



(10) **DE 20 2013 012 753 U1** 2019.04.25

(12)

Gebrauchsmusterschrift

(21) Aktenzeichen: **20 2013 012 753.8**
(22) Anmeldetag: **12.09.2013**
(67) aus Patentanmeldung: **EP 17 15 0495.4**
(47) Eintragungstag: **04.03.2019**
(45) Bekanntmachungstag im Patentblatt: **25.04.2019**

(51) Int Cl.: **A61K 31/02** (2006.01)
A61K 9/10 (2006.01)
A61P 27/04 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)
A61P 37/06 (2006.01)
A61P 37/02 (2006.01)
A61K 31/00 (2006.01)
A61M 35/00 (2006.01)
A61F 9/00 (2006.01)

(30) Unionspriorität:
12183997 **12.09.2012** **EP**
13169399 **27.05.2013** **EP**

(74) Name und Wohnsitz des Vertreters:
**ZSP 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: **Zusammensetzungen semifluorierter Alkane zur Verwendung in der Behandlung von Keratoconjunctivitis Sicca**

(57) Hauptanspruch: Zusammensetzung zur Verwendung bei der Behandlung von Keratoconjunctivitis sicca (Trockenes Auge) oder eines damit verbundenen Symptoms oder Zustands, wobei die Zusammensetzung aus einem semifluorierten Alkan der Formel $F(CF_2)_n(CH_2)_mH$, wobei n eine ganze Zahl aus dem Bereich von 3 bis 8 ist und m eine ganze Zahl aus dem Bereich von 3 bis 10 ist, und optional aus einem oder mehreren Hilfsstoffen besteht.

Beschreibung

GEBIET

[0001] Die vorliegende Erfindung liegt im Bereich der Zusammensetzungen, die oxidationsanfällige pharmazeutische Wirkstoffe umfassen, insbesondere Zusammensetzungen auf der Grundlage semifluorierter Alkane. Bei den Zusammensetzungen der vorliegenden Erfindung kann es sich insbesondere um topische ophthalmische Zusammensetzungen handeln, die bei der Behandlung von Augenerkrankungen oder -zuständen nützlich sind.

HINTERGRUND

[0002] Die Stabilität eines pharmazeutischen Wirkstoffs während der Lagerung unter verschiedenen Bedingungen ist während der Entwicklung einer Formulierung für die Verbindung von allgemeiner Bedeutung. Dieser Aspekt ist insbesondere für flüssige Formulierungen von Verbindungen relevant, die empfindlich und/oder anfällig für eine Zersetzung auf oxidativem Weg sind. Dieser gewinnt gegenwärtig noch weiter an Bedeutung, da Länder mit heißem und mäßig feuchtem Klima (d. h. Länder der ICH-Zone IVb) für pharmazeutische Unternehmen immer wichtiger werden, so dass Bedarf an neuen Arzneimittelformulierungen besteht, die den höheren Temperaturen und der Luftfeuchtigkeit dieser Länder Rechnung tragen.

[0003] Oxidation kann thermisch, photolytisch oder durch chemische Mittel begünstigt werden. Verbindungen, die aliphatische Doppelbindungssysteme umfassen, reagieren besonders empfindlich auf einen Zerfall durch Oxidation, oftmals über frei-radikalische Kettenvorgänge mit molekularem Sauerstoff.

[0004] Derartige Vorgänge, die auch als Auto-oxidation bekannt sind, beginnen im Allgemeinen über einen Einleitungsprozess, bei dem ein freies Radikal erzeugt wird (z. B. über die Abstraktion eines Wasserstoffatoms durch ein Einleitungsradikal), gefolgt von Vermehrungsschritten, an denen Sauerstoff und weitere Verbindungsmoleküle beteiligt sind. Eine Beendigung kann stattfinden, wenn zwei radikalische Produkte koppeln. Verbindungen, die frei-radikalische stabilisierende aliphatische Doppelbindungskonfigurationen aufweisen, wie z. B. die Methylen-unterbrochenen Polyensysteme von mehrfach ungesättigten Lipidderivaten, sind im Allgemeinen empfindlicher gegen Auto-oxidation. Diese und andere Oxidationsvorgänge können im Laufe der Zeit leicht zu der Entstehung und Anhäufung von unerwünschten und pharmazeutisch unwirksamen Reaktionsprodukten führen. Einige der Abbauprodukte können schädlich oder toxisch sein.

[0005] Die Verwendung von Antioxidationsmitteln und/oder Stabilisatorhilfsstoffen bleibt eine der wichtigsten Strategien zum Abschwächen oder Verhindern der Oxidation derartiger Verbindungen und zum Verlängern der Haltbarkeitsdauer. Typische Antioxidationsmittel sind butyliertes Hydroxytoluol (BHT), Ascorbinsäure, Tocopherolderivate und so weiter. Viele Antioxidationsmittel werden als Radikalfänger wirken; und durch Beenden freier Radikale und Hemmen der Kettenvorgänge agieren. Hilfsstoffe, die als Metallionen-Chelatbildner wirken können, z. B. Ethylendiamintetraessigsäure (EDTA), können verwendet werden, um die Wirkung von Schmetmetall-Spurenverunreinigungen zu beschränken, die ebenfalls Oxidationsreaktionen katalysieren können. Auch das Verkapseln oder Abschirmen oxidationsempfindlicher Verbindungen, wie z. B. mit Liposomen oder Cyclodextrinen, sind bekannte Verfahren zur Verhinderung eines Abbaus.

[0006] Eine weitere Maßnahme zur Verhinderung eines oxidativen Abbaus derartiger Verbindungen wäre das Entfernen von in dem flüssigen Träger gelöstem Sauerstoff durch Durchspülen mit einem inerten Gas, beispielsweise mit Stickstoff. Dies ist jedoch verfahrensintensiv, nicht kosteneffektiv und erfordert zusätzlich besondere Aufmerksamkeit während der weiteren Verfahrensschritte und bei der Verpackung, um das Wiedereinführen von Atmosphäre zu verhindern.

[0007] Mehrfach ungesättigte Fettsäuren (oft als PUFA abgekürzt) sind eine Klasse von Verbindungen, die für oxidativen Abbau anfällig sind. Sie umfassen Omega-Fettsäuren, wie z. B. Omega-3-Fettsäuren (auch als ω -3-Fettsäuren oder n-3-Fettsäuren bekannt) und Omega-6-Fettsäuren (auch als ω -6-Fettsäuren oder n-6-Fettsäuren bekannt). Diese sind essentielle Fettsäuren, da sie nur über Nahrungsaufnahme erhältlich sind und da sie bei vielen Stoffwechselvorgängen und -funktionen des Menschen beteiligt sind. Als solche werden sie als förderlich für die Behandlung oder Prophylaxe einer großen Vielfalt verschiedenster Gesundheitszustände angesehen.

[0008] Beispielsweise wurde gefunden, dass diese Verbindungen für die topische Behandlung und Vorbeugung von Augenpathologien verwendbar sind, wie z. B. Trockenes Auge (dry eye disease, DED). DED, auch

als Keratoconjunctivitis sicca oder Tränen-Dysfunktionssyndrom bekannt, ist eine multifunktionelle Störung des Tränenfilms und der Augenoberfläche, die zu Beschwerden, Sehstörung und oft sogar zu Schädigung der Augenoberfläche führt. Der Verlust an dynamischer Stabilität der Struktur, der Zusammensetzung, des Volumens und der Verteilung sowie die Beseitigung des Tränenfilms kann zur Entwicklung von DED führen.

[0009] Ein Entzündungszyklus ist einer der Schlüsselvorgänge, die den Zustand eines trockenen Auges aufrechterhalten und potentiell fortschreiten lassen. Es ist gefunden worden, dass Omega-Fettsäuren, in Verbindung mit ihren entzündungshemmenden Eigenschaften, die Schwere von DED und ihrer Symptome reduzieren und die Tränensekretion verbessern. Omega-3-Fettsäuren sind insbesondere mit der Modulation der Erzeugung entzündungshemmender und immunmodulierender Eicosanoid-Prostaglandine, wie z. B. PGE₁, in Verbindung gebracht worden. Ferner sind sie an der Unterdrückung der Expression pro-entzündlicher Zytokine, wie z. B. IL-1 und TNF- α , beteiligt, die mit der Trockenen-Auge-Erkrankung verbunden sind.

[0010] Die Formulierung derartiger oxidationsanfälliger Wirkstoffe in topische ophthalmische Zusammensetzungen, wie z. B. Augentropfen, kann jedoch schwierig sein. Die Auswahl der Hilfsstoffe und somit der Antioxidationsmittel und Stabilisatoren, die verwendet werden können, ist aufgrund von Unverträglichkeit mit der Toxizität für die oder schlechter Toleranz der Augenoberfläche beschränkt. Gleichzeitig wird jedoch die Reduktion des Abbaus (der zu Farbveränderungen der Zubereitung, zur Präzipitation unlöslicher Materialien usw. führt) immer akuter.

[0011] Zusammensetzungen, die Omega-Fettsäuren für die topische Behandlung des Trockenen-Auge-Zustands und seiner Symptome umfassen, sind auf dem Fachgebiet bekannt. Magen-Darm-Intoleranz als Folge der oralen Aufnahme großer Mengen dieser Fettsäuren als Ergänzungsmittel (und einer systemischen Absorptionswirkung) kann durch direkte und lokale Verabreichung dieser Wirkstoffmoleküle an die Oberfläche des Auges vermieden werden.

[0012] Beispielsweise ist Remogen[®] Omega (vermarktet von TRB Chemedica International S.A.) eine im Handel erhältliche ophthalmische Zubereitung, die Omega-Fettsäuren umfasst, die für Zustände von trockenen Augen indiziert sind. Wie in den entsprechenden Produktinformationen offenbart, ist die Zubereitung ein hypotonisches Hydrogel, das Eicosapentaensäure (EPA) und Docosahexaensäure (DHA), das Antioxidationsmittel Vitamin E (Tocopherylacetat), die weichmachenden Stoffe Carbopol 980, Glycerol, Pemulen, und Natriumhydroxid, Dinatriumphosphat und destilliertes Wasser enthält. Die Hydrogelzusammensetzung selbst wird als Mikroemulsion mit einer Dispersion der Lipidmoleküle (Fettsäuren und Vitamin E) beschrieben. Das Produkt ist in der Form von Einzeldosisbehältern, die in einem Aluminiumbeutel verpackt sind, verpackt, wobei empfohlen wird, das Produkt unmittelbar nach der Verwendung zu entsorgen. Hinsichtlich der Stabilität wird die Aufbewahrung in einem Kühlschrank bei 2-8 °C empfohlen, wobei die Haltbarkeit bei ungekühlter Aufbewahrung bei unter 25 °C 3 Monate beträgt. Aufgrund seiner schlechten Wärmestabilität wird das Produkt in einer Kühlkette versandt, d. h. in gekühlten Behältern befördert und im Lager und in der Apotheke gekühlt gelagert. Daher ist die Lieferung kostspielig und erfordert erheblichen Aufwand hinsichtlich der Temperaturüberwachung und der Logistik.

[0013] Ähnliche, wenn nicht dieselben Arten von ophthalmischen Hydrogel-Zusammensetzungen, sind auch in US 2012/0010280 offenbart. Es wird beschrieben, dass die Fettsäuren in Lösung in dem Antioxidationsmittel Tocopherylacetat vorliegen, wobei das Tocopherylacetat in Mengen von bis zu 75 Gew.-% des Ölgemischs vorhanden ist. Diese werden als Öltröpfchen in dem Hydrogel dispergiert. Wässrige Emulsionen, die eine Kombination von Omega-3- und Omega-6-Fettsäuren und ein grenzflächenaktives Mittel (z. B. Tween 80), Glucam E-20 und einen Tropfen Vitamin E als Antioxidationsmittel enthalten, sich aber als schlecht geeignet zum Aufrechterhalten der Stabilität der Omega-Fettsäuren erwiesen haben, werden in der WO 2006/007510 vorgeschlagen. Es ist aber zu beachten, dass Emulsionssysteme auf der Grundlage von Hydrogelen mit ihrer im Allgemeinen erhöhten Viskosität und ihren Bioadhäsionseigenschaften beim Einträufeln und auch während ihrer Kontaktzeit mit der Augenoberfläche eine reizauslösende Fremdkörperwahrnehmung und unscharfes Sehen verursachen können. Abhängig von dem Grad ihrer Viskosität können sie auch schwieriger auszugeben und zu verabreichen sein.

[0014] Im Allgemeinen ist einer der Hauptnachteile von Formulierungen basierend auf einem Emulsionssystem, dass im Gegensatz zu einphasigen Systemen, Emulsionssysteme schwieriger herzustellen sein können, insbesondere in steriler Form. Häufig lassen sie sich nicht einfach durch Wärmebehandlung ohne ungünstige Auswirkungen auf ihre physikalischen Eigenschaften sterilisieren. Emulsionen sind ebenfalls von Natur aus instabil und könnten mit der Zeit oder bei Schwankungen der Lagerungsbedingungen Phasentrennung erfahren. Wie alle Systeme auf Wasserbasis sind sie auch anfälliger für eine mikrobielle Kontamination während

des Gebrauchs. Die aseptische Verarbeitung von Emulsionen ist kompliziert, kostspielig und mit höheren Ausfallrisiken, d. h. mikrobieller Kontamination, verbunden.

[0015] Retinoid (Vitamin A)-Derivate sind eine weitere Klasse von Kohlenwasserstoffverbindungen, die einen hohen Grad an mehrfacher Ungesättigtheit aufweisen und welche ebenfalls anfällig für einen Abbau über Oxidationswege sind. Retinoidderivate umfassen Retinol, Retinal, Retinolsäure, Tretinoin, Isotretinoin, Alitretinoin und verwandte Derivate. Vitamin-A-Derivate sind für die Behandlung einer Entzündung in Verbindung mit der Hornhaut, Bindehaut und anderen Schleimhaut- und Epithelgeweben verwendet worden, einschließlich Zuständen wie der Trockenen-Auge-Erkrankung.

[0016] Beispielsweise offenbart US 2012/0095097 wässrige ophthalmische Zusammensetzungen, die Vitamin A, wenigstens 0,4 Gew./Vol.-% Polyoxyethylenpolypropylenglycol und Trometamol umfassen. In diesen Zusammensetzungen können auch Antioxidationsmittel enthalten sein, wie z. B. Dibutylhydroxytoluol und α -Tocopherolacetat. Diese Zusammensetzungen basieren auf der Grundlage von Micellen von Vitamin A, das vermutlich durch das nichtionische grenzflächenaktive Mittel Polyoxyethylenpolypropylenglycol abgeschirmt und stabilisiert wird. Diese Zusammensetzungen sind als solche nicht stabilisiert.

[0017] Im Prinzip würden diese Zubereitungen, wenn sie in Mehrdosisbehältern vorgelegt werden würden, die im Prinzip kostenwirksamer und für die Patienten bequemer als Fläschchen zur Einmalverwendung wären, eine Konservierung erforderlich machen, um ihre mikrobiologische Qualität zu gewährleisten. Das gleiche würde für alle Zubereitungen auf Wasserbasis zutreffen. Zugleich sind aber Konservierungsmittel, die in ophthalmischen Formulierungen verwendet werden können, potentiell schädigend für das Auge, insbesondere für die Augenoberfläche, und sollten insbesondere im Zusammenhang der Trockenen-Auge-Erkrankung vermieden werden. Zumindest in früheren Jahren mussten Mehrdosisformulierungen für die ophthalmische Verabreichung unter Verwendung eines physiologisch verträglichen Konservierungsmittels konserviert werden, um das Risiko von mikrobieller Kontamination und Infektion zu verringern.

[0018] Die meisten Konservierungsmittel sind aber für DED-Patienten dahingehend problematisch, dass sie ein Potential für eine ungünstige Wirkung auf die Augenoberfläche aufweisen und damit der therapeutischen Absicht entgegenwirken. Dies ist sowohl für Patienten mit mäßigen bis schweren Symptomen der Trockenen-Auge-Erkrankung von besonderer Bedeutung, für die zur Linderung der Symptome ein häufiger Gebrauch angezeigt ist, als auch für Patienten, die mehrere konservierte topische Medikamente benötigen.

[0019] Als Alternative sind Einzeldosis-Behälter die Hauptoption zur Verabreichung nicht konservierter Formulierungen, wie z. B. die, die für das Produkt Remogen[®] verwendet werden. Diese sind aber weniger kosteneffektiv und unbequemer für den Patienten zu handhaben als die herkömmliche Mehrfachdosis-Flasche. Während ophthalmische Formulierungen, die „verschwindende“ Konservierungsmittel einsetzen, wie z. B. Natriumchlorit oder Natriumperborat, die sich nach dem Einträufeln und Kontakt mit dem Tränenfilm in nichttoxische Ionen und Wasser umwandeln können, eine Option sein können, können diese trotzdem für Patienten reizauslösend sein, insbesondere für diejenigen mit schwerwiegender Erkrankung, die über kein ausreichendes Tränenvolumen verfügen, um die Konservierungsmittel wirkungsvoll abzubauen.

[0020] Die WO 2011/073134 offenbart ophthalmische topische pharmazeutische Zusammensetzungen zur Behandlung von Keratoconjunctivitis sicca, die immunsuppressive Makrolide, wie z. B. Cyclosporin A und semifluorierte Alkane, umfassen. Die semifluorierten Alkane in den offenbarten Zusammensetzungen dienen als geeignete flüssige Träger für die Abgabe des therapeutischen Wirkstoffs an das Auge und weisen insbesondere eine hohe Kapazität zum Lösen außerordentlich problematischer, schwer löslicher Verbindungen, wie z. B. Cyclosporin, auf. Allerdings wird die Fähigkeit von semifluorierten Alkanen zum Stabilisieren oxidationsempfindlicher Verbindungen über einen ausgedehnten Zeitraum nicht erwähnt.

[0021] Aufgabe der vorliegenden Erfindung ist es deshalb, eine neuartige Zusammensetzung bereitzustellen, die einen oder mehrere Wirkstoffe umfasst, umfassend mehr als eine oxidationsanfällige aliphatische Doppelbindung, und die gleichzeitig die verschiedenen Probleme und wenigstens eine(n) der Beschränkungen oder Nachteile, der/die mit den Formulierungen gemäß dem Stand der Technik einhergeht, anspricht und überwindet. In einem spezifische Aspekt ist es eine Aufgabe der Erfindung, eine ophthalmischen Zusammensetzung für die Behandlung oder Verhinderung eines Zustands oder einer Erkrankung, wie z. B. eines trockenen Auges, oder von Zuständen in Verbindung mit der Entzündung des Augengewebes zur Verfügung zu stellen. In einem weiteren Aspekt ist es eine Aufgabe der Erfindung, ein Verfahren zum Stabilisieren eines Wirkstoffs mit mehr als einer oxidationsanfälligen aliphatischen Doppelbindung zur Verfügung zu stellen, das einen Nachteil oder

mehrere Nachteile des Stands der Technik nicht aufweist. Weitere Aufgaben der Erfindung ergeben sich aus der nachfolgenden Beschreibung, den Beispielen und den Patentansprüchen.

ZUSAMMENFASSUNG DER ERFINDUNG

[0022] In einem ersten Aspekt stellt die vorliegende Erfindung eine stabile flüssige Zusammensetzung zur Verfügung, die einen Wirkstoff, der mehr als eine oxidationsanfällige aliphatische Doppelbindung aufweist, umfasst, wobei der Wirkstoff in einem flüssigen Träger gelöst, dispergiert oder suspendiert ist, der ein semifluoriertes Alkan der Formel $F(CF_2)_n(CH_2)_mH$ oder der Formel $F(CF_2)_n(CH_2)_m(CF_2)_oF$ umfasst, wobei n , m und o ganze Zahlen unabhängig ausgewählt aus dem Bereich von 3 bis 20 sind. Der flüssige Träger ist im Wesentlichen wasserfrei.

[0023] In einer der Ausführungsformen umfasst die Zusammensetzung gemäß der Erfindung eine mehrfach ungesättigte Fettsäure oder ein Derivat davon, insbesondere ein Esterderivat. Es ist weiterhin bevorzugt, dass die mehrfach ungesättigte Fettsäure oder das Derivat davon aus einer Omega-3- oder Omega-6-Fettsäure oder einem Derivat, wie z. B. einem Omega-3- oder Omega-6-Fettsäureester, oder einem Gemisch davon ausgewählt ist. In einer weiteren bevorzugten Ausführungsform sind die Omega-3- oder Omega-6-Fettsäuren ausgewählt aus Docosahexaensäure oder Eicosapentaensäure und deren Esterderivaten.

[0024] In einem weiteren Aspekt stellt die Erfindung die Verwendung derartiger Zusammensetzungen als Medikament zur Verfügung, wobei das Medikament topisch an das Auge oder an ophthalmisches Gewebe verabreicht werden kann, und/oder wobei das Medikament für die Behandlung eines Zustands oder einer Erkrankung eines Auges oder von ophthalmischem Gewebe verwendet werden kann, wie z. B. Entzündungszuständen des ophthalmischen Gewebes oder Keratoconjunctivitis sicca (Trockenes Auge).

[0025] In noch einem weiteren Aspekt stellt die Erfindung ein Verfahren zum Stabilisieren eines Wirkstoffs, der mehr als eine oxidationsanfällige aliphatische Doppelbindung aufweist, zur Verfügung, umfassend den Schritt des Lösens, Dispergierens, Suspendierens des Wirkstoffs in einem flüssigen Träger, der ein semifluoriertes Alkan der Formel $F(CF_2)_n(CH_2)_mH$ oder der Formel $F(CF_2)_n(CH_2)_m(CF_2)_oF$ umfasst, wobei n , m und o ganze Zahlen unabhängig ausgewählt aus dem Bereich von 3 bis 20 sind und wobei der flüssige Träger im Wesentlichen wasserfrei ist. In einer der bevorzugten Ausführungsformen ist der Wirkstoff eine Omega-3- oder eine Omega-6-Fettsäure oder ein Esterderivat davon.

AUSFÜHRLICHE BESCHREIBUNG DER ERFINDUNG

[0026] In einem ersten Aspekt stellt die Erfindung eine stabile flüssige Zusammensetzung zur Verfügung, die einen Wirkstoff, der mehr als eine oxidationsanfällige aliphatische Doppelbindung aufweist, umfasst. Die Zusammensetzung ist ferner dadurch gekennzeichnet, dass der Wirkstoff in einem flüssigen Träger gelöst, dispergiert oder suspendiert ist, der ein semifluoriertes Alkan wie in Anspruch 1 definiert und nachstehend ausführlicher erläutert umfasst.

[0027] Wie hierin verwendet, bezeichnet „Wirkstoff“ jeden Typ von pharmazeutischem, nutrazeutischem oder anderweitig gesundheitsförderndem Wirkstoff oder Derivat, der/das für die Vorbeugung, Diagnose, Stabilisierung, Behandlung oder - allgemein gesagt - das Management eines Zustands oder einer Erkrankung verwendbar ist. „Therapeutisch wirksame Menge“ bezeichnet eine Dosis, Konzentration oder Stärke, die zum Erzielen einer gewünschten pharmakologischen, nutrazeutischen oder anderweitig gesundheitsfördernden oder -unterstützenden Wirkung verwendbar ist.

[0028] Wirkstoffe, die mehr als eine oxidationsanfällige aliphatische Doppelbindung aufweisen, sind gewöhnlich gegenüber Abbau und Zerfall über die Zeit und während der Lagerung empfindlich. Die aliphatischen Doppelbindungen dieser Verbindungen weisen Konfigurationen auf, die besonders anfällig für Oxidationsreaktionen sind, die im Laufe der Zeit zu der Entstehung von Nebenprodukten und quantitativem Verlust an Wirkstoff führen. Die vorliegende Erfindung stellt Verfahren zum Stabilisieren derartiger Wirkstoffe gegen Oxidation zur Verfügung, insbesondere Oxidation, die durch thermische, photolytische oder chemische Mittel und in Gegenwart von Sauerstoff, der in der Atmosphäre vorhanden sein oder der mit der Zeit in eine anfänglich inerte Umgebung eingeführt werden kann, eintreten und/oder gefördert werden kann.

[0029] Wie hierin verwendet, bezeichnet „aliphatische Doppelbindung“ eine Kohlenstoff-Kohlenstoff-Doppelbindung (C=C). Ein Wirkstoff, der mehr als eine derartige Doppelbindung aufweist, kann wenigstens zwei aliphatische Doppelbindungen aufweisen, insbesondere mit einer Konfiguration, bei der die Doppelbindungen

durch eine Methylengruppe (-CH₂-) getrennt sind. Die eine aliphatische Doppelbindung oder die mehreren aliphatischen Doppelbindungen der Wirkstoffe gemäß der Erfindung können in der cis- (Z) oder der trans- (E)-Konfiguration oder in Kombinationen davon vorliegen. In einer Ausführungsform umfasst der Wirkstoff gemäß der Erfindung eine strukturelle Komponente der Formel - (HC=CH-CH₂-HC=CH)_x-, wobei x eine ganze Zahl im Bereich von 2 bis 10, insbesondere von 2 bis 5, ist.

[0030] Wirkstoffe mit mehr als einer aliphatischen Doppelbindung, bei denen die Doppelbindungen durch eine überbrückende Methylengruppe getrennt sind (oft auch als Verbindungen mit Methylen-unterbrochenen Polyenen bezeichnet), umfassen mehrfach ungesättigte Fettsäuren. Mehrfach ungesättigte Fettsäuren sind lineare Carbonsäuren, die Kohlenstoffketten mit mehr als einer Kohlenstoff-Kohlenstoff-Doppelbindung aufweisen. Diese lipophilen Lipide sind oxidationsanfällig, insbesondere über radikal ausgelöste Autooxidationsvorgänge in Gegenwart von atmosphärischem Sauerstoff. In einer Ausführungsform umfassen die Zusammensetzungen gemäß der Erfindung eine mehrfach ungesättigte Fettsäure mit einer Anzahl von Kohlenstoffatomen im Bereich von C16 bis C24. Derivate von mehrfach ungesättigten Fettsäuren, wie z. B. Ester und insbesondere Alkylester, liegen innerhalb des Geltungsbereichs der Erfindung. Es versteht sich im Zusammenhang mit der vorliegenden Erfindung, dass eine Bezugnahme auf eine beliebige mehrfach ungesättigte Fettsäure oder eine Gruppe oder Spezies davon auch die entsprechenden Derivate, insbesondere die Ester, abdeckt, auch wenn diese nicht spezifisch genannt werden.

[0031] Mehrfach ungesättigte Fettsäuren (oft als PUFA abgekürzt) umfassen Omega-Fettsäuren, wie z. B. Omega-3-Fettsäuren (auch als ω-3-Fettsäuren oder n-3-Fettsäuren bekannt) und Omega-6-Fettsäuren (auch als ω-6-Fettsäuren oder n-6-Fettsäuren bekannt). Beispiele von Omega-3-Fettsäuren (auch als ω-3-Fettsäuren oder n-3-Fettsäuren bekannt) umfassen Eicosapentaensäure (EPA), Docosahexaensäure (DHA), α-Linolensäure (ALA). Beispiele von Omega-6-Fettsäuren (auch als ω-6-Fettsäuren oder n-6-Fettsäuren bekannt) umfassen gamma-Linolensäure, Linolsäure, Dihomo-gamma-linolensäure. Derivate von Omega-3-Fettsäuren oder Omega-6-Fettsäuren, wie z. B. Ester- oder Alkylesterderivate, liegen auch innerhalb des Geltungsbereichs der Erfindung. Besonders bevorzugte Alkylesterderivate sind Eicosapentaensäureethylester und Docosahexaensäureethylester. Derivate von Eicosapentaensäure oder Docosahexaensäure, wie z. B. Resolvine und Neuroprotectine, sind auch geeignete Wirkstoffe innerhalb des Geltungsbereichs der Erfindung.

[0032] In einer weiteren Ausführungsform sind die Wirkstoffe, die mehr als eine oxidationsanfällige aliphatische Doppelbindung aufweisen, Verbindungen, die eine Strukturkomponente mit mehr als einer aliphatischen Doppelbindung in linearer Konjugation zueinander umfassen. Wirkstoffe, die mehr als eine aliphatische Doppelbindung in linearer Konjugation umfassen, werden häufig auch als Polyene bezeichnet. Vorzugsweise umfasst der Wirkstoff wenigstens drei, bevorzugter vier oder fünf linear konjugierte Doppelbindungen. Vorzugsweise umfassen die Wirkstoffe strukturell eine konjugierte Trien-, Tetraen-, Pentaen-, Hexaen- oder Heptaenkomponente. In einer Ausführungsform kann der Wirkstoff, der eine Polyenkomponente umfasst, ein Makrozyklus sein, wobei das Polyen oder die linear konjugierten Doppelbindungen einen Teil der zyklischen Struktur bilden. Die eine linear konjugierte aliphatische Doppelbindung oder die mehreren linear konjugierten aliphatischen Doppelbindungen kann/können in der cis- (Z) oder der trans- (E)-Konfiguration oder in einer Kombinationen davon vorliegen.

[0033] Beispiele von Wirkstoffen, die mehr als eine linear konjugierte Doppelbindung umfassen, umfassen, sind aber nicht beschränkt auf, lipophile Vitaminderivate, wie z. B. Retinoide und Derivate davon. Diese Klasse von Verbindungen ist auch instabil gegenüber einer längeren Lagerung und anfällig für einen Abbau auf oxidativem Weg, wie z. B. durch Autooxidation. Retinoide und Retinoidderivate (oft auch als Vitamin-A-Derivate bezeichnet) umfassen Retinol, Retinsäure und deren Ester (z. B. Retinolpalmitat und Retinolacetat), Retinal, Tretinoin, Isotretinoin und Alitretinoin.

[0034] Weitere Beispiele von Wirkstoffen, die auch linear konjugierte Doppelbindungssysteme umfassen, die empfindlich gegenüber oder anfällig für radikalvermittelten oxidativen Abbau mit Sauerstoff sind, umfassen Sirolimus (Rapamycin), einen immunsuppressiven Makrolid-Wirkstoff, dessen Struktur drei zusammenhängende Doppelbindungen enthält.

[0035] Ferner werden Polyenverbindungen als oxidationsempfindliche Wirkstoffe gemäß der Erfindung angesehen, insbesondere Polyen-Fungizide. In einer Ausführungsform umfasst die Zusammensetzung ein Polyen-Fungizid, wie z. B. Nystatin, Natamycin oder Amphothericin, gelöst in einem flüssigen Träger, der im Wesentlichen aus einem oder mehreren wie hierin beschriebenen semifluorierten Alkanen besteht.

[0036] Die Zusammensetzungen gemäß der Erfindung können gegebenenfalls ferner ein Carotenoid oder Carotenoidderivat umfassen, insbesondere ein Xanthophyll. Auch diese Verbindungen weisen mehrfach konjugierte Doppelbindungssysteme auf. Besonders bevorzugt sind Lutein und Zeaxanthin. Auch Derivate von Lutein oder Zeaxanthin, wie z. B. Lutein- oder Zeaxanthinester, werden in Betracht gezogen. In einer besonderen Ausführungsform umfassen flüssige Zusammensetzungen, die wenigstens zwei oder mehr semifluorierte Alkane umfassen, ferner Lutein oder ein Derivat davon.

[0037] In einer weiteren Ausführungsform umfasst die Zusammensetzung Ciclopiroxolamin als Wirkstoff. Vorzugsweise wird Ciclopiroxolamin in gelöstem Zustand eingebaut. Wie nachstehend ausführlicher diskutiert, werden einige der Hauptvorteile der vorliegenden Erfindung durch das Vorhandensein eines semifluorierten Alkans in der Zusammensetzung als flüssiger Träger oder Teil des flüssigen Trägers für Wirkstoffe, wie z. B. mehrfach ungesättigte Fettsäuren, Retinoide oder andere Wirkstoffe, die mehr als eine oxidationsanfällige aliphatische Doppelbindung aufweisen, bewirkt.

[0038] Semifluorierte Alkane sind lineare oder verzweigte Alkane, bei denen einige Wasserstoffatome durch Fluor ersetzt worden sind. In einer bevorzugten Ausführungsform bestehen die in der vorliegenden Erfindung verwendeten semifluorierten Alkane (SFAs) aus mindestens einem nichtfluorierten Kohlenwasserstoffsegment und mindestens einem fluorierten Kohlenwasserstoffsegment. Besonders nützlich sind SAFs, die ein nichtfluoriertes Kohlenwasserstoffsegment ausweisen, das an ein perfluoriertes Kohlenwasserstoffsegment gemäß der allgemeinen Formel $F(CF_2)_n(CH_2)_mH$ gebunden ist, oder zwei perfluorierten Kohlenwasserstoffsegmente aufweisen, die durch ein nichtfluoriertes Kohlenwasserstoffsegment eine ganze Zahl aus dem Bereich von 3 bis 10. In noch einer weiteren besonderen Ausführungsform ist das semifluorierte Alkan eine Verbindung der Formel $F(CF_2)_n(CH_2)_mH$, wobei n eine ganze Zahl aus dem Bereich von 6 bis 20 ist und m eine ganze Zahl aus dem Bereich von 10 bis 20 ist. Am meisten bevorzugt ist das semifluorierte Alkan eine Flüssigkeit. Bevorzugte SFAs umfassen insbesondere die Verbindungen $F(CF_2)_4(CH_2)_5H$, $F(CF_2)_4(CH_2)_6H$, $F(CF_2)_4(CH_2)_8H$, $F(CF_2)_6(CH_2)_4H$, $F(CF_2)_6(CH_2)_6H$, $F(CF_2)_6(CH_2)_8H$ und $F(CF_2)_6(CH_2)_{10}H$. Ferner bevorzugte SFAs umfassen insbesondere $F(CF_2)_8(CH_2)_{10}H$ und $F(CF_2)_{10}(CH_2)_{12}H$.

[0039] In einer weiteren Ausführungsform kann die Zusammensetzung mehr als ein SFA umfassen. Vorzugsweise umfassen Zusammensetzungen, die mehr als ein SFA umfassen, wenigstens ein SFA ausgewählt aus $F(CF_2)_4(CH_2)_5H$, $F(CF_2)_4(CH_2)_6H$, $F(CF_2)_4(CH_2)_8H$, $F(CF_2)_6(CH_2)_4H$, $F(CF_2)_6(CH_2)_6H$, $F(CF_2)_6(CH_2)_8H$ und $F(CF_2)_6(CH_2)_{10}H$. In einer anderen Ausführungsform umfasst die Zusammensetzung wenigstens zwei SFAs der ausgewählten Verbindungen $F(CF_2)_4(CH_2)_5H$, $F(CF_2)_4(CH_2)_6H$, $F(CF_2)_4(CH_2)_8H$, $F(CF_2)_6(CH_2)_4H$, $F(CF_2)_6(CH_2)_6H$, $F(CF_2)_6(CH_2)_8H$ und $F(CF_2)_6(CH_2)_{10}H$ und wenigstens eines von $F(CF_2)_8(CH_2)_{10}H$ und $F(CF_2)_{10}(CH_2)_{12}H$. In einer der bevorzugten Ausführungsformen umfasst die Zusammensetzung ein erstes semifluoriertes Alkan der Formel $F(CF_2)_n(CH_2)_mH$, wobei n eine ganze Zahl aus dem Bereich von 3 bis 8 ist und m eine ganze Zahl aus dem Bereich von 3 bis 10 ist, und ein zweites semifluoriertes Alkan der Formel $F(CF_2)_n(CH_2)_mH$, wobei n eine ganze Zahl aus dem Bereich von 6 bis 20 ist und m eine ganze Zahl aus dem Bereich von 10 bis 20 ist.

[0040] Wie erwähnt, umfassen die Zusammensetzungen einen Wirkstoff, der mehr als eine oxidationsanfällige aliphatische Doppelbindung aufweist, wobei der Wirkstoff in einem flüssigen Träger, der ein SFA umfasst und der im Wesentlichen wasserfrei ist, gelöst, dispergiert oder gemäß der allgemeinen Formel $F(CF_2)_n(CH_2)_m(CF_2)_oF$ getrennt sind.

[0041] Eine weitere Nomenklatur, die hierin verwendet wird, bezieht sich auf die oben genannten SFAs mit zwei oder drei Segmenten als RFRH bzw. RFRHRF, wobei R_F ein perfluoriertes Kohlenwasserstoffsegment bezeichnet und R_H ein nichtfluoriertes Segment bezeichnet. Alternativ dazu können die Verbindungen als F_nH_m bzw. $F_nH_mF_o$ bezeichnet werden, wobei F ein perfluoriertes Kohlenwasserstoffsegment bedeutet, H ein nichtfluoriertes Segment bedeutet und n , m und o die Anzahl der Kohlenstoffatome des entsprechenden Segments ist. Beispielsweise wird F3H3 für Perfluorpropylpropan verwendet. Weiterhin wird diese Art von Bezeichnung gewöhnlich für Verbindungen verwendet, die lineare Segmente aufweisen. Falls nicht anderweitig angegeben, wird daher davon ausgegangen, dass F3H3 1-Perfluorpropylpropan anstelle von 2-Perfluorpropylpropan, 1-Perfluorisopropylpropan oder 2-Perfluorisopropylpropan bedeutet.

[0042] Vorzugsweise weisen die semifluorierten Alkane gemäß den allgemeinen Formeln $F(CF_2)_n(CH_2)_mH$ und $F(CF_2)_n(CH_2)_m(CF_2)_oF$ Segmentgrößen im Bereich von 3 bis 20 Kohlenstoffatomen auf, d. h. n , m und o sind ganze Zahlen, die unabhängig aus dem Bereich von 3 bis 20 ausgewählt sind. SFAs, die im Zusammenhang mit der vorliegenden Erfindung nützlich sind, sind auch in EP-A 965 334, EP-A 965329 und EP-A 2110126 beschrieben, wobei die Offenbarung dieser Dokumente hierin enthalten ist.

[0043] In einer weiteren Ausführungsform umfassen die Zusammensetzungen der Erfindung ein semifluoriertes Alkan gemäß der Formel $F(CF_2)_n(CH_2)_mH$, wobei n und m ganze Zahlen unabhängig ausgewählt aus dem Bereich von 3 bis 20 sind. In einer anderen besonderen Ausführungsform ist n eine ganze Zahl aus dem Bereich von 3 bis 8 und m ist suspendiert. In manchen Ausführungsformen kann der flüssige Träger, der ein SFA umfasst, ferner andere organische Flüssigkeiten oder andere Hilfsstoffe umfassen, ist aber praktisch wasserfrei.

[0044] Gemäß einer besonderen Ausführungsform können die Wirkstoffe gemäß der Erfindung in einem flüssigen Träger, der ein semifluoriertes Alkan umfasst, gelöst sein, d. h. sich in vollständiger Lösung oder in Lösung befinden. Alternativ dazu können die Wirkstoffe in einem flüssigen Träger, der ein semifluoriertes Alkan umfasst, dispergiert oder suspendiert sein. Wie hierin verwendet bedeutet „Dispergieren“ das Bilden eines Systems mit mindestens einer kontinuierlichen (oder kohärenten) Phase und mindestens einer diskontinuierlichen (oder inneren) Phase, die in der kontinuierlichen Phase verteilt ist. Unter dem Begriff „Dispersion“ versteht man kolloidale Systeme, bei denen der Wirkstoff in der flüssigen Phase fein verteilt ist. Es versteht sich ebenfalls, dass eine Suspension eine Art von Dispersion ist, bei der sich die dispergierte Phase in einem festen Zustand befindet. Die für die Ausführung der Erfindung nützlichen Suspensionen sind Flüssigkeiten, zumindest bei physiologischer Temperatur, was bedeutet, dass die kontinuierliche Phase flüssig ist. Typischerweise sind Suspensionen bei Raumtemperatur flüssig.

[0045] Flüssige SFAs sind chemisch und physiologisch inert, farblos und stabil. Ihre typischen Dichten liegen im Bereich von 1,1 bis 1,7 g/cm³ und ihre Oberflächenspannung kann bis zu 19 mN/m niedrig sein. Die SFAs des $F(CF_2)_n(CH_2)_mH$ -Typs sind in Wasser unlöslich, aber auch, mit einer steigenden Lipophilizität, die mit einer ansteigenden Größe des nichtfluorierten Segments korreliert, etwas amphiphil. Flüssige SFAs dieses Typs werden gewerblich zum Entfalten und Wiederaufbringen der Netzhaut, zur Langzeittamponade als Glaskörperflüssigkeit-Ersatz (H. Meinert et al., European Journal of Ophthalmology, Band 10(3), S. 189-197, 2000) und als Auswaschlösungen für restliches Siliconöl nach vitreo-retinaler Chirurgie verwendet. Diese und andere Anwendungen haben SFAs als physiologisch gut verträgliche Verbindungen etabliert.

[0046] Es ist auch vorgeschlagen worden, dass SFAs eine hohe Löslichkeit für Gase wie Sauerstoff aufweisen und als Sauerstoffträger wirken können (US 6262126). Experimentell wurden sie als Blutersatzstoffe, als Sauerstoffträger verwendet (H. Meinert et al., Biomaterials, Artificial Cells, and Immobilization Biotechnology, Band 21(5), S. 583-95, 1993).

[0047] Im Gegensatz zu solchen Fakten und Lehren haben die Erfinder nun herausgefunden, dass flüssige Zusammensetzungen, die SFAs und die oxidationsempfindlichen Wirkstoffe, wie z. B. die oben beschriebenen, umfassen, unter Umgebungs- und auch unter nichtidealen Bedingungen überraschend stabil sind (wie durch die nachstehenden Beispiele veranschaulicht).

[0048] Die Erfinder haben herausgefunden, dass ein Verfahren zum Stabilisieren einer Verbindung der Erfindung einfach den Schritt des Lösens, Dispergierens oder Suspendierens eines Wirkstoffs der Erfindung in einem flüssigen Träger, der ein semifluoriertes Alkan umfasst, umfassen kann, da keine zusätzlichen Antioxidationsmittel oder andere Wirkstoffstabilisatoren, die typischerweise für die Formulierung derartiger Verbindungen verwendet werden, erforderlich sind. Diese Vereinfachung kann für verschiedene medizinische Anwendungen der Zusammensetzung vorteilhaft sein, die insbesondere mit häufiger Verabreichung an Gewebe, wie z. B. Augen- oder Schleimhautgewebe, verbunden sind. Diese sind im Allgemeinen schlecht verträglich gegenüber einer Vielzahl von Antioxidationsmitteln und Stabilisatoren und profitieren im Allgemeinen nicht von der häufigen Exposition gegenüber derartigen Hilfsstoffen.

[0049] In einer Ausführungsform umfasst ein Verfahren zum Stabilisieren einer mehrfach ungesättigten Fettsäure oder eines Esterderivats davon den Schritt des Lösens, Dispergierens oder Suspendierens der mehrfach ungesättigten Fettsäure oder eines Esterderivats davon in einem flüssigen Träger, der ein semifluoriertes Alkan der Formel $F(CF_2)_n(CH_2)_mH$ oder der Formel $F(CF_2)_n(CH_2)_m(CF_2)_oF$ umfasst, wobei n , m und o ganze Zahlen unabhängig ausgewählt aus dem Bereich von 3 bis 20 sind und wobei der flüssige Träger im Wesentlichen wasserfrei ist. In noch einer weiteren Ausführungsform umfasst das Verfahren zum Stabilisieren den Schritt des Lösens, Dispergierens oder Suspendierens einer mehrfach ungesättigten Fettsäure ausgewählt aus einer Omega-3- oder einer Omega-6-Fettsäure oder eines Esterderivats davon oder Gemischen davon in einem flüssigen Träger, der ein semifluoriertes Alkan ausgewählt aus $F(CF_2)_4(CH_2)_5H$, $F(CF_2)_4(CH_2)_6H$, $F(CF_2)_4(CH_2)_8H$, $F(CF_2)_6(CH_2)_4H$, $F(CF_2)_6(CH_2)_6H$, $F(CF_2)_6(CH_2)_8H$ und $F(CF_2)_6(CH_2)_{10}H$ umfasst.

[0050] Weitere Ausführungsformen innerhalb des Geltungsbereichs der Erfindung sind stabile flüssige Zusammensetzungen, die aus im Wesentlichen einer oder mehreren Omega-3-Fettsäuren oder Derivaten davon bestehen, die in einem flüssigen semifluorierten Alkan der Formel $F(CF_2)_n(CH_2)_mH$ oder der Formel $F(CF_2)_n(CH_2)_m(CF_2)_oF$ gelöst oder dispergiert sind, wobei n, m und o ganze Zahlen unabhängig ausgewählt aus dem Bereich von 3 bis 20 sind und wobei der flüssige Träger im Wesentlichen wasserfrei ist. Zusammensetzungen, die keine weiteren Wirkstoffe als Omega-3-Fettsäure oder Derivate davon umfassen, liegen ebenfalls im Geltungsbereich der Erfindung. Bevorzugt sind stabile flüssige Zusammensetzungen, die aus einer oder mehreren Omega-3-Fettsäuren ausgewählt aus α -Linolensäure, Docosahexaensäure und Eicosa-pentaensäure und Esterderivaten davon bestehen, wobei die Omega-3-Fettsäure oder das Esterderivat davon in einem semifluorierten Alkan gemäß der Erfindung, beispielsweise $F(CF_2)_6(CH_2)_8H$, gelöst oder dispergiert ist. In einer weiteren bevorzugten Ausführungsform besteht die flüssige Zusammensetzung im Wesentlichen aus Docosahexaensäure und/oder Eicosa-hexaensäure oder Esterderivaten davon, gelöst oder dispergiert in $F(CF_2)_6(CH_2)_8H$.

[0051] In einer besonderen Ausführungsform umfassen flüssige Zusammensetzungen, die mindestens zwei oder mehr semifluorierte Alkane umfassen, ferner eine oder mehrere Omega-3-Fettsäuren oder Omega-3-Fettsäurederivate und/oder Omega-6-Fettsäuren oder Omega-6-Fettsäurederivate.

[0052] Es werden auch Verfahren zum Stabilisieren eines Retinoids ausgewählt aus Retinol, Retinsäure, Retinal, Tretinoin, Isotretinoin und Alitretinoin und Derivaten davon oder Sirolimus oder einer Polyenverbindung oder Ciclopiroxolamin in Erwägung gezogen, umfassend den Schritt des Lösens, Dispergierens oder Suspendierens der Verbindungen in einem flüssigen Träger, der ein semifluoriertes Alkan der Formel $F(CF_2)_n(CH_2)_mH$ oder der Formel $F(CF_2)_n(CH_2)_m(CF_2)_oF$ umfasst, wobei n, m und o ganze Zahlen unabhängig ausgewählt aus dem Bereich von 3 bis 20 sind und wobei der flüssige Träger im Wesentlichen wasserfrei ist. In einer anderen Ausführungsform umfasst ein Verfahren zum Stabilisieren eines Retinoids ausgewählt aus Retinol, Retinsäure, Retinal, Tretinoin, Isotretinoin und Alitretinoin und Derivaten davon oder Sirolimus den Schritt des Lösens, Dispergierens oder Suspendierens der Verbindungen in einem flüssigen Träger, der ein semifluoriertes Alkan ausgewählt aus $F(CF_2)_4(CH_2)_5H$, $F(CF_2)_4(CH_2)_6H$, $F(CF_2)_4(CH_2)_8H$, $F(CF_2)_6(CH_2)_4H$, $F(CF_2)_6(CH_2)_6H$, $F(CF_2)_6(CH_2)_8H$ und $F(CF_2)_6(CH_2)_{10}H$ umfasst.

[0053] In einer weiteren Ausführungsform der Erfindung umfassen flüssige Zusammensetzungen, die wenigstens zwei oder mehr semifluorierte Alkane umfassen, ferner wenigstens ein solubilisiertes lipophiles Vitamin oder Vitaminderivat.

[0054] Die flüssigen Zusammensetzungen, die einen Wirkstoff, der mehr als eine oxidationsanfällige aliphatische Doppelbindung aufweist, in einem flüssigen Träger, der ein wie vorstehend beschriebenes semifluoriertes Alkan umfasst, gelöst, dispergiert oder suspendiert umfassen, wobei der flüssige Träger im Wesentlichen wasserfrei ist, können wenigstens etwa 0,01-10 Gew.-% Wirkstoff umfassen. Vorzugsweise umfassen die Zusammensetzungen mindestens etwa 1 Gew.-% Wirkstoff bezogen auf das Gewicht der Zusammensetzung, wie z. B. etwa 2 Gew.-% oder mehr oder mindestens 5 Gew.-%.

[0055] Die Zusammensetzungen der vorliegenden Erfindung sind als Medikamente, insbesondere als Medikamente, die topisch an ein Auge oder ophthalmisches Gewebe, auf die Haut oder auf die bukkale, anale, vaginale oder nasale Schleimhaut verabreicht werden, nützlich.

[0056] Die SFA-Komponente des flüssigen Trägers dieser Zusammensetzungen weist Merkmale auf, die diese für ophthalmische Anwendungen besonders zugänglich macht. Viele der hierin definierten SFAs weisen Brechungsindexe auf, die nahe dem von Wasser sind. In einer der spezifischen Ausführungsformen wird die Erfindung daher mit einem SFA ausgeführt, dessen Brechungsindex von 1,29 bis 1,35, insbesondere von etwa 1,30 bis etwa 1,35, bei 20 C liegt.

[0057] Weiterhin zeigen SFAs gemäß der Erfindung ein außergewöhnliches Benetzungs- und Ausbreitungsverhalten, mit dem sie sich schnell und wirkungsvoll über die Hornhautoberfläche und die Bindehaut ausbreiten können.

[0058] „Benetzung“ bedeutet die Fähigkeit einer Flüssigkeit, Kontakt mit einer festen Oberfläche zu etablieren bzw. aufrechtzuerhalten, die aus intermolekularen Wechselwirkungen stammt, wenn die beiden miteinander in Kontakt gebracht werden. Das Gleichgewicht zwischen adhäsiven und kohäsiven Kräften bestimmt den Benetzungsgrad. Je höher die adhäsiven Kräfte im Vergleich zu den kohäsiven Kräften sind, umso weiter wird sich ein Flüssigkeitstropfen über die Oberfläche des festen Materials ausbreiten. Umgekehrt werden sehr hohe

kohäsive Kräfte innerhalb der Flüssigkeit bewirken, dass der Tropfen eine Kugel bildet, wodurch der Kontakt mit der Oberfläche verhindert wird. Auf ähnliche Weise kann die Ausbreitung auch an der Grenzfläche zweier Flüssigkeiten stattfinden, die in Kontakt miteinander gebracht werden.

[0059] Ein Maß für die Benetzung und Ausbreitung ist der Kontaktwinkel θ . Der Kontaktwinkel ist der Winkel, bei dem die Flüssigkeit-Dampf-Grenzfläche auf die Feststoff-Flüssigkeit- oder Flüssigkeit-Flüssigkeit-Grenzfläche trifft. Die Tendenz eines Tropfens, sich auszubreiten, erhöht sich mit abnehmendem Kontaktwinkel. Somit stellt der Kontaktwinkel ein umgekehrtes Maß der Benetzbarkeit dar.

[0060] Ein niedriger Kontaktwinkel von weniger als 90° deutet auf eine hohe Benetzbarkeit und/oder Ausbreitung hin, wohingegen ein hoher Kontaktwinkel auf eine schlechte Benetzbarkeit und/oder Ausbreitung hindeutet. Eine perfekte Benetzung und Ausbreitung führt zu einem Kontaktwinkel von 0° , der auch als nicht messbarer Kontaktwinkel bezeichnet wird.

[0061] SFAs gemäß der Erfindung zeigen eine ausgezeichnete Benetzung verschiedener Oberflächen auf. Beispielsweise ist der Kontaktwinkel sowohl von F4H5 als auch von F6H8 auf Tabletten, die aus Trospiumchlorid oder Fenofibrat gepresst worden sind (150 mg Arzneistoff, gepresst zu Tabletten mit einem Durchmesser von 13 mm bei 15-20 kN), nicht messbar, d. h. es liegt eine perfekte Benetzung vor. Es ist anzumerken, dass Fenofibrat ein Beispiel einer hydrophoben, schlecht wasserlöslichen Verbindung ist, während Trospiumchlorid hydrophil und wasserlöslich ist. Zum Vergleich wurde der Kontaktwinkel von gereinigtem Wasser auf der Fenofibratetablette als $92,5^\circ$ bestimmt, d. h. die Tablette wurde schlecht mit Wasser benetzt.

[0062] Zusätzlich sind SFAs gemäß der Erfindung fähig, sehr kleine Tröpfchen zu bilden, wenn sie aus einem Tropfenzähler, wie z. B. einem Augentropfenzähler, abgegeben werden. Ohne an eine Theorie gebunden sein zu wollen, wird davon ausgegangen, dass die kleine Tröpfchengröße eine Folge des Zusammenspiels der einzigartigen Eigenschaften der SFAs hinsichtlich ihrer Dichte, Viskosität und Oberflächenspannung ist. In jedem Fall wird angenommen, dass für die topische Verabreichung in ein Auge ein kleiner Tropfen oder ein kleines Verabreichungsvolumen sehr vorteilhaft ist, da die Fähigkeit des Tränensacks, Flüssigkeit aufzunehmen und zu halten, äußerst begrenzt ist. In der Tat ist es sehr üblich, dass die Verabreichung einer herkömmlichen Augentropfenformulierung auf Wasser- oder Ölbasis sofort zum Abfließen eines wesentlichen Teils des verabreichten Medikaments sowie einiger Tränenflüssigkeit führt. Zugleich besteht ein Risiko, dass ein Teil der verabreichten Dosis über den Tränen-Nasen-Gang systemisch aufgenommen wird.

[0063] Die Erfindung stellt auch ein Mittel zum Formulieren nichtwässriger ophthalmischer Zusammensetzungen bereit, die mikrobiologisch stabil sind. Wässrige ophthalmische Zusammensetzungen sind für eine bakterielle Kontamination anfällig. Im Vergleich dazu weisen SFAs gemäß der Erfindung bakteriostatische Eigenschaften auf und fördern mikrobielles Wachstum nicht. Daher ist es möglich, konservierungsmittelfreie ophthalmische Zusammensetzungen zu formulieren, die für viele Patienten verträglicher sind, die an Augenerkrankungen leiden, die durch Konservierungsmittel oder andere Hilfsstoffe, die durch wiederholte Exposition Reizung verursachen können, ohne Weiteres verstärkt werden.

[0064] Die Zusammensetzungen gemäß der Erfindung sind daher sehr gut für die topische Verabreichung an ein Auge oder an ophthalmisches Gewebe geeignet. Ophthalmisches Gewebe umfasst jede Oberfläche der Augenanatomie, die topisch exponiert ist oder sein kann (d. h. durch nichtchirurgische Mittel). Vorzugsweise werden die Zusammensetzungen an die Hornhaut oder die Bindehaut verabreicht. Ferner werden die Zusammensetzungen vorzugsweise an den oberen oder unteren Lidrand, die Meibomischen Drüsengänge, die Augenwimpern oder einen beliebigen anderen Bereich des Auges oder der Augenlidanatomie verabreicht.

[0065] Insbesondere wird in Betracht gezogen, dass diese Zusammensetzungen für die Behandlung eines Zustands oder einer Erkrankung eines Auges oder eines ophthalmischen Gewebes, wie z. B. Entzündungszuständen des ophthalmischen Gewebes oder Keratoconjunctivitis sicca (Trockenes Auge) oder damit verbundene Symptome oder Zustände nützlich sein können. Gemäß einer Ausführungsform der Erfindung kann eine Zusammensetzung, die aus einem semifluorierten Alkan der Formel $F(CF_2)_n(CH_2)_mH$, wobei n eine ganze Zahl aus dem Bereich von 3 bis 8 ist und m eine ganze Zahl aus dem Bereich von 3 bis 10 ist, und gegebenenfalls einem oder mehreren weiteren Hilfsstoffen besteht, als Medikament bei der Behandlung von Keratoconjunctivitis sicca (Trockenes Auge) oder eines damit verbundenen Symptoms oder Zustands verwendet werden.

[0066] Keratoconjunctivitis sicca ist, wie vorstehend beschrieben, ein(e) komplexe(r), facettenreiche(r) Erkrankung oder Zustand. Wasserdefiziente DED und Verdunstungs-DED sind von Keratoconjunctivitis sicca umfasst und bilden spezifische Unterarten davon. Sjögren-Syndrom, Tränenganginsuffizienz, Meibomische Drüsener-

krankung und Meibomische Drüsenedysfunktion sowie andere Zustände sind ebenfalls mit Keratoconjunctivitis sicca verbunden, wobei diese direkte oder indirekte Ursachen davon sind und mit der Zusammensetzung der Erfindung behandelt werden können.

[0067] Meibomische Drüsenerkrankungen decken einen großen Bereich von Meibomischen Drüsenstörungen ab, einschließlich Neoplasie und kongenitale Störungen. Eine Meibomische Drüsenedysfunktion versteht sich allerdings als Abnormalität der Meibomischen Drüsen, die oft durch Drüsengangobstruktionen und/oder Veränderungen (qualitativ und/oder quantitativ) der Drüsensekrete gekennzeichnet ist. Im Allgemeinen können Zustände oder Erkrankungszustände, die eine abnormale, verringerte oder erhöhte Abgabe von Lipiden an den Tränenfilm verursachen oder dazu führen, Keratoconjunctivitis sicca sowie die damit verbundenen Symptome zur Folge haben.

[0068] Symptome von Keratoconjunctivitis sicca umfassen ein trockenes, kratzendes, staubiges oder sandiges Gefühl im Auge; Fremdkörperwahrnehmung; Schmerz oder Schmerzhaftigkeit; Stechen oder Brennen; Jucken; erhöhtes Blinzeln; Augenermüdung; Photophobie; verschwommenes Sehen; Rötung; Schleimfluss; Kontaktlinsenintoleranz; übermäßige Reflextränenbildung. Zusätzlich zu den beschriebenen Symptomen von Keratoconjunctivitis sicca können Patienten mit einer Meibomischen Drüsenedysfunktion ebenfalls an Symptomen leiden, die Juckreiz, Rötung, Schwellung, Schmerz oder Schmerzhaftigkeit, Abflussakkumulation oder Krustenbildung, insbesondere an den Lidrändern, umfassen. Es versteht sich, dass nicht alle Patienten, die an Keratoconjunctivitis sicca leiden, alle Symptome gleichzeitig aufweisen. Daher besteht gegenwärtig kein einheitlicher Kriterienkatalog zur Diagnose der Erkrankung. Es versteht sich auch, dass Patienten an einem Subtyp oder an mehreren Subtypen von Keratoconjunctivitis sicca leiden können oder an einem Zustand oder an mehreren Zuständen oder Krankheitswegen, die eine Keratoconjunctivitis sicca verursachen. Es ist jedoch wichtig anzumerken, dass innerhalb des Schutzbereichs der vorliegenden Erfindung jeder der Aspekte, jedes der Symptome oder jede der pathophysiologischen Folgen der Trockenen-Auge-Erkrankung angesprochen werden können.

[0069] Die Zusammensetzungen der Erfindung können auch einen oder mehrere Wirkstoffe und/oder weitere Hilfsstoffe umfassen, die erforderlich oder nützlich sind. In einer Ausführungsform können die Zusammensetzungen der Erfindung ferner eine entzündungshemmende Verbindung ausgewählt aus der Gruppe von NSAIDs, Corticosteroiden und Immunmodulatoren umfassen. Insbesondere können derartige Zusammensetzungen als ein Medikament zur topischen Verabreichung an ein Auge oder an ophthalmisches Gewebe, insbesondere als Medikamente zur Behandlung von Entzündungszuständen von ophthalmischem Gewebe oder von Keratoconjunctivitis sicca (Trockenes Auge) oder eines damit verbundenen Symptoms oder Zustands nützlich sein. Bevorzugte Immunmodulatoren sind Calcineurinhemmer (z. B. Cyclosporin oder Tacrolimus) oder mTOR-Hemmer (z. B. Sirolimus). Bevorzugte NSAIDs umfassen Flurbiprofen, Diclofenac, Indometacin, Bromfenac, Nepafenac, Ketoprofen und Ketorolac und Salze und Derivate davon. Bevorzugte Corticosteroide umfassen Prednisolon, Loteprednol, Dexamethason, Hydrocortison, Rimexolon, Fluorometholon und Salze und Derivate davon. Diese weiteren Wirkstoffe sind vorzugsweise ebenfalls in einem flüssigen semifluorierten Alkan gemäß der Erfindung gelöst oder dispergiert.

[0070] In einer weiteren Ausführungsform können die Zusammensetzungen gemäß der Erfindung ferner ein oder mehrere Flavan-3-ole, wie z. B. Catechine, umfassen. Catechin und Catechinisomere (z. B. Epicatechin) und -derivate (beispielsweise Esterderivate von Catechin) sind besonders bevorzugt.

[0071] Hinsichtlich weiterer Hilfsstoffe, falls vorhanden, sind jene besonders bevorzugt, die biokompatibel sind und vom Auge toleriert werden, und die flüssig und/oder löslich und mit SFAa mischbar sind. Insbesondere sind Hilfsstoffe vorzugsweise ausgewählt aus Lipiden, Ölen, Gleitmitteln, lipophilen Vitaminen, Viskositätsmitteln, Antioxidationsmitteln, grenzflächenaktiven Mitteln und Gemischen aus zwei oder mehreren davon.

[0072] Beispiele von potentiell nützlichen Lipiden und öligen Hilfsstoffen, die in die Zusammensetzungen der Erfindung enthalten sein können, umfassen Triglyceridöle (z. B. Sojabohnenöl, Olivenöl, Sesamöl, Baumwollsamensamenöl, Castoröl, Süßmandelöl), Mineralöl (z. B. Petrolatum und flüssiges Paraffin), Triglyceride mit mittlerer Kettenlänge (MCT), ölige Fettsäuren, Isopropylmyristat, ölige Fettalkohole, Ester von Sorbitol und Fettsäuren, ölige Saccharoseester, ölige Cholesterolester, ölige Wachsester, Glycerophospholipide, Sphingolipide oder jede ölige Substanz, die vom Auge physiologisch toleriert wird. Alle synthetischen, halbsynthetischen oder natürlichen öligen Hilfsstoffe, die die Komponenten, die in der Tränenfilm-Lipidschicht natürlich vorkommen, imitieren oder strukturell analog mit diesen oder mit diesen verwandt sind, liegen ebenfalls im Geltungsbereich der Erfindung.

[0073] Beispiele von potentiell nützlichen lipophilen Vitamin-Hilfsstoffen umfassen Vitamin E (z. B. α -Tocopherol) und dessen Derivate (z. B. Tocotrienole) und Ester (z. B. Tocopherolacetat und Tocopherol-TPGS). In einer Ausführungsform können flüssige Zusammensetzungen der Erfindung ferner wenigstens einen lipophilen Vitamin-Hilfsstoffe umfassen, der vollständig solubilisiert ist.

[0074] Beispiele von potentiell nützlichen Schmiermitteln und/oder Viskositätsmitteln umfassen Carboxymethylcellulose, Hydroxymethylcellulose, Hydroxypropylcellulose, Glycerol, Polyvinylalkohol, Polyethylenglycol, Propylenglycol, Hyaluronsäure, Hydroxypropylguar.

[0075] In einer der Ausführungsformen ist die Zusammensetzung der Erfindung frei von grenzflächenaktiven Mitteln. In einer alternativen Ausführungsform, und abhängig von dem spezifischen Wirkstoff, der formuliert werden soll, kann eine geringe Menge eines physiologisch verträglichen grenzflächenaktiven Mittels eingearbeitet sein. Potentiell nützliche grenzflächenaktive Mittel als Hilfsstoffe umfassen insbesondere nichtionische grenzflächenaktive Mittel und amphiphile Lipide. Grenzflächenaktive Mittel, die als potentiell nützlich angesehen werden, umfassen Tyloxapol, Poloxamere, wie z. B. Pluronic F68LF oder Lutrol F68, Pluronic L-G2LF und Pluronic L62D, Polysorbate, wie z. B. Polysorbat 20 und Polysorbat 80, Polyoxyethylen-Castoröl-Derivate, Sorbitanester, Polyoxylstearate und Gemische von zwei oder mehreren davon.

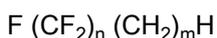
[0076] Die Zusammensetzung kann selbstverständlich auch weitere Hilfsstoffe umfassen, die erforderlich oder nützlich sind, wie z. B. Säuren, Basen, Elektrolyte, Puffer, gelöste Stoffe, Stabilisatoren, Synergisten und - falls in einem besonderen Fall erforderlich - ein Konservierungsmittel. In einer der Ausführungsformen ist die Zusammensetzung aber frei von Konservierungsmitteln.

[0077] Die Zusammensetzungen können zur Verabreichung als flüssige Lösung, Gel, Suspension oder Spray formuliert werden. Die können durch allgemein bekannte Verfahren zur Herstellung der flüssigen Lösungen, Gele, Suspensionen oder Sprays hergestellt werden.

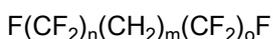
[0078] Weiterhin stellt die Erfindung ein pharmazeutisches Kit zur Verfügung, das die vorstehend beschriebene Zusammensetzung und einen Behälter, der die Zusammensetzung enthält, umfasst. Vorzugsweise weist der Behälter, der die Zusammensetzung umfasst, eine Abgabevorrichtung auf, wie z. B. ein Tropfenzählgerät, das zur topischen Verabreichung der Zusammensetzung an das Auge eines Patienten angepasst ist.

[0079] Ferner werden bereitgestellt:

1. Stabile flüssige Zusammensetzung, die einen Wirkstoff, der mehr als eine oxidationsanfällige aliphatische Doppelbindung aufweist, umfasst, wobei der Wirkstoff in einem flüssigen Träger gelöst, dispergiert oder suspendiert ist, der ein semifluoriertes Alkan der Formel



oder der Formel



umfasst, wobei n, m und o ganze Zahlen unabhängig ausgewählt aus dem Bereich von 3 bis 20 sind und wobei der Träger im Wesentlichen wasserfrei ist.

2. Zusammensetzung nach 1, wobei der Wirkstoff eine mehrfach ungesättigte Fettsäure oder ein Derivat davon ist, wobei das Derivat vorzugsweise ein Ester ist.

3. Zusammensetzung nach 2, wobei die mehrfach ungesättigte Fettsäure oder das Derivat davon eine Omega-3- oder Omega-6-Fettsäure oder ein Derivat davon oder ein Gemisch von Omega-3- oder Omega-6-Fettsäuren oder Derivaten davon ist.

4. Zusammensetzung nach 3, wobei die Omega-3-Fettsäure ausgewählt ist aus α -Linolensäure, Docosahexaensäure, Eicosapentaensäure und Esterderivaten davon.

5. Zusammensetzung nach 4, die im Wesentlichen aus einer oder mehreren Omega-3-Fettsäuren oder Esterderivaten davon, gelöst oder dispergiert in einem flüssigen semifluorierten Alkan, besteht.

6. Zusammensetzung nach 5, die im Wesentlichen aus Docosahexaensäure und/oder Eicosapentaensäure oder Alkylesterderivaten davon, gelöst in $F(CF_2)_6(CH_2)_8H$, besteht.

7. Zusammensetzung nach 1-6, umfassend etwa 0,01-10 Gew.-% an dem Wirkstoff.

8. Zusammensetzung nach 1, wobei der Wirkstoff:

- (a) ein Retinoid ausgewählt aus Retinol, Retinal, Retinsäure, Tretinoin, Isotretinoin, Alitretinoin und Derivaten davon oder
- (b) Sirolimus oder
- (c) eine Polyenverbindung oder
- (d) Cicloporixolamin

ist.

9. Zusammensetzung nach 1-8, wobei das semifluorierte Alkan ausgewählt ist aus $F(CF_2)_4(CH_2)_5H$, $F(CF_2)_4(CH_2)_6H$, $F(CF_2)_4(CH_2)_8H$, $F(CF_2)_6(CH_2)_4H$, $F(CF_2)_6(CH_2)_6H$, $F(CF_2)_6(CH_2)_8H$ und $F(CF_2)_6(CH_2)_{10}H$.

10. Zusammensetzung nach 1-9, ferner umfassend einen Lipidhilfsstoff ausgewählt aus Triglyceriden, Phospholipiden und Cholesterol oder Derivaten davon.

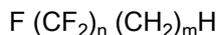
11. Zusammensetzung nach 1-4 oder 8-9, ferner umfassend eine entzündungshemmende Verbindung ausgewählt aus der Gruppe von NSAIDs, Corticosteroiden und Immunmodulatoren.

12. Zusammensetzung nach 1-11 zur Verwendung als ein Medikament.

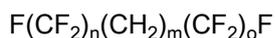
13. Zusammensetzung zur Verwendung als Medikament nach 12, wobei das Medikament topisch an ein Auge oder ophthalmisches Gewebe, auf die Haut oder auf die bukkale, anale, vaginale oder nasale Schleimhaut verabreicht wird.

14. Zusammensetzung zur Verwendung als ein Medikament nach 12 oder 13, wobei das Medikament zur Behandlung eines Zustands oder einer Erkrankung eines Auges oder ophthalmischen Gewebes, wie z. B. Entzündungszuständen des ophthalmischen Gewebes oder Keratoconjunctivitis sicca (Trockenes Auge), oder damit verbundenen Symptomen oder Zuständen verwendet wird.

15. Verfahren zum Stabilisieren eines Wirkstoffs, der mehr als eine oxidationsanfällige aliphatische Doppelbindung aufweist, umfassend den Schritt des Lösens, Dispergierens oder Suspendierens des Wirkstoffs in einem flüssigen Träger, der ein semifluoriertes Alkan der Formel



oder der Formel



umfasst, wobei n, m und o ganze Zahlen unabhängig ausgewählt aus dem Bereich von 3 bis 20 sind und wobei der flüssige Träger im Wesentlichen wasserfrei ist.

16. Verfahren nach 15, wobei das semifluorierte Alkan ausgewählt ist aus $F(CF_2)_4(CH_2)_5H$, $F(CF_2)_4(CH_2)_6H$, $F(CF_2)_4(CH_2)_8H$, $F(CF_2)_6(CH_2)_4H$, $F(CF_2)_6(CH_2)_6H$, $F(CF_2)_6(CH_2)_8H$ und $F(CF_2)_6(CH_2)_{10}H$.

17. Verfahren nach 15 oder 16, wobei der Wirkstoff eine mehrfach ungesättigte Fettsäure ausgewählt aus einer Omega-3- oder einer Omega-6-Fettsäure oder Esterderivaten davon oder Gemischen davon ist.

[0080] Die nachstehenden Beispiele dienen der Veranschaulichung der Erfindung; sie sollen aber den Umfang der Erfindung nicht beschränken.

BEISPIELE

Beispiel 1

[0081] Lösungen der Omega-3-Fettsäureester Eicosapentaensäureethylester (EPA-EE) und Docosahexensäureethylester (DHA-EE) wurden mit Konzentrationen von 1,0 Gew.-% und 5,0 Gew.-% in $F(CF_2)_6(CH_2)_8H$ hergestellt.

[0082] Ferner wurden Lösungen hergestellt, die eine Mischung von jeweils 1 Gew.-% DHA-EE und EPA-EE (insgesamt 2,0 Gew.-% Wirkstoff) bzw. 5,0 Gew.-% einer Kombination von DHA-EE und EPA-EE in einem Verhältnis von etwa 2:3 in $F(CF_2)_6(CH_2)_8H$ enthalten. Die Lösungen wurden in gewellte Probengefäße gefüllt

und zum Zwecke eines 6 Monate-Stabilitätsprogramms bei 2-8 °C, bei 25 °C/60 % RH und bei 40 °C/75 % RH aufbewahrt. Die nach einem 13-wöchigen Zeitraum erhaltenen Ergebnisse werden hierin beschrieben.

[0083] Aus den Probengefäßen wurden regelmäßig Proben zur GC-Analyse der Zusammensetzungen genommen (siehe Tabellen 1-3 für Ergebnisse). Die verbleibenden prozentuellen Anteile anderer Komponenten, die mit GC (FID) nachgewiesen wurden aber in den Tabellen hierin nicht gezeigt werden, werden Verunreinigungen zugeschrieben, die bereits in den Ausgangsproben von Omega-3-Fettsäureester oder dem SFA-Träger vor der Formulierung vorhanden waren. Es wurde keine Zunahme des Verunreinigungsgrads im Verlauf des Stabilitätsprogramms beobachtet.

[0084] Bei keiner der geprüften Temperaturen wurden wesentliche beobachtbare Veränderungen des Gehalts an den Omega-3-Fettsäureestern nachgewiesen. Die Ergebnisse waren zwischen verschiedenen Chargen bei allen Lagerungsbedingungen mehr oder weniger vergleichbar. In den nachstehenden Tabellen wird der Wirkstoffgehalt als Prozentwert bezogen auf den Anfangsgehalt angegeben.

Tabelle 1: Wirkstoffgehalt (%) nach Lagerung bei 2-8 °C

Verbindung	Nach 4 Wochen
1,0 Gew.-% EPA-EE	99,6
1,0 Gew.-% DHA-EE	99,5
5,0 Gew.-% EPA-EE	99,9
5,0 Gew.-% DHA-EE	101,5
2,0 Gew.-% EPA-EE/DHA-EE	100,2/99,7
5,0 Gew.-% EPA-EE/DHA-EE	100,3/99,5

Tabelle 2: Wirkstoffgehalt (%) nach Lagerung bei 25 °C/60 % RH

Verbindung	Nach 4 Wochen	Nach 13 Wochen
1,0 Gew.-% EPA-EE	99,6	99,0
1,0 Gew.-% DHA-EE	99,6	99,4
5,0 Gew.-% EPA-EE	99,8	99,5
5,0 Gew.-% DHA-EE	99,8	103,2 ¹
2,0 Gew.-% EPA-EE/DHA-EE	100,2/99,6	100,5/98,6
5,0 Gew.-% EPA-EE/DHA-EE	101,1/98,0	103,5/92,6

¹Leichte Zunahme, vermutlich aufgrund von Verunreinigungen mit ähnlichen Elutionszeiten wie DHA-EE

Tabelle 3: Wirkstoffgehalt (%) nach Lagerung bei 40 °C/75 % RH

Verbindung	1 Woche	2 Wochen	4 Wochen	8 Wochen	13 Wochen
1,0 Gew.-% EPA-EE	99,6	99,6	99,6	99,4	97,3
1,0 Gew.-% DHA-EE	99,9	99,8	99,8	99,6	99,1
5,0 Gew.-% EPA-EE	99,9	99,9	99,8	99,4	98,7
5,0 Gew.-% DHA-EE	99,9	100,0	100,0	99,9	100,0
2,0 Gew.-% EPA-EE/DHA-EE	101,8/98,2	100,3/99,6	100,5/99,0	100,8/98,3	100,8/98,2
5,0 Gew.-% EPA-EE/DHA-EE	100,9/98,3	101,0/98,0	101,6/96,6	103,1/93,1	105,4/88,4

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

- US 2012/0010280 [0013]
- WO 2006/007510 [0013]
- US 2012/0095097 [0016]
- WO 2011/073134 [0020]
- EP 965334 A [0042]
- EP 965329 A [0042]
- EP 2110126 A [0042]
- US 6262126 [0046]

Zitierte Nicht-Patentliteratur

- H. Meinert et al., Biomaterials, Artificial Cells, and Immobilization Biotechnology, Band 21(5), S. 583-95, 1993 [0046]

Schutzansprüche

1. Zusammensetzung zur Verwendung bei der Behandlung von Keratoconjunctivitis sicca (Trockenes Auge) oder eines damit verbundenen Symptoms oder Zustands, wobei die Zusammensetzung aus einem semifluorierten Alkan der Formel $F(CF_2)_n(CH_2)_mH$, wobei n eine ganze Zahl aus dem Bereich von 3 bis 8 ist und m eine ganze Zahl aus dem Bereich von 3 bis 10 ist, und optional aus einem oder mehreren Hilfsstoffen besteht.
2. Zusammensetzung zur Verwendung gemäß Anspruch 1, wobei der eine oder die mehreren Hilfsstoffe ausgewählt sind aus einem Lipid, Öl, Schmiermittel, lipophilem Vitamin, Viskositätsmittel, Antioxidationsmittel, grenzflächenaktivem Mittel und Gemischen von zwei oder mehreren davon.
3. Zusammensetzung zur Verwendung gemäß Anspruch 1, wobei das semifluorierte Alkan eine Flüssigkeit ausgewählt aus $F(CF_2)_4(CH_2)_5H$, $F(CF_2)_4(CH_2)_6H$, $F(CF_2)_4(CH_2)_8H$, $F(CF_2)_6(CH_2)_4H$, $F(CF_2)_6(CH_2)_6H$, $F(CF_2)_6(CH_2)_8H$ und $F(CF_2)_6(CH_2)_{10}H$ ist.
4. Zusammensetzung zur Verwendung gemäß Anspruch 1, wobei das mit Keratoconjunctivitis sicca verbundene Symptom ausgewählt ist aus einem oder mehreren von trockenem, kratzendem, staubigem oder sandigem Gefühl in dem Auge; Fremdkörperwahrnehmung; Schmerz oder Schmerzhaftigkeit; Stechen oder Brennen; Jucken; erhöhtem Blinzeln; Ermüdung der Augen; Photophobie; verschwommenem Sehen; Rötung; Schleimfluss; Kontaktlinsenintoleranz; und übermäßigem Reflextränenfluss.
5. Zusammensetzung zur Verwendung gemäß Anspruch 1, wobei die Zusammensetzung topisch an das Auge oder ophthalmische Gewebe verabreicht wird.
6. Zusammensetzung zur Verwendung gemäß Anspruch 5, wobei die Zusammensetzung auf die Hornhaut oder Bindehaut oder die oberen oder unteren Augenlidränder, Meibomischen Drüsengänge oder Augenwimpern verabreicht wird.
7. Zusammensetzung zur Verwendung gemäß Anspruch 1, wobei die Zusammensetzung wasserfrei und frei von einem Konservierungsmittel ist.
8. Zusammensetzung zur Verwendung gemäß Anspruch 1, wobei der mit Keratoconjunctivitis sicca verbundene Zustand ausgewählt ist aus wasserdefiziente Trockene-Auge-Erkrankung, Verdunstungs-Trockene-Auge-Erkrankung, Sjögren-Syndrom, Tränenganginsuffizienz, Meibomische Drüsenerkrankung und Meibomische Drüsendysfunktion.
9. Zusammensetzung zur Verwendung gemäß Anspruch 8, wobei der mit Keratoconjunctivitis sicca verbundene Zustand Meibomische Drüsendysfunktion auf der Grundlage von Anomalien der Meibomischen Drüsen, **gekennzeichnet durch** Drüsengangobstruktionen und/oder Veränderungen der Drüsensekrete, ist.
10. Zusammensetzung zur Verwendung gemäß Anspruch 8, wobei der mit Keratoconjunctivitis sicca verbundene Zustand Meibomische Drüsendysfunktion **gekennzeichnet durch** ein Symptom, ausgewählt aus einem oder mehreren von Juckreiz, Rötung, Schwellung, Schmerz oder Schmerzhaftigkeit, Abflussakkumulation oder Krustenbildung, insbesondere an den Lidrändern, ist.
11. Pharmazeutisches Kit, umfassend die Zusammensetzung zur Verwendung gemäß Anspruch 1 und einen Behälter, der die Zusammensetzung enthält, wobei der Behälter eine Abgabevorrichtung aufweist, die für die topische Verabreichung der Zusammensetzung an das Auge eines Patienten ausgelegt ist.

Es folgen keine Zeichnungen