



## (12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 112739335 A

(43) 申请公布日 2021.04.30

---

(21) 申请号 201980062052.2 T·施吕特

(22) 申请日 2019.09.20 (74) 专利代理机构 北京坤瑞律师事务所 11494  
代理人 封新琴

(30) 优先权数据 (51) Int.Cl.  
18196126.9 2018.09.22 EP A61K 31/02 (2006.01)  
18198440.2 2018.10.03 EP A61P 27/02 (2006.01)  
18202041.2 2018.10.23 EP A61P 27/04 (2006.01)

(85) PCT国际申请进入国家阶段日  
2021.03.22

(86) PCT国际申请的申请数据  
PCT/EP2019/075406 2019.09.20

(87) PCT国际申请的公布数据  
W02020/058504 EN 2020.03.26

(71) 申请人 诺瓦利克有限责任公司  
地址 德国海德堡

(72) 发明人 M·贝尔 D·维伦 S·克罗斯 权利要求书2页 说明书31页 附图7页

---

### (54) 发明名称

用于治疗眼表损伤和干燥症状的眼用组合物

### (57) 摘要

本公开文本提供了使用包含1-全氟己基辛烷的眼用组合物的治疗方法,所述眼用组合物可用于治疗角膜的眼表损伤和/或干燥症状。

1. 一种用于在患有与睑板腺功能障碍相关的干眼病的患者中治疗干燥严重程度的眼用组合物,其中所述组合物基本上由1-全氟己基辛烷组成,并且其中将所述组合物以约10-12 $\mu$ l的单滴局部施用至患者的眼睛,每日至多4次。

2. 一种用于在患有与睑板腺功能障碍相关的干眼病的患者中治疗中央角膜区的眼表损伤的眼用组合物,其中所述组合物基本上由1-全氟己基辛烷组成,并且其中将所述组合物以约10-12 $\mu$ l的单滴局部施用至患者的眼睛,每日至多4次。

3. 一种用于在患有与睑板腺功能障碍相关的干眼病的患者中治疗中央角膜区的眼表损伤并且治疗干燥严重程度的眼用组合物,其中所述组合物基本上由1-全氟己基辛烷组成,并且其中将所述组合物以约10-12 $\mu$ l的单滴局部施用至患者的眼睛,每日至多4次。

4. 根据任一项前述权利要求所述的用于所述用途的组合物,其中将所述组合物以约11 $\mu$ l的单滴施用至患者的眼睛。

5. 根据任一项前述权利要求所述的用于所述用途的组合物,其中将所述组合物每天四次施用至患者的眼睛。

6. 根据任一项前述权利要求所述的用于所述用途的组合物,其中待治疗的所述患者是高度症状性的,伴有睑板腺功能障碍的显著受累。

7. 根据任一项前述权利要求所述的用于所述用途的组合物,其中待治疗的所述患者的特征在于选自以下的一个或多个标准:

- i. 泪膜破裂时间 (TBUT) 在2.1与3.9秒之间,
- ii. 眼表疾病指数 (OSDI) 在38与72之间,
- iii. 总角膜荧光素染色 (NEI量表) 在4.8与9.2之间,以及
- iv. MGD得分在4.0与11.2之间,
- v. Schirmer I 试验等于或大于5mm。

8. 根据任一项前述权利要求所述的用于所述用途的组合物,其中待治疗的所述患者的特征在于选自以下的一个或多个标准:

- i. 泪膜破裂时间 (TBUT) 低于3秒,
- ii. 眼表疾病指数 (OSDI) 高于57,
- iii. 总角膜荧光素染色 (NEI量表) 在5与9之间,
- iv. MGD得分等于或高于7,
- v. Schirmer I 试验等于或大于10mm。

9. 根据任一项前述权利要求所述的用于所述用途的组合物,其中所述组合物进一步有效地治疗(减少)全角膜区和/或鼻侧角膜区和/或颞侧角膜区和/或下方角膜区的眼表损伤。

10. 根据任一项前述权利要求所述的用于所述用途的组合物,其中所述组合物进一步有效地治疗(减少)干燥频率和/或干燥意识和/或灼热/刺痛和/或瘙痒和/或粘腻感和/或视力模糊和/或异物感和/或总眼表疾病指数 (OSDI) 得分。

11. 根据前述权利要求中任一项所述的用于所述用途的组合物,其中所述患者未患有水性缺乏性干眼病和/或其中所述患者患有与睑板腺功能障碍相关的蒸发性干燥性角膜结膜炎(干眼病)。

12. 根据前述权利要求中任一项所述的用于所述用途的组合物,其中所述患者对用人

工泪液的治疗没有反应。

13. 根据前述权利要求中任一项所述的用于所述用途的组合物,其中所述患者是女性。

14. 根据前述权利要求中任一项所述的用于所述用途的组合物,其中所述角膜区的眼表损伤通过经由对角膜的荧光素染色对所述中央角膜区进行分级确定。

15. 根据前述权利要求中任一项所述的用于所述用途的组合物,其中干燥严重程度、灼热/刺痛、瘙痒感、粘腻感、视力模糊和/或异物感通过在指示所述患者的不适水平的0%至100%的视觉模拟量表(VAS)上的眼睛干燥得分来确定,并且其中干燥频率和/或干燥意识的减少通过在指示所述患者经历所述干燥症状的时间百分比的0%至100%的视觉模拟量表(VAS)上的眼睛干燥得分来确定,并且其中所述总眼表疾病指数(OSDI)得分在1至100的级别上确定,其中得分越高表示所述患者的残疾越大。

## 用于治疗眼表损伤和干燥症状的眼用组合物

### 技术领域

[0001] 本公开文本涉及包含1-全氟己基辛烷的眼用组合物的领域,所述眼用组合物可用于治疗角膜的眼表损伤和/或干燥症状。

### 背景技术

[0002] 干燥性角膜结膜炎(也称为干眼病(DED)或泪液功能障碍综合征)是泪膜和眼表的多功能障碍,其导致不适、视觉障碍,且甚至常常导致眼表损伤。其患病率因地区不同而广泛不同,并且估计在从美国的约7.4%到日本的约33%的范围内(J.L.Gayton, Clinical Ophthalmology 2009:3,405-412)。根据另一项估计,仅在美国就有大约320万女性和105万男性患有干燥性角膜结膜炎。如果还考虑症状轻微的病例,美国可能有多达2000万受影响的人。

[0003] 现今干眼病(DED)分为两种主要类别,即缺水性DED和蒸发性DED。这些病症不一定是相互排斥的。

[0004] 蒸发性DED在一定程度上是异质的,并且可由于各种不同的根本原因而发展。与泪膜蒸发损失增加相关的原因包括睑板腺疾病或功能障碍、眼睑孔障碍、眨眼障碍(如在帕金森病中)或眼表障碍(如在过敏性结膜炎中)。特别地,睑板腺疾病和功能障碍与蒸发性干眼病普遍相关。例如,睑板腺功能障碍(也缩写为MGD)可导致泪膜所需脂质组分的定量或定性分泌的改变。与正常的睑脂相比,睑脂还可以具有改变的组成、富含某些组分和/或缺乏其他组分。这可能导致改变的物理特性,如异常的粘度或异常的溶解度。这进而可能导致无法形成稳定且连续的泪膜,随之而来的是蒸发损失和高渗透压。睑板腺功能障碍的特征可能通常在于腺体过度角化和睑脂粘度增加所致的腺体阻塞和堵塞。功能障碍可由原发性睑缘相关疾病或由系统性障碍(如红斑痤疮或皮脂溢性皮炎)引起的继发性疾病引起。

[0005] 非药理学DED治疗的主要手段是使用人工泪液用于泪液替换。大部分的可用产品被设计为润滑剂。此外,它们可以作为营养物质和电解质(重要的是钾和碳酸氢盐)的载体,并且一些产品试图修正物理参数,如增加某些形式的DED中的渗透压。

[0006] 可用于眼用配制品中的防腐剂对眼睛、特别是对眼表有潜在的损害,并且在干眼病的情况下应避免使用。这对于患有中度至重度干眼病症状、可能需要经常使用以便缓解症状的患者以及需要多种防腐局部药物的患者尤其相关。

[0007] WO 2011/073134披露了用于治疗干燥性角膜结膜炎的眼用局部药物组合物,其包含免疫抑制剂大环内酯(如环孢素A)和半氟化烷烃。披露的组合物中的半氟化烷烃充当将治疗性药剂递送到眼睛的合适的液体媒介物,并且特别是具有溶解难溶性化合物如环孢素的高能力。然而,在该作用中,半氟化烷烃仅被教导作为用于活性治疗剂的药学上无活性的溶剂。

[0008] US 7,001,607披露了含有至少一种水溶性氟化表面活性剂、水和非极性组分的聚阿夫隆(polyaphron)凝胶泪液替代物,其中所述非极性组分可以是碳氟化合物或硅油。将所述凝胶组合物特定地施用到结膜囊中以形成凝胶储库,并且由于眨眼动作,所述凝胶组

合物仅以角膜上的液体膜的形式铺展在眼睛的角膜上。因此,对于由眼睑/眨眼障碍(例如作为帕金森病的结果)引起的干眼症状的患者,此类组合物是不可用的。

[0009] US 2015-0224064A1披露了用于治疗干眼病以及与之相关的症状和病症的半氟化烷烃组合物。披露的发明主要涉及包含至少两种不同的半氟化烷烃的混合物的组合物。这些组合物可以施用到如患有干燥性角膜结膜炎和/或睑板腺功能障碍的患者中的眼睛或眼组织。所述出版物没有披露或提出任何以下方法,所述方法提供在眼组织中富集半氟化烷烃或延迟半氟化烷烃的眼释放。

[0010] 因此,本公开文本的目的是提供一种组合物,其用于在治疗干燥性角膜结膜炎和/或与睑板腺功能障碍相关的干燥性角膜结膜炎和/或睑板腺功能障碍的改进且更高效的方法中使用。

### 发明内容

[0011] 在第一方面,本公开文本提供了一种治疗(减少)一个或多个角膜区的眼表损伤的方法,其中所述一个或多个角膜区选自全角膜区、中央角膜区、鼻侧角膜区、颞侧角膜区、下方角膜区及其组合。

[0012] 在第二方面,本公开文本提供了一种治疗(减少)一种或多种干燥症状的方法,所述一种或多种干燥症状选自干燥严重程度、干燥频率、干燥意识、灼热/刺痛、瘙痒、粘腻感、视力模糊、异物感、总眼表疾病指数(OSDI)得分及其组合。

[0013] 在第三方面,本公开文本提供了一种治疗(减少)一个或多个角膜区的眼表损伤和治疗(减少)一种或多种干燥症状的方法,其中所述一个或多个角膜区选自全角膜区、中央角膜区、鼻侧角膜区、颞侧角膜区、下方角膜区及其组合,并且其中所述一种或多种干燥症状选自干燥严重程度、干燥频率、干燥意识、灼热/刺痛、瘙痒、粘腻感、视力模糊、异物感、总眼表疾病指数(OSDI)得分及其组合。

[0014] 在第四方面,本公开文本提供了一种治疗眼表神经感觉或与其相关的一种或多种症状的方法。

[0015] 在第五方面,本公开文本提供了一种用于在根据本公开文本的第一方面的方法中使用的组合物。

[0016] 在第六方面,本公开文本提供了一种用于在根据本公开文本的第二方面的方法中使用的组合物。

[0017] 在第七方面,本公开文本提供了一种用于在根据本公开文本的第三方面的方法中使用的组合物。

[0018] 在第八方面,本公开文本提供了一种用于在根据本公开文本的第四方面的方法中使用的组合物。

### 具体实施方式

[0019] 在第一方面,本公开文本的实施方案提供了一种治疗(减少)一个或多个角膜区的眼表损伤的方法(方法1),其中所述一个或多个角膜区选自全角膜区、中央角膜区、鼻侧角膜区、颞侧角膜区、下方角膜区及其组合,并且其中所述方法包括以下步骤:将基本上由1-全氟己基辛烷和任选的至多约3重量%的2-全氟己基辛烷组成(或由其组成)的约10-12 $\mu$ l

单滴的组合物施用至有需要的患者的眼睛,每日至多4次。本公开文本的进一步实施方案提供如下:

[0020] 1.1方法1,其中所述组合物基本上由1-全氟己基辛烷和任选的至多约1重量%的2-全氟己基辛烷组成。

[0021] 1.2方法1或1.1,其中所述组合物基本上由1-全氟己基辛烷组成。

[0022] 1.3方法1或1.1至1.2中的任一项,其中将所述组合物以10-11 $\mu$ l的单滴,优选地以约11 $\mu$ l的单滴施用至患者的眼睛。

[0023] 1.4方法1至1.3,其中将所述组合物每天四次施用至患者的眼睛。

[0024] 1.5方法1或1.1至1.4中的任一项,其中所述方法有效地治疗(减少)全角膜区和/或中央角膜区和/或鼻侧角膜区和/或颞侧角膜区和/或下方角膜区的眼表损伤。

[0025] 1.6方法1或1.1-1.5中的任一项,其中所述方法在将所述组合物首次施用至患者的眼睛后2、4或8周内是有效的。

[0026] 1.7方法1或1.1至1.6中的任一项,其中所述患者患有干燥性角膜结膜炎(干眼病)和/或与睑板腺功能障碍相关的干燥性角膜结膜炎(干眼病)和/或与睑板腺功能障碍相关的蒸发干燥性角膜结膜炎(干眼病)和/或睑板腺功能障碍。

[0027] 1.8方法1或1.1至1.7中的任一项,其中所述眼表损伤不是源自白内障手术。

[0028] 1.9方法1或1.1至1.8中的任一项,其中所述眼表损伤通过经由对角膜的荧光素染色对一个或多个选自以下的角膜区进行分级来确定:全角膜区、中央角膜区、鼻侧角膜区、颞侧角膜区及其组合。

[0029] 1.10方法1.9,其中根据美国国立眼科研究所量表(National Eye Institute scale)进行所述分级。

[0030] 1.11方法1或1.1至1.10中的任一项,其中所述方法有效地治疗(减少)以下的眼表损伤:

[0031] i.全角膜区和中央角膜区

[0032] ii.全角膜区和下方角膜区

[0033] iii.全角膜区和鼻侧角膜区

[0034] iv.全角膜区和颞侧角膜区

[0035] v.中央角膜区和下方角膜区

[0036] vi.中央角膜区和鼻侧角膜区

[0037] vii.中央角膜区和颞侧角膜区

[0038] viii.下方角膜区和鼻侧角膜区,或

[0039] ix.下方角膜区和颞侧角膜区。

[0040] 1.12方法1或1.1至1.11中的任一项,其中待治疗的所述患者的特征在于:

[0041] i.泪膜破裂时间(TBUT)在2.1与3.9秒之间,

[0042] ii.眼表疾病指数(OSDI)在38与72之间,

[0043] iii.总角膜荧光素染色(NEI量表)在4.8与9.2之间,以及

[0044] iv.MGD得分在4.0与11.2之间。

[0045] 1.13方法1或1.1至1.12中的任一项,其中待治疗的所述患者的特征在于选自以下的一个或多个标准:

- [0046] i. 泪膜破裂时间 (TBUT) 低于3秒,
- [0047] ii. 眼表疾病指数 (OSDI) 高于57,
- [0048] iii. 总角膜荧光素染色 (NEI量表) 在5与9之间,
- [0049] iv. MGD得分等于或高于7。
- [0050] 1.14方法1或1.1至1.13中的任一项,其中所述方法有效地治疗(减少)
- [0051] i. 特征在于泪膜破裂时间 (TBUT) 低于3s的患者中全角膜区的眼表损伤,
- [0052] ii. 特征在于MGD得分等于或高于7的患者中全角膜区的眼表损伤,
- [0053] iii. 特征在于泪膜破裂时间 (TBUT) 低于3s的患者中的中央角膜区的眼表损伤,
- [0054] iv. 特征在于MGD得分等于或高于7的患者中的中央角膜区的眼表损伤。
- [0055] 1.15方法1或1.1至1.14中的任一项,其中所述患者是女性。
- [0056] 1.16方法1或1.1至1.14中的任一项,其中所述患者是男性。
- [0057] 1.17方法1或1.1至1.16中的任一项,其中所述患者在治疗时年龄为20-80岁,例如20-50岁、或20-70岁、或30-80岁、或30-50岁、或30-70岁、或40-80岁、或40-60岁、或40-70岁、或50-80岁、或50-70岁。
- [0058] 1.18方法1或1.1至1.17中的任一项,其中所述患者患有共病,例如结膜炎、睑腺炎、睑板腺囊肿、睑炎、睑外翻、眼睑松弛、眼睑浮肿、眼睑皮炎、点状角膜病或眼部过敏或其任何组合。
- [0059] 1.19方法1或1.1-1.18中的任一项,其中所述患者患有干燥性角膜结膜炎,所述干燥性角膜结膜炎是由共病的治疗,例如用以下中的任何一种或多种的治疗引起的:异维甲酸、镇静剂、利尿剂、三环抗抑郁药、抗高血压剂、抗胆碱能药、口服避孕药、抗组胺剂、鼻减充血剂、 $\beta$ -肾上腺素能拮抗剂、吩噻嗪、阿托品阿片类药物(例如,吗啡),任选地其中任何一种治疗是同时的或先前的,并且进一步任选地,其中任何这种治疗是全身性的(例如,口服或肠胃外)。
- [0060] 1.20方法1或1.1至1.19中的任一项,其中所述患者患有干燥性角膜结膜炎,所述干燥性角膜结膜炎是由眼部手术干预引起的,所述眼部手术干预例如角膜手术、屈光手术、LASIK手术、白内障手术,任选地其中任何一种眼部手术是同时的或先前的。
- [0061] 1.21方法1或1.1至1.20中的任一项,其中所述患者伴随接受用另一种局部眼用药物的治疗,所述另一种局部眼用药物例如抗生素、抗真菌剂、皮质类固醇、免疫抑制剂、拟交感神经药、麻醉剂、抗组胺剂或其任何组合。
- [0062] 1.22方法1或1.1至1.21中的任一项,其中所述患者是接触镜片佩戴者。
- [0063] 1.23方法1或1.1至1.22中的任一项,其中所述患者对针对干燥性角膜结膜炎(干眼病)的先前治疗没有反应或反应不足。
- [0064] 1.24方法1.23,其中所述先前治疗包括以下治疗方法中的一种或多种:局部水性免疫抑制剂施用(例如局部水性环孢素)、局部皮质类固醇施用、或局部水性人工泪液施用。
- [0065] 1.25方法1或1.1至1.24中的任一项,其中所述方法有效地
- [0066] i. 将全角膜区的眼表损伤减少至少3级和/或
- [0067] ii. 将中央角膜区的眼表损伤减少至少1级
- [0068] 如通过根据美国国立眼科研究所量表经由对角膜的荧光素染色对所述角膜区进行分级确定的。

- [0069] 1.26方法1.25,其中所述方法在治疗的2周内、优选4周内、更优选8周内是有效的。
- [0070] 在另一方面,本公开文本提供了一种基本上由1-全氟己基辛烷和任选的至多约3重量%的2-全氟己基辛烷组成的组合物,其用于在方法1或其任何后续实施方案(即方法1.1至1.24)中使用。
- [0071] 在仍另一方面,本公开文本提供了如方法1及其后续实施方案(方法1.1至1.24)中定义的组合物在制备或制造局部施用的眼用药物或药剂中的用途。
- [0072] 如本文所理解的,短语“基本上由……组成(essentially consists of或essentially consisting of)”和短语“由……组成(consists of或consisting of)”被认为是可互换的,并且意指除了所列出的那些组分之外,在组合物或剂型中不具有另外的组分,除了可忽略量的材料固有杂质(如果存在)之外,所述材料固有杂质对于所公开的组合物或剂型不提供任何技术贡献或功能。相比之下,如本文所用,术语“包含(comprises或comprising)”应以开放的意义来解释,其中可以存在除由所述术语开头的那些特征之外的特征,例如组合物组分。
- [0073] 如本文所用,与诸如剂量量或浓度的属性或值有关的术语“约”、“大体上”、“基本上”等包括确切属性或精确值,以及通常被认为落在与技术领域和所述属性或值的测量或测定方法相关的正常范围或接受的可变性内的任何属性或值。
- [0074] 在第二方面,本公开文本提供了一种治疗(减少)一种或多种干燥症状的方法(方法2),所述一种或多种干燥症状选自干燥严重程度、干燥频率、干燥意识、灼热/刺痛、瘙痒、粘腻感、视力模糊、异物感、总眼表疾病指数(OSDI)得分及其组合,其中所述方法包括以下步骤:将由1-全氟己基辛烷和任选的至多约3重量%的2-全氟己基辛烷组成(或基本上由其组成)的约10-12 $\mu$ l单滴的组合物施用至有需要的患者的眼睛,每天至多4次。本公开文本的进一步实施方案提供如下:
- [0075] 2.1方法2,其中所述组合物基本上由1-全氟己基辛烷和任选的至多约1重量%的2-全氟己基辛烷组成。
- [0076] 2.2方法2或2.1,其中所述组合物基本上由1-全氟己基辛烷组成。
- [0077] 2.3方法2或2.1至2.2中的任一项,其中将所述组合物以10-11 $\mu$ l单滴,优选地以约11 $\mu$ l单滴施用至患者的眼睛。
- [0078] 2.4方法2或2.1至2.3中的任一项,其中将所述组合物每天四次施用至患者的眼睛。
- [0079] 2.5方法2或2.1至2.4中的任一项,其中所述方法有效地治疗(减少)一种或多种干燥症状,所述一种或多种干燥症状选自干燥严重程度、干燥频率、干燥意识、灼热/刺痛、瘙痒、粘腻感、视力模糊、异物感、总眼表疾病指数(OSDI)得分及其组合。
- [0080] 2.6方法2或2.1至2.5中的任一项,其中所述方法在将所述组合物首次施用至患者的眼睛后2、4或8周内是有效的。
- [0081] 2.7方法2或2.1至2.6中的任一项,其中所述患者患有干燥性角膜结膜炎(干眼病)和/或与睑板腺功能障碍相关的干燥性角膜结膜炎(干眼病)和/或与睑板腺功能障碍相关的蒸发性干燥性角膜结膜炎(干眼病)和/或睑板腺功能障碍。
- [0082] 2.8方法2或2.1至2.7中的任一项,其中所述眼表损伤不是源自白内障手术。
- [0083] 2.9方法2或2.1至2.8中的任一项,其中干燥严重程度和/或视力模糊和/或光敏感

度的减少通过在指示所述患者的不适水平的0%至100%的视觉模拟量表 (VAS) 上的眼睛干燥得分来确定。

[0084] 2.10方法2或2.1至2.9中的任一项,其中干燥频率和/或干燥意识的减少通过在指示所述患者经历所述干燥症状的时间百分比的0%至100%的视觉模拟量表 (VAS) 上的眼睛干燥得分来确定。

[0085] 2.11方法2或2.1至2.10中的任一项,其中所述总眼表疾病指数 (OSDI) 得分在1至100的级别上确定,其中得分越高表示所述患者的残疾的越大。

[0086] 2.12方法2或2.1至2.11中的任一项,其中待治疗的所述患者的特征在于:

[0087] i. 泪膜破裂时间 (TBUT) 在2.1与3.9秒之间,

[0088] ii. 眼表疾病指数 (OSDI) 在38与72之间,

[0089] iii. 总角膜荧光素染色 (NEI量表) 在4.8与9.2之间,以及

[0090] iv. MGD得分在4.0与11.2之间;

[0091] 或其中待治疗的所述患者的特征在于以下标准中的一个或多个或全部:

[0092] i. 泪膜破裂时间 (TBUT) 在2.1与3.9秒之间,

[0093] ii. 眼表疾病指数 (OSDI) 在38与72之间,

[0094] iii. 总角膜荧光素染色 (NEI量表) 在4.8与9.2之间,

[0095] iv. MGD得分在4.0与11.2之间;以及

[0096] v. Schirmer I试验等于或大于5mm;或大于5mm;或大于6、7、8或9mm。

[0097] 2.13方法2或2.1至2.12中的任一项,其中待治疗的所述患者的特征在于选自以下的一个或多个标准:

[0098] i. 泪膜破裂时间 (TBUT) 低于3秒,

[0099] ii. 眼表疾病指数 (OSDI) 高于57,

[0100] iii. 总角膜荧光素染色 (NEI量表) 在5与9之间,

[0101] iv. MGD得分等于或高于7,

[0102] v. Schirmer I试验等于或大于10mm;或大于10mm;或等于或大于15mm;或等于或大于20mm。

[0103] 2.14方法2或2.1至2.13中的任一项,其中所述方法有效地治疗(减少)

[0104] i. 特征在于MGD得分等于或高于7的患者中的干燥严重程度,

[0105] ii. 特征在于MGD得分高于7的患者中的干燥频率。

[0106] 2.15方法2或2.1至2.14中的任一项,其中所述患者是女性。

[0107] 2.16方法2或2.1至2.14中的任一项,其中所述患者是男性。

[0108] 2.17方法2或2.1至2.16中的任一项,其中所述患者在治疗时年龄为20-80岁,例如20-50岁、或20-70岁、或30-80岁、或30-50岁、或30-70岁、或40-80岁、或40-60岁、或40-70岁、或50-80岁、或50-70岁。

[0109] 2.18方法2或2.1至2.17中的任一项,其中所述患者患有共病,例如结膜炎、睑腺炎、睑板腺囊肿、睑炎、睑外翻、眼睑松弛、眼睑浮肿、眼睑皮炎、点状角膜病或眼部过敏或其任何组合。

[0110] 2.19方法2或2.1至2.18中的任一项,其中所述患者患有干燥性角膜结膜炎,所述干燥性角膜结膜炎是由共病的治疗,例如用以下中的任何一种或多种的治疗引起的:异维

甲酸、镇静剂、利尿剂、三环抗抑郁药、抗高血压剂、抗胆碱能药、口服避孕药、抗组胺剂、鼻减充血剂、 $\beta$ -肾上腺素能拮抗剂、吩噻嗪、阿托品阿片类药物(例如,吗啡),任选地其中任何一种治疗是同时的或先前的,并且进一步任选地,其中任何一种治疗是全身性的(例如,口服或肠胃外)。

[0111] 2.20方法2或2.1至2.19中的任一项,其中所述患者患有干燥性角膜结膜炎,所述干燥性角膜结膜炎是由眼部手术干预引起的,所述眼部手术干预例如角膜手术、屈光手术、LASIK手术、白内障手术,任选地其中任何一种眼部手术是同时的或先前的。

[0112] 2.21方法2或2.1至2.20中的任一项,其中所述患者伴随接受用另一种局部眼用药物的治疗,所述另一种局部眼用药物例如抗生素、抗真菌剂、皮质类固醇、免疫抑制剂、拟交感神经药、麻醉剂、抗组胺剂或其任何组合。

[0113] 2.22方法2或2.1至2.21中的任一项,其中所述患者是接触镜片佩戴者。

[0114] 2.23方法2或2.1至2.22中的任一项,其中所述患者对针对干燥性角膜结膜炎(干眼病)的先前治疗没有反应或反应不足。

[0115] 2.24方法2.23,其中所述先前治疗包括以下治疗方法中的一种或多种:局部水性免疫抑制剂施用(例如局部水性环孢素)、局部皮质类固醇施用、或局部水性人工泪液施用。

[0116] 在方法2的一个实施方案或其任何后续实施方案(即方法2.1-2.24)中的任一个中,提供了一种用于治疗患有与睑板腺功能障碍相关的干眼病的患者中的干燥严重程度(症状)的方法,其中所述方法包括以下步骤:将由1-全氟己基辛烷和任选的至多约3重量%的2-全氟己基辛烷组成(或基本上由其组成)的约10-12 $\mu$ l单滴的组合物施用至有需要的患者的眼睛,每天至多4次,并且其中所述患者的特征在于Schirmer I试验等于或大于10mm。

[0117] 在另一方面,本公开文本提供了一种基本上由1-全氟己基辛烷和任选的至多约3重量%的2-全氟己基辛烷组成的组合物,其用于在方法2或其任何后续实施方案(即方法2.1至2.24)中使用。

[0118] 在仍另一方面,本公开文本提供了如方法2及其后续实施方案(方法2.1至2.24)中定义的组合物在制备或制造局部施用的眼用药物或药剂中的用途。

[0119] 在第三方面,本公开文本提供了一种治疗(减少)一个或多个角膜区的眼表损伤和治疗(减少)一种或多种干燥症状的方法(方法3),其中所述一个或多个角膜区选自全角膜区、中央角膜区、鼻侧角膜区、颞侧角膜区、下方角膜区及其组合,并且其中所述一种或多种干燥症状选自干燥严重程度、干燥频率、干燥意识、灼热/刺痛、瘙痒、粘腻感、视力模糊、异物感、总眼表疾病指数(OSDI)得分及其组合,并且其中所述方法包括以下步骤:将由1-全氟己基辛烷和任选的至多约3重量%的2-全氟己基辛烷组成(或基本上由其组成)的约10-12 $\mu$ l单滴的组合物施用至有需要的患者的眼睛,每天至多4次。本公开文本的进一步实施方案提供如下:

[0120] 3.1方法3,其中所述组合物基本上由1-全氟己基辛烷和任选的至多约1重量%的2-全氟己基辛烷组成。

[0121] 3.2方法3或3.1,其中所述组合物基本上由1-全氟己基辛烷组成。

[0122] 3.3方法3或3.1至3.2中的任一项,其中将所述组合物以10-11 $\mu$ l的单滴,优选地以约11 $\mu$ l的单滴施用至患者的眼睛。

[0123] 3.4方法3或3.1至3.3中的任一项,其中将所述组合物每天四次施用至患者的眼

睛。

[0124] 3.5方法3或3.1至3.4中的任一项,其中所述方法有效地治疗(减少)一个或多个角膜区的眼表损伤并且有效地治疗(减少)一种或多种干燥症状,其中所述一个或多个角膜区选自全角膜区、中央角膜区、鼻侧角膜区、颞侧角膜区、下方角膜区及其组合,并且其中所述一种或多种干燥症状选自干燥严重程度、干燥频率、干燥意识、灼热/刺痛、瘙痒、粘腻感、视力模糊、异物感、总眼表疾病指数(OSDI)得分及其组合。

[0125] 3.6方法3或3.1至3.5中的任一项,其中所述方法在将所述组合物首次施用至患者的眼睛后2、4或8周内是有效的。

[0126] 3.7方法3或3.1至3.6中的任一项,其中所述患者患有干燥性角膜结膜炎(干眼病)和/或与睑板腺功能障碍相关的干燥性角膜结膜炎(干眼病)和/或与睑板腺功能障碍相关的蒸发性干燥性角膜结膜炎(干眼病)和/或睑板腺功能障碍。

[0127] 3.8方法3或3.1至3.7中的任一项,其中所述眼表损伤不是源自白内障手术。

[0128] 3.9方法3或3.1至3.8中的任一项,其中干燥严重程度和/或视力模糊和/或光敏感度的减少通过在指示所述患者的不适水平的0%至100%的视觉模拟量表(VAS)上的眼睛干燥得分来确定。

[0129] 3.10方法3或3.1至3.9中的任一项,其中干燥频率和/或干燥意识的减少通过在指示经历所述干燥症状的时间百分比的0%至100%的视觉模拟量表(VAS)上的眼睛干燥得分来确定。

[0130] 3.11方法3或3.1至3.10中的任一项,其中所述总眼表疾病指数(OSDI)得分在1至100的级别上确定,其中得分越高表示所述患者的残疾的越大。

[0131] 3.12方法3或3.1至3.11中的任一项,其中待治疗的所述患者的特征在于:

[0132] i.泪膜破裂时间(TBUT)在2.1与3.9秒之间,

[0133] ii.眼表疾病指数(OSDI)在38与72之间,

[0134] iii.总角膜荧光素染色(NEI量表)在4.8与9.2之间,以及

[0135] iv.MGD得分在4.0与11.2之间;

[0136] 或其中待治疗的所述患者的特征在于以下标准中的一个或多个或全部:

[0137] i.泪膜破裂时间(TBUT)在2.1与3.9秒之间,

[0138] ii.眼表疾病指数(OSDI)在38与72之间,

[0139] iii.总角膜荧光素染色(NEI量表)在4.8与9.2之间,

[0140] iv.MGD得分在4.0与11.2之间;以及

[0141] v.Schirmer I试验等于或大于5mm;或大于5mm;或大于6、7、8或9mm。

[0142] 3.13方法3或3.1至3.12中的任一项,其中待治疗的所述患者的特征在于选自

[0143] 以下的一个或多个标准:

[0144] i.泪膜破裂时间(TBUT)低于3秒,

[0145] ii.眼表疾病指数(OSDI)高于57,

[0146] iii.总角膜荧光素染色(NEI量表)在5与9之间,

[0147] iv.MGD得分等于或高于7,

[0148] v.Schirmer I试验等于或大于10mm;大于10mm;等于或大于15mm;或等于或大于20mm。

[0149] 3.14方法3或3.1至3.13中的任一项,其中所述方法有效地同时治疗(减少)一个或多个角膜区的眼部损伤和所述干燥症状,优选地在将所述组合物首次施用至有需要的患者的眼睛后2、4或8周内。

[0150] 3.15方法3或3.1至3.14中的任一项,其中所述方法有效地治疗(减少)全角膜区的眼表损伤,并且有效地治疗(减少)一种或多种干燥症状,所述一种或多种干燥症状选自干燥严重程度、干燥频率、干燥意识、灼热/刺痛、瘙痒、粘腻感、视力模糊、异物感、总眼表疾病指数(OSDI)得分及其组合。

[0151] 3.16方法3或3.1至3.14中的任一项,其中所述方法有效地治疗(减少)中央角膜区的眼表损伤,并且有效地治疗(减少)一种或多种干燥症状,所述一种或多种干燥症状选自干燥严重程度、干燥频率、干燥意识、灼热/刺痛、瘙痒、粘腻感、视力模糊、异物感、总眼表疾病指数(OSDI)得分及其组合。

[0152] 3.17方法3或3.1至3.14中的任一项,其中所述方法有效地治疗(减少)下方角膜区的眼表损伤,并且有效地治疗(减少)一种或多种干燥症状,所述一种或多种干燥症状选自干燥严重程度、干燥频率、干燥意识、灼热/刺痛、瘙痒、粘腻感、视力模糊、异物感、总眼表疾病指数(OSDI)得分及其组合。

[0153] 3.18方法3或3.1至3.14中的任一项,其中所述方法有效地治疗(减少)鼻侧角膜区的眼表损伤,并且有效地治疗(减少)一种或多种干燥症状,所述一种或多种干燥症状选自干燥严重程度、干燥频率、干燥意识、灼热/刺痛、瘙痒、粘腻感、视力模糊、异物感、总眼表疾病指数(OSDI)得分及其组合。

[0154] 3.19方法3或3.1至3.14中的任一项,其中所述方法有效地治疗(减少)颞侧角膜区的眼表损伤,并且有效地治疗(减少)一种或多种干燥症状,所述一种或多种干燥症状选自干燥严重程度、干燥频率、干燥意识、灼热/刺痛、瘙痒、粘腻感、视力模糊、异物感、总眼表疾病指数(OSDI)得分及其组合。

[0155] 3.20方法3或3.1至3.14中的任一项,其中所述方法有效地治疗(减少)全角膜区和中央角膜区的眼表损伤,并且有效地治疗(减少)一种或多种干燥症状,所述一种或多种干燥症状选自干燥严重程度、干燥频率、干燥意识、灼热/刺痛、瘙痒、粘腻感、视力模糊、异物感、总眼表疾病指数(OSDI)得分及其组合。

[0156] 3.21方法3或3.1至3.14中的任一项,其中所述方法有效地治疗(减少)中央角膜区和下方角膜区的眼表损伤,并且有效地治疗(减少)一种或多种干燥症状,所述一种或多种干燥症状选自干燥严重程度、干燥频率、干燥意识、灼热/刺痛、瘙痒、粘腻感、视力模糊、异物感、总眼表疾病指数(OSDI)得分及其组合。

[0157] 3.22方法3或3.1至3.21中的任一项,其中所述患者是女性。

[0158] 3.23方法3或3.1至3.21中的任一项,其中所述患者是男性。

[0159] 3.24方法3或3.1至3.23中的任一项,其中所述患者在治疗时年龄为20-80岁,例如20-50岁、或20-70岁、或30-80岁、或30-50岁、或30-70岁、或40-80岁、或40-60岁、或40-70岁、或50-80岁、或50-70岁。

[0160] 3.25方法3或3.1至3.24中的任一项,其中所述眼表损伤通过经由对角膜的荧光素染色对一个或多个选自以下的角膜区进行分级来确定:全角膜区、中央角膜区、鼻侧角膜区、颞侧角膜区及其组合。

[0161] 3.26方法3或3.1至3.25中的任一项,其中所述患者患有共病,例如结膜炎、睑腺炎、睑板腺囊肿、睑炎、睑外翻、眼睑松弛、眼睑浮肿、眼睑皮炎、点状角膜病或眼部过敏或其任何组合。

[0162] 3.27方法3或3.1至3.26中的任一项,其中所述患者患有干燥性角膜结膜炎,所述干燥性角膜结膜炎是由共病的治疗,例如用以下中的任何一种或多种的治疗引起的:异维甲酸、镇静剂、利尿剂、三环抗抑郁药、抗高血压剂、抗胆碱能药、口服避孕药、抗组胺剂、鼻减充血剂、 $\beta$ -肾上腺素能拮抗剂、吩噻嗪、阿托品阿片类药物(例如,吗啡),任选地其中任何一种治疗是同时的或先前的,并且进一步任选地,其中任何一种治疗是全身性的(例如,口服或肠胃外)。

[0163] 3.28方法3或3.1至3.27中的任一项,其中所述患者患有干燥性角膜结膜炎,所述干燥性角膜结膜炎是由眼部手术干预引起的,所述眼部手术干预例如角膜手术、屈光手术、LASIK手术、白内障手术,任选地其中任何一种眼部手术是同时的或先前的。

[0164] 3.29方法3或3.1至3.28中的任一项,其中所述患者同时接受用另一种局部眼用药物的治疗,所述另一种局部眼用药物例如抗生素、抗真菌剂、皮质类固醇、免疫抑制剂、拟交感神经药、麻醉剂、抗组胺剂或其任何组合。

[0165] 3.30方法3或3.1至3.29中的任一项,其中所述患者是接触镜片佩戴者。

[0166] 3.31方法3或3.1至3.30中的任一项,其中所述患者对针对干燥性角膜结膜炎(干眼病)的先前治疗没有反应或反应不足。

[0167] 3.32方法3.31,其中所述先前治疗包括以下治疗方法中的一种或多种:局部水性免疫抑制剂施用(例如局部水性环孢素)、局部皮质类固醇施用、或局部水性人工泪液施用。

[0168] 3.33方法3或3.1至3.32,其中所述方法有效地

[0169] i. 将全角膜区的眼表损伤减少至少3级和/或

[0170] ii. 将中央角膜区的眼表损伤减少至少1级

[0171] 如通过根据美国国立眼科研究所量表经由对角膜的荧光素染色对所述角膜区进行分级确定的。

[0172] 3.34方法3.33,其中所述方法在治疗的2周内、优选4周内、更优选8周内是有效的。

[0173] 在方法3的一个实施方案或其任何后续实施例(即方法3.1至3.34)中的任一个中,提供了一种用于在患有与睑板腺功能障碍相关的干眼病的患者中治疗(减少)一个或多个角膜区的眼表损伤和治疗(或减少)干燥严重程度症状的方法,其中所述方法包括以下步骤:将由1-全氟己基辛烷和任选的至多约3重量%的2-全氟己基辛烷组成(或基本上由其组成)的约10-12 $\mu$ l单滴的组合物施用至有需要的患者的眼睛,每天至多4次,并且其中所述患者的特征在于Schirmer I试验等于或大于10mm。

[0174] 在另一方面,本公开文本提供了一种基本上由1-全氟己基辛烷和任选的至多约3重量%的2-全氟己基辛烷组成的组合物,其用于在方法3或其任何后续实施方案(即方法3.1至3.23)中使用。

[0175] 在仍另一方面,本公开文本提供了如方法3及其后续实施方案(方法3.1至3.23)中定义的组合物在制备或制造局部施用的眼用药物或药剂中的用途。

[0176] 在第四方面,本公开文本提供了一种治疗眼表神经感觉或与之相关的一种或多种症状的方法(方法4),其中所述方法包括以下步骤:将由1-全氟己基辛烷组成(或基本上由

其组成)、任选地包含至多约1重量%的2-全氟己基辛烷的约10-12 $\mu$ l单滴的组合物施用至有需要的患者的眼睛,每天至多4次。本公开文本的进一步实施方案提供如下:

[0177] 4.1方法4,其中所述组合物基本上由1-全氟己基辛烷和任选的至多约1重量%的2-全氟己基辛烷组成。

[0178] 4.2方法4或4.1,其中所述组合物基本上由1-全氟己基辛烷组成。

[0179] 4.3方法4或4.1至4.2中的任一项,其中将所述组合物以10-11 $\mu$ l的单滴,优选地以约11 $\mu$ l的单滴施用至患者的眼睛。

[0180] 4.4方法4或4.1至4.3中的任一项,其中将所述组合物每天四次施用至患者的眼睛。

[0181] 4.5方法4或4.1至4.4中的任一项,其中所述方法有效地治疗眼表神经感觉或与其相关的一种或多种症状。

[0182] 4.6方法4或4.1至4.5中的任一项,其中所述方法有效地保护眼表神经。

[0183] 4.7方法4或4.1至4.6中的任一项,其中所述组合物有效地治疗(减少)所述眼表神经的病理性信号传导。

[0184] 4.8方法4或4.1至4.7中的任一项,其中所述方法在将所述组合物首次施用至患者的眼睛后2、4或8周内是有效的。

[0185] 4.9方法4或4.1至4.8中的任一项,其中所述患者患有干燥性角膜结膜炎(干眼病)和/或与睑板腺功能障碍相关的干燥性角膜结膜炎(干眼病)和/或与睑板腺功能障碍相关的蒸发性干燥性角膜结膜炎(干眼病)和/或睑板腺功能障碍。

[0186] 4.10方法4或4.1至4.9中的任一项,其中所述眼表损伤不是源自白内障手术。

[0187] 4.11方法4或4.1至4.9中的任一项,其中所述眼表损伤是源自白内障手术。

[0188] 4.12方法4或4.1至4.11中的任一项,其中所述眼表面神经选自角膜和/或结膜表面处的神经。

[0189] 4.13方法4或4.1至4.12中的任一项,其中所述与眼表神经感觉相关的一种或多种症状选自眼睛感觉有砂砾、眼睛对光敏感(畏光症)、眼睛疼痛或酸痛。

[0190] 4.14方法4或4.1至4.13中的任一项,其中所述患者的特征在于

[0191] i. 选自眼睛感觉有砂砾、眼睛对光敏感(畏光症)和/或眼睛疼痛或酸痛的一种或多种症状,以及

[0192] ii. 总角膜荧光素染色(NEI量表)在5与9之间。

[0193] 4.15方法4或4.1至4.14中的任一项,其中所述患者是女性。

[0194] 4.16方法4或4.1至4.14中的任一项,其中所述患者是男性。

[0195] 4.17方法4或4.1至4.16中的任一项,其中所述患者在治疗时年龄为20-80岁,例如20-50岁、或20-70岁、或30-80岁、或30-50岁、或30-70岁、或40-80岁、或40-60岁、或40-70岁、或50-80岁、或50-70岁。

[0196] 4.18方法4或4.1至4.17中的任一项,其中所述患者患有共病,例如结膜炎、睑腺炎、睑板腺囊肿、睑炎、睑外翻、眼睑松弛、眼睑浮肿、眼睑皮炎、点状角膜病或眼部过敏或其任何组合。

[0197] 4.19方法4或4.1至4.18中的任一项,其中所述患者患有干燥性角膜结膜炎,所述干燥性角膜结膜炎是由共病的治疗,例如用以下中的任何一种或多种的治疗引起的:异维

甲酸、镇静剂、利尿剂、三环抗抑郁药、抗高血压剂、抗胆碱能药、口服避孕药、抗组胺剂、鼻减充血剂、 $\beta$ -肾上腺素能拮抗剂、吩噻嗪、阿托品阿片类药物(例如,吗啡),任选地其中任何一种治疗是同时的或先前的,并且进一步任选地,其中任何一种治疗是全身性的(例如,口服或肠胃外)。

[0198] 4.20方法4或4.1至4.19中的任一项,其中所述患者患有干燥性角膜结膜炎,所述干燥性角膜结膜炎是由眼部手术干预引起的,所述眼部手术干预例如角膜手术、屈光手术、LASIK手术、白内障手术,任选地其中任何一种眼部手术是同时的或先前的。

[0199] 4.21方法4或4.1至4.20中的任一项,其中所述患者同时接受用另一种局部眼用药物的治疗,所述另一种局部眼用药物例如抗生素、抗真菌剂、皮质类固醇、免疫抑制剂、拟交感神经药、麻醉剂、抗组胺剂或其任何组合。

[0200] 4.22方法4或4.1至4.21中的任一项,其中所述患者是接触镜片佩戴者。

[0201] 4.23方法4或4.1至4.22中的任一项,其中所述患者对针对干燥性角膜结膜炎(干眼病)的先前治疗没有反应或反应不足。

[0202] 4.24方法4.23,其中所述先前治疗包括以下治疗方法中的一种或多种:局部水性免疫抑制剂施用(例如局部水性环孢素)、局部皮质类固醇施用、或局部水性人工泪液施用。

[0203] 在另一方面,本公开文本提供了一种基本上由1-全氟己基辛烷和任选的至多约3重量%的2-全氟己基辛烷组成的组合物,用于在方法4或其任何后续实施方案(即方法4.1至4.15)中使用。

[0204] 在仍另一方面,本公开文本提供了如方法4及其后续实施方案(方法4.1至4.15)中定义的组合物在制备或制造局部施用的眼用药物或药剂中的用途。

[0205] 在第五方面,与第一方面相关,本公开文本提供了一种用于在治疗一个或多个角膜区的眼表损伤中使用的组合物(供使用的组合物1),其中所述一个或多个角膜区选自全角膜区、中央角膜区、鼻侧角膜区、颞侧角膜区、下方角膜区及其组合,并且其中所述组合物基本上由1-全氟己基辛烷和任选的至多约3重量%的2-全氟己基辛烷组成(或由其组成),并且其中将所述组合物以约10-12 $\mu$ l的单滴施用至有需要的患者的眼睛,每天至多4次。本公开文本的进一步实施方案提供如下:

[0206] 5.1供使用的组合物1,其中所述组合物基本上由1-全氟己基辛烷和任选的至多约1重量%的2-全氟己基辛烷组成。

[0207] 5.2供使用的组合物1或5.1,其中所述组合物基本上由1-全氟己基辛烷组成。

[0208] 5.3供使用的组合物1或5.1至5.2中的任一项,其中将所述组合物以10-11 $\mu$ l的单滴,优选地以约11 $\mu$ l的单滴施用至患者的眼睛。

[0209] 5.4供使用的组合物1或5.1至5.3中的任一项,其中将所述组合物每天四次施用至患者的眼睛。

[0210] 5.5供使用的组合物1或5.1至5.4中的任一项,其中所述供使用的组合物有效地治疗(减少)全角膜区和/或中央角膜区和/或鼻侧角膜区和/或颞侧角膜区和/或下方角膜区的眼表损伤。

[0211] 5.6供使用的组合物1或5.1至5.5中的任一项,其中所述供使用的组合物在将所述组合物首次施用至患者的眼睛后2、4或8周内是有效的。

[0212] 5.7供使用的组合物1或5.1至5.6中的任一项,其中所述患者患有干燥性角膜结膜

炎(干眼病)和/或与睑板腺功能障碍相关的干燥性角膜结膜炎(干眼病)和/或与睑板腺功能障碍相关的蒸发性干燥性角膜结膜炎(干眼病)和/或睑板腺功能障碍。

[0213] 5.8供使用的组合物1或5.1至5.7中的任一项,其中所述眼表损伤不是源自白内障手术。

[0214] 5.9供使用的组合物1或5.1至5.8中的任一项,其中所述眼表损伤通过经由对角膜的荧光素染色对一个或多个选自以下的角膜区进行分级确定:全角膜区、中央角膜区、鼻侧角膜区、颞侧角膜区及其组合。

[0215] 5.10供使用的组合物5.9,其中根据美国国立眼科研究所量表进行所述分级。

[0216] 5.11供使用的组合物1或5.1至5.10中的任一项,其中所述供使用的组合物有效地治疗(减少)以下的眼表损伤:

[0217] i. 全角膜区和中央角膜区

[0218] ii. 全角膜区和下方角膜区

[0219] iii. 全角膜区和鼻侧角膜区

[0220] iv. 全角膜区和颞侧角膜区

[0221] v. 中央角膜区和下方角膜区

[0222] vi. 中央角膜区和鼻侧角膜区

[0223] vii. 中央角膜区和颞侧角膜区

[0224] viii. 下方角膜区和鼻侧角膜区,或

[0225] ix. 下方角膜区和颞侧角膜区。

[0226] 5.12供使用的组合物1或5.1至5.11中的任一项,其中待治疗的所述患者的特征在于:

[0227] i. 泪膜破裂时间(TBUT)在2.1与3.9秒之间,

[0228] ii. 眼表疾病指数(OSDI)在38与72之间,

[0229] iii. 总角膜荧光素染色(NEI量表)在4.8与9.2之间,以及

[0230] iv. MGD得分在4.0与11.2之间。

[0231] 5.13供使用的组合物1或5.1至5.12中的任一项,其中待治疗的所述患者的特征在于选自以下的一个或多个标准:

[0232] i. 泪膜破裂时间(TBUT)低于3秒,

[0233] ii. 眼表疾病指数(OSDI)高于57,

[0234] iii. 总角膜荧光素染色(NEI量表)在5与9之间,

[0235] iv. MGD得分等于或高于7。

[0236] 5.14供使用的组合物1或5.1至5.13中的任一项,其中所述供使用的组合物有效地治疗(减少)

[0237] i. 特征在于泪膜破裂时间(TBUT)低于3s的患者中全角膜区的眼表损伤,

[0238] ii. 特征在于MGD得分等于或高于7的患者中全角膜区的眼表损伤,

[0239] iii. 特征在于泪膜破裂时间(TBUT)低于3s的患者中的中央角膜区的眼表损伤,

[0240] iv. 特征在于MGD得分等于或高于7的患者中的中央角膜区的眼表损伤。

[0241] 5.15供使用的组合物1或5.1至5.14中的任一项,其中所述患者是女性。

[0242] 5.16供使用的组合物1或5.1至5.14中的任一项,其中所述患者是男性。

[0243] 5.17供使用的组合物1或5.1至5.16中的任一项,其中所述患者在治疗时年龄为20-80岁,例如20-50岁、或20-70岁、或30-80岁、或30-50岁、或30-70岁、或40-80岁、或40-60岁、或40-70岁、或50-80岁、或50-70岁。

[0244] 5.18供使用的组合物1或5.1至5.17中的任一项,其中所述患者患有共病,例如结膜炎、睑腺炎、睑板腺囊肿、睑炎、睑外翻、眼睑松弛、眼睑浮肿、眼睑皮炎、点状角膜病或眼部过敏或其任何组合。

[0245] 5.19供使用的组合物1或5.1至5.18中的任一项,其中所述患者患有干燥性角膜结膜炎,所述干燥性角膜结膜炎是由共病的治疗,例如用以下中的任何一种或多种的治疗引起的:异维甲酸、镇静剂、利尿剂、三环抗抑郁药、抗高血压剂、抗胆碱能药、口服避孕药、抗组胺剂、鼻减充血剂、 $\beta$ -肾上腺素能拮抗剂、吩噻嗪、阿托品阿片类药物(例如,吗啡),任选地其中任何这种治疗是同时的或先前的,并且进一步任选地,其中任何这种治疗是全身性的(例如,口服或肠胃外)。

[0246] 5.20供使用的组合物1或5.1至5.19中的任一项,其中所述患者患有干燥性角膜结膜炎,所述干燥性角膜结膜炎是由眼部手术干预引起的,所述眼部手术干预例如角膜手术、屈光手术、LASIK手术、白内障手术,任选地其中任何这种眼部手术是同时的或先前的。

[0247] 5.21供使用的组合物1或5.1至5.20中的任一项,其中所述患者同时接受用另一种局部眼用药物的治疗,所述另一种局部眼用药物例如抗生素、抗真菌剂、皮质类固醇、免疫抑制剂、拟交感神经药、麻醉剂、抗组胺剂或其任何组合。

[0248] 5.22供使用的组合物1或5.1至5.21中任一项,其中所述患者是接触镜片佩戴者。

[0249] 5.23供使用的组合物1或5.1至5.22中的任一项,其中所述患者对针对干燥性角膜结膜炎(干眼病)的先前治疗没有反应或反应不足。

[0250] 5.24供使用的组合物5.23,其中所述先前治疗包括以下治疗方法中的一种或多种:局部水性免疫抑制剂施用(例如局部水性环孢素)、局部皮质类固醇施用、或局部水性人工泪液施用。

[0251] 5.25供使用的组合物或5.1至5.24中的任一项,其中所述组合物有效地

[0252] i. 将全角膜区的眼表损伤减少至少3级和/或

[0253] ii. 将中央角膜区的眼表损伤减少至少1级

[0254] 如通过根据美国国立眼科研究所量表经由对角膜的荧光素染色对所述角膜区进行分级确定的。

[0255] 5.26供使用的组合物5.25,其中所述组合物在治疗的2周内、优选4周内、更优选8周内是有效的。

[0256] 在第六方面,与第二方面相关,本公开文本提供了一种用于在治疗一种或多种干燥症状中使用的组合物(供使用的组合物2),所述一种或多种干燥症状选自干燥严重程度、干燥频率、干燥意识、灼热/刺痛、瘙痒、粘腻感、视力模糊、异物感、总眼表疾病指数(OSDI)得分及其组合,并且其中所述组合物基本上由1-全氟己基辛烷和任选的至多约3重量%的2-全氟己基辛烷组成(或由其组成),并且其中将所述组合物以约10-12 $\mu$ l的单滴施用至有需要的患者的眼睛,每天至多4次。本公开文本的进一步实施方案提供如下:

[0257] 6.1供使用的组合物2,其中所述组合物基本上由1-全氟己基辛烷和任选的至多约1重量%的2-全氟己基辛烷组成。

- [0258] 6.2供使用的组合物2或6.1,其中所述组合物基本上由1-全氟己基辛烷组成。
- [0259] 6.3供使用的组合物2或6.1至6.2中的任一项,其中将所述组合物以10-11 $\mu$ l的单滴,优选地以约11 $\mu$ l的单滴施用至患者的眼睛。
- [0260] 6.4供使用的组合物2或6.1至6.3中的任一项,其中将所述组合物每天四次施用至患者的眼睛。
- [0261] 6.5供使用的组合物2或6.1至6.4中的任一项,其中所述供使用的组合物有效地治疗(减少)一种或多种干燥症状,所述一种或多种干燥症状选自干燥严重程度、干燥频率、干燥意识、灼热/刺痛、瘙痒、粘腻感、视力模糊、异物感、总眼表疾病指数(OSDI)得分及其组合。
- [0262] 6.6供使用的组合物2或6.1至6.5中的任一项,其中所述供使用的组合物在将所述组合物首次施用至患者的眼睛后2、4或8周内是有效的。
- [0263] 6.7供使用的组合物2或6.1至6.6中的任一项,其中所述患者患有干燥性角膜结膜炎(干眼病)和/或与睑板腺功能障碍相关的干燥性角膜结膜炎(干眼病)和/或与睑板腺功能障碍相关的蒸发性干燥性角膜结膜炎(干眼病)和/或睑板腺功能障碍。
- [0264] 6.8供使用的组合物2或6.1至6.7中的任一项,其中所述眼表损伤不是源自白内障手术。
- [0265] 6.9供使用的组合物2或6.1至6.8中的任一项,其中干燥严重程度和/或视力模糊和/或光敏感度的减少通过在指示所述患者的不适水平的0%至100%的视觉模拟量表(VAS)上的眼睛干燥得分来确定。
- [0266] 6.10供使用的组合物2或6.1至6.9中的任一项,其中干燥频率和/或干燥意识的减少通过在指示经历所述干燥症状的时间百分比的0%至100%的视觉模拟量表(VAS)上的眼睛干燥得分来确定。
- [0267] 6.11供使用的组合物2或6.1至6.10中的任一项,其中所述总眼表疾病指数(OSDI)得分在1至100的级别上确定,其中得分越高表示所述患者的残疾的越大。
- [0268] 6.12供使用的组合物2或6.1至6.11中的任一项,其中待治疗的所述患者的特征在于:
- [0269] i.泪膜破裂时间(TBUT)在2.1与3.9秒之间,
- [0270] ii.眼表疾病指数(OSDI)在38与72之间,
- [0271] iii.总角膜荧光素染色(NEI量表)在4.8与9.2之间,以及
- [0272] iv.MGD得分在4.0与11.2之间;
- [0273] 或其中待治疗的所述患者的特征在于以下标准中的一个或多个或全部:
- [0274] v.泪膜破裂时间(TBUT)在2.1与3.9秒之间,
- [0275] vi.眼表疾病指数(OSDI)在38与72之间,
- [0276] vii.总角膜荧光素染色(NEI量表)在4.8与9.2之间,
- [0277] viii.MGD得分在4.0与11.2之间;以及
- [0278] ix.Schirmer I试验等于或大于5mm;或大于5mm;或大于6、7、8或9mm。
- [0279] 6.13供使用的组合物2或6.1至6.12中的任一项,其中待治疗的所述患者的特征在于选自以下的一个或多个标准:
- [0280] i.泪膜破裂时间(TBUT)低于3秒,

- [0281] ii.眼表疾病指数(OSDI)高于57,
- [0282] iii.总角膜荧光素染色(NEI量表)在5与9之间,
- [0283] iv.MGD得分等于或高于7,
- [0284] v.Schirmer I试验等于或大于10mm;大于10mm;等于或大于15mm;或等于或大于20mm。
- [0285] 6.14供使用的组合物2或6.1至6.13中的任一项,其中所述供使用的组合物有效地治疗(减少)
- [0286] i.特征在于MGD得分等于或高于7的患者中的干燥严重程度,
- [0287] ii.特征在于MGD得分高于7的患者中的干燥频率。
- [0288] 6.15供使用的组合物2或6.1至6.14中的任一项,其中所述患者是女性。
- [0289] 6.16供使用的组合物2或6.1至6.14中的任一项,其中所述患者是男性。
- [0290] 6.17供使用的组合物2或6.1至6.16中的任一项,其中所述患者在治疗时年龄为20-80岁,例如20-50岁、或20-70岁、或30-80岁、或30-50岁、或30-70岁、或40-80岁、或40-60岁、或40-70岁、或50-80岁、或50-70岁。
- [0291] 6.18供使用的组合物2或6.1至6.17中的任一项,其中所述患者患有共病,例如结膜炎、睑腺炎、睑板腺囊肿、睑炎、睑外翻、眼睑松弛、眼睑浮肿、眼睑皮炎、点状角膜病或眼部过敏或其任何组合。
- [0292] 6.19供使用的组合物2或6.1至6.18中的任一项,其中所述患者患有干燥性角膜结膜炎,所述干燥性角膜结膜炎是由共病的治疗,例如用以下中的任何一种或多种的治疗引起的:异维甲酸、镇静剂、利尿剂、三环抗抑郁药、抗高血压剂、抗胆碱能药、口服避孕药、抗组胺剂、鼻减充血剂、 $\beta$ -肾上腺素能拮抗剂、吩噻嗪、阿托品阿片类药物(例如,吗啡),任选地其中任何这种治疗是同时的或先前的,并且进一步任选地,其中任何这种治疗是全身性的(例如,口服或肠胃外)。
- [0293] 6.20供使用的组合物2或6.1至6.19中的任一项,其中所述患者患有干燥性角膜结膜炎,所述干燥性角膜结膜炎是由眼部手术干预引起的,所述眼部手术干预例如角膜手术、屈光手术、LASIK手术、白内障手术,任选地其中任何这种眼部手术是同时的或先前的。
- [0294] 6.21供使用的组合物2或6.1至6.20中的任一项,其中所述患者同时接受用另一种局部眼用药物的治疗,所述另一种局部眼用药物例如抗生素、抗真菌剂、皮质类固醇、免疫抑制剂、拟交感神经药、麻醉剂、抗组胺剂或其任何组合。
- [0295] 6.22供使用的组合物2或6.1至6.21中任一项,其中所述患者是接触镜片佩戴者。
- [0296] 6.23供使用的组合物2或6.1至6.22中的任一项,其中所述患者对针对干燥性角膜结膜炎(干眼病)的先前治疗没有反应或反应不足。
- [0297] 6.24供使用的组合物6.23,其中所述先前治疗包括以下治疗方法中的一种或多种:局部水性免疫抑制剂施用(例如局部水性环孢素)、局部皮质类固醇施用、或局部水性人工泪液施用。
- [0298] 在供使用的组合物2的一个实施方案或其后续实施方案(即供使用的组合物6.1-6.24)中的任一个中,提供了一种用于在治疗干燥严重程度(的症状)中使用的组合物,其中所述组合物基本上由1-全氟己基辛烷和任选的至多约3重量%的2-全氟己基辛烷组成(或由其组成),并且其中将所述组合物以约10-12 $\mu$ l的单滴施用至有需要的患者的眼睛,每天

至多4次,并且其中所述患者的特征在于Schirmer I试验等于或大于10mm。

[0299] 在第七方面,与第三方面相关,本公开文本进一步提供了一种用于治疗一个或多个角膜区的眼表损伤并且用于治疗一种或多种干燥症状的组合物(供使用的组合物3),其中所述一个或多个角膜区选自全角膜区、中央角膜区、鼻侧角膜区、颞侧角膜区、下方角膜区及其组合,并且其中所述一种或多种干燥症状选自干燥严重程度、干燥频率、干燥意识、灼热/刺痛、瘙痒、粘腻感、视力模糊、异物感、总眼表疾病指数(OSDI)得分及其组合,并且其中所述组合物基本上由1-全氟己基辛烷和任选的至多约3重量%的2-全氟己基辛烷组成(或基本上由其组成),并且其中将所述组合物以约10-12 $\mu$ l的单滴施用至有需要的患者的眼睛,每天至多4次。本公开文本的进一步实施方案提供如下:

[0300] 7.1供使用的组合物3,其中所述组合物基本上由1-全氟己基辛烷和任选的至多约1重量%的2-全氟己基辛烷组成。

[0301] 7.2供使用的组合物3或7.1,其中所述组合物基本上由1-全氟己基辛烷组成。

[0302] 7.3供使用的组合物3或7.1至7.2中的任一项,其中将所述组合物以10-11 $\mu$ l的单滴,优选地以约11 $\mu$ l的单滴施用至患者的眼睛。

[0303] 7.4供使用的组合物3或7.1至7.3中的任一项,其中将所述组合物每天四次施用至患者的眼睛。

[0304] 7.5供使用的组合物3或7.1至7.4中的任一项,其中所述供使用的组合物有效地治疗一个或多个角膜区的眼表损伤,并且其中所述使用组合物有效地治疗一种或多种干燥症状,其中所述一个或多个角膜区选自全角膜区、中央角膜区、鼻侧角膜区、颞侧角膜区、下方角膜区及其组合,并且其中所述一种或多种干燥症状选自干燥严重程度、干燥频率、干燥意识、灼热/刺痛、瘙痒、粘腻感、视力模糊、异物感、总眼表疾病指数(OSDI)得分及其组合。

[0305] 7.6供使用的组合物3或7.1至7.5中的任一项,其中所述供使用的组合物在将所述组合物首次施用至患者的眼睛后2、4或8周内是有效的。

[0306] 7.7供使用的组合物3或7.1至7.6中的任一项,其中所述患者患有干燥性角膜结膜炎(干眼病)和/或与睑板腺功能障碍相关的干燥性角膜结膜炎(干眼病)和/或与睑板腺功能障碍相关的蒸发性干燥性角膜结膜炎(干眼病)和/或睑板腺功能障碍。

[0307] 7.8供使用的组合物3或7.1至7.7中的任一项,其中所述眼表损伤不是源自白内障手术。

[0308] 7.9供使用的组合物3或7.1至7.8中的任一项,其中干燥严重程度和/或视力模糊和/或光敏感度的减少通过在指示所述患者的不适水平的0%至100%的视觉模拟量表(VAS)上的眼睛干燥得分来确定。

[0309] 7.10供使用的组合物3或7.1至7.8中的任一项,其中干燥频率和/或干燥意识的减少通过在指示所述患者经历所述干燥症状的时间百分比的0%至100%的视觉模拟量表(VAS)上的眼睛干燥得分来确定。

[0310] 7.11供使用的组合物3或7.1至7.10中的任一项,其中所述总眼表疾病指数(OSDI)得分在1至100的级别上确定,其中得分越高表示所述患者的残疾的越大。

[0311] 7.12供使用的组合物3或7.1至7.11中的任一项,其中待治疗的所述患者的特征在于:

[0312] i. 泪膜破裂时间(TBUT)在2.1与3.9秒之间,

- [0313] ii.眼表疾病指数(OSDI)在38与72之间,
- [0314] iii.总角膜荧光素染色(NEI量表)在4.8与9.2之间,以及
- [0315] iv.MGD得分在4.0与11.2之间;
- [0316] 或其中待治疗的所述患者的特征在于以下标准中的一个或多个或全部:
- [0317] i.泪膜破裂时间(TBUT)在2.1与3.9秒之间,
- [0318] ii.眼表疾病指数(OSDI)在38与72之间,
- [0319] iii.总角膜荧光素染色(NEI量表)在4.8与9.2之间,
- [0320] iv.MGD得分在4.0与11.2之间;以及
- [0321] v.Schirmer I试验等于或大于5mm;或大于5mm;或大于6、7、8或9mm。
- [0322] 7.13供使用的组合物3或7.1至7.12中的任一项,其中待治疗的所述患者的特征在于选自以下的一个或多个标准:
- [0323] i.泪膜破裂时间(TBUT)低于3秒,
- [0324] ii.眼表疾病指数(OSDI)高于57,
- [0325] iii.总角膜荧光素染色(NEI量表)在5与9之间,
- [0326] iv.MGD得分等于或高于7,
- [0327] v.Schirmer I试验等于或大于10mm;等于或大于15mm;等于或大于20mm。
- [0328] 7.14供使用的组合物3或7.1至7.13中的任一项,其中所述供使用的组合物有效地同时治疗(减少)一个或多个角膜区的眼表损伤并有效地治疗(减少)一种或多种干燥症状,优选地在将所述组合物首次施用至有需要的患者的眼睛后的2、4或8周内。
- [0329] 7.15供使用的组合物3或7.1至7.14中的任一项,其中所述供使用的组合物有效地治疗(减少)全角膜区的眼表损伤,并且有效地治疗(减少)一种或多种干燥症状,所述一种或多种干燥症状选自干燥严重程度、干燥频率、干燥意识、灼热/刺痛、瘙痒、粘腻感、视力模糊、异物感、总眼表疾病指数(OSDI)得分及其组合。
- [0330] 7.16供使用的组合物3或7.1至7.14中的任一项,其中所述供使用的组合物有效地治疗(减少)中央角膜区的眼表损伤,并且有效地治疗(减少)一种或多种干燥症状,所述一种或多种干燥症状选自干燥严重程度、干燥频率、干燥意识、灼热/刺痛、瘙痒、粘腻感、视力模糊、异物感、总眼表疾病指数(OSDI)得分及其组合。
- [0331] 7.17供使用的组合物3或7.1至7.14中的任一项,其中所述供使用的组合物有效地治疗(减少)下方角膜区的眼表损伤,并且有效地治疗(减少)一种或多种干燥症状,所述一种或多种干燥症状选自干燥严重程度、干燥频率、干燥意识、灼热/刺痛、瘙痒、粘腻感、视力模糊、异物感、总眼表疾病指数(OSDI)得分及其组合。
- [0332] 7.18供使用的组合物3或7.1至7.14中的任一项,其中所述供使用的组合物有效地治疗(减少)鼻侧角膜区的眼表损伤,并且有效地治疗(减少)一种或多种干燥症状,所述一种或多种干燥症状选自干燥严重程度、干燥频率、干燥意识、灼热/刺痛、瘙痒、粘腻感、视力模糊、异物感、总眼表疾病指数(OSDI)得分及其组合。
- [0333] 7.19供使用的组合物3或7.1至7.14中的任一项,其中所述供使用的组合物有效地治疗(减少)颞侧角膜区的眼表损伤,并且有效地治疗(减少)一种或多种干燥症状,所述一种或多种干燥症状选自干燥严重程度、干燥频率、干燥意识、灼热/刺痛、瘙痒、粘腻感、视力模糊、异物感、总眼表疾病指数(OSDI)得分及其组合。

[0334] 7.20供使用的组合物3或7.1至7.14中的任一项,其中所述供使用的组合物有效地治疗(减少)全角膜区和中央角膜区的眼表损伤,并且有效地治疗(减少)一种或多种干燥症状,所述一种或多种干燥症状选自干燥严重程度、干燥频率、干燥意识、灼热/刺痛、瘙痒、粘腻感、视力模糊、异物感、总眼表疾病指数(OSDI)得分及其组合。

[0335] 7.21供使用的组合物3或7.1至7.14中的任一项,其中所述供使用的组合物有效地治疗(减少)中央角膜区和下方角膜区的眼表损伤,并且有效地治疗(减少)一种或多种干燥症状,所述一种或多种干燥症状选自干燥严重程度、干燥频率、干燥意识、灼热/刺痛、瘙痒、粘腻感、视力模糊、异物感、总眼表疾病指数(OSDI)得分及其组合。

[0336] 7.22供使用的组合物3或7.1至7.21中的任一项,其中所述患者是女性。

[0337] 7.23供使用的组合物3或7.1至7.21中的任一项,其中所述患者是男性。

[0338] 7.24供使用的组合物3或7.1至7.23中的任一项,其中所述患者在治疗时年龄为20-80岁,例如20-50岁、或20-70岁、或30-80岁、或30-50岁、或30-70岁、或40-80岁、或40-60岁、或40-70岁、或50-80岁、或50-70岁。

[0339] 7.25供使用的组合物3或7.1至7.24中的任一项,其中所述患者患有共病,例如结膜炎、睑腺炎、睑板腺囊肿、睑炎、睑外翻、眼睑松弛、眼睑浮肿、眼睑皮炎、点状角膜病或眼部过敏或其任何组合。

[0340] 7.26供使用的组合物3或7.1至7.25中的任一项,其中所述患者患有干燥性角膜结膜炎,所述干燥性角膜结膜炎是由共病的治疗,例如用以下中的任何一种或多种的治疗引起的:异维甲酸、镇静剂、利尿剂、三环抗抑郁药、抗高血压剂、抗胆碱能药、口服避孕药、抗组胺剂、鼻减充血剂、 $\beta$ -肾上腺素能拮抗剂、吩噻嗪、阿托品阿片类药物(例如,吗啡),任选地其中任何这种治疗是同时的或先前的,并且进一步任选地,其中任何这种治疗是全身性的(例如,口服或肠胃外)。

[0341] 7.27供使用的组合物3或7.1至7.26中的任一项,其中所述患者患有干燥性角膜结膜炎,所述干燥性角膜结膜炎是由眼部手术干预引起的,所述眼部手术干预例如角膜手术、屈光手术、LASIK手术、白内障手术,任选地其中任何这种眼部手术是同时的或先前的。

[0342] 7.28供使用的组合物3或7.1至7.27中的任一项,其中所述患者同时接受用另一种局部眼用药物的治疗,所述另一种局部眼用药物例如抗生素、抗真菌剂、皮质类固醇、免疫抑制剂、拟交感神经药、麻醉剂、抗组胺剂或其任何组合。

[0343] 7.29供使用的组合物3或7.1至7.28中任一项,其中所述患者是接触镜片佩戴者。

[0344] 7.30供使用的组合物3或7.1至7.29中的任一项,其中所述患者对针对干燥性角膜结膜炎(干眼病)的先前治疗没有反应或反应不足。

[0345] 7.31供使用的组合物7.30,其中所述先前治疗包括以下治疗方法中的一种或多种:局部水性免疫抑制剂施用(例如局部水性环孢素)、局部皮质类固醇施用、或局部水性人工泪液施用。

[0346] 7.32供使用的组合物3或7.1至7.31中的任一项,其中所述方法有效地

[0347] i. 将全角膜区的眼表损伤减少至少3级和/或

[0348] ii. 将中央角膜区的眼表损伤减少至少1级

[0349] 如通过根据美国国立眼科研究所量表经由对角膜的荧光素染色对所述角膜区进行分级确定的。

[0350] 7.33供使用的组合物7.32,其中所述组合物在治疗的2周内、优选4周内、更优选8周内是有效的。

[0351] 在供使用的组合物3的一个实施方案或其后续实施方案(即供使用的组合物7.1至7.33)中的任一个中,提供了一种用于在治疗(减少)一个或多个角膜区的眼表损伤中使用和用于治疗(减少)干燥严重程度(的症状)的组合物,其中所述组合物基本上由1-全氟己基辛烷和任选的至多约3重量%的2-全氟己基辛烷组成(或由其组成),并且其中将所述组合物以约10-12 $\mu$ l的单滴施用至有需要的患者的眼睛,每天至多4次,并且其中所述患者的特征在于Schirmer I试验等于或大于10mm。

[0352] 在第八方面,与第四方面相关,本公开文本进一步提供了一种用于在治疗(减少)眼表神经感觉或与其相关的一种或多种症状中使用的组合物(供使用的组合物4),其中所述方法包括以下步骤:将由1-全氟己基辛烷组成(或基本上由其组成)、任选地包含至多约1重量%的2-全氟己基辛烷的约10-12 $\mu$ l单滴的组合物施用至有需要的患者的眼睛,每天至多4次。本公开文本的进一步实施方案提供如下:

[0353] 8.1供使用的组合物4,其中所述组合物基本上由1-全氟己基辛烷和任选的至多约1重量%的2-全氟己基辛烷组成。

[0354] 8.2供使用的组合物4或8.1,其中所述组合物基本上由1-全氟己基辛烷组成。

[0355] 8.3供使用的组合物4或8.1至8.2中的任一项,其中将所述组合物以10-11 $\mu$ l的单滴,优选地以约11 $\mu$ l的单滴施用至患者的眼睛。

[0356] 8.4供使用的组合物4或8.1至8.3中的任一项,其中将所述组合物每天四次施用至患者的眼睛。

[0357] 8.5供使用的组合物4或8.1至8.4中的任一项,其中所述供使用的组合物有效地治疗眼表神经感觉或与其相关的一种或多种症状。

[0358] 8.6供使用的组合物4或8.1至8.5中的任一项,其中所述供使用的组合物有效地保护眼表神经。

[0359] 8.7供使用的组合物4或8.1至8.6中的任一项,其中所述供使用的组合物有效地治疗(减少)所述眼表神经的病理性信号传导。

[0360] 8.8供使用的组合物4或8.1至8.7中的任一项,其中所述供使用的组合物在将所述组合物首次施用至患者的眼睛后2、4或8周内是有效的。

[0361] 8.9供使用的组合物4或8.1至8.8中的任一项,其中所述患者患有干燥性角膜结膜炎(干眼病)和/或与睑板腺功能障碍相关的干燥性角膜结膜炎(干眼病)和/或与睑板腺功能障碍相关的蒸发性干燥性角膜结膜炎(干眼病)和/或睑板腺功能障碍。

[0362] 8.10供使用的组合物4或8.1至8.9中的任一项,其中所述眼表损伤不是源自白内障手术。

[0363] 8.11供使用的组合物4或8.1至8.9中的任一项,其中所述眼表损伤是源自白内障手术。

[0364] 8.12供使用的组合物4或8.1至8.11中的任一项,其中所述眼表面神经选自角膜和/或结膜表面处的神经。

[0365] 8.13供使用的组合物4或8.1至8.12中的任一项,其中所述与眼表神经感觉相关的一种或多种症状选自眼睛感觉有砂砾、眼睛对光敏感(畏光症)、眼睛疼痛或酸痛。

[0366] 8.14供使用的组合物4或8.1至8.13中的任一项,其中所述患者的特征在于选自以下的一种或多种症状:

[0367] i.眼睛感觉有砂砾、眼睛对光敏感(畏光症)和/或眼睛疼痛或酸痛的一种或多种症状,以及

[0368] ii.总角膜荧光素染色(NEI量表)在5与9之间。

[0369] 8.15供使用的组合物4或8.1至8.14中的任一项,其中所述患者是女性。

[0370] 8.16供使用的组合物4或8.1至8.14中的任一项,其中所述患者是男性。

[0371] 8.17供使用的组合物4或8.1至8.16中的任一项,其中所述患者在治疗时年龄为20-80岁,例如20-50岁、或20-70岁、或30-80岁、或30-50岁、或30-70岁、或40-80岁、或40-60岁、或40-70岁、或50-80岁、或50-70岁。

[0372] 8.18供使用的组合物4或8.1至8.17中的任一项,其中所述患者患有共病,例如结膜炎、睑腺炎、睑板腺囊肿、睑炎、睑外翻、眼睑松弛、眼睑浮肿、眼睑皮炎、点状角膜病或眼部过敏或其任何组合。

[0373] 8.19供使用的组合物4或8.1至8.18中的任一项,其中所述患者患有干燥性角膜结膜炎,所述干燥性角膜结膜炎是由共病的治疗,例如用以下中的任何一种或多种的治疗引起的:异维甲酸、镇静剂、利尿剂、三环抗抑郁药、抗高血压剂、抗胆碱能药、口服避孕药、抗组胺剂、鼻减充血剂、 $\beta$ -肾上腺素能拮抗剂、吩噻嗪、阿托品阿片类药物(例如,吗啡),任选地其中任何这种治疗是同时的或先前的,并且进一步任选地,其中任何这种治疗是全身性的(例如,口服或肠胃外)。

[0374] 8.20供使用的组合物4或8.1至8.19中的任一项,其中所述患者患有干燥性角膜结膜炎,所述干燥性角膜结膜炎是由眼部手术干预引起的,所述眼部手术干预例如角膜手术、屈光手术、LASIK手术、白内障手术,任选地其中任何这种眼部手术是同时的或先前的。

[0375] 8.21供使用的组合物4或8.1至8.20中的任一项,其中所述患者同时接受用另一种局部眼用药物的治疗,所述另一种局部眼用药物例如抗生素、抗真菌剂、皮质类固醇、免疫抑制剂、拟交感神经药、麻醉剂、抗组胺剂或其任何组合。

[0376] 8.22供使用的组合物4或8.1至8.21中任一项,其中所述患者是接触镜片佩戴者。

[0377] 8.23供使用的组合物4或8.1至8.22中的任一项,其中所述患者对针对干燥性角膜结膜炎(干眼病)的先前治疗没有反应或反应不足。

[0378] 8.24供使用的组合物8.23,其中所述先前治疗包括以下治疗方法中的一种或多种:局部水性免疫抑制剂施用(例如局部水性环孢素)、局部皮质类固醇施用、或局部水性人工泪液施用。

[0379] 干燥性角膜结膜炎是如上所述的复杂、多层面的疾病或病症。其也称为干眼综合征、干眼病(DED)或泪液功能障碍综合征。缺水性DED、蒸发性DED在干燥性角膜结膜炎的范围内,且形成其特定的亚型。舍格伦(Sjögren)综合征、泪腺不足、睑板腺疾病、睑板腺功能障碍及其他病症都落在干燥性角膜结膜炎的范围内,是其直接或间接原因。

[0380] 睑板腺疾病涵盖了广泛的睑板腺障碍,包括瘤形成和先天性障碍。在另一方面,睑板腺功能障碍被理解为睑板腺的异常,其通常以腺管阻塞和/或腺体分泌的变化(定性和/或定量)为特征。通常,引起或导致脂质向泪膜的异常、减少或增加的递送的病症或疾病状态可引起干燥性角膜结膜炎及其相关症状。

[0381] 干燥性角膜结膜炎的症状包括眼睛干燥、发痒、砂砾感或沙质感；异物感；疼痛或酸痛；刺痛或灼热；瘙痒；眨眼增加；眼疲劳；畏光症；视力模糊；发红；粘液排出；接触镜片不耐受；过度反射流泪。除了如所述的干燥性角膜结膜炎症状外，患有睑板腺功能障碍的患者还会经历包括瘙痒、发红、肿胀、疼痛或酸痛、排出物积聚或结痂的症状，特别是在睑缘。应理解的是，并非所有患有干燥性角膜结膜炎的患者都同时表现出所有症状。因此，目前没有用于诊断所述疾病的统一的一套标准。还应理解的是，患者可患有干燥性角膜结膜炎的一种或多种亚型，或引起干燥性角膜结膜炎的一种或多种病症或疾病途径。然而，重要的是应注意，在本发明的范围内，可解决干眼病的任何方面、症状或病理生理后果。

[0382] 优选地，待用根据本公开文本使用的方法和/或组合物治疗的患者是人类患者。

[0383] 根据优选实施方案，待用根据本公开文本使用的方法和/或组合物治疗的患者患有与睑板腺功能障碍相关的蒸发干眼病（干燥性角膜结膜炎）。

[0384] 半氟化烷烃是直链或支链烷烃，其中一些氢原子已被氟替代。本公开文本中使用的半氟化烷烃(SFA)由至少一个非氟化烃链段和至少一个全氟化烃链段构成，并且如通式F(CF<sub>2</sub>)<sub>n</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>H所述。在本文中可以使用的另一种命名法是将具有两种链段的上述SFA称为RFRH，其中RF指示全氟化烃链段，RH指示非氟化链段。可替代地，所述化合物可以称为FnHm，其中F意指全氟化烃链段，H意指非氟化链段，并且n和m是相应链段的碳原子数。例如，对于1-全氟己基辛烷使用F6H8。此外，这种命名法通常用于具有线性链段的化合物。因此，除非另有指明，否则应假定F3H3意指1-全氟丙基丙烷，而不是2-全氟丙基丙烷、1-全氟异丙基丙烷或2-全氟异丙基丙烷。

[0385] 在一些实施方案中，如本公开文本的上下文中所定义的包含半氟化烷烃的组合物不含活性成分或者是不含药物的组合物，即不含任何可用于眼科治疗的药学活性药物。在特定实施方案中，所述组合物不含或排除治疗有效量的例如可用于眼科治疗的任何活性成分或药学活性药物物质。如本文所用，活性成分是指可用于病症或疾病的预防、诊断、稳定、治疗或一般而言的管理的任何类型的药物活性化合物或衍生物。治疗有效量是指可用于产生所需药理作用的剂量、浓度或强度。如本文所用，“不含活性成分”或“不含药物物质”或“不含任何可用于眼科治疗的药学活性药物物质”或其类似变型的根据本公开文本的组合物是包含至少一种或多种半氟化烷烃、但不包括任何其他例如可用于眼科治疗或对眼科治疗有活性的药学活性成分或药物物质的组合物。

[0386] 在某些管辖地区内，1-全氟己基辛烷可以被视为活性药物成分。因此，“不含活性成分”或“不含药物物质”或“不含任何可用于眼科治疗的药学活性药物物质”或其类似变型的根据本公开文本的组合物是包含至少1-全氟己基辛烷和任选的2-全氟己基辛烷、但不包括任何其他例如可用于眼科治疗或对眼科治疗有活性的药学活性成分或药物物质的组合物。换言之，除了1-全氟己基辛烷和任选的2-全氟己基辛烷之外，根据本公开文本的组合物不包含任何活性药物成分。

[0387] 本公开文本的SFA是1-全氟己基辛烷(F6H8)和任选的2-全氟己基辛烷，在特定实施方案中，SFA是1-全氟己基辛烷(F(CF<sub>2</sub>)<sub>6</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>8</sub>H;F6H8)。

[0388] 在一些实施方案中，所述组合物可以进一步包含第二SFA，即2-全氟己基辛烷(F(CF<sub>2</sub>)<sub>6</sub>(CH(CH<sub>3</sub>))(CH<sub>2</sub>)<sub>6</sub>H)。

[0389] 液体SFA在化学和生理上是惰性的，无色且稳定。它们的典型密度范围为1.1至

1.7g/cm<sup>3</sup> (例如F6H8的密度为1.35g/cm<sup>3</sup>), 并且其表面张力可以低至19mN/m。F(CF<sub>2</sub>)<sub>n</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>H类型的SFA不溶于水但也有些两亲性, 其亲脂性的增加与非氟化链段的大小的增加相关。

[0390] RFRH类型的液体SFA在商业上用于展开和重新应用视网膜, 作为玻璃状液替代物用于长期填塞 (H.Meinert等人, European Journal of Ophthalmology, 第10卷(3), 第189-197页, 2000), 并作为玻璃体-视网膜手术后残留硅油的冲洗液。在实验上, 它们也已被用作血液替代物 (H.Meinert等人, Biomaterials, Artificial Cells, and Immobilization Biotechnology, 第21(5)卷, 第583-95页, 1993)。这些应用已将SFA确立为生理耐受性良好的化合物。

[0391] 如临床前测试中所示, 眼睛对SFA的耐受性良好。相比之下, 在向眼睛局部施用, 有机或非水性溶剂 (可能油性化合物除外) 通常是非常刺激性的或甚至严重损害性的。

[0392] 此外, 与局部使用的眼用组合物中的油性载体或媒介物相比, SFA展现出在1.29至1.35范围内的折射率, 这与视力影响最小的目标更好地兼容, 因此几乎不引起模糊。

[0393] 本公开文本的SFA组合物在施用至眼睛时具有若干种有用的功能效应。半氟化烷烃能够与非极性和亲脂性物质很好地混合和/或溶解。据建议, 如在本公开文本的上下文中定义的SFA (例如F(CF<sub>2</sub>)<sub>6</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>8</sub>H (F6H8) 和F(CF<sub>2</sub>)<sub>6</sub>(CH(CH<sub>3</sub>))(CH<sub>2</sub>)<sub>6</sub>H (2-全氟己基辛烷)) 对于溶解睑脂脂质和去除堵塞的睑板腺管中发现的异常和阻塞性睑脂可能特别有用。

[0394] 睑脂是睑板腺管的脂质分泌物, 并且通常以透明流体的形式分泌, 所述透明流体包含极性和非极性脂质 (如胆固醇和蜡酯、酰基甘油酯、游离脂肪酸和磷脂) 的复杂混合物。在其功能障碍的状态下, 产生睑脂的腺体可以挤出具有那些脂质的改变组成的分泌物, 所述分泌物展现出增加的粘度并且还可能含有颗粒状细胞物质。此类分泌物可能阻塞腺管, 并且可能无法有效形成功能稳定且连续的泪膜脂质层, 从而导致脂质泪膜缺乏以及干燥性角膜结膜炎的病症和症状。如本公开文本的上下文中所定义的包含式F(CF<sub>2</sub>)<sub>n</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>H的半氟化的眼用组合物有效地溶解睑脂, 并且尤其是有效地溶解阻塞睑板腺和/或睑板腺管的异常 (例如, 粘性) 睑脂。

[0395] 另外, 本公开文本的眼用组合物还可以充当泪膜脂质层的替代、替代物或补充物。对于患有干眼症状的患者, 本公开文本的SFA组合物可以具有润滑以及保护作用。认为SFA组合物能够在角膜表面上形成保护膜, 并防止泪膜的水性蒸发性损失。

[0396] 在一个实施方案中, 如本公开文本中定义的眼用SFA组合物可以充当泪膜脂质层的替代、替代物或补充物, 例如作为润滑剂和/或形成保护膜, 并且还有效地溶解睑脂, 并且尤其是有效地溶解阻塞睑板腺和/或睑板腺管的异常 (例如, 粘性) 睑脂。

[0397] 此外, SFA展现出显著的润湿和铺展行为, 由此它们可以快速且有效地铺展在角膜表面和结膜上。这种显著的润湿和铺展行为使SFA快速且完全地从所施用的滴眼剂中分散开, 从而进一步允许SFA进入上眼睑和/或下眼睑上的睑板腺管。SFA由于其高溶解能力可渗透在睑板腺功能障碍 (MGD) 或疾病中普遍存在的睑脂栓塞, 从而使得溶解并除去栓塞, 恢复适当的睑板腺功能。

[0398] 润湿意指当两个分子靠在一起时由分子间相互作用使液体建立并维持与固体表面的接触的能力。粘合力与内聚力之间的平衡决定了润湿度。相比于内聚力, 粘合力越高, 则越多的液滴将铺展遍及固体材料的表面。相反, 液体内非常高的内聚力将导致液滴形成球形, 从而避免与表面接触。相似地, 铺展还可以发生在彼此处于接触状态的两种液体的界

面上。

[0399] 润湿和铺展的量度是接触角 $\theta$ 。接触角是液体-蒸气界面遇到固体-液体或液体-液体界面时的角度。液滴向外铺展的趋势随接触角减小而增加。因此,接触角提供润湿性的反向量度。

[0400] 小于 $90^\circ$ 的低接触角指示高的润湿性和/或铺展,而较高的接触角指示差的润湿性和铺展。完美的润湿和铺展导致接触角为 $0^\circ$ ,也报告为没有可测量的接触角。

[0401] 此类包含SFA的眼用组合物的增强的铺展行为和稳定的膜特性对于治疗干眼病症特别有利。施用至眼表的液滴可导致SFA混合物组合物在角膜表面上快速铺展并形成膜。不会立即破裂的稳定膜可为以眼表提供更持久的润滑效果。高效的铺展不仅使SFA更有效地分布在眼表上,而且分布至更远的眼部组织,如睑板腺或泪腺。

[0402] 其结果之一是显著减少了患者为使组合物铺展在眼表上而对眨眼机制(所述眨眼机制可能无效或受患病状态的阻碍)的依赖。认为与基本上水基且具有较差铺展行为的常规制品相比,本公开文本的组合物因此可以更高效地施用至眼表。因此,使用这些组合物可以实现较低频率的施用以缓解干眼。

[0403] 特别地,如以上实施方案中所述的本公开文本的组合物可以用于治疗对治疗睑板腺功能障碍或由睑板腺功能障碍引起或加重的干眼病的传统物理方法无反应的患者,所述传统物理方法例如物理或强迫挤来自睑板腺的睑脂或睑脂阻塞物;施加热敷,例如对眼睑施加热敷(热疗法);同时进行物理挤出和热疗法、眼睑擦洗或睑板腺口的管内探查。对治疗无反应可以是指尽管有规定或建议的治疗期,例如使用传统的治疗方法,但患者中存在睑板腺功能障碍及其相关症状的持续病症、进展或复发。根据本公开文本的本发明组合物和治疗方法的使用可用于替代这种疗法,或者也可作为这种传统方法的替代性疗法,所述传统方法常常可能需要在医生诊室进行并且由于在应用这些物理方法期间的疼痛而不方便和/或难以忍受。

[0404] 在另一方面,本公开文本的组合物可用于治疗以上实施方案中所述的此类病症,其中患者对用水性眼用滴眼组合物的治疗无反应。特别地,所述组合物可用于治疗这样的患者,所述患者患有睑板腺功能障碍并且对用水基眼用滴眼组合物(例如乳剂)或水性溶液(如泪液补充剂或泪液替代物)的治疗无反应,并且尽管经过此类组合物的疗程,但仍可能具有干眼病或MGD或其症状的持续病症、进展或复发。

[0405] 使用包含SFA的眼用组合物的另一个优点是,当从常规滴管(例如常规眼用滴管)分配时,SFA能够形成非常小的液滴,例如约 $10-12\mu\text{l}$ 或 $10-11\mu\text{l}$ 或 $11\mu\text{l}$ 体积的液滴。不受理论的束缚,认为小液滴尺寸是SFA在其密度、粘度和表面张力方面的独特特性相互作用的结果。认为对于向眼睛中的局部施用而言,小液滴或小体积施用是非常有利的,因为泪囊接收和保持流体的容量非常有限。实际上,十分常见的是,基于水或油的常规滴眼配制品的施用立即导致排出大部分所施用的药物以及一些泪液。同时,存在一些施用剂量将通过鼻泪管全身性吸收的风险。

[0406] 本公开文本还提供了一种配制微生物学稳定的非水性眼用组合物的手段。水性眼用组合物易受细菌污染。相比之下,SFA具有抑菌特性并且不支持微生物生长。因此,可以配制对许多患者、特别是患有干燥性角膜结膜炎的患者具有更好耐受性的不含防腐剂的 eye 用组合物。此类组合物也不会例如在患有睑板腺阻塞或堵塞的患者中促进睑缘的细菌感染。

[0407] 眼组织包括局部暴露或者可能(即通过非手术方式)局部暴露的任何眼睛解剖结构表面。任选地,将所述组合物以单滴施用至角膜或结膜。眼组织包括但不限于角膜、结膜(球结膜和睑结膜)、泪腺(包括泪管和泪囊)、睑板腺和巩膜。

[0408] 在一些实施方案中,本公开文本的组合物可用于减轻或缓解与眼科障碍或病症相关的眼部症状,包括干燥性角膜结膜炎和睑板腺功能障碍。例如,可以使用所述组合物以及以下药物,所述药物包含给药频率通常受耐受性或安全性考量限制的活性成分。所述组合物用于减轻或缓解任何与疾病无关的眼睛的干燥感、刺激性或不适感。所述组合物可与具有旨在治愈或治疗眼科疾病的根本致病途径的药学活性成分的眼用组合物(例如免疫抑制剂滴眼剂)同时使用或结合使用。

[0409] 在一些实施方案中,本公开文本的组合物可以用作眼睛或眼组织的清洁溶液。将所述组合物用于清洁或帮助去除或洗去任何累积的碎屑或排出物,如来自眼睑、眼睑缘、眼睫毛或眼缝的睑脂分泌物。与水性配制品相比,SFA组合物能够更容易地铺展,且因此能够达到眼脸解剖结构更难以接近的区域。在一个特定实施方案中,用作清洁溶液的组合物被配制成作为喷雾剂进行施用。这可用于不愿意或无法通过滴眼剂应用所述组合物的患者。

[0410] 任选地,本公开文本的组合物是高度稳定的、无水的、无防腐剂的。

[0411] 本文所述的所有专利、出版物和其他参考文献都通过引用以其整体特此并入。

[0412] 实施例

[0413] 实施例1:美国临床研究

[0414] 进行了一项2期、多中心、随机、双盲、盐水对照研究以评价1-全氟己基辛烷(NOV03)在两种不同给药方案下对干眼病(DED)的体征和症状的影响。本研究在美国的11个研究城市进行。本研究经各自的伦理委员会的审查和批准,并在www.clinicaltrials.gov上注册(NCT03333057)。

[0415] 本研究的主要目的是评价与生理盐水溶液相比,基本上由1-全氟己基辛烷组成的眼用组合物(NOV03)在两种不同给药方案下(QID、BID)在患有干眼病的受试者中的有效性、安全性和耐受性。次要目的是比较基本上由1-全氟己基辛烷组成的眼用组合物(NOV03)和生理盐水溶液在两种不同剂量方案下对干眼病的体征和症状的影响,并评价给药57天后的药代动力学。

[0416] 入选标准:

[0417] 受试者必须:

[0418] a. 年龄至少18周岁。

[0419] b. 提供书面知情同意书。

[0420] c. 在第0次访视之前的至少6个月,受试者报告双眼有干眼病的病史。

[0421] d. 在第0次访视和第1次访视时,泪膜破裂时间(TFBUT)  $\leq 5$ 秒。

[0422] e. 在第0次访视和第1次访视时,总眼表疾病指数(OSDI)  $\geq 25$ 。

[0423] f. 在第0次访视和第1次访视时,Schirmer试验I  $\geq 5$ mm。

[0424] g. 在第0次访视和第1次访视时,睑板腺功能障碍(MGD),其被定义为MGD得分  $\geq 3$ (将评价下眼脸上5个中央腺体的分泌物,每个将被评分为0-3;0=正常,1=粘稠/黄色、发白、颗粒状,2=糊状物;3=无/堵塞;总得分范围为0-15)。

[0425] h. 在第0次访视和第1次访视时,根据美国国立眼科研究所(NEI)分级,总角膜荧光

素染色得分为 $4 \leq X \leq 11$  (即下方、上方、中央、鼻侧和颞侧的总和)。

[0426] i. 在第0次访视和第1次访视时,至少有一只眼睛(同一只眼睛)满足以上d、f、g和h的所有标准。

[0427] j. 能够并愿意遵循指示,包括参与所有研究评估和访视。

[0428] 排除标准:(节选)

[0429] 受试者不得具有如下情况:

[0430] a. 怀孕、哺乳或计划怀孕的女性

[0431] b. 若有生育能力,不愿在筛查和最后一次访视时提交血液妊娠试验(或提前终止访视),或不愿使用可接受的节育手段

[0432] c. 筛查时,具有临床意义的裂隙灯发现或眼睑解剖异常

[0433] d. 眼部/眼周恶性肿瘤

[0434] e. 疱疹性角膜炎病史

[0435] f. 活跃性眼部过敏或预期在研究期间会活跃的眼部过敏

[0436] g. 持续的眼部或全身性感染

[0437] h. 在筛查前1个月内配戴接触镜片或研究期间预期使用接触镜片

[0438] i. 前6个月内进行了眼内手术或眼部激光手术,或已计划在研究期间进行眼部和/或眼睑手术

[0439] j. 存在无法控制的全身性疾病

[0440] k. 对研究药物或盐水组分存在已知的过敏和/或敏感性

[0441] l. 在筛查之前的2个月内,使用任何局部类固醇治疗、局部环孢霉素、利泰司特(lifitegrast)、血清泪液或局部抗青光眼药物治疗。

[0442] 符合条件以随机化的受试者接受从第1次访视至第4次访视进行双侧施用的以下治疗之一:

[0443]	治疗1: NOV03 (基本上由1-全氟己基辛烷组成的眼用组合物); 治疗组 (VERUM)	每日4次 (QID)
	治疗2: NOV03 (基本上由1-全氟己基辛烷组成的眼用组合物); 治疗组	每日2次 (BID)
	治疗3: 盐水溶液 (0.9%氯化钠溶液); 安慰剂	每日4次 (QID)
	治疗4: 盐水溶液 (0.9%氯化钠溶液); 安慰剂	每日2次 (BID)

[0444] 在接受有关如何使用所述治疗物的培训后,建议患者在双眼的每只眼中施用1滴相应的治疗物,每日4次或相应地2次。

[0445] 单滴NOV03 (基本上由1-全氟己基辛烷组成的眼用组合物; $d=1.35\text{g/ml}$ ) 的滴体积涉及 $10\text{-}12\mu\text{l}$ ,对于每只眼睛单一剂量换算为 $13.5\text{-}16.2\text{mg}$ ,或对于每日2次治疗(BID)换算为日剂量 $27\text{-}32.4\text{mg}$  ( $20\text{-}24\mu\text{l}$ )/眼,或相应地对于每日4次治疗(QID)换算为日剂量 $54\text{-}64.8\text{mg}$  ( $40\text{-}48\mu\text{l}$ )/眼。

[0446] 单滴生理盐水 (0.9%氯化钠溶液) 的滴体积涉及 $35\text{-}40\mu\text{l}$ ,对于每日2次治疗(BID)换算为日剂量 $70\text{-}80\mu\text{l}$ /眼,或相应地对于每日4次治疗(QID)换算为日剂量 $140\text{-}160\mu\text{l}$ /眼。

[0447] 在下文中,NOV03 (基本上由1-全氟己基辛烷组成的眼用组合物) 治疗也被称为“治疗组”,而盐水 (0.9%氯化钠溶液) 治疗也被称为“安慰剂”。

[0448] 访视时间表:

[0449] 这项研究由以下两个阶段组成:14天筛查期和57天治疗期。

[0450] 筛查(第0次访视):在第1次访视之前的14天内,在完成任何研究相关程序之前,要求受试者签署知情同意书。在筛查访视时,将评估生命体征,并且受试者将提供血液以进行安全实验室测试。他们还接受一系列测试,以确认其干眼的症状和客观体征的范围和严重程度。至少一只眼睛必须符合以下客观指标:泪膜破裂时间 $\leq 5$ 秒,Schirmer试验 $\geq 5$ mm以及定义为MGD得分 $\geq 3$ (包含端值)的睑板腺功能障碍(MGD)。

[0451] 基线访视第1天(第1次访视):在第1天(第1次访视),对符合条件的受试者进行干眼病的基线体征和症状评价。随机化后,受试者将在选定部位提供用于PK的血液样品。给予受试者14天的供应量,并在诊所中,向每只眼睛中自行施用单滴研究药物。给予每名受试者日记簿以记录他们服用的剂量。研究人员帮助受试者了解如何使用日记簿以及何时应服用剩余剂量。

[0452] 第2-4次访视:受试者在第 $15 \pm 1$ 天(第2次访视)、 $29 \pm 2$ 天(第3次访视)和 $57 \pm 2$ 天(第4次访视)返回诊所,以评价干眼病的体征和症状。在此期间,向受试者QID和BID给药NOV03或盐水溶液。应将研究药物的未使用部分返回诊所,并分发新的研究药物试剂盒。检查日记簿。在第4次访视时,评价生命体征,并在选定部位进行第二次抽血用于PK。每次访视期间都在诊所收集日记簿。已经完成所有4次访视评估后,受试者退出研究。

[0453] 患者和检查参数

[0454] 通过研究站点选择336名符合入选/排除标准的患者。研究群体表示具有显著MGD受累的高度症状性干眼病(DED)群体,所述显著MGD受累是如在基线时通过低TBUT(平均TBUT约3)、高OSDI得分(平均OSDI约55)、高VAS干燥严重程度得分(平均VAS干燥严重程度得分约69)和高MGD得分(平均MGD得分约7.6)所证实的。

[0455] 在基线访视和之后访视时确定的参数包括OSDI问卷、10项视觉模拟量表(VAS)问卷、视敏度(ETDRS)、裂隙灯生物显微镜、TFBUT、荧光素染色NEI分级、丽丝胺绿染色牛津量表、睑板腺评估(MGD得分)和Schirmer试验I(无麻醉)。

[0456] 323名患者完成了研究,其中110名患者在NOV03/QID中,105名患者在NOV03/BID中,并且108名患者在盐水/QID+BID组中。对检查参数进行统计分析,以鉴定治疗组与安慰剂组之间的统计学上显著的差异。

[0457] (a) 角膜荧光素染色

[0458] 对于染色,将5 $\mu$ L的2%不含防腐剂的荧光素钠溶液滴入每只眼睛的结膜下穹窿中(可使用荧光素条,但仅在第0次访视使用)。为了实现最大荧光,在滴入后等待大约2-3分钟之后评价荧光素染色。使用Wratten#12黄色滤光片来增强对荧光素染色进行分级的能力。用NEI(美国国立眼科研究所)分级量表对染色进行分级。仅对角膜的染色进行分级。可以拍摄荧光素染色的数字图像以进行数字分析。

[0459] 基于NEI/行业研讨会量表(Industry Workshop Scale),对于五个角膜区中的每一个将基于测量荧光素摄取对每只眼睛的眼表损伤等级进行评分。在NEI/行业研讨会量表中,将右眼(通常表示为OD)的角膜和左眼(通常表示为OS)的角膜各自通过图解为大致圆形区域来评估,所述大致圆形区域分为包括以下的5个区域:表示为中央角膜区(区域1)的中央圆形区域,其中其余的圆周区域分为四个象限,分别将上方角膜区(区域2)、下方角膜区

(区域5)表示为上象限和下象限,并且鼻侧角膜区(区域4,相对接近于受试者的鼻子定位的)和颞侧角膜区(区域3,相对接近于受试者的颞部)表示侧象限。

[0460] 根据NEI分级量表,使用0-3的标准化分级系统来定义每个角膜上的五个区域(中央、上方、颞侧、鼻侧和下方)中每个区域的表面损伤。当不存在荧光素染色时,将指定等级0、1级、2级和3级定义了观察到的荧光素染色的密度和程度的渐增,每只眼睛的最大总得分是15。

#### [0461] (b) 眼表和疾病指数 (OSDI) © 问卷

[0462] 眼表疾病指数(OSDI©)可能是干眼研究中最常用的用于评估眼表疾病严重程度的调查工具。OSDI©是由Allergan Inc处的结果研究组(Outcomes Research Group)创建的,目的是快速评估干眼病的眼部刺激症状及其如何影响与视力相关的功能。该12项问卷评估干眼症状及其在患者生命中过去一周对视力相关功能的影响。问卷具有3个分量表:眼部症状、视力相关功能和环境诱因。患者在0至4级别评定他们的反应,其中0对应于“任何时间均不”,并且4对应于“全部时间”。计算出范围为0至100的最终得分。

[0463] 这些问题评估以下项:患者在过去一周内经历的干眼症状:对光敏感、砂砾感、眼睛疼痛或酸痛、模糊和视力低下;在过去一周内关于以下的问题方面的视力相关功能:阅读、夜间驾驶、在计算机或银行机器上工作、看电视;以及在环境因素或诱因方面,即在过去一周内在以下情况期间经历的不适:大风的情况、湿度低的地方和有空调的区域。

[0464] 对于所有问题以及所回答问题的总数获得小计。基于0至100的级别对OSDI指数进行评估,其中得分越高表示残疾越大。OSDI指数由得分总和乘以因数25除以所回答的问题总数计算得出。得分越高表示干眼病的程度/严重程度和影响越大。

#### [0465] (c) 视觉模拟量表 (VAS); 眼睛干燥得分

[0466] 基于向受试者提供的10项问卷确定眼睛干燥得分,其中要求受试者通过以下方式对由眼部干燥引起的眼部症状(双眼同时)进行评定:在水平线标尺上放置垂直标记以指示不适水平(0%对应于“无干燥”并且100%对应于“最大干燥”)。向受试者询问以下干眼症状的严重程度,即表示对应于以下的在VAS问卷中前8个问题的干燥症状:干燥(对应于VAS问卷中的第一个问题,并且在文本中和图中也称为“干燥严重程度”;其中术语“干燥”和“干燥严重程度”在本文中互换地用作干眼症状名称)、粘腻感、灼热/刺痛、异物感、瘙痒、视力模糊、对光敏感和疼痛。

[0467] 还将询问受试者他们对其干眼症状的意识和其干眼症状的频率,即VAS问卷的问题9-10。这些问题的评定由受试者通过在水平线标尺上放置垂直标记来指示以指示意识时间或频率的百分比,其中0%对应于“从不”,并且100%对应于“所有时间”。

[0468] 所有问题的标尺评估线长度为100mm(10cm),其中每10mm提供分级(建议10%、20%等)。

#### [0469] (d) 泪膜破裂时间 (TFBUT)

[0470] 对于分析,将5 $\mu$ L的2%不含防腐剂的荧光素钠溶液滴入每只眼睛的结膜下穹窿中(可使用荧光素条,但仅在第0次访视使用)。为了使荧光素与泪膜充分混合,教导受试者眨眼数次。为了实现最大荧光,在滴入后等待大约30秒之后评价TFBUT。

[0471] 借助于裂隙灯,监测泪膜的完整性,注意从睁开眼睛的时间开始形成胶束所花费

的时间。使用秒表和数字图像记录系统,以秒为单位对右眼以及随后左眼测量TFBUT。使用Wratten#12黄色滤光片来增强对TFBUT进行分级的能力。

[0472] (e) 睑板腺评估 (MGD得分)

[0473] 睑板腺功能障碍 (MGD) 是睑板腺的阻塞或其他异常,因此它们没有将足够的油分泌入泪液中。然后因为泪液蒸发过快,所以MGD是干眼综合征的主要原因。

[0474] 对于睑脂的分析,睑板腺评估棒 (KorbMGE<sup>®</sup>-棒;Tear Science,莫里斯维尔,美国) 允许可再现和标准化的施力(1.25g/mm<sup>2</sup>)。根据制造商的说明书使用MGE-棒。

[0475] 对于分析,通过使用MGE-棒以1.25g/mm<sup>2</sup>的标准力挤压腺体,获得下眼脸上5个中央睑板腺的分泌物(睑脂),并进行评价。在0至3的级别上评分挤压出的分泌物(睑脂),其中0=正常,1=粘稠/黄色、发白、颗粒状;2=糊状;3=无/堵塞。因此,MGD得分表示5个中央睑板腺的得分总和,因此总得分的范围为0-15。

[0476] 在本文中,等于或高于6的MGD得分涉及通过约1.0-2.0g/mm<sup>2</sup>的标准力、优选地通过约1.25g/mm<sup>2</sup>的标准力从所述腺体挤压出睑脂后,5个中央睑板腺中的至少3个呈现糊状(粘稠)物质或被堵塞。

[0477] 此外,等于或高于7的MGD得分涉及通过约1.0-2.0g/mm<sup>2</sup>的标准力、优选地通过约1.25g/mm<sup>2</sup>的标准力从所述腺体挤压出睑脂后,5个中央睑板腺中的至少2个呈现糊状(粘稠)物质并且至少1个中央睑板腺呈现为被堵塞。

[0478] (f) Schirmer I试验

[0479] Schirmer I试验(本文中也称为Schirmer试验I)是评估水性泪液产生的简单试验。在该试验中,在不麻醉的情况下,在下眼睑缘上放置一条滤纸,5分钟后,移除条,并且以毫米为单位测量湿润量。一般认为,在5min内为5mm或更小的Schirmer I试验与异常泪液产生(未产生足够的泪液)有关。在另一方面,特征在于Schirmer I试验等于或大于10mm的个体被认为具有正常的泪液产生。

[0480] 结果NOV03-治疗(QID)

[0481] 比较NOV03(基本上由1-全氟己基辛烷组成的眼用组合物;治疗组)的每日4次治疗(QID)与安慰剂(盐水溶液;0.9%氯化钠溶液;QID+BID)之间的检查参数。

[0482] 本研究证明,当通过10-12 $\mu$ l单滴的基本上由1-全氟己基辛烷组成的眼用组合物每日4次治疗患者眼睛时,在具有显著MGD受累的高度症状性干眼病(DED)群体中,在体征和症状两个方面均具有相关且统计学上显著的改善。

[0483] 本研究达到了预先规定的总角膜荧光素染色的主要功效终点,这证明QID给药方案在8周时减少全角膜区的眼表损伤。

[0484] 另外,对于中央角膜区、鼻侧角膜区和颞侧角膜区的眼表损伤的减少,也观察到明显的改善,如由中央角膜区、鼻侧角膜区、颞侧角膜区、下方角膜区的相应荧光素染色确定所证实的。值得注意的是,减少中央角膜区的眼表损伤非常重要,因为中央角膜区域位于视轴中心,且因此该方面的改善与患者的视敏度直接相关。上方角膜区在眼表损伤方面未显示出如此明显的改善[参见图1(a)至图1(f)]。

[0485] 与体征相关的治疗效果令人惊讶地很早开始(2周),并且在整个访视中(在4周、8周时)是显著的。

[0486] 此外,本研究显示,与安慰剂组相比,各种症状具有高度统计学上显著的改善,由

视觉模拟量表 (VAS) 上的眼睛干燥得分 (包括“干燥意识”、“干燥严重程度”、“干燥频率”、“灼热/刺痛”、“瘙痒”、“粘腻感”、“视力模糊”、“异物感”、“对光敏感”) 确定。VAS 症状“疼痛”确实显示出更高的变异性, 并且在4周时间点时没有改善。[参见图2 (a) - 图2 (j)]

[0487] 此外, 与VAS症状相关的治疗效果令人惊讶地很早开始 (2周), 并且在整个访视中 (在4周、8周时) 是显著的。

[0488] 此外, 本研究显示, 与安慰剂组相比, 各种症状具有高度统计学上显著的改善, 由眼表疾病指数 (OSDI) 得分 (包括总OSDI得分) 确定 [参见图3]。

[0489] 另外, 对于通过眼表疾病指数 (OSDI) 问卷针对以下确定的单独症状观察到明显的改善: “对光敏感”、“眼睛感觉有砂砾”、“眼睛疼痛或酸痛”、“视力模糊”、“视力低下”、“阅读问题”、“夜间驾驶问题”、“看电视问题”、“在大风的情况下不舒服”、“在湿度低的区域不舒服”和“在有空调的区域不舒服”。OSDI 症状“使用计算机或银行机器 (ATM) 工作问题”确实显示出更高的数据变异性, 并且在4周和8周时间点时没有改善。[参见图4 (a) - 图4 (1)]。

[0490] 此外, 与OSDI症状相关的治疗效果令人惊讶地很早开始 (2周), 并且在整个访视中 (在4周、8周时) 是显著的。

[0491] 发现NOV03-治疗 (QID) 对高度症状性 (即特征在于高OSDI得分) 且表现有显著MGD受累 (即特征在于低TBUT或高MGD得分) 和/或中度角膜眼表损伤 (即特征在于中度总角膜荧光素染色) 的患者有益。

[0492] 进一步发现关于角膜染色参数的改善对NOV03-治疗 (QID) 的反应很早开始, 并导致令人惊讶地高的反应率。在本文中, 在治疗2周后在32%的患者中并且在8周后在42%的患者中发现总角膜染色改善 $\geq 3$ 级。值得注意的是, 在治疗2周后在39%的患者中并且在8周后在50%的患者中发现中央角膜染色改善 $\geq 1$ 级, 这翻译为源自与睑板腺功能障碍相关的蒸发性干眼病的视觉损害的显著减少。

[0493] 本研究揭示, NOV03-治疗 (QID) 对高度症状性 (即特征在于高OSDI得分, 即在38与72之间) 且表现有显著MGD受累 (即特征在于低TBUT, 即在2.1与3.9秒之间; 或高MGD得分, 即在4.0与11.2之间) 和/或中度角膜眼表损伤 (即特征在于中度总角膜荧光素染色, 即在4.8与9.2之间) 的患者群体有益 [参见图1-图4]。

[0494] 因此, 当在基线 (开始疗法之前) 时满足选自以下的一个或多个标准时, 患者特别受益于NOV03-治疗 (QID): 泪膜破裂时间 (TBUT) 等于或低于3和/或眼表疾病指数 (OSDI) 高于57和/或总角膜荧光素总染色 (NEI量表) 在5与9之间和/或MGD得分等于或高于7 [参见图5] 和/或Schirmer I 试验大于或等于10mm。

[0495] 令人惊讶地, 还发现患有与睑板腺功能障碍 (例如具有等于高于7的MGD得分) 相关的干眼病但特征在于相对正常的泪液产生 (如通过Schirmer I 试验得分大于或等于10mm指示的) 的个体关于干燥症状的治疗受益于NOV03-治疗 (QID) [参见图6]。如上所述, Schirmer I 试验评估水性泪液产生, 并且10mm或更高的阈值通常指示未受损的或正常的泪液产生。出乎意料的是, 对于泪液产生水平相对正常的患者, 观察到自基线的显著变化, 即, 关于治疗/减轻干燥严重程度的干眼病症状的改善。

## 附图说明

[0496] 图1 (眼表损伤): 如通过荧光素染色确定的 (a) 全角膜区、(b) 中央角膜区、(c) 鼻侧

角膜区、(d) 下方角膜区、(e) 颞侧角膜区和 (f) 上方角膜区的眼表损伤的改善 (关于角膜荧光素染色和根据 NEI 量表的分级的详细信息, 参见实验部分)。描绘了访视 (2 周)、访视 3 (4 周) 和访视 4 (8 周) 自基线 (访视 1, 第 1 天) 的变化, 其中治疗组表示用 NOV03 (基本上由 1-全氟己基辛烷组成的眼用组合物; 实线) 的每日 4 次治疗 (QID), 并且安慰剂表示盐水溶液 (0.9% 氯化钠溶液; QID+ BID; 虚线)。

[0497] 图 2 (症状-视觉模拟量表 (VAS)): 通过在视觉模拟量表 (VAS) 上的眼睛干燥得分确定的干燥症状的改善, 所述干燥症状包括 (a) “干燥严重程度” (对应于 10 项 VAS 问卷的问题 1 “干燥”)、(b) “干燥频率”、(c) “干燥意识”、(d) “灼热/刺痛”、(e) “瘙痒”、(f) “粘腻感”、(g) “视力模糊”、(h) “异物感”、(i) “对光敏感”、(j) “疼痛” (关于视觉模拟量表 (VAS) 问卷的详细信息, 参见实验部分)。描绘了访视 (2 周)、访视 3 (4 周) 和访视 4 (8 周) 自基线 (访视 1, 第 1 天) 的变化, 其中治疗组表示用 NOV03 (基本上由 1-全氟己基辛烷组成的眼用组合物; 实线) 的每日 4 次治疗 (QID), 并且安慰剂表示盐水溶液 (0.9% 氯化钠溶液; QID+ BID; 虚线)。

[0498] 图 3 (症状-总眼表疾病指数 (OSDI)): 由眼表疾病指数 (OSDI) 得分 (包括总 OSDI 得分) 确定的干燥症状的改善 (关于视觉模拟量表 (VAS) 问卷的详细信息, 参见实验部分)。描绘了访视 (2 周)、访视 3 (4 周) 和访视 4 (8 周) 自基线 (访视 1, 第 1 天) 的变化, 其中治疗组表示用 NOV03 (基本上由 1-全氟己基辛烷组成的眼用组合物; 实线) 的每日 4 次治疗 (QID), 并且安慰剂表示盐水溶液 (0.9% 氯化钠溶液; QID+ BID; 虚线)。

[0499] 图 4 (症状-总眼表疾病指数 (OSDI)): 由眼表疾病指数 (OSDI) 得分确定的单独干燥症状的改善, 所述单独干燥症状包括 (a) “对光敏感”、(b) “眼睛感觉有砂砾”、(c) “眼睛疼痛或酸痛”、(d) “视力模糊”、(e) “视力低下”、(f) “阅读问题”、(g) “夜间驾驶问题”、(h) “使用计算机或银行机器 (ATM) 工作问题”、(i) “看电视问题”、(j) “在大风的情况下不舒服”、(k) “在湿度低的区域不舒服” 和 (l) “在有空调的区域不舒服” (关于视觉模拟量表 (VAS) 问卷的详细信息, 参见实验部分)。描绘了访视 (2 周)、访视 3 (4 周) 和访视 4 (8 周) 自基线 (访视 1, 第 1 天) 的变化, 其中治疗组表示用 NOV03 (基本上由 1-全氟己基辛烷组成的眼用组合物; 实线) 的每日 4 次治疗 (QID), 并且安慰剂表示盐水溶液 (0.9% 氯化钠溶液; QID+ BID; 虚线)。

[0500] 图 5 (特别受益于 NOV03-治疗 (QID) 的患者): 在特征在于 MGD 得分  $\geq 7$  的患者亚群中, 通过在视觉模拟量表 (VAS) 上的眼睛干燥得分确定的干燥症状的改善, 所述干燥症状包括: (a) “干燥严重程度” (对应于 10 项 VAS 问卷的问题 1 “干燥”) 和 (b) “干燥频率”。通过在以下患者亚群中的荧光素染色和对全角膜区分级确定的角膜眼表损伤的改善: (c) 在特征在于 MGD 得分  $\geq 7$  的患者亚群中, (d) 在特征在于 TF BUT  $\leq 3$  的患者亚群中。(关于视觉模拟量表 (VAS) 问卷、MGD 得分、TF BUT、荧光素染色的详细信息, 参见实验部分)。描绘了访视 (2 周)、访视 3 (4 周) 和访视 4 (8 周) 自基线 (访视 1, 第 1 天) 的变化, 其中治疗组表示用 NOV03 (基本上由 1-全氟己基辛烷组成的眼用组合物; 实线) 的每日 4 次治疗 (QID), 并且安慰剂表示盐水溶液 (0.9% 氯化钠溶液; QID+ BID; 虚线)。

[0501] 图 6 (特别受益于 NOV03-治疗 (QID) 的患者): 在治疗 8 周后, 与普通患者群体相比, 在特征在于 Schirmer I 试验等于或大于 10mm 的患者亚群中, 通过在视觉模拟量表 (VAS) 上的眼睛干燥得分确定的症状“干燥严重程度”的改善。描绘了对于 NOV03-治疗 (QID) 和对照盐水溶液 (0.9% 氯化钠溶液; QID+ BID) 的自基线的变化。Schirmer I 得分大于 10mm 的患者亚组被认为具有正常的泪液产生, 但患有与睑板腺功能障碍相关的干眼病。

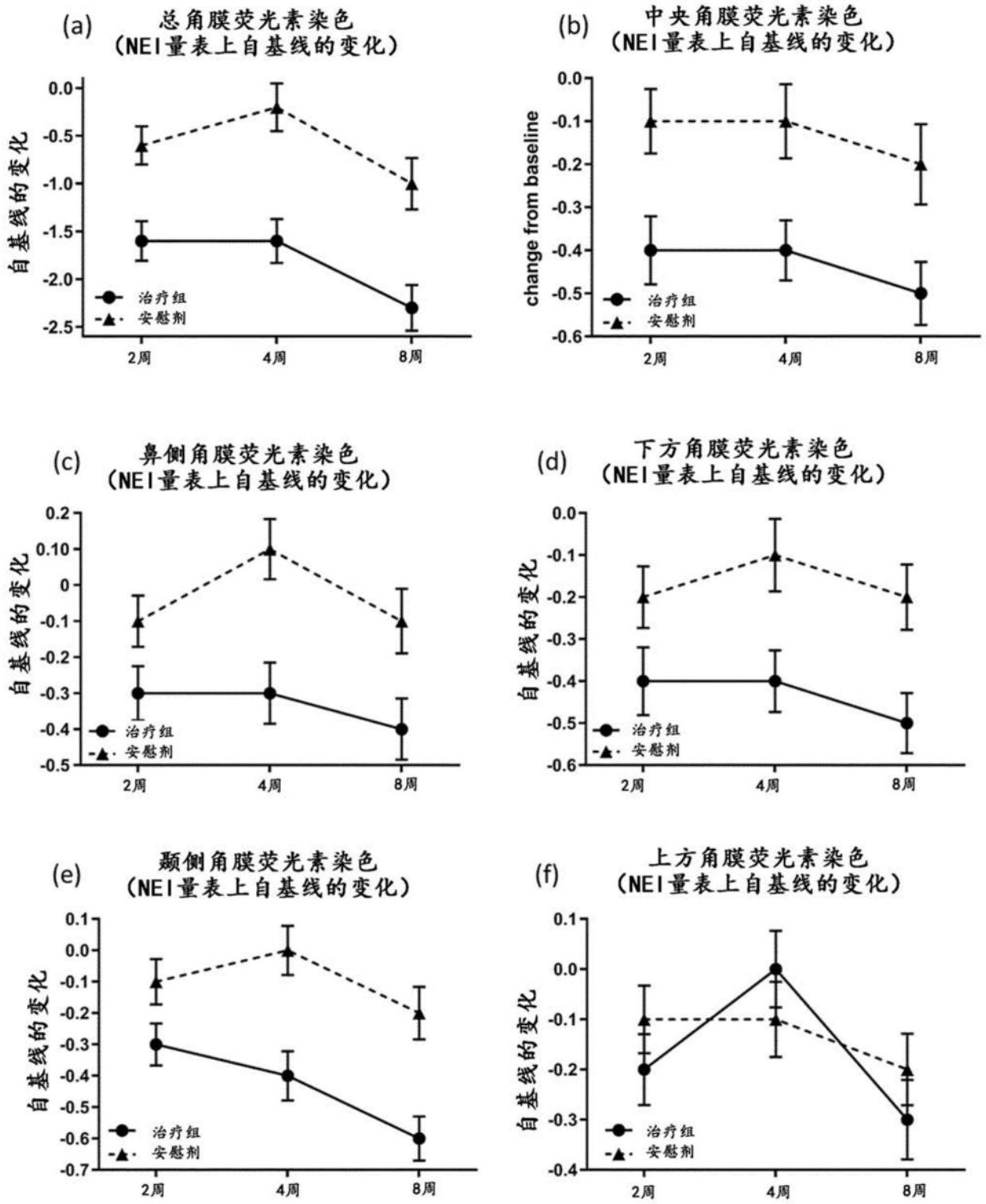


图1

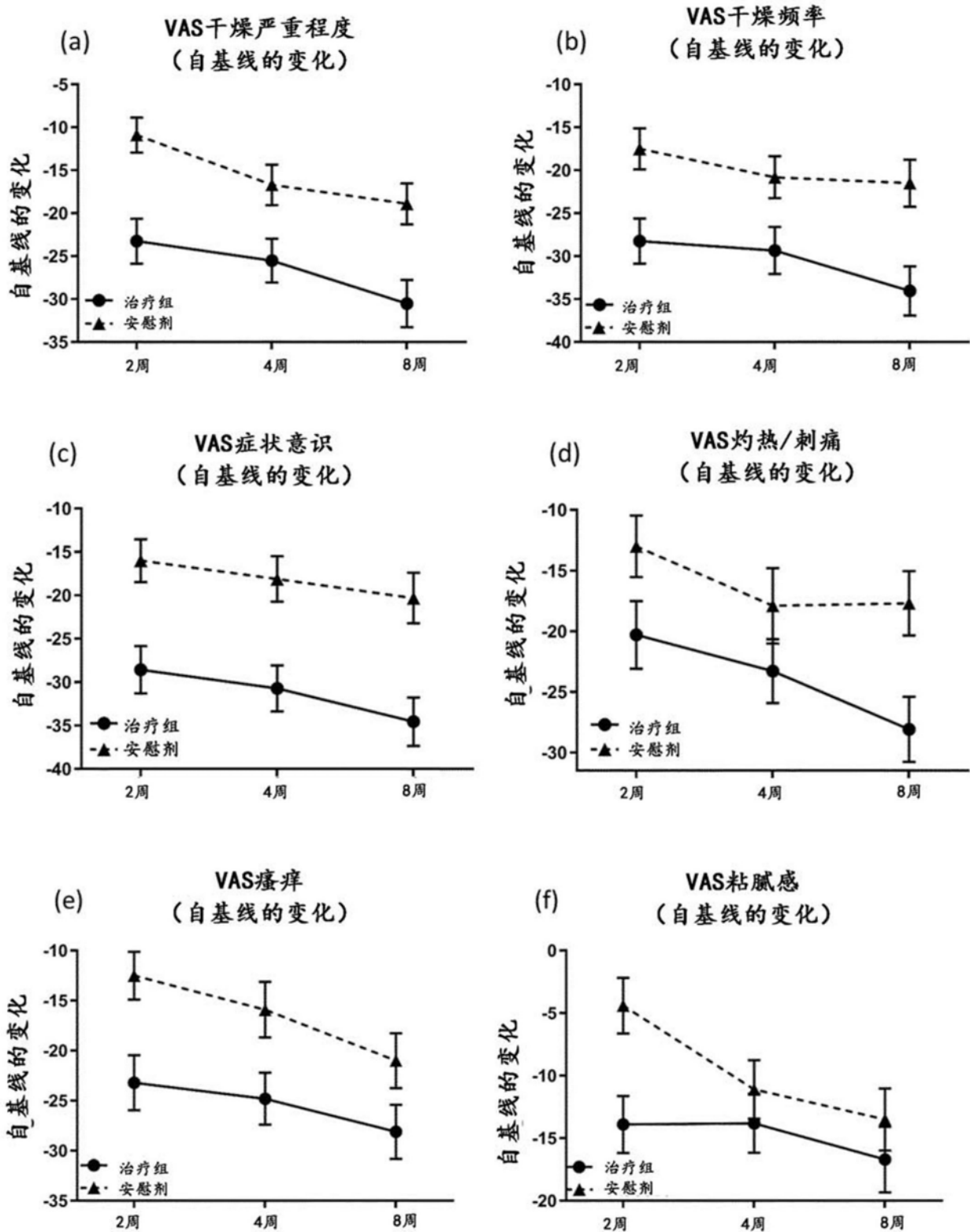


图2

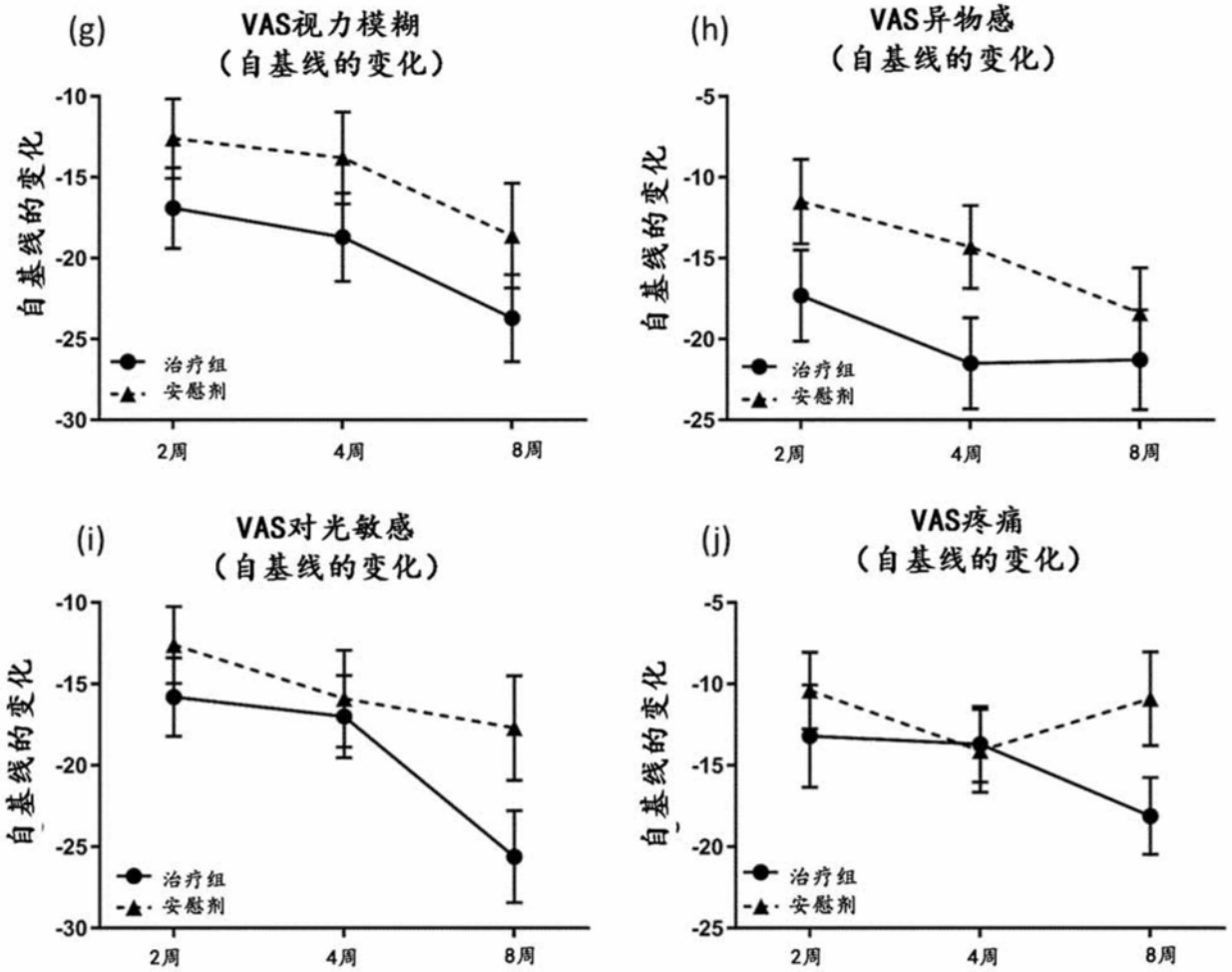


图2(续)

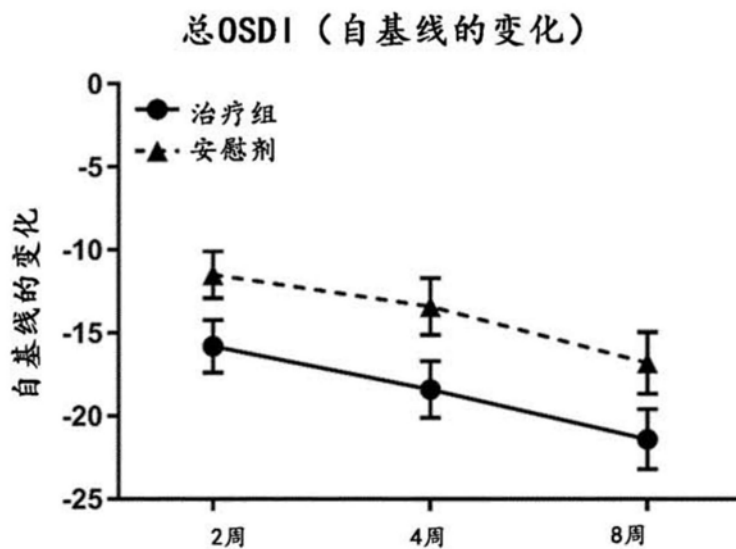


图3

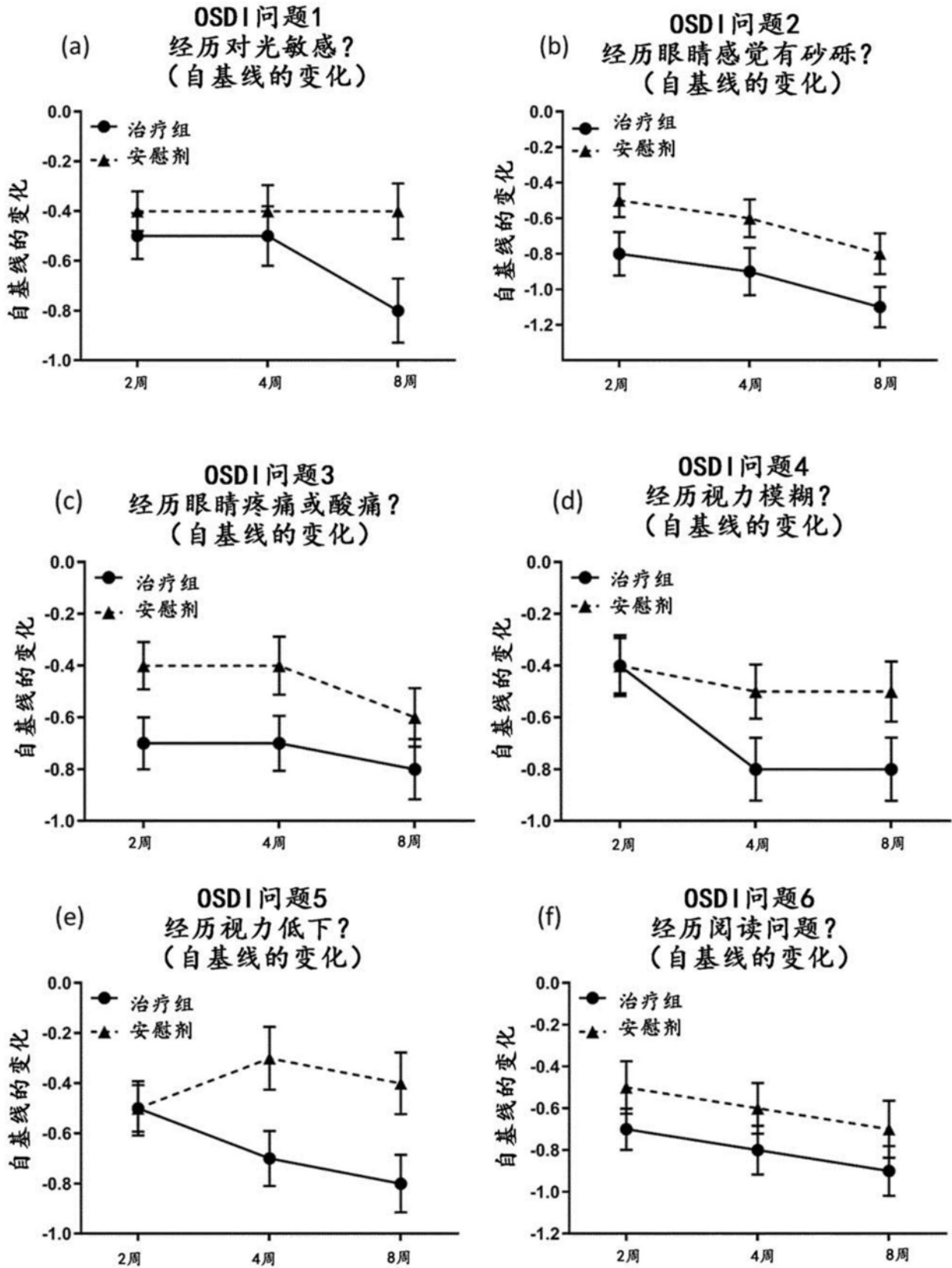


图4

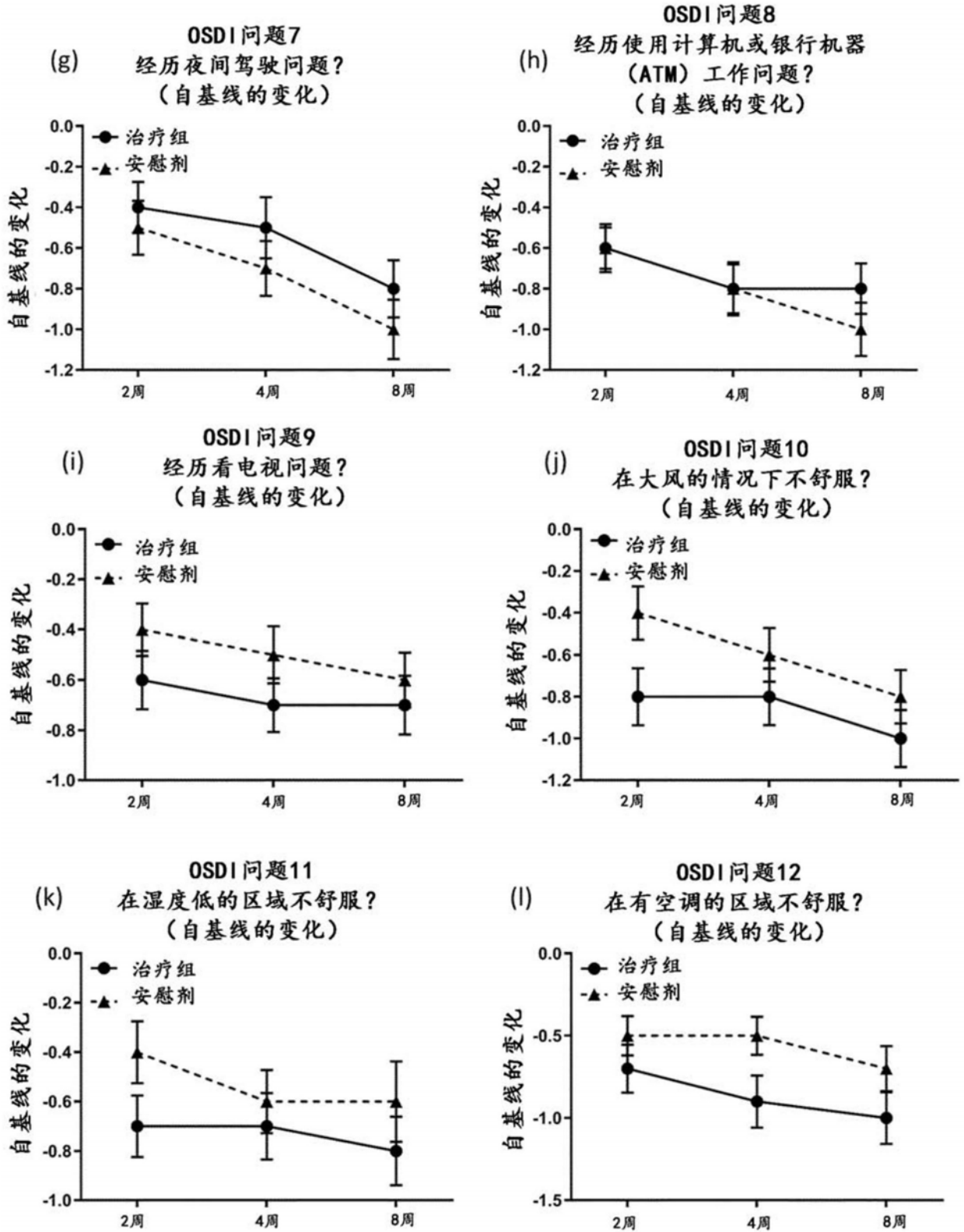


图4(续)

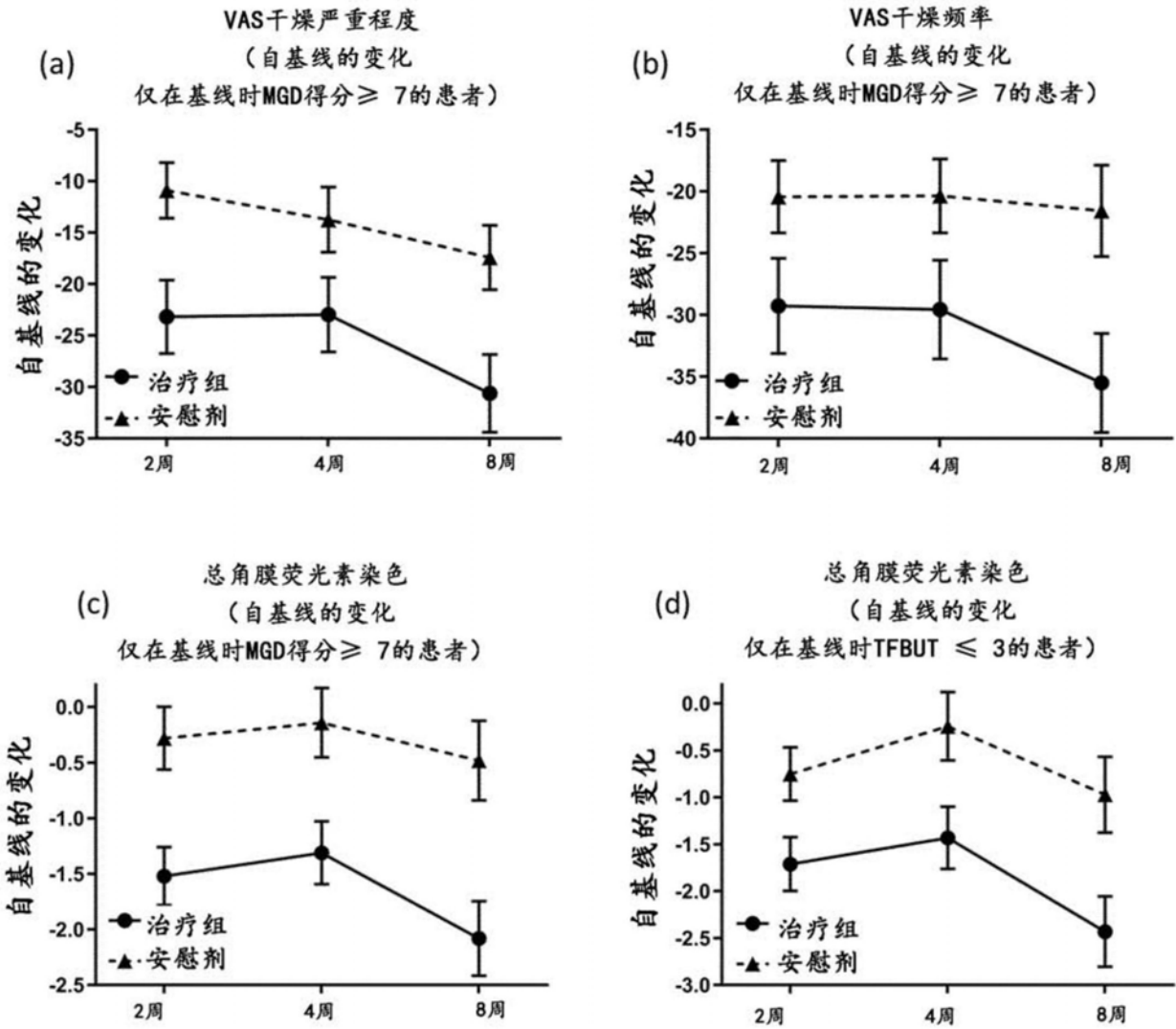


图5

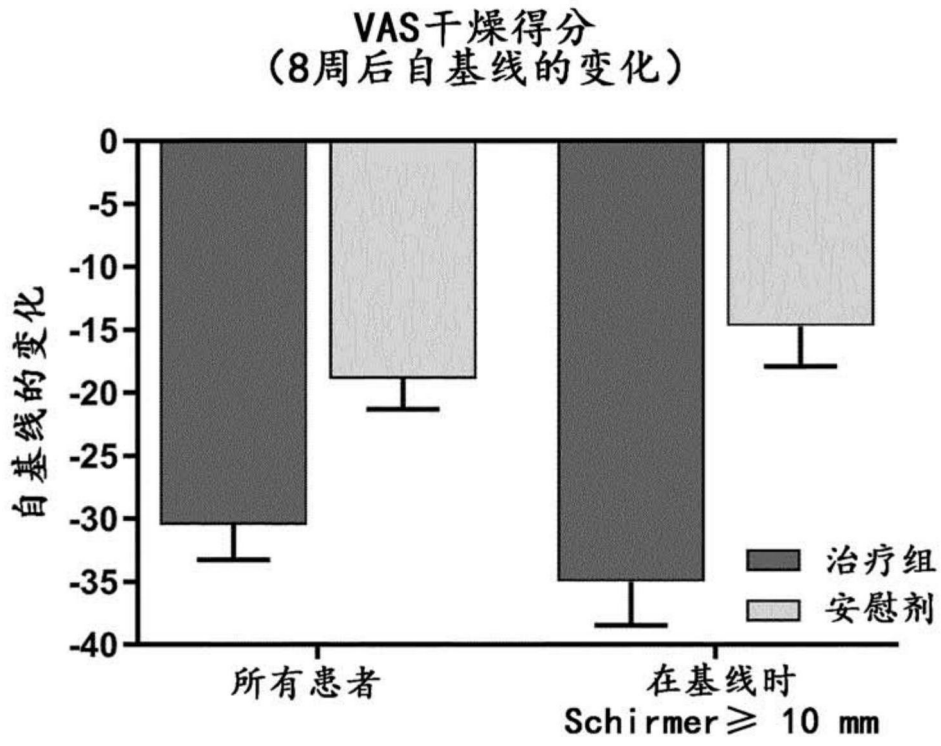


图6