



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2023년12월18일
(11) 등록번호 10-2614858
(24) 등록일자 2023년12월13일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 31/02 (2006.01) A61K 9/00 (2006.01)
A61K 9/08 (2006.01) A61P 27/02 (2006.01)
- (52) CPC특허분류
A61K 31/02 (2013.01)
A61K 9/0048 (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2019-7009962
(22) 출원일자(국제) 2017년09월20일
심사청구일자 2020년09월21일
- (85) 번역문제출일자 2019년04월08일
(65) 공개번호 10-2019-0057324
(43) 공개일자 2019년05월28일
(86) 국제출원번호 PCT/EP2017/073697
(87) 국제공개번호 WO 2018/054932
국제공개일자 2018년03월29일
- (30) 우선권주장
16190138.4 2016년09월22일
유럽특허청(EPO)(EP)
- (56) 선행기술조사문헌
J Ocul Pharmacol Ther. 2015 Oct 1*
The ocular surface, 12(4), 273-284 (2014) 1
부.*
*는 심사관에 의하여 인용된 문헌
- (73) 특허권자
노바리크 게엠베하
독일, 하이델베르크 69120, 임 노이엔하이머 펠트 515
- (72) 발명자
군터 베른하르트
독일, 도센하임 69221, 슈리스하이머스트라췌 19
로세 프랭크
독일, 슈리스하임 69198, 부르크베그 31
크로서 손자
독일, 하이델베르크 69124, 브렌너베그 2/2
- (74) 대리인
강명구, 이경민

전체 청구항 수 : 총 8 항

심사관 : 최연정

(54) 발명의 명칭 안검염 치료에 사용되는 약제학적 조성물

(57) 요약

본 발명은 전방 또는 후방 안검염, 바람직하게는 후방 안검염 또는 이와 관련된 증상의 치료법, 처치, 예방 또는 개선에 사용하기 위한 1-피플루오로헥실-옥탄 (F6H8)을 포함하는 약제학적 조성물을 제공한다. 더욱이, 본 발명은 전방 또는 후방 안검염 또는 이와 연관된 증상의 치료를 위한 약제학적 키트를 제공한다.

(52) CPC특허분류

A61K 9/08 (2013.01)

A61P 27/02 (2018.01)

명세서

청구범위

청구항 1

전방 안검염의 치료에 사용하기 위한 1-페플루오로헥실-옥탄 (F6H8)으로 구성된 약제학적 조성물로서, 이 때 전방 안검염은 속눈썹이 부착된 눈꺼풀의 바깥 쪽 정면에 영향을 미치는, 환자의 한쪽 눈 또는 양쪽 눈 모두의 피부, 속눈썹 및 모낭 주위를 중심으로 하는 염증을 의미하는, 약제학적 조성물.

청구항 2

청구항 1에 있어서, 전방 안검염은 중증 전방 안검염인, 약제학적 조성물.

청구항 3

청구항 1에 있어서, 상기 조성물은 이를 필요로 하는 환자의 눈의 표면, 눈꺼풀, 눈물 주머니 또는 안과 조직에 국소 투여될 수 있는 약제학적 조성물.

청구항 4

청구항 3에 있어서, 상기 조성물은 하루에 각 눈에 1 내지 6 방울의 양으로 투여되는, 약제학적 조성물.

청구항 5

청구항 4에 있어서, 상기 조성물은 8 내지 15 μL 부피를 갖는 액적으로 투여되는, 약제학적 조성물.

청구항 6

청구항 1 내지 4 중 어느 한 항에 있어서, 상기 전방 안검염은 세균 감염, 지루성 피부염, 주사비, 알레르기 반응 및 속눈썹 진드기 및 이질로 인한 감염으로 구성된 군에서 선택된 최소한 하나의 임상 증상과 관련되는, 약제학적 조성물.

청구항 7

청구항 1 또는 청구항 2에 있어서, 다음 중 적어도 하나를 가지는 환자에게 투여되는 약제학적 조성물:

- i) 최대 10s의 눈물 막 파열 시간(Tear Film Break-Up Time (TFBUT),
- ii) 16 내지 55의 안구 표면 질환 지수(Ocular Surface Disease Index)©,
- iii) 5분 이내에 기록된 최소한 2mm의 Schirmer I 시험 값, 및
- iv) 최대 10의 말초 각막 및 결막 Oxford 착색 등급.

청구항 8

전방 안검염의 치료를 위한 다음을 포함하는 약제학적 키트:

- a) 1-페플루오로헥실옥탄으로 구성된 청구항 1 또는 청구항 2의 약제학적 조성물;
- b) 상기 조성물을 보유하기 위한 용기로서, 상기 용기는 눈 표면, 눈꺼풀 아래, 눈물 주머니 또는 안과 조직에 대한 상기 조성물의 국소 투여를 위해 구성된 분배 수단을 포함하고; 그리고
- c) 전방 안검염의 치료에 있어 조성물의 사용에 대한 지침,

이 때, 상기 분배 수단은 8 내지 15 μL 부피를 갖는 액적을 분배하는 치수의 점적기를 포함함.

청구항 9

삭제

청구항 10

삭제

청구항 11

삭제

청구항 12

삭제

청구항 13

삭제

청구항 14

삭제

청구항 15

삭제

발명의 설명

기술 분야

[0001]

설명

[0002]

발명의 배경

[0003]

안검염(Blepharitis)은 눈꺼풀의 염증성 질환 과정의 계열을 말한다. 속눈썹이 자라는 곳에는 보통 눈꺼풀 부분이 포함되어 있으며, 양쪽 눈꺼풀에 영향을 준다. 수 많은 질병과 증상은 세균 감염, 알레르기, 지성 땀샘 막힘 또는 다른 증상과 같은 안검염을 유발할 수 있다. 중증도는 다양할 수 있으며, 발병은 2 ~ 4 주 이내에 치료 없이 해결 될 수 있지만, 더 일반적으로 안검염은 다양한 심각성을 갖는 장기적 만성 염증이다.

[0004]

안검염은 해부학 적으로 두 가지 하위 증상으로 나눌 수 있다: 전방(anterior) 안검염 및 후방(posterior) 안검염. 전방 안검염은 주로 피부, 속눈썹 및 모낭을 중심으로 하는 염증을 의미하며, 후방 변이종은 마이봄(meibomian) 샘 구멍, 마이봄샘 및 눈꺼풀 판 (tarsal plate)을 포함한다. (Pflugfelder et. al, *Ocul. Surf.* 2014 Oct;12(4):273-84) 전방 안검염은 보통 포도상 구균 및 지루성(seborrheic) 변형으로 더 세분된다. 종종, 개별 환자의 이러한 과정에는 상당한 중복이 존재한다. 안검염은 안구 건조 증후군, 다래끼(chalazion), 모노증(trichiasis), 결막염, 및 각막염과 같은 안과 질환 뿐만 아니라, 전신 질환 이를 테면, 주사비(rosacea), 아토피 및 지루성 피부염과 관련있다.

[0005]

안검염의 병태 생리는 종종 눈꺼풀의 세균 집락을 수반한다. 이것은 조직의 직접적인 미생물 침입, 면역계통-매개 손상 또는 박테리아 독소, 폐기물 생성물 및 효소의 생산으로 인한 손상을 초래한다. 지루성 피부염 또는 마이봄 지루 피부염 기능이상 존재하면, 눈꺼풀 가장자리에 콜로리화(colonization)가 증가된다. 안검염이 있는 환자는 일반적으로 눈 자극, 가려움, 뚜껑의 홍반 및/또는 속눈썹의 변화 증상을 전형적으로 나타낸다.

[0006]

안검염은 종종 치료하기 어려운 만성 질환이다. 눈꺼풀 가장자리 위생 프로그램에 대한 체계적이고 장기적인 약속은 보통 안검염 치료의 기본이지만, 이것은 치료법이 아니라 오랜 시간에 걸쳐 수행되어야 할 과정이다. 안검염 치료에 유용한 약제는 감염과 싸우는 약물 (예:국소 항생제에 의한), 염증 관리 (예: 국소 코르티코스테로이드에 의한), 면역계에 영향을 주는 약물(예:면역 억제제에 의한)을 포함하거나, 또는 근본적인 상태를 치료를 포함할 수 있다. 더욱이, 결막염 및 각막염은 안검염의 합병증으로 이어질 수 있으며, 추가적인 치료가 필요하다.

[0007]

J. Nepp et al. 는 *Spektrum Augenheilkd* (2016) 30:122-136에서 149 개의 인공 눈물 치료법과 응용 방법을 종합하여 진단에서 치료까지의 안구 건조 관리를 위한 워크 플로우 차트를 제공한다. 안검염 및 마이봄 선 기능 장애 치료를 위해 현재 시장에 나와있는 17 종류의 화합물이 "윤활제-지질"로 정리되었다. 그 중에서도 퍼플루오로헥실-옥탄을 함유한 화합물 EvoTears® (Ursa-Pharm Arzneimittel GmbH, Germany)가 등록되었다.

[0008] 그럼에도 불구하고, 안검염의 유병률 및 다른 안과 질환 및 상태, 예를 들어, 안구 건조증과의 복합적인 상호의존성의 관점에서, 높은 효능을 갖는 안검염의 특정 형태 또는 부차적 증상을 직접적으로 효율적으로 해결할 수 있는 추가 치료 옵션이 여전히 필요하다. 따라서, 본 발명의 목적은 다른 상태 또는 약물과의 부작용 또는 상호의존성을 최소화하고, 특정 형태의 안검염을 고효율로 치료를 가능하게 하는 약학 조성물을 제공하는 것이다.

배경 기술

[0009] 제 1 양태에서, 본 발명은 전방 또는 후방 안검염 또는 이와 관련된 증상의 치료, 치료, 예방 또는 개선에 사용하기 위한 1-퍼플루오로헥실-옥탄 (F6H8)을 포함하거나, 또는 이를 기본적으로 구성하는 약제학적 조성물에 관한 것이다. 바람직한 구체예에서, 본 발명은 후방 안검염 또는 이와 관련된 증상의 치료법, 처치, 예방 또는 개선에 사용하기 위한 1-퍼플루오로헥실-옥탄 (F6H8)을 포함하는 약제학적 조성물을 제공한다. 특히 바람직한 구체예에서, 본 발명은 후방 안검염 또는 이와 관련된 증상의 치료법, 처치, 예방 또는 개선에 사용하기 위한 1-퍼플루오로헥실-옥탄 (F6H8)로 구성된 약제학적 조성물을 제공한다.

[0010] 제 2 양태에서, 본 발명은 1-퍼플루오로헥실-옥탄을 포함하거나 기본적으로 이것으로 구성된 약제학적 조성물을 환자의 눈에 국소 투여하는 것을 포함하는, 전방 안검염 또는 후방 안검염 또는 이와 관련된 증상을 앓고 있는 환자를 치료하는 방법에 관한 것이다.

[0011] 제 3 양태에서, 본 발명은 전방 또는 후방 안검염 또는 이와 관련된 증상의 치료법, 처치, 예방 또는 개선에 사용하기 위한 1-퍼플루오로헥실-옥탄을 포함하거나, 또는 이를 기본적으로 구성하는 약제학적 조성물의 용도에 관한 것이다.

[0012] 제 4 양태에서, 본 발명은 전방 또는 후방 안검염의 치료법, 처치, 예방 또는 개선을 위한 약제 키트 또는 이와 관련된 증상을 제공하는데, 키트는 다음을 포함한다:

- [0013] a) 1-퍼플루오로헥실-옥탄을 포함하거나, 기본적으로 이로 구성되는 본 발명의 제 1 측면에 따라 사용하기 위한 약제학적 조성물;
- [0014] b) 상기 조성물을 유지하기 위한 용기로서, 상기 조성물은 눈 표면, 눈꺼풀 아래, 눈물 주머니 또는 안과 조직에 국소 투여되도록 구성된 분배 수단을 포함하고; 그리고
- [0015] c) 전방 또는 후방 안검염, 바람직하게는 후방 안검염 또는 이와 관련된 증상의 치료법, 처치, 예방 또는 개선에 조성물의 사용에 대한 지침.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0016] 발명의 상세한 설명

[0017] 제 1 양태에서, 본 발명은 전방 또는 후방 안검염 또는 이와 관련된 증상의 치료, 치료, 예방 또는 개선에 사용하기 위한 1-퍼플루오로헥실-옥탄 (F6H8)을 포함하는 약제학적 조성물에 관한 것이다. 특히 바람직한 구체예에서, 본 발명은 후방 안검염 또는 이와 관련된 증상의 치료법, 처치, 예방 또는 개선에 사용하기 위한 1-퍼플루오로헥실-옥탄 (F6H8)로 구성된 약제학적 조성물을 제공한다. 본 발명에 따라, 그것으로 진단되거나 치료에 의해 예방되는 환자에서 치료되는 임상 상태는 전방 또는 후방 안검염이며, 이는 보다 일반적인 증상으로 안검염의 특이적 부차적 증상이다. 본 발명에 따라 치료되는 전방 또는 후방 안검염은 급성 또는 만성일 수 있으며, 의심되는 전방 또는 후방 안검염의 예방의 경우에 나타날 수 있거나 아직 나타나지 않을 수 있다.

[0018] 본원에서 사용된 치료법, 처치, 예방 또는 개선이라는 용어는 "치료"라는 용어로 요약될 수 있으며, 본 명세서에서 사용된 바와 같이 넓은 의미에서 그러한 환자의 건강 상태 또는 질병의 관리 또는 예방에 유용한 환자에게 수행되는 임의의 행위를 의미한다.

[0019] 본 명세서에서 사용되는 용어 전방 안검염은 주로 속눈썹이 부착되는 눈꺼풀의 바깥 쪽 정면에 주로 영향을 미치는 환자의 눈 또는 속눈썹 주위의 피부, 속눈썹 및 모낭을 중심으로 하는 염증을 의미한다. 본원에서 사용된 전방 안검염은 또한 포도상 구균 및 지루성 변형으로 세분될 수 있다. 그러나 개별 환자의 명명된 변형 및 과정과 관련하여 상당한 중복이 있을 수 있다.

[0020] 본 명세서에서 사용되는 용어 후방 안검염은 마이봄 선 구멍, 마이봄 선 및 눈꺼풀 판을 포함하는 눈꺼풀 염증의 변형 또는 하위 표식을 나타낸다. 후방 안검염은 안구에 닿는 눈꺼풀 안쪽 가장자리에 영향을 준다. 눈을 윤활시키는 데 도움이 되는 오일을 분비하는 눈꺼풀 내의 마이봄 선의 기능 장애와 관련이 있는 경우가 많다.

후방 안검염은 주사비 및 피지 두피와 같은 다른 피부 질환의 결과로 발전 할 수 있다.

- [0021] 본 명세서에서 언급된 두 가지 안검염 변형은 안구 건조 증후군, 다래끼, 모노증, 결막염, 및 각막염과 같은 안과 질환 뿐만 아니라, 전신 질환 이를 테면, 주사비, 아토피 및 지루성 피부염과 관련있을 수도 있고, 또는 없을 수도 있다.
- [0022] 더욱이, 본원에서 언급 된 전방 또는 후방 안검염은 눈꺼풀의 세균 집락을 포함하거나 포함하지 않을 수 있으며, 그 결과, 조직의 직접적인 미생물 침입, 면역계통-매개 손상 또는 박테리아 독소, 폐기물 생성물 및 효소의 생산으로 인한 손상을 초래할 수 있다. 더욱이, 본 명세서에서 언급된 전방 또는 후방 안검염과 관련된 눈꺼물 가장자리의 콜리니화는 지루성 피부염 또는 마이봄 선 (meibomian gland) 장애가 있는 경우 증가 할 수도 있고 그렇지 않을 수도 있다. 더욱이, 본 명세서에서 지칭되는 전방 또는 후방 안검염은 가려움, 눈꺼물의 홍반 및/또는 속눈썹의 변화와 같은 눈 자극의 증상과 함께 전형적으로 발생할 수 있다.
- [0023] 바람직한 구체예에서, 그러나, 본 발명은 전방 또는 후방 안검염의 치료법, 처치, 예방 또는 개선에 사용하기 위한 약학 조성물 또는 이와 관련된 증상에 관한 것이며, 이때 상기 전방 또는 후방 안검염은 후방 안검염 (posterior blepharitis)이다. 따라서, 본 발명은 후방 안검염 또는 이와 관련된 증상의 치료법, 처치, 예방 또는 개선에 사용하기 위한 약제학적 조성물에 관한 것이다.
- [0024] 추가 구체예에서, 따라서, 본 발명은 후방 안검염 또는 이와 관련된 증상, 바람직하게는 특정 수준의 강도에서 발생할 수 있는 후방 안검염의 치료법, 처치, 예방 또는 개선에 사용하기 위한 약제학적 조성물에 관한 것이다. 예를 들면, 본 발명에 따른 전방 또는 후방 안검염은 대표적인 안검염 사례의 경우에 발생하는 강도의 분포와 비교할 때, 약한 강도 또는 가벼운 강도 또는 평균 강도 또는 심각한 강도 (즉, 평균 강도보다 높은 강도)로 발생할 수 있다.
- [0025] 따라서, 한 구체예에서, 본 발명은 전방 또는 후방 안검염의 치료법, 처치, 예방 또는 개선에 사용하기 위한 약학 조성물 또는 이와 관련된 증상에 관한 것이며, 이때 상기 전방 또는 후방 안검염은 심각한 전방 또는 후방 안검염이다. 바람직한 구체예에서, 그러나, 본 발명은 심각한 후방 안검염의 치료법, 처치, 예방 또는 개선에 사용하기 위한, 심각한 강도를 갖는 후천성 안검염 또는 그와 관련된 증상을 의미하는 약제학적 조성물에 관한 것이다. 놀랍게도, 본 발명의 제 1 양태에 따른 약제학적 조성물의 용도는 하기에 기술된 실험 데이터에 의해 나타난 바와 같이, 심한 형태의 안검염의 치료에 특히 유익하다는 것이 밝혀졌다.
- [0026] 전방 또는 후방 안검염, 바람직하게는 후방 안검염 또는 이와 관련된 증상의 치료법, 처치, 예방 또는 개선에 조성물의 사용을 위한 약제학적 조성물은 1-퍼플루오로헥실-옥탄을 포함한다. 1-퍼플루오로헥실-옥탄은 또한 Fnm의 명칭에 따라 F6H8으로 알려져 있는데, 이때 n은 선형, 비분지형 퍼플루오르화 세그먼트의 탄소 원자 수를 나타내는 정수이고, m은 선형, 비분 지형 탄화수소 세그먼트의 탄소 원자 수를 나타내는 정수이다.
- [0027] 본 발명에 사용하기 위한 약제학적 조성물은 일반적으로 1-퍼플루오로헥실-옥탄을 최종 투여 형태를 기준으로 적어도 90 wt.-% 이상, 바람직하게는 95 내지 100 wt.-%, 더욱 바람직하게는 97 wt.-% 내지 99.9 wt.-%의 양으로 존재하고, 더욱 바람직하게는 98.5 내지 99.9 wt.-%의 양으로 존재한다. 따라서, 본 발명의 바람직한 구체예에서, 전방 또는 후방 안검염, 바람직하게는 후방 안검염 또는 이와 관련된 증상의 치료법, 처치, 예방 또는 개선에 사용을 위한 약제학적 조성물은 1-퍼플루오로헥실-옥탄로 기본적으로 구성된다. 본 발명의 특이적 구체예에서, 전방 또는 후방 안검염, 바람직하게는 후방 안검염 또는 이와 관련된 증상의 치료법, 처치, 예방 또는 개선에 사용을 위한 약제학적 조성물은 1-퍼플루오로헥실-옥탄으로 구성된다. 이러한 특별한 경우에있어서, 본 발명에 따른 사용을 한 약제학적 조성물은 대안적으로 "약제학적 제제"또는 "의약품"으로 언급될 수 있다. 본 발명에 따른 사용을 위한 약제학적 조성물은 일반적으로 맑은 용액으로, 바람직하게는 살균된 형태로 제공된다.
- [0028] 추가의 바람직한 구체예에서, 본 발명에 따른 사용을 위한 약제학적 조성물은 1-퍼플루오로헥실-옥탄이 아닌 용해된 약리학 적 유효 성분을 실질적으로 함유하지 않는다. 본원에 사용된 용어 "약리학 적 활성 성분"은 임의의 유형의 약학 적으로 활성인 화합물 또는 약물, 즉 약리학 적 효과를 내고, 따라서 예방, 진단, 안정화, 치료 또는 일반적으로 상태 또는 질병의 관리에 유용할 수 있는 것이다. (다른) 약리학 적 활성 성분이 없지만, 그러나, 본 발명에 사용하기 위한 약제학적 화합물은 전방 또는 후방 안검염의 치료 또는 예방에 있어서 유의한 치료요법적 효과를 가진다.
- [0029] 더욱이, 본 발명에 사용하기 위한 약제학적 화합물은, 그러나, 소량의 2-퍼플루오로헥실-옥탄을 포함하거나 또는 포함하지 않을 수 있는데, 공급원 또는 제조 방법에 따라 통상적으로 최종 투약 형태의 최대 3 wt.-%, 바람직하게는 0.1 wt.-% 내지 2.0 wt.-%의 양, 보다 바람직하게는 0.1 내지 1 wt.-%의 양으로 존재하거나 존재하지

않을 수 있다.

- [0030] 하나의 바람직한 구체예에서, 본 발명에 사용하기 위한 약제학적 화합물은 물을 실질적으로 함유하지 않고, 및/또는 방부제가 실질적으로 없다. 본원에서 이해되는 바와 같이, 조성물 성분과 관련하여 '실질적으로 없는'이라는 용어는 미량 이하의 상기 성분의 존재를 의미하고, 미량으로 존재하는 경우, 성분은 조성물에 기술적 기여를 제공하지 않는다.
- [0031] 본 발명에 사용하기 위한 약제학적 화합물은 시판 중이고, NovaTears® (Novaliq GmbH, 독일) 또는 EvoTears® (URSAPHARM Arzneimittel GmbH, 독일)라는 상품명으로 구입할 수 있다.
- [0032] 본 발명에 사용하기 위한 약제학적 화합물은 눈의 표면, 눈꺼풀, 눈물 주머니 또는 이를 필요로 하는 환자의 안과 조직에 국소 투여될 수 있다. 보통, 약제 조성물의 단일 방울, 바람직하게는 단일 방울의 NovaTears®를 눈의 표면에 직접 투여한다. 바람직하게는, 눈의 아래꺼풀을 천천히 당김으로써 형성될 수 있는 눈꺼풀 주머니에 액적이 투여될 수 있다.
- [0033] 약학 조성물의 방울, 특히 1-퍼플루오로헥실-옥탄으로 기본적으로 구성된 약제학적 조성물의 방울은 대개 약 8 내지 15 μL 의 부피, 종종 액적당 약 10 μL 의 부피를 갖는다. 대부분의 경우, 본 약제학적 조성물은 눈당 30 내지 40 μL 의 약제학적 조성물의 1 일 총 부피에 대응하여 하루에 각 눈에 1 내지 6 방울, 바람직하게는 3 내지 4 방울의 양으로 투여된다. 통상적으로, 상기 약제는 1 일 3 회 내지 4 회 투여로 1 회 투여 당 1 방울의 용량으로 투여된다. 그러나, 예를 들어, 전술한 바와 같은 관련된 다른 질환과 같은 다른 인자뿐만 아니라 강도에 따라, 치료 모드 및 투여량 및 치료 기간이 상당히 다를 수 있다.
- [0034] 본 발명에 사용하기 위한 약제학적 화합물의 또다른 구체예에서, 전방 또는 후방 안검염은 세균 감염, 지루성 피부염, 눈꺼풀의 지루성 팽창이 막히거나 오작동하는 증상, 주사비, 알레르기 반응 및 속눈썹 진드기 및/또는 이질로 인한 감염으로 구성된 군에서 선택된 근본적인 임상 증상과 관련될 수 있다. 알레르기 반응은 안과용 약물, 렌즈용 액제 또는 특정 안구용 화장료에 기인하거나 원인이 될 수 있다.
- [0035] 여전히 또다른 구체예에서, 본 발명에 사용하기 위한 약제학적 화합물, 치료, 예방, 또는 완화될 전방 또는 후방 안검염, 바람직하게는 후방 안검염은 마이봄 선 기능이상 및/또는 안구건조증(DED)과 관련있다.
- [0036] 추가 구체예에서, 본 발명에 사용하기 위한 약제학적 화합물은 콘택트 렌즈 착용 환자에게 투여하지 않는다.
- [0037] 추가 구체예에서, 전방 또는 후방 안검염, 바람직하게는 후방 안검염 또는 이와 관련된 증상의 치료법, 처치, 예방 또는 개선에 사용을 위한 약제학적 조성물은 질환과 연관이 있고, 상기 약제학적 조성물은 눈물 막 파괴 시간(Tear Film Break-Up Time)이 최대 10s, 바람직하게는 6s인 환자에게 (TFBUT; Shapiro A., et. al. Am J Ophthalmol. 1979 Oct; 88(4):752-7) 투여되면 유용하다는 것을 발견하였다(Shapiro A., et. al. Am J Ophthalmol. 1979 Oct; 88(4):752-7).
- [0038] 더욱이, 본 발명에 사용하기 위한 약제학적 화합물은 안구 표면 질환 지수가 16 내지 55 범위 인 환자에게 투여되는 것이 유익한 것으로 밝혀졌다(Schiffman, R.M., et. al, Arch. Ophthalmol. 118:615-621, 2000).
- [0039] 여전히 또다른 구체예에서, 본 발명에 사용하기 위한 약제학적 화합물은 5분 테스트 시간 동안 Schirmer I Test 값이 (Shapiro A., et.al. Am J Ophthalmol. 1979 Oct;88(4):752-7) 적어도 2mm (2mm 및 그 이상), 바람직하게는 5mm 및 그 이상으로 기록된 환자에게 투여되는 것이 유익한 것으로 밝혀졌다.
- [0040] 더욱이, 본 발명에 사용하기 위한 약제학적 화합물은 추가된 주변 각막 및 결막 옥스포드 염색 등급이 최대 10 인 환자에게 (Bron, A.J., et.al., Cornea. 22:640-650, 2003.)투여되는 것이 유익한 것으로 밝혀졌다.
- [0041] 바람직하게는, 여전히 또다른 구체예에서, 본 발명에 사용하기 위한 약제학적 화합물은 눈물 막 파괴 시간이 있는 환자에게 최대 10s간, 안구 표면 질환 지수가 16 내지 55 범위 인 환자에게, Schirmer I Test 값이 적어도 2mm인 환자에게, 그리고 추가된 주변 각막 및 결막 옥스포드 염색 등급이 최대 10 인 환자에게 투여되는 것이 유익한 것으로 밝혀졌다.
- [0042] 추가 양태에서, 상기에서 기술된 본 발명은 전방 또는 후방 안검염 또는 이와 관련된 증상을 앓고 있는 환자를 치료하는 방법에 관한 것으로서, 1-퍼플루오로헥실-옥탄을 포함하거나 기본적으로 이것으로 구성된 약제학적 조성물을 환자의 눈에 국소 투여하는 것을 포함한다. 특이적 구체예에서, 상기 방법은 1-퍼플루오로헥실-옥탄으로 구성된 약제학적 조성물을 환자의 눈에 국소 투여하는 것을 포함한다. 이러한 측면에서, 후방 안검염의 치료는 본 발명의 제 1 양태에 대해 상기된 모든 실시 양태에 따라 바람직하다.

- [0043] 또다른 양태에서, 본 발명은 전방 또는 후방 안검염 또는 이와 관련된 증상의 치료법, 처치, 예방 또는 개선에 사용하기 위한 1-퍼플루오로헥실-옥탄을 포함하거나, 또는 이를 기본적으로 구성하는 상기에서 상세하게 기술된 약제학적 조성물의 용도에 관한 것이다. 특이적 구체예에서, 본 발명은 전방 또는 후방 안검염 또는 이와 관련된 증상의 치료법, 처치, 예방 또는 개선에 사용하기 위한 1-퍼플루오로헥실-옥탄으로 구성되는 약제학적 조성물의 용도에 관한 것이다. 마찬가지로, 본 발명의 이 양태에서, 후방 안검염의 치료는 본 발명의 제 1 양태에 대해 상기 된 모든 실시 양태에 따라 바람직하다.
- [0044] 또다른 양태에서, 본 발명은 전방 또는 후방 안검염의 치료법, 처치, 예방 또는 개선을 위한 약제 키트와 관련 되는데, 키트는 다음을 포함한다:
- [0045] a) 1-퍼플루오로헥실-옥탄을 포함하거나, 기본적으로 이로 구성되는 본 발명의 제 1 측면에 따라 사용하기 위한 약제학적 조성물;
- [0046] b) 상기 조성물을 유지하기 위한 용기로서, 상기 조성물은 눈 표면, 눈꺼풀 아래, 눈물 주머니 또는 안과 조직에 국소 투여되도록 구성된 분배 수단을 포함하고; 그리고
- [0047] c) 전방 또는 후방 안검염, 바람직하게는 후방 안검염 또는 이와 관련된 증상의 치료법, 처치, 예방 또는 개선에 조성물의 사용에 대한 지침.
- [0048] 본 발명의 이러한 양태의 항목 a)에 따라, 약제학적 키트는 본 발명의 제 1 양태에 대해 상기 기재된 바와 같은 사용을 위한 약제 학적 조성물을 포함한다. 특이적 구체예에서, 항목 a)에서, 약제학적 조성물은 1-퍼플루오로 헥실-옥탄으로 이루어진 본 발명의 제 1 양태에 따른 사용을 위한 약제학적 조성물이다.
- [0049] 본 발명의 이 양태의 항목 b)와 관련하여 사용되는 용기는 제약 조성물의 단일 투여량을 보유하는 1 회용 용기 또는 복수회용의 단일 용량을 보유하는 다중 투여용 용기로서 임의의 적합한 형태로 제공될 수 있다 . 바람직하 게는, 상기 용기는 약학 조성물의 환자 눈의 표면으로의 국소 투여를 허용하는 분배 수단을 포함한다. 한 구체 예에서, 분배 수단을 포함하는 용기는 유리 또는 적당한 분배 수단 또는 일회용 점적기를 갖는 열가소성 엘라스 토머(elastomer)로 제조된 병과 같은 종래의 점적기 병일 수 있다.
- [0050] 본 발명의 이 양태의 또 다른 바람직한 구체예에서, 분배 수단은 약 8 내지 15 μ L, 바람직하게는 약 10 μ L의 부 피를 갖는 액적을 분배하는 지수의 점적기를 포함한다. 작은 액적 부피로, 눈에 대한 정확한 투약이 달성될 수 있고, 투여 후 눈에서 조성물의 실질적인 분획물의 과다 분비물을 피할 수 있다.
- [0051] 본 발명의 이 양태의 항목 c)에 따른 약제학적 조성물의 사용 지침은 임의의 적합한 형태, 예를 들어, 인쇄된 또는 다른 판독 가능한 형태의 봉입 라벨 또는 지시 전단지와 같이 제공될 수 있다. 대안적으로, 사용법은 바코 드 또는 QR 코드와 같은 전자 또는 컴퓨터 판독 가능한 형태로 제공될 수 있다.
- [0052] 하기 실시예는 본 발명을 설명하기 위한 것이지만, 이들은 본 발명의 범위를 제한하는 것으로 이해되어서는 안 된다.
- [0053] **실시예**
- [0054] 전향적, 통제되지 않은 오픈 라벨, 다기관 관측 연구가 1 지역당 1 내지 20 명씩, 총 72 명 (여성 53 명, 남성 19 명)으로 수행되었다. 두 명의 환자가 연구 중 추적 조사에서 누락되었다. 포함될 환자는 다음 기준을 충족해 야 한다:
- [0055] · 18 세 이상의 남성 또는 여성;
 - [0056] · 환자의 증상은 다음에 의해 측정된다:
 - [0057] - 눈물 막 파열 시간 (TFBUT) ≤ 10 s
 - [0058] - 안구 표면 질환 지수 ≥ 16 및 ≤ 55
 - [0059] - Schirmer I Test ≥ 2 mm (5분 이내 기록)
 - [0060] - 말초 각막과 결막 염색의 합계 \leq 등급 10 (Oxford)
 - [0061] - 마이봄 선의 변경된 분비 및 현시성(expressibility)
 - [0062] 그 중 다음과 같은 기준을 충족시키는 환자는 연구에 포함되지 않았다.

[0063] · NovaTears®의 구성 요소에 대해 알려진 과민 반응;

[0064] · 콘택트 렌즈 착용, 임신 또는 모유 수유;

[0065] · 다른 알려진 기본 전신 질환에 의한 안구 건조증 (DED)의 존재;

[0066] · 연구 과정 중에 계획된 안과 외과 수술;

[0067] · 사이클로스포린 제제를 제외한 지질 함유 또는 눈물 방수 안정제 점안제/스프레이 사용.

[0068] 상기 한 바와 같이 선택된 환자에게 상표명 "NovaTears®"(Novaliq GmbH, Heidelberg, Germany)으로 제조된 1-퍼플루오로헥실 옥탄 (F6H8) 점안액을 7주 동안 투여하였다. 상기 제형은 기본적으로 1-퍼플루오로헥실 옥탄 (F6H8)으로 이루어지며, 물을 함유하지 않으며 추가의 방부제 또는 성분을 함유하지 않는다. 눈에 일일 3 내지 4 방울 (30 내지 40 μ l, 1 방울 당 10 μ l에 해당)의 용량을 눈에 국소 투여하여, 1 방울이 단일 용량으로 투여되었다. NovaTears® 단일 방울을 아래 눈꺼풀을 눈 아래로 부드럽게 당겨 주머니속으로 직접 주사했다. 치료된 눈의 평가는 NovaTears® 투여 시작 전 (기준선)과 치료 7 주 후 (추적 관찰 후)에 한 번 수행되었다.

[0069] 안검염 평가

[0070] 전방 안검염은 회색 선 앞쪽까지 눈꺼풀 가장자리의 염증을 포함하며, 일반적으로 속눈썹과 모낭 주위에 집중된다. 후방 안검염은 후방 눈꺼풀 가장자리 염증을 수반한다. 전방 및 후방 안검염의 중증도는 다음 등급 중 하나를 선택하여 각 안구에 대해 개별적으로 평가되었다:"없음", "+", "++", "+++" ("+++"는 가장 심각한 전방 또는 후방 안검염을 나타낸다).

[0071] 전방 안검염의 평가

[0072] 표 1은 61 명의 환자 122개의 눈을 대상으로 우안과 좌안의 결과를 종합하여 요약한 것이다. 여기에서 전 안검염의 평가에서 환자가 1-퍼플루오로헥실옥탄 (F6H8)으로 치료하면 명백히 효과를 얻는 것으로 나타났다. 안검염의 중증도는 "++" 및 "+"으로 기록된 심각한 안검염을 가진 환자를 포함하여, 모든 환자에서 감소하는 것으로 관찰되었다.

등급	없음	+	++	+++
기준선	48	59	15	0
추적	73	42	7	0

[0073] 표 I: 전방 안검염의 평가

[0074] 후방 안검염의 평가

[0075] 표 II는 61 명의 환자 122개의 눈을 대상으로 우안과 좌안의 결과를 종합하여 요약한 것이다. 본원에서 후방 안검염의 평가는 "++" 및 "+"으로 기록된 심각한 안검염을 가진 환자를 포함하여, 1-퍼플루오로헥실옥탄으로 치료 후, 모든 환자에서 안검염의 정도가 감소하는 것으로 관찰되었다. 그러나 1-퍼플루오로헥실옥탄(F6H8) 치료 후, 후방 안검염의 중증도가 가장 크게 감소한 것은 가장 심각한 후방 안검염이 "+++"로 분류된 환자에서 나타났다.

등급	없음	+	++	+++
기준선	31	53	32	6
추적	60	51	11	0

[0076] 표 II: 후방 안검염의 평가

[0077] 기준선과 두 눈의 복합 추적에서 관찰된 전방 안검염과 후방 안검염의 심각도의 변화는 표 3과 표 4에 나타내었다(총 시료 크기 = 122개의 눈 (61명의 환자)). Wilcoxon Rank 합 테스트 (각각 n=61)에서 전방 안검염 (우안: p = 0,0040; 좌안: p = 0,020) 및 후방 안검염 (우안 및 좌안: p < 0,0001)모두에서 심각한 점수에 유의적인 변화가 있었다.

	추적			
기준선	없음	+	++	+++
없음	31	15	2	0
+	38	20	1	0
++	4	7	4	0
+++	0	0	0	0

표 III: 전방 안검염의 평가 (심각도 등급의 합계 점수), 두 눈에 대한

기준선으로부터의 변화 - 변위 표

	추적			
기준선	0 (없음)	+	++	+++
0 (없음)	26	5	0	0
+	20	30	3	0
++	10	14	8	0
+++	4	2	0	0

표 IV: 후방 안검염의 평가 (심각도 등급의 합계 점수), 두 눈에 대한

기준선으로부터의 변화 - 변위 표

눈꺼풀가장자리 평가

추가 매개 변수로서 비정상적인 눈꺼풀 가장자리 특징, 예를 들어 원격혈관확장증(teleangiectasia), 플러깅(plugging) 및 눈꺼플 부종이 연구에서 평가되었다. 각 눈에 대한 평가는 개별적으로 수행되었다. 표 V에서 요약된 바와 같이, 눈꺼플가장자리 평가에서 바와 같이, 원격혈관확장증, 플러깅(plugging) 및 눈꺼플 부종과 같은 모든 비정상 눈꺼플 가장자리 특성은 1-퍼플루오로헥실옥탄 (F6H8)처리 후 현저히 감소되었다.

	원격혈관확장증(teleangiectasi a)	플러깅(plugging)	눈꺼플 부종
기준선	74	90	30
추적	49	59	20

표 V: 눈꺼플 가장자리 평가