



(19) 대한민국특허청(KR)

(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2020년09월10일

(11) 등록번호 10-2154415

(24) 등록일자 2020년09월03일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)  
*A61K 31/02* (2006.01) *A61F 9/00* (2006.01)  
*A61K 47/02* (2006.01) *A61K 9/00* (2006.01)  
*A61K 9/08* (2006.01) *A61P 27/02* (2006.01)  
*C07C 17/266* (2006.01) *C07C 19/08* (2006.01)
- (52) CPC특허분류  
*A61K 31/02* (2013.01)  
*A61F 9/0008* (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2018-7010285
- (22) 출원일자(국제) 2016년09월29일  
 심사청구일자 2020년04월07일
- (85) 번역문제출일자 2018년04월11일
- (65) 공개번호 10-2018-0059823
- (43) 공개일자 2018년06월05일
- (86) 국제출원번호 PCT/EP2016/073262
- (87) 국제공개번호 WO 2017/055453  
 국제공개일자 2017년04월06일
- (30) 우선권주장  
 15187760.2 2015년09월30일  
 유럽특허청(EPO)(EP)  
 15192429.7 2015년10월30일  
 유럽특허청(EPO)(EP)
- (56) 선행기술조사문헌  
 WO2014041055 A1  
 Meinert, H., & Roy, T., European Journal of  
 Ophthalmology, 10(3), 2000,  
 pp.189-197(2000.07.01.)
- (73) 특허권자  
 노바리크 게엠베하  
 독일, 하이델베르크 69120, 임 노이엔하이머 펠트  
 515
- (72) 발명자  
 웨러 디터  
 스위스, 라우펜 4242, 임 참볼 18  
 그릴렌버거 랄프  
 독일, 뉘른베르크 90443, 브레힘스트 12  
 (뒷면에 계속)
- (74) 대리인  
 강명구, 이경민

전체 청구항 수 : 총 11 항

심사관 : 정혜진

(54) 발명의 명칭 부분불소화 화합물

**(57) 요약**

본 발명은 특정 부분불소화 화합물 및 그러한 화합물을 포함하는 조성물에 관한 발명이다. 본 발명은, 더 나아가, 눈으로의 외용 투여용 약제로서의 상기 화합물 및 상기 조성물의 용도를 제공한다.

(52) CPC특허분류

*A61K 47/02* (2013.01)

*A61K 9/0048* (2013.01)

*A61K 9/08* (2013.01)

*A61P 27/02* (2018.01)

*C07C 17/266* (2013.01)

*C07C 19/08* (2013.01)

(72) 발명자

**로셔 프랑크**

독일, 슈리스하임 69198, 부르크베그 31

**보스 하르트무트**

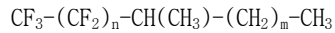
독일, 슈리스하임 68198, 마돈네펜크베그 19

## 명세서

### 청구범위

#### 청구항 1

다음 일반식을 특징으로 하는 화합물을 포함하는 안과용 조성물로서,



n은 5이고 m은 5인 조성물.

#### 청구항 2

제1항에 있어서, 액체 형태로 존재하고 조성물의 총 중량을 기준으로 적어도 1 wt%의 화합물을 포함하는 조성물.

#### 청구항 3

제1항에 있어서, 투명한 액체 용액으로 제제화된 조성물.

#### 청구항 4

제1항에 있어서, 다음이 없는 조성물:

- (a) 중합체,
- (b) 과불소화 화합물, 및/또는
- (c) 부분불소화 알칸이 아닌, 용해된 약리학적 활성 성분.

#### 청구항 5

제1항에 있어서, 필수로 상기 화합물 및 임의로 하나 이상의 친유성 액체 성분으로 구성된 조성물.

#### 청구항 6

제1항에 있어서, 의약으로써의 사용을 위한 조성물.

#### 청구항 7

제6항에 있어서, 누낭 속으로, 아래 눈꺼풀로, 눈 표면으로 또는 안조직으로 국소 투여되는 조성물.

#### 청구항 8

제6항 또는 제7항에 있어서, 안구 건조증(건성각결막염) 및/또는 마이봄샘 기능 장애 또는 이들과 관련된 증상 또는 병태의 치료에서의 사용을 위한 조성물, 여기서 건성각결막염과 관련된 증상 또는 병태는 건조, 따끔거림, 모래가 든 것 같음, 갈라짐 또는 눈 속의 이물감; 고통, 쓰라림, 찌르는 듯함 또는 타는 듯함; 가려움, 깜빡임 필요 증가, 눈의 피로, 광선공포증, 뿌연 시야, 안조직의 염증 및 발적, 과량의 점액 분비 및 딱딱해짐/응고, 콘택트 렌즈 과민증, 및 과량의 눈물 반사를 포함하고; 마이봄샘 기능 장애와 관련된 증상 또는 병태는 건조, 화끈거림, 가려움, 끈적거림/딱딱함, 눈물흘림, 광민감성, 눈 충혈, 이물감, 산립종/맥립종 및 간헐적으로 뿌연 시야를 포함함.

#### 청구항 9

제6항에 있어서, 각막 손상 치료에서의 사용을 위한 조성물.

#### 청구항 10

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 따른 안과용 조성물과 조성물을 보유하기 위한 용기를 포함하는 키트로서, 여기서 상기 용기는 누낭으로, 아래 눈꺼풀 안으로, 눈 표면으로 또는 안조직으로의 조성물의 국소 투여를 위해 개조된 분배 수단을 포함하는 키트.

## 청구항 11

제10항에 있어서, 분배 수단은 8  $\mu$ L 내지 15  $\mu$ L의 부피를 갖는 액적을 분배하도록 하는 점안기 크기를 포함하는 키트.

## 청구항 12

삭제

## 청구항 13

삭제

## 발명의 설명

### 기술 분야

[0001] 본 발명은 부분불소화 화합물, 그의 조성물 및 특히 안과용 투여를 위한 약제로서의 그의 용도에 관한 발명이다.

### 배경 기술

[0002] 부분불소화 알칸은 적어도 하나의 비-불소화 탄화수소 부분 및 적어도 하나의 과불소화 탄화수소 부분으로 구성된 화합물이다. 일반식  $\text{CF}_3(\text{CF}_2)_n(\text{CH}_2)_m\text{CH}_3$ 의 선형, 비분지형 부분불소화 알칸, 여기서 n 및 m은 각 부분의 탄소 원자의 개수를 나타내는 정수임, 다양한 응용용도, 예를 들어, 상업적으로, 유리체의 대체물로서 (H. Meinert et al., European Journal of Ophthalmology, Vol. 10(3), pp. 189-197, 2000) 및 유리체-망막 수술 후의 잔여 실리콘 오일의 세척 용액으로서 장기 탐폰 삽입물에 대해 망막의 퍼짐과 재적용에 대해 기술되어 있다.

[0003] 식  $\text{CF}_3(\text{CF}_2)_n(\text{CH}_2)_m\text{CH}_3$ 의 부분불소화 알칸은 다른 출원들에서 기술된다.

[0004] WO 2011/073134 는, 임의로 에탄올과 같은 조용매 존재하의 식  $\text{CF}_3(\text{CF}_2)_n(\text{CH}_2)_m\text{CH}_3$ 의 부분불소화 알칸 내 시클로스포린 용액을 개시하고, 여기서 부분불소화 알칸은 건성각결막염의 외용 치료를 위한 시클로스포린에 대한 액상 약물 전달 운송체로서 기능한다.

[0005] WO2014/041055는 식  $\text{CF}_3(\text{CF}_2)_n(\text{CH}_2)_m\text{CH}_3$ 의 부분불소화 알칸( $\text{F}(\text{CF}_2)_n(\text{CH}_2)_m\text{H}$ 로 대체하여 표현할 수 있는)의 혼합물을 기술한다. 이들 혼합물은 눈물막 대체물로서 또는 안구 건조 증후군 및/또는 마이봄샘 기능 장애를 갖는 환자를 치료하기 위해 안과적으로 적용 가능하다고 기술되어 있다.

[0006] 선형과 비분지형 부분을 가지는 부분불소화 화합물에 대해 종종 사용되는 명명법은  $\text{FnHm}$ 인데, 여기서 F는 과불소화 탄화수소 부분, H는 비-불소화 부분을 의미하며, n 및 m은 각 부분의 탄소 원자의 개수를 나타낸다. 예를 들면,  $\text{F}_3\text{H}_3$ 는 퍼플루오로프로필프로판,  $\text{CF}_3(\text{CF}_2)_2(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$ , 즉 1-퍼플루오로프로필프로판에 대해 사용된다.

[0007] 하지만 일반식  $\text{CF}_3-(\text{CF}_2)_n-\text{CH}(\text{CH}_3)-(\text{CH}_2)_m-\text{CH}_3$ 의 부분불소화 알칸은, 특히 안과용 용도에 대해 기술된 적이 없다. 따라서, 특별히 안과용 용도의 분야에서 유용성을 갖는 조성물 내 사용의 관점에서, 그러한 화합물을 제공하는 것이 본 발명의 목적이다.

### 발명의 내용

[0008] 제 1 양상에서, 본 발명은 일반식  $\text{CF}_3-(\text{CF}_2)_n-\text{CH}(\text{CH}_3)-(\text{CH}_2)_m-\text{CH}_3$ 을 특징으로 하는 부분불소화 화합물을 포함하는 조성물에 관한 것이며, 여기서 n는 3 내지 5로부터 선택된 정수이고 m는 1 내지 5로부터 선택된 정수이다. 바람직하게는, 이들 조성물은 액체의 형태이며, 여기서 조성물은 적어도 1 wt%, 특히 1 wt% 내지 5 wt%의,  $\text{CF}_3-(\text{CF}_2)_n-\text{CH}(\text{CH}_3)-(\text{CH}_2)_m-\text{CH}_3$ 을 특징으로 하며, n는 3 내지 5로부터 선택된 정수이고 m는 1 내지 5로부터 선택된 정수인 화합물을 포함한다.

[0009] 또 다른 양상에서, 본 발명은 투명한, 액체 용액의 형태인 상기 화합물을 포함하는 조성물, 및 상기 화합물 및 임의로 하나 이상의 친유성 액체 성분을 필수로 하여 이루어진 조성물에 관한 것이다.

- [0010] 여전히 또 다른 양상에서, 본 발명은 안구 건조증 및/또는 마이봄샘 기능 장애 및 관련된 임의의 증상 또는 병태의 치료를 위한 상기 화합물을 포함하는 조성물의 용도를 제공한다.
- [0011] 추가의 양상에서, 본 발명은, 안구 건조증 및 그와 관련된 임의의 증상 또는 병태의 치료를 위한 방법을 제공하고, 이는 누낭에, 아래 눈꺼풀 내로, 눈 표면으로 또는 안과의 조직으로 상기 조성물을 외용 투여하는 것을 포함한다.
- [0012] 또 추가의 양상에서, 본 발명은 용기에 담긴 본 발명의 조성물이 포함된 키트를 제공하고, 상기 용기는 눈 또는 안과의 조직으로 상기 조성물의 외용 투여용 분배 수단을 포함한다.

### 도면의 간단한 설명

- [0013] 도 1은 화합물  $\text{CF}_3(\text{CF}_2)_5(\text{CH}_2)_7\text{CH}_3$  및  $\text{CF}_3-(\text{CF}_2)_5-\text{CH}(\text{CH}_3)-(\text{CH}_2)_5-\text{CH}_3$ 로 이루어진 조성물의 상대적 증발 시간을 상기 조성물 내  $\text{CF}_3-(\text{CF}_2)_5-\text{CH}(\text{CH}_3)-(\text{CH}_2)_5-\text{CH}_3$  화합물의 백분율 함수로서 (그래프 내 검정 원형 및 점선으로 나타낸), 및 화합물  $\text{CF}_3(\text{CF}_2)_3(\text{CH}_2)_4\text{CH}_3$  및  $\text{CF}_3-(\text{CF}_2)_3-\text{CH}(\text{CH}_3)-(\text{CH}_2)_2-\text{CH}_3$ 로 이루어진 조성물의 상대적 증발 시간을 상기 조성물 내  $\text{CF}_3-(\text{CF}_2)_3-\text{CH}(\text{CH}_3)-(\text{CH}_2)_2-\text{CH}_3$  화합물의 백분율 함수로서 (그래프 내 흰 원형 및 쇄선으로 나타낸) 도시하는 그래프이다.
- 도 2은 화합물  $\text{CF}_3(\text{CF}_2)_5(\text{CH}_2)_7\text{CH}_3$  및  $\text{CF}_3-(\text{CF}_2)_5-\text{CH}(\text{CH}_3)-(\text{CH}_2)_5-\text{CH}_3$ 로 이루어진 조성물에 대해 결정된 굴절률을 상기 조성물 내  $\text{CF}_3-(\text{CF}_2)_5-\text{CH}(\text{CH}_3)-(\text{CH}_2)_5-\text{CH}_3$  화합물의 백분율 함수로서 도시하는 그래프이다.
- 도 3은 화합물  $\text{CF}_3(\text{CF}_2)_3(\text{CH}_2)_4\text{CH}_3$  및  $\text{CF}_3-(\text{CF}_2)_3-\text{CH}(\text{CH}_3)-(\text{CH}_2)_2-\text{CH}_3$ 로 이루어진 조성물에 대해 결정된 굴절률을 상기 조성물 내  $\text{CF}_3-(\text{CF}_2)_3-\text{CH}(\text{CH}_3)-(\text{CH}_2)_2-\text{CH}_3$  화합물의 백분율 함수로서 도시하는 그래프이다.
- 도 4은 3일 동안의 체외 눈 자극 시험 (EVEIT)의 각막 부식 크기 측정( $\text{mm}^2$ )을,  $\text{CF}_3(\text{CF}_2)_5(\text{CH}_2)_7\text{CH}_3$  및  $\text{CF}_3-(\text{CF}_2)_5-\text{CH}(\text{CH}_3)-(\text{CH}_2)_5-\text{CH}_3$ 을 포함하는 조성물, 히알루론산 표준 기준물질 및 0.01% BAC 양성 대조구의 비교로 나타내는 그래프이다.

### 발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0014] 제 1 양상에서, 본 발명은 일반식  $\text{CF}_3-(\text{CF}_2)_n-\text{CH}(\text{CH}_3)-(\text{CH}_2)_m-\text{CH}_3$ 을 특징으로 하는 부분불소화 화합물에 관한 것이며, 여기서 n는 3 내지 5로부터 선택된 정수이고 m는 1 내지 5로부터 선택된 정수이다.
- [0015] 식  $\text{CF}_3-(\text{CF}_2)_n-\text{CH}(\text{CH}_3)-(\text{CH}_2)_m-\text{CH}_3$ 의 특히 바람직한 화합물은 n은 5 및 m은 5인 것 (즉, 식  $\text{CF}_3-(\text{CF}_2)_5-\text{CH}(\text{CH}_3)-(\text{CH}_2)_5-\text{CH}_3$ ), 또는 n은 3 또는 m는 2인 것 (즉, 식  $\text{CF}_3-(\text{CF}_2)_3-\text{CH}(\text{CH}_3)-(\text{CH}_2)_2-\text{CH}_3$ )이다. 다른 바람직한 화합물은  $\text{CF}_3-(\text{CF}_2)_3-\text{CH}(\text{CH}_3)-(\text{CH}_2)_3-\text{CH}_3$ ,  $\text{CF}_3-(\text{CF}_2)_3-\text{CH}(\text{CH}_3)-(\text{CH}_2)_5-\text{CH}_3$ ,  $\text{CF}_3-(\text{CF}_2)_5-\text{CH}(\text{CH}_3)-(\text{CH}_2)_1-\text{CH}_3$ , 및  $\text{CF}_3-(\text{CF}_2)_5-\text{CH}(\text{CH}_3)-(\text{CH}_2)_3-\text{CH}_3$ 을 포함한다.
- [0016] 택일적으로, 본 발명의 화합물은 또한 2-페플루오로알킬알칸으로 일반적으로 지칭될 수 있으며, 예를 들어, 화합물  $\text{CF}_3-(\text{CF}_2)_5-\text{CH}(\text{CH}_3)-(\text{CH}_2)_5-\text{CH}_3$ 은 또한, 기본으로서 탄화수소 알칸에 기초하여 2-페플루오로헥실옥탄으로 지칭될 수 있다.
- [0017] 상기 화합물은 2-알킬 위치의 입체중심을 특징으로 한다. 여기서 이해되는 바와 같이, 일반식은 라세미 혼합물 뿐만 아니라, 두 거울상체, 두 거울상체의 농축 혼합물 둘 다를 포함한다.
- [0018] 위에서 정의된 화합물은 후술한 바와 같이, 수많은 예상외의 이점을 제공한다는 것이 발견되었다. 위에서 정의된 화합물은 예를 들어, 외용 안과용 투여와 같이 특히 외용 투여용 의학적 용도를 위한 조성물로서 제공될 때 특히 유용하다.
- [0019] 본 발명은 위에서 정의된 일반식  $\text{CF}_3-(\text{CF}_2)_n-\text{CH}(\text{CH}_3)-(\text{CH}_2)_m-\text{CH}_3$ 을 특징으로 하는 이들 부분불소화 화합물을 포함하는 조성물에 관한 것이고, 이 조성물은 바람직하게는 예를 들면 액체 용액으로 투여되도록 제제화된 액체 형태이다. 임의의 구체예에서, 상기 조성물은 겔, 현탁액, 마이크로유액, 또는 분무제로서 투여되도록 제제화될 수 있다. 바람직하게는, 상기 조성물은 무균 형태에서 제공된다.

- [0020] 특히 바람직한 구체예에서, 일반식  $\text{CF}_3-(\text{CF}_2)_n-\text{CH}(\text{CH}_3)-(\text{CH}_2)_m-\text{CH}_3$  을 특징으로 하고, 여기서  $n$ 는 3 내지 5로부터 선택된 정수이고  $m$ 는 1 내지 5로부터 선택된 정수인 부분불소화 화합물 포함하는 조성물은 액체 형태로 존재하고 상기 조성물 총 중량을 기준으로 적어도 1 wt%, 특히 1 wt% 내지 5 wt% 의 상기 화합물을 포함한다. 다른 구체예에서, 상기 조성물은 상기 조성물 총 중량을 기준으로 약 3 wt% 내지 5 wt% 사이, 또는 약 5 wt% 내지 10 wt% 사이, 또는 25 wt%까지의 상기 화합물을 포함할 수도 있다.
- [0021] 바람직한 구체예 중의 하나에서, 위에서 정의된 조성물은 투명한, 액체 용액으로 제제화된다. 이와 관련해서, 투명하다는 것은 혼탁을 유발하는 분산된 고체 또는 액체 입자의 부재를 의미한다. 다시 말하면, 그러한 투명한 용액은, 소량이며 기술적으로 무관한 양의 미립자 불순물이 존재할 수도 있는 것을 제외하면, 순수한 단일상 액체 시스템이다.
- [0022] 더욱이, 상기 조성물은 실온 (RT)에서 1.333인 물의 굴절률 과 가까운 굴절률을 나타내는 액체 용액으로서 바람직하게 제제화된다. 특히 바람직한 구체예에서, 액체 용액의 굴절률은 굴절계에 의해 결정된, 20 ° C에서 약 1.30 내지 약 1.35의 범위 내이다.
- [0023] 위에서 정의된 조성물은 하나 이상의 산, 염기, 전해질, 완충제, 용질, 항산화제, 안정제, 및 요구되는 경우, 방부제와 같은, 요구되는 또는 유용한 추가의 부형제를 포함할 수 있다. 한 바람직한 구체예에서, 위에서 정의된 상기 조성물은 실질적으로 물이 없고 및/또는 실질적으로 염화 벤잘코늄과 같은 방부제가 없다.
- [0024] 또 다른 바람직한 구체예에서, 본 발명의 조성물은 다음이 실질적으로 없는 투명한 액체 용액으로 제제화된다: (a) 중합체 (b) 과불소화 화합물, 및/또는 (c) 부분불소화 알칸이 아닌 용해된 약리학적 활성 성분. 또 다른 구체예에서, 여기서 기술된 조성물은 임의의 형태이고, 부분불소화 알칸이 아닌 약리학적 활성 성분이 실질적으로 없을 수 있다.
- [0025] 여기서 이해되는 바와 같이, 조성물 성분 에 관한 용어 '실질적으로 없는'은, 단지 극미량에 지나지 않는 상기 성분의 존재를 지칭하고, 만일 극미량이 존재하더라도 상기 성분은 상기 조성물에 아무런 기술적 기여를 제공하지 않는다.
- [0026] 본 발명의 조성물 내에 바람직하게는 없는 중합체의 예시는 실리콘 중합체(중합 실록산), 폴리에테르 중합체 및 불소화 또는 과불소화 유도체를 포함한다.
- [0027] 과불소화 화합물, 즉 모든 수소 원자가 불소로 대체되고 본 발명의 조성물 내에 바람직하게는 없는 과불소화 화합물의 예시는 퍼플루오로알칸 가령 퍼플루오로데칼린, 또한 할로젠화된 퍼플루오로알칸 가령 퍼플루오로옥틸브로미드를 포함한다.
- [0028] 투명한 액체 용액 형태의 본 발명의 상기 조성물은 또한 부분불소화 알칸이 아닌 용해된 약리학적 활성 성분이 실질적으로 없다. 본 명세서에서 사용된, 용어 "약리학적 활성 성분"은 임의의 타입의 약제학적으로 활성인 화합물 또는 약물, 즉 약리학적 효과를 만들어내고, 따라서 예방, 진단, 안정, 치료, 또는 일반적으로 말하면, 병태 또는 질환의 관리에 유용할 수 있는 화합물 또는 약물을 지칭한다.
- [0029] 그러나 본 발명의 화합물, 더불어 본 발명의 화합물을 포함하는 조성물은, 다른 약리학적으로 활성인 성분이 없다 할지라도, 투여 부위에서 유의한 치료적 효과를 가진다.
- [0030] 추가의 바람직한 구체예에서, 본 발명의 조성물은 일반식  $\text{CF}_3-(\text{CF}_2)_n-\text{CH}(\text{CH}_3)-(\text{CH}_2)_m-\text{CH}_3$ 를 특징으로 하고,  $n$ 는 3 내지 5로부터 선택된 정수이고  $m$ 는 1 내지 5로부터 선택된 정수인 화합물과, 임의로 하나 이상의 친유성 액체 성분을 필수로 하여 이루어진다. 특정 구체예에서, 상기 조성물은 화합물  $\text{CF}_3-(\text{CF}_2)_5-\text{CH}(\text{CH}_3)-(\text{CH}_2)_5-\text{CH}_3$  또는  $\text{CF}_3-(\text{CF}_2)_3-\text{CH}(\text{CH}_3)-(\text{CH}_2)_2-\text{CH}_3$  중 하나, 또는 그들의 혼합물, 및 임의로 하나 이상의 친유성 액체 성분을 필수로 하여 이루어진다.
- [0031] 본 명세서에서 사용된, 용어 "을 필수로 하여 이루어진"은 단지 언급된 성분만이 존재한다는 것을 의미하는, 이른바 닫힌 표현이다. 그에 반해, 용어 "포함한다(comprise)", "포함한다(comprises)" 및 "포함하는"은 추가의 성분도 또한 존재할 수 있다는 것을 의미하는, 이른바 열린 표현으로 사용된다.
- [0032] 임의의 친유성 액체 성분은 바람직하게는 실질적으로 비수용성 및/또는 비수혼화성 부형제, 예를 들면 지질, 트리글리세라이드유 및 생리학적으로 눈이 견디는 임의의 다른 유류와 같은 유성 부형제이거나, 가령 일반식  $\text{CF}_3(\text{CF}_2)_n(\text{CH}_2)_m\text{CH}_3$  에 속하는 부류 내 그 밖의 부분불소화 알칸, 여기서  $n$  및  $m$ 는 3 내지 8 의 범위로부터 독립

적으로 선택된 정수임, 예를 들면,  $\text{CF}_3(\text{CF}_2)_3(\text{CH}_2)_4\text{CH}_3$  또는  $\text{CF}_3(\text{CF}_2)_5(\text{CH}_2)_7\text{CH}_3$ 이다.

- [0033] 그러한 친유성 액체 성분은 상기 조성물 총 중량을 기준으로, 상기 조성물의 약 25 wt%까지 또는 약 50 wt%, 또는 75 wt% 또는 90 wt%, 95 wt% 또는 97 wt%까지 상기 조성물 내에 존재할 수 있다.
- [0034] 추가의 바람직한 구체예에서, 본 발명에 따른 조성물은  $\text{CF}_3-(\text{CF}_2)_5-\text{CH}(\text{CH}_3)-(\text{CH}_2)_5-\text{CH}_3$  및  $\text{CF}_3-(\text{CF}_2)_5-(\text{CH}_2)_7-\text{CH}_3$ ; 또는  $\text{CF}_3-(\text{CF}_2)_3-\text{CH}(\text{CH}_3)-(\text{CH}_2)_2-\text{CH}_3$  및  $\text{CF}_3-(\text{CF}_2)_3-(\text{CH}_2)_4-\text{CH}_3$ 을 포함하거나 또는 이를 필수로 하여 이루어진다.
- [0035] 위에서 정의된 조성물은 바람직하게는 표준 주변 온도 및 압력(25 ° C, 1 atm) 하에서 결정되는 10 mPa·s 이하, 바람직하게는 4 mPa·s 이하의 동적 점도를 가지도록 제제화된다. 바람직하게는, 상기 조성물은 1 및 4 mPa·s 사이의 동적 점도를 가진다. 상기 조성물의 점도는 본 업계에서 공지된 임의의 표준 점도계 장치 가령 유리관 또는 미세관 점도계를 사용하여 결정될 수 있다.
- [0036] 여기서 기술된 바와 같은 일반식  $\text{CF}_3-(\text{CF}_2)_n-\text{CH}(\text{CH}_3)-(\text{CH}_2)_m-\text{CH}_3$ 을 특징으로 하는, 여기서 n는 3 내지 5로부터 선택된 정수이고 m는 1 내지 5로부터 선택된 정수인 상기 화합물과 그의 조성물은, 의학적 용도, 특히 안과학용, 특히 눈으로의 외용 투여 가령 누낭에, 아래 눈꺼풀 내로, 눈 표면으로 또는 임의의 눈 조직 또는 외용 투여를 가능하게 만들 수 있는 눈과 관련된 해부에 사용될 수 있다.
- [0037] 특히, 본 발명의 화합물은 눈물막 및 눈물막 지질층의 안정화 및 눈 표면의 윤활로부터 이익을 얻는, 질환 및 병태의 치료에서의 사용에 유익하다. 따라서, 본 발명의 조성물은 안구 건조증 (건성각결막염) 및/또는 마이봄샘 기능 장애 (MGD) 및 그의 또는 그와 관련된 임의의 증상의 치료에 특히 적합하다.
- [0038] 건성각결막염으로도 알려진 안구 건조증은 두 개의 범주, 즉 수분 결핍 안구 건조증 및 증발 안구 건조증으로 구별될 수 있다. 이들 병태는 반드시 상호 배타적이라고는 할 수 없다. 수분 결핍 안구 건조증은 쇼그렌 증후군을 앓는, 또는 누선 부전, 누관 폐색 또는 반사성 분비 저하로 고통받는 환자에게서 전형적으로 관찰된다. 반면, 증발 안구 건조증은 다양한 근본 원인을 가지며, 예를 들어, 마이봄샘 장애, 눈꺼풀 조리개 장애, 깜빡임 장애, 또는 안구 표면 장애의 결과에 따른 눈물막의 증가된/비정상적인 증발 손실과 관련이 있다.
- [0039] 안구 건조증의 증상은 건조, 따끔거림, 모래가 든 것 같은, 깔깔한 또는 눈 속의 이물감; 고통, 쓰라림, 찌르는 듯한 또는 타는 듯한; 가려움, 깜빡임 필요의 증가, 눈의 피로, 광선공포증, 뿌연 시야, 안조직의 염증 및 발적, 과량의 점액 분비 및 딱딱해짐/응고, 콘택트 렌즈 과민증, 및 과량의 눈물 반사를 포함한다.
- [0040] 마이봄샘 기능 장애 (MGD)는 마이봄샘이 충분한 기름을 분비하지 않거나, 기름 분비물이 나쁜 또는 비정상적인 품질인 상태를 지칭한다. 자주, 기름샘의 구멍이 막히게 되거나 폐쇄되어 기름샘에서 더 적은 기름이 분비되도록 한다. 기름샘에서 분비된 기름은 과립성 (딱딱한)이거나 또는 그렇지 않으면 비정상적일 수 있고, 눈에 자극을 유발할 수 있다. 초기에는, 환자들은 흔히 무증상이지만, 치료 없이 방치된다면, MGD는 안구 건조증 증상 또는 눈꺼풀 염증을 악화시키거나 유발할 수 있다. 기름샘은 농축된 분비물로 막히게 된다. 만성적으로 막힌 기름샘은 결국 오일을 분비하지 못하게 되고, 이는 눈물막에서의 영구적인 변화 및 안구건조를 야기할 수도 있다.
- [0041] 마이봄샘 기능 장애의 증상은 건조, 화끈거림, 가려움, 끈적거림/딱딱함, 눈물흘림, 광민감성, 눈 충혈, 이물감, 산립종/맥립종 또는 간헐적으로 뿌연 시야를 포함한다.
- [0042] 바람직한 본 발명의 구체예에서, 위에서 기술된 화합물 및 그의 조성물은 증발 안구 건조증 및/또는 마이봄샘 기능 장애의 치료, 및 그와 연관된 임의의 한 증상의 완화를 위해 사용된다.
- [0043] 본 발명의 한 구체예에서, 일반식  $\text{CF}_3-(\text{CF}_2)_n-\text{CH}(\text{CH}_3)-(\text{CH}_2)_m-\text{CH}_3$ 을 특징으로 하는 부분불소화 화합물, 여기서 n는 3 내지 5로부터 선택된 정수이고 m는 1 내지 5로부터 선택된 정수인 것; 또는 바람직하게는, n은 5 및 m은 5인 것 (즉 식  $\text{CF}_3-(\text{CF}_2)_5-\text{CH}(\text{CH}_3)-(\text{CH}_2)_5-\text{CH}_3$ ), 또는 n은 3 또는 m는 2인 것 (즉 식  $\text{CF}_3-(\text{CF}_2)_3-\text{CH}(\text{CH}_3)-(\text{CH}_2)_2-\text{CH}_3$ )을 포함하는 안과의 조성물은 안구 건조증 (건성각결막염) 또는 그와 관련된 증상의 치료에 사용된다. 또 다른 구체예에서, 그러한 조성물은 마이봄샘 기능 장애 또는 그와 관련된 증상의 치료에 사용될 수 있다.
- [0044] 추가의 구체예에서, 이들 병태의 치료는 상기 부분불소화 알칸, 및 임의로 바람직하게는 실질적으로 비수용성 및/또는 비수산화성 부형제이며, 예를 들면 지질, 트리글리세라이드유 및 생리학적으로 눈이 건디는 임의의 다른 유류와 같은 유성 부형제인 하나 이상의 친유성 액체 성분, 또는 그 밖의 부분불소화 알칸 가령 일반식  $\text{CF}_3(\text{CF}_2)_n(\text{CH}_2)_m\text{CH}_3$ 의 부류에 속하는 것, 여기서 n 및 m은 3 내지 8의 범위에 속하는 독립적으로 선택된 정수이



며, 예를 들면,  $\text{CF}_3(\text{CF}_2)_3(\text{CH}_2)_4\text{CH}_3$  또는  $\text{CF}_3(\text{CF}_2)_5(\text{CH}_2)_7\text{CH}_3$ 인, 을 필수로 하여 이루어진, 유효한 양의 조성물을, 이를 필요로 하는 환자에게 투여하는 방법으로 바람직하게 수행된다.

[0045] 추가의 바람직한 본 발명의 구체예에서, 위에서 기술된 화합물 및 그의 조성물은 각막 손상의 외용 안과 치료에 사용된다. 따라서, 상기 화합물 및 조성물은 각막 손상 가령 각막 부식의 각막 회복 과정을 활발하게 돕는다.

[0046] 본 발명에 따른 용도의 맥락에서 위에 기술된 화합물의 이점은, 안과적 용도에 특히 적절한 상기 화합물의 특징과 관련이 있다고 생각된다. 물의 굴절률에 대한 본 발명의 화합물 굴절률의 근접성은, 투여 시 뿌연 시야를 수여할 수 있는 유성 담체에 기초한 안과적 조성물과는 달리, 투여 후 환자의 시야에 주는 영향이 없거나 미미할 것임을 의미한다. 이들 화합물의 일반적으로 낮은 점도 및 낮은 표면장력 및 특히 높은 습윤성 및 확산 능력은, 상기 화합물이 눈 표면 위로의 투여에 의해 빠르게 수용되고 적응되는 것을 또한 보장한다.

[0047] 아래의 실시예에서 더욱 명백해지는 바와 같이, 상기 화합물 및 그의 조성물은 생체적합성이고, 명백한 세포독성 효과를 나타내지 않는다는 것을 알아냈다. 더욱이, 상기 화합물 및 그의 조성물은 눈에 잘 견딜 뿐만 아니라, 안구 건조증 및/또는 마이봄샘 기능 장애와 관련된 정도에서 중등도의 증상을 가진 환자의 증상을 완화하는 형태로, 눈의 윤활 및 눈물막의 안정 측면에서, 유익한 효과를 제공한다고 규명되었다. 안구 건조증 및/또는 마이봄샘 기능 장애가 있는 환자는 눈물막 내 비정상 지질층으로 이어질 수 있는 불투명 및 농축된 마이봄을 자주 나타낸다. 이론에 구속되는 것을 원하지 않으면서, 가령 특정 지질 성분의 가용화 또는 지질층의 유동성을 개선하는 것에 의해, 본 발명의 화합물의 물리-화학적 속성이 눈물막 지질층의 안정화에서 역할을 할 수 있다고 생각된다.

[0048] 추가의 양상에서, 본 발명은 안구 건조증 및 임의의 그와 관련된 증상 또는 병태의 치료를 위한 방법을 제공하고, 상기 방법은 본 발명 조성물을, 누낭에, 아래 눈꺼풀 내로, 눈 표면으로 또는 안과 조직으로의 외용적으로 투여하는 것을 포함한다. 바람직하게는, 상기 조성물은 눈 또는 눈 조직으로 하루 최대 4회 투여될 수 있다.

[0049] 게다가, 본 발명은, 위에서 기술된 조성물 중 임의의 하나, 및 상기 조성물을 담기 위한 용기를 포함하는 키트를 제공한다. 상기 용기는 바람직하게는, 누낭으로, 아래 눈꺼풀, 눈 또는 눈 조직으로의 상기 조성물의 외용 투여에 적합한 분배 수단 가령 눈 점안기를 포함한다.

[0050] 추가의 바람직한 구체예에서, 분배 수단은 가령 약  $8 \mu\text{L}$  내지  $15 \mu\text{L}$ 의 부피를 가지는, 바람직하게는 약  $8\text{--}12 \mu\text{L}$ 의 부피를 가지는, 더욱 바람직하게는 약  $10 \mu\text{L}$ 의 부피를 가지는 액적을 분배하기 위한 크기의 점안기를 포함한다. 작은 한 방울의 부피로, 눈으로의 정확한 투여가 성취될 수 있고, 투여 후 눈에서부터 상기 조성물의 상당 부분의 과량 방출을 피할 수 있다.

[0051] 실시예

[0052]  $\text{CF}_3\text{--}(\text{CF}_2)_5\text{--CH}(\text{CH}_3)\text{--}(\text{CH}_2)_5\text{--CH}_3$  (2-퍼플루오로헥실-옥탄,  $\text{C}_{14}\text{F}_{13}\text{H}_{17}$ )의 제조방법

[0053] 화합물  $\text{CF}_3\text{--}(\text{CF}_2)_5\text{--CH}(\text{CH}_3)\text{--}(\text{CH}_2)_5\text{--CH}_3$ 은 다음과 같이 제조될 수 있다: 라디칼 개시제의 존재하에서, 1-옥텐과 퍼플루오로헥실 아이오다이드의 라디칼 부가 (여기서 퍼플루오로헥실 아이오다이드는 1-옥텐 및 AIBN같은 라디칼 개시제와 혼합되고, 얻어진 용액은  $80^\circ\text{C}$ 에서 30 분간 유지되고 냉각된다.), 이후 얻어진 요오드 부가생성물을 하이드리드 (즉  $\text{LiAlH}_4$ ) 또는 수소화(즉  $\text{Pd/C}$ 와 같은 촉매의 존재에서의 촉매 수소화)를 통해 환원시켜 2-퍼플루오로헥실-옥탄을 형성하고, 이후 분별증류에 의한 정제. 위에서 정의된, 식  $\text{CF}_3\text{--}(\text{CF}_2)_n\text{--CH}(\text{CH}_3)\text{--}(\text{CH}_2)_m\text{--CH}_3$ 의 다른 화합물은 이 일반 방법에 의해 비슷하게 제조될 수 있다.

[0054]  $\text{CF}_3\text{--}(\text{CF}_2)_5\text{--CH}(\text{CH}_3)\text{--}(\text{CH}_2)_5\text{--CH}_3$ :  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz): 2.17–2.33(m, 1H, CH), 1.67–1.77 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 1.25–1.40 (m, 8H,  $\text{CH}_2$ ), 1.15 (d, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 0.90 (t, 3H,  $\text{CH}_3$ ).

[0055]  $\text{CF}_3\text{--}(\text{CF}_2)_3\text{--CH}(\text{CH}_3)\text{--}(\text{CH}_2)_9\text{--CH}_3$  (2-퍼플루오로부틸-펜탄,  $\text{C}_9\text{F}_9\text{H}_{11}$ )의 제조방법

[0056] 화합물  $\text{CF}_3\text{--}(\text{CF}_2)_3\text{--CH}(\text{CH}_3)\text{--}(\text{CH}_2)_9\text{--CH}_3$ 은, 퍼플루오로부틸 아이오다이드 및 1-펜텐을 출발물질로서 사용하여 위에 기술된 일반 방법에 따라 제조할 수 있다.

[0057]  $\text{CF}_3\text{--}(\text{CF}_2)_3\text{--CH}(\text{CH}_3)\text{--}(\text{CH}_2)_9\text{--CH}_3$ :  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz): 2.21–2.32 (m, 1H, CH), 1.68–1.74 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ),



1.45-1.55 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 1.12 (d, 3H, CH<sub>3</sub>), 0.92 (t, 3H, CH<sub>3</sub>).

[0058] 시험관 내 세포독성 분석

[0059] 1.3 wt% CF<sub>3</sub>-(CF<sub>2</sub>)<sub>5</sub>-CH(CH<sub>3</sub>)-(CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>-CH<sub>3</sub> 및 95.8 wt% CF<sub>3</sub>(CF<sub>2</sub>)<sub>5</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>7</sub>CH<sub>3</sub>을 포함하는 조성물의 세포독성을 동물 실험에 대한 좋은 연관성 및 높은 민감도로 세포독성 또는 괴사 효과를 예측하는 세포 성장 저해 실험으로 평가하였다.

[0060] 상기 조성물을 ~24 시간 동안 교반 하의 세포 배양 배지(10% FBS 가 보충된 DMEM)에서 추출하였다. 상기 결과로서 얻어진 추출물을, 세포독성의 측정으로서 BCA (bicinchoninic acid) 실험을 이용하여 단백질 함량이 분석되기 이전에, L929라인의 마우스 세포에서 68-72 시간 동안 배양하였다. 세포 성장의 저해 또는 세포 용해는 관찰되지 않았다.

[0061] 유사한 시험관 내 세포독성 분석을 약 23.7 wt% CF<sub>3</sub>-(CF<sub>2</sub>)<sub>5</sub>-CH(CH<sub>3</sub>)-(CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>-CH<sub>3</sub> 및 약 75.6 wt% F6H8을 포함하는 조성물에 대해 수행한다.

[0062] 눈물막 분석 연구

[0063] 98.3 wt%의 CF<sub>3</sub>(CF<sub>2</sub>)<sub>5</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>7</sub>CH<sub>3</sub> 및 1.2 wt%의 CF<sub>3</sub>-(CF<sub>2</sub>)<sub>5</sub>-CH(CH<sub>3</sub>)-(CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>-CH<sub>3</sub>을 포함하는 조성물을 경도에서 중등도의 증발 안구 건조증 환자에서의 관찰 연구로 시험하였다. 투명한 무색의 액체 조성물을, 누낭으로 방울 당 ~10 μl의 액적을 분배하기 위한 치수의 점안기를 갖춘 5 ml 병 안에 제공하였다. 콘택트 렌즈를 착용한 환자는 연구에서 제외되었다. 고지에 입각한 동의를 얻은 후, 환자에게 30-40 μl의 일일 투여량을 의미하는, 3-4 방울을 매일 양쪽 눈에 적용하는 것을 권고하였다. 환자는 5 -7 주 이후 추적검사를 위해 돌아왔다. 환자 29명의 임상적 데이터를, 기준 방문에서 및 5 -7 주 추적검사 방문에서 수집되었다.

[0064] a) 눈물막 분석

[0065] 눈물막 유체 및 눈물막 안정성은 Schirmer I 및 TFBUT에서의 증가에서 보이듯, 연구 기간 동안 향상되었다. 기준치 및 추적검사에서의 TFBUT에서의 차이가 매우 유의하므로, 후향적 통계 분석은 이 관찰을 보강한다. (대응표본 양측 t 검정: p=0.0026 (우안) 및 p=0.0006 (좌안)). 눈물의 삼투 농도에서는 별다른 변화가 관찰되지 않았다.

[0066] 주관적인 안구 건조증 설문지(안구 표면 질환 지수, OSDI)는 추적검사에서의 적은 수치 및 후향적 통계 분석(대응표본 양측 t 검정: p<0.0001)에서 알 수 있는 바와 같이, 98.3 wt%의 CF<sub>3</sub>(CF<sub>2</sub>)<sub>5</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>7</sub>CH<sub>3</sub> 및 1.2 wt%의 CF<sub>3</sub>-(CF<sub>2</sub>)<sub>5</sub>-CH(CH<sub>3</sub>)-(CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>-CH<sub>3</sub>을 포함하는 조성물의 5-7 주 간의 사용 후, 환자의 주관적 증상 심각성이 감소한 것을 드러냈다.

변수	기준치	추적검사
Schirmer I (mm/5min) / 우안	10.7 ± 3.7	16.3 ± 8.9
TFBUT (sec)	우안: 5.7 ± 2.6 좌안: 5.7 ± 2.6	우안: 7.9 ± 5.1 좌안: 8.6 ± 6.0
삼투 농도	315.7 ± 12.8	311.4 ± 14.7
OSDI	53.9 ± 22.5	35.8 ± 22.9

[0067]

[0068] b) 각막 염색 (Oxford 등급 체계)

[0069] 각막 플루오레세인 염색은 각막 손상(세포 간 연결의 손실)의 지표이다. 데이터는, 기준치에서 등급 1 또는 2를 진단받고 추적검사에서는 등급 0을 진단받은 환자의 인원 변화에서 알 수 있는 바와 같이, 5 - 7 주의 치료 이후 각막 손상의 감소를 나타낸다. Wilcoxon 부호 순위 검정: p=0.0013 (우안) 및 p=0.0041 (좌안)에 의해 보여진 것처럼, 이 손상의 초기 수준 차이는 통계적으로 유의하다.

	기준치 (n=29)	추적검사 (n=28)
	등급 0 등급 1 등급 2	등급 0 등급 1 등급 2
우안 (n)	8 (1) 16 4	25 2 1
좌안 (n)	8 (1) 16 4	19 9 0

c) 의사의 증상 평가

의사는 기준 방문 및 추적검사 방문 둘 다에서 환자가 현재 전형적인 안구 건조증 증상으로 고통받는지 아닌지를 질문하였다. 아래의 표에서 알 수 있는 바와 같이, 5 - 7 주의 치료 이후, DED-관련 증상의 더 적은 수가 보고되었다.

	기준치	추적검사
충혈된 눈	25	9
가려움	21	10
응고된 눈	9	2
섬유질이 많은 점막	4	1
두통	2	1

d) 마이봄 분비 분석

건강한 눈에서, 마이봄은 마이봄샘에서 투명한 액체로 분비된다. 더욱 불투명한 및 농축된 마이봄은, 마이봄샘 기능 장애의 지표이다. 환자의 마이봄은, 기준 방문 및 추적검사 방문 모두에서 기술적으로 검사되었다. 얻어진 데이터에 따르면, 많은 경우에서 마이봄의 품질이 향상되었다. 일곱 개의 사례에서, 상기 치료는 명백한 마이봄 (투명한 마이봄에서 없음으로의 변화)의 감소를 유도했다.

	기준치	추적검사
투명함	20	17
백색	6	3
농축	1	0
무증상	2	9

e) 안전 변수

시력 또는 안압에서 변화가 발견되지 않았으며, 이는 98.3 wt%의  $\text{CF}_3(\text{CF}_2)_5(\text{CH}_2)_7\text{CH}_3$  및 1.2 wt%의  $\text{CF}_3-(\text{CF}_2)_5-\text{CH}(\text{CH}_3)-(\text{CH}_2)_5-\text{CH}_3$ 을 포함하는 조성물의 5-7 주 간의 사용이 안전하다는 것 및 안과학적 변수와 간섭하지 않는다는 것을 나타낸다.

	기준치	추적검사
시력	0.8 (0.7-1.0)	0.9 (0.8-1.0)
안압 (mm HG)	14.9 ± 2.6	14.6 ± 3.2

시차주사 열량측정법

시차주사 열량측정법 (DSC 1, Mettler Toledo, Greifensee, 스위스) 은  $\text{CF}_3(\text{CF}_2)_5-\text{CH}(\text{CH}_3)-(\text{CH}_2)_5-\text{CH}_3$  및  $\text{CF}_3(\text{CF}_2)_5(\text{CH}_2)_7\text{CH}_3$  혼합물의 구조, 및 상 거동을 특징짓기 위해 사용된다. DSC는 가열 속도  $1^\circ \text{C/min}$  의 온도 상승 스캔으로 변화 데이터를 얻기 위해 사용되었다. 밀폐 표준 알루미늄 도가니 ( $40 \mu\text{l}$ , Mettler Toledo)가 사

용되었다.

wt% CF <sub>3</sub> -(CF <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> - CH(CH <sub>3</sub> )-(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> - CH <sub>3</sub>	융해 변화			
	ΔH (J/g)	시작 (° C)	최고점 (° C)	끝 (° 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

[0082]

wt% CF <sub>3</sub> (CF <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> - CH(CH <sub>3</sub> )-(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> - CH <sub>3</sub>	낮은 온도 변화			
	ΔH (J/g)	시작 (° C)	최고점 (° C)	끝 (° 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

[0083]

[0084]

CF<sub>3</sub>(CF<sub>2</sub>)<sub>5</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>7</sub>-CH<sub>3</sub> (F6H8) 의 혼합물 내 CF<sub>3</sub>(CF<sub>2</sub>)<sub>5</sub>-CH(CH<sub>3</sub>)-(CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>-CH<sub>3</sub>의 존재는 융해 온도의 상당한 감소를 낳았다. 융해 엔탈피 또한 감소하고, 이는 상기 부분불소화 알칸은 결정화되지 않는다는 것을 암시한다. 그러한 차이는 눈에 대한 상기 화합물의 눈물막 대체물 또는 윤활제로서의 용도, 예를 들면, 눈물막 지질층을 조절하고 그와 섞이는 화합물의 능력 면에서 유익한 효과를 가질 것이다. 더욱이, 그러한 효과를, 안과의 조성물에 부가된 상기 화합물의 변화하는 양으로 유리하게 조절할 수 있다.

[0085]

테트라데칸 (C14) 과 23.74 wt% CF<sub>3</sub>(CF<sub>2</sub>)<sub>5</sub>-CH(CH<sub>3</sub>)-(CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>-CH<sub>3</sub> 및 CF<sub>3</sub>(CF<sub>2</sub>)<sub>5</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>7</sub>CH<sub>3</sub> 의 일련의 혼합물 DSC 측정을 또한 수행하였다. 변화 데이터를 온도 상승 스캔 (가열 속도 0.2, 0.5 및 1 ° C/min) 으로 얻었다. 세 측정의 평균이 시작 온도를 결정하는데 사용되는 동안, 가열 속도 0 ° C/min에 대한 보외법은 끝 온도를 결정하는데 사용된다. 순수 CF<sub>3</sub>(CF<sub>2</sub>)<sub>5</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>7</sub>CH<sub>3</sub>을 가진 테트라데칸 혼합물과 비교하여, 융해 엔탈피의 감소가 관찰되었고, 이는 일부 테트라데칸은 CF<sub>3</sub>(CF<sub>2</sub>)<sub>5</sub>-CH(CH<sub>3</sub>)-(CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>-CH<sub>3</sub>의 액체 부분에 용해된다는 것 및 이 화합물은 CF<sub>3</sub>(CF<sub>2</sub>)<sub>5</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>7</sub>CH<sub>3</sub>와 비교하여 더욱 강한 가용 능력을 가진다는 것을 암시한다.

[0086]

굴절률 및 증발 시간

[0087]

부분불소화 알칸 CF<sub>3</sub>(CF<sub>2</sub>)<sub>3</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>CH<sub>3</sub> (F4H5) 및 CF<sub>3</sub>-(CF<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-CH(CH<sub>3</sub>)-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub> 혼합물의 증발 시간을 평가하였다. 각 혼합물의 부피 10 μL 한 방울을 실온에서 유리 표면에 놓았다. 증발까지의 시간을 영상 모니터링으로 기록했다.

샘플	$\text{CF}_3(\text{CF}_2)_3(\text{CH}_2)_4\text{CH}_3$ / %	$\text{CF}_3-(\text{CF}_2)_3-$ $\text{CH}(\text{CH}_3)-(\text{CH}_2)_2-$ $\text{CH}_3$ / %	증발 시간/s	상대적 증발 시간
1	99.95	0.00	304	1.00
2	96.85	2.99	302	0.998
3	0.00	95.13	322	1.064

[0088]

[0089]

화합물  $\text{CF}_3-(\text{CF}_2)_3-\text{CH}(\text{CH}_3)-(\text{CH}_2)_2-\text{CH}_3$ 의 증가된 양이, 혼합물 증발 시간의 증가를 나타내는 것이 관찰되었다 (도 1 참조).

[0090]

부분불소화 알칸  $\text{CF}_3(\text{CF}_2)_5(\text{CH}_2)_7\text{CH}_3$  (F6H8) 및  $\text{CF}_3(\text{CF}_2)_5-\text{CH}(\text{CH}_3)-(\text{CH}_2)_5-\text{CH}_3$  혼합물의 증발 시간을 비슷하게 평가하였다.

샘플	$\text{CF}_3(\text{CF}_2)_5(\text{CH}_2)_7\text{CH}_3$ / %	$\text{CF}_3(\text{CF}_2)_5-$ $\text{CH}(\text{CH}_3)-(\text{CH}_2)_5-$ $\text{CH}_3$ / %	증발 시간/s	상대적 증발 시간
1	99.84	0.16	13260	1
2	96.53	3.05	12960	0.97
3	26.3	64.1	9960	0.75

[0091]

[0092]

그에 반해서, 부분불소화 알칸  $\text{CF}_3(\text{CF}_2)_5-\text{CH}(\text{CH}_3)-(\text{CH}_2)_5-\text{CH}_3$ 의 증가하는 비율이 혼합물의 증발 시간을 상당히 감소시킨 것이 예상외로 관찰되었다 (도 1 참조).

[0093]

이와 같이 일반식  $\text{CF}_3-(\text{CF}_2)_n-\text{CH}(\text{CH}_3)-(\text{CH}_2)_m-\text{CH}_3$ 를 특징으로 하는, 여기서 n는 3 내지 5로부터 선택된 정수이고 m는 1 내지 5로부터 선택된 정수인 화합물, 및 혼합물 내 존재하는 양에 따라서, 가령 눈 표면에서 상기 조성물의 체류 시간 연장 또는 감소의 면에서, 상기 조성물을 의도하는 안과학적 용도의 요구조건에 적응시키는 것 및 미세조정을 하는 것이 실현 가능할 것이다.

[0094]

또한 혼합물의 굴절률을 결정하였다. 외용으로 적용된 안과의 조성물에 대해, 상기 조성물의 굴절률은 눈 및 렌즈의 굴절률과 바람직하게는 유사하거나, 또는 조정되어야 하며, 예를 들어, 가능하면 생리적 눈물 유체의 굴절률과 가깝게 조정되어야 한다. 만일 조성물의 굴절률이 유사하지 않을 경우, 눈의 표면에 적용될 때, 환자는 뿌연 또는 손상된 시야를 경험할 수도 있다. 화합물  $\text{CF}_3(\text{CF}_2)_5-\text{CH}(\text{CH}_3)-(\text{CH}_2)_5-\text{CH}_3$ 의 양이 굴절률에 영향을 준다는 것이 관찰된다. 도 2는 1-퍼플루오로헥실-옥탄과의 혼합물 내 2-퍼플루오로헥실-옥탄의 증가된 함량에 대한, 증가한 굴절률 값을 도시한다. 유사하게, 도 3은 1-퍼플루오로부틸펜탄과의 혼합물 내 2-퍼플루오로부틸-펜탄의 함량 증가에 대한, 증가한 굴절률 값을 도시한다.

[0095]

가령 조성물 내 일반식  $\text{CF}_3-(\text{CF}_2)_n-\text{CH}(\text{CH}_3)-(\text{CH}_2)_m-\text{CH}_3$ 를 특징으로 하는, 여기서 n는 3 내지 5로부터 선택된 정수이고 m는 1 내지 5로부터 선택된 정수인 화합물의 양을 변화시킴에 의해, 상기 조성물을 의도하는 안과학적 용도의 필요 조건에 적응시키는 것, 가령 눈의 병태 및/또는 연령으로 인해 변경된 눈물 유체 조성 및 굴절률을 가진 환자에게 적응시키는 것을 인 또한 실현 가능할 것이다.

[0096]

체외 눈 자극 시험 (EVEIT)

[0097]

[M. Frentz et al, Altern. to Lab. Anim., 2008 (36) p 25-32]; 및 [N. Schrage et al, Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol 2012 (250), 1330-1340]]에서 기술된 것과 유사한 체외 눈 자극 시험 (EVEIT)을 사용하여, 기준물질로서의 히알루론산(HYLO-COMOD<sup>®</sup>) 및 양성 대조군으로서의 0.01% BAC (염화벤잘코늄)과 함께,  $\text{CF}_3(\text{CF}_2)_5(\text{CH}_2)_7\text{CH}_3$ 를 포함하는 두 조성물 즉, 부분불소화 알칸  $\text{CF}_3(\text{CF}_2)_5(\text{CH}_2)_7\text{CH}_3$  및  $\text{CF}_3(\text{CF}_2)_5-\text{CH}(\text{CH}_3)-(\text{CH}_2)_5-\text{CH}_3$ 의 혼합물로 구성된 조성물(0.17 wt.%의  $\text{CF}_3(\text{CF}_2)_5-\text{CH}(\text{CH}_3)-(\text{CH}_2)_5-\text{CH}_3$ 을 가진 조성물 A 및 64 wt.%의  $\text{CF}_3(\text{CF}_2)_5-$

CH(CH<sub>3</sub>)-(CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>-CH<sub>3</sub>을 가진 조성물 B)로 각막 회복 과정의 면에서의 비교를 수행하였다.

[0098] 방법. 토끼 각막을 얻어 인공 전안부에 두었고, 상기 인공 전안부를 Earle염 및 HEPES 완충제를 함유한 영양을 위한 최소 필수 무-혈청 배지(Eagle's MEM)로 부드럽게 충전하였다. 눈의 생리적 상태를 모방하기 위해, 배지를 마이크로 펌프로 끊임없이 보충했다. 배양실을 추가의 CO<sub>2</sub> 없는 정상 대기 하에서 32 ° C 및 > 95 % 상대습도로 유지했다. 두 개의 각막 (n = 2)을 시험한 양성 대조구를 제외하고는, 각 실험 물질 당 5개의 각막(n = 5)을 사용했다.

[0099] 배양실에서 12 시간의 안정화 이후, 검경으로 각막을 평가했고, 온전한 상피의 불투명함이 없는 각막을 선택했다. 4개의 작은 찰과상 (2.3-4.3 mm<sup>2</sup>)을 각막 드릴을 사용하여, 선택된 각막 표면에 적용했다. 모든 결함을 플루오레세인 나트륨 염색 (0.17 % 수용액) 및 검경으로 모니터링했다.

[0100] 실험 물질을 각막 부식의 유도 한 시간 후에 투여했고, 각막의 침단 위로 매일 6회 적용했다 (매 4 시간마다 30-50 µL). 임의의 과량의 유체를 제거하기 위해 지속적인 흡입과 함께 연결 캐놀라를, 배양실 내에서 각공막 구역의 가장 낮은 부분에 놓았다. 3일의 적용 이후, 실험을 종료했다. 각막 회복 과정을 기록하기 위해, Z16 APO 현미경 (Wetzlar, DE)상에 장착된 위상차 현미경 일체형 카메라(KY-F1030U, JVC, (Bad Vilbel, DE))를 사용하여 각막의 생체현미경 이미지를 매일 촬영하였다. 상피 결함의 영역을 나타내는 녹색색 형광을 사용하여 모든 결함을 플루오레세인 나트륨 염색 (0.17 % 수용액)으로 모니터링했다. 부식 크기를, 현미경 (DISKUS)의 소프트웨어 도구를 사용하여 결정하였다. 3 일의 끝에서, 실험을 종료했고, 모든 각막을 3.7 % 포름알데히드에서 고정했으며 현미경 관찰을 위해 헤마톡실린-에오신 염색으로 염색했다. 각막의 대사 활성을 관찰하기 위해, 포도당 및 젖산의 농도를 인공 전안부에서부터 유출된 배지에서 측광학적으로 정량했다.

[0101] 결과. 부분불소화 알칸의 두 혼합물(위에서 참조된 조성물 A 및 B) 모두는, 각막 부식 유도 뒤의 각막 회복 과정의 관점에서, 표준 기준물질 히알루론산 조성물(HYLO-COMOD<sup>®</sup>)과 비교하여, 유사한 양성 효과를 가지는 것으로 관찰되었다.

[0102] 각막 부식 크기 측정 / 평균 mm<sup>2</sup> (SD)

조성물	Day 0	Day 1	Day 2	Day 3
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 <sup>®</sup>	12.13 (1.29)	3.11 (0.76)	0.01(0.02)	0(0)
0.01% BAC	11.57 (0.86)	5.91 (0.28)	8.74 (7.6)	17.46 (6.43)

[0103]

[0104] Day 3 조직학적 관찰

조성물	
A (n=5)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- 모든 각막에서 다층 상피 및 밀도 높은 간질.</li> <li>- 초기 부식 영역에서의 손실의 경우를 제외하고, 각막세포가 잘 형성되고 배열된다.</li> <li>- 데스메 막은 온전하게 보이고, 내피 세포가 존재한다.</li> </ul>
B (n=5)	<ul style="list-style-type: none"> <li>-상피 세포의 폐쇄된 다층과 함께 회복된 상피층.</li> <li>-초기 부식 영역 하에서 전형적으로 수가 감소되었지만, 밀도 높은 간질 및 규칙적으로 형성된 각막세포.</li> <li>- 구조적 결함 없이 존재하는 데스메 막 및 내피 층.</li> </ul>
Hylo Comod <sup>®</sup> (기준물질)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- 각막세포가 상부 간질에서 전체적으로 손실된 초기 부식 영역 하를 제외하고, 규칙적으로 배열되고 형성된 상피세포를 가진, 다층 상피와 밀도 높은 간질</li> <li>-데스메 막 및 내피 층은 구조 내 임의의 결함 없이 존재한다.</li> </ul>
0.01% BAC (양성 대조 구)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- 모든 각막 구조가 붕괴된 표피 각막의 중대한 변화; 뚜렷한 부종의 관찰</li> <li>- 콜라겐의 화학적 변화를 나타내는 배경 물질의 감소된 염색</li> <li>- 각막세포 수의 심각한 감소, 또한 상기 각막세포는 원형으로, 및 농축되어 보임.</li> <li>-데스메 막은 온전한 내피와 함께 존재한다.</li> </ul>

[0105]

[0106] 조성물의 총 중량을 기준으로 64 wt. %의 부분불소화 알칸  $\text{CF}_3(\text{CF}_2)_5\text{-CH}(\text{CH}_3)\text{-(CH}_2)_5\text{-CH}_3$  를 포함하는 조성물 B, 및 조성물 A 둘 사이에, 양성 각막 회복에 관한 중요한 차이가 나타나지 않았다. 두 조성물 모두에서, 기준 조성물과 같이, 기계적으로 유도된 상피 부식은 상당히 감소되고, 치료 2일 이후 기본적으로 부재하는 것이 발견되었다. 도 3은 EVEIT 실험 0-3일 동안의 시험된 조성물, 기준물질 및 양성 대조구의 각막 부식 크기 측정을 도시한다. 위의 표에서 언급된 것과 같이, 3일 제 실험의 종료 이후, 현미경을 이용한 각막 단면의 조직학적 검사는, 조성물 A, B 및 기준물질 HYLO-COMOD<sup>®</sup>로 처리된 각막에서의 중요한 잔여 결함 또는 차이가 없다는 것을 나타내었다.

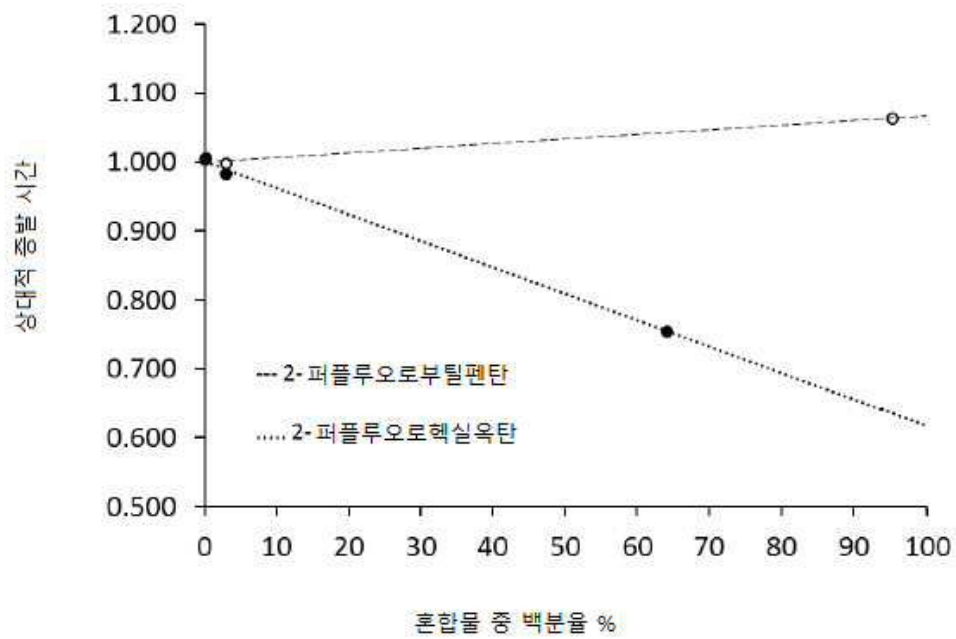
[0107] 게다가, 포도당/젖산 측정에 의해 나타난 바와 같은 신진대사의 활성화에 기초한 각막 독성은, 이들 조성물에 대해 관찰되지 않았다.

[0108] 이와는 상당히 반대로, 방부제 BAC의 0.01% 를 포함하는 양성 대조구는, 유도 상피 병변의 진행성 증가가 3일 간의 실험 과정 내내 관찰되었다.

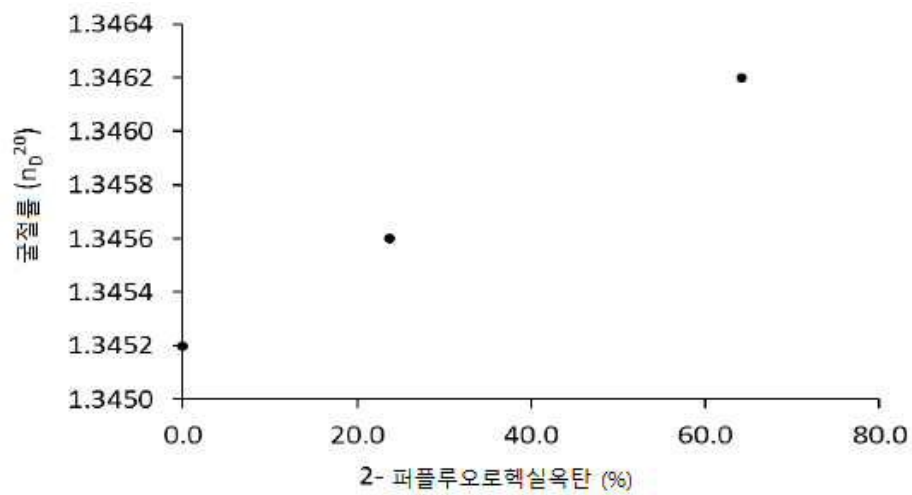


도면

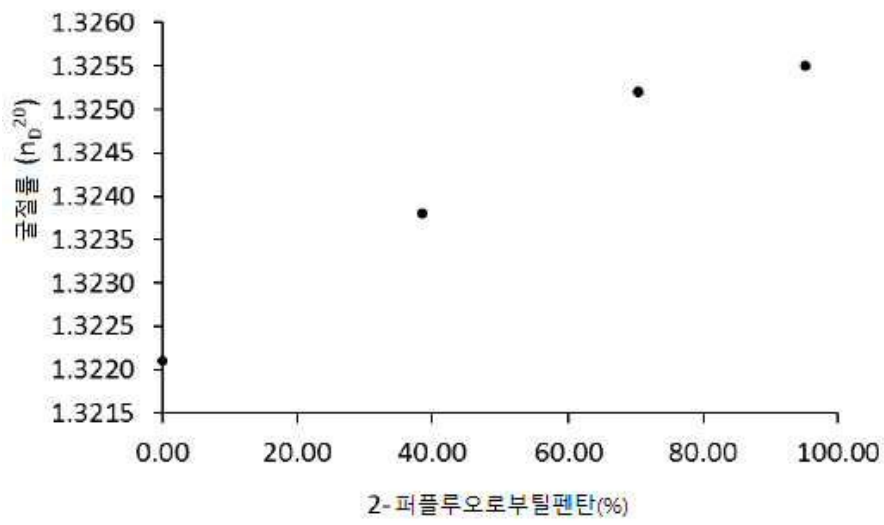
도면1



도면2



도면3



도면4

