



(10) **DE 20 2016 008 738 U1 2019.05.16**

(12)

Gebrauchsmusterschrift

(21) Aktenzeichen: **20 2016 008 738.0**

(22) Anmeldetag: **29.09.2016**

(67) aus Patentanmeldung: **EP 16 77 5225.2**

(47) Eintragungstag: **09.04.2019**

(45) Bekanntmachungstag im Patentblatt: **16.05.2019**

(51) Int Cl.: **C07C 19/08 (2006.01)**
C07C 17/20 (2006.01)
A61K 31/02 (2006.01)
A61P 27/02 (2006.01)

(30) Unionspriorität:

15187767	30.09.2015	EP
15192441	30.10.2015	EP

(74) Name und Wohnsitz des Vertreters:

Zwicker Schnappauf & Partner Patentanwälte PartG mbB, 80686 München, DE

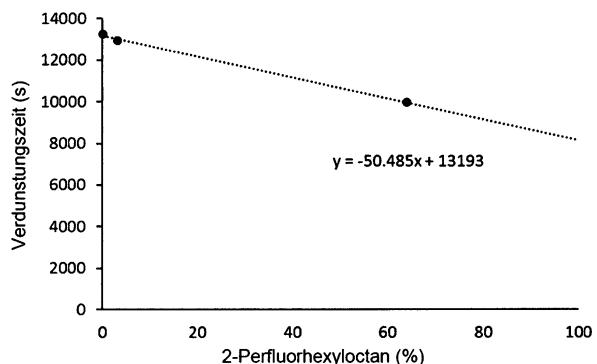
(73) Name und Wohnsitz des Inhabers:

Novaliq GmbH, 69120 Heidelberg, DE

Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen.

(54) Bezeichnung: **Semifluorierte Verbindungen und ihre Zusammensetzungen**

(57) Hauptanspruch: Zusammensetzung, umfassend $\text{CF}_3-(\text{CF}_2)_5-(\text{CH}_2)_7-\text{CH}_3$ und $\text{CF}_3-(\text{CF}_2)_5-\text{CH}(\text{CH}_3)-(\text{CH}_2)_5-\text{CH}_3$.



Beschreibung**GEBIET**

[0001] Die vorliegende Erfindung liegt auf dem Gebiet der Zusammensetzungen, die semifluorierten Verbindungen umfassen, und deren Verwendung in der ophthalmischen Verabreichung.

HINTERGRUND

[0002] Semifluorierte Alkane sind Verbindungen, die aus mindestens einem nichtfluorierten Kohlenwasserstoffsegment und mindestens einem perfluorierten Kohlenwasserstoffsegment bestehen. Lineare, unverzweigte semifluorierte Alkane der allgemeinen Formel $\text{CF}_3(\text{CF}_2)_n(\text{CH}_2)_m\text{CH}_3$, wobei n und m ganze Zahlen sind, die die Zahl der Kohlenstoffatome des entsprechenden Segments angeben, werden für verschiedene Anwendungen beschrieben, beispielsweise gewerblich zum Entfalten und Wiederaufbringen einer Netzhaut, zur Langzeitamponade als Glaskörperersatz (H. Meinert et al., European Journal of Ophthalmology, Band 10(3), S. 189-197, 2000) und als Auswaschlösungen für restliches Siliconöl nach einem vitreo-retinalem chirurgischen Eingriff.

[0003] Semifluorierte Alkane der Formel $\text{CF}_3(\text{CF}_2)_n(\text{CH}_2)_m\text{CH}_3$ werden in anderen Anwendungen beschrieben.

[0004] WO 2011/073134 offenbart Lösungen von Ciclosporin in semifluorierten Alkanen der Formel $\text{CF}_3(\text{CF}_2)_n(\text{CH}_2)_m\text{CH}_3$, gegebenenfalls in Gegenwart eines Hilfslösungsmittels, wie z.B. Ethanol, wobei das semifluorierte Alkan als flüssiger Arzneimittelabgabeträger für Ciclosporin zur topischen Behandlung von Keratoconjunctivitis sicca fungiert.

[0005] WO 2014/041055 beschreibt Gemische von semifluorierten Alkanen der Formel $\text{CF}_3(\text{CF}_2)_n(\text{CH}_2)_m\text{CH}_3$ (die alternativ dazu als $\text{F}(\text{CF}_2)_n(\text{CH}_2)_m\text{H}$ bezeichnet werden können). Diese Gemische werden als ophthalmisch anwendbar als Tränenfilmersatz oder zur Behandlung von Patienten mit Trockenem-Auge-Syndrom und/oder der Meibom-Drüsen-Dysfunktion beschrieben.

[0006] Eine Nomenklatur, die häufig für semifluorierte Verbindungen mit linearen und unverzweigten Segmenten verwendet wird, ist FnHm, wobei F ein perfluoriertes Kohlenwasserstoffsegment bedeutet, H ein nichtfluoriertes Segment bedeutet und n und m die Zahl der Kohlenstoffatome des entsprechenden Segments definieren. Beispielsweise wird F3H3 für Perfluorpropylpropan, $\text{CF}_3(\text{CF}_2)_2(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$, d. h. 1-Perfluorpropylpropan, verwendet.

[0007] Semifluorierte Alkane der Formel $\text{CF}_3-(\text{CF}_2)_5-\text{CH}(\text{CH}_3)-(\text{CH}_2)_5-\text{CH}_3$ und Zusammensetzungen, die $\text{CF}_3(\text{CF}_2)_5(\text{CH}_2)_7\text{CH}_3$ und $\text{CF}_3-(\text{CF}_2)_5-\text{CH}(\text{CH}_3)-(\text{CH}_2)_5-\text{CH}_3$ umfassen, wurden jedoch nicht beschrieben, insbesondere für ophthalmische Anwendungen. Es ist daher eine Aufgabe der Erfindung, Zusammensetzungen bereitzustellen, die solche Verbindungen umfassen, insbesondere in Bezug auf ihre Verwendung in Zusammensetzungen zur Verwendung bei ophthalmologischen Anwendungen.

ZUSAMMENFASSUNG DER ERFINDUNG

[0008] In einem ersten Aspekt betrifft die Erfindung eine Zusammensetzung, die $\text{CF}_3(\text{CF}_2)_5(\text{CH}_2)_7\text{CH}_3$ und $\text{CF}_3-(\text{CF}_2)_5-\text{CH}(\text{CH}_3)-(\text{CH}_2)_5-\text{CH}_3$ umfasst. Insbesondere betrifft die Erfindung solche Zusammensetzungen, die mindestens etwa 80 Gew.-% $\text{CF}_3(\text{CF}_2)_5(\text{CH}_2)_7\text{CH}_3$ umfassen, und in einem anderen Aspekt solche Zusammensetzungen, die bis zu etwa 25 Gew.-% $\text{CF}_3-(\text{CF}_2)_5-\text{CH}(\text{CH}_3)-(\text{CH}_2)_5-\text{CH}_3$ umfassen.

[0009] In einem anderen Aspekt betrifft die vorliegende Erfindung Zusammensetzungen, die die Verbindungen in Form von klaren, flüssigen Lösungen umfassen.

[0010] In noch einem anderen Aspekt stellt die Erfindung die Verwendung einer Zusammensetzung, die $\text{CF}_3(\text{CF}_2)_5(\text{CH}_2)_7\text{CH}_3$ und $\text{CF}_3-(\text{CF}_2)_5-\text{CH}(\text{CH}_3)-(\text{CH}_2)_5-\text{CH}_3$ umfasst, zur Behandlung der Trockenen-Augen-Erkrankung und/oder der Meibom-Drüsen-Dysfunktion und aller Symptome oder Zustände, die mit diesen Bedingungen verbunden sind, zur Verfügung.

[0011] In einem weiteren Aspekt stellt die vorliegende Erfindung ein Verfahren zur Behandlung der Trockenen-Augen-Erkrankung und/oder der Meibom-Drüsen-Dysfunktion und aller damit verbundenen Symptome oder

Zustände zur Verfügung, umfassend die topische Verabreichung der Zusammensetzung an den Tränensack, in das Unterlid, an eine Augenoberfläche oder an ein ophthalmisches Gewebe.

[0012] In einem noch weiteren Aspekt stellt die vorliegende Erfindung ein Kit zur Verfügung, das Zusammensetzungen der vorliegenden Erfindung umfasst, die von einem Behälter gehalten werden, der eine Abgabeinrichtung umfasst, die zur topischen Verabreichung der Zusammensetzung an das Auge oder an ophthalmisches Gewebe ausgelegt ist.

Figurenliste

Fig. 1 ist eine Grafik, die die Verdunstungszeit der Zusammensetzungen, die aus den Verbindungen $\text{CF}_3(\text{CF}_2)_5(\text{CH}_2)_7\text{CH}_3$ und $\text{CF}_3-(\text{CF}_2)_5-\text{CH}(\text{CH}_3)-(\text{CH}_2)_5-\text{CH}_3$ bestehen, als eine Funktion des prozentualen Anteils der letztgenannten Verbindung in der Zusammensetzung darstellt.

Fig. 2 ist eine Grafik, die den Brechungsindex, der für Zusammensetzungen bestimmt wurde, die aus den Verbindungen $\text{CF}_3(\text{CF}_2)_5(\text{CH}_2)_7\text{CH}_3$ und $\text{CF}_3-(\text{CF}_2)_5-\text{CH}(\text{CH}_3)-(\text{CH}_2)_5-\text{CH}_3$ bestehen, als eine Funktion des prozentualen Anteils der letzteren Verbindung in der Zusammensetzung darstellt.

Fig. 3 ist eine Grafik, die die Ergebnisse eines ex-vivo-Augenreizungstest (EVEIT)-Vergleichs der Zusammensetzungen von $\text{CF}_3(\text{CF}_2)_5(\text{CH}_2)_7\text{CH}_3$ und $\text{CF}_3-(\text{CF}_2)_5-\text{CH}(\text{CH}_3)-(\text{CH}_2)_5-\text{CH}_3$, einer Hyaluronsäure-Standardreferenz und einer 0,01% BAC-Positivkontrolle darstellt.

AUSFÜHRLICHE BESCHREIBUNG DER ERFINDUNG

[0013] In einem ersten Aspekt betrifft die Erfindung eine Zusammensetzung, die $\text{CF}_3(\text{CF}_2)_5(\text{CH}_2)_7\text{CH}_3$ und $\text{CF}_3-(\text{CF}_2)_5-\text{CH}(\text{CH}_3)-(\text{CH}_2)_5-\text{CH}_3$ umfasst.

[0014] Die Verbindung $\text{CF}_3-(\text{CF}_2)_5-\text{CH}(\text{CH}_3)-(\text{CH}_2)_5-\text{CH}_3$ kann, basierend auf dem Kohlenwasserstoffkalan als Grundstruktur, auch als 2-Perfluorhexyloctan bezeichnet werden. Diese Verbindung weist ein Stereozentrum an der 2-Alkylposition auf. Wie hierin verstanden, umfasst die allgemeine Formel beide Enantiomere, angereicherte Mischungen der beiden Enantiomere als auch die racemische Mischung. Die Verbindung $\text{CF}_3(\text{CF}_2)_5(\text{CH}_2)_7\text{CH}_3$ kann alternativ als 1-Perfluorhexyloctan oder F6H8 nach der Nomenklatur FnHm bezeichnet werden, wobei n eine ganze Zahl ist, die die Anzahl der Kohlenstoffatome des linearen, unverzweigten perfluorierten Segments repräsentiert und m eine ganze Zahl ist, die die Anzahl der Kohlenstoffatome des linearen, unverzweigten Kohlenwasserstoffsegments repräsentiert.

[0015] Besonders bevorzugte erfindungsgemäße Zusammensetzungen sind solche, die mindestens etwa 80 Gew.-% $\text{CF}_3(\text{CF}_2)_5(\text{CH}_2)_7\text{CH}_3$ umfassen. In anderen Ausführungsformen umfassen die Zusammensetzungen mindestens etwa 90 Gew.-% oder mindestens 95 Gew.-% oder mindestens 97 Gew.-% $\text{CF}_3(\text{CF}_2)_5(\text{CH}_2)_7\text{CH}_3$. In einer anderen bevorzugten Ausführungsform der Erfindung umfassen die Zusammensetzungen bis zu etwa 25 Gew.-% $\text{CF}_3-(\text{CF}_2)_5-\text{CH}(\text{CH}_3)-(\text{CH}_2)_5-\text{CH}_3$. In anderen Ausführungsformen umfassen die Zusammensetzungen bis zu etwa 10 Gew.-% oder bis zu etwa 5 Gew.-% oder bis zu etwa 3 Gew.-% der Verbindung $\text{CF}_3-(\text{CF}_2)_5-\text{CH}(\text{CH}_3)-(\text{CH}_2)_5-\text{CH}_3$.

[0016] Wie hierin verwendet, bezieht sich der Begriff Gew.-% auf das Gewicht einer Komponente als prozentualer Anteil des Gewichts der als Ganzes bestimmten Zusammensetzung. Der Begriff etwa, der einem Parameter wie zum Beispiel Gew.-% vorangeht, umfasst den genauen Wert sowie jeden Wert, der unter den Grad der Variabilität fällt, der üblicherweise bei der Messung und Bestimmung des Parameters beobachtet wird, einschließlich Standardtechniken und -ausrüstung, die in der Fachwelt und auf dem Gebiet bekannt sind.

[0017] In einer weiteren bevorzugten Ausführungsform umfassen die erfindungsgemäßen Zusammensetzungen etwa 97 Gew.-% $\text{CF}_3(\text{CF}_2)_5(\text{CH}_2)_7\text{CH}_3$ und bis zu etwa 3 Gew.-% $\text{CF}_3-(\text{CF}_2)_5-\text{CH}(\text{CH}_3)-(\text{CH}_2)_5-\text{CH}_3$. In noch einer weiteren Ausführungsform kann die Zusammensetzung aus etwa 98 Gew.-% $\text{CF}_3(\text{CF}_2)_5(\text{CH}_2)_7\text{CH}_3$ und bis zu etwa 1 Gew.-% $\text{CF}_3-(\text{CF}_2)_5-\text{CH}(\text{CH}_3)-(\text{CH}_2)_5-\text{CH}_3$ bestehen.

[0018] Die Zusammensetzungen, die diese semifluorierten Alkane wie vorstehend definiert umfassen, sind vorzugsweise in flüssiger Form und sind vorzugsweise formuliert, um als klare flüssige Lösung verabreicht zu werden. In diesem Zusammenhang bedeutet klar das Fehlen von dispergierten festen oder flüssigen Partikeln, die Trübung verursachen. Mit anderen Worten ist eine solche klare Lösung ein rein einphasiges flüssiges System, mit der Ausnahme, dass geringfügige und technisch irrelevante Mengen partikulärer Verunreinigungen vorhanden sein können.

[0019] In optionalen Ausführungsformen können die Zusammensetzungen so formuliert sein, dass sie als Gel, Suspension, Mikroemulsion oder Spray verabreicht werden. Vorzugsweise werden die Zusammensetzungen in steriler Form bereitgestellt.

[0020] Darüber hinaus ist die Zusammensetzung vorzugsweise als flüssige Lösung formuliert, die einen Brechungsindex aufweist, der nahe an dem von Wasser liegt, der 1,333 bei Raumtemperatur (RT) beträgt. In einer besonders bevorzugten Ausführungsform liegt der Brechungsindex der flüssigen Lösung im Bereich von etwa 1,30 bis etwa 1,35 bei 20 °C, bestimmt mit einem Refraktometer.

[0021] Die vorstehend definierten Zusammensetzungen können, nach Bedarf oder Nutzen, auch weitere Hilfsstoffe umfassen, wie z. B. eine oder mehrere Säuren, Basen, Elektrolyte, Puffer, gelöste Stoffe, Antioxidationsmittel, Stabilisatoren und, falls erforderlich, Konservierungsmittel. In einer bevorzugten Ausführungsform sind die hierin definierten Zusammensetzungen im Wesentlichen wasserfrei und/oder im Wesentlichen frei von einem Konservierungsmittel, wie z.B. Benzalkoniumchlorid.

[0022] In einer anderen erfindungsgemäßen Ausführungsform ist die vorstehend beschriebene Zusammensetzung im Wesentlichen frei von dem Folgendem: (a) einem Polymer, (b) einer perfluorierten Verbindung und/oder (c) einem gelösten pharmakologisch wirksamen Stoff, der kein semifluoriertes Alkan ist. Solche Zusammensetzungen werden auch vorzugsweise als klare Lösungen formuliert. In einer anderen Ausführungsform kann die Zusammensetzung, wie in einer der Ausführungsformen hierin beschrieben, im Wesentlichen frei von einem pharmakologisch wirksamen Stoff in beliebiger Form, der kein semifluoriertes Alkan ist, sein.

[0023] Wie hierin verstanden, bezieht sich der Begriff „im Wesentlichen frei“ in Bezug auf einen Bestandteil einer Zusammensetzung auf das Vorhandensein des Bestandteils in nicht mehr als Spurenmengen, und dass der Bestandteil, falls er in Spurenmengen vorhanden ist, keinen technischen Beitrag zur Zusammensetzung leistet.

[0024] Beispiele von Polymeren, die in den erfindungsgemäßen Zusammensetzungen vorzugsweise nicht vorhanden sind, umfassen Siliconpolymere (polymerisierte Siloxane), Polyetherpolymere und fluorierte oder perfluorierte Derivate davon.

[0025] Beispiele von perfluorierten Verbindungen, d. h. Verbindungen, bei denen alle Wasserstoffatome durch Fluor ersetzt sind, die in den erfindungsgemäßen Zusammensetzungen vorzugsweise nicht vorhanden sind, umfassen Perfluoralkane, wie z. B. Perfluordecalin, sowie halogenierte Perfluoralkane, wie z. B. Perfluoroctylbromid.

[0026] Die erfindungsgemäßen Zusammensetzungen sind auch im Wesentlichen frei von einem gelösten pharmakologisch aktiven Stoff, der kein semifluoriertes Alkan ist. Wie hierin verwendet, bezieht sich der Begriff „pharmakologisch aktiver Stoff“ auf jede Art von pharmakologisch aktiver Verbindung oder Arzneimittel, d. h. eine/eines, die/das eine pharmakologische Wirkung hervorruft und entsprechend bei der Vorbeugung, Diagnose, Stabilisierung, Behandlung oder allgemein gesagt dem Management eines Zustands oder einer Erkrankung verwendet werden kann.

[0027] In einer bevorzugten Ausführungsform besteht die Zusammensetzung nach der vorliegenden Erfindung im Wesentlichen aus $\text{CF}_3(\text{CF}_2)_5(\text{CH}_2)_7\text{CH}_3$ und $\text{CF}_3-(\text{CF}_2)_5-\text{CH}(\text{CH}_3)-(\text{CH}_2)_5-\text{CH}_3$. Vorzugsweise besteht die Zusammensetzung im Wesentlichen aus etwa 97 Gew.-% $\text{CF}_3(\text{CF}_2)_5(\text{CH}_2)_7\text{CH}_3$ und bis zu etwa 3 Gew.-% $\text{CF}_3-(\text{CF}_2)_5-\text{CH}(\text{CH}_3)-(\text{CH}_2)_5-\text{CH}_3$.

[0028] Wie hierin verwendet, hat der Begriff „im Wesentlichen bestehend aus“ eine so genannte geschlossene Bedeutung, die besagt, dass nur die genannten Bestandteile vorhanden sind. Im Gegensatz dazu werden die Begriffe „umfassen“, „umfasst“ und „umfassen“ hierin in einer so genannten offenen Bedeutung verwendet, die besagt, dass auch weitere Bestandteile vorhanden sein können.

[0029] Die erfindungsgemäßen Verbindungen und die Zusammensetzungen, die diese umfassen, selbst wenn sie frei von anderen pharmakologisch aktiven Bestandteilen sind, zeigen jedoch günstige therapeutische Wirkungen am Ort der Verabreichung.

[0030] Die vorstehend definierten Zusammensetzungen sind vorzugsweise so formuliert, dass sie eine dynamische Viskosität von nicht mehr als 10 mPa·s, bevorzugter von nicht mehr als 4 mPa·s, aufweisen, wie unter Standard-Umgebungstemperatur und -druck (25 °C, 1 atm) bestimmt. Vorzugsweise weisen die Zusammensetzung

setzungen eine dynamische Viskosität von zwischen 1 und 4 mPa·s auf. Die Viskosität der Zusammensetzungen kann unter Verwendung irgendeiner im Stand der Technik bekannten Standard-Viskosimetervorrichtung, wie z. B. einem Glasrohr oder einem Kapillarviskosimeter, bestimmt werden.

[0031] Die hierin beschriebene Zusammensetzungen können bei medizinischen Anwendungen verwendet werden, insbesondere zur Verwendung in der Ophthalmologie, insbesondere zur topischen Verabreichung an das Auge, wie z. B. an den Tränensack, in das untere Augenlid, an eine Augenoberfläche oder ein beliebiges ophthalmisches Gewebe oder eine mit dem Auge verbundene Anatomie, die für die topische Verabreichung verfügbar gemacht werden kann.

[0032] Es wurde festgestellt, dass die erfundungsgemäßen Zusammensetzungen für die Verwendung bei der Behandlung von Erkrankungen und Zuständen von Vorteil sind, die von einer Stabilisierung des Tränenfilms und der Tränenfilm-Lipidschicht und der Schmierung der Augenoberfläche profitieren würden. Somit sind die erfundungsgemäßen Zusammensetzungen insbesondere zur Behandlung der Trockenen-Auge-Erkrankung (Keratoconjunctivitis sicca) und/oder der Meibom-Drüsen-Dysfunktion (MGD) und allen Symptomen davon oder damit verbundenen Symptomen geeignet.

[0033] Die Trockene-Augen-Erkrankung (das Syndrom des trockenen Auges), auch als Keratoconjunctivitis sicca bekannt, kann in zwei Kategorien eingeteilt werden, nämlich in die wasserdefiziente Trockene-Augen-Erkrankung und die evaporative Trockene-Augen-Erkrankung. Diese Zustände schließen sich nicht notwendigerweise aus. Das wasserdefiziente trockene Auge wird gewöhnlich bei Patienten beobachtet, die am Sjögren-Syndrom leiden oder bei Patienten beobachtet, die an einer Tränendrüseninsuffizienz, einer Tränengangobstruktion oder einer Reflex-Hyposekretion leiden. Die evaporative Trockene-Augen-Erkrankung hat dagegen verschiedene Grundursachen und ist mit erhöhtem/anomalem Verdunstungsverlust des Tränenfilms verbunden, beispielsweise als Folge von Meibom-Drüsen-Störungen, Störungen der Augenlidapertur, Blinzelstörungen oder Störungen der Augenoberfläche.

[0034] Die Symptome der Trockenen-Auge-Erkrankung umfassen trockene, kratzende, staubige, sandige oder Fremdkörperwahrnehmungen im Auge; Schmerzen, Schmerhaftigkeit, Stechen oder Brennen; Juckreiz, erhöhter Bedarf zu Blinzeln, Ermüdung der Augen, Photophobie, unscharfes Sehen, Rötung und Entzündung des Augengewebes, übermäßiger Schleimfluss und Verkrustung/Gerinnung, Kontaktlinsenintoleranz und übermäßiger Reflex-Tränenfluss.

[0035] Die Meibom-Drüsen-Dysfunktion (MGD) bezeichnet einen Zustand, bei dem die Meibom-Drüsen nicht genügend Öl sekretieren oder die ölige Sekretion von schlechter oder anomaler Qualität ist. Oft können die Öffnungen der Öldrüsen verstopft und blockiert werden, so dass weniger Öl aus den Drüsen sekretiert wird. Das aus den Drüsen sekretierte Öl kann körnig (krustig) oder auf andere Weise anomal sein und kann die Reizung des Auges und der Augengewebe verursachen. In den frühen Stadien sind Patienten oft asymptomatisch, wenn sie aber unbehandelt bleiben, kann MGD Symptome eines trockenen Auges und Augenlidentzündung verursachen oder verschlimmern. Die Öldrüsen werden durch verdickte Sekrete blockiert. Chronisch verstopfte Drüsen werden schließlich unfähig, Öl zu sekretieren, wodurch bleibende Veränderungen des Tränenfilms und trockene Augen verursacht werden können.

[0036] Die Symptome der Meibom-Drüsen-Dysfunktion umfassen Trockenheit, Brennen, Juckreiz, Verkleben/Verkrusten, Tränen, Lichtempfindlichkeit, rote Augen, Fremdkörperwahrnehmung, Chalazion/Gerstenkörner oder intermittierend verschwommenes Sehen.

[0037] In einer bevorzugten Ausführungsform werden die vorstehend beschriebenen erfundungsgemäßen Zusammensetzungen zur topischen ophthalmischen Behandlung der evaporativen Trockenen-Auge-Erkrankung und/oder der Meibom-Drüsen-Dysfunktion und zur Behandlung oder Prävention eines der damit verbundenen Symptome oder Zustände verwendet. In einer anderen Ausführungsform können die hierin beschriebenen Zusammensetzungen als Gleitmittel für die Augenoberfläche verwendet werden, um eines oder mehrere der mit einer trockenen Augenerkrankung verbundenen Symptome zu lindern und die Augenoberfläche zu benetzen.

[0038] In einer anderen bevorzugten Ausführungsform der Erfindung werden die oben beschriebenen Verbindungen und Zusammensetzungen davon für die topische ophthalmologische Behandlung einer Hornhautverletzung verwendet. So unterstützen die Verbindungen und Zusammensetzungen aktiv den Heilungsprozess der Hornhaut bei Hornhautschäden, wie z.B. Hornhauterosionen.

[0039] In weiteren Ausführungsformen wird die Behandlung der vorstehend beschriebenen Zustände (z.B. Hornhautverletzung) und Krankheiten und der damit verbundenen Symptome, wie auch vorstehend beschrieben, vorzugsweise durch ein Verfahren zur Verabreichung einer wirksamen Menge einer Zusammensetzung, wie vorstehend beschrieben, an einen Patienten, der sie benötigt, durchgeführt, wobei die Zusammensetzung $\text{CF}_3(\text{CF}_2)_5(\text{CH}_2)_7\text{CH}_3$ und $\text{CF}_3-(\text{CF}_2)_5-\text{CH}(\text{CH}_3)-(\text{CH}_2)_5-\text{CH}_3$ umfasst, zum Beispiel wobei die Zusammensetzung bis zu etwa 25 Gew.-% $\text{CF}_3-(\text{CF}_2)_5-\text{CH}(\text{CH}_3)-(\text{CH}_2)_5-\text{CH}_3$ umfasst.

[0040] Die Vorteile der vorstehend beschriebenen Verbindungen und Zusammensetzungen im Zusammenhang mit ihrer Verwendung gemäß der vorliegenden Erfindung liegen vermutlich in ihren Eigenschaften, die sich besonders für ophthalmologische Anwendungen eignen. Die unmittelbare Nähe der Brechungsindizes der erfindungsgemäßen Verbindungen zu jenem von Wasser bedeutet, dass nach der Verabreichung kein oder nur ein geringer Einfluss auf das Sehen des Patienten erfolgen würde, im Gegensatz zu ophthalmischen Zusammensetzungen auf der Grundlage von ölichen Trägern, die bei Verabreichung zu unscharfem Sehen führen können. Die allgemein niedrige Viskosität und niedrige Oberflächenspannung und insbesondere das hohe Be-netzungs- und Ausbreitungsvermögen dieser Verbindungen gewährleistet ferner, dass sie schnell aufgenommen und bei der Verabreichung über die Augenoberfläche angepasst werden.

[0041] Wie in den nachstehenden Beispielen näher erläutert wird, wurde festgestellt, dass die erfindungsgemäßen Zusammensetzungen biokompatibel sind und keine offensichtlichen zytotoxischen Wirkungen zeigen. Darüber hinaus wurde festgestellt, dass die Zusammensetzungen nicht nur im Auge gut verträglich sind, sondern auch einen günstigen Effekt hinsichtlich der Schmierung des Auges und der Stabilisierung des Tränenfilms in Form einer Linderung der Symptome der Patienten mit leichten bis mäßigen Symptomen in Verbindung mit der Trockenen-Auge-Erkrankung und/oder der Meibom-Drüsen-Dysfunktion bereitstellen. Patienten mit der Trockenen-Auge-Erkrankung und/oder der dysfunktionalen Meibom-Drüsen sondern oft ein opakes und dickeres Meibum ab, was zu einer anomalen Lipidschicht im Tränenfilm führen kann. Ohne an eine Theorie gebunden sein zu wollen, wird angenommen, dass die physikalisch-chemischen Eigenschaften der in den erfindungsgemäßen Zusammensetzungen der Erfindung enthaltenen Verbindungen eine Rolle bei der Stabilisierung der Lipidschicht des Tränenfilms spielen können, wie z. B. durch Solubilisieren bestimmter Lipidkomponenten oder Verbessern der Fluidität der Lipidschicht, sowie eine schmierende Wirkung auf das Auge haben können.

[0042] In einem weiteren Aspekt stellt die vorliegende Erfindung ein Verfahren zur Behandlung der Trockenen-Auge-Erkrankung und damit verbundener Symptome oder Zustände bereit, umfassend die topische Verabreichung der erfindungsgemäßen Zusammensetzungen an den Tränensack, in das untere Augenlid, an eine Augenoberfläche oder an ein ophthalmisches Gewebe. Vorzugsweise können die Zusammensetzungen dem Auge oder dem Augengewebe bis zu vier Mal pro Tag verabreicht werden.

[0043] Ferner stellt die Erfindung ein Kit bereit, das eine der vorstehend beschriebenen Zusammensetzungen und einen Behälter zum Halten der Zusammensetzung umfasst. Der Behälter umfasst vorzugsweise eine Abgabeeinrichtung, die zur topischen Verabreichung der Zusammensetzung an einen Augensack, ein unteres Augenlid, ein Auge oder ein ophthalmisches Gewebe angepasst ist, wie z. B. einen Augentropfer.

[0044] In einer weiteren bevorzugten Ausführungsform umfasst die Abgabeeinrichtung einen Tropfer mit Abmessungen, um Tröpfchen mit einem Volumen von etwa 8 bis 15 μl , vorzugsweise mit einem Volumen von etwa 8-12 μl , bevorzugter mit einem Volumen von etwa 10 μl , auszugeben. Mit einem kleinen Tröpfchenvolumen kann eine genaue Dosierung an das Auge erreicht werden und eine übermäßig abfließende Menge eines wesentlichen Anteils der Zusammensetzung aus dem Auge nach der Verabreichung kann vermieden werden.

[0045] Die erfindungsgemäßen Zusammensetzungen können darüber hinaus bis zu viermal täglich dem Auge oder Augengewebe verabreicht werden; vorzugsweise mit einem Tropfen (ca. zwischen 8 und 15 μl im Volumen) pro Auge und pro Dosis. Die Behandlung kann bis zu sechs Wochen dauern. In einer Ausführungsform der Erfindung werden die Zusammensetzungen mit einer Dosis von 1 Tropfen von etwa 8 bis 15 μl Volumen, vorzugsweise von etwa 10 μl Volumen, pro Auge drei- bis viermal pro Tag verabreicht.

[0046] Die Erfindung wird wie folgt zusammengefasst:

1. Zusammensetzung, umfassend $\text{CF}_3(\text{CF}_2)_5(\text{CH}_2)_7\text{CH}_3$ und $\text{CF}_3-(\text{CF}_2)_5-\text{CH}(\text{CH}_3)-(\text{CH}_2)_5-\text{CH}_3$.
2. Zusammensetzung gemäß Punkt 1, umfassend mindestens etwa 80 Gew.-% $\text{CF}_3(\text{CF}_2)_5(\text{CH}_2)_7\text{CH}_3$.
3. Zusammensetzung gemäß Punkt 1, umfassend bis zu etwa 25 Gew.-% $\text{CF}_3-(\text{CF}_2)_5-\text{CH}(\text{CH}_3)-(\text{CH}_2)_5-\text{CH}_3$.

4. Zusammensetzung gemäß einem vorhergehenden Punkt, umfassend etwa 97 Gew.-% $\text{CF}_3(\text{CF}_2)_5(\text{CH}_2)_7\text{CH}_3$ und bis zu etwa 3 Gew.-% $\text{CF}_3(\text{CF}_2)_5\text{-CH}(\text{CH}_3)\text{-}(\text{CH}_2)_5\text{-CH}_3$.
5. Zusammensetzung gemäß einem vorhergehenden Punkt, die als klare flüssige Lösung formuliert ist.
6. Zusammensetzung nach einem vorhergehenden Punkt, die im Wesentlichen frei ist von:
 - (a) einem Polymer,
 - (b) einer perfluorierten Verbindung und/oder
 - (c) einem gelösten pharmakologisch aktiven Bestandteil.
7. Zusammensetzung nach einem vorhergehenden Punkt, die eine dynamische Viskosität von nicht mehr als 10 mPa·s, und vorzugsweise von nicht mehr als 4 mPa·s, bei Umgebungstemperatur und -druck aufweist.
8. Zusammensetzung gemäß einem der vorhergehenden Punkte zur Verwendung als ein Medikament.
9. Zusammensetzung zur Verwendung gemäß Punkt 8, wobei die Zusammensetzung topisch an einen Tränensack, in ein unteres Augenlid, an eine Augenoberfläche oder an ein Augengewebe verabreicht wird.
10. Zusammensetzung zur Verwendung gemäß Punkt 9, umfassend das Verabreichen der Zusammensetzung bis zu viermal pro Tag.
11. Zusammensetzung zur Verwendung gemäß einem der Punkte 8 bis 10 bei der Behandlung von Keratokonjunktivitis sicca und/oder der Meibom-Drüsen-Dysfunktion oder einem damit verbundenen Symptom oder Zustand.
12. Zusammensetzung zur Verwendung gemäß einem der Punkt 8 bis 11 bei der Behandlung einer Hornhautverletzung.
13. Zusammensetzung zur Verwendung gemäß einem der Punkte 8 bis 11 als Gleitmittel für die Augenoberfläche.
14. Kit, umfassend eine Zusammensetzung gemäß einem vorhergehenden Punkt und einen Behälter zum Halten der Zusammensetzung, wobei der Behälter eine Abgabeeinrichtung umfasst, die zur topischen Verabreichung der Zusammensetzung an einen Tränensack, in ein unteres Augenlid, an eine Augenoberfläche oder an ein ophthalmisches Gewebe ausgelegt ist.
15. Kit nach Punkt 14, wobei die Abgabeeinrichtung Tropferabmessungen umfasst, um Tröpfchen mit einem Volumen von 8 bis 15 µl abzugeben.

BEISPIELE

Herstellung von $\text{CF}_3(\text{CF}_2)_5\text{-CH}(\text{CH}_3)\text{-}(\text{CH}_2)_5\text{-CH}_3$ (2-Perfluorhexyloctan, $\text{C}_{14}\text{F}_{13}\text{H}_{17}$)

[0047] Die Verbindung $\text{CF}_3(\text{CF}_2)_5\text{-CH}(\text{CH}_3)\text{-}(\text{CH}_2)_5\text{-CH}_3$ kann folgendermaßen hergestellt werden: radikalische Addition von Perfluorhexyliodid mit 1-Octen in Gegenwart eines Radikalinitiators (hierin wird Perfluorhexyliodid mit 1-Octen und einem Radikalinitiator als AIBN gemischt und die erhaltene Lösung wird 30 min bei 80 °C gehalten und abgekühlt), gefolgt von der Reduktion des erhaltenen Iod-Addukts mit Hydrid (d. h. LiALH_4) oder über eine Hydrierung (d. h. katalytische Hydrierung in Gegenwart eines Katalysators, wie z. B. Pd/C), um 2-Perfluorhexyloctan zu bilden, gefolgt von einer Reinigung durch fraktionierte Destillation.

[0048] $\text{CF}_3(\text{CF}_2)_5\text{-CH}(\text{CH}_3)\text{-}(\text{CH}_2)_5\text{-CH}_3$: $^1\text{H-NMR}$ (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), 0,9 (t, 3H, CH_3)

In-vitro-Zytotoxizitätstest

[0049] Die Zytotoxizität einer Zusammensetzung, die 1,3 Gew.-% $\text{CF}_3(\text{CF}_2)_3\text{-CH}(\text{CH}_3)\text{-}(\text{CH}_2)_5\text{-CH}_3$ und 95,8 Gew.-% $\text{CF}_3(\text{CF}_2)_5(\text{CH}_2)_7\text{CH}_3$ umfasst, wurde durch einen Zellwachstumsinhibitionstest bewertet, der zytotoxische oder nekrotische Wirkungen mit einer guten Korrelation zu Tierversuchen und mit hoher Empfindlichkeit vorhersagt.

[0050] Die Zusammensetzung wurde mit Zellkulturmedium (DMEM ergänzt mit 10 % FBS) unter Röhren für ~24 Stunden extrahiert. Der erhaltene Extrakt wurde dann 68-72 Stunden lang mit Zellen der Maus-Zelllinie

L929 inkubiert, bevor der Proteingehalt unter Verwendung eines BCA (Bicinchoninsäure)-Tests als Maß für die Zytotoxizität analysiert wurde. Es wurde keine Hemmung des Zellwachstums oder Zellyse beobachtet.

[0051] Ein analoger in-vitro-Zytotoxizitätstest wird für eine Zusammensetzung durchgeführt, die etwa 23,7 Gew.-% $\text{CF}_3\text{-}(\text{CF}_2)_5\text{-CH}(\text{CH}_3)\text{-}(\text{CH}_2)_5\text{-CH}_3$ und etwa 75,6 Gew.-% F6H8 umfasst.

Tränenfilmanalyse- Untersuchungen

[0052] Eine Zusammensetzung, die 98,3 Gew.-% $\text{CF}_3\text{(CF}_2)_5\text{(CH}_2)_7\text{CH}_3$ und 1,2 Gew.-% $\text{CF}_3\text{-}(\text{CF}_2)_5\text{-CH}(\text{CH}_3)\text{-}(\text{CH}_2)_5\text{-CH}_3$ umfasst, wurde in einer Beobachtungsstudie an Patienten mit leichter bis mittelschwerer evapotativer Trocken-Auge-Erkrankung getestet. Die klare, farblose, flüssige Zusammensetzung wurde in einer 5-ml-Flasche bereitgestellt, die mit einem Tropfenzähler ausgestattet war, der zur Abgabe von ~10 µl pro Tropfen in den Augensack ausgestattet war. Patienten, die Kontaktlinsen trugen, wurden von der Untersuchung ausgeschlossen. Nach einer Einverständniserklärung wurde den Patienten empfohlen, 3-4 Tropfen täglich in beide Augen einzubringen, was eine Tagesdosis von 30-40 µl ergibt. Die Patienten kehrten nach 5-7 Wochen zur Nachuntersuchung zurück. Es wurden klinische Daten für 29 Patienten bei Studienbeginn und bei der Nachuntersuchung nach 5-7 Wochen erhoben.

Tränenfilmanalyse

[0053] Die Tränenfilmflüssigkeit und die Tränenfilmstabilität verbesserten sich im Untersuchungszeitraum, was an der Zunahme von Schirmer I und der TFBUT zu sehen ist. Die retrospektive statistische Analyse verstärkt diese Beobachtung, da der Unterschied in der TFBUT zu Studienbeginn und zur Nachuntersuchung hochsignifikant ist (gepaarter doppelseitiger T-Test: $p = 0,0026$ (rechte Augen) und $p = 0,0006$ (linke Augen)). Es wurden keine Veränderungen der Tränenosmolarität beobachtet.

[0054] Der subjektive Trockene-Augen-Fragebogen (Ocular Surface Disease Index, OSDI) zeigte, dass der subjektive Schweregrad der Symptome der Patienten nach der Verwendung der Zusammensetzung, die 98,3 Gew.-% $\text{CF}_3\text{(CF}_2)_5\text{(CH}_2)_7\text{CH}_3$ und 1,2 Gew.-% $\text{CF}_3\text{-}(\text{CF}_2)_5\text{-CH}(\text{CH}_3)\text{-}(\text{CH}_2)_5\text{-CH}_3$ enthielt, über einen Zeitraum von 5-7 Wochen abnahm, wie an den niedrigeren Bewertungen bei der Nachuntersuchung und der retrospektiven statistischen Analyse (gepaarter doppelseitiger T-Test: $p < 0,0001$) zu sehen ist.

Parameter	Ausgangsbasis	Nachuntersuchung
Schirmer I (mm/ 5min) / Rechtes Auge	$10,7 \pm 3,7$	$16,3 \pm 8,9$
TFBUT (s)	Rechtes Auge: $5,7 \pm 2,6$ Linkes Auge: $5,7 \pm 2,6$	Rechtes Auge: $7,9 \pm 5,1$ Linkes Auge: $8,6 \pm 6,0$
Osmolarität	$315,7 \pm 12,8$	$311,4 \pm 14,7$
OSDI	$53,9 \pm 22,5$	$35,8 \pm 22,9$

Hornhautfärbung (Oxford-Grading-Schema)

[0055] Die Hornhaut-Fluorescein-Färbung ist ein Indikator für eine Hornhautschädigung (Verlust von Zell-zu-Zell-Verbindungen). Die Daten zeigen eine Verringerung der Hornhautschädigung nach 5-7 Wochen Behandlung, was an der Verlagerung der Anzahl der Patienten mit der Diagnose Grad 1 oder Grad 2 zu Studienbeginn (Ausgangsbasis) zu Grad 0 bei der Nachuntersuchung zu sehen ist. Dieser Unterschied zum ursprünglichen Grad der Schädigung war, wie durch den Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test gezeigt, statistisch signifikant: $p = 0,0013$ (rechte Augen) und $p = 0,0041$ (linke Augen).

	Ausgangsbasis (n = 29)			Nachuntersuchung (n = 28)		
	Grad 0	Grad 1	Grad 2	Grad 0	Grad 1	Grad 2
Rechte(s) Auge(n)	8(1)	16	4	25	2	1
Linke(s) Auge(n)	8(1)	16	4	19	9	0

Ärztliche Symptombeurteilung

[0056] Die Patienten wurden sowohl bei Studienbeginn (Ausgangsbasis) als auch bei der Nachuntersuchung vom Arzt gefragt, ob sie gegenwärtig an typischen Symptomen eines trockenen Auges leiden. Wie in der nachstehenden Tabelle zu sehen ist, wurde nach 5-7 Wochen Behandlung von weniger Symptomen in Verbindung mit DED („Dry Eye Disease“) berichtet.

	Ausgangsbasis	Nachuntersuchung
Rote Augen	25	9
Juckreiz	21	10
Verklebte Augen	9	2
Zäher Schleim	4	1
Kopfschmerz	2	1

Meibumsekret-Analyse

[0057] In einem gesunden Auge wird Meibum als klare Flüssigkeit aus den Meibom-Drüsen abgesondert. Ein opakeres und dickeres Meibum ist ein Indikator für funktionsgestörte Meibom-Drüsen. Das Meibum der Patienten wurde sowohl bei Studienbeginn (Ausgangsbasis) als auch bei der Nachuntersuchung deskriptiv untersucht. Den erhaltenen Daten zufolge verbesserte sich die Qualität des Meibums in mehreren Fällen. In sieben Fällen führte die Behandlung zu einer Verringerung von exprimierbarem Meibum (Wechsel von klarem Meibum zu keinem).

	Ausgangsbasis	Nachuntersuchung
Klar	20	17
Weißlich	6	3
Dick	1	0
Keines	2	9

Sicherheitsparameter

[0058] Es wurden weder bei der Sehschärfe als auch beim Augeninnendruck Veränderungen beobachtet, was darauf hindeutet, dass die Verwendung der Zusammensetzung, die 98,3 Gew.-% $\text{CF}_3(\text{CF}_2)_5(\text{CH}_2)_7\text{CH}_3$ und 1,2 Gew.-% $\text{CF}_3-(\text{CF}_2)_5-\text{CH}(\text{CH}_3)-(\text{CH}_2)_5-\text{CH}_3$ umfasst, über 5-7 Wochen sicher ist und diese ophthalmologische Parameter nicht beeinträchtigt.

	Ausgangsbasis	Nachuntersuchung
Sehschärfe	0,8 (0,7-1,0)	0,9 (0,8-1,0)
Intraokulardruck (mm Hg)	$14,9 \pm 2,6$	$14,6 \pm 3,2$

Differentialthermoanalyse

[0059] Die Differentialthermoanalyse („Differential Scanning Calorimetry“, DSC 1, Mettler Toledo, Greifensee, Schweiz) wird eingesetzt, um die Struktur und das Phasenverhalten von Gemischen von $\text{CF}_3(\text{CF}_2)_5-\text{CH}(\text{CH}_3)-(\text{CH}_2)_5-\text{CH}_3$ und $\text{CF}_3(\text{CF}_2)_5(\text{CH}_2)_7\text{CH}_3$ zu charakterisieren. DSC wurde angewendet, um durch Temperaturerhöhungsscans mit Heizraten von 1 °C/min Daten zu Übergängen zu erhalten. Es wurden geschlossene Standard-Aluminiumiegel verwendet (40 µl, Mettler Toledo).

Gew.-% $\text{CF}_3(\text{CF}_2)_5\text{-CH}(\text{CH}_3)\text{-}(\text{CH}_2)_5\text{-CH}_3$	Schmelzübergang			
	ΔH (J/g)	Beginn (°C)	Maximum (°C)	Ende (°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

Gew.-% $\text{CF}_3(\text{CF}_2)_5\text{-CH}(\text{CH}_3)\text{-}(\text{CH}_2)_5\text{-CH}_3$	Tieftemperaturübergang			
	ΔH (J/g)	Beginn (°C)	Maximum (°C)	Ende (°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

[0060] Das Vorhandensein von $\text{CF}_3(\text{CF}_2)_5\text{-CH}(\text{CH}_3)\text{-}(\text{CH}_2)_5\text{-CH}_3$ in einer Mischung von $\text{CF}_3(\text{CF}_2)_5\text{-}(\text{CH}_2)_7\text{-CH}_3$ (F6H8) führte zu einer wesentlichen Verringerung der Schmelztemperatur. Die Schmelzenthalpie nimmt ebenfalls ab, was darauf hindeutet, dass dieses semifluorierte Alkan nicht kristallisiert. Solche Unterschiede werden eine vorteilhafte Wirkung in Bezug auf das Aufbringen dieser Verbindung auf das Auge als Tränenfilmsersatz oder als Schmiermittel haben; zum Beispiel hinsichtlich der Fähigkeit, sich mit der Tränenfilm-Lipidschicht zu vermischen und diese zu modulieren. Derartige Effekte können darüber hinaus vorteilhaft eingestellt werden, in dem die Mengen der Verbindung, die den ophthalmischen Zusammensetzungen zugegeben werden, variiert werden.

[0061] Es wurden auch DSC-Messungen einer Reihe von Mischungen von 23,74 Gew.-% $\text{CF}_3(\text{CF}_2)_5\text{-CH}(\text{CH}_3)\text{-}(\text{CH}_2)_5\text{-CH}_3$ und $\text{CF}_3(\text{CF}_2)_5(\text{CH}_2)_7\text{CH}_3$ mit Tetradecan (C14) durchgeführt. Daten zu Übergängen wurden mit Temperaturerhöhungsscans erhalten (Heizraten 0,2, 0,5 und 1 °C/min). Zum Bestimmen der Endpunkttemperatur wurden Extrapolationen auf eine Heizrate von 0 °C/min verwendet, während zur Bestimmung der Einsatztemperatur der Mittelwert von drei Messungen verwendet wurde. Es wurde eine Abnahme der Schmelzenthalpie im Vergleich zu Mischungen von Tetradecan mit reinem $\text{CF}_3(\text{CF}_2)_5(\text{CH}_2)_7\text{CH}_3$ beobachtet, was darauf hindeutet, dass ein Teil des Tetradecans in der flüssigen Fraktion von $\text{CF}_3(\text{CF}_2)_5\text{-CH}(\text{CH}_3)\text{-}(\text{CH}_2)_5\text{-CH}_3$ gelöst wird und dass diese Verbindung ein stärkeres Solubilisierungsvermögen als $\text{CF}_3(\text{CF}_2)_5(\text{CH}_2)_7\text{CH}_3$ aufweist.

Brechungsindex und Verdunstungszeit

[0062] Die Verdunstungszeit von Mischungen des semifluorierten Alkans $\text{CF}_3(\text{CF}_2)_5(\text{CH}_2)_7\text{CH}_3$ und $\text{CF}_3(\text{CF}_2)_5\text{-CH}(\text{CH}_3)\text{-}(\text{CH}_2)_5\text{-CH}_3$ wurden bestimmt. Ein Tröpfchen jeder Mischung mit einem Volumen von 10 µl wurde bei Raumtemperatur auf eine Glasoberfläche aufgebracht. Die Zeit bis zur Verdunstung wurde mittels Videoüberwachung aufgezeichnet.

Probe	$\text{CF}_3(\text{CF}_2)_5\text{-}(\text{CH}_2)_7\text{CH}_3$ / %	$\text{CF}_3(\text{CF}_2)_5\text{-CH}(\text{CH}_3)\text{-}(\text{CH}_2)_5\text{-CH}_3$ / %	Verdunstungszeit/s	Relative Verdunstungszeit
1	99,84	0,16	13260	1
2	96,53	3,05	12960	0,97
3	26,3	64,1	9960	0,75

[0063] Es wurde beobachtet, dass ein zunehmender Anteil des semifluorierten Alkans $\text{CF}_3(\text{CF}_2)_5\text{-CH}(\text{CH}_3)\text{-}(\text{CH}_2)_5\text{-CH}_3$ die Verdunstungszeit der Mischung verkürzt (siehe Fig. 1). Durch Variation der Menge dieses semifluorierten Alkans in der Mischung kann es möglich sein, die Zusammensetzung an die Anforderungen der beabsichtigten ophthalmischen Verwendung anzupassen und fein abzustimmen, beispielsweise im Hinblick auf die Verlängerung oder Verkürzung der Verweilzeit der Zusammensetzung auf der Augenoberfläche.

[0064] Auch der Brechungsindex der Mischungen wurde bestimmt. Für topisch aufgebrachte ophthalmische Zusammensetzungen sollte der Brechungsindex der Zusammensetzung vorzugsweise ähnlich dem des Auges und der Linse oder daran angepasst sein, beispielsweise so nahe wie möglich an dem der physiologischen

Tränenflüssigkeit. Wenn der Brechungsindex einer Zusammensetzung nicht ähnlich ist, wenn sie auf die Oberfläche des Auges aufgebracht wird, kann ein Patient unscharfes oder beeinträchtigtes Sehen erfahren. Es wird beobachtet, dass die Menge des semifluorierten Alkans $\text{CF}_3(\text{CF}_2)_5\text{-CH}(\text{CH}_3)\text{-}(\text{CH}_2)_5\text{-CH}_3$ den Brechungsindex beeinflusst (siehe **Fig. 2**, die einen zunehmenden Brechungsindexwert mit zunehmendem Gehalt an 2-Perfluorhexyloctan zeigt). Durch Variieren der Menge dieses semifluorierten Alkans in der Mischung kann es auch möglich sein, die Zusammensetzung an die Erfordernisse der vorgesehenen ophthalmischen Verwendung anzupassen, beispielsweise durch Anpassen an einen Patienten mit einer/einem veränderten Tränenfluid-Zusammensetzung und Brechungsindex aufgrund eines Augenzustands und/oder des Alters.

Ex-vivo-Augenreizungstest (EVEIT)

[0065] Ein Vergleich bezüglich des Hornhautheilungsprozesses wurde für zwei Zusammensetzungen durchgeführt, die $\text{CF}_3(\text{CF}_2)_5(\text{CH}_2)_7\text{CH}_3$ umfassen, nämlich Zusammensetzungen, die aus einer Mischung der semifluorierten Alkane $\text{CF}_3(\text{CF}_2)_5(\text{CH}_2)_7\text{CH}_3$ und $\text{CF}_3(\text{CF}_2)_5\text{-CH}(\text{CH}_3)\text{-}(\text{CH}_2)_5\text{-CH}_3$ bestehen (Zusammensetzung A mit 0,17 Gew.-% $\text{CF}_3(\text{CF}_2)_5\text{-CH}(\text{CH}_3)\text{-}(\text{CH}_2)_5\text{-CH}_3$ und Zusammensetzung B mit 64 Gew.-% $\text{CF}_3(\text{CF}_2)_5\text{-CH}(\text{CH}_3)\text{-}(\text{CH}_2)_5\text{-CH}_3$), mit Hyaluronsäure (HYLO-COMOD®) als eine Referenz und 0,01 % BAC (Benzalkoniumchlorid) als eine Positivkontrolle unter Verwendung eines Ex-vivo-Augenreizungstests (EVEIT) ähnlich dem in M. Frentz et al., Altern. to Lab. Anim., 2008 (36) S. 25-32; und N. Schrage et al., Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol 2012 (250), 1330-1340, beschriebenen.

[0066] Verfahren. Kaninchenhornhäute wurden gewonnen und in einer künstlichen anterioren Augenkammer angeordnet, die vorsichtig mit serumfreiem essentiallem Minimalmedium (Eagle's MEM), das Earle-Salze und HEPES-Puffer zur Ernährung enthielt, gefüllt wurde. Das Medium wurde fortwährend mithilfe einer Mikropumpe aufgefüllt, um den physiologischen Zustand des Auges nachzuahmen. Die Kulturmämmern wurden bei 32 °C unter normaler Luft ohne zusätzliches CO₂ und bei > 95 % relativer Feuchtigkeit gehalten. Pro Testsubstanz wurden fünf Hornhäute (n = 5) verwendet, mit der Ausnahme der Positivkontrolle, für die zwei Hornhäute (n = 2) verwendet wurden.

[0067] Nach 12 h Stabilisierung in der Kulturmämmern wurden die Hornhäute mikroskopisch ausgewertet und Hornhäute mit intaktem Epithel und ohne Trübungen wurden ausgewählt. Auf die Oberflächen der ausgewählten Hornhäute wurden mithilfe eines Hornhautbohrers vier kleine Abrasionen (2,3-4,3 mm²) aufgebracht. Alle Defekte wurden durch Fluorescein-Natrium-Färbung (0,17 % wässrige Lösung) und Mikroskopie überwacht.

[0068] Die Testsubstanzen wurden eine Stunde nach Induktion der Hornhauterosion verabreicht und wurden sechsmal täglich auf die Spitze der Hornhäute aufgebracht (30-50 µl alle vier Stunden). Eine Kanüle mit weicher Spitze wurde zur kontinuierlichen Absaugung an der untersten Stelle des korneoskleralen Bereichs innerhalb der Kulturmämmern angeordnet, um überschüssige Flüssigkeit zu entfernen. Die Experimente wurden nach 3 Tagen Anwendung beendet. Um den Prozess der Hornhautheilung zu dokumentieren, wurden täglich biomikroskopische Bilder der Hornhäute unter Verwendung einer in ein Phasenkontrastmikroskop-integrierten Kamera aufgenommen (KY-F1030U, JVC, (Bad Vilbel, DE), die auf einem Z16 APO Mikroskop (Wetzlar, DE) angebracht war. Alle Defekte wurden durch Fluorescein-Natrium-Färbung (0,17 % wässrige Lösung) überwacht, wobei die gelbgrüne Fluoreszenz die Bereiche mit Epitheldefekten anzeigt. Die Erosionsgrößen wurden mit einem Software-Tool des Mikroskops (DISKUS) bestimmt. Am Ende der 3 Tage wurde das Experiment beendet und alle Hornhäute wurden in 3,7 % Formaldehyd fixiert und zur mikroskopischen Auswertung mit einem Hämatoxylin-Eosin-Farbstoff gefärbt. Um die metabolische Aktivität der Hornhaut zu überwachen, wurden Glucose- und Lactatkonzentrationen in dem aus den künstlichen anterioren Kammern abfließenden Medium photometrisch quantifiziert.

[0069] Ergebnisse. Für beide Mischungen der semifluorierten Alkane (Zusammensetzung A und B, wie oben beschrieben) wurde ein ähnlich positiver Effekt hinsichtlich des Hornhautheilungsprozesses nach der Induktion einer Hornhauterosion im Vergleich zu der Hyaluronsäure-Standard-Referenzzusammensetzung (HYLO-COMOD®) beobachtet.

Messung der Größe der Hornhauterosion / Mittelwert mm² (SD)

Zusammensetzung	Tag 0	Tag 1	Tag 2	Tag 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®	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)

Tag 3, Histologische Beobachtungen

Zusammensetzung	
A (n = 5)	<ul style="list-style-type: none"> - Mehrschichtiges Epithel und dichtes Stroma in allen Hornhäuten. - Keratozyten sind gut ausgebildet und angeordnet, außer wenn sie aus dem anfänglichen Erosionsbereich verloren gegangen sind. - Descemet-Membran erscheint intakt, Endothelzellen sind vorhanden.
B (n = 5)	<ul style="list-style-type: none"> - Geheilte Epithelschicht mit geschlossener Mehrfachschicht von Epithelzellen. - Dichtes Stroma und regelmäßig ausgebildete Keratozyten, wenn auch gewöhnlich unter dem anfänglichen Erosionsbereich zahlenmäßig verringert. - Descemet-Membran und Endothelschicht ohne Strukturdefekte vorhanden.
Hylo Comod® (Referenz)	<ul style="list-style-type: none"> - Mehrschichtiges Epithel und dichtes Stroma mit regelmäßig angeordneten und ausgebildeten Keratozyten, außer unter den anfänglichen Erosionsbereichen, in denen Keratozyten im oberen Stroma vollständig verloren gegangen sind. - Descemet-Membran und Endothelschicht ohne Defekte der Struktur vorhanden.
0,01 % BAC (Positivkontrolle)	<ul style="list-style-type: none"> - Schwere Veränderungen der oberflächlichen Hornhaut mit Zerfall ganzer Hornhautstrukturen; Beobachtung deutlicher Ödeme - Verringerte Färbung von Untergrundmaterial, was auf eine chemische Veränderung von Collagen hinweist - Starke Verringerung der Zahl der Keratozytenzellen, die ferner abgerundet und pyknotisch erscheinen. - Descemet-Membran ist mit intaktem Endothel vorhanden.

[0070] Es wurden keine wesentlichen Unterschiede in Bezug auf eine positive Hornhautheilung zwischen der Zusammensetzung B, die 64 Gew.-%, bezogen auf das Gesamtgewicht der Zusammensetzung, an dem semifluorierten Alkan CF₃(CF₂)₅-CH(CH₃)-(CH₂)₅-CH₃ umfasst, und der Zusammensetzung A beobachtet. Für beide Zusammensetzungen und auch für die Referenzzusammensetzung wurde herausgefunden, dass die mechanisch induzierten Epithelläsionen signifikant verringert wurden und nach Tag 2 der Behandlung im Wesentlichen nicht mehr vorhanden waren. **Fig. 3** zeigt die Messwerte der Größe der Hornhauterosionen für die getesteten Zusammensetzungen, Referenz- und Positivkontrollen für die Tage 0-3 des EVEIT - Experiments.

[0071] Wie in der vorstehenden Tabelle angegeben, zeigte die mikroskopische histologische Untersuchung der Querschnitte der Hornhäute nach dem Ende des Experiments an Tag 3 keine signifikanten verbleibenden Defekte oder Unterschiede in den mit den Zusammensetzungen A, B und der Referenz HYLO-COMOD® behandelten Hornhäuten.

[0072] Darüber hinaus wurde für diese Zusammensetzungen keine Hornhauttoxizität auf der Grundlage der metabolischen Aktivität, wie durch die Glucose/Lactatmessung gezeigt, beobachtet.

[0073] Im deutlichen Gegensatz dazu wurde bei der Positivkontrolle, die 0,01 % des Konservierungsmittels BAC enthielt, eine progressive Zunahme der induzierten Epithelläsionen im Laufe der drei Tage des Experiments beobachtet.

ZITATE ENTHALTEN IN DER BESCHREIBUNG

Diese Liste der vom Anmelder aufgeführten Dokumente wurde automatisiert erzeugt und ist ausschließlich zur besseren Information des Lesers aufgenommen. Die Liste ist nicht Bestandteil der deutschen Patent- bzw. Gebrauchsmusteranmeldung. Das DPMA übernimmt keinerlei Haftung für etwaige Fehler oder Auslassungen.

Zitierte Patentliteratur

- WO 2011/073134 [0004]
- WO 2014/041055 [0005]

Zitierte Nicht-Patentliteratur

- M. Frentz et al., Altern. to Lab. Anim., 2008 (36) S. 25-32 [0065]
- N. Schrage et al., Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol 2012 (250), 1330-1340 [0065]

Schutzansprüche

1. Zusammensetzung, umfassend $\text{CF}_3\text{-}(\text{CF}_2)_5\text{-}(\text{CH}_2)_7\text{-CH}_3$ und $\text{CF}_3\text{-}(\text{CF}_2)_5\text{-CH(CH}_3\text{)}\text{-}(\text{CH}_2)_5\text{-CH}_3$.
2. Zusammensetzung nach Anspruch 1, umfassend mindestens etwa 80 Gew.-% $\text{CF}_3\text{-}(\text{CF}_2)_5\text{-}(\text{CH}_2)_7\text{-CH}_3$.
3. Zusammensetzung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, umfassend mindestens etwa 90 Gew.-% oder mindestens etwa 95 Gew.-% oder mindestens etwa 97 Gew.-% $\text{CF}_3\text{-}(\text{CF}_2)_5\text{-}(\text{CH}_2)_7\text{-CH}_3$.
4. Zusammensetzung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, umfassend etwa 98 Gew.-% $\text{CF}_3\text{-}(\text{CF}_2)_5\text{-}(\text{CH}_2)_7\text{-CH}_3$ und bis zu etwa 1 Gew.-% $\text{CF}_3\text{-}(\text{CF}_2)_5\text{-CH(CH}_3\text{)}\text{-}(\text{CH}_2)_5\text{-CH}_3$.
5. Zusammensetzung gemäß einem der vorhergehenden Ansprüche, die als klare flüssige Lösung formuliert ist.
6. Zusammensetzung gemäß einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die Zusammensetzung einen Brechungsindex im Bereich von etwa 1,30 bis etwa 1,35 bei 20 °C, bestimmt durch ein Refraktometer, aufweist.
7. Zusammensetzung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, die im Wesentlichen frei ist von:
 - (a) einem Polymer,
 - (b) einer perfluorierten Verbindung und/oder
 - (c) einem gelösten pharmakologisch aktiven Bestandteil.
8. Zusammensetzung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, die eine dynamische Viskosität von nicht mehr als 10 mPa·s, und vorzugsweise von nicht mehr als 4 mPa·s, bei Umgebungstemperatur und -druck aufweist.
9. Zusammensetzung gemäß einem der vorhergehenden Ansprüche zur Verwendung als ein Medikament.
10. Zusammensetzung zur Verwendung gemäß Anspruch 9, wobei die Zusammensetzung topisch an einen Tränensack, in ein unteres Augenlid, an eine Augenoberfläche oder an ein Augengewebe verabreicht wird.
11. Zusammensetzung zur Verwendung gemäß Anspruch 10, wobei die Zusammensetzung bis zu viermal pro Tag verabreicht wird.
12. Zusammensetzung zur Verwendung gemäß einem der Ansprüche 9 bis 11 bei der Behandlung von Keratokonjunktivitis sicca und/oder der Meibom-Drüsen-Dysfunktion oder einem damit verbundenen Symptom oder Zustand.
13. Zusammensetzung zur Verwendung gemäß einem der Ansprüche 9 bis 11 bei der Behandlung einer Hornhautverletzung.
14. Zusammensetzung zur Verwendung gemäß einem der Ansprüche 9 bis 11 als Gleitmittel für die Augenoberfläche.
15. Zusammensetzung gemäß einem der Ansprüche 9 bis 11 zur Verwendung bei der Behandlung von Krankheiten und Zuständen, die von der Stabilisierung des Tränenfilms und der Tränenfilmfettschicht und der Schmierung des Auges profitieren würden.
16. Kit, umfassend eine Zusammensetzung gemäß Anspruch 1 und einen Behälter zum Halten der Zusammensetzung, wobei der Behälter eine Abgabeeinrichtung umfasst, die zur topischen Verabreichung der Zusammensetzung an einen Tränensack, in ein unteres Augenlid, an eine Augenoberfläche oder an ein ophthalmisches Gewebe ausgelegt ist.
17. Kit nach Anspruch 16, wobei die Abgabeeinrichtung Tropferabmessungen umfasst, um Tröpfchen mit einem Volumen von 8 bis 15 µl abzugeben.
18. Verwendung der Zusammensetzung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 8 als ein Medikament.

19. Verwendung der Zusammensetzung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 8 als ein Medikament zur therapeutischen Behandlung von Keratokonjunktivitis sicca und/oder der Meibom-Drüsen-Dysfunktion oder einem damit verbundenen Symptom oder Zustand.

Es folgen 2 Seiten Zeichnungen

Anhängende Zeichnungen

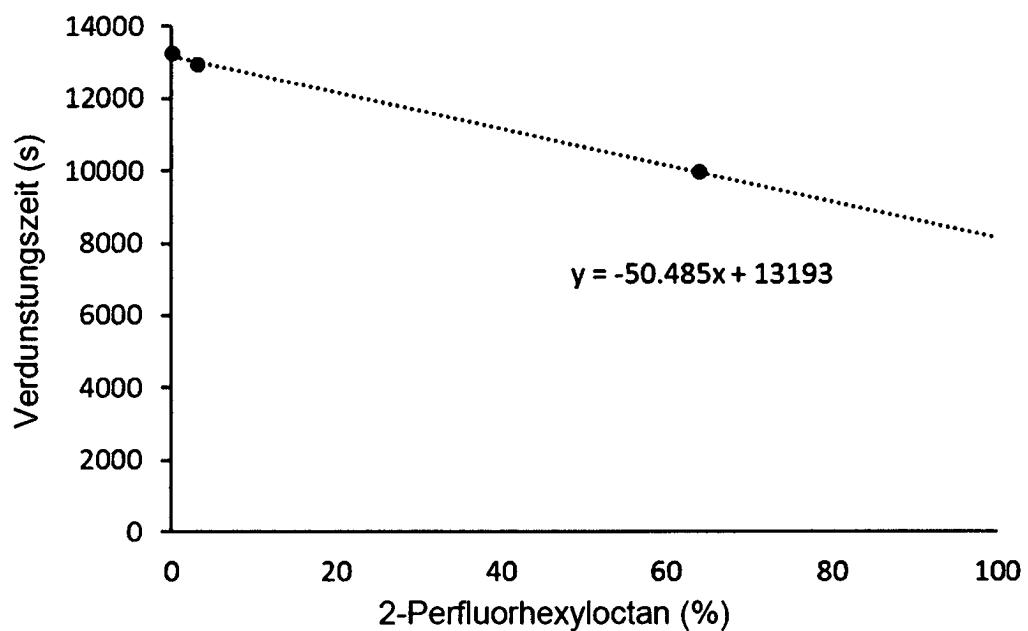


Fig. 1

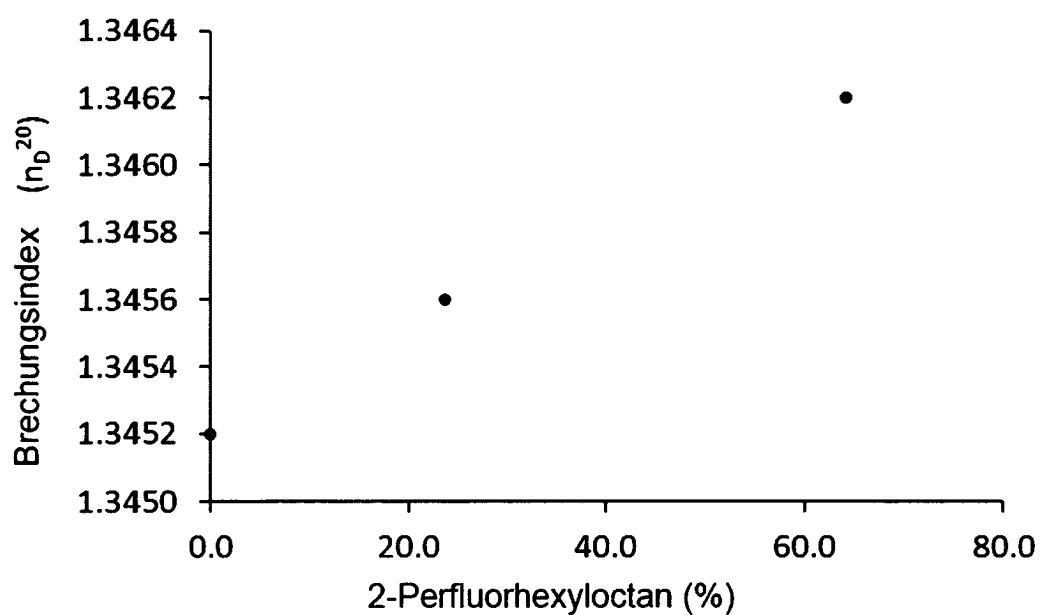


Fig. 2

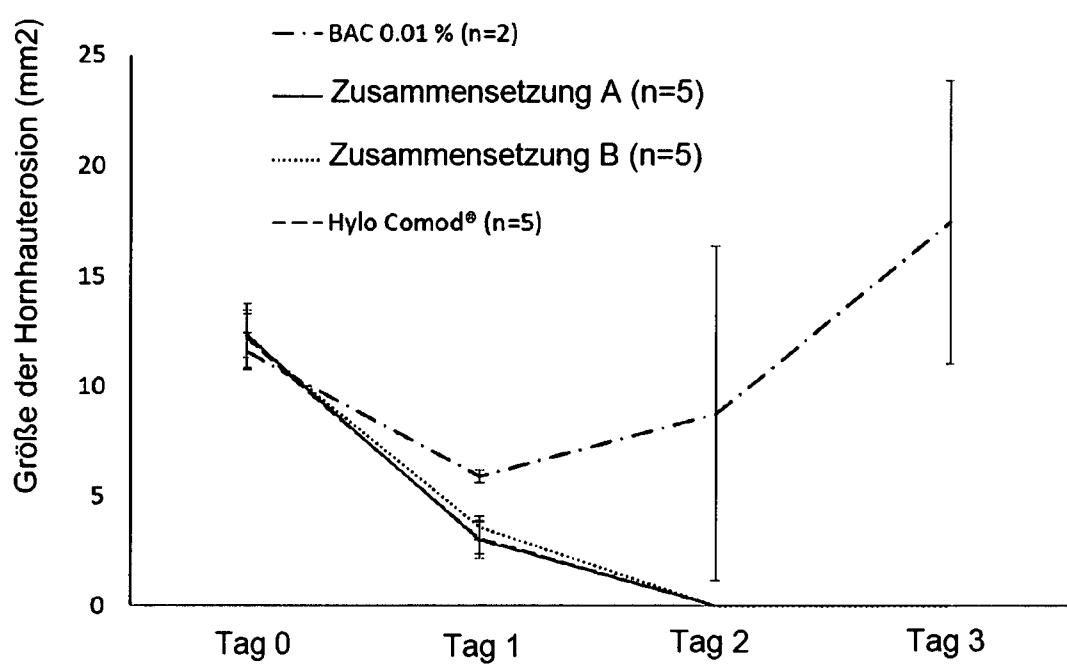


Fig. 3