



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 110267645 A

(43)申请公布日 2019.09.20

(21)申请号 201780079941.0

索尼娅·克罗斯尔

(22)申请日 2017.12.20

哈特穆特·沃斯 弗兰克·洛施尔
伯恩哈德·金特

(30)优先权数据

16206735.9 2016.12.23 EP

(74)专利代理机构 上海胜康律师事务所 31263

17165578.0 2017.04.07 EP

代理人 李献忠 张静

(85)PCT国际申请进入国家阶段日

2019.06.21

(51)Int.Cl.

A61K 9/00(2006.01)

(86)PCT国际申请的申请数据

PCT/EP2017/083770 2017.12.20

A61J 1/00(2006.01)

(87)PCT国际申请的公布数据

W02018/115097 EN 2018.06.28

A61K 47/06(2006.01)

(71)申请人 诺瓦利克有限责任公司

地址 德国海德尔堡

A61K 47/10(2006.01)

(72)发明人 马库斯·贝尔 约格·海塞尔

A61K 9/08(2006.01)

爱丽丝·美德斯

A61M 35/00(2006.01)

A61K 31/00(2006.01)

权利要求书1页 说明书32页 附图3页

(54)发明名称

用于治疗干眼病的眼用组合物

(57)摘要

本发明提供用于局部治疗干眼病的药物组合物，其包含溶解在1-全氟丁基-戊烷中的约0.05至0.1% (w/v)的环孢菌素，并提供其给药和治疗方法。本发明还提供了包含此类组合物的试剂盒。

1. 一种供使用于局部治疗患有干眼病的受试者的干眼病的药物组合物, 其中所述组合物包含溶解在1-全氟丁基-戊烷中的约0.05%至0.1% (w/v) 的环孢菌素, 且其中按每只眼睛单剂量施用的环孢菌素的量为约4 μ g至12 μ g。

2. 一种供使用于治疗患有干眼病的受试者的眼表损伤的药物组合物, 其中所述组合物包含溶解在1-全氟丁基-戊烷中的约0.05%至0.1% (w/v) 的环孢菌素, 且其中按每只眼睛单剂量施用的环孢菌素的量为约4 μ g至12 μ g。

3. 一种供使用于治疗患有干眼病的受试者的阅读障碍的药物组合物, 其中所述组合物包含溶解在1-全氟丁基-戊烷中的约0.05%至0.1% (w/v) 的环孢菌素, 且其中按每只眼睛单剂量施用的环孢菌素的量为约4 μ g至12 μ g。

4. 根据前述权利要求中任一项所述的供使用的药物组合物, 其中所述受试者是人受试者。

5. 根据前述权利要求中任一项所述的供使用的药物组合物, 其中每只眼睛的每日总施用剂量小于约28 μ g。

6. 根据前述权利要求中任一项所述的供使用的药物组合物, 其中所述按每只眼睛单剂量施用的环孢菌素的量为约5 μ g或约10 μ g。

7. 根据前述权利要求中任一项所述的供使用的药物组合物, 其中所述组合物的剂量作为一个单滴施用于受试者的眼睛。

8. 根据前述权利要求中任一项所述的供使用的药物组合物, 其中所述干眼病是中度至重度干眼病, 并且任选地其中所述受试者对用人工泪液治疗无反应。

9. 根据前述权利要求中任一项所述的供使用的药物组合物, 其中所述组合物包含至多约1.0% (w/w) 的乙醇。

10. 根据前述权利要求中任一项所述的供使用的药物组合物, 其中所述组合物基本上由溶解在1-全氟丁基-戊烷中的约0.05%或0.1% (w/v) 的环孢菌素以及任选的约1.0% (w/w) 的乙醇组成。

11. 根据前述权利要求中任一项所述的供使用的药物组合物, 其中所述组合物每天施用两次。

12. 一种试剂盒, 其包含根据权利要求1-11中任一项所述的供使用的药物组合物, 其中所述试剂盒包含用于容纳所述药物组合物的容器和适于按每滴施用约8 μ l至12 μ l体积的所述组合物的滴剂分配器。

13. 根据权利要求12所述的试剂盒, 其中所述容器和/或滴剂分配器由热塑性材料制成, 所述热塑性材料优选地选自聚丙烯或聚丙烯。

14. 根据权利要求13所述的试剂盒, 其中所述容器由聚丙烯制成, 并且其中所述滴剂分配器由选自低密度聚乙烯或高密度聚乙烯的聚丙烯制成。

15. 根据权利要求12-14中任一项所述的试剂盒, 其中所述容器中的所述药物组合物的体积与所述容器的总体积的比值在0.4至0.7之间, 或其中所述容器的顶部空间的体积与所述药物组合物的体积的比值在0.5至1.5之间。

用于治疗干眼病的眼用组合物

背景技术

[0001] 干燥性角膜结膜炎,也称为干眼病或功能失调性泪液综合征,如今被认为是泪膜和眼表面的多功能病症,其导致不适、视觉障碍、并且甚至通常导致由泪膜不稳定引起的眼表损伤。干眼患病率的估计差异很大,具体取决于用于定义疾病的標準,但在美国,据估计,50岁以上的多达320万女性和170万男性患有干眼病,预计到2030年受影响的患者人数将增加40%。

[0002] 干眼病的药理学治疗选择是环孢菌素。环孢菌素至少在美国是可用的眼用(o/w)乳液(Restasis[®])形式的批准药物。该产品用于增加患者的泪液产生,该患者的泪液产生被推测为由于与干燥性角膜结膜炎相关的眼部炎症而被抑制。

[0003] WO2011/073134 A1公开了包含环孢菌素和作为液体载体的半氟化烷烃的溶液形式的药物组合物,其可以施用于患者的眼睛,例如以用于治疗干燥性角膜结膜炎,所述药物组合物例如在乙醇作为共溶剂的存在下,在半氟化烷烃1-全氟丁基-戊烷(F4H5)中包含环孢菌素的组合物。然而,WO2011/073134 A1没有描述用于治疗干眼病,特别是中度至重度干眼病和相关病症的给药和治疗方案。

[0004] Gehlsen等人(Investigative Ophthalmology&Visual Science June2015, Vol.56, 319)描述了一项研究,以测试在作为载剂的SFA(F4H5)中的CsA用于实验性干眼病小鼠模型中局部治疗的用途。Gehlsen等人描述了在该研究中,对患有诱导实验性干眼病的小鼠进行局部治疗3x/天(5μL/眼)。然而,Gehlsen等人没有公开用于治疗人类受试者,特别是患有中度至重度干眼病和相关病症的受试者的干眼病的治疗或给药方案。

[0005] 因此,本发明的一个目的是提供用于治疗干眼病,特别是中度至重度干眼病和相关病症的药物组合物,其包含环孢菌素和1-全氟丁基-戊烷。基于以下对本发明的描述、实施例和权利要求,本发明的其他目的将是清楚的。

发明内容

[0006] 在第一方面,本发明涉及一种供使用于局部治疗干眼病的药物组合物,其中所述组合物包含溶解在1-全氟丁基-戊烷中的约0.05至0.1% (w/v)的环孢菌素,并且其中每只眼睛以单剂量施用的环孢菌素的量约为4至12μg。

[0007] 在另一方面,本发明提供药物组合物,其用于治疗患有干眼病的受试者的眼表损伤,和/或用于治疗患有干眼病的受试者的阅读障碍,优选其中局部施用药物组合物以提供每只眼睛每单剂量约4μg至12μg的环孢菌素的量。特别是,受试者可能患有中度至重度干眼病。

[0008] 在又一方面,本发明提供了包含用于此类用途的药物组合物的试剂盒,其中所述试剂盒包括用于容纳药物组合物的容器和适于按每滴约8μl至12μl的体积的组合物施用的滴剂分配器。

具体实施方式

[0009] 在第一方面,本发明涉及一种供使用于局部治疗干眼病的药物组合物,其中所述组合物包含溶解在1-全氟丁基-戊烷中的约0.05至0.1% (w/v) 的环孢菌素,并且其中每只眼睛以单剂量施用的环孢菌素的量约为4至12 μ g。

[0010] 干眼病(也简称为DED,也可称为干燥性角膜结膜炎、功能失调的泪液综合症或干眼症)是一种复杂的疾病,其导致不适、视觉障碍和泪膜不稳定的症状,并产生损伤眼表的可能性。它可能伴随着泪膜的渗透压增加和眼表炎症。患有干燥性角膜结膜炎的患者可能经历泪液高渗透压、泪膜不稳定性或泪膜的脂质层组成异常中的任何一种或其组合。

[0011] 目前,干燥性角膜结膜炎或干眼病(DED)的两大类是缺水性DED和蒸发性DED。在缺水性形式的DED类型中,可以区分为两种主要亚型,即Sjögren和非Sjögren。

[0012] Sjögren综合征患者患有自身免疫性疾病,其中泪腺被活化的T细胞侵入,这不仅导致干眼病,还导致口干症状。Sjögren综合征可以是原发性疾病或由其他自身免疫疾病引起,例如由系统性红斑狼疮或风湿性关节炎引起。患有缺水性DED的非Sjögren综合征患者通常具有泪腺功能不全、泪道阻塞或反射性分泌不足。

[0013] 第二大类,即蒸发性干眼病也有些异质,可能因各种根本原因而形成。其中一个主要原因是睑板腺疾病或功能障碍、眼睑孔径紊乱、眨眼疾病(如帕金森病中)或眼表疾病(如过敏性结膜炎中)。

[0014] 干眼病的症状可包括但不限于任何一种或其组合:眼睛中的干燥、刮擦、砂砾或沙质感;异物感;疼痛或酸痛;刺痛或燃烧;瘙痒;眨眼增加;眼疲劳;畏光;视力模糊;发红;粘液排出;隐形眼镜不耐受;以及过度的反射流泪。应理解,并非所有患有干眼病的患者都可同时表现出所有这些症状。

[0015] 如本文所理解的,术语“干眼病”可以单独指代本文所述的亚型或类别或根本原因中的任何一种或组合,并且可以解决干眼病的任何症状或方面或病理生理学后果。

[0016] 环孢菌素是干眼病的药理学治疗选择,其可作为处方药获得,例如在美国以0.05%眼用(o/w)乳液(Restasis[®])的形式获得。该产品用于增加患者的泪液产生,该患者的泪液产生被推测为由于与干燥性角膜结膜炎相关的眼部炎症而被抑制。Restasis[®]每天在每只眼睛中施用两次,间隔约12小时。它包装在单个小瓶中(处方信息,Restasis[®])。

[0017] 环孢菌素(同义词包括环孢菌素A、CsA或环孢素)是包含11个氨基酸的环状非核糖体肽,其经验式为C₆₂H₁₁₁N₁₁O₁₂,分子量为1202.61。它是一种免疫抑制药物,广泛用于过敏后器官移植,以降低患者免疫系统的活性,从而降低器官排斥的风险。环孢菌素通常以无色或白色粉末形式提供。环孢菌素被认为与免疫活性淋巴细胞(尤其是T淋巴细胞)的细胞溶质蛋白亲环素(亲免蛋白)结合。这种环孢菌素和亲环素的复合物抑制钙调神经磷酸酶,钙调神经磷酸酶在正常情况下负责激活白细胞介素2的转录。它还抑制淋巴因子的产生和白细胞介素的释放,因此导致效应T细胞的功能降低。

[0018] 根据本发明的药物组合物使用化合物1-全氟丁基-戊烷作为环孢菌素的液体载体。1-全氟丁基-戊烷是具有化学式F(CF₂)₄(CH₂)₅H的半氟化烷烃。它是惰性水不溶性液体,在25°C下密度为1.284g/cm³,在20°C下折射率为1.3204。该化合物的替代命名法包括F4H5,其中F表示包含4个碳原子的直链全氟化烷烃链段,并且其中H表示5个碳原子的直链且非氟

化烷烃链段。优选地,1-全氟丁基-戊烷基本上不含水。

[0019] 在一实施方案中,基于最终药物组合物(最终剂型)的总重量计,根据本发明的供使用的药物组合物可以包含至少约97% (w/w) 或更优选至少约98% (w/w) 或至少约99% (w/w) 的1-全氟丁基-戊烷以及另外的特征在于本发明的优选浓度的环孢菌素或由其组成。在另一实施方案中,基于最终组合物的总重量计,根据本发明使用的药物组合物还可以由约95.0至约99.99% (w/w),或约96.0至约99.99% (w/w),或约98.0至99.99% (w/w),或约99.999至约99.9999% (w/w) 的1-全氟丁基-戊烷和另外的本文定义的量或浓度的环孢菌素组成。

[0020] 在另一实施方案中,本发明的药物组合物可任选地进一步包含2-全氟丁基-戊烷。优选地,除了1-全氟丁基-戊烷之外,该组合物还可任选地包含少量的至多2% (w/w),或至多1% (w/w),或最优选地,至多0.5% (w/w) 的2-全氟丁基-戊烷。

[0021] 根据本发明使用的药物组合物中环孢菌素的浓度范围为组合物的约0.05%至0.1% (w/v)。优选地,组合物中环孢菌素的浓度为约0.05% (w/v) 或约0.1% (w/v)。

[0022] 除非另有说明,否则术语“% (w/v)”表示组合物的组分的作为重量的量相对于组合物总体积的百分比(其中“w”表示重量,“v”表示体积)。例如,0.05% (w/v) 可以理解为涉及1mL组合物中0.5mg组分,0.1% (w/v) 将对应于1mL组合物中1.0mg组分。除非另有说明,否则术语“% (w/w)”是指组合物的组分的作为重量的量相对于组合物总重量的百分比(其中“w”表示重量)。

[0023] 本文所用的和参考或关联于参数(例如溶解在组合物中的环孢菌素的浓度或以组合物的单剂量表征的环孢菌素的量)的术语“约”包括如所定义的精确值以及落入在使用现有技术和本技术领域已知的标准技术和设备测量或确定这些参数时通常观察到的变化程度内的任何值。

[0024] 就局部治疗干眼病所施用的环孢菌素的量而言,药物组合物的优选剂量是每只眼睛每单剂量约4至12 μ g环孢菌素。在另一实施方案中,每只眼睛局部施用的单剂量可以是约5至10 μ g,或更优选地,约5 μ g或约10 μ g。

[0025] 优选地,每只眼睛施用根据本发明的药物组合物中的环孢菌素的每日总剂量为约8至24 μ g/天,或更优选地,约10至20 μ g/天,或甚至更优选地,约10 μ g或20 μ g/天。

[0026] 在本发明的关于干眼病的治疗的优选实施方案中,药物组合物按每只眼睛每单剂量约5 μ g的环孢菌素施用,该药物组合物包含溶解在1-全氟丁基-戊烷中的0.05% (w/v) 的环孢菌素以及任选至多约1.0% (w/w) 的乙醇。

[0027] 在本发明的关于干眼病的局部治疗的另一优选实施方案中,药物组合物按每只眼睛每单剂量约10 μ g环孢菌素施用,该药物组合物包含溶解在1-全氟丁基-戊烷中的0.1% (w/v) 环孢菌素和任选至多约1.0% (w/w) 的乙醇。

[0028] 在又一实施方案中,如在根据本发明的任何实施方案中所述的供使用的药物组合物,每只眼睛的每日总给药剂量小于约28 μ g。优选地,每只眼睛的每日总给药剂量不超过约24 μ g。甚至更优选地,每只眼睛的每日总给药剂量不超过约20 μ g,或约10 μ g。

[0029] 进一步优选的是,每只眼睛单剂环孢菌素的量按约8-12 μ l体积,优选按约10 μ l体积的用于局部治疗干眼病的药物组合物施用,该药物组合物包含溶解在1-全氟丁基-戊烷中的约0.05至0.1% (w/v) 的环孢菌素,任选至多约1.0% (w/w) 的乙醇。

[0030] 甚至进一步优选的是,每只眼睛单剂环孢菌素的量按约8-12 μ l体积,优选按约10 μ l体积的用于局部治疗干眼病的药物组合物施用,该药物组合物包含溶解在1-全氟丁基-戊烷中的约0.05% (w/v) 的环孢菌素以及任选至多约1.0% (w/w) 的乙醇。

[0031] 甚至进一步优选的是,每只眼睛单剂环孢菌素的量按约8-12 μ l的体积,优选按约10 μ l体积的用于局部治疗干眼病的药物组合物施用,该药物组合物包含溶解在1-全氟丁基-戊烷中的约0.1% (w/v) 的环孢菌素,任选至多约1.0% (w/w) 的乙醇。

[0032] 已经发现,用根据本发明的药物组合物和限定剂量治疗患有干眼病的受试者令人惊讶地使得以与用其处方剂量给药的对照产品比的改进的水平减少了干眼病指标,例如角膜和结膜染色和患者问卷(参见实施例,图2-4)。接受根据本发明的药物组合物并用其治疗的受试者暴露于每只眼睛比对照环孢菌素产品少约30-65%的每日剂量的环孢菌素。还在治疗的前2至4周内已经观察到早期起效。还显示CyclASo1 0.05% 和CyclASo1 0.1% (参见实施例) 具有优异的安全性,具有高耐受性和患者接受性。

[0033] 所需剂量的减少可能是有利的,因为达到治疗目的需要较少的活性成分。这可能有利于减轻受试者(例如对于可能需要长期治疗的受试者) 中与环孢菌素相关的副作用或反应。

[0034] 发现当与0.05%环孢菌素水(o/w)乳液(Restasis)相比时,用本发明的药物组合物和限定剂量治疗患有干眼病的受试者令人惊讶地确实不仅导致总不良反应(也称为不良事件)的减少,而且特别是减少眼部不良反应,即减少眼睛刺激、视力模糊、结膜出血、结膜炎和减少滴注部位疼痛,特别是减少眼睛刺激、视力模糊和减少滴注部位疼痛。随着不良事件的发生减少,特别是如上所述的眼部不良反应的减少,发现所述药物组合物对人眼是安全的、良好耐受的和舒适的,并且适用于本文所述的治疗方法。

[0035] 如本文所定义的药物组合物不仅优先用于治疗患有干眼病的受试者,而且还用于与其相关的特定病症,特别是用于患有中度至重度干眼病的受试者。

[0036] 本发明的另一方面涉及用于治疗患有干眼病的受试者的阅读障碍的药物组合物,其中所述组合物包含溶解在1-全氟丁基-戊烷中的约0.05至0.1% (w/v) 的环孢菌素。该治疗包括将所述组合物局部施用于患有干眼病并且因此有阅读困难的受试者的一只或两只眼睛。

[0037] 患有干眼病的受试者可能经历单独或共同的症状,例如模糊、疼痛、刺激或角膜(例如中央角膜)表面损伤,这可能导致视力损害或困难,视力损害或困难可能通过对受试者在功能性任务中的能力的负面效果反应,在所述功能性任务中视觉表现和敏锐度可能是必不可少的。特别地,患有干眼病的受试者可能经历会单独或共同导致较差的视力质量或眼睛舒适度的症状,这导致或造成阅读困难和阅读能力的总体降低。阅读障碍可能是由于阅读过程中或者由于阅读任务导致的眼部不适增加(例如本文所述的任何一种干眼病症状的症状加剧)和/或阅读时例如由于视力模糊或眨眼频率高导致的观看或感知文字方面的困难所致。

[0038] 具有阅读障碍的干眼病患者在与阅读相关的OSDI问题上会具有至少等于或大于约1.0的分数。OSDI调查问卷的问题6在评估前一周评估了受试者的眼睛在阅读能力方面的问题,评分为0到4(0表示没有时间,1表示有些时间,2表示半数时间,3表示大部分时间,而4表示所有时间)。还可以通过诸如受试者的对标准文本的阅读速度或敏锐度(例如,沉默或

大声读出)之类的参数来评估阅读障碍。

[0039] 在一优选的实施方案中,本发明涉及用于治疗患有干眼病的受试者的阅读障碍的药物组合物,其中所述组合物包含溶解在1-全氟丁基-戊烷中的约0.05至0.1% (w/v) 环孢菌素和任选至多约1.0% (w/w) 的乙醇;并且其中每只眼睛以单剂量施用的环孢菌素的量为约4至12 μ g。

[0040] 在进一步优选的实施方案中,此类药物组合物可用于治疗患有中度至重度干眼病的受试者的阅读障碍,并且优选其中组合物每日施用两次,或其中每只眼睛每日施用总剂量小于约28 μ g,或优选地,其中每日施用剂量不超过约24 μ g。甚至更优选地,每只眼睛的每日总施用剂量低于约20 μ g,或低于约10 μ g。

[0041] 在另一实施方案中,在治疗患有干眼病的受试者的阅读障碍中的每只眼睛局部施用的单剂量可以是约5至10 μ g,或更优选地,约5 μ g或约10 μ g。

[0042] 在本发明的关于治疗患有干眼病的受试者的阅读障碍的另一优选实施方案中,药物组合物按每只眼睛每剂量约5 μ g环孢菌素施用,药物组合物包含溶于1-全氟丁基-戊烷中的0.05% (w/v) 的环孢菌素和任选至多约1.0% (w/w) 乙醇。

[0043] 在本发明的关于治疗患有干眼病的受试者的阅读障碍的又一优选实施方案中,药物组合物按每只眼睛每剂量约10 μ g环孢菌素施用,药物组合物包含溶于1-全氟丁基-戊烷中的0.1% (w/v) 的环孢菌素和任选至多约1.0% (w/w) 乙醇。

[0044] 阅读障碍可能在日常生活和就业(其中这种功能很重要)中的许多任务中产生困难,并且可能导致工作效率和性能的降低。已经意外地发现,利用本发明的组合物对患有干眼病,优选中度至重度类别的患者进行局部眼科治疗可以改善阅读障碍的评分(例如来自参考图4的OSDI)。

[0045] 特别地,已经发现,通过以所述量和给药方法局部施用如本文所述的药物组合物治疗的患有(中度至重度)干眼病的患者的阅读障碍可导致阅读障碍(例如OSDI)得分降低至少约15%、或至少约25%、或至少约30%。

[0046] 在另一方面,本发明涉及一种供使用于治疗患有干眼病的受试者的眼表损伤的药物组合物,其中所述组合物包含溶解在1-全氟丁基-戊烷中的约0.05至0.1% (w/v) 的环孢菌素,并且其中每只眼睛以单剂量施用的环孢菌素的量约为4至12 μ g。

[0047] 在另一方面,本发明涉及一种供使用于治疗患有干眼病的受试者的选自角膜和/或结膜损伤的眼表损伤的药物组合物,其中所述组合物包含溶解在1-全氟丁基-戊烷中的约0.05至0.1% (w/v) 的环孢菌素,并且其中每只眼睛以单剂量施用的环孢菌素的量约为4至12 μ g。

[0048] 角膜和相关组织的损伤在患有干眼病的患者中是普遍的,特别是在那些患有中度至重度或严重干眼病的患者是普遍的。泪膜与其脂质、水性和粘蛋白层通常为角膜组织和角膜上皮提供保护屏障,并具有润湿功能,即防止干燥/脱水。它可以用作向角膜上皮细胞提供氧气和营养物质,以及去除任何潜在的病原体、碎片和废物的管道。在患有干眼病的患者中,泪膜通常是不稳定的或受破坏的(例如,由于水分泌减少或泪膜蒸发增加,或粘蛋白或脂质分泌减少而导致),因此,角膜组织和结膜可能变得不那么受保护,容易受到伤害和/或容易受到损害和恶化。

[0049] 眼表损伤的严重程度(可以通过例如角膜上皮的点状破坏或球结膜的表面破坏来

表征)可以通过角膜和结膜染色测量来评估,例如本文所述,该染色即荧光素染色(NEI量表)和丽丝胺绿(lissamine green)染色(牛津量表),其特别突出和染色死亡或受损的角膜和结膜细胞。特别地,测定中央角膜区域(与包括角膜的下部、上部、鼻部和颞部区域的外周角膜区域相比)的中央角膜荧光素染色(NEI量表)反映影响视觉功能损伤的眼表损伤。

[0050] 如本文所使用的,术语“角膜染色”或“总角膜染色”,任选地结合提及的荧光素,或适合或适于角膜染色的染料,是指观察到的关于角膜的所有区域(即角膜的下部、上部、中部、颞和鼻区域)的作为总和的染色。术语“中央角膜染色”或类似术语(即以特定的角膜区域为开端)和任选地与用于染色的染料(例如荧光素)结合,特指仅在指定的解剖区域中观察到的染色。

[0051] 如本文所使用的,术语“结膜染色”或“总结膜染色”,任选地结合提及的荧光素或适于或适合于角膜染色的染料,是指观察到的作为总和的关于结膜的所有区域(即结膜的颞区和鼻区)的染色。当使用指定特定的结膜区域的术语(例如鼻结膜染色)时,任选地结合提及用于染色的染料,例如丽丝胺绿,应理解这特指在所述区域中观察到的染色。

[0052] 在一实施方案中,根据本发明使用的药物组合物可用于治疗患有干眼病的受试者的眼表损伤,例如角膜损伤和/或结膜损伤,优选所述受试者具有至少等于或大于6(≥ 6)的总角膜荧光素染色评分,所述评分是基于NEI分级量表0-3的角膜的下部、上部、中部、鼻区域和颞区域得到的评分的总和。在另一实施方案中,根据本发明使用的药物组合物可用于治疗患有干眼病的受试者的眼表损伤,例如角膜损伤和/或结膜损伤,优选所述受试者具有中央角膜荧光素染色,根据NEI分级量表0-3,得分至少等于或大于1(≥ 1)。在另一实施方案中,所述受试者另外还可以具有基于牛津量表(Oxford scale)的至少等于或大于2(即 ≥ 2)的总丽丝胺绿结膜染色评分(颞区和鼻区的总和)。

[0053] 在一优选的实施方案中,本发明涉及用于治疗患有干眼病的受试者的眼表损伤的药物组合物,其中所述组合物包含溶解在1-全氟丁基-戊烷中的约0.05至0.1% (w/v)的环孢菌素和任选至多约1.0% (w/w)的乙醇;并且其中每只眼睛以单剂量施用的环孢菌素的量为约4至12 μg 。在一具体实施方案中,这种用途可用于治疗角膜损伤。

[0054] 在进一步优选的实施方案中,此类药物组合物可用于治疗患有中度至重度干眼病的受试者的眼表损伤,优选其中组合物每日施用两次,或其中每只眼睛每日施用总剂量小于约28 μg ,或其中优选每日施用的剂量不超过约24 μg 。甚至更优选地,每只眼睛每日施用总剂量低于约20 μg ,或低于约10 μg 。

[0055] 在另一实施方案中,用于治疗眼表损伤的每只眼睛局部施用的单剂量可以是约5至10 μg ,或更优选约5 μg 或约10 μg 。在又一实施方案中,用于治疗眼表损伤的每只眼睛局部施用的单剂量可以是约5至10 μg ,或更优选约5 μg 或约10 μg ,其中眼表损伤是角膜损伤。

[0056] 在本发明的关于治疗患有干眼病的受试者的眼表损伤的又一个优选实施方案中,药物组合物按每只眼睛每单剂量约5 μg 环孢菌素施用,该药物组合物包含溶于1-全氟丁基-戊烷中的0.05% (w/v)的环孢菌素和任选至多约1.0% (w/w)的乙醇。

[0057] 在本发明的关于治疗患有干眼病的受试者的眼表损伤的另一优选实施方案中,药物组合物按每只眼睛每单剂量约10 μg 环孢菌素施用,该药物组合物包含溶于1-全氟丁基-戊烷中的0.1% (w/v)的环孢菌素和任选至多约1.0% (w/w)的乙醇。

[0058] 特别地,已经发现,诸如角膜或结膜损伤之类的眼表损伤被有效地治疗和减少,如

在经过用所定义的和根据本发明施用的组合物治疗的患者中观察到的(参见图2和3),与在治疗前在受试者中观察到的相比,角膜和结膜染色明显减少证明了这一点。而且,与比较产品和载体相比,观察到角膜损伤治疗的早期起效,即已经在治疗时间的两到四周内观察到。

[0059] 优选地,如本文所述的药物组合物及其剂量可用于治疗患有中度至重度干眼病的受试者,任选地其中受试者对用人工泪液治疗无反应。

[0060] 可以使用标准测试中的一种或多种或组合对受试者或患者中的干眼病的严重程度进行分类和评分。例如,干眼病的严重程度可以使用基于患者对眼部症状的感知及其对视力的影响的评估的测试来确定,该评估基于问卷,例如眼部表面疾病指数(OSDI)问卷,其有12项问题,集中在与干眼病相关的眼部刺激症状及其对日常活动和生活方式的影响,或干眼病状视觉模拟评分(VAS),其中要求受试者对由于眼干燥导致的眼部症状(双眼同时)进行评级,该评级通过以下方式进行:在水平线上放置竖直标记以表示不适程度(0对应于“无干燥”,而100%对应于“最大干燥度”)以及关于干眼病状、干燥、粘腻感、燃烧/刺痛、异物感、瘙痒、视力模糊、对光敏感和疼痛的严重程度,以及发生干燥的频率。

[0061] 干眼病也可以使用客观临床测量(例如Schirmer测试类型1,角膜和结膜的荧光素染色和/或丽丝胺绿染色,以及用于测量泪液质量的泪膜破裂时间(TBUT))的任何组合来评估和确定。

[0062] 在本发明的上下文中,应理解,可以应用这些确定干眼病严重性的措施中的任何一种或其组合。

[0063] 优选地,具有中度至重度干眼的受试者或患者在用本文定义的组合物治疗之前,可具有以下中的至少一种或组合:根据NEI分级,总角膜荧光素染色评分 ≥ 6 (即对于下部、上部、中部、鼻和颞角膜区域的得分总和等于或大于6);有症状(即根据干燥视觉评分法(VAS)的评分 ≥ 40 (等于或大于40);或眼表疾病指数(OSDI)评分 ≥ 20);或Schirmer's Test I评分介于 $\geq 2\text{mm}$ 至 8mm 之间(即等于或大于 2mm ,但等于或小于 8mm)。

[0064] 在另一实施方案中,根据本发明使用的药物组合物还可以用于治疗对人工泪液治疗无反应的干眼病患者。

[0065] 人工泪液,也称为润滑滴眼液或泪液替代物,用于缓解和治疗干眼病的症状,并且其通常可以通过柜台(OTC)获得。这些通常是水基组合物,呈溶液的形式,但也呈凝胶或软膏的形式,其通过向眼睛添加水分起作用,并且通常可包含润滑剂(例如羟丙基甲基纤维素(HPMC),碳甲基纤维素(CMC),聚乙烯醇,液体多元醇,如丙二醇,聚乙二醇)并且可以含有促进愈合的添加剂(例如透明质酸)或模拟天然泪膜的电解质组合物,或促进眼睛表面的组合物的保留(例如胶凝剂如卡波姆)的添加剂。

[0066] 优选地,根据本发明使用的药物组合物可用于治疗患有干眼病的受试者,特别是患有中度至重度干眼病,患有持续的干眼病症状,以及甚至在仅用人工泪液经过至少2周、或至少1个月、或至少约6个月的时间的治疗期后的相关病症的受试者。

[0067] 根据本发明使用和如本文任一实施方案中所述的组合物的剂量的组合物优选以(即1个)单滴(single drop)的形式局部施用于受试者的眼睛。滴剂可以施用于眼睛表面,优选施用于可以局部施用或滴注的眼睛的任何表面区域或组织,例如角膜或结膜。单滴组合物可以直接滴注到眼睛的表面上,例如眼睛的角膜表面,或者可选地滴注到通过轻轻地拉下眼睛的下眼睑而形成的空间,即囊或眼袋中。

[0068] 如本文所使用的,术语“施用于眼睛”或“每只眼睛”是指向受试者的单只眼睛施用给定剂量(例如单剂量)的根据本发明的药物组合物。然而,如本文所述的干眼病和干眼病相关病症的治疗应理解为不限于治疗受试者中的单只眼睛,而是还包括涉及将根据本发明所述的组合物施用于受干眼病影响的受试者的每只眼睛(即双眼)的治疗。

[0069] 优选地,用于本文所述任何用途的药物组合物以每只眼睛单滴的剂量每天四次给药。在一更优选的实施方案中,将组合物以单滴每只眼睛每天两次施用于眼睛。因此,根据这种给药方案接受双眼治疗的患者在给定治疗期的每天每只眼睛将接受总共两滴。

[0070] 在另一实施方案中,当药物组合物每天每只眼睛施用超过一次,例如每天施用四次,或每只眼睛每天施用两次时,优选组合物局部施用至眼睛或眼睛表面之间的时间间隔为至少4小时,或至少6小时,或至少12小时。

[0071] 在另一实施方案中,根据本发明使用的药物组合物在至少1个月(4周),更优选至少4个月(16周)的治疗期内施用。在另一实施方案中,用于治疗如本文所述的干眼病症和疾病的药物组合物可以在干眼病症状和指标持续存在的同时连续施用。

[0072] 优选地,根据本发明使用的药物组合物可包含至多约1.0% (w/w) 的乙醇。

[0073] 如本文所使用的,在参数的上下文中使用的术语“至多约”或“至多”,例如目前与组合物中乙醇的量有关,是指参数的任何大于零且至多并且包括所定义的参数。例如,“至多约1.0% (w/w) 乙醇”的量应理解为包括大于零的任何值,范围至多并包括1.0% (w/w) 的乙醇的值,并且将包括例如0.01%、0.05%、0.1%、0.2%、0.3%、0.4%、0.5%、0.6%、0.7%、0.8%、0.9%、0.95%、0.99% (w/w) 的乙醇,其中考虑在使用相关领域中已知的标准技术和设备测量或确定该参数时通常观察到的任何程度的变化。

[0074] 在本发明的一实施方案中,如本文所述的用于治疗用途的组合物可基本上由溶解在1-全氟丁基-戊烷中的约0.05%或0.1% (w/v) 环孢菌素和任选地约1.0% (w/w) 的乙醇组成。

[0075] 在另一实施方案中,如本文所述的组合物基本上不含乙醇,其中该组合物基本上仅由环孢菌素组成,其量为溶于1-全氟丁基-戊烷中的如本文所述的任何实施方案中所述的量。

[0076] 与另外包含共溶剂(如乙醇)的三组分制剂相比,不存在有机共溶剂(如乙醇)可提供更简单的双组分制剂的优点。进一步包含甚至一种另外的组合物组分可能在诸如成本、制造、处理、包装以及患者依从性等因素方面增加复杂性。

[0077] 在本发明的优选实施方案中,如本文所述使用的组合物可优选包含或由以下组分组成:

[0078] 溶于1-全氟丁基-戊烷和0.5% (w/w) 乙醇中的0.05至0.1% (w/v) 的环孢菌素,或

[0079] 溶于1-全氟丁基-戊烷和1.0% (w/w) 乙醇中的0.05至0.1% (w/v) 的环孢菌素,或

[0080] 溶于1-全氟丁基-戊烷和0.5% (w/w) 乙醇中的0.05% (w/v) 的环孢菌素,或

[0081] 溶于1-全氟丁基-戊烷和0.5% (w/w) 乙醇中的0.1% (w/v) 的环孢菌素,或

[0082] 溶于1-全氟丁基-戊烷和1.0% (w/w) 乙醇中的0.1% (w/v) 的环孢菌素,或

[0083] 溶于1-全氟丁基-戊烷和1.0% (w/w) 乙醇中的0.05% (w/v) 的环孢菌素,或

[0084] 溶于1-全氟丁基-戊烷中的0.05至0.1% (w/v) 的环孢菌素,或

[0085] 溶于1-全氟丁基-戊烷中的0.1% (w/v) 的环孢菌素,或

[0086] 溶于1-全氟丁基-戊烷中的0.05% (w/v) 环孢菌素。

[0087] 本发明的组合物优选以澄清溶液形式提供,其中环孢菌素完全溶解并在1-全氟丁基-戊烷溶液中(在室温条件下,即在15-25℃之间)。如果包括乙醇,则所述组合物也作为环孢菌素的澄清溶液提供,所述环孢菌素溶解在1-全氟丁基-戊烷和乙醇的溶液中。在优选的实施方案中,组合物以无菌形式提供。

[0088] 在另一优选的实施方案中,根据本发明使用的药物组合物基本上不含水和/或基本上不含防腐剂。如本文所理解的,关于组合物成分的术语“基本上不含”或者“实质上不含”是指所述成分的存在不超过痕量,并且如果以痕量存在,则该成分对所述组合物不提供技术贡献。

[0089] 优选地,根据本发明使用的药物组合物基本上不含水,基本上不含防腐剂并且有效抑制微生物生长。

[0090] 在另一优选的实施方案中,根据本发明使用的药物组合物其特征在于显著的润湿和扩散行为,由此它们可以快速有效地扩散到眼睛表面,例如角膜和/或结膜表面。因此,根据本发明使用的药物组合物的小液滴(液滴)当施用于眼睛表面时,导致组合物在角膜和/或结膜表面上快速扩散。

[0091] 优选地,当用滴剂分配器施用时,根据本发明使用的药物组合物形成小液滴(滴剂),其范围为约8-12μl,更优选约9-11μl,最优选约10μl。这将本发明的组合物与0.05%环孢菌素水(o/w)乳液区分开,该乳液其特征在于液滴大小为约28.5μl。

[0092] 在另一优选的实施方案中,根据本发明使用的药物组合物的特征在于每只眼睛以单剂量施用相当低的量的环孢菌素,例如约4-12μg环孢菌素,优选按每只眼睛单剂量5-10μg环孢菌素施用。这将本发明的组合物与0.05%环孢菌素水(o/w)乳液区分开,该乳液其特征在于液滴大小为约28.5μl,并且使得当使用根据本发明使用的药物组合物时能减少总日剂量的约30至65%。

[0093] 如本文所使用的,术语“由……组成”(“consists”)和相关术语“由……组成”(“consisting”)或“由……组成”(“consist”)应理解为表示除了由该术语引出的那些特征之外不存在其他特征。在药物组合物的情况下,如果组合物中存在除了由该术语引出的那些成分或组分之外的任何其他成分或组分,则其仅以痕量或残余量存在,以便不赋予关于本发明的目的方面的任何技术优势或相关性,例如可以通过术语“基本上”或“基本上”与这些术语结合使用(例如,“基本上由……组成”)进一步理解。

[0094] 在本发明的上下文中还提供上述实施方案中任一项所述的药物组合物在制备或配制药物或医药中的用途,所述药物或医药用于治疗有需要的与本文所述的任何一种优选的干眼病症有关的受试者。在本发明的上下文中进一步提供的还有治疗被诊断患有和/或患有如本文所述的所述干眼病疾病的受试者的方法,其中所述方法可包括局部施用,例如通过直接局部滴注将任何一种确定的组合物,优选为以所述剂量或量的任何一种,和/或在任何一个确定的治疗期间施用至眼睛。

[0095] 此外,所述用于治疗用途的治疗方法和组合物优选靶向诊断和/或患有干眼病的人类受试者。

[0096] 在又一方面,本发明还提供了试剂盒,其包含根据本发明和上述任何实施方案使用的药物组合物,其中所述试剂盒包括用于容纳药物组合物的容器和适于按每滴约8至12μ

1体积的组合物施用的滴剂分配器。

[0097] 在另一实施方案中,滴剂分配器适于每滴施用约10 μ l的组合物。

[0098] 如本文所理解的,滴剂分配器可以是分配器或涂药器装置,其可以安装、固定或连接到用于容纳药物组合物的容器。优选地,滴剂分配器适于以单滴组合物的形式分配单剂量。更优选地,滴剂分配器适于分配8 μ l至12 μ l体积的单剂量,或适于分配约10 μ l体积的单剂量。

[0099] 如本文所理解的用于容纳药物组合物的容器优选具有可以容纳单剂量的体积,但更优选具有可以容纳多倍或多个剂量的组合物的体积。在本发明的一实施方案中,试剂盒的容器可以容纳多达160剂量的根据本发明使用的药物组合物。

[0100] 容器和/或滴剂分配器优选地可以由热塑性材料或聚合物制成。在一实施方案中,容器和/或滴剂分配器由选自聚乙烯和聚丙烯的热塑性材料制成。

[0101] 在一特定实施方案中,滴剂分配器由聚乙烯材料制成,聚乙烯材料优选地选自低密度聚乙烯和高密度聚乙烯,更优选地由高密度聚乙烯制成。在另一实施方案中,容器由聚丙烯或聚乙烯材料制成,更优选地由聚丙烯制成。

[0102] 在又一实施方案中,本发明涉及试剂盒,其包含根据本发明使用的药物组合物,所述试剂盒包含用于容纳所述药物组合物的容器和适于按每滴约8至12 μ l施用的滴剂分配器,其中所述容器由聚丙烯制成,并且其中滴剂分配器由选自低密度聚乙烯和高密度聚乙烯,优选高密度聚乙烯的聚乙烯制成。

[0103] 优选地,容器具有容积或内部空间,该内部空间至少部分地填充有根据本发明使用的药物组合物。在另一实施方案中,容器中药物组合物的体积与容器的总体积的比值介于0.4和0.7之间。如本文所理解的,容器的总体积是指由容器的内部尺寸形成的总内部容积。容器中药物组合物的体积是指填充体积,即容纳在容器中的药物组合物的体积。例如,在包含总体积为3.0mL的容器的试剂盒中,优选容器容纳体积为2.0mL的根据本发明的药物组合物。这里,容器中药物组合物的体积与容器总体积的比值约为0.7。

[0104] 特别优选的是包含根据本发明使用的药物组合物的试剂盒,其中所述试剂盒除了包含适于按每滴约8至12 μ l施用的滴剂分配器外,还包含以下任何一种:

[0105] 填充在3.0mL容积的容器中的约2.0mL的药物组合物(即相应的比例约为0.7);或

[0106] 填充在5.0mL容积的容器中的约2.0mL的药物组合物(即相应的比例约为0.4);或

[0107] 填充在5.0mL容积的容器中的约2.5mL的药物组合物(即相应的比例约为0.5)。

[0108] 还优选的是包含根据本发明使用的药物组合物的试剂盒,其中所述试剂盒包括用于容纳药物组合物的容器和适于按每滴约8至12 μ l施用的滴剂分配器,并且其中容器中的顶部空间的体积与药物组合物的体积之比介于0.5至1.5之间。如本文所理解的,容器中的顶部空间的体积(或顶部空间体积)是指容器的由容器的内部尺寸形成的内部容积,其未被液体药物组合物填充或占据但可包含大气或惰性气体。

[0109] 例如,在包含容纳填充体积为2.5mL的根据本发明使用的药物组合物的容器的试剂盒中,优选容器中可用的顶部空间体积为约2.5mL,其中顶部空间与药物组合物填充体积的比例为约1.0。

[0110] 特别优选的是包含根据本发明使用的药物组合物的试剂盒,其中所述试剂盒除了包含适于按每滴约8至12 μ l,或优选按每滴约10 μ l施用的滴剂分配器外,还包含下列任一

种：

[0111] 容纳约2.0mL药物组合物的容器,其中容器具有约1.0mL体积的顶部空间(即顶部空间与填充体积比为约0.5);或者

[0112] 容纳约2.0mL药物组合物的容器,其中容器具有约3.0mL体积的顶部空间(即顶部空间与填充体积比为约1.5);或者

[0113] 容纳约2.4mL药物组合物的容器,其中容器具有约2.6mL体积的顶部空间(即顶部空间与填充体积比为约1.1)。

[0114] 根据这些实施方案提供的这种试剂盒可以改善药物组合物的储存和可分配性(即,分配的容易性和一致性)。

[0115] 此外,本发明包括以下项1至37,其涉及治疗干眼病的方法:

[0116] 1.一种治疗干眼病的方法,该方法包括每日两次向患有干眼病的人的眼睛局部施用包含溶解在1-全氟丁基-戊烷中的约0.05至0.1% (w/v)的环孢菌素的组合物,其中每只眼睛单剂量施用的环孢菌素的量为约4至12 μ g的环孢菌素,并且其中所述方法在治疗所述人的干眼病方面是治疗有效的。

[0117] 2.根据第1项所述的治疗干眼病的方法,其中所述组合物还包含至多约1% (w/w)的乙醇。

[0118] 3.根据第1项所述的治疗干眼病的方法,其中所述组合物由溶于约99% (w/w)的1-全氟丁基-戊烷和约1% (w/w)的乙醇的溶液中的环孢菌素组成。

[0119] 4.根据第1项所述的治疗干眼病的方法,其中所述组合物由溶于至少约99% (w/w)的1-全氟丁基-戊烷和至多约1% (w/w)的乙醇的溶液中的环孢菌素组成。

[0120] 5.根据第1项所述的治疗干眼病的方法,其中所述组合物还包含至多约0.5% (w/w)的乙醇。

[0121] 6.根据第1项所述的治疗干眼病的方法,其中所述组合物由溶于约99.5% (w/w)的1-全氟丁基-戊烷和约0.5% (w/w)的乙醇的溶液中的环孢菌素组成。

[0122] 7.根据第1项所述的治疗干眼病的方法,其中所述组合物由溶于至少约99.5% (w/w)的1-全氟丁基-戊烷和至多约0.5% (w/w)的乙醇的溶液中的环孢菌素组成。

[0123] 8.一种治疗干眼病的方法,该方法包括每日两次向患有干眼病的人的眼睛局部施用包含溶解在1-全氟丁基-戊烷中的约0.05% (w/v)的环孢菌素的组合物,其中所述组合物基本上不含水并且基本上不含防腐剂,其中每只眼睛单剂量施用的环孢菌素的量为约5 μ g的环孢菌素,并且其中所述方法在治疗所述人的干眼病方面是治疗有效的。

[0124] 9.根据第8项所述的治疗干眼病的方法,其中所述组合物还包含至多约1% (w/w)的乙醇。

[0125] 10.根据第8项所述的治疗干眼病的方法,其中所述组合物由溶于约99% (w/w)的1-全氟丁基-戊烷和约1% (w/w)的乙醇的溶液中的环孢菌素组成。

[0126] 11.根据第8项所述的治疗干眼病的方法,其中所述组合物由溶于至少约99% (w/w)的1-全氟丁基-戊烷和至多约1% (w/w)的乙醇的溶液中的环孢菌素组成。

[0127] 12.根据第8项所述的治疗干眼病的方法,其中所述组合物还包含至多约0.5% (w/w)的乙醇。

[0128] 13.根据第8项所述的治疗干眼病的方法,其中所述组合物由溶于约99.5% (w/w)

的1-全氟丁基-戊烷和约0.5% (w/w)的乙醇的溶液中的环孢菌素组成。

[0129] 14. 根据第8项所述的治疗干眼病的方法,其中所述组合物由溶于至少约99.5% (w/w)的1-全氟丁基-戊烷和至多约0.5% (w/w)的乙醇的溶液中的环孢菌素组成。

[0130] 15. 根据第8至14项中任一项所述的治疗干眼病的方法,其中实现角膜染色的减少。

[0131] 16. 根据第15项所述的治疗干眼病的方法,其中在4个月的治疗期内实现角膜染色的减少。

[0132] 17. 根据第8至14项中任一项所述的治疗干眼病的方法,其中实现中央角膜染色的减少和/或下部、上部、鼻或颞角膜染色中的任何一种或组合的减少。

[0133] 18. 根据第8至14项中任一项所述的治疗干眼病的方法,其中实现早期起效。

[0134] 19. 根据第18项所述的治疗干眼病的方法,其中所述早期起效通过角膜和结膜染色的减少来测量,并且在约2至4周内实现。

[0135] 20. 根据第8至14项中任一项所述的治疗干眼病的方法,其中与干眼病相关的视觉障碍减少。

[0136] 21. 根据第8至14项中任一项所述的治疗干眼病的方法,其中与干眼病相关的眼表损伤减少。

[0137] 22. 根据第8至14项中任一项所述的治疗干眼病的方法,其中所述组合物对人眼是安全的、良好耐受的和舒适的。

[0138] 23. 一种治疗干眼病的方法,该方法包括每日两次向患有干眼病的人的眼睛局部施用包含溶解在1-全氟丁基-戊烷中的约0.1% (w/v)的环孢菌素的组合物,其中所述组合物基本上不含水并且基本上不含防腐剂,其中每只眼睛单剂量施用的环孢菌素的量为约10 μ g的环孢菌素,并且其中所述方法在治疗所述人的干眼病方面是治疗有效的。

[0139] 24. 根据第23项所述的治疗干眼病的方法,其中所述组合物还包含至多约1% (w/w)的乙醇。

[0140] 25. 根据第23项所述的治疗干眼病的方法,其中所述组合物由溶于约99% (w/w)的1-全氟丁基-戊烷和约1% (w/w)的乙醇的溶液中的环孢菌素组成。

[0141] 26. 根据第23项所述的治疗干眼病的方法,其中所述组合物由溶于至少约99% (w/w)的1-全氟丁基-戊烷和至多约1% (w/w)的乙醇的溶液中的环孢菌素组成。

[0142] 27. 根据第23项所述的治疗干眼病的方法,其中所述组合物还包含至多约0.5% (w/w)的乙醇。

[0143] 28. 根据第23项所述的治疗干眼病的方法,其中所述组合物由溶于约99.5% (w/w)的1-全氟丁基-戊烷和约0.5% (w/w)的乙醇的溶液中的环孢菌素组成。

[0144] 29. 根据第23项所述的治疗干眼病的方法,其中所述组合物由溶于至少约99.5% (w/w)的1-全氟丁基-戊烷和至多约0.5% (w/w)的乙醇的溶液中的环孢菌素组成。

[0145] 30. 根据第23至29项中任一项所述的治疗干眼病的方法,其中实现角膜染色的减少。

[0146] 31. 根据第30项所述的治疗干眼病的方法,其中在4个月的治疗期内实现角膜染色的减少。

[0147] 32. 根据第23至29项中任一项所述的治疗干眼病的方法,其中实现中央角膜染色

的减少和/或下部、上部、鼻或颞角膜染色中的任何一种或组合的减少。

[0148] 33. 根据第23至29项中任一项所述的治疗干眼病的方法,其中实现早期起效。

[0149] 34. 根据第33项所述的治疗干眼病的方法,其中所述早期起效通过角膜和结膜染色的减少来测量,并且在约2至4周内实现。

[0150] 35. 根据第23至29项中任一项所述的治疗干眼病的方法,其中与干眼病相关的视觉障碍减少。

[0151] 36. 根据第23至29项中任一项所述的治疗干眼病的方法,其中与干眼病相关的眼表损伤减少。

[0152] 37. 根据第23至29项中任一项所述的治疗干眼病的方法,其中所述组合物对人眼是安全的、良好耐受的和舒适的。

[0153] 此外,本发明包括以下第38项至72,其涉及减少与干眼病相关的阅读障碍的方法:

[0154] 38. 一种减少与干眼病相关的阅读障碍的方法,该方法包括每日两次向患有干眼病的人的眼睛局部施用包含溶解在1-全氟丁基-戊烷中的约0.05至0.1% (w/v) 的环孢菌素的组合物,其中每只眼睛单剂量施用的环孢菌素的量为约4至12 μ g的环孢菌素,并且其中所述方法在减少所述人的阅读障碍方面是有效的。

[0155] 39. 根据第38项所述的减少阅读障碍的方法,其中所述组合物还包含至多约1% (w/w) 的乙醇。

[0156] 40. 根据第38项所述的减少阅读障碍的方法,其中所述组合物由溶于约99% (w/w) 的1-全氟丁基-戊烷和约1% (w/w) 的乙醇的溶液中的环孢菌素组成。

[0157] 41. 根据第38项所述的减少阅读障碍的方法,其中所述组合物由溶于至少约99% (w/w) 的1-全氟丁基-戊烷和至多约1% (w/w) 的乙醇的溶液中的环孢菌素组成。

[0158] 42. 根据第38项所述的减少阅读障碍的方法,其中所述组合物还包含至多约0.5% (w/w) 的乙醇。

[0159] 43. 根据第38项所述的减少阅读障碍的方法,其中所述组合物由溶于约99.5% (w/w) 的1-全氟丁基-戊烷和约0.5% (w/w) 的乙醇的溶液中的环孢菌素组成。

[0160] 44. 根据第38项所述的减少阅读障碍的方法,其中所述组合物由溶于至少约99.5% (w/w) 的1-全氟丁基-戊烷和至多约0.5% (w/w) 的乙醇的溶液中的环孢菌素组成。

[0161] 45. 一种减少与干眼病相关的阅读障碍的方法,该方法包括每日两次向患有干眼病的人的眼睛局部施用包含溶解在1-全氟丁基-戊烷中的约0.05% (w/v) 的环孢菌素的组合物,其中所述组合物基本上不含水并且基本上不含防腐剂,其中每只眼睛单剂量施用的环孢菌素的量为约5 μ g的环孢菌素,并且其中所述方法在减少所述人的阅读障碍方面是有效的。

[0162] 46. 根据第45项所述的减少阅读障碍的方法,其中所述组合物还包含至多约1% (w/w) 的乙醇。

[0163] 47. 根据第45项所述的减少阅读障碍的方法,其中所述组合物由溶于约99% (w/w) 的1-全氟丁基-戊烷和约1% (w/w) 的乙醇的溶液中的环孢菌素组成。

[0164] 48. 根据第45项所述的减少阅读障碍的方法,其中所述组合物由溶于至少约99% (w/w) 的1-全氟丁基-戊烷和至多约1% (w/w) 的乙醇的溶液中的环孢菌素组成。

[0165] 49. 根据第45项所述的减少阅读障碍的方法,其中所述组合物还包含至多约0.5%

(w/w) 的乙醇。

[0166] 50. 根据第45项所述的减少阅读障碍的方法, 其中所述组合物由溶于约99.5% (w/w) 的1-全氟丁基-戊烷和约0.5% (w/w) 的乙醇的溶液中的环孢菌素组成。

[0167] 51. 根据第45项所述的减少阅读障碍的方法, 其中所述组合物由溶于至少约99.5% (w/w) 的1-全氟丁基-戊烷和至多约0.5% (w/w) 的乙醇的溶液中的环孢菌素组成。

[0168] 52. 根据第45至51项中任一项所述的减少阅读障碍的方法, 其中实现角膜染色的减少。

[0169] 53. 根据第52项所述的减少阅读障碍的方法, 其中在4个月的治疗期内实现角膜染色的减少。

[0170] 54. 根据第45至51项中任一项所述的减少阅读障碍的方法, 其中实现中央角膜染色的减少和/或下部、上部、鼻或颞角膜染色中的任何一种或组合的减少。

[0171] 55. 根据第45至51项中任一项所述的减少阅读障碍的方法, 其中实现早期起效。

[0172] 56. 根据第55项所述的减少阅读障碍的方法, 其中所述早期起效通过角膜和结膜染色的减少来测量, 并且在约2至4周内实现。

[0173] 57. 根据第45至51项中任一项所述的减少阅读障碍的方法, 其中与干眼病相关的眼表损伤减少。

[0174] 58. 根据第45至51项中任一项所述的减少阅读障碍的方法, 其中所述组合物对人眼是安全的、良好耐受的和舒适的。

[0175] 59. 一种减少与干眼病相关的阅读障碍的方法, 该方法包括每日两次向患有干眼病的人的眼睛局部施用包含溶解在1-全氟丁基-戊烷中的约0.1% (w/v) 的环孢菌素的组合物, 其中所述组合物基本上不含水并且基本上不含防腐剂, 其中每只眼睛单剂量施用的环孢菌素的量为约10μg的环孢菌素, 并且其中所述方法在减少所述人的阅读障碍方面是有效的。

[0176] 60. 根据第59项所述的减少阅读障碍的方法, 其中所述组合物还包含至多约1% (w/w) 的乙醇。

[0177] 61. 根据第59项所述的减少阅读障碍的方法, 其中所述组合物由溶于约99% (w/w) 的1-全氟丁基-戊烷和约1% (w/w) 的乙醇的溶液中的环孢菌素组成。

[0178] 62. 根据项59所述的减少阅读障碍的方法, 其中所述组合物由溶于至少约99% (w/w) 的1-全氟丁基-戊烷和至多约1% (w/w) 的乙醇的溶液中的环孢菌素组成。

[0179] 63. 根据第59项所述的减少阅读障碍的方法, 其中所述组合物还包含至多约0.5% (w/w) 的乙醇。

[0180] 64. 根据第59项所述的减少阅读障碍的方法, 其中所述组合物由溶于约99.5% (w/w) 的1-全氟丁基-戊烷和约0.5% (w/w) 的乙醇的溶液中的环孢菌素组成。

[0181] 65. 根据第59项所述的减少阅读障碍的方法, 其中所述组合物由溶于至少约99.5% (w/w) 的1-全氟丁基-戊烷和至多约0.5% (w/w) 的乙醇的溶液中的环孢菌素组成。

[0182] 66. 根据第59至65项中任一项所述的减少阅读障碍的方法, 其中实现角膜染色的减少。

[0183] 67. 根据第66项所述的减少阅读障碍的方法, 其中在4个月的治疗期内实现角膜染色的减少。

[0184] 68. 根据第59至65项中任一项所述的减少阅读障碍的方法,其中实现中央角膜染色的减少和/或下部、上部、鼻或颞角膜染色中的任何一种或组合的减少。

[0185] 69. 根据第59至65项中任一项所述的减少阅读障碍的方法,其中实现早期起效。

[0186] 70. 根据第69项所述的减少阅读障碍的方法,其中所述早期起效通过角膜和结膜染色的减少来测量,并且在约2至4周内实现。

[0187] 71. 根据第59至65项中任一项所述的减少阅读障碍的方法,其中与干眼病相关的眼表损伤减少。

[0188] 72. 根据第59至65项中任一项所述的减少阅读障碍的方法,其中所述组合物对人眼是安全的、良好耐受的和舒适的。

[0189] 此外,本发明包括以下第73项至107,其涉及减少与干眼病相关的阅读障碍的方法:

[0190] 73. 一种减少与干眼病相关的眼表损伤的方法,该方法包括每日两次向患有干眼病的人的眼睛局部施用包含溶解在1-全氟丁基-戊烷中的约0.05至0.1% (w/v)的环孢菌素的组合物,其中每只眼睛单剂量施用的环孢菌素的量为约4至12 μ g的环孢菌素,并且其中所述方法在减少所述人的眼表损伤方面是有效的。

[0191] 74. 根据第73项所述的减少眼表损伤的方法,其中所述组合物还包含至多约1% (w/w)的乙醇。

[0192] 75. 根据第73项所述的减少眼表损伤的方法,其中所述组合物由溶于约99% (w/w)的1-全氟丁基-戊烷和约1% (w/w)的乙醇的溶液中的环孢菌素组成。

[0193] 76. 根据第73项所述的减少眼表损伤的方法,其中所述组合物由溶于至少约99% (w/w)的1-全氟丁基-戊烷和至多约1% (w/w)的乙醇的溶液中的环孢菌素组成。

[0194] 77. 根据第73项所述的减少眼表损伤的方法,其中所述组合物还包含至多约0.5% (w/w)的乙醇。

[0195] 78. 根据第73项所述的减少眼表损伤的方法,其中所述组合物由溶于约99.5% (w/w)的1-全氟丁基-戊烷和约0.5% (w/w)的乙醇的溶液中的环孢菌素组成。

[0196] 79. 根据第73项所述的减少眼表损伤的方法,其中所述组合物由溶于至少约99.5% (w/w)的1-全氟丁基-戊烷和至多约0.5% (w/w)的乙醇的溶液中的环孢菌素组成。

[0197] 80. 一种减少与干眼病相关的眼表损伤的方法,该方法包括每日两次向患有干眼病的人的眼睛局部施用包含溶解在1-全氟丁基-戊烷中的约0.05% (w/v)的环孢菌素的组合物,其中所述组合物基本上不含水并且基本上不含防腐剂,其中每只眼睛单剂量施用的环孢菌素的量为约5 μ g的环孢菌素,并且其中所述方法在减少所述人的眼表损伤方面是有效的。

[0198] 81. 根据第80项所述的减少眼表损伤的方法,其中所述组合物还包含至多约1% (w/w)的乙醇。

[0199] 82. 根据第80项所述的减少眼表损伤的方法,其中所述组合物由溶于约99% (w/w)的1-全氟丁基-戊烷和约1% (w/w)的乙醇的溶液中的环孢菌素组成。

[0200] 83. 根据第80项所述的减少眼表损伤的方法,其中所述组合物由溶于至少约99% (w/w)的1-全氟丁基-戊烷和至多约1% (w/w)的乙醇的溶液中的环孢菌素组成。

[0201] 84. 根据第80项所述的减少眼表损伤的方法,其中所述组合物还包含至多约0.5%

(w/w) 的乙醇。

[0202] 85. 根据第80项所述的减少眼表损伤的方法, 其中所述组合物由溶于约99.5% (w/w) 的1-全氟丁基-戊烷和约0.5% (w/w) 的乙醇的溶液中的环孢菌素组成。

[0203] 86. 根据第80项所述的减少眼表损伤的方法, 其中所述组合物由溶于至少约99.5% (w/w) 的1-全氟丁基-戊烷和至多约0.5% (w/w) 的乙醇的溶液中的环孢菌素组成。

[0204] 87. 根据第80至86项中任一项所述的减少眼表损伤的方法, 其中实现角膜染色的减少。

[0205] 88. 根据第87项所述的减少眼表损伤的方法, 其中在4个月的治疗期内实现角膜染色的减少。

[0206] 89. 根据第80至86项中任一项所述的减少眼表损伤的方法, 其中实现中央角膜染色的减少和/或下部、上部、鼻或颞角膜染色中的任何一种或组合的减少。

[0207] 90. 根据第80至86项中任一项所述的减少眼表损伤的方法, 其中实现早期起效。

[0208] 91. 根据第90项所述的减少眼表损伤的方法, 其中所述早期起效通过角膜和结膜染色的减少来测量, 并且在约2至4周内实现。

[0209] 92. 根据第80至86项中任一项所述的减少眼表损伤的方法, 其中与干眼病相关的视觉障碍减少。

[0210] 93. 根据第80至86项中任一项所述的减少眼表损伤的方法, 其中所述组合物对人眼是安全的、良好耐受的和舒适的。

[0211] 94. 一种减少与干眼病相关的眼表损伤的方法, 该方法包括每日两次向患有干眼病的人的眼睛局部施用包含溶解在1-全氟丁基-戊烷中的约0.1% (w/v) 的环孢菌素的组合物, 其中所述组合物基本上不含水并且基本上不含防腐剂, 其中每只眼睛单剂量施用的环孢菌素的量为约10μg的环孢菌素, 并且其中所述方法在减少所述人的眼表损伤方面是有效的。

[0212] 95. 根据第94项所述的减少眼表损伤的方法, 其中所述组合物还包含至多约1% (w/w) 的乙醇。

[0213] 96. 根据第94项所述的减少眼表损伤的方法, 其中所述组合物由溶于约99% (w/w) 的1-全氟丁基-戊烷和约1% (w/w) 的乙醇的溶液中的环孢菌素组成。

[0214] 97. 根据项94所述的减少眼表损伤的方法, 其中所述组合物由溶于至少约99% (w/w) 的1-全氟丁基-戊烷和至多约1% (w/w) 的乙醇的溶液中的环孢菌素组成。

[0215] 98. 根据第94项所述的减少眼表损伤的方法, 其中所述组合物还包含至多约0.5% (w/w) 的乙醇。

[0216] 99. 根据第94项所述的减少眼表损伤的方法, 其中所述组合物由溶于约99.5% (w/w) 的1-全氟丁基-戊烷和约0.5% (w/w) 的乙醇的溶液中的环孢菌素组成。

[0217] 100. 根据第94项所述的减少眼表损伤的方法, 其中所述组合物由溶于至少约99.5% (w/w) 的1-全氟丁基-戊烷和至多约0.5% (w/w) 的乙醇的溶液中的环孢菌素组成。

[0218] 101. 根据第94至100项中任一项所述的减少眼表损伤的方法, 其中实现角膜染色的减少。

[0219] 102. 根据第101项所述的减少眼表损伤的方法, 其中在4个月的治疗期内实现角膜染色的减少。

[0220] 103. 根据第94至100项中任一项所述的减少眼表损伤的方法,其中实现中央角膜染色的减少和/或下部、上部、鼻或颞角膜染色中的任何一种或组合的减少。

[0221] 104. 根据第94至100项中任一项所述的减少眼表损伤的方法,其中实现早期起效。

[0222] 105. 根据第104项所述的减少眼表损伤的方法,其中所述早期起效通过角膜和结膜染色的减少来测量,并且在约2至4周内实现。

[0223] 106. 根据第94至100项中任一项所述的减少眼表损伤的方法,其中与干眼病相关的视觉障碍减少。

[0224] 107. 根据第94至100项中任一项所述的减少眼表损伤的方法,其中所述组合物对人眼是安全的、良好耐受的和舒适的。

[0225] 此外,本发明包括以下项108至140,其涉及减少向治疗干眼病的人局部施用的环孢菌素的每日总量的方法:

[0226] 108. 一种减少向治疗干眼病的人局部施用的环孢菌素的每日总量的方法,该方法包括每天按每只眼睛单滴向所述人的眼睛局部施用组合物两次,所述组合物包含溶于1-全氟丁基-戊烷中的约0.05%至0.1% (w/v) 的环孢菌素,其中按每只眼睛单剂量施用的环孢菌素的量为约4至12 μ g环孢菌素,并且其中与按每只眼睛单滴每日两次局部施用0.05% (w/v) 的环孢菌素水 (o/w) 乳液相比,所述方法将环孢菌素的每日总剂量的量减少约30%至65%并且至少在治疗干眼病方面是治疗有效的;或者

[0227] 其中按每只眼睛单剂量施用的环孢菌素的量为约5至10 μ g环孢菌素,并且其中与按每只眼睛单滴每日两次局部施用0.05% (w/v) 的环孢菌素水 (o/w) 乳液相比,所述方法将环孢菌素的每日总剂量的量减少约30%至65%并且至少在治疗干眼病方面是治疗有效的。

[0228] 109. 根据第108项所述的减少向治疗干眼病的人局部施用的环孢菌素的每日总量的方法,其中所述组合物还包含至多约1% (w/w) 的乙醇。

[0229] 110. 根据第108项所述的减少向治疗干眼病的人局部施用的环孢菌素的每日总量的方法,其中所述组合物由溶于约99% (w/w) 的1-全氟丁基-戊烷和约1% (w/w) 的乙醇的溶液中的环孢菌素组成。

[0230] 111. 根据第108项所述的减少向治疗干眼病的人局部施用的环孢菌素的每日总量的方法,其中所述组合物由溶于至少约99% (w/w) 的1-全氟丁基-戊烷和至多约1% (w/w) 的乙醇的溶液中的环孢菌素组成。

[0231] 112. 根据第108项所述的减少向治疗干眼病的人局部施用的环孢菌素的每日总量的方法,其中所述组合物还包含至多约0.5% (w/w) 的乙醇。

[0232] 113. 根据第108项所述的减少向治疗干眼病的人局部施用的环孢菌素的每日总量的方法,其中所述组合物由溶于约99.5% (w/w) 的1-全氟丁基-戊烷和约0.5% (w/w) 的乙醇的溶液中的环孢菌素组成。

[0233] 114. 根据第108项所述的减少向治疗干眼病的人局部施用的环孢菌素的每日总量的方法,其中所述组合物由溶于至少约99.5% (w/w) 的1-全氟丁基-戊烷和至多约0.5% (w/w) 的乙醇的溶液中的环孢菌素组成。

[0234] 115. 根据第108至114项中任一项所述的减少向治疗干眼病的人局部施用的环孢菌素的每日总量的方法,其中所述组合物的单滴具有约10 μ l的滴剂量和所述乳液的单滴具有约28.5 μ l的滴剂量。

[0235] 116. 根据第108至114项中任一项所述的减少向治疗干眼病的人局部施用的环孢菌素的每日总量的方法, 其中与按单滴每日两次局部施用0.05% (w/v) 的环孢菌素水 (o/w) 乳液相比, 减少全身暴露于环孢菌素。

[0236] 117. 根据第108至114项中任一项所述的减少向治疗干眼病的人局部施用的环孢菌素的每日总量的方法, 其中与按单滴每日两次局部施用0.05% (w/v) 的环孢菌素水 (o/w) 乳液相比, 减少一种或多种副作用。

[0237] 118. 根据第117项所述的减少向治疗干眼病的人局部施用的环孢菌素的每日总量的方法, 其中所述副作用选自视觉模糊、眼睛疼痛和眼刺激。

[0238] 119. 一种减少向治疗干眼病的人局部施用的环孢菌素的每日总量的方法, 该方法包括每天按单滴向患有干眼病的人的眼睛局部施用组合物两次, 所述组合物包含溶于1-全氟丁基-戊烷中的约0.05% (w/v) 的环孢菌素, 其中所述组合物基本上不含水并且基本上不含防腐剂, 其中按每只眼睛单剂量施用的环孢菌素的量为约5 μ g环孢菌素, 并且其中与按每只眼睛单滴每日两次局部施用0.05% (w/v) 的环孢菌素水 (o/w) 乳液相比, 所述方法将环孢菌素的每日总剂量的量减少约65% 并且至少在治疗干眼病方面是治疗有效的。

[0239] 120. 根据第119项所述的减少向治疗干眼病的人局部施用的环孢菌素的每日总量的方法, 其中所述组合物还包含至多约1% (w/w) 的乙醇。

[0240] 121. 根据第119项所述的减少向治疗干眼病的人局部施用的环孢菌素的每日总量的方法, 其中所述组合物由溶于约99% (w/w) 的1-全氟丁基-戊烷和约1% (w/w) 的乙醇的溶液中的环孢菌素组成。

[0241] 122. 根据第119项所述的减少向治疗干眼病的人局部施用的环孢菌素的每日总量的方法, 其中所述组合物由溶于至少约99% (w/w) 的1-全氟丁基-戊烷和至多约1% (w/w) 的乙醇的溶液中的环孢菌素组成。

[0242] 123. 根据第119项所述的减少向治疗干眼病的人局部施用的环孢菌素的每日总量的方法, 其中所述组合物还包含至多约0.5% (w/w) 的乙醇。

[0243] 124. 根据第119项所述的减少向治疗干眼病的人局部施用的环孢菌素的每日总量的方法, 其中所述组合物由溶于约99.5% (w/w) 的1-全氟丁基-戊烷和约0.5% (w/w) 的乙醇的溶液中的环孢菌素组成。

[0244] 125. 根据第119项所述的减少向治疗干眼病的人局部施用的环孢菌素的每日总量的方法, 其中所述组合物由溶于至少约99.5% (w/w) 的1-全氟丁基-戊烷和至多约0.5% (w/w) 的乙醇的溶液中的环孢菌素组成。

[0245] 126. 根据第119至125项中任一项所述的减少向治疗干眼病的人局部施用的环孢菌素的每日总量的方法, 其中所述组合物的单滴具有约10 μ l的滴剂量和所述乳液的单滴具有约28.5 μ l的滴剂量。

[0246] 127. 根据第119至125项中任一项所述的减少向治疗干眼病的人局部施用的环孢菌素的每日总量的方法, 其中与按单滴每日两次局部施用0.05% (w/v) 的环孢菌素水 (o/w) 乳液相比, 减少全身暴露于环孢菌素。

[0247] 128. 根据第119至125项中任一项所述的减少向治疗干眼病的人局部施用的环孢菌素的每日总量的方法, 其中与按单滴每日两次局部施用0.05% (w/v) 的环孢菌素水 (o/w) 乳液相比, 减少一种或多种副作用。

[0248] 129. 根据第119至125项中任一项所述的减少向治疗干眼病的人局部施用的环孢菌素的每日总量的方法,其中所述副作用选自视觉模糊、眼睛疼痛和眼刺激。

[0249] 130. 一种减少向治疗干眼病的人局部施用的环孢菌素的每日总量的方法,该方法包括每天按单滴向患有干眼病的人的眼睛局部施用组合物两次,所述组合物包含溶于1-全氟丁基-戊烷中的约0.1% (w/v) 的环孢菌素,其中所述组合物基本上不含水并且基本上不含防腐剂,其中按每只眼睛单剂量施用的环孢菌素的量为约10 μ g环孢菌素,并且其中与按每只眼睛单滴每日两次局部施用0.05% (w/v) 的环孢菌素水 (o/w) 乳液相比,所述方法将环孢菌素的每日总剂量的量减少约30%并且至少在治疗干眼病方面是治疗有效的。

[0250] 131. 根据第130项所述的减少向治疗干眼病的人局部施用的环孢菌素的每日总量的方法,其中所述组合物还包含至多约1% (w/w) 的乙醇。

[0251] 132. 根据第130项所述的减少向治疗干眼病的人局部施用的环孢菌素的每日总量的方法,其中所述组合物由溶于约99% (w/w) 的1-全氟丁基-戊烷和约1% (w/w) 的乙醇的溶液中的环孢菌素组成。

[0252] 133. 根据第130项所述的减少向治疗干眼病的人局部施用的环孢菌素的每日总量的方法,其中所述组合物由溶于至少约99% (w/w) 的1-全氟丁基-戊烷和至多约1% (w/w) 的乙醇的溶液中的环孢菌素组成。

[0253] 134. 根据第130项所述的减少向治疗干眼病的人局部施用的环孢菌素的每日总量的方法,其中所述组合物还包含至多约0.5% (w/w) 的乙醇。

[0254] 135. 根据第130项所述的减少向治疗干眼病的人局部施用的环孢菌素的每日总量的方法,其中所述组合物由溶于约99.5% (w/w) 的1-全氟丁基-戊烷和约0.5% (w/w) 的乙醇的溶液中的环孢菌素组成。

[0255] 136. 根据第130项所述的减少向治疗干眼病的人局部施用的环孢菌素的每日总量的方法,其中所述组合物由溶于至少约99.5% (w/w) 的1-全氟丁基-戊烷和至多约0.5% (w/w) 的乙醇的溶液中的环孢菌素组成。

[0256] 137. 根据第130至136项中任一项所述的减少向治疗干眼病的人局部施用的环孢菌素的每日总量的方法,其中所述组合物的单滴具有约10 μ l的滴剂量和所述乳液的单滴具有约28.5 μ l的滴剂量。

[0257] 138. 根据第130至136项中任一项所述的减少向治疗干眼病的人局部施用的环孢菌素的每日总量的方法,其中与按单滴每日两次局部施用0.05% (w/v) 的环孢菌素水 (o/w) 乳液相比,减少全身暴露于环孢菌素。

[0258] 139. 根据第130至136项中任一项所述的减少向治疗干眼病的人局部施用的环孢菌素的每日总量的方法,其中与按单滴每日两次局部施用0.05% (w/v) 的环孢菌素水 (o/w) 乳液相比,减少一种或多种副作用。

[0259] 140. 根据第139项所述的减少向治疗干眼病的人局部施用的环孢菌素的每日总量的方法,其中所述副作用选自视觉模糊、眼睛疼痛和眼刺激。

[0260] 此外,本发明包括以下涉及用于治疗干眼病的组合物的项141至177:

[0261] 141. 一种用于治疗干眼病的组合物,其包含溶解在1-全氟丁基-戊烷中的约0.05至0.1% (w/v) 的环孢菌素,其中所述组合物按每眼约4至12 μ g环孢菌素的单剂量每日局部施用两次时在治疗干眼病患者的干眼病方面是治疗有效的。

- [0262] 142. 根据第141项所述的组合物,其中所述组合物还包含至多约1% (w/w) 的乙醇。
- [0263] 143. 根据第141项所述的组合物,其中所述组合物由溶于约99% (w/w) 的1-全氟丁基-戊烷和约1% (w/w) 的乙醇的溶液中的环孢菌素组成。
- [0264] 144. 根据第141项所述的组合物,其中所述组合物由溶于至少约99% (w/w) 的1-全氟丁基-戊烷和至多约1% (w/w) 的乙醇的溶液中的环孢菌素组成。
- [0265] 145. 根据第141项所述的组合物,其中所述组合物还包含至多约0.5% (w/w) 的乙醇。
- [0266] 146. 根据第141项所述的组合物,其中所述组合物由溶于约99.5% (w/w) 的1-全氟丁基-戊烷和约0.5% (w/w) 的乙醇的溶液中的环孢菌素组成。
- [0267] 147. 根据第141项所述的组合物,其中所述组合物由溶于至少约99.5% (w/w) 的1-全氟丁基-戊烷和至多约0.5% (w/w) 的乙醇的溶液中的环孢菌素组成。
- [0268] 148. 根据第141项所述的组合物,其中所述环孢菌素的浓度为约0.05% (w/v) 的环孢菌素,并且所述每眼单剂量为约5 μ g环孢菌素,并且其中所述组合物基本上不含水且基本上不含防腐剂。
- [0269] 149. 根据第148项所述的组合物,其中所述组合物还包含至多约1% (w/w) 的乙醇。
- [0270] 150. 根据第148项所述的组合物,其中所述组合物由溶于约99% (w/w) 的1-全氟丁基-戊烷和约1% (w/w) 的乙醇的溶液中的环孢菌素组成。
- [0271] 151. 根据第148项所述的组合物,其中所述组合物由溶于至少约99% (w/w) 的1-全氟丁基-戊烷和至多约1% (w/w) 的乙醇的溶液中的环孢菌素组成。
- [0272] 152. 根据第148项所述的组合物,其中所述组合物还包含至多约0.5% (w/w) 的乙醇。
- [0273] 153. 根据第148项所述的组合物,其中所述组合物由溶于约99.5% (w/w) 的1-全氟丁基-戊烷和约0.5% (w/w) 的乙醇中的环孢菌素组成。
- [0274] 154. 根据第148项所述的组合物,其中所述组合物由溶于至少约99.5% (w/w) 的1-全氟丁基-戊烷和至多约0.5% (w/w) 的乙醇中的环孢菌素组成。
- [0275] 155. 根据第148至154项中任一项所述的组合物,其中所述组合物可有效减少角膜染色。
- [0276] 156. 根据第155项所述的组合物,其中角膜染色的减少是在4个月的治疗期内实现的。
- [0277] 157. 根据第148至154项中任一项所述的组合物,其中所述组合物在减少中央角膜染色和/或在减少下部、上部、鼻或颞角膜染色中的任何一种或组合方面是有效的。
- [0278] 158. 根据第148至154项中任一项所述的组合物,其中所述组合物有效实现早期起效。
- [0279] 159. 根据第130项或第158项所述的组合物,其中所述早期起效通过角膜和结膜染色的减少来测量,并且在约2至4周内实现。
- [0280] 160. 根据第148至154项中任一项所述的组合物,其中所述组合物在减少与干眼病相关的视觉障碍方面是有效的。
- [0281] 161. 根据第148至154项中任一项所述的组合物,其中所述组合物在减少与干眼相关的眼表损伤方面是有效的。

[0282] 162. 根据第148至154项中任一项所述的组合物,其中所述组合物对人的眼睛是安全的、耐受良好且舒适的。

[0283] 163. 根据第141项所述的组合物,其中所述环孢菌素的浓度为约0.10% (w/v) 的环孢菌素,并且所述每眼单剂量为约10 μ g环孢菌素,并且其中所述组合物基本上不含水且基本上不含防腐剂。

[0284] 164. 根据第163项所述的组合物,其中所述组合物还包含至多约1% (w/w) 的乙醇。

[0285] 165. 根据第163项所述的组合物,其中所述组合物由溶于约99% (w/w) 的1-全氟丁基-戊烷和约1% (w/w) 的乙醇的溶液中的环孢菌素组成。

[0286] 166. 根据第163项所述的组合物,其中所述组合物由溶于至少约99% (w/w) 的1-全氟丁基-戊烷和至多约1% (w/w) 的乙醇的溶液中的环孢菌素组成。

[0287] 167. 根据第163项所述的组合物,其中所述组合物还包含至多约0.5% (w/w) 的乙醇。

[0288] 168. 根据第163项所述的组合物,其中所述组合物由溶于约99.5% (w/w) 的1-全氟丁基-戊烷和约0.5% (w/w) 的乙醇的溶液中的环孢菌素组成。

[0289] 169. 根据第163项所述的组合物,其中所述组合物由溶于至少约99.5% (w/w) 的1-全氟丁基-戊烷和至多约0.5% (w/w) 的乙醇的溶液中的环孢菌素组成。

[0290] 170. 根据第163至169项中任一项所述的组合物,其中所述组合物可有效减少角膜染色。

[0291] 171. 根据第170项所述的组合物,其中角膜染色的减少是在4个月的治疗期内实现的。

[0292] 172. 根据第163至169项中任一项所述的组合物,其中所述组合物在减少中央角膜染色和/或在减少下部、上部、鼻或颞角膜染色中的任何一种或组合方面是有效的。

[0293] 173. 根据第163至169项中任一项所述的组合物,其中所述组合物有效实现早期起效。

[0294] 174. 根据第173项所述的组合物,其中所述早期起效通过角膜和结膜染色的减少来测量,并且在约2至4周内实现。

[0295] 175. 根据第163至169项中任一项所述的组合物,其中所述组合物在减少与干眼病相关的视觉障碍方面是有效的。

[0296] 176. 根据第163至169项中任一项所述的组合物,其中所述组合物在减少与干眼相关的眼表损伤方面是有效的。

[0297] 177. 根据第163至169项中任一项所述的组合物,其中所述组合物对人的眼睛是安全的、耐受良好且舒适的。

[0298] 此外,本发明包括以下项178至214,其涉及有效治疗人类干眼病的组合物,其中环孢菌素每日总量减少:

[0299] 178. 一种有效治疗人干眼病的组合物,其中局部施用于所述人的环孢菌素每日总量减少,该组合物包含溶解在1-全氟丁基-戊烷中的约0.05至0.1% (w/v) 的环孢菌素,其中组合物按每只眼睛约4至12 μ g环孢菌素的单剂量局部施用,每日两次,并且其中与按每只眼睛单滴每日两次局部施用的0.05% (w/v) 环孢菌素含水 (o/w) 乳液相比,环孢菌素的每日总量少介于约30%至65%之间。

- [0300] 179. 根据第178项所述的组合物,其中所述组合物还包含至多约1% (w/w) 的乙醇。
- [0301] 180. 根据第178项所述的组合物,其中所述组合物由溶于约99% (w/w) 的1-全氟丁基-戊烷和约1% (w/w) 的乙醇的溶液中的环孢菌素组成。
- [0302] 181. 根据第178项所述的组合物,其中所述组合物由溶于至少约99% (w/w) 的1-全氟丁基-戊烷和至多约1% (w/w) 的乙醇的溶液中的环孢菌素组成。
- [0303] 182. 根据第178项所述的组合物,其中所述组合物还包含至多约0.5% (w/w) 的乙醇。
- [0304] 183. 根据第178项所述的组合物,其中所述组合物由溶于约99.5% (w/w) 的1-全氟丁基-戊烷和约0.5% (w/w) 的乙醇的溶液中的环孢菌素组成。
- [0305] 184. 根据第178项所述的组合物,其中所述组合物由溶于至少约99.5% (w/w) 的1-全氟丁基-戊烷和至多约0.5% (w/w) 的乙醇的溶液中的环孢菌素组成。
- [0306] 185. 根据第178项所述的组合物,其中所述环孢菌素的浓度为约0.05% (w/v) 的环孢菌素,其中所述组合物基本上不含水且基本上不含防腐剂,其中所述每只眼睛单剂量为约5 μ g的环孢菌素,单滴体积为约10 μ l,并且其中与按每只眼睛单滴每日两次局部施用的具有约28.5 μ l的体积的0.05% (w/v) 环孢菌素含水(o/w) 乳液相比,环孢菌素的每日总量少约65%。
- [0307] 186. 根据第185项所述的组合物,其中所述组合物还包含至多约1% (w/w) 的乙醇。
- [0308] 187. 根据第185项所述的组合物,其中所述组合物由溶于约99% (w/w) 的1-全氟丁基-戊烷和约1% (w/w) 的乙醇的溶液中的环孢菌素组成。
- [0309] 188. 根据第185项所述的组合物,其中所述组合物由溶于至少约99% (w/w) 的1-全氟丁基-戊烷和至多约1% (w/w) 的乙醇的溶液中的环孢菌素组成。
- [0310] 189. 根据第185项所述的组合物,其中所述组合物还包含至多约0.5% (w/w) 的乙醇。
- [0311] 190. 根据第185项所述的组合物,其中所述组合物由溶于约99.5% (w/w) 的1-全氟丁基-戊烷和约0.5% (w/w) 的乙醇的溶液中的环孢菌素组成。
- [0312] 191. 根据第185项所述的组合物,其中所述组合物由溶于至少约99.5% (w/w) 的1-全氟丁基-戊烷和至多约0.5% (w/w) 的乙醇的溶液中的环孢菌素组成。
- [0313] 192. 根据第185至191项中任一项所述的组合物,其中所述组合物可有效减少角膜染色。
- [0314] 193. 根据第192项所述的组合物,其中角膜染色的减少是在4个月的治疗期内实现的。
- [0315] 194. 根据第185至191项中任一项所述的组合物,其中所述组合物在减少中央角膜染色和/或在减少下部、上部、鼻或颞角膜染色中的任何一种或组合方面是有效的。
- [0316] 195. 根据第185至191项中任一项所述的组合物,其中所述组合物有效实现早期起效。
- [0317] 196. 根据第195项所述的组合物,其中所述早期起效通过角膜和结膜染色的减少来测量,并且在约2至4周内实现。
- [0318] 197. 根据第185至191项中任一项所述的组合物,其中所述组合物在减少与干眼病相关的视觉障碍方面是有效的。

[0319] 198.根据第185至191项中任一项所述的组合物,其中所述组合物在减少与干眼相关的眼表损伤方面是有效的。

[0320] 199.根据第183至189或第185至191项中任一项所述的组合物,其中所述组合物对人的眼睛是安全的、耐受良好且舒适的。

[0321] 200.根据第178项所述的组合物,其中所述环孢菌素的浓度为约0.10% (w/v) 的环孢菌素,其中所述组合物基本上不含水且基本上不含防腐剂,其中所述每只眼睛单剂量为约10 μ g的环孢菌素,单滴体积为约10 μ l,并且其中与按每只眼睛单滴每日两次局部施用的具有约28.5 μ l的体积的0.05% (w/v) 环孢菌素含水(o/w)乳液相比,环孢菌素的每日总量少约30%。

[0322] 201.根据第200项所述的组合物,其中所述组合物还包含至多约1% (w/w) 的乙醇。

[0323] 202.根据第200项所述的组合物,其中所述组合物由溶于约99% (w/w) 的1-全氟丁基-戊烷和约1% (w/w) 的乙醇的溶液中的环孢菌素组成。

[0324] 203.根据第200项所述的组合物,其中所述组合物由溶于至少约99% (w/w) 的1-全氟丁基-戊烷和至多约1% (w/w) 的乙醇的溶液中的环孢菌素组成。

[0325] 204.根据第200项所述的组合物,其中所述组合物还包含至多约0.5% (w/w) 的乙醇。

[0326] 205.根据第200项所述的组合物,其中所述组合物由溶于约99.5% (w/w) 的1-全氟丁基-戊烷和约0.5% (w/w) 的乙醇的溶液中的环孢菌素组成。

[0327] 206.根据第200项所述的组合物,其中所述组合物由溶于至少约99.5% (w/w) 的1-全氟丁基-戊烷和至多约0.5% (w/w) 的乙醇的溶液中的环孢菌素组成。

[0328] 207.根据第200至206项中任一项所述的组合物,其中所述组合物可有效减少角膜染色。

[0329] 208.根据第207项所述的组合物,其中角膜染色的减少是在4个月的治疗期内实现的。

[0330] 209.根据第200至206项中任一项所述的组合物,其中所述组合物在减少中央角膜染色和/或在减少下部、上部、鼻或颞角膜染色中的任何一种或组合方面是有效的。

[0331] 210.根据第200至206项中任一项所述的组合物,其中所述组合物有效实现早期起效。

[0332] 211.根据第210项所述的组合物,其中所述早期起效通过角膜和结膜染色的减少来测量,并且在约2至4周内实现。

[0333] 212.根据第200至206项中任一项所述的组合物,其中所述组合物在减少与干眼病相关的视觉障碍方面是有效的。

[0334] 213.根据第200至206项中任一项所述的组合物,其中所述组合物在减少与干眼相关的眼表损伤方面是有效的。

[0335] 214.根据第200至206项中任一项所述的组合物,其中所述组合物对人的眼睛是安全的、耐受良好且舒适的。

[0336] 此外,本发明包括以下项215至251,其涉及用于减少与干眼病相关的阅读障碍的组合物:

[0337] 215.一种用于减少与干眼病相关的阅读障碍的组合物,其包含溶解在1-全氟丁

基-戊烷中的约0.05至0.1% (w/v) 的环孢菌素,其中所述组合物当按每只眼睛约4至12 μ g环孢菌素的单剂量每天两次局部时,在减少患有干眼病的人的阅读障碍方面是有效的。

[0338] 216. 根据第215项所述的组合物,其中所述组合物还包含至多约1% (w/w) 的乙醇。

[0339] 217. 根据第215项所述的组合物,其中所述组合物由溶于约99% (w/w) 的1-全氟丁基-戊烷和约1% (w/w) 的乙醇的溶液中的环孢菌素组成。

[0340] 218. 根据第215项所述的组合物,其中所述组合物由溶于至少约99% (w/w) 的1-全氟丁基-戊烷和至多约1% (w/w) 的乙醇的溶液中的环孢菌素组成。

[0341] 219. 根据第215项所述的组合物,其中所述组合物还包含至多约0.5% (w/w) 的乙醇。

[0342] 220. 根据第215项所述的组合物,其中所述组合物由溶于约99.5% (w/w) 的1-全氟丁基-戊烷和约0.5% (w/w) 的乙醇的溶液中的环孢菌素组成。

[0343] 221. 根据第215项所述的组合物,其中所述组合物由溶于至少约99.5% (w/w) 的1-全氟丁基-戊烷和至多约0.5% (w/w) 的乙醇的溶液中的环孢菌素组成。

[0344] 222. 根据第215项所述的组合物,其中所述环孢菌素的浓度为约0.05% (w/v) 的环孢菌素,并且所述每只眼睛的单剂量为约5 μ g环孢菌素,并且其中所述组合物基本上不含水且基本上不含防腐剂。

[0345] 223. 根据第222项所述的组合物,其中所述组合物还包含至多约1% (w/w) 的乙醇。

[0346] 224. 根据第222项所述的组合物,其中所述组合物由溶于约99% (w/w) 的1-全氟丁基-戊烷和约1% (w/w) 的乙醇的溶液中的环孢菌素组成。

[0347] 225. 根据第222项所述的组合物,其中所述组合物由溶于至少约99% (w/w) 的1-全氟丁基-戊烷和至多约1% (w/w) 的乙醇的溶液中的环孢菌素组成。

[0348] 226. 根据第222项所述的组合物,其中所述组合物还包含至多约0.5% (w/w) 的乙醇。

[0349] 227. 根据第222项所述的组合物,其中所述组合物由溶于约99.5% (w/w) 的1-全氟丁基-戊烷和约0.5% (w/w) 的乙醇的溶液中的环孢菌素组成。

[0350] 228. 根据第222项所述的组合物,其中所述组合物由溶于至少约99.5% (w/w) 的1-全氟丁基-戊烷和至多约0.5% (w/w) 的乙醇的溶液中的环孢菌素组成。

[0351] 229. 根据第222至228项中任一项所述的组合物,其中所述组合物可有效减少角膜染色。

[0352] 230. 根据第229项所述的组合物,其中角膜染色的减少是在4个月的治疗期内实现的。

[0353] 231. 根据第222至228项中任一项所述的组合物,其中所述组合物在减少中央角膜染色和/或在减少下部、上部、鼻或颞角膜染色中的任何一种或组合方面是有效的。

[0354] 232. 根据第222至228项中任一项所述的组合物,其中所述组合物有效实现早期起效。

[0355] 233. 根据第232项所述的组合物,其中所述早期起效通过角膜和结膜染色的减少来测量,并且在约2至4周内实现。

[0356] 234. 根据第222至228项中任一项所述的组合物,其中所述组合物在减少与干眼病相关的视觉障碍方面是有效的。

[0357] 235. 根据第222至228项中任一项所述的组合物, 其中所述组合物在减少与干眼相关的眼表损伤方面是有效的。

[0358] 236. 根据第222至228项中任一项所述的组合物, 其中所述组合物对人的眼睛是安全的、耐受良好且舒适的。

[0359] 237. 根据第215项所述的组合物, 其中所述环孢菌素的浓度为约0.10% (w/v) 的环孢菌素, 并且所述每只眼睛的单剂量为约10 μ g环孢菌素, 并且其中所述组合物基本上不含水且基本上不含防腐剂。

[0360] 238. 根据第237项所述的组合物, 其中所述组合物还包含至多约1% (w/w) 的乙醇。

[0361] 239. 根据第237项所述的组合物, 其中所述组合物由溶于约99% (w/w) 的1-全氟丁基-戊烷和约1% (w/w) 的乙醇的溶液中的环孢菌素组成。

[0362] 240. 根据第237项所述的组合物, 其中所述组合物由溶于至少约99% (w/w) 的1-全氟丁基-戊烷和至多约1% (w/w) 的乙醇的溶液中的环孢菌素组成。

[0363] 241. 根据第237项所述的组合物, 其中所述组合物还包含至多约0.5% (w/w) 的乙醇。

[0364] 242. 根据第237项所述的组合物, 其中所述组合物由溶于约99.5% (w/w) 的1-全氟丁基-戊烷和约0.5% (w/w) 的乙醇的溶液中的环孢菌素组成。

[0365] 243. 根据第237项所述的组合物, 其中所述组合物由溶于至少约99.5% (w/w) 的1-全氟丁基-戊烷和至多约0.5% (w/w) 的乙醇的溶液中的环孢菌素组成。

[0366] 244. 根据第237至243项中任一项所述的组合物, 其中所述组合物可有效减少角膜染色。

[0367] 245. 根据第244项所述的组合物, 其中角膜染色的减少是在4个月的治疗期内实现的。

[0368] 246. 根据第237至243项中任一项所述的组合物, 其中所述组合物在减少中央角膜染色和/或在减少下部、上部、鼻或颞角膜染色中的任何一种或组合方面是有效的。

[0369] 247. 根据第237至243项中任一项所述的组合物, 其中所述组合物有效实现早期起效。

[0370] 248. 根据第247项所述的组合物, 其中所述早期起效通过角膜和结膜染色的减少来测量, 并且在约2至4周内实现。

[0371] 249. 根据第237至243项中任一项所述的组合物, 其中所述组合物在减少与干眼病相关的视觉障碍方面是有效的。

[0372] 250. 根据第237至243项中任一项所述的组合物, 其中所述组合物在减少与干眼相关的眼表损伤方面是有效的。

[0373] 251. 根据第237至243项中任一项所述的组合物, 其中所述组合物对人的眼睛是安全的、耐受良好且舒适的。

[0374] 此外, 本发明包括以下项252至288, 其涉及用于减少与干眼病相关的眼表损伤的组合物:

[0375] 252. 一种用于减少与干眼病相关的眼表损伤的组合物, 其包含溶解在1-全氟丁基-戊烷中的约0.05至0.1% (w/v) 的环孢菌素, 其中所述组合物当按每只眼睛约4至12 μ g环孢菌素的单剂量每天两次局部时, 在减少患有干眼病的人的眼表损伤方面是有效的。

- [0376] 253. 根据第252项所述的组合物, 其中所述组合物还包含至多约1% (w/w) 的乙醇。
- [0377] 254. 根据第252项所述的组合物, 其中所述组合物由溶于约99% (w/w) 的1-全氟丁基-戊烷和约1% (w/w) 的乙醇的溶液中的环孢菌素组成。
- [0378] 255. 根据第252项所述的组合物, 其中所述组合物由溶于至少约99% (w/w) 的1-全氟丁基-戊烷和至多约1% (w/w) 的乙醇的溶液中的环孢菌素组成。
- [0379] 256. 根据第252项所述的组合物, 其中所述组合物还包含至多约0.5% (w/w) 的乙醇。
- [0380] 257. 根据第252项所述的组合物, 其中所述组合物由溶于约99.5% (w/w) 的1-全氟丁基-戊烷和约0.5% (w/w) 的乙醇的溶液中的环孢菌素组成。
- [0381] 258. 根据第252项所述的组合物, 其中所述组合物由溶于至少约99.5% (w/w) 的1-全氟丁基-戊烷和至多约0.5% (w/w) 的乙醇的溶液中的环孢菌素组成。
- [0382] 259. 根据第252项所述的组合物, 其中所述环孢菌素的浓度为约0.05% (w/v) 的环孢菌素, 并且所述每只眼睛的单剂量为约5 μ g环孢菌素, 并且其中所述组合物基本上不含水且基本上不含防腐剂。
- [0383] 260. 根据第259项所述的组合物, 其中所述组合物还包含至多约1% (w/w) 的乙醇。
- [0384] 261. 根据第259项所述的组合物, 其中所述组合物由溶于约99% (w/w) 的1-全氟丁基-戊烷和约1% (w/w) 的乙醇的溶液中的环孢菌素组成。
- [0385] 262. 根据第259项所述的组合物, 其中所述组合物由溶于至少约99% (w/w) 的1-全氟丁基-戊烷和至多约1% (w/w) 的乙醇的溶液中的环孢菌素组成。
- [0386] 263. 根据第259项所述的组合物, 其中所述组合物还包含至多约0.5% (w/w) 的乙醇。
- [0387] 264. 根据第259项所述的组合物, 其中所述组合物由溶于约99.5% (w/w) 的1-全氟丁基-戊烷和约0.5% (w/w) 的乙醇的溶液中的环孢菌素组成。
- [0388] 265. 根据第259项所述的组合物, 其中所述组合物由溶于至少约99.5% (w/w) 的1-全氟丁基-戊烷和至多约0.5% (w/w) 的乙醇的溶液中的环孢菌素组成。
- [0389] 266. 根据第259至265项中任一项所述的组合物, 其中所述组合物可有效减少角膜染色。
- [0390] 267. 根据第266项所述的组合物, 其中角膜染色的减少是在4个月的治疗期内实现的。
- [0391] 268. 根据第259至265项中任一项所述的组合物, 其中所述组合物在减少中央角膜染色和/或在减少下部、上部、鼻或颞角膜染色中的任何一种或组合方面是有效的。
- [0392] 269. 根据第259至265项中任一项所述的组合物, 其中所述组合物有效实现早期起效。
- [0393] 270. 根据第269项所述的组合物, 其中所述早期起效通过角膜和结膜染色的减少来测量, 并且在约2至4周内实现。
- [0394] 271. 根据第259至265项中任一项所述的组合物, 其中所述组合物在减少与干眼病相关的视觉障碍方面是有效的。
- [0395] 272. 根据第259至265项中任一项所述的组合物, 其中所述组合物在减少与干眼相关的眼表损伤方面是有效的。

[0396] 273. 根据第259至265项中任一项所述的组合物, 其中所述组合物对人的眼睛是安全的、耐受良好且舒适的。

[0397] 274. 根据第252项所述的组合物, 其中所述环孢菌素的浓度为约0.10% (w/v) 的环孢菌素, 并且所述每只眼睛的单剂量为约10 μ g环孢菌素, 并且其中所述组合物基本上不含水且基本上不含防腐剂。

[0398] 275. 根据第274项所述的组合物, 其中所述组合物还包含至多约1% (w/w) 的乙醇。

[0399] 276. 根据第274项所述的组合物, 其中所述组合物由溶于约99% (w/w) 的1-全氟丁基-戊烷和约1% (w/w) 的乙醇的溶液中的环孢菌素组成。

[0400] 277. 根据第274项所述的组合物, 其中所述组合物由溶于至少约99% (w/w) 的1-全氟丁基-戊烷和至多约1% (w/w) 的乙醇的溶液中的环孢菌素组成。

[0401] 278. 根据第274项所述的组合物, 其中所述组合物还包含至多约0.5% (w/w) 的乙醇。

[0402] 279. 根据第274项所述的组合物, 其中所述组合物由溶于约99.5% (w/w) 的1-全氟丁基-戊烷和约0.5% (w/w) 的乙醇的溶液中的环孢菌素组成。

[0403] 280. 根据第274项所述的组合物, 其中所述组合物由溶于至少约99.5% (w/w) 的1-全氟丁基-戊烷和至多约0.5% (w/w) 的乙醇的溶液中的环孢菌素组成。

[0404] 281. 根据第274至280项中任一项所述的组合物, 其中所述组合物可有效减少角膜染色。

[0405] 282. 根据第281项所述的组合物, 其中角膜染色的减少是在4个月的治疗期内实现的。

[0406] 283. 根据第274至280项中任一项所述的组合物, 其中所述组合物在减少中央角膜染色和/或在减少下部、上部、鼻或颞角膜染色中的任何一种或组合方面是有效的。

[0407] 284. 根据第274至280项中任一项所述的组合物, 其中所述组合物有效实现早期起效。

[0408] 285. 根据第284项所述的组合物, 其中所述早期起效通过角膜和结膜染色的减少来测量, 并且在约2至4周内实现。

[0409] 286. 根据第274至280项中任一项所述的组合物, 其中所述组合物在减少与干眼病相关的视觉障碍方面是有效的。

[0410] 287. 根据第274至280项中任一项所述的组合物, 其中所述组合物在减少与干眼相关的眼表损伤方面是有效的。

[0411] 288. 根据第274至280项中任一项所述的组合物, 其中所述组合物对人的眼睛是安全的、耐受良好且舒适的。

[0412] 本发明还包括以下项289至303, 其涉及:

[0413] 289. 一种供使用于局部治疗干眼病的药物组合物, 其中所述组合物包含溶解在1-全氟丁基-戊烷中的约0.05%至0.1% (w/v) 的环孢菌素, 且其中按每只眼睛单剂量施用的环孢菌素的量为约4 μ g至12 μ g。

[0414] 290. 一种供使用于治疗患有干眼病的受试者的眼表损伤的药物组合物, 其中所述组合物包含溶解在1-全氟丁基-戊烷中的约0.05%至0.1% (w/v) 的环孢菌素, 且其中按每只眼睛单剂量施用的环孢菌素的量为约4 μ g至12 μ g。

- [0415] 291. 一种供使用于治疗患有干眼病的受试者的阅读障碍的药物组合物, 其中所述组合物包含溶解在1-全氟丁基-戊烷中的约0.05%至0.1% (w/v) 的环孢菌素。
- [0416] 292. 根据第291项所述的供使用的药物组合物, 其中按每只眼睛单剂量施用的环孢菌素的量为约4 μ g至12 μ g。
- [0417] 293. 根据第289至292项中任一项所述的供使用的药物组合物, 其中每只眼睛的每日总施用剂量小于约28 μ g。
- [0418] 294. 根据第289至293项中任一项所述的供使用的药物组合物, 其中所述按每只眼睛单剂量施用的环孢菌素的量为约5 μ g或约10 μ g。
- [0419] 295. 根据第289至294项中任一项所述的供使用的药物组合物, 其中所述组合物的剂量作为一个单滴施用于受试者的眼睛。
- [0420] 296. 根据第289至295项中任一项所述的供使用的药物组合物, 其中所述干眼病是中度至重度干眼病, 并且任选地其中所述受试者对用人工泪液治疗无反应。
- [0421] 297. 根据第289至296项中任一项所述的供使用的药物组合物, 其中所述组合物包含至多约1.0% (w/w) 的乙醇。
- [0422] 298. 根据第289至297项中任一项所述的供使用的药物组合物, 其中所述组合物基本上由溶解在1-全氟丁基-戊烷中的约0.05%或0.1% (w/v) 的环孢菌素以及任选的约1.0% (w/w) 的乙醇组成。
- [0423] 299. 根据第289至298项中任一项所述的供使用的药物组合物, 其中所述组合物每天施用两次。
- [0424] 300. 一种试剂盒, 其包含根据第289至299项中任一项所述的供使用的药物组合物, 其中所述试剂盒包含用于容纳所述药物组合物的容器和适于按每滴施用约8 μ l至12 μ l体积的所述组合物的滴剂分配器。
- [0425] 301. 根据第300项所述的试剂盒, 其中所述容器和/或滴剂分配器由热塑性材料制成, 所述热塑性材料优选地选自聚丙烯或聚丙烯。
- [0426] 302. 根据第301项所述的试剂盒, 其中所述容器由聚丙烯制成, 并且其中所述滴剂分配器由选自低密度聚丙烯或高密度聚丙烯的聚丙烯制成。
- [0427] 303. 根据第300至302项中任一项所述的试剂盒, 其中所述容器中的所述药物组合物的体积与所述容器的总体积的比值在0.4至0.7之间, 或其中所述容器的顶部空间的体积与所述药物组合物的体积的比值在0.5至1.5之间。

附图说明

- [0428] 图1描绘了研究计划, 包括筛选和2周的磨合期(向受试者提供润滑剂滴眼剂), 然后是4个月的治疗期。
- [0429] 图2显示了用以下药物处理的患有中度至重度干眼病的患者的角膜荧光素染色(国家眼科研究所(NEI)量表): a) 在1-全氟丁基-戊烷和1.0% (w/v) 乙醇中的0.05% (w/v) 环孢菌素溶液(CyclASol 0.05%); b) 在1-全氟丁基-戊烷和1.0% (w/v) 乙醇中的0.1% (w/v) 环孢菌素溶液(CyclASol 0.1%); c) Restasis[®](包含0.05% (w/v) 环孢菌素)和d) 单独的载体(1-全氟丁基-戊烷和1.0% (w/w) 乙醇)。描述了与开始治疗前(V1, 第1天)获得的基线评分相比, 对于访问V2(2周随访)、V3(4周随访)、V4(12周随访)和V5(16周随访), 角膜荧

光染色总评分 (NEI量表) 随时间的变化。这里观察到,与开放标记比较物 **Restasis®** 相比, Cyc1ASol 0.05% 和 Cyc1ASol 0.1% 均提供更早的起效以及更高的功效。这是令人惊讶的,因为与 **Restasis®** (28.5μl) 相比, 向患者施用较低的体积 (10μl), 这意味着环孢菌素A的每日暴露减少30%至65%, 但同时产生甚至更高的功效。

[0430] 图3显示了使用 Cyc1ASol 0.05%、Cyc1ASol 0.1%、**Restasis®** 和载体治疗患有中度至重度干眼病的患者后基于结膜丽丝胺绿染色 (牛津量表) 的结果。描述了与基线 (V1, 第1天) 相比, 对于访问 V2 (2周随访)、V3 (4周随访)、V4 (12周随访) 和 V5 (16周随访), 结膜丽丝胺绿染色总分 (牛津量表) 的变化。观察到, 与开放标记比较物 **Restasis®** 相比, Cyc1ASol 0.05% 和 Cyc1ASol 0.1% 均显示更早的起效以及更高的功效。这是令人惊讶的, 因为与 **Restasis®** (28.5μl) 相比, 向患者施用较低的体积 (10μl), 这意味着环孢菌素A每日向患者暴露减少30%–65%, 产生甚至更高的功效。

[0431] 图4显示了根据从OSDI调查问卷表 (OSDI, 眼表疾病指数) 的阅读评估部分的评估得到的数据, 通过施用 Cyc1ASol 0.05% 和 Cyc1ASol 0.1% 治疗中度至重度干眼病患者的阅读障碍的效果, 问卷表涉及等级0到4 (0表示没有阅读问题, 而4表示最严重的阅读问题)。在图4中, 将用 Cyc1ASol 0.05% 和 Cyc1ASol 0.1% 与基线 (V1, 第1天) 治疗的患者中观察到的相对阅读障碍 (表示为百分比%) 与载体在访问 V2 (2周随访)、V3 (4周随访)、V4 (12周随访) 和 V5 (16周随访) 时的比较。负相对值表示阅读障碍的改善。比较表明, 与载体在访问 V5 (16周随访) 时相比, 用 Cyc1ASol 0.05% 和 Cyc1ASol 0.1% 治疗的患者的阅读能力得到改善, 导致阅读障碍分别减少28% 和31%。

[0432] 图5显示了用以下药物处理的患有中度至重度干眼病的患者的中央角膜荧光素染色 (国家眼科研究所 (NEI) 量表) :a) 在1-全氟丁基-戊烷和1.0% (w/v) 乙醇中的0.05% (w/v) 环孢菌素溶液 (Cyc1ASol 0.05%) ;b) 在1-全氟丁基-戊烷和1.0% (w/v) 乙醇中的0.1% (w/v) 环孢菌素溶液 (Cyc1ASol 0.1%) ;c) **Restasis®** (包含0.05% (w/v) 环孢菌素) 和d) 单独的载体 (1-全氟丁基-戊烷和1.0% (w/w) 乙醇)。描述了与开始治疗前 (V1, 第1天) 获得的基线评分相比, 对于访问 V2 (2周随访)、V3 (4周随访)、V4 (12周随访) 和 V5 (16周随访), 中央角膜荧光染色评分 (NEI量表) 随时间的变化。这里观察到, 与开放标记比较物 **Restasis®** 相比, Cyc1ASol 0.05% 和 Cyc1ASol 0.1% 均提供更早的起效以及更高的功效。这是令人惊讶的, 因为与 **Restasis®** (28.5μl) 相比, 向患者施用较低的体积 (10μl), 这意味着环孢菌素A的每日暴露减少30%至65%, 但同时产生甚至更高的功效。

[0433] 以下实施例用于说明本发明, 但不应理解为限制本发明的范围。

[0434] 实施例

[0435] 实施例1

[0436] 研究设置, 进行使用开放标记比较物组的阶段2、多中心、随机、双盲 (masked)、安慰剂 (媒介物) 控制的临床研究, 以评估治疗干眼病的局部 Cyc1ASol 的功效、安全性和耐受性。将在对人工泪液无反应的中度至重度干眼患者中进行的剂量发现试验设置为4组随机平行双盲载体对照研究, 其中使用2剂 Cyc1ASol (0.05% 和 0.1%) 和开放标记比较物组。

[0437] Cyc1ASol 是溶于1-全氟丁基-戊烷的环孢菌素A的澄清眼用溶液。通常缩写为F4H5 的1-全氟丁基-戊烷用作载体。制剂中唯一的其他组分是作为共溶剂的乙醇 (1.0% (w/w))。

[0438] 除了盲载体对照组外,还包括由Restasis®组成的开放标记治疗组,使得能对CyclASol和Restasis®的效果进行头对头比较。Restasis®是一种经批准的干眼病药物,其含有0.05%环孢菌素A,配制成为水乳液。

[0439] 研究计划

研究组	药物	# 受试者	剂量
1	CyclASol 0.05 %	N=51	每只眼睛一滴,每日两次(BID),持续4个月
2	CyclASol 0.1 %	N=51	
3	载体	N=52	
4	Restasis 0.05 % (开放标记比较物)	N=53	

[0440] CyclASol 0.05% = 0.05% (w/v) 的环孢菌素A,其溶于1-全氟丁基-戊烷 (F4H5) 和1% (w/w) 乙醇

[0441] CyclASol 0.1% = 0.1% (w/v) 的环孢菌素A,其溶于1-全氟丁基-戊烷 (F4H5) 和1% (w/w) 乙醇

[0442] 载体=1-全氟丁基-戊烷 (F4H5) 和1% (w/w) 乙醇的溶液

[0443] 研究群体

[0444] 总共包括207名(153名女性,54名男性)患者,受试者报告有双眼干眼病病史并符合所有其他研究资格标准,并且各组的年龄和性别分布相似。受试者随机接受0.05% CyclASol、0.1% CyclASol、载体或Restasis®以1:1:1:1的比例治疗。该研究包括两个时期:14天的磨合期和112天的治疗期。

[0445] 研究中包括的患者必须满足以下标准:

[0446] (a) 年满18岁;

[0447] (b) 提供书面知情同意书;

[0448] (c) 在第0次访问前至少6个月,受试者报告有双眼干眼病病史;

[0449] (d) 在第0次访问时目前使用(在第0次访问前30天内)用于干眼病状的非处方和/或处方滴眼液;

[0450] (e) 在第0次访问和第1次访问时,根据干燥视觉模拟评分,具有 ≥ 40 的评分;

[0451] (f) 在第0次访问和第1次访问时,根据NEI分级,具有 ≥ 6 的总角膜荧光素染色评分(例如,下部、上部、中央、鼻部和颞部的总和);

[0452] (g) 在第0次访问和第1次访问时,根据牛津分级,具有 ≥ 2 的总丽丝胺绿结膜评分(颞部和鼻部的总和);

[0453] (h) 在第0次访问和第1次访问时,具有介于 $\geq 2\text{mm}$ 和 $\leq 8\text{mm}$ 之间的Schirmer's Test I评分;

[0454] (i) 至少有一只眼睛(同一只眼睛)满足上述(f)、(g)和(h)的所有标准;

[0455] (j) 能够并愿意遵循指令,包括参与所有研究评估和访问。

[0456] 在112天治疗期间根据以下时间表对患者进行检查：

访问	天	目的
V0	第-14±2天	筛选
V1	第1天	基线/随机化
V2	第15±1天	2周随访
V3	第29±2天	4周随访
V4	第85±3天	12周随访
V5	第113±3天	16周随访/研究

[0457] 使用说明

[0458] 指导研究受试者每天两次(在早晨和晚上睡觉前)在每只眼睛中滴注1个剂量(1个单滴)。

[0459] 与施用单剂量的 Restasis® 0.05% 含水(o/w)乳液(28.5μL, 参考Restasis NDA 21-023, Clinical Pharmacology Biopharmaceutics Review(s))相比, 每单剂量(10μL)的 CyclASol 0.05%、CyclASol 0.1%溶液和载体的施加体积以及活性成分的量显著降低。

	CyclASol, 0.05 %	CyclASol, 0.1 %	Restasis® 0.05 %
滴体积(1滴)	10 μl	10 μl	28.5 μl
每只眼睛单剂量	5 μg	10 μg	14.25 μg
每只眼睛每日剂量(每天2次)	10 μg	20 μg	28.5 μg
相对于 Restasis® 的剂量	35.1%	70.2%	100.0%
日剂量暴露总量减少	64.9%	29.8%	0.0%

[0460] 研究分析

[0461] 在112天治疗期间的每次就诊时, 使用包括角膜荧光素染色(NEI分级)的测试评估每个受试者的治疗功效; 结膜染色(Lissamine, 牛津分级)以及受试者症状评估问卷, 如眼表疾病指数(OSDI, 参考Schiffman R.M. 等人2000; 118:615-621.)问卷(包括与阅读障碍有关的问题6)和干燥严重程度视觉模拟评分法(VAS)。

[0462] 对于角膜染色(Sook Chun Y等人, Am J Ophthalmol. 2014 May; 157(5): 1097-102), 将5μl的2%无防腐剂的荧光素钠溶液滴入每只眼睛的下结膜穹隆(conjunctival cul-de-sac)中。为了获得最大荧光, 仅在滴注后约3-5分钟后评估荧光素染色。使用Wratten#12黄色过滤器来增强荧光素染色等级的能力。

[0463] 用NEI分级量表(National Eye Institute分级系统)对染色进行分级, 仅对角膜进行分级。基于0-3评分获得角膜的下部、上部中央、颞和鼻区域中的每一者的角膜荧光素染色评分, 其中评分为0表示未观察到染色。术语“总角膜荧光素染色总评分”(参见图2)是指来自角膜的下部、上部、中央、颞和鼻区域的评分之和。

[0464] 结膜丽丝胺绿染色 (Bron A.J. 等人, Cornea. 2003; 22: 640-650) 通过将 $10\mu\text{l}$ 丽丝胺绿溶液滴注到受试者的下结膜穹窿中来进行。等待约30秒后, 评估染色。指示受试者眨眼数次以分散丽丝胺绿。用牛津评分量表 (Oxford Grading Scale) 对染色进行分级。在此, 丽丝胺染色由一系列板 (A-E) 上的点状点表示。每个板的染色范围为0-5, 而对于总的暴露的睑内结膜, 染色范围为0-10。鼻区域和颞区域分别进行分级。得分为0意味着没有染色。获得总结膜丽丝胺绿染色评分, 其是指结膜的颞区域和鼻区域的得分总和。

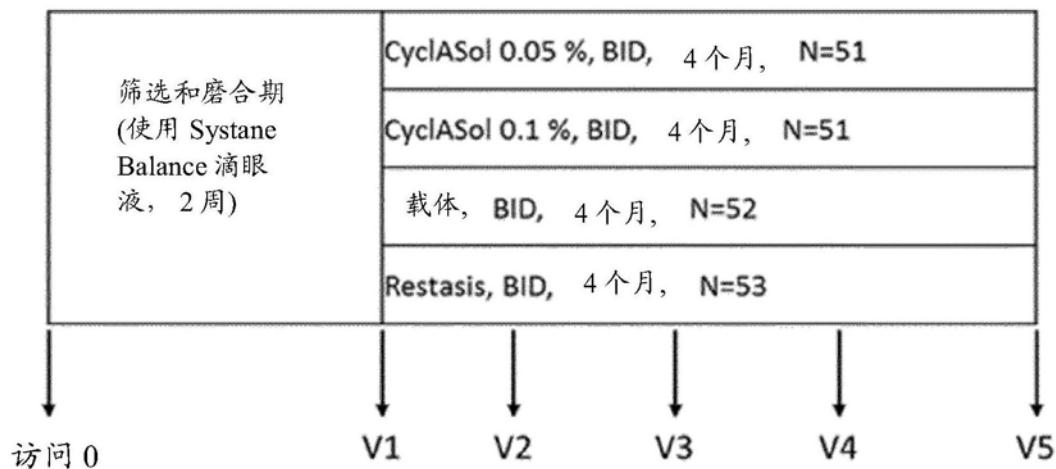


图1

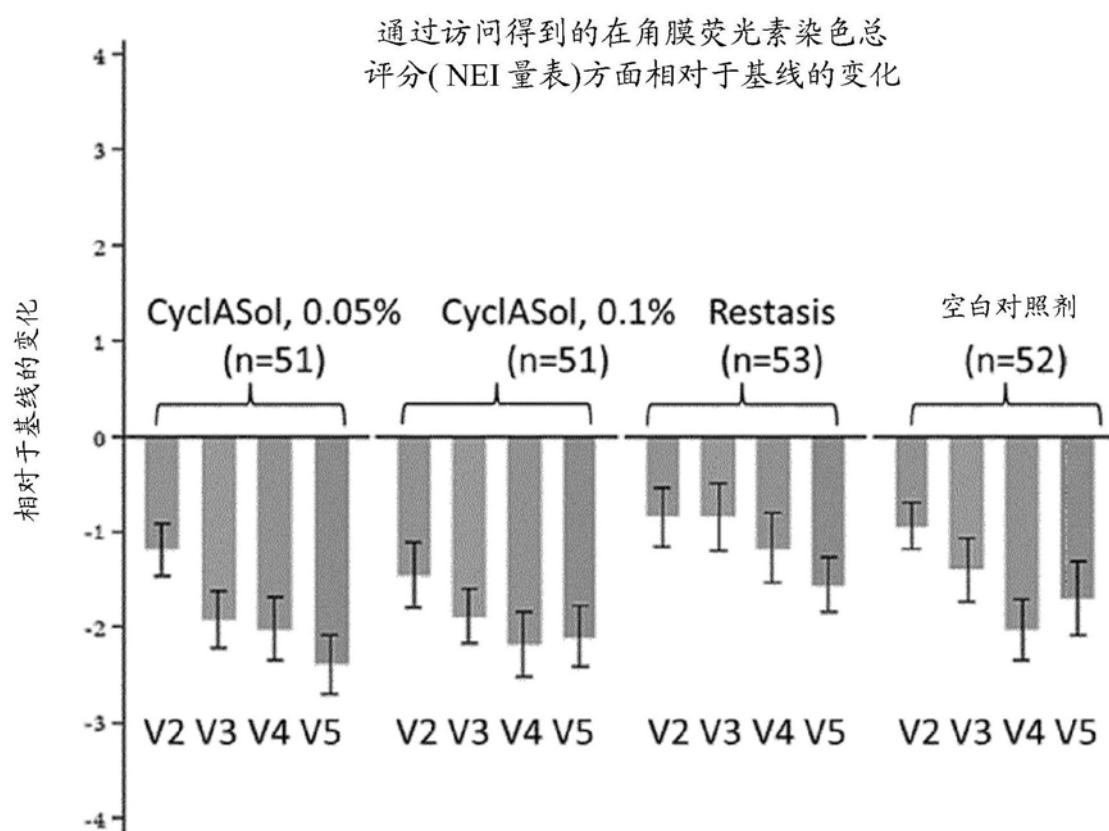


图2

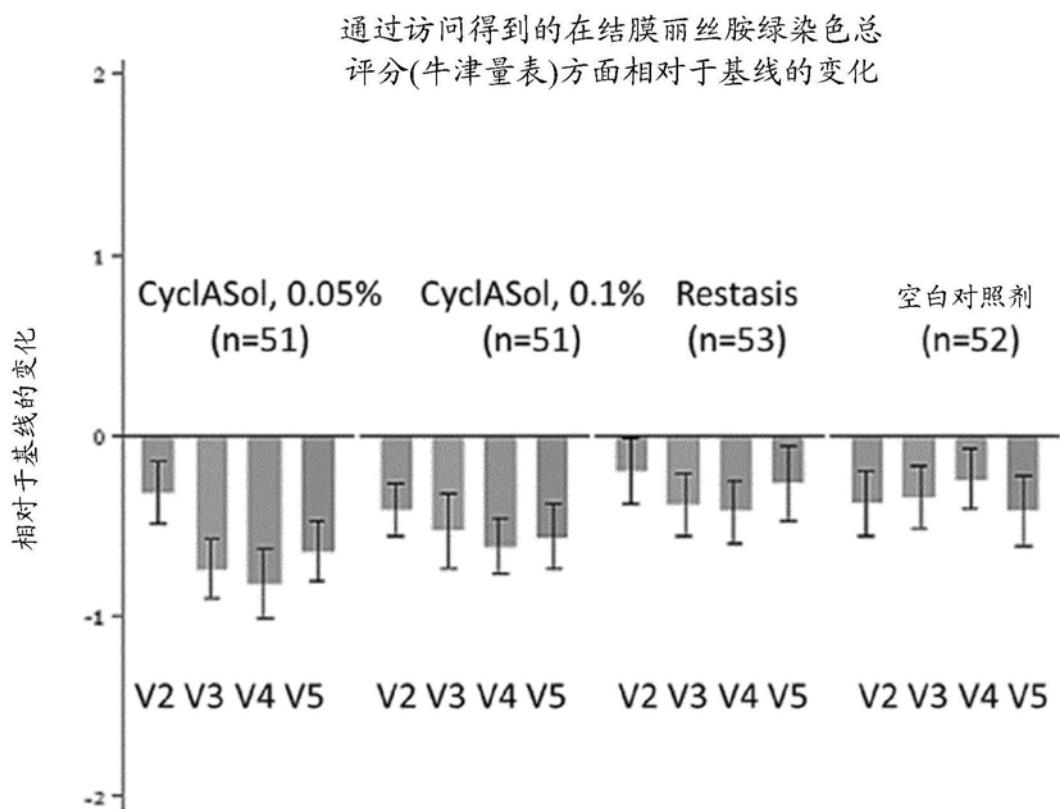


图3

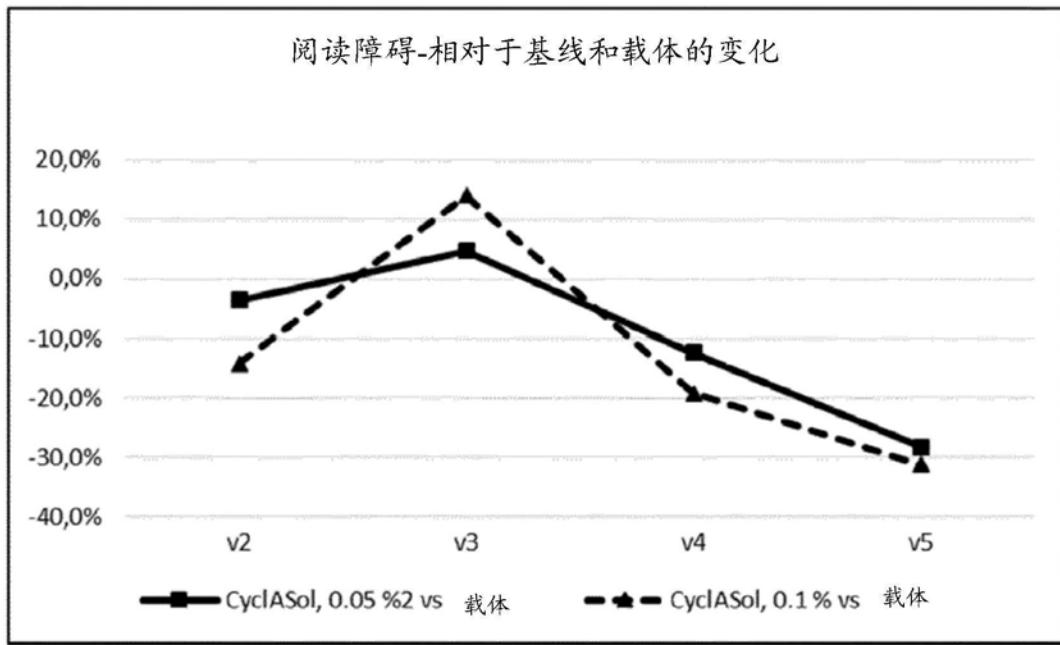


图4

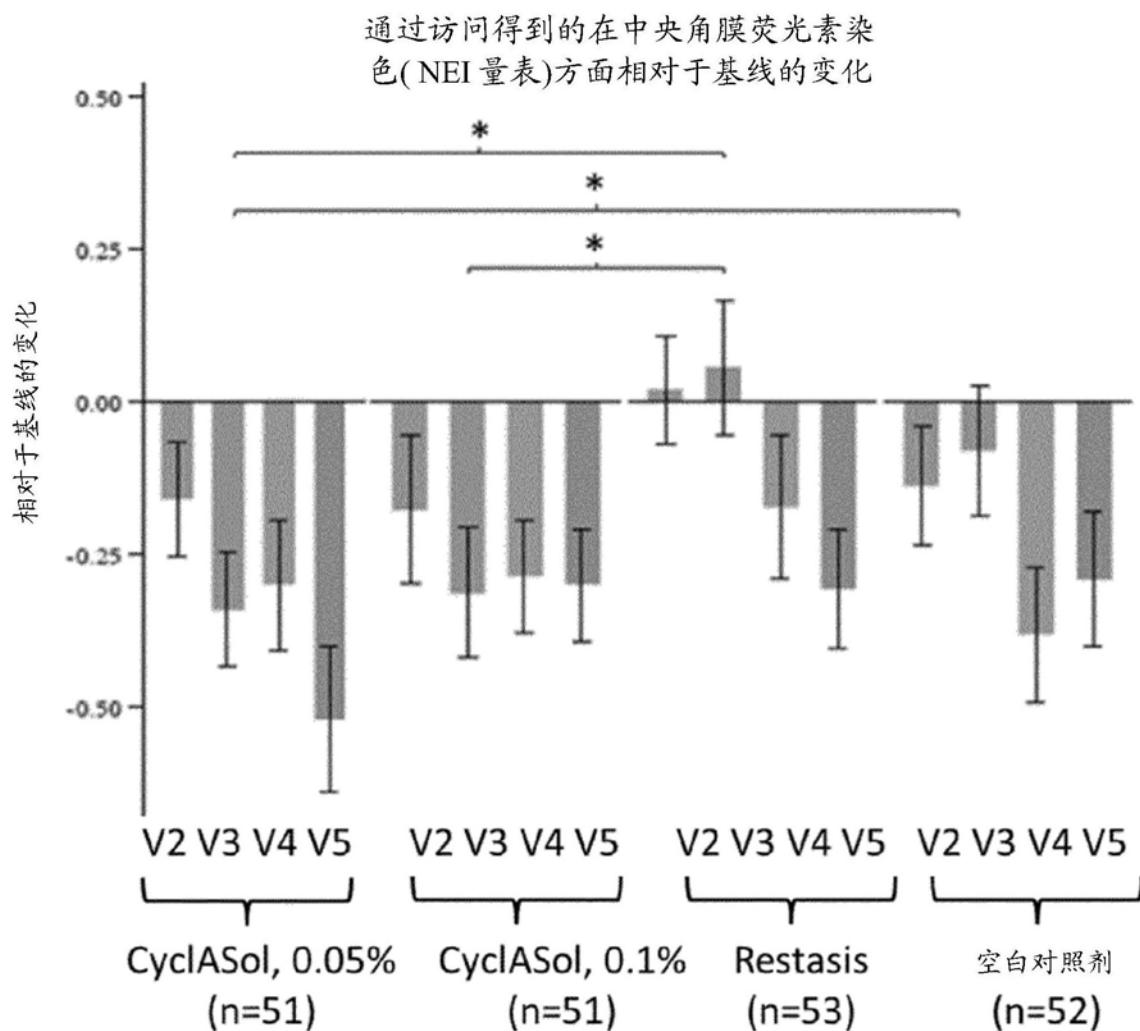


图5