

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第6642935号
(P6642935)

(45) 発行日 令和2年2月12日(2020.2.12)

(24) 登録日 令和2年1月8日(2020.1.8)

(51) Int.Cl. F I
A 6 1 K 31/02 (2006.01) A 6 1 K 31/02
A 6 1 P 27/02 (2006.01) A 6 1 P 27/02
A 6 1 K 9/08 (2006.01) A 6 1 K 9/08

請求項の数 11 (全 16 頁)

(21) 出願番号	特願2018-515471 (P2018-515471)	(73) 特許権者	512086242
(86) (22) 出願日	平成28年9月29日 (2016.9.29)		ノバリック ゲーエムベーハー
(65) 公表番号	特表2018-529693 (P2018-529693A)		ドイツ国 ハイデルベルク 69120
(43) 公表日	平成30年10月11日 (2018.10.11)		イム ノイエンハイマー フェルド 515
(86) 国際出願番号	PCT/EP2016/073262	(74) 代理人	100133503
(87) 国際公開番号	W02017/055453		弁理士 関口 一哉
(87) 国際公開日	平成29年4月6日 (2017.4.6)	(72) 発明者	シェラー, ディーター
審査請求日	令和1年9月17日 (2019.9.17)		スイス国 4242 ラウフェン, イム
(31) 優先権主張番号	15187760.2		チャンボル 18
(32) 優先日	平成27年9月30日 (2015.9.30)	(72) 発明者	グリレンベルガー, ラルフ
(33) 優先権主張国・地域又は機関	欧州特許庁 (EP)		ドイツ連邦共和国 90443 ニュールンベルク, プレームシュトラッセ 12
(31) 優先権主張番号	15192429.7		
(32) 優先日	平成27年10月30日 (2015.10.30)		
(33) 優先権主張国・地域又は機関	欧州特許庁 (EP)		

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 眼投与用の半フッ素化合物

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

一般式 $\text{CF}_3 - (\text{CF}_2)_n - \text{CH}(\text{CH}_3) - (\text{CH}_2)_m - \text{CH}_3$ で特徴付けられる化合物を含む眼用組成物（式中、 n が 5 であり m が 5 である）。

【請求項 2】

液状であり、前記組成物の総重量を基準として少なくとも 1 wt % の前記化合物を含む、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 3】

透明な液体溶液として調合されている、請求項 1 ~ 2 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 4】

(a) ポリマー、
 (b) 過フッ素化合物、および/または
 (c) 半フッ素化アルカンでない溶解した生理活性成分
 を含まない、請求項 1 ~ 3 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 5】

前記化合物と、場合により選択される 1 つ以上の親油性液状構成要素とのみから本質的に構成される、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 6】

医薬として使用するための、請求項 1 ~ 5 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 7】

10

20

局所的に涙嚢内、下眼瞼内、眼表面または眼組織に投与される、請求項 6 に記載の組成物。

【請求項 8】

ドライアイ疾患（乾性角結膜炎）および／もしくはマイボーム腺機能不全またはそれらに関連した症候もしくは症状の処置に使用され、

ドライアイ疾患の症候が、眼の乾燥、掻痒感、ゴロゴロ感、異物感または違和感；痛み、ひりつき、チクチク感または熱感；痒み、まばたきをする必要性の増大、眼精疲労、羞明、霧視、眼組織の赤みおよび炎症、粘液の過剰放出および痂皮形成／凝固、コンタクトレンズ不耐性、ならびに過度の反射流涙であり、

マイボーム腺機能不全の症候が、乾燥、熱感、痒み、べとつき／痂皮状化、流涙、光感受性、充血眼、違和感、霰粒腫／麦粒腫、または間欠性霧視である、

請求項 6 または 7 に記載の組成物。

【請求項 9】

角膜損傷の処置に使用される、請求項 6 ～ 8 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 10】

請求項 1 ～ 5 のいずれか 1 項に記載の眼用組成物と、前記組成物を保持するための容器とを含むキットであって、前記容器が、涙嚢、下眼瞼内、眼表面または眼組織への前記組成物の局所投与に適合した分注手段を含む、キット。

【請求項 11】

前記分注手段が、8 ～ 15 μ L の体積を有する滴を分注するなどのための点眼器寸法を備えている、請求項 10 に記載のキット。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、半フッ素化合物、その組成物および、医薬としてのそれらの特に経眼投与のための使用の分野に関する。

【背景技術】

【0002】

半フッ素化アルカンは、少なくとも 1 つの非フッ素化炭化水素部分と少なくとも 1 つの過フッ素化炭化水素部分とからなる化合物である。各部分の炭素原子数を n および m で表した一般式 $CF_3(CF_2)_n(CH_2)_mCH_3$ の直鎖非分岐型半フッ素化アルカンは、様々な用途のための記載、例えば、商用では網膜を広げて再貼付するための記載、硝子体液代用物として長期止血するための記載（H. Meiner t ら、European Journal of Ophthalmology、第 10（3）巻、189 - 197 頁、2000）、および硝子体網膜手術後に残留シリコン油を洗い落とす溶液としての記載がなされている。

【0003】

式 $CF_3(CF_2)_n(CH_2)_mCH_3$ の半フッ素化アルカンは、その他の用途で記載がなされている。

【0004】

WO 2011 / 073134 には、エタノールなどの共溶媒を場合により存在させた式 $CF_3(CF_2)_n(CH_2)_mCH_3$ の半フッ素化アルカン中のシクロスポリンの溶液が開示されており、この場合、半フッ素化アルカンは乾性角結膜炎の局所処置のためのシクロスポリンの液体薬送達用ビヒクルとして機能している。

【0005】

WO 2014 / 041055 には、式 $CF_3(CF_2)_n(CH_2)_mCH_3$ （あるいは $F(CF_2)_n(CH_2)_mH$ として表され得る）の半フッ素化アルカンの混合物が記載されている。これらの混合物は、涙膜代用物として、またはドライアイ症候群および／

10

20

30

40

50

もしくはマイボーム腺機能不全の患者を処置するために、眼に適用されることが記載されている。

【0006】

直鎖非分岐部分を有する半フッ素化合物によく使用されている命名法は、 F_nH_m であり、式中、 F は過フッ素化炭化水素部分を意味し、 H は非フッ素化部分を意味し、 n および m はそれぞれの部分の炭素原子数を示す。例えば、 F_3H_3 は、過フッ素プロピルプロパン、 $CF_3(CF_2)_2(CH_2)_2CH_3$ 、すなわち1-パーフルオロプロピルプロパンを表すために使用される。

【0007】

他方、一般式 $CF_3 - (CF_2)_n - CH(CH_3) - (CH_2)_m - CH_3$ の半フッ素化アルカンは、とりわけ眼科用途のための記載がなされたことがない。それゆえ、本発明の目的は、そのような化合物を、詳しくは組成物中でのその使用に関して、特に眼科用途の分野で利用されるものとして、提供することである。

【発明の概要】

【0008】

第1の態様において、本発明は、一般式 $CF_3 - (CF_2)_n - CH(CH_3) - (CH_2)_m - CH_3$ で特徴付けられる半フッ素化合物を含む組成物に関し、式中、 n は3～5に選択される整数であり、 m は1～5に選択される整数である。好ましくは、これらの組成物は液体の形態にあり、 $CF_3 - (CF_2)_n - CH(CH_3) - (CH_2)_m - CH_3$ で特徴付けられる化合物を少なくとも1wt%、特に1wt%～5wt%含み、式中、 n は3～5に選択される整数であり、 m は1～5に選択される整数である。

【0009】

別の態様では、本発明は、透明な液体溶液の形態で上記化合物を含む組成物に関するものであり、また、上記化合物と、場合により選択される1つ以上の親油性液状構成要素とから本質的に構成される組成物に関するものでもある。

【0010】

また別の態様では、本発明は、ドライアイ疾患および/またはマイボーム腺機能不全ならびにそれらに関連する任意の症候または症状を処置するための上記化合物を含む組成物の使用を提供する。

【0011】

さらなる態様では、本発明は、ドライアイ疾患およびそれに関連する任意の症候または症状を処置する方法であって、上記組成物を局所的に涙嚢、下眼瞼内、眼表面または眼組織に投与することを含む、方法を提供する。

【0012】

また別の態様では、本発明は、眼または眼組織への組成物の局所投与に適合した分注手段を備えた容器内に保持された本発明の組成物を含むキットを提供する。

【図面の簡単な説明】

【0013】

【図1】図1は、化合物 $CF_3(CF_2)_5(CH_2)_7CH_3$ と $CF_3 - (CF_2)_5 - CH(CH_3) - (CH_2)_5 - CH_3$ とから構成される組成物の相対蒸発時間を組成物中の後者の化合物の割合の関数として描写する(グラフ中、黒丸および点線で示す)とともに、化合物 $CF_3(CF_2)_3(CH_2)_4CH_3$ と $CF_3 - (CF_2)_3 - CH(CH_3) - (CH_2)_2 - CH_3$ とから構成される組成物の相対蒸発時間を組成物中の後者の化合物の割合の関数として描写する(グラフ中、白丸および破線で示す)グラフである。

【0014】

【図2】図2は、 $CF_3(CF_2)_5(CH_2)_7CH_3$ と $CF_3 - (CF_2)_5 - CH(CH_3) - (CH_2)_5 - CH_3$ とから構成される組成物について決定した屈折率を組成物中の後者の化合物の割合の関数として描写するグラフである。

【0015】

【図3】図3は、 $\text{CF}_3(\text{CF}_2)_3(\text{CH}_2)_4\text{CH}_3$ と $\text{CF}_3-(\text{CF}_2)_3-\text{CH}(\text{CH}_3)-(\text{CH}_2)_2-\text{CH}_3$ とから構成される組成物について決定した屈折率を組成物中の後者の化合物の割合の関数として描写するグラフである。

【0016】

【図4】図4は、 $\text{CF}_3(\text{CF}_2)_5(\text{CH}_2)_7\text{CH}_3$ と $\text{CF}_3-(\text{CF}_2)_5-\text{CH}(\text{CH}_3)-(\text{CH}_2)_5-\text{CH}_3$ とから構成される組成物、ヒアルロン酸標準対照、および0.01% BAC陽性対照について3日間にわたる生体外での眼刺激試験(EVEIT)で比較した角膜びらの大きさの測定結果(mm^2)を表すグラフである。

【発明の詳細な説明】

【0017】

10

第1の態様において、本発明は、一般式 $\text{CF}_3-(\text{CF}_2)_n-\text{CH}(\text{CH}_3)-(\text{CH}_2)_m-\text{CH}_3$ で特徴付けられる半フッ素化合物に関し、式中、 n は3~5に選択される整数であり、 m は1~5に選択される整数である。

【0018】

特に好ましい式 $\text{CF}_3-(\text{CF}_2)_n-\text{CH}(\text{CH}_3)-(\text{CH}_2)_m-\text{CH}_3$ の化合物は、 n が5であり m が5であるもの(すなわち、式 $\text{CF}_3-(\text{CF}_2)_5-\text{CH}(\text{CH}_3)-(\text{CH}_2)_5-\text{CH}_3$)、または n が3であり m が2であるもの(すなわち、式 $\text{CF}_3-(\text{CF}_2)_3-\text{CH}(\text{CH}_3)-(\text{CH}_2)_2-\text{CH}_3$)である。その他の好ましい化合物としては、例えば、 $\text{CF}_3-(\text{CF}_2)_3-\text{CH}(\text{CH}_3)-(\text{CH}_2)_3-\text{CH}_3$ 、 $\text{CF}_3-(\text{CF}_2)_3-\text{CH}(\text{CH}_3)-(\text{CH}_2)_5-\text{CH}_3$ 、 $\text{CF}_3-(\text{CF}_2)_5-\text{CH}(\text{CH}_3)-(\text{CH}_2)_1-\text{CH}_3$ および $\text{CF}_3-(\text{CF}_2)_5-\text{CH}(\text{CH}_3)-(\text{CH}_2)_3-\text{CH}_3$ が挙げられる。

20

【0019】

あるいは、本発明の化合物は、一般的には2-パーフルオロアルキルアルカンとも呼ばれ得、例えば、化合物 $\text{CF}_3-(\text{CF}_2)_5-\text{CH}(\text{CH}_3)-(\text{CH}_2)_5-\text{CH}_3$ は、元の炭化水素アルカンに基づいて2-パーフルオロヘキシルオクタンとも呼ばれ得る。

【0020】

化合物は、2-アルキル位の立体中心を特徴とする。本明細書において理解されるように、一般式は、両方のエナンチオマー、2つのエナンチオマーの富化混合物、およびラセミ混合物を包含する。

30

【0021】

上で定義した化合物は、以下において概説されるとおり、数多くの予期せぬ利点を提供することが見出された。それらは、医学用途など、特に局所投与、例えば局所経眼投与のための組成物として提供される場合に特に有用である。

【0022】

本発明は、上で定義した一般式 $\text{CF}_3-(\text{CF}_2)_n-\text{CH}(\text{CH}_3)-(\text{CH}_2)_m-\text{CH}_3$ で特徴付けられるこれらの半フッ素化合物を含む組成物に関するものであり、それは好ましくは液状であり、例えば、液体溶液として投与されるために調合される。場合により選択される実施形態において、組成物は、ゲル、懸濁液、マイクロエマルジョンまたはスプレーとして投与されるために調合され得る。組成物は、滅菌状態で提供されることが好ましい。

40

【0023】

特に好ましい実施形態において、一般式 $\text{CF}_3-(\text{CF}_2)_n-\text{CH}(\text{CH}_3)-(\text{CH}_2)_m-\text{CH}_3$ (式中、 n は3~5に選択される整数であり、 m は1~5に選択される整数である)で特徴付けられる半フッ素化合物を含む組成物は、液状であり、組成物の総重量を基準として当該化合物を少なくとも1wt%、特に1wt%~5wt%含む。他の実施形態では、組成物は、組成物の総重量を基準として当該化合物を約3wt%~5wt%または約5wt%~10wt%、または25wt%以下で含み得る。

【0024】

1つの好ましい実施形態では、上で定義した組成物は、透明な液体溶液として調合され

50

る。この文脈において、透明とは、濁りの原因となる分散した固体または液体の粒子が存在しないことを意味する。言い換えれば、そのような透明な溶液は、微小かつ技術的に重要でない量の微粒子不純物が存在していてもよいことを別とすれば純粋に単相液体系である。

【0025】

さらに、組成物は、室温（RT）で1.333である水の屈折率に近い屈折率を示す液体溶液として調合されることが好ましい。特に好ましい実施形態において、液体溶液の屈折率は、屈折計で測定した場合に20で約1.30～約1.35の範囲にある。

【0026】

上で定義した組成物はまた、必要に応じて、または便宜上、他の賦形剤、例えば1つ以上の酸、塩基、電解質、緩衝剤、溶質、酸化防止剤、安定化剤および（必要に応じて）保存剤を含んでもよい。1つの好ましい実施形態では、上で定義した組成物は、水を実質的に含まず、かつ／または保存剤、例えば塩化ベンザルコニウムを実質的に含まない。

【0027】

別の好ましい実施形態では、本発明の組成物は、下記を実質的に含まない透明な液体溶液として調合される：（a）ポリマー、（b）過フッ素化合物、および／または、（c）半フッ素化アルカンでない溶解した薬理活性成分。別の実施形態では、本明細書に記載の組成物は、半フッ素化アルカンでない薬理活性成分をいかなる形態でも含まないものであり得る。

【0028】

本明細書において理解されるように、組成物の構成要素に関して、「実質的に含まない」という用語は、上記構成要素が痕跡量以下でしか存在しないことおよび、当該構成要素が痕跡量で存在するとしても組成物に対して技術的に寄与しないことを指す。

【0029】

本発明の組成物中に存在しないことが好ましいポリマーの例としては、シリコンポリマー（重合シロキサン）、ポリエーテルポリマーおよび、それらのフッ素化または過フッ素化誘導体が挙げられる。

【0030】

過フッ素化合物、すなわち、全ての水素原子がフッ素で置換されており、本発明の組成物中には存在していないことが好ましい化合物の例としては、パーフルオロデカリンなどのパーフルオロアルカン、およびパーフルオロオクチルブロマイドなどのハロゲン化パーフルオロアルカンが挙げられる。

【0031】

また、本発明の透明な液体溶液状の組成物は、半フッ素化アルカンでない溶解した薬理活性成分も実質的に含まない。本明細書において使用する場合、「薬理活性成分」という用語は、任意の種類の薬理活性な化合物または薬剤、すなわち、薬理作用を生み、それゆえに症状または疾患の防止、診断、安定化、処置または概して言うところの管理に有用となり得るものを指す。

【0032】

しかしながら、本発明の化合物およびこれを含む組成物は、たとえ薬理活性成分を含んでいなくとも投与部位において有益な治療効果を有する。

【0033】

さらに好ましい実施形態では、本発明の組成物は、一般式 $\text{CF}_3 - (\text{CF}_2)_n - \text{CH}(\text{CH}_3) - (\text{CH}_2)_m - \text{CH}_3$ （式中、 n は3～5に選択される整数であり、 m は1～5に選択される整数である）で特徴付けられる化合物と、場合により選択される1つ以上の親油性液体構成要素とから本質的に構成される。特定の実施形態において、組成物は、化合物 $\text{CF}_3 - (\text{CF}_2)_5 - \text{CH}(\text{CH}_3) - (\text{CH}_2)_5 - \text{CH}_3$ もしくは $\text{CF}_3 - (\text{CF}_2)_3 - \text{CH}(\text{CH}_3) - (\text{CH}_2)_2 - \text{CH}_3$ のどちらかまたはそれらの混合物と、場合により選択される1つ以上の親油性液体構成要素とから本質的に構成される。

【0034】

本明細書において使用する場合、「から本質的に構成される」という用語は、いわゆる閉鎖形式の用語であり、言及した構成要素のみが存在していることを意味する。これに対し、「含む (comprise)」、「含む (comprises)」および「含んでいる」という用語は、本明細書ではいわゆる開放形式の用語であり、さらなる構成要素が存在していてもよいことを意味する。

【0035】

場合により選択される親油性液体構成要素は、実質的に非水溶性かつ/または非水混和性の賦形剤、例えば油性賦形剤、例えば、脂質、トリグリセリド油および薬理学的に眼に寛容されるその他の任意の油、またはその他の半フッ素化アルカン、例えば、一般式 $CF_3(CF_2)_n(CH_2)_mCH_3$ (式中、 n および m は 3 ~ 8 の範囲から独立に選択される整数) に属する分類に入るもの、例えば $CF_3(CF_2)_3(CH_2)_4CH_3$ もしくは $CF_3(CF_2)_5(CH_2)_7CH_3$ であることが好ましい。

10

【0036】

そのような親油性液体構成要素は、組成物の合計重量を基準として組成物の約 25 wt % 以下または約 50 wt % 以下、または 75 wt % または 90 wt %、95 wt % または 97 wt % の量で組成物中に存在していてもよい。

【0037】

さらなる好ましい実施形態では、本発明に係る組成物は、 $CF_3 - (CF_2)_5 - CH(CH_3) - (CH_2)_5 - CH_3$ および $CF_3 - (CF_2)_5 - (CH_2)_7 - CH_3$; もしくは $CF_3 - (CF_2)_3 - CH(CH_3) - (CH_2)_2 - CH_3$ および $CF_3 - (CF_2)_3 - (CH_2)_4 - CH_3$ を含むか、またはそれらから本質的に構成される。

20

【0038】

上で定義した組成物は、標準の周囲温度および周囲圧力 (25 °C、1 atm) の下で測定して 10 mPa · s 以下、好ましくは 4 mPa · s 以下の絶対粘度を有するように調整されることが好ましい。好ましくは、組成物は 1 ~ 4 mPa · s の絶対粘度を有する。組成物の粘度は、当該技術分野において既知の任意の標準的粘度計装置、例えばガラス管粘度計または毛管粘度計を使用して測定され得る。

【0039】

本明細書に記載の、一般式 $CF_3 - (CF_2)_n - CH(CH_3) - (CH_2)_m - CH_3$ (式中、 n は 3 ~ 5 に選択される整数であり、 m は 1 ~ 5 に選択される整数である) で特徴付けられる化合物およびその組成物は、医学用途において、特に、眼科で使用するため、特に、眼 (例えば、涙嚢、下眼瞼内、眼表面または、局所投与のために利用可能にされ得る眼関連の任意の眼組織もしくは解剖学的構造) に対する局所投与において、使用され得る。

30

【0040】

とりわけ、本発明の化合物は、涙膜および涙膜脂質層の安定化ならびに眼表面の潤滑化による恩恵を受けるであろう疾患および症状の処置に使用するのに有益である。それゆえ、本発明の組成物は、ドライアイ疾患 (乾性角結膜炎) および/またはマイボーム腺機能不全 (MGD) ならびにそれらに関連したそれらの任意の症候の処置に特に適している。

40

【0041】

ドライアイ疾患は、乾性角結膜炎としても知られているが、2つの種類、すなわち水分欠乏型ドライアイ疾患と蒸発亢進型ドライアイ疾患とに区別される。これらの症状は必ずしも相互に排他的であるというわけではない。水分欠乏型ドライアイは、典型的にはシェーグレン症候群を患っている患者または涙腺機能不全、涙道閉塞もしくは反射性分泌不全を患っている患者にみられる。他方、蒸発亢進型ドライアイ疾患は、様々な根本原因を有し、例えばマイボーム腺障害、眼瞼開口障害、まばたき障害または眼表面障害に起因した涙膜の増大した/異常な蒸発喪失に関連している。

【0042】

ドライアイ疾患の症候としては、例えば、眼の乾燥、掻痒感、ゴロゴロ感、異物感また

50

は違和感；痛み、ひりつき、チクチク感または熱感；痒み、まばたきをする必要性の増大、眼精疲労、羞明、霧視、眼組織の赤みおよび炎症、粘液の過剰放出および痂皮形成／凝固、コンタクトレンズ不耐性、ならびに過度の反射流涙が挙げられる。

【0043】

マイボーム腺機能不全（MGD）は、マイボーム腺が十分な油を分泌しない症状、または油性分泌物の質が低いもしくは異常になっている症状を指す。油腺開口部は、詰まって閉塞することがあり、その結果として腺から分泌される油が少なくなる。腺から分泌される油は、粒状（痂皮状）あるいは異常になる可能性があり、眼への刺激を引き起こす可能性がある。早期の段階では、患者は無症候であることが多いが、未処置のまま放置されるとMGDはドライアイ症候および眼瞼炎症を引き起こすかまたは悪化させる可能性がある。油腺は厚い分泌物によって遮断される。慢性的に凝固した腺は、最終的には油を分泌できなくなり、それによって涙膜の永久的変化およびドライアイが生じることがある。

10

【0044】

マイボーム腺機能不全の症候としては、例えば、乾燥、熱感、痒み、べとつき／痂皮状化、流涙、光感受性、充血眼、違和感、霰粒腫／麦粒腫、または間欠性霧視が挙げられる。

【0045】

本発明の好ましい実施形態では、上記の化合物およびその組成物は、蒸発亢進型ドライアイ疾患および／またはマイボーム腺機能不全の局所眼処置ならびにそれらに関連するいずれか1つの症候の緩和のために使用される。

20

【0046】

本発明の一実施形態において、一般式 $\text{CF}_3 - (\text{CF}_2)_n - \text{CH}(\text{CH}_3) - (\text{CH}_2)_m - \text{CH}_3$ で特徴付けられ、式中、 n が3～5に選択される整数であり、 m が1～5に選択される整数であるか；または、好ましくは、 n が5であり m が5である（つまり、式 $\text{CF}_3 - (\text{CF}_2)_5 - \text{CH}(\text{CH}_3) - (\text{CH}_2)_5 - \text{CH}_3$ である）かもしくは n が3であり m が2である（つまり、式 $\text{CF}_3 - (\text{CF}_2)_3 - \text{CH}(\text{CH}_3) - (\text{CH}_2)_2 - \text{CH}_3$ である）半フッ素化化合物を含む眼用組成物は、ドライアイ疾患（乾燥角結膜炎）またはそれに関連する症候を処置するために使用される。別の実施形態において、そのような組成物は、マイボーム腺機能不全またはそれに関連する症候の処置のために使用され得る。

30

【0047】

さらなる実施形態において、これらの症状の処置は、それを必要とする患者に、上記半フッ素化アルカンと、場合により選択される、好ましくは実質的に非水溶性かつ／または非水混和性の賦形剤である、1つ以上の親油性液体構成要素、例えば、油性賦形剤（例えば、脂質、トリグリセリド油および薬理学的に眼に寛容されるその他の任意の油）、またはその他の半フッ素化アルカン、例えば一般式 $\text{CF}_3(\text{CF}_2)_n(\text{CH}_2)_m\text{CH}_3$ （式中、 n および m は3～8の範囲から独立に選択される整数）に属する分類に入るもの、例えば $\text{CF}_3(\text{CF}_2)_3(\text{CH}_2)_4\text{CH}_3$ もしくは $\text{CF}_3(\text{CF}_2)_5(\text{CH}_2)_7\text{CH}_3$ とから本質的に構成される組成物を有効量投与することによって行うことが好ましい。

40

【0048】

本発明のさらなる好ましい実施形態では、上記の化合物およびその組成物は、角膜損傷の局所眼処置のために使用される。例えば、上記の化合物および組成物は、角膜びらんなどの角膜損傷の角膜治癒過程を能動的に支援することになる。

【0049】

上記の化合物の、本発明によるその使用との関連における利点は、眼科用途に特に適したその特性に關係していると考えられる。本発明の化合物の屈折率が水のそれに極めて近いことは、投与時に霧視を生じさせる可能性のある油性キャリア系の眼用組成物とは異なり、投与後に患者の視界に対する影響が全くないかまたは最小限となるであろうことを意味する。概して低い粘度および低い表面張力ならびに、特にこれらの化合物の高い湿潤能

50

および拡散能も、眼の表面に対する投与に際してそれらが迅速に供給されて適合することを確実なものにする。

【0050】

以下の実施例においてより明らかとなるように、化合物およびその組成物が生体適合性でありかつ明確な細胞毒性作用を呈しないことが判明した。さらに、上記化合物およびその組成物は、眼内で十分に寛容されることだけでなく、ドライアイ疾患および/またはマイボーム腺機能不全に関連する軽度～中等度の症候を有する患者の症候の緩和のかたちで眼の潤滑化および涙膜の安定化に関して有益な効果をたらすことも立証された。ドライアイ疾患および/または機能不全マイボーム腺を有する患者は、涙膜中の異常な脂質層につながる可能性のある不透明なより濃いマイバムを発現することが多い。理論に拘泥することは望まないが、本発明の化合物の物理化学的屬性は、涙膜の脂質層を例えば特定の脂質成分の可溶化によって安定化させる役割、または脂質層の流動性を向上させる役割を果たす可能性があると考えられる。

10

【0051】

さらなる態様において、本発明は、ドライアイ疾患およびそれに関連する任意の症候または症状を処置する方法であって、本発明の組成物を局所的に涙嚢、下眼瞼内、眼表面または眼組織に投与することを含む、方法を提供する。好ましくは、上記組成物は1日あたり4回を上限として眼または眼組織に投与することができる。

【0052】

さらに、本発明は、上記の組成物のいずれか1つと、上記組成物を保持するための容器とを含むキットを提供する。上記容器は、涙嚢、眼の下眼瞼または眼組織への組成物の局所投与に適合した分注手段、例えば点眼器を含むことが好ましい。

20

【0053】

さらなる好ましい実施形態では、分注手段は、約8～15 μL の体積、好ましくは約8～12 μL の体積、より好ましくは約10 μL の体積を有する滴を分注するなどのための寸法を有する点眼器を含む。滴体積を小さくすることによって、眼への正確な投薬を成し遂げることができ、投与後に眼から組成物の相当な部分が過剰量排出されることを回避することができる。

【実施例】

【0054】

$\text{CF}_3 - (\text{CF}_2)_5 - \text{CH}(\text{CH}_3) - (\text{CH}_2)_5 - \text{CH}_3$ (2-パーフルオロヘキシル-オクタン、 $\text{C}_{14}\text{F}_{13}\text{H}_{17}$)の調製

30

化合物 $\text{CF}_3 - (\text{CF}_2)_5 - \text{CH}(\text{CH}_3) - (\text{CH}_2)_5 - \text{CH}_3$ は、次のとおり調製され得る：ラジカル開始剤の存在下でのヨウ化パーフルオロヘキシルを1-オクテンとラジカル付加させ（ここで、ヨウ化パーフルオロヘキシルを1-オクテンおよびAIBNとしてのラジカル開始剤と混合し、得られた溶液を80度で30分間維持し、そして冷却する）、その後、結果として生じるヨウ素付加物のヒドリド（すなわち LiAlH_4 ）によるかまたは水素化（すなわち、Pd/Cなどの触媒の存在下での触媒的水素化）により還元して2-パーフルオロヘキシル-オクタンを形成し、その後、分留により精製する。上で定義した式 $\text{CF}_3 - (\text{CF}_2)_n - \text{CH}(\text{CH}_3) - (\text{CH}_2)_m - \text{CH}_3$ のその他の化合物は、この一般的方法で同様に調製され得る。

40

$\text{CF}_3 - (\text{CF}_2)_5 - \text{CH}(\text{CH}_3) - (\text{CH}_2)_5 - \text{CH}_3$: $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): 2.17-2.33 (m, 1H, CH), 1.67-1.77 (m, 2H, CH_2), 1.25-1.40 (m, 8H, CH_2), 1.15 (d, 3H, CH_3), 0.90 (t, 3H, CH_3).

【0055】

$\text{CF}_3 - (\text{CF}_2)_3 - \text{CH}(\text{CH}_3) - (\text{CH}_2)_2 - \text{CH}_3$ (2-パーフルオロブチル-ペンタン、 $\text{C}_9\text{F}_9\text{H}_{11}$)の調製

化合物 $\text{CF}_3 - (\text{CF}_2)_3 - \text{CH}(\text{CH}_3) - (\text{CH}_2)_2 - \text{CH}_3$ は、ヨウ化パー

50

フルオロブチルと1-ペンテンとを出発物質として使用して上記の一般的方法に従って調製され得る。

$\text{CF}_3 - (\text{CF}_2)_3 - \text{CH}(\text{CH}_3) - (\text{CH}_2)_2 - \text{CH}_3$: $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) : 2.21 - 2.32 (m, 1H, CH), 1.68 - 1.74 (m, 2H, CH_2), 1.45 - 1.55 (m, 2H, CH_2), 1.12 (d, 3H, CH_3), 0.92 (t, 3H, CH_3).

【0056】

試験管内での細胞毒性試験

1.3wt%の $\text{CF}_3 - (\text{CF}_2)_5 - \text{CH}(\text{CH}_3) - (\text{CH}_2)_5 - \text{CH}_3$ と95.8wt%の $\text{CF}_3(\text{CF}_2)_5(\text{CH}_2)_7\text{CH}_3$ とを含む組成物の細胞毒性を、動物実験との良好な相関および高い感度で細胞毒作用または壊死作用を予測する細胞増殖阻害試験によって評価した。

【0057】

攪拌下で約24時間かけて組成物を細胞培養液(10%のFBSを補充したDMEM)で抽出した次いで、結果として得られた抽出物をマウス細胞株L929細胞と共に68~72時間インキュベートし、その後、細胞毒性の尺度としてBCA(ビシンコニン酸)試験を用いてタンパク質含有量を分析した。細胞増殖の阻害または細胞溶解は認められなかった。

【0058】

23.7wt%の $\text{CF}_3 - (\text{CF}_2)_5 - \text{CH}(\text{CH}_3) - (\text{CH}_2)_5 - \text{CH}_3$ と約75.6wt%のF6H8とを含む組成物について同様に試験管内での細胞毒性試験を行った。

【0059】

涙膜分析研究

98.3wt%の $\text{CF}_3(\text{CF}_2)_5(\text{CH}_2)_7\text{CH}_3$ と1.2wt%の $\text{CF}_3 - (\text{CF}_2)_5 - \text{CH}(\text{CH}_3) - (\text{CH}_2)_5 - \text{CH}_3$ とを含む組成物を、軽度~中等度の蒸発亢進型ドライアイ疾患を有する患者における観察研究において試験した。1滴あたり約10 μl を涙嚢内に分注するように寸法決めされた点眼器の備わった5ml瓶の中に無色透明の液体組成物を供給した。コンタクトレンズを装着している患者は研究から外した。インフォームドコンセントが得られた後、患者は、30~40 μl の1日用量に換算して3~4滴を毎日両眼に適用するよう勧められた。患者は5~7週間後に経過観察のために戻った。ベースライン時、および5~7週目の経過観察のための訪問の時に、29人の患者の臨床データを収集した。

【0060】

a) 涙膜分析

シルマーIおよびTFBUTにおける増加にみることができるとおり、研究期間を経て涙膜流体および涙膜安定性は改善された。遡及的統計解析はこの観察結果を裏付けている、というのも、ベースライン時と経過観察時とでのTFBUTの差が非常に顕著であるからである(対になった両側t検定: $p = 0.0026$ (右眼)および $p = 0.0006$ (左眼))。

【0061】

主観的なドライアイ質問紙票(眼表面疾患指数、OSDI)からは、経過観察時のより低いスコアおよび遡及的統計解析(対になった両側t検定: $p = 0.0001$)から分かれるとおり、98.3wt%の $\text{CF}_3(\text{CF}_2)_5(\text{CH}_2)_7\text{CH}_3$ と1.2wt%の $\text{CF}_3 - (\text{CF}_2)_5 - \text{CH}(\text{CH}_3) - (\text{CH}_2)_5 - \text{CH}_3$ とを含む組成物を5~7週の期間にわたって使用した後に患者の主観的な症候の重度が減少したことが明らかとなった。

【0062】

パラメータ	ベースライン	経過観察
シルマー I (mm/5分) / 右眼	10.7 ± 3.7	16.3 ± 8.9
TFBUT (秒)	右眼: 5.7 ± 2.6 左眼: 5.7 ± 2.6	右眼: 7.9 ± 5.1 左眼: 8.6 ± 6.0
オスモル濃度	315.7 ± 12.8	311.4 ± 14.7
OSDI	53.9 ± 22.5	35.8 ± 22.9

【0063】

b) 角膜染色 (オックスフォード採点方式)

角膜フルオレセイン染色は、角膜損傷 (細胞間接合の喪失) の指標である。ベースライン時に評価 1 または 2 と診断された患者の数が経過観察時に評価 0 へと移っていることから分かるように、データは処置 5 ~ 7 週間後での角膜損傷の軽減を指し示している。損傷の初期レベルに対するこの差は、ウィルコクソンの符号順位検定: $p = 0.0013$ (右眼) および $p = 0.0041$ (左眼) で示されているとおり統計学的に顕著である。

【0064】

	ベースライン (n = 29)			経過観察 (n = 28)		
	評価 0	評価 1	評価 2	評価 0	評価 1	評価 2
右眼 (n)	8 (1)	16	4	25	2	1
左眼 (n)	8 (1)	16	4	19	9	0

【0065】

c) 医師による症候評価

患者は、ベースライン時と経過観察のための訪問時との両方において、典型的なドライアイ症候を現在患っているか否かを医者から質問された。下表から分かるように、5 ~ 7 週間の処置の後にはDED関連の症候の数がより少なく報告された。

【0066】

	ベースライン	経過観察
充血眼	25	9
痒み	21	10
凝固眼	9	2
糸を引く粘液	4	1
頭痛	2	1

【0067】

d) マイバム分泌分析

健常な眼ではマイバムはマイボーム腺から透明液体として分泌される。より不透明なより濃いマイバムは、マイボーム腺の機能不全の指標である。ベースライン時と経過観察のための訪問時との両方において、患者のマイバムを記述的に検査した。得られたデータによれば、マイバムの質は数々の事例において改善した。7つの事例において、処置は、表現できるマイバムの低減をもたらした (透明なマイバムから無へと変化した)。

【0068】

	ベースライン	経過観察
透明	20	17
白っぽい	6	3
濃い	1	0
無	2	9

【0069】

e) 安全性パラメータ

視力または眼圧のどちらにおいても変化は見られず、98.3wt%の $\text{CF}_3(\text{CF}_2)_5(\text{CH}_2)_7\text{CH}_3$ と1.2wt%の $\text{CF}_3-(\text{CF}_2)_5-\text{CH}(\text{CH}_3)-(\text{CH}_2)_5-\text{CH}_3$ を含む組成物の5～7週間にわたる使用が安全であり、これらの眼科パラメータに影響を与えないということが指し示された。

10

【0070】

	ベースライン	経過観察
視力	0.8 (0.7-1.0)	0.9 (0.8-1.0)
眼圧 (mmHG)	14.9 ± 2.6	14.6 ± 3.2

【0071】

示差走査熱量測定

20

示差走査熱力測定 (DSC1、Mettler Toledo、Greifensee、Switzerland) を用いて $\text{CF}_3(\text{CF}_2)_5-\text{CH}(\text{CH}_3)-(\text{CH}_2)_5-\text{CH}_3$ と $\text{CF}_3(\text{CF}_2)_5(\text{CH}_2)_7\text{CH}_3$ との混合物の構造および相挙動を評価する。DSCは、1 / 分の加熱速度での昇温走査による遷移に関するデータを得るために採用した。密閉された標準的なアルミニウム坩堝 (40 μl、Mettler Toledo) を使用した。

【0072】

wt % $\text{CF}_3-(\text{CF}_2)_5-$ $\text{CH}(\text{CH}_3)-$ $(\text{CH}_2)_5-\text{CH}_3$	融解遷移			
	ΔH (J/g)	開始 (°C)	ピーク (°C)	終了 (°C)
0	-36.57	-6.33	-4.53	-2.14
5.91	-33.36	-10.32	-7.99	-7.24
12.03	-29.42	-13.74	-10.44	-9.58
23.74	-24.09	-21.56	-15.38	-14.17

30

【0073】

wt % $\text{CF}_3(\text{CF}_2)_5-$ $\text{CH}(\text{CH}_3)-$ $(\text{CH}_2)_5-\text{CH}_3$	低温遷移			
	ΔH (J/g)	開始 (°C)	ピーク (°C)	終了 (°C)
0	-0.69	-45.47	-40.37	-38.32
5.91	-0.56	-50.61	-45.77	-42.93
12.03	-0.44	-55.18	-48.58	-45.53
23.74	-0.19	-60.75	-54.39	-52

40

【0074】

$\text{CF}_3(\text{CF}_2)_5(\text{CH}_2)_7\text{CH}_3$ (F6H8) の混合物中の $\text{CF}_3(\text{CF}_2)_5-\text{CH}(\text{CH}_3)-(\text{CH}_2)_5-\text{CH}_3$ の存在は、融解温度の著しい低下をもたらした。融解エンタルピーも減少しており、それは、この半フッ素化アルカンが結晶性でないことを示唆している。そのような差異は、眼に対するこの化合物の涙膜代用物または潤滑剤としての適用に関して；例えば、涙膜脂質層と混ざり合って涙膜脂質層を調節するこの化

50

化合物の能力に関して、有益な効果を有するであろう。しかもそのような効果は、眼用組成物に添加されるその化合物の量を変化させることによって好適に調節することができる。

【 0 0 7 5 】

23.74 wt % の $\text{CF}_3(\text{CF}_2)_5-\text{CH}(\text{CH}_3)-(\text{CH}_2)_5-\text{CH}_3$ および $\text{CF}_3(\text{CF}_2)_5(\text{CH}_2)_7\text{CH}_3$ と、テトラデカン (C_{14}) との一連の混合物の DSC 測定も行った。昇温走査 (加熱速度 0.2、0.5 および 1 / 分) により遷移時のデータを得た。3 つの測定結果の平均を使用して開始温度を決定する一方、0 / 分の加熱速度への外挿を用いて終了温度を決定した。テトラデカンと純粋な $\text{CF}_3(\text{CF}_2)_5(\text{CH}_2)_7\text{CH}_3$ との混合物と比較した場合に融解エンタルピーの減少が観察され、テトラデカンの一部が $\text{CF}_3(\text{CF}_2)_5-\text{CH}(\text{CH}_3)-(\text{CH}_2)_5-\text{CH}_3$ の液体画分に溶解すること、およびこの化合物が $\text{CF}_3(\text{CF}_2)_5(\text{CH}_2)_7\text{CH}_3$ よりも強い可溶化能を有することが示唆された。

10

【 0 0 7 6 】

屈折率および蒸発時間

半フッ素化アルカン $\text{CF}_3(\text{CF}_2)_3(\text{CH}_2)_4\text{CH}_3$ (F_4H_5) と $\text{CF}_3-(\text{CF}_2)_3-\text{CH}(\text{CH}_3)-(\text{CH}_2)_2-\text{CH}_3$ との混合物の蒸発時間を評価した。各混合物の体積 10 μL の滴を室温のガラス表面に置いた。蒸発までの時間をビデオ監視により記録した。

【 0 0 7 7 】

試料	$\text{CF}_3(\text{CF}_2)_3(\text{CH}_2)_4\text{CH}_3$ /%	$\text{CF}_3-(\text{CF}_2)_3-\text{CH}(\text{CH}_3)-(\text{CH}_2)_2-\text{CH}_3$ / %	蒸発時間 / 秒	相対蒸発時間
1	99.95	0.00	304	1.00
2	96.85	2.99	302	0.998
3	0.00	95.13	322	1.064

20

【 0 0 7 8 】

化合物 $\text{CF}_3-(\text{CF}_2)_3-\text{CH}(\text{CH}_3)-(\text{CH}_2)_2-\text{CH}_3$ の量の増加は混合物の蒸発時間を長くすることが観察された (図 1 参照)。

【 0 0 7 9 】

半フッ素化アルカン $\text{CF}_3(\text{CF}_2)_5(\text{CH}_2)_7\text{CH}_3$ (F_6H_8) と $\text{CF}_3(\text{CF}_2)_5-\text{CH}(\text{CH}_3)-(\text{CH}_2)_5-\text{CH}_3$ との混合物の蒸発時間も同様に評価した。

30

【 0 0 8 0 】

試料	$\text{CF}_3(\text{CF}_2)_5(\text{CH}_2)_7\text{CH}_3$ /%	$\text{CF}_3(\text{CF}_2)_5-\text{CH}(\text{CH}_3)-(\text{CH}_2)_5-\text{CH}_3$ / %	蒸発時間 / 秒	相対蒸発時間
1	99.84	0.16	13260	1
2	96.53	3.05	12960	0.97
3	26.3	64.1	9960	0.75

【 0 0 8 1 】

対照的に、半フッ素化アルカン $\text{CF}_3(\text{CF}_2)_5-\text{CH}(\text{CH}_3)-(\text{CH}_2)_5-\text{CH}_3$ の割合の増加は予想外に混合物の蒸発時間を著しく短くすることが観察された (図 1 参照)。

40

【 0 0 8 2 】

それゆえ、一般式 $\text{CF}_3-(\text{CF}_2)_n-\text{CH}(\text{CH}_3)-(\text{CH}_2)_m-\text{CH}_3$ (式中、 n は 3 ~ 5 に選択される整数であり、 m は 1 ~ 5 に選択される整数である) で特徴付けられる化合物および混合物中の存在量に応じて、組成物を、例えば眼表面での組成物の残留時間の延長または短縮に関して、意図される眼科での使用の要件に適合させて微調節することは、妥当であり得る。

【 0 0 8 3 】

混合物の屈折率も測定した。局所適用される眼用組成物の場合、組成物の屈折率は、眼

50

およびレンズの屈折率に対して好ましくは同程度とするかまたは適合させるべきであり、例えば、生理学的涙流体の屈折率にできるだけ近くせねばならない。組成物の屈折率が同程度でないと、眼の表面に適用されたときに患者は、かすみ、または視覚障害を被り得る。化合物 $\text{CF}_3(\text{CF}_2)_5\text{CH}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2)_5\text{CH}_3$ の量は屈折率に影響を与えることが認められる。図 2 は、1 - パーフルオロヘキシル - オクタンとの混合物中での 2 - パーフルオロヘキシル - オクタンの含有量の増加に伴う屈折率値の増加を描写する。図 3 は同様に、1 - パーフルオロブチル - ペンタンとの混合物中での 2 - パーフルオロブチル - ペンタンの含有量の増加に伴う屈折率値の増加を描写する。

【0084】

例えば一般式 $\text{CF}_3(\text{CF}_2)_n\text{CH}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2)_m\text{CH}_3$ (式中、 n は 3 ~ 5 に選択される整数であり、 m は 1 ~ 5 に選択される整数である) で特徴付けられる、これらの化合物の量を変化させることによって、組成物を、意図される眼科での使用の要件に適合させること、例えば、涙流体組成および屈折率が眼の症状および / または年齢のために変化した患者に適合させることは、妥当であり得る。

【0085】

生体外での眼刺激試験 (EVEIT)

M. Frentzら、Altern. to Lab. Anim.、2008 (36) p 25 - 32 ; および N. Schrageら、Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol 2012 (250)、1330 - 1340 に記載のあるものと同様の生体外での眼刺激試験 (EVEIT) を用い、ヒアルロン酸 (HYLO-COMOD (登録商標) を参照とし、0.01% の BAC (塩化ベンザルコニウム) を陽性対照として、 $\text{CF}_3(\text{CF}_2)_5(\text{CH}_2)_7\text{CH}_3$ を含む 2 つの組成物、すなわち半フッ素化アルカン $\text{CF}_3(\text{CF}_2)_5(\text{CH}_2)_7\text{CH}_3$ と $\text{CF}_3(\text{CF}_2)_5\text{CH}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2)_5\text{CH}_3$ との混合物から構成される組成物 (組成物 A は $\text{CF}_3(\text{CF}_2)_5\text{CH}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2)_5\text{CH}_3$ を 0.17 wt % 含み、組成物 B は $\text{CF}_3(\text{CF}_2)_5\text{CH}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2)_5\text{CH}_3$ を 64 wt % 含む) について角膜治癒過程に関する比較を行った。

【0086】

方法 . ウサギ角膜を入手し、栄養のためにアール塩および HEPES 緩衝剤を含有する無血清最小必須培地 (イーグル MEM) で緩く満たされた人工前眼房内に配置した。眼の生理学的状態を模倣すべく培地を微小ポンプで定期的に補充した。培養房は、 CO_2 補充無しで通常の空気および相対湿度 > 95 % の下で 32 °C に保持した。1 試験物質あたり 5 つの角膜 ($n = 5$) を使用した (2 つの角膜 ($n = 2$) を試験した陽性対照は除く)。

【0087】

培養房における 12 時間の安定化の後に角膜を顕微鏡で評価し、無傷の上皮組織を有しかつ混濁のない角膜を選択した。選択した角膜の表面に角膜ドリルで 4 つの小さい擦り傷 ($2.3 \sim 4.3 \text{ mm}^2$) をつけた。全ての欠陥をフルオレセインナトリウム染色 (0.17 % 水溶液) および顕微鏡により監視した。

【0088】

試験物質を、角膜びらの誘導から 1 時間後に投与し、さらに、毎日 6 回角膜の頂部に適用した (4 時間ごとに $30 \sim 50 \mu\text{L}$)。連続吸引状態のソフトチップカニューレを培養チャンバ内の角強膜領域の最下部に配置して過剰な流体を除去した。適用の 3 日後に実験を終了した。位相差顕微鏡一体型カメラ (Z16 APO 顕微鏡 (Wetzlar、DE) に搭載された KY-F1030U、JVC、(Bad Vilbel、DE)) を使用して角膜治癒過程の記録を作成するために毎日、角膜の生体顕微鏡画像を撮った。黄緑色の蛍光によって上皮血管の領域を指し示すフルオレセインナトリウム染色 (0.17 % 水溶液) により、全ての欠陥を監視した。顕微鏡のソフトウェアツール (DISKUS) を使用してびらの大きさを決定した。3 日目の最後に実験を終了し、全ての角膜を 3.7 % のホルムアルデヒド中に固定し、顕微鏡評価のためにヘマトキシリン - エオシン染料で染色した。角膜の代謝活性を監視するために、前眼房から排出された培地におけるグル

10

20

30

40

50

コースおよび乳酸塩の濃度を測光法で定量した。

【 0 0 8 9 】

結果、標準対照ヒアルロン酸組成物（HYLO-COMOD（登録商標）と比較して半フッ素化アルカンの混合物（上で言及した組成物AおよびB）はどちらも、角膜びらの誘導後の角膜治癒過程に関して同程度の有望な効果を有することが認められた。

【 0 0 9 0 】

角膜びらの大きさの測定結果 / 平均 mm^2 (SD)

組成物	0 日目	1 日目	2 日目	3 日目
A (n = 5)	12. 8 (0. 98)	3. 018 (0. 89)	0 (0)	0 (0)
B (n = 5)	12. 23 (1. 46)	3. 59 (0. 53)	0 (0)	0 (0)
HYLO COMOD (登録商標)	12. 13 (1. 29)	3. 11 (0. 76)	0. 01 (0. 02)	0 (0)
0. 01%のBAC	11. 57 (0. 86)	5. 91 (0. 28)	8. 74 (7. 6)	17. 46 (6. 43)

10

【 0 0 9 1 】

3 日目の組織学的所見

組成物	
A (n = 5)	<ul style="list-style-type: none"> －全ての角膜において多層の上皮および緻密な支質 －角膜実質細胞は、初期のびらん領域から失われた場合を別とすれば良好に形成および配列されている。 －デスメ膜は無傷のように見え、内皮細胞が存在している。
B (n = 5)	<ul style="list-style-type: none"> －上皮細胞の閉鎖多層を有する治癒した上皮層。 －緻密な支質および規則的に形成された角膜実質細胞、但し、初期びらん領域の下では数が典型的に減っている。 －構造的欠陥を伴うことなくデスメ膜および内皮層が存在している。
Hylo Comod (登録商標) (参照)	<ul style="list-style-type: none"> －初期びらん領域の下では上部支質において角膜実質細胞が完全に失われていることを別とすれば、規則的に配列および形成された角膜実質細胞を有する多層の上皮および緻密な支質。 －構造的欠陥を何ら伴うことなくデスメ膜および内皮層が存在している。
0. 01%のBAC (陽性対照)	<ul style="list-style-type: none"> －全角膜構造の崩壊を伴う表層角膜の重度の変化；明確な浮腫の所見 －コラーゲンの化学的変化を指し示しているバックグラウンド物質の染色の減少 －丸く核濃縮になったと思われる角膜実質細胞の数の重度の減少 －デスメ膜は無傷の内皮と共に存在している

20

【 0 0 9 2 】

組成物の総重量を基準として64wt%の半フッ素化アルカン $\text{CF}_3(\text{CF}_2)_5-\text{CH}(\text{CH}_3)-(\text{CH}_2)_5-\text{CH}_3$ を含む組成物Bと、組成物Aとでは、有望な角膜治癒に関して顕著な差異は示されなかった。どちらの組成物でも、機械的に誘導された上皮びらは基準組成物に関して著しく軽減され、処置の2日後には実質的に存在していないことが判明した。図3は、試験した組成物、参照および陽性対照に関して0～3日間のEVEIT実験における角膜びらの大きさの測定結果を描写する。

【 0 0 9 3 】

上表に記したとおり、3日目の実験の終了後における角膜の断面の顕微鏡による組織学的検査からは、組成物A、Bおよび参照HYLO-COMOD（登録商標）で処置された角膜には著しく残存する欠陥または差異がなかったことが明らかとなった。

40

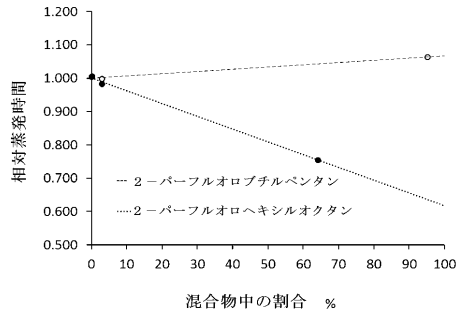
【 0 0 9 4 】

さらに、グルコース / 乳酸塩測定により示される代謝活性に基づく角膜毒性はこれらの組成物において認められなかった。

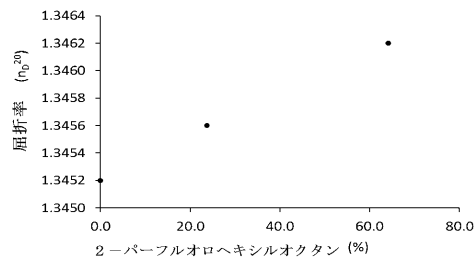
【 0 0 9 5 】

大いに対照的なことに、0.01%の保存剤BACを含む陽性対照では、3日間の実験を通して、誘導された上皮病変の漸増が認められた。

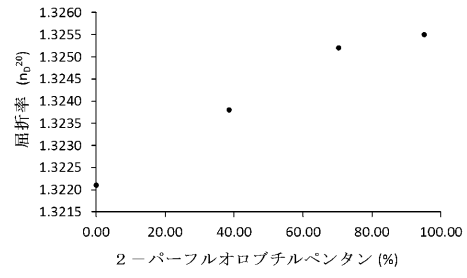
【図 1】



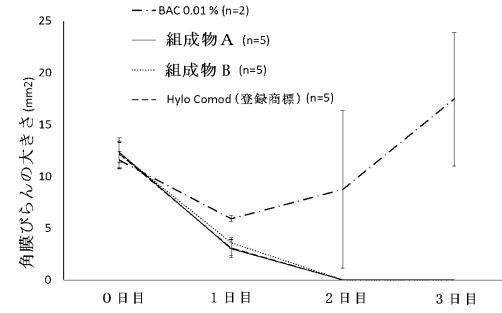
【図 2】



【図 3】



【図 4】



フロントページの続き

早期審査対象出願

(72)発明者 レッシャー, フランク

ドイツ連邦共和国 6 9 1 9 8 シュリースハイム, ブルグヴェーグ 3 1

(72)発明者 フォス, ハルトムート

ドイツ連邦共和国 6 8 1 9 8 シュリースハイム, マドネンベルグヴェーグ 1 9

審査官 名和 大輔

(56)参考文献 国際公開第 2 0 1 4 / 0 4 1 0 5 5 (W O , A 1)

MEINERT H, SEMIFLUORINATED ALKANES--A NEW CLASS OF COMPOUNDS WITH OUTSTANDING PROPERTIES FOR USE 以下備考, EUROPEAN JOURNAL OF OPHTHALMOLOGY, 2 0 0 0 年, VOL:10, NR:3, , PAGE(S):189 - 197, IN OPHTHALMOLOGY, U R L , <https://pdfs.semanticscholar.org/3d3c/e489f0b6236d7705f37a00e0770d72418df6.pdf>

SEBASTIAN BARATA-VALLEJO, (ME3SI)3SIH-MEDIATED INTERMOLECULAR RADICAL PERFLUOROALKYLATION REACTIONS OF OLEFINS IN WATER, JOURNAL OF ORGANIC CHEMISTRY, 米国, 2 0 1 0 年, VOL:75, NR:18, , PAGE(S):6141 - 6148, U R L , <http://dx.doi.org/10.1021/jo100901z>

(58)調査した分野(Int.Cl., D B 名)

A 6 1 K

J S T P l u s / J M E D P l u s / J S T 7 5 8 0 (J D r e a m I I I)

C a p l u s / M E D L I N E / E M B A S E / B I O S I S (S T N)