركيبة المذكورة على نحو إضافي أو اختياري لعلاج أمراض الغدة الدمعية، الملتحمة، محجر العين، و/أو جفن العين.

يمكن أن تستخدم التركيبة المذكورة على نحو إضافي أو اختياري لعلاج الحكة المتكررة في القرنية، القرح غير القابل للشفاء أو الإصابات الدائمة في الخلايا الظهارية.

يمكن أن تستخدم التركيبة المذكورة على نحو إضافي أو اختياري لعلاج الصداع النصفي وبخاصة المتصل بالعين.

يمكن أن تستخدم التركيبة المذكورة على نحو إضافي أو اختياري لعلاج الألم المصاحب للعلاج الجراحي، او الضرر الجرحي، المتعلق بعين الإنسان أو الحيوان.

يمكن أن تستخدم التركيبات المتصلة بهذا الجانب من الاختراع الحالي أيضاً في علاج الأمراض والحالات الخاصة بالعين والتي لا تشتمل على الألم و/أو عدم الراحة، والتي تشتمل على الأقل على الحالات والأمراض المكشوف عنها في ما سبق حيث ما من ألم أو عدم راحة أو يظهر بحدٍّ أدنى.

وفقاً لجانب سادس من الاختراع، تُقدم طريقة للتخفيف من ألم في عين الإنسان أو الحيوان أو بجانبها، تشتمل على خطوة استخدام تركيبة تشتمل على مادة أفيونية لها قابلية للارتباط بمستقبلات 5-HT على موقع الالم أو حوله.

يمكن للطريقة المذكورة أن تشتمل على طريقة لعلاج جفاف العين أو متلازمة جفاف العين وتشتمل تلك الطريقة على علاج العين بتركيبة من الدموع الصناعية تشتمل على المادة الأفيونية المذكورة.

يمكن أن تشتمل الطريقة المذكورة على نحو بديل على علاج أي من الأمراض أو الحالات المكشوف عنها في الجانب الخامس المذكور آنفاً.

على نحو مميز، تشتمل المادة الأفيونية المذكورة على تريمادول أو مادة مشتقة منه.

يمكن أن تشتمل التركيبة المذكورة على تركيبة وفقاً للجانب الخامس المذكور انفا.

يتم الآن وصف تجسيدات الاختراع الحالي على نحو أكثر خصوصية من خلال الأمثلة.

في مثال أول، تمت معالجة عين بواسطة قطرات بيلوكاربين من أجل التسبب في انقباض بوبؤ العين (في هذا المثال على وجه الخصوص، كجزء من الإجراء التشخيصي للعين، على الرغم من أن بيلوكاربين يستخدم أيضا على نحو علاجي). يمكن أن تؤدي هذه القطرات إلى الإحساس بعدم الراحة والتكون الزائد للدموع، ربما يؤدي الى إزالة البيلوكاربين من العين قبل أن يحدث التأثير المطلوب. ومع ذلك، حينما تم استخدام قطرات تحتوي على تريمادول قبل قطرات البيلوكاربين أو بالتزامن معها، تم التخفيف إلى حد كبير من الشعور بعدم الراحة وإفراز الدموع. كما يمكن إحداث انقباض فعال من خلال مستويات أقل كثيراً من البيلوكاربين. فعند الاستخدام فوراً أو في وقت استخدام التريمادول نفسه، وجد أن نسبة قدرها 0.5% وزن/حجم من البيلوكاربين تكون فعالة بما يوازي استخدام نسبة قدرها 1% وزن/حجم من البيلوكاربين بدون تريمادول. وهذا ينطوي على أن التريمادول يمكن أن يحسن من امتصاص العقاقير الأخرى.

في مثال ثان، يمكن استخدام تركيبة تحتوي على سيكلوسبورين على العين بعد العلاج الذي يلي إجراء عملية زرع قرنية، وذلك لتجنب رفض الجسم للزرع. ومع ذلك، قد يؤدي ذلك إلى مستويات اضافية ملحوظة من عدم الراحة في العين. ويمكن لإضافة 0.5% وزن/حجم من التريمادول إلى التركيبة أن يحدّ على نحو ملحوظ من عدم الراحة، ويحسن أيضا من فاعلية السيكلوسبورين.

في مثال ثالث، تم عمل تركيبة من قطرة عين تقليدية، ولكن مع إضافة 0.5% وزن/حجم تريمادول. وهذه التركيبة تم استخدامها على العين اليسرى لشخص صحيح معاف يبلغ من العمر 47 عاماً. وقد قل الإحساس في العين اليسرى على نحو ملحوظ خلال 3 دقائق من استخدام تركيبة التريمادول، واستمر هذا الإحساس المخدر لمدة 110 دقيقة على الأقل. وظل الإحساس في العين اليسرى طبيعياً. ولم تلاحظ أية تأثيرات جانبية.

في مثال رابع، أدى استخدام تركيبة قطرة عين تحتوي على التريمادول وفقا للمثال الثالث على مريض يعاني من "جفاف العين" إلى الحد من عدم الراحة الناتج حسب المتوقع. ومع ذلك، أدى هذا الخفض لعدم الراحة على نحو ظاهر إلى الحد من حركة الجفن والأهداب، واستمر وجود الجفاف ولم تتحسن العلامات الفيزيائية. وحينما تم استخدام تركيبة "الدموع الصناعية" بدلاً من ذلك، تلك التركيبة التي تحتوي على مستحضر تزليق يشتمل على هيالورونات، هيبروميلوز و/او جيل كاربومير، تحسن تزليق العين وتحسنت الصفات الفيزيائية. ومع ذلك، ظل الشعور بعدم الراحة موجودا، والذي يمكن أن

يؤدي بالنسبة للكثير من المرضى إلى حك العين، ما يعيق التحسن. ومع ذلك، حينما تمت اضافة 0.5% تريمادول وزن/حجم إلى تركيبة "الدموع الصناعية" المزلقة، واستخدمت هذه التركيبة على العين، قل الألم وجفاف العين في الوقت نفسه، وتحسنت كل الأعراض والعلامات على نحو أسرع.

في مثال خامس، تم إنتاج تركيبة "الدموع الصناعية" كمعيار، وكانت تحتوي على تركيبة تزليق مائية خاصة بالعين تضم هيالورونات الصوديوم، وهيبروميلوز وجيل كاربومير.

كذلك تم أيضا إنتاج تركيبة جديدة من "الدموع الصناعية" تمثل تركيبة الاختراع الحالي، وتحتوي بشكل جوهري على نفس مكونات التركيبة التقليدية المذكورة، أعلاه، مع إضافة 0.5 مجم ترامادول لكل 100 ملليلتر من "الدموع الصناعية" (أي 0.5 % وزن/حجم ترامادول).

أعطيت تركيبة الدموع الصناعية التقليدية كعلاج لعين المريض الذي يعاني من جفاف العين. وكان هذا يعمل على تزليق العين، وتحسّنت بعض العلامات الجسمانية. مع ذلك، لم يقلّ الشعور بعدم الراحة الذي كان قد ازداد قبل تقديم هذا العلاج.

عندما كان يتم تقديم تركيبة الدموع الصناعية التقليدية التي تحتوي على ترامادول كعلاج لعين المريض الذي يعاني من جفاف العين، لم يكن يتم فقط تزليق العين بنجاح، وتتحسّن حالة الشفاء، بل كان أيضا يتم تقليل الألم بشكل ملحوظ.

ثمّة مجموعة واسعة من المكونات الإضافية أو البديلة قد تكون موجودة في تركيبة "الدموع الصناعية"، بهدف تعزيز التزليق وكذلك تحقيق أغراض أخرى. وبالتالي، يمكن أيضا أن يتم إدراج العناصر المهدئة (العوامل الملطفة) أو العناصر الواقية للجلد، والتي تميل إلى تكوين طبقات رقيقة مهدئة وواقية على سطح مثل سطح العين.

وفي "الدموع الصناعية"، يمكن استخدام مشتقات السليلوز لهذا الغرض، مثل CMC (كربوكسي ميثيل السيلولوز) او HPMC (هيدروكسي بروبيل ميثيل السليلوز، والمعروف أيضا باسم الهيبروميلوز - انظر أعلاه). الجليسرول هو ملطف منخفض الوزن الجزيئي، في حين أن الديكسترانات هي ملطفات عالية الوزن الجزيئي (الديكسترات-70، وهو ديكسترات ذو وزن جزيئي يصل لحوالي 70 كيلو دالتون ويعتقد أنه مناسب بشكل خاص). وقد يعتمد اختيار مكونات عالية أو منخفضة الوزن الجزيئي على متطلبات اللزوجة الخاصة بالمكون (لمزيد من التفاصيل انظر ادناه)؛ فمشتقات السليلوز أعلاه سوف تزيد من اللزوجة بشكل كبير، على سبيل المثال.

من المفترض بشكل عام أن تكون البوليولات مكونات مفيدة لمثل هذه التركيبات المزلقة. وفي سياق التطبيق الحالي، فإن مصطلح "البوليول" ينبغي أن يفهم على أنه يشير إلى أي مركب عضوي يحتوي على اثنين على الأقل من مجموعات الهيدروكسيل المتجاورة (-OH)، بحيث لا تبقى مجموعات -OH هذه في تقابلية التشكيل، بالنسبة الى بعضها البعض. وقد تكون هذه البوليولات خطية، متفرعة أو دائرية الأساس الهيكلي، ويمكن أن يتم استبدالها أو عدم استبدالها، طالما أنها قابلة للذوبان في الماء ومقبولة صيدليا. وبالتالي فإن مصطلح "البوليول" يشمل الجزيئات قصيرة السلسلة، بما في ذلك الديولات والتريولات، وكذلك الجزيئات ذات السلسلة الأطول والوزن الجزيئي الأكبر مع أعداد كبيرة أو حتى غير محددة من مجموعات الهيدروكسيل. ومن الممكن أيضا استخدام خليط من البوليولات.

وتشمل أمثلة البوليولات المناسبة السكريات، والكحول السكرية، والأحماض السكرية والأحماض اليورينية. وتشمل كحوليات السكر المفضلة المانيتول والسوربيتول. والبوليولات قصيرة السلسلة مثل الجلسرين أو البروبيلين جليكول هي أيضا مفيدة جدا في هذه المستحضرات، كون الجلسرين عنصرا مناسبا بشكل خاص في هذا الصدد.

وكذلك وجد أيضا أن خليطا من الجلسرين مع البوليولات الأخرى، مثل الجلسرين/السوربيتول وجليكول الجلسرين/البروبيلين، مفيد بشكل خاص.

من أجل تكوين لزوجة أعلى أو حتى مكون متبلور قليلا، يمكن استخدام معدلات اللزوجة التقليدية مثل السليلوزية أو حتى الجيلاتين، ولكن ليس من الضروري استخدام مثل هذه الكواشف البوليمرية عالية الوزن الجزيئي. وفي وجود البوليولات، فإن إضافة مادة مضافة مثل البورات تؤدي إلى درجة فضفاضة من الربط المتبادل بين مجموعات الهيدروكسيل على الجزيئات المختلفة (تميل البورات إلى تشكيل مجمعات قابلة للتغيير مع مجموعات الهيدروكسيل). وبالتالي، ترتفع لزوجة المكون، ويمكن التحكم فيها على سبيل المثال من خلال تنظيم المستوى الدقيق للبورات المضافة. يعتمد هذا الإجراء أيضا على الأس الهيدروجيني، لذلك يمكن إنتاج نظام من شأنه أن يتكثف أو يتبلور بمجرد استخدامه، بحيث يتغيّر الأس الهيدروجيني إلى ذلك الخاص بمحيطه المباشر في العين أو بالقرب منها. بالتالي، يمكن أن يعمل بوليول مثل الجلسرين كملطف ومنظم للزوجة على حد سواء.

يمكن أيضا أن يتم إدراج المستحلبات والمواد الهلامية للمركبات المختلفة.

تحتوي الدموع الطبيعية على الدهون، ويمكن استخدام مركبات مشابهة في الدموع الصناعية. وقد يتم تضمين الدهون الفوسفاتية، وبخاصة الدهون الفوسفاتية الأنيونية (كل من مجموعة هلام القوار هيدروكسي بروبيل ومجموعة هلام الدهون ذات قاعدة الكربومير).

يمكن أن تستخدم المؤثرات السطحية، وبخاصة المؤثرات السطحية غير الأيونية مثل البوليسوربات، والبولوكساميرات وبوليمرات الكتلة الرباعية، من أجل خفض التوتر السطحي لتكوين الدموع وبالتالي تعزيز ترطيب سطح العين؛ وكذلك يمكن أيضا أن يتم إدراج المواد السطحية الأيونية.

وتشمل البوليمرات الأخرى القابلة للذوبان في الماء والتي أدرجت بنجاح في تركيبات الدموع الصناعية كحول البولي فينيل (PVA)، البولي إيثيلين جليكول (PEG) والكربوميرات (وهي بالأساس بوليمرات بولي أكريليت - كربوميرات Carbopol® هي مثال جيد). وكذلك فإن استخدام بولي فينيل بيروليدون (PVP) أيضا قد حقق بعض النجاح.

يمكن أن تحتوي بعض تركيبات الدموع الصناعية على الهيدروكربونات، مثل الفازلين الابيض، والزيوت المعدنية والبارافين الأبيض الناعم، على الرغم من أن هذه المواد هي بشكل عام ملائمة بدرجة أكبر لمكونات مراهم تزليق العين المقابلة.

عادة ما يكون من المرغوب أن تكون تركيبات الدموع الصناعية، مثل تلك الموجودة في الاختراع الحالي، معززة اللزوجة أو حتى متبلورة قليلا. فهذا يزيد من وقت الاحتفاظ بالتركيبات السائلة في العين و/او يزيد من التأثير المريح/المهدئ/الملطف الذي يشعر به المريض عندما يتم وضع التركيبة داخل العين الجافة، الملتهبة.

وتكون اللزوجة المطلوبة عموما من حوالي 1 إلى حوالي 20 سنتي بواز، ويفضل أن تكون من حوالي 2 الى 20 سنتي بواز وتصبح مثالية في نطاق من حوالي 5 إلى 20 سنتي بواز.

وينبغي أيضا أن يتم تركيب الدموع الصناعية بأس هيدروجيني وأسمولية متوافقة مع العين. وبالتالي، فإن الأس الهيدروجيني للتركيبات يجب أن يكون في حدود حوالي 6.8 إلى 7.8.

وكبديل لذلك، على النحو المذكور أعلاه، يمكن أن تكون للدموع الصناعية أس هيدروجيني خارج هذا النطاق قليلا، بحيث يتغير الأس الهيدروجيني الدموع الصناعية عند الاستخدام، لتقترب من درجة حموضة العين، وتزيد من فعالية اللزوجة.

تكون الأسمولية المطلوبة في التركيبات عموما في نطاق من حوالي 250 إلى 350 ملّلي أسمول/كيلوجرام ماء. وعادة ما يتم تعديل هذا مع كلوريد الصوديوم أو البوتاسيوم، رغم أنه إذا وجدت أملاح أخرى مثل بورات (انظر أعلاه)، سوف تساهم أيضا.

يمكن أن يتم استخدام تركيبات الدموع الصناعية في الاختراع الحالي موضعيا على القرنية للتخفيف من أعراض جفاف العين، أيا كانت أسبابه. كما يمكن استخدام هذه التركيبات على حد سواء كقطرات لترطيب العين، قطرات لإراحة العين أو كمواد مزلقة للعين. وفي هذه الحالات، تكون القطرات قابلة للاستخدام بشكل ملائم من خلال قطرة واحدة او قطرتين، إما مباشرة إلى القرنية أو في ردبة العين. ويمكن أيضا تحضير مراهم وكريمات تزليق العين، التي تحتوي على المسكنات كما هو موضح هنا.

ثمّة مجموعة واسعة من المسكنات البديلة التي يمكن أن تستخدم في الدموع الصناعية ومواد تزليق العين الأخرى في هذا الاختراع.

ينبغي أن تكون مضادات الالتهاب غير الستيرويدية (NSAIDs)، مثل الايبوبروفين، والكيتورولاك، والنيبافيناك، والبرومفيناك، والسوبروفين، والفلوربيبروفين، والإندوميثاسين، والديكلوفيناك، والباراسيتامول وحمض اسيتيل الساليسيليك (الأسبرين)، مناسبة.

كذلك ينبغي أن تكون الأنظمة التي تحتوي على خصائص GABAergic، والنورادرين وهرمون السيروتونين مناسبة بشكل خاص. (تؤثر مركبات GABAergic على العمليات الكيميائية الحيوية التي تحتوي على حمض الجاما أمينو بيوتريك أو GABA؛ وبالمثل، فإن مركبات النورادرين تؤثر على العمليات التي تحتوي على النورادرينالين؛ كما ان مركبات هرمون السيروتونين تؤثر على العمليات التي تحتوي على السيروتونين).

الجابابنتين هو مثال للمسكن المفيد في هذا السياق؛ وبشكل أوسع، فإنه يحاكي GABA في العديد من العمليات الكيميائية العصبية.

ويعتقد أن باسطات العضلات مثل الباكلوفين هي مسكنات مناسبة لمثل هذه الدموع الصناعية/تركيبات زيوت تزليق العيون.

تشمل المسكنات الأخرى التي ينبغي أن تكون فعالة الكيتامين والأمينريبتيلين.

الكلونيدين هو مركب يقلل من التدفق السمبثاوي خلال الجهاز العصبي السمبثاوي ولهذا ينبغي أن يكون مفيدا أيضا كمسكن في هذه الدموع الصناعية/تركيبات زيوت تزليق العيون.

وعلى الرغم من أن الفلفلين يشتهر باعتباره العنصر النشط في الفلفل الحار وما شابه ذلك، لكن حين يتم استخدامه موضعيا يمكن أن يصبح مخدرا موضعيا فعالا (طالما لم يتم هضمه). وبالتالي قد يتم استخدامه أيضا في مواد الدموع الصناعية ومواد تزليق العيون الأخرى في هذا الاختراع.

الجليسيريل ثلاثي النيترات (GTN) له خصائص مسكنة عندما يتم استخدامه بمستويات صحيحة؛ وفي الواقع، يمكن الجمع بينه وبين الفلفلين في العلاجات الجلدية الموضعية لتحسين تأثير الفلفلين.

تشمل فئة أخرى من المركبات التي يحتمل أن تكون فعالة كمسكن في الدموع الصناعية/تركيبات زيوت تزليق العيون في هذا الاختراع محصرات قناة الكالسيوم. وتشمل أمثلة عنها المحصرات الديلتيازيم، والفيراباميل، والنيكارديبين، والفلوناريزين، والسيناريزين والأملوديبين.

ويعتقد أيضا أن مزيلات القلق، أي مركبات علاج حالات القلق، تكون مكونات مفيدة كمسكنات في الدموع الصناعية/تركيبات زيوت تزليق العيون في هذا الاختراع. وتشمل أمثلة مزيلات القلق التي ينبغي ان تكون قابلة للاستخدام في التركيبات الموضعية البنزوديازيبينات، بما في ذلك الديازيبام، واللورازيبام، والكلونازيبام والألبرازولام والكلورو دايازيبوكسيد.

حين يكون التزليق منخفضا، ولا يكون من السهل إزالة الأجسام الغريبة من العين، فان الأضرار التي تلحق بسطح العين أو محيطها تكون مقلقة. وقد يؤدي هذا إلى عدوى لاحقة. ولذا قد يكون من المستحسن أن يتم وضع عامل مضاد للميكروبات، مضاد حيوي عادة، في الدموع الصناعية/زيوت تزليق العيون.

وقد يكون من المفيد أيضا استخدام الأدوية المضادة للحساسية عن طريق إدراجها في الدموع الصناعية/زيوت تزليق العيون؛ وتشمل هذه الأدوية المضادة للحساسية مضادات الهيستامين، والكروموجليكات والعناصر المضادة للالتهابات (مثل الستيروئيديات).

وإذا تم استخدام هذه المسكنات في الدموع الصناعية أو غيرها من تركيبات زيوت تزليق العيون، فينبغي أن تخفف من الألم والإجهاد الناتج عن نقص تزليق العين، وفي نفس الوقت فإنها تعمل على زيادة أو حتى استبدال الدموع الطبيعية؛ وهو ما يساعد على تهدئة العين، وترطيبها وتزليقها، لتجنب مزيد من الضرر في القرنية والأنسجة الاخرى المجاورة؛ وتعزيز الشفاء (أو على الأقل لتكون بمثابة ملطفة لحين اكتمال الشفاء بشكل طبيعي).

في مثال سادس، تطلبت عدوى أصابت عين المريض العلاج بالمضادات الحيوية. ومع ذلك، كان المريض غير قادر على فتح جفنه بسبب الألم الناتج عن ذلك. وقلل استخدام تركيبة قطرة للعين تضم 0.5 % وزن/حجم ترامادول بسرعة من الشعور بعدم الراحة، ما يسمح بفتح الجفن. ولم يسمح هذا فقط باستخدام المضادات الحيوية ولكنه أتاح أيضا رؤية معقولة في العين المعالجة، وبدا أنه يساعد في علاج العدوى بسرعة أكبر مما كان يتوقع من قبل.

في مثال سابع، تبيّن أنّ رجل يبلغ من العمر 49 عاما مصابًا بمرض حساسية العين، ما نتج عنه الحكة لفترة طويلة جدا. وقد تحسنت هذه الحكة في غضون دقائق قليلة بعد العلاج بقطرة العين التي تحتوي على 0.5 % وزن/حجم ترامادول كما تحسن أيضا احمرار المرتبطة بها بمرور الوقت، وكان ذلك بشكل أسرع من وسائل العلاج التقليدية بقطرات المحلول الملحي وحدها. وأظهرت مزيد من التجارب أيضا أن قطرة العين التي تحتوي على 1.0 % وزن/حجم ترامادول قد أدت لنتائج أكثر سرعة وفعالية.

في مثال ثامن، تبيّن أنّ رجل يبلغ من العمر 49 عاما يعاني من جفاف العين وأغشية غير مستقرة من الدموع، الأعراض المعتادة لـ"العين الجافة". تحسنت أسمولية الدموع عند المريض، بعد استخدام قطرة العين التي تحتوي على 0.5 % وزن/حجم ترامادول في عين واحدة، من 312 مللي أسمول قبل استخدام قطرة العين إلى 299 مللي أسمول بعد ساعة واحدة من التقطير. كما انخفض أيضا الألم المصاحب. أدى استخدام قطرة العين التي تحتوي على 1.0 % وزن/حجم ترامادول إلى تقليل ألم المريض بدرجة أكبر.

في مثال تاسع، تم إعطاء رجل في منتصف العمر مصاب بالتهاب الجفن بدون إصابة القرنية ولكن مع قصر وقت تدمير الدموع قطرات عين تحتوي على 1.0 % وزن/حجم ترامادول. تحسن التهاب الجفن، وكذلك أيضا وقت تدمير الدموع، بالإضافة إلى تحسن في أعراض التهيج.

ومن المرجح أن تكون تأثيرات الاستخدام الموضعي للترامادول وغيره من المواد الأفيونية مع مستقبلات 5-HT مفيدة في حالات جفاف العين، والتهاب الجفن، وأمراض حساسية العين، وعدوى العين، والتهاب العين، وأمراض المناعة الذاتية في العين، وأمراض سطح العين مثل الظفرة وضمور الملتحمة، والجلوكوما، وتحلل البقعة الصفراء المرتبط بتقدم السن والالتهاب والشعور بعدم الراحة بعد الجراحة. ومن المحتمل أيضا أن يكون مفيدا بالنسبة للغدة الدمعية، والملتحمة، وأمراض محجر العين والجفون. ومن المتوقع أيضا أن تكون ثمة فوائد في كشط القرنية المتكرر، والتقرحات المزمنة غير القابلة للشفاء والعيوب الظهارية المستمرة.

كذلك يمكن أن يكون استخدام ترامادول أيضا مفيدا في علاج الصداع النصفي، وبخاصة الصداع النصفي المرتبط بالعين.

ويعتقد على أساس النتائج المتوفرة حتى الآن، أنه ينبغي استخدام العلاج بالترامادول وغيره من المواد الأفيونية التي تؤثر على مستقبلات 5-HT كجزء من علاج ما بعد الجراحة بعد الجراحة بالليزر، بما في ذلك PRK (جراحة اقتطاع القرنية عن طريق الانكسار الضوئي)، وPTK (جراحة اقتطاع القرنية عن طريق المعالجة الضوئية)، وLASIK (جراحة تصحيح تحدب القرنية في موضعها بواسطة الليزر)، وLASEK (اقتطاع القرنية تحت الظهارة باستخدام الليزر) وجراحة الفيمتو ليزر. وإلى جانب ذلك، ينبغي أن يعمل مثل هذه العلاج على تخفيف الالم وتقليل الشعور بعدم الراحة بعد الحقن بأي نوع من الأنواع في العين أو حولها.

بالإضافة إلى الأمراض التي تسبب الشعور بعدم الراحة أو الألم باللعين، مثل جفاف العين والقرنية الجافة، ينبغي لهذا العلاج بالترامادول المساعدة في أعراض الألم المتكررة مثل كشط القرنية المتكرر والقرح المزمنة غير القابلة للشفاء. كما ينبغي للعلاج بالترامادول أن يساعد أيضا في حالات الإصابة الكيميائية للعين، فضلا عن الضرر البدني أو الأذى بها.

ومن المفترض أن الفعالية الخاصة لمركبات الترامادول والمركبات ذات الصلة في هذا الاستخدام قد يكون سببها أنها تتفاعل ليس فقط مع مستقبلات المواد الأفيونية، ولكن أيضا مع مستقبلات 5-HT (المعروفة أيضا باسم المستقبلات أحادية الأمين)، والتي تتوسط إفراز السيروتونين. (ويعرف السيروتونين أيضا باسم 5-هيدروكسي التريبتامين، وبالتالي 5-HT). وبالتالي، قد تكون ثمّة فوائد من السيروتونين الذي يتم إفرازه، والمرتبط على سبيل المثال بتأثيرات مزيل القلق، و/أو التفاعل مع مستقبلات السيروتونين قد يساعد على إبقاء الترامادول المستخدم بالقرب من موضع الألم.

ثمّة فرق آخر بين الاختراع الحالي والاستخدامات السابقة للمواد الأفيونية كمسكنات وهو أن المواد الأفيونية كان يتم التفكير في استخدامها بشكل عام في حالات الألم الشديد، حين يفوق تأثير المسكن عيوبه. وفي الاختراع الحالي، وجد أن الترامادول ونظائره قابلين للاستخدام مقابل مستويات أقل من الألم، وبدون آثار جانبية خطيرة أو عيوب أخرى.

عناصر الحماية

1- تركيبة مائية تستخدم موضعيا على عين الإنسان أو الحيوان، تشتمل على محلول مائي ذو وسط بوليمري مزلق عيني قابل للذوبان في الماء واحد على الأقل ومقدار فعال من تريمادول أو مادة مشتقة منه.

2- تركيبة مائية وفقاً لعنصر الحماية رقم 1، تشتمل على دموع صناعية أو تركيبة مزلقة للعين، تستخدم على العين في شكل قطرة.

3- تركيبة مائية وفقاً لعنصر الحماية رقم 1 أو 2، تشتمل بين 0.01 % و2% وزن/حجم ترامادول.

4- تركيبة مائية وفقاً لأي من عناصر الحماية السابقة، حيث أن الوسط البوليمري المزلق العيني القابل للذوبان في الماء يشتمل على بوليمر قابل للذوبان في الماء يحمل العديد من المجموعات القطبية الأيونية وغير الأيونية.

5- تركيبة مائية وفقاً لأي من عناصر الحماية السابقة، حيث أن الوسط البوليمري المزلق العيني القابل للذوبان في الماء يشتمل على واحد على الأقل من هيالورونات الصوديوم، جيل كاربومير (بولي أكريلات)، وهيبروميلوز (هيدروكسي بروبيل مثيل سيلولوز، HPMC).

6- تركيبة مائية وفقاً لأي من عناصر الحماية السابقة، تشتمل على واحد على الأقل من المواد الخافضة للتوتر السطحي المهيأة لخفض التوتر السطحي للتركيبة المائية.

7- تركيبة مائية وفقاً لأي من عناصر الحماية السابقة، حيث:

أ) حيث يكون لهذه التركيبة لزوجة تتراوح بين 1 و20 سنتي بواز و/أو

ب) للتركيبة المائية المذكورة أس هيدروجيني يقع بين أس هيدروجيني6.5 وأس هيدروجيني8.0، و/أو

ت) الأسمولية الخاصة بالتركيبة تتراوح بين حوالي 200 و400 ميللي أسمول لكل كجم من الماء.

8- محلول مائي من وسط مزلق عيني بوليمري قابل للذوبان في الماء واحد على الأقل ومحلول مائي من تريمادول أو مادة مشتقة منه للاستخدام في وقت واحد بشكل كبير في علاج حالة تنطوي على أوجه القصور في الدموع الطبيعية في العين البشرية أو الحيوانية.

9- محلول مائي وفقاً لعنصر الحماية رقم 8، حيث يتمّ توفير المحلول المائي المذكور للوسط المزلق العيني البوليمري القابل للذوبان في الماء الواحد على الأقل والتريمادول المذكور او المادة المشتقة منه في محلول مائي واحد.

10- محلول مائي وفقا لعنصر الحماية رقم 9، حيث أن التركيبة المائية المنفردة المذكورة تشتمل على تركيبة مائية وفقا لأي من عناصر الحماية من 1 إلى 7.

11- تركيبة للاستخدام الموضعي لعلاج خلل أو حالة تصيب عين الإنسان أو الحيوان، تشتمل على مادة نشطة للتعامل مع أمراض العين مهيأة لعلاج الخلل أو الحالة أو أي أعراض منبثقة عنها، حيث تشتمل التركيبة أيضا على تريمادول او مادة مشتقة منه.

12- تركيبة وفقاً لعنصر الحماية رقم 11، حيث تشتمل المادة النشطة في علاج أمراض العين على عامل نشط صيدليا يستخدم منفرداً ويميل إلى إحداث ألم، عدم راحة، التهاب، تهيج أو أحاسيس او تفاعلات أخرى غير مرغوب فيها في أو حول العين المعالجة.

13- تركيبة وفقاً لأي من عنصري الحماية من 11 أو 12، حيث يتم اختيار المادة النشطة في علاج أمراض العين من مجموعة تتكون من مواد نشطة صيدلياً تشتمل على أسيسلدين، أسيتازولاميد، أسيسلوفير ، أنيكورتاف، أبراكولندين، أتروبين، أزابنتاسين، أزيلاستين، باسيتراسين، بيفونولول، بيتاميثاسيسون، بيتاكسولول، بيماتوبروست، بريموندين، برينزولاميد، كارباكول، كارتيولول، سليكوزيب، كلورامفنيكول، كلورتتراسيكلين، سيبروفلوكساسين، كروموجليكات، كرومولين، سيكلوبنتولات، سيكلوسبورين، دابيبرازول، ديميكاريوم، ديكسميثاسون، ديكلوفيناك، دايكلورفينااميد، ديبيفرفين، دورزولاميد، إكوسيوفات، إيميداستين، إيبيناستين، إيبينفرين، إرثيروميسين، إيثوكسزولاميد، إيوكاتروبين، فلودروكوتيزون، فلوروميثولون، فلوربيبروفين، فوميفرزين، فرامبستين، جانسيسلوفير، جاتيفلوكساسين، جنتاميسين، هوماتروبين، هيدروكورتيزون، أيدوكسوريدين، إندوميثاسين، أيزوفلوروفات، كيتورولاك، كيتوتيفين، لاتانوبروست، ليفوبيتاكسولول، ليفوبينولول، ليفوكاباستين، ليفوفلوكساسين، لودوكساميد، لوتيبريدنول، ميدريسون، ميثازولاميد، ميتيبرانلول، موكسيفلوكساسين، نافازولين، ناتاميسين، نيدوكروميل، نيوميسين، نورفلوكساسين، أوفلوكساسين، أولوبتادين، أوكسيميتازولين، بيرميرولسات، بيجابتانيب، فنيليفرين، فيزوستيجمين، بيلوكاربين، بيندولول، بيرينوكزين، بوليميكسين B، بريدينسولون، بروباراكيين، رانيبيزوماب، ريمكسولون، سكوبولامين، سيزولاميد، سكوالمين، سلفاسيتاميد، سوبروفين، تتراكايين، تتراسيكلين، تتراهيدروزولين، تتريزولين، تريمولول، توبراميسين، ترافوبروست، ترايامسينولون، ترايفلوروميثازولاميد، ترايفلوريدين، ترايميثوبريم، تروبيكاميد، يونوبروستون، فيدابرين، زيلوميتازولين، وأملاح مقبولة صيدليا منها، وخلائط منها.

14- تركيبة توضع موضعيًّا تشتمل على مادة نشطة للتعامل مع أمراض العين مهيأة لعلاج خلل أو حالة في العين البشرية أو الحيوانية أو أي أعراض منبثقة عنها، إلى جانب تريمادول او مادة مشتقة منه، للاستخدام في علاج خلل في العين أو حالة في العين البشرية أو الحيوانية.

15- تركيبة توضع موضعيًّا وفقاً لعنصر الحماية رقم 14، حيث تشتمل التركيبة على تركيبة وفقاً لأي من عناصر الحماية من 11 إلى 13.

16- تركيبة توضع موضعيًّا تشتمل على تريمادول أو مادة مشتقة منه للاستخدام في علاج الألم المصاحب للحالات الطبية المتصلة بعين الإنسان أو الحيوان.