



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 108472290 A

(43)申请公布日 2018.08.31

(21)申请号 201680078031.6

C·斯威尔林格恩

(22)申请日 2016.11.07

L·A·德拉玛丽

(30)优先权数据

62/252,332 2015.11.06 US

62/303,168 2016.03.03 US

(74)专利代理机构 上海专利商标事务所有限公
司 31100

代理人 陈文青 陶启长

(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2018.07.05

(51)Int.Cl.

A61K 31/437(2006.01)

A61K 45/06(2006.01)

(86)PCT国际申请的申请数据

PCT/US2016/060868 2016.11.07

(87)PCT国际申请的公布数据

W02017/079765 EN 2017.05.11

(71)申请人 萨穆梅德有限公司

地址 美国加利福尼亚州

(72)发明人 J·胡德 D·M·华莱士

S·K·柯西 Y·雅兹齐

权利要求书13页 说明书100页 附图67页

(54)发明名称

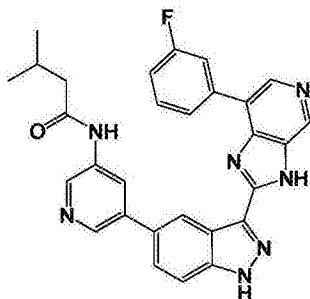
治疗骨关节炎

(57)摘要

提供用于治疗骨关节炎的组合物和方法,包
括关节内给予式(I)化合物,



1.一种治疗有需要的对象的骨关节炎的方法,所述方法包括关节内给予药物组合物,所述药物组合物包含治疗有效量的式(I)化合物



或其药学上可接受的盐;其中式(I)化合物以具有1重量%-20重量%水的形式1的非化学计量水合物实质地存在。

2.如权利要求1所述的方法,其中组合物中小于约20重量%的式(I)化合物的量是多晶型形式9,其X射线粉末衍射图包含在 2θ 值为 4.9 ± 0.2 、 18.6 ± 0.2 和 21.1 ± 0.2 处的峰。

3.如权利要求1或2中任一项所述的方法,其中所述关节内给予是超声引导的。

4. 如权利要求1至3中任一项所述的方法,其中所述组合物给予一次。

5.如权利要求1至3中任一项所述的方法,其中所述组合物给予一次以上,每次注射间隔至少3个月。

6.如权利要求1至3中任一项所述的方法,其中所述组合物给予一次以上,每次注射间隔3个月-60个月。

7.如权利要求1至3中任一项所述的方法,其中所述组合物给予一次以上,每次注射间隔至少4周。

8.如权利要求1至7中任一项所述的方法,其中当在给予组合物后4小时测量时,对象中式(I)化合物的血浆浓度小于约0.1ng/mL。

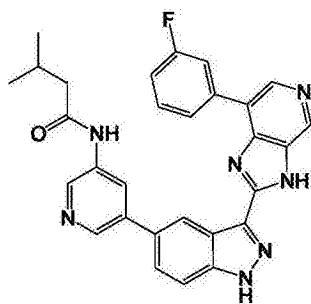
9. 如权利要求1至8中任一项所述的方法,其中所述式(I)化合物在给药后4小时基本上不全身吸收。

10. 如权利要求1至9中任一项所述的方法,其中所述对象被诊断或鉴定为患有中度至重度症状的膝骨关节炎,并且其中所述组合物经关节内给予所述对象的至少一个膝盖。

11. 如权利要求1至10中任一项所述的方法,其中所述对象具有36至72的总WOMAC评分。

12.如权利要求1至11中任一项所述的方法,其中所述对象的Kellgren-Lawrence等级为2或3。

13. 包含式 (I) 化合物的多晶型物的组合物:



I

其中多晶型物为形式1并且其X射线粉末衍射图包含在 $^{\circ}2\theta$ 值为 6.8 ± 0.2 、 12.4 ± 0.2 和 18.5 ± 0.2 处的峰；和

其中组合物中小于约20重量%的式(I)化合物的量是多晶型形式9,其X射线粉末衍射图包含在 $^{\circ}2\theta$ 值为 4.9 ± 0.2 、 18.6 ± 0.2 和 21.1 ± 0.2 处的峰。

14.如权利要求12所述的组合物,其中形式1的X射线粉末衍射图包含在 $^{\circ}2\theta$ 值为 6.8 ± 0.2 、 12.4 ± 0.2 、 16.5 ± 0.2 、 18.5 ± 0.2 和 19.2 ± 0.2 处的峰。

15.如权利要求13所述的组合物,其中形式1的X射线粉末衍射图包含在 $^{\circ}2\theta$ 值为 6.8 ± 0.2 、 9.3 ± 0.2 、 12.4 ± 0.2 、 13.9 ± 0.2 、 16.5 ± 0.2 、 18.5 ± 0.2 、 19.2 ± 0.2 和 24.6 ± 0.2 处的峰。

16.如权利要求14所述的组合物,其中形式1的X射线粉末衍射图包含在 $^{\circ}2\theta$ 值为 6.8 ± 0.2 、 9.3 ± 0.2 、 12.4 ± 0.2 、 13.9 ± 0.2 、 14.5 ± 0.2 、 16.5 ± 0.2 、 18.5 ± 0.2 、 19.2 ± 0.2 、 20.3 ± 0.2 和 24.6 ± 0.2 处的峰。

17.如权利要求13至16中任一项所述的组合物,其中形式1的DSC曲线包含约 50°C 至约 100°C 的吸热。

18.如权利要求13至17中任一项所述的组合物,其中形式1的DSC曲线包含约 279°C 至约 281°C 的吸热。

19.如权利要求13至18中任一项所述的组合物,其中所述组合物中小于15重量%的式(I)化合物的量是多晶型形式9。

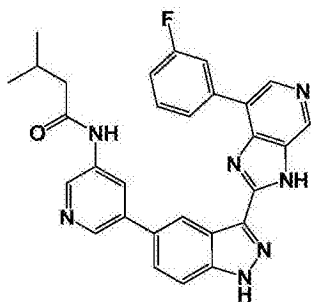
20.如权利要求13至19中任一项所述的组合物,其中所述组合物中小于10重量%的式(I)化合物的量是多晶型形式9。

21.如权利要求13至20中任一项所述的组合物,其中所述组合物中小于5重量%的式(I)化合物的量是多晶型形式9。

22.如权利要求13至21中任一项所述的组合物,其中所述组合物基本不含式(I)化合物的形式9。

23.如权利要求13至22中任一项所述的组合物,其中所述组合物基本不含式(I)化合物的其他无水形式。

24.包含式(I)化合物的多晶型物的组合物:



I

其中多晶型物是具有1重量%至约20重量%水的形式1的非化学计量水合物;和其中组合物中小于约20重量%的式(I)化合物的量是多晶型形式9,其X射线粉末衍射图包含在 $^{\circ}2\theta$ 值为 4.9 ± 0.2 、 18.6 ± 0.2 和 21.1 ± 0.2 处的峰。

25. 如权利要求24所述的组合物,其中所述组合物中小于15重量%的式(I)化合物的量是多晶型形式9。

26. 如权利要求24至25中任一项所述的组合物,其中所述组合物中小于10重量%的式(I)化合物的量是多晶型形式9。

27. 如权利要求24至26中任一项所述的组合物,其中所述组合物中小于5重量%的式(I)化合物的量是多晶型形式9。

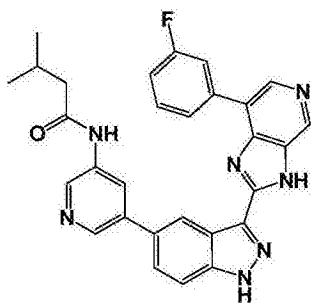
28. 如权利要求24至27中任一项所述的组合物,其中所述组合物基本不含式(I)化合物的形式9。

29. 如权利要求24至28中任一项所述的组合物,其中所述组合物基本不含式(I)化合物的其他无水形式。

30. 如权利要求24至29中任一项所述的组合物,其中所述组合物基本不含除了所述非化学计量水合物之外的式(I)化合物的任何形式。

31. 如权利要求24至30中任一项所述的组合物,其中所述组合物基本不含除了形式1和所述非化学计量水合物之外的式(I)化合物的任何形式。

32. 包含式(I)化合物的多晶型物的混合物的组合物:



I

其中所述混合物包含多晶型形式1,其X射线粉末衍射图包含在 $^{\circ}2\theta$ 值为 6.8 ± 0.2 、 12.4 ± 0.2 和 18.5 ± 0.2 处的峰;和具有1重量%至约20重量%的水的形式I的非化学计量水合物;并且

其中组合物中小于约20重量%的式(I)化合物的量是多晶型形式9,其X射线粉末衍射图包含在 $^{\circ}2\theta$ 值为 4.9 ± 0.2 、 18.6 ± 0.2 和 21.1 ± 0.2 处的峰。

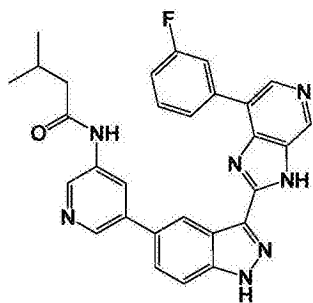
33. 如权利要求32所述的组合物,其中所述组合物基本上不含式(I)化合物的其它无水形式。

34. 如权利要求32所述的组合物,其中所述组合物基本上不含除了形式1之外的式(I)化合物的任何形式。

35. 如权利要求32所述的组合物,其中所述组合物基本不含除了形式1和形式1的非化学计量水合物之外的式(I)化合物的任何形式。

36. 如权利要求32所述的组合物,其中所述组合物基本上不含式(I)化合物的形式9。

37. 一种药物组合物,其包含式(I)化合物:



I

其中式(I)化合物以具有1重量%至约20重量%水的形式1的非化学计量水合物形式实质地存在;和药学上可接受的运载体;其中组合物中小于约20重量%的式(I)化合物的量是多晶型物9,其X射线粉末衍射图包含在 $^{\circ}2\theta$ 值为 4.9 ± 0.2 、 18.6 ± 0.2 和 21.1 ± 0.2 处的峰。

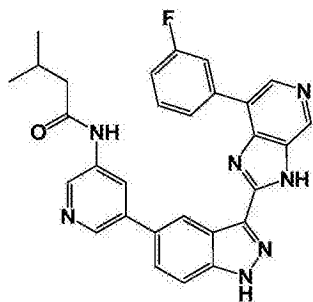
38. 权利要求37所述的药物组合物,其中所述组合物还包含式(I)化合物的无定形形式。

39. 如权利要求37或38所述的药物组合物,其中所述组合物还包含多晶型形式1,其X射线粉末衍射图包含在 $^{\circ}2\theta$ 值为 6.8 ± 0.2 、 12.4 ± 0.2 和 18.5 ± 0.2 处的峰。

40. 如权利要求37至39中任一项所述的药物组合物,其中所述式(I)化合物以治疗有效量存在。

41. 如权利要求37-40中任一项所述的药物组合物,其中所述治疗有效量为约1 μ g、5 μ g、10 μ g、30 μ g、50 μ g、70 μ g、100 μ g、230 μ g、250 μ g、500 μ g、750 μ g、1000 μ g、1500 μ g、2000 μ g、2500 μ g、3000 μ g、3500 μ g、4000 μ g或5000 μ g。

42. 一种药物组合物,其通过包括混合药学上可接受的运载体和式(I)化合物的一种或多种多晶型物的方法制备:



I

其中所述多晶型物选自:多晶型形式1,其X射线粉末衍射图包含在 $^{\circ}2\theta$ 值为 6.8 ± 0.2 、

12.4±0.2和18.5±0.2处的峰;具有1重量%至约20重量%的水的形式I的非化学计量水合物;及其组合;

其中少于约20重量%的式(I)化合物的量是多晶型形式9,其X射线粉末衍射图包含在 2θ 值为4.9±0.2,18.6±0.2和21.1±0.2处的峰。

43.如权利要求42所述的药物组合物,其中所述方法包括混合治疗有效量的形式1和药学上可接受的运载体。

44.如权利要求42所述的药物组合物,其中所述方法包括混合治疗有效量的具有1重量%至约20重量%的水的形式1的非化学计量水合物和药学上可接受的运载体。

45.如权利要求42所述的药物组合物,其中所述方法包括混合形式1,具有1重量%至约20重量%的水的形式1的非化学计量水合物和药学上可接受的运载体,以及形式1和形式1的非化学计量水合物的加和量是治疗有效量。

46.如权利要求42至45中任一项所述的药物组合物,其中所述组合物包含缓冲剂和赋形剂。

47.如权利要求46所述的药物组合物,其中所述赋形剂包含表面活性剂、纤维素衍生物或其混合物。

48.如权利要求47所述的药物组合物,其中所述纤维素衍生物是水溶性纤维素衍生物。

49.如权利要求47所述的药物组合物,其中所述表面活性剂是聚山梨酯。

50.如权利要求47或48中任一项所述的药物组合物,其中所述纤维素衍生物是羧甲基纤维素钠。

51.如权利要求47至50中任一项所述的药物组合物,其中所述组合物包含约0.1重量%至约1重量%的纤维素衍生物;和约0.1重量%至约0.1重量%的表面活性剂。

52.如权利要求47至51中任一项所述的药物组合物,其中所述缓冲液是磷酸盐缓冲盐水。

53.如权利要求47至52中任一项所述的药物组合物,其中所述组合物在磷酸盐缓冲盐水中包含约0.5重量%的羧甲基纤维素钠和约0.05重量%的聚山梨酯80。

54.如权利要求47至53中任一项所述的药物组合物,其中所述组合物包含约0.005mg/mL至约2.5mg/mL,约0.01mg/mL至约2.0mg/mL,约0.01mg/mL至约1mg/mL,约0.01mg/mL至约0.5mg/mL,约0.01mg/mL至约0.2mg/mL,或约0.015mg/mL至约0.115mg/mL的式(I)化合物。

55.如权利要求54所述的药物组合物,其中所述组合物包含约0.015mg/L至约0.115mg/mL的式(I)的化合物。

56.如权利要求47至53中任一项所述的药物组合物,其中所述组合物包含约0.001mg至约1mg,约0.03mg至约0.5mg,约0.03mg至约0.23mg,约0.05mg至约0.2mg,约0.1mg至约0.2mg的式(I)化合物。

57.如权利要求47-56中任一项所述的药物组合物,其中所述组合物是悬浮液。

58.如权利要求47-57中任一项所述的药物组合物,其中所述组合物包含中值尺寸小于20 μ m的式(I)化合物的颗粒。

59.如权利要求58所述的药物组合物,其中所述组合物包含D50为约1 μ m至约6 μ m的颗粒。

60.如权利要求47-59中任一项所述的药物组合物,其中所述组合物的pH为约6.5至约

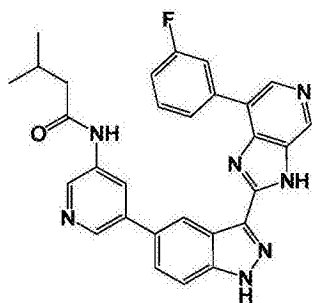
8.5。

61. 如权利要求47至60中任一项所述的药物组合物,其中所述组合物在30℃和65%相对湿度下储存时稳定至少3个月。

62. 如权利要求47至61中任一项所述的药物组合物,其中所述给予是关节内给予。

63. 如权利要求47至62中任一项所述的药物组合物,其中所述制剂包含250μg的式(I)的化合物;并且其中当在将所述组合物给予对象后4小时测量时,式(I)化合物在血浆中的浓度小于约0.1ng/mL。

64. 制备式(I)化合物的多晶型物的方法:



I

其中所述多晶型物是形式1并且其X射线粉末衍射图包含在 2θ 值为 6.8 ± 0.2 , 12.4 ± 0.2 和 18.5 ± 0.2 处的峰;其中该方法包括将式(I)的化合物干燥至形式1。

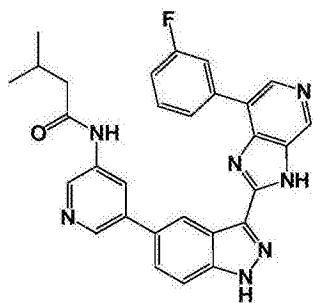
65. 如权利要求64所述的方法,其中式(I)化合物包含形式1和具有1重量%至约20重量%水的形式1的非化学计量水合物的混合物。

66. 如权利要求64或65所述的方法,其中所述方法包括将式(I)化合物在溶剂中再制浆以产生形式1;其中所述溶剂选自甲醇、甲苯、庚烷、二氯甲烷、水,及其混合物。

67. 如权利要求64或65所述的方法,其中所述方法包括将式(I)化合物在水和溶剂中再成浆以产生形式1;其中所述溶剂选自乙腈、甲醇、乙酸乙酯、甲基叔丁基醚、异丙醇、乙酸甲酯、甲基异丁基酮、二氯甲烷、乙酸正丁酯、庚烷和正丁醇。

68. 如权利要求67所述的方法,其中水的量为水和溶剂总量的约5重量%。

69. 制备式(I)化合物的多晶型物的方法:



I

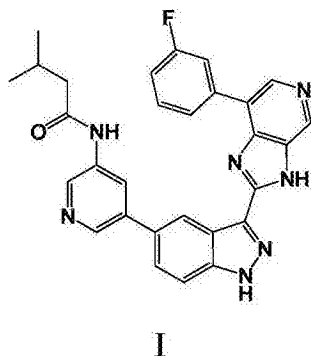
其中所述多晶型物是非化学计量水合物;其中所述方法包括在包含水的溶液中再浆化式(I)化合物。

70. 如权利要求69所述的方法,其中式(I)化合物包含形式1和具有1重量%至约20重量%水的形式1的非化学计量水合物的混合物。

71. 如权利要求69或70所述的方法, 其中所述溶液进一步包含选自下述的溶剂: 乙腈, 甲醇, 乙酸乙酯, 甲基叔丁基醚, 异丙醇, 乙酸甲酯, 甲基异丁基酮, 二氯甲烷, 乙酸正丁酯, 庚烷和正丁醇。

72. 如权利要求69所述的方法, 其中所述溶液包含约5重量%的水。

73. 式(I)化合物的多晶型物:



其中多晶型物为形式2并且其X射线粉末衍射图包含在 2θ 值为 7.0 ± 0.2 、 21.5 ± 0.2 和 22.0 ± 0.2 处的峰。

74. 如权利要求73所述的多晶型物, 其中形式2的X射线粉末衍射图包含在 2θ 值为 7.0 ± 0.2 、 18.9 ± 0.2 、 21.5 ± 0.2 、 22.0 ± 0.2 和 24.2 ± 0.2 处的峰。

75. 如权利要求71所述的多晶型物, 其中形式2的X射线粉末衍射图包含在 2θ 值为 7.0 ± 0.2 、 14.1 ± 0.2 、 18.9 ± 0.2 、 19.2 ± 0.2 、 21.5 ± 0.2 、 22.0 ± 0.2 、 24.2 ± 0.2 和 26.4 ± 0.2 处的峰。

76. 如权利要求75所述的多晶型物, 其中形式2的X射线粉末衍射图包含在 2θ 值为 7.0 ± 0.2 、 10.4 ± 0.2 、 14.1 ± 0.2 、 17.6 ± 0.2 、 18.9 ± 0.2 、 19.2 ± 0.2 、 21.5 ± 0.2 、 22.0 ± 0.2 、 24.2 ± 0.2 和 26.4 ± 0.2 处的峰。

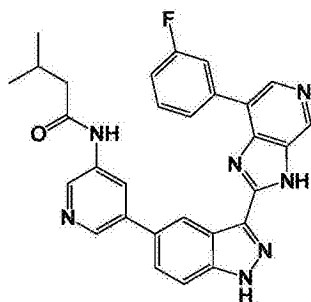
77. 如权利要求73至76中任一项所述的多晶型物, 其中形式2的DSC曲线包含约 50°C 至约 100°C 的吸热。

78. 如权利要求73至77中任一项所述的多晶型物, 其中形式2的DSC曲线包含约 220°C 至约 230°C 的吸热。

79. 如权利要求73至78中任一项所述的多晶型物, 其中形式2的DSC曲线包含约 233°C 至约 238°C 的吸热。

80. 如权利要求73至79中任一项所述的多晶型物, 其中形式2的DSC曲线包含约 290°C 至约 295°C 的吸热。

81. 式(I)化合物的多晶型物:



I

其中多晶型物为形式3并且其X射线粉末衍射图包含在 2θ 值为 7.2 ± 0.2 、 22.2 ± 0.2 和 24.4 ± 0.2 处的峰。

82. 如权利要求81所述的多晶型物, 其中形式3的X射线粉末衍射图包含在 2θ 值为 6.3 ± 0.2 、 7.2 ± 0.2 、 21.6 ± 0.2 、 22.2 ± 0.2 和 24.4 ± 0.2 处的峰。

83. 如权利要求82所述的多晶型物, 其中形式3的X射线粉末衍射图包含在 2θ 值为 6.3 ± 0.2 、 7.2 ± 0.2 、 11.0 ± 0.2 、 18.4 ± 0.2 、 19.0 ± 0.2 、 21.6 ± 0.2 、 22.2 ± 0.2 和 24.4 ± 0.2 处的峰。

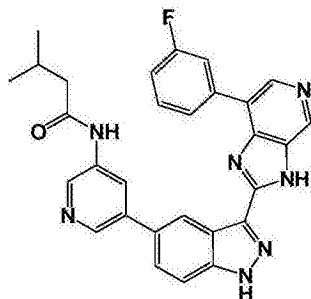
84. 如权利要求83所述的多晶型物, 其中形式3的X射线粉末衍射图包含在 2θ 值为 6.3 ± 0.2 、 7.2 ± 0.2 、 11.0 ± 0.2 、 14.2 ± 0.2 、 17.8 ± 0.2 、 18.4 ± 0.2 、 19.0 ± 0.2 、 21.6 ± 0.2 、 22.2 ± 0.2 、和 24.4 ± 0.2 处的峰。

85. 如权利要求81至84中任一项所述的多晶型物, 其中形式3的DSC曲线包含约 190°C 至约 220°C 的吸热。

86. 如权利要求81至85中任一项所述的多晶型物, 其中形式3的DSC曲线包含约 225°C 至约 235°C 的吸热。

87. 如权利要求81至86中任一项所述的多晶型物, 其中形式3的DSC曲线包含约 292°C 至约 300°C 的吸热。

88. 式(I)化合物的多晶型物:



I

其中多晶型物为形式4并且其X射线粉末衍射图包含在 2θ 值为 7.0 ± 0.2 、 21.8 ± 0.2 、和 25.1 ± 0.2 处的峰。

89. 如权利要求88所述的多晶型物, 其中形式4的X射线粉末衍射图包含在 2θ 值为 7.0 ± 0.2 、 19.5 ± 0.2 、 21.8 ± 0.2 、 23.2 ± 0.2 和 25.1 ± 0.2 处的峰。

90. 如权利要求89所述的多晶型物, 其中形式4的X射线粉末衍射图包含在 2θ 值为 7.0 ± 0.2 、 17.6 ± 0.2 、 18.3 ± 0.2 、 19.5 ± 0.2 、 21.8 ± 0.2 、 23.2 ± 0.2 、 25.1 ± 0.2 、和 25.8 ± 0.2

处的峰。

91. 如权利要求90所述的多晶型物, 其中形式4的X射线粉末衍射图包含在 2θ 值为 7.0 ± 0.2 、 9.6 ± 0.2 、 17.6 ± 0.2 、 18.3 ± 0.2 、 19.5 ± 0.2 、 21.8 ± 0.2 、 23.2 ± 0.2 、 25.1 ± 0.2 、 25.8 ± 0.2 、和 29.3 ± 0.2 处的峰。

92. 如权利要求88至91中任一项所述的多晶型物, 其中形式4的DSC曲线包含约 50°C 至约 100°C 的吸热。

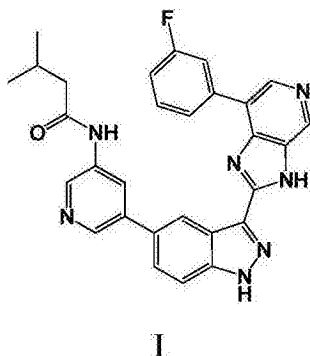
93. 如权利要求88至92中任一项所述的多晶型物, 其中形式4的DSC曲线包含约 180°C 至约 215°C 的吸热。

94. 如权利要求88至93中任一项所述的多晶型物, 其中形式4的DSC曲线包含约 220°C 至约 230°C 的吸热。

95. 如权利要求88至94中任一项所述的多晶型物, 其中形式4的DSC曲线包含约 230°C 至约 240°C 的吸热。

96. 如权利要求88至95中任一项所述的多晶型物, 其中形式4的DSC曲线包含约 300°C 至约 310°C 的吸热。

97. 式(I)化合物的多晶型物:



其中多晶型物为形式5并且其X射线粉末衍射图包含在 2θ 值为 7.3 ± 0.2 、 22.3 ± 0.2 和 24.5 ± 0.2 处的峰。

98. 如权利要求97所述的多晶型物, 其中形式5的X射线粉末衍射图包含在 2θ 值为 6.3 ± 0.2 、 7.3 ± 0.2 、 21.7 ± 0.2 、 22.3 ± 0.2 和 24.5 ± 0.2 处的峰。

99. 如权利要求98所述的多晶型物, 其中形式5的X射线粉末衍射图包含在 2θ 值为 6.3 ± 0.2 、 7.3 ± 0.2 、 11.0 ± 0.2 、 19.1 ± 0.2 、 19.5 ± 0.2 、 21.7 ± 0.2 、 22.3 ± 0.2 和 24.5 ± 0.2 处的峰。

100. 如权利要求99所述的多晶型物, 其中形式5的X射线粉末衍射图包含在 2θ 值为 6.3 ± 0.2 、 7.3 ± 0.2 、 11.0 ± 0.2 、 14.3 ± 0.2 、 19.1 ± 0.2 、 19.5 ± 0.2 、 21.7 ± 0.2 、 22.3 ± 0.2 、 24.5 ± 0.2 和 26.5 ± 0.2 处的峰。

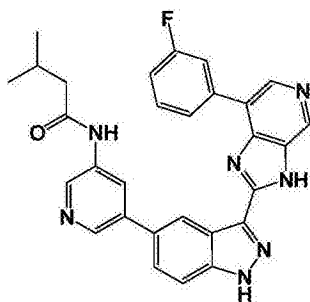
101. 如权利要求97至100中任一项所述的多晶型物, 其中形式5的DSC曲线包含约 50°C 至约 100°C 的吸热。

102. 如权利要求97至101中任一项所述的多晶型物, 其中形式5的DSC曲线包含约 210°C 至约 235°C 的吸热。

103. 如权利要求97至102中任一项所述的多晶型物, 其中形式5的DSC曲线包含约 227°C 至约 240°C 的吸热。

104. 如权利要求97至103中任一项所述的多晶型物,其中形式5的DSC曲线包含约280℃至约300℃的吸热。

105. 式(I)化合物的多晶型物:



I

其中多晶型物为形式7并且其X射线粉末衍射图包含在 2θ 值为 7.1 ± 0.2 、 21.6 ± 0.2 和 23.2 ± 0.2 处的峰。

106. 如权利要求105所述的多晶型物,其中形式7的X射线粉末衍射图包含在 2θ 值为 4.9 ± 0.2 、 7.1 ± 0.2 、 18.5 ± 0.2 、 21.6 ± 0.2 和 23.2 ± 0.2 处的峰。

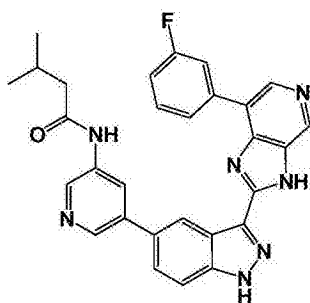
107. 如权利要求106所述的多晶型物,其中形式7的X射线粉末衍射图包含在 2θ 值为 4.9 ± 0.2 、 7.1 ± 0.2 、 10.9 ± 0.2 、 18.5 ± 0.2 、 19.4 ± 0.2 、 21.6 ± 0.2 、 23.2 ± 0.2 和 30.3 ± 0.2 处的峰。

108. 如权利要求107所述的多晶型物,其中形式7的X射线粉末衍射图包含在 2θ 值为 4.9 ± 0.2 、 7.1 ± 0.2 、 8.8 ± 0.2 、 10.9 ± 0.2 、 18.5 ± 0.2 、 19.4 ± 0.2 、 21.6 ± 0.2 、 22.1 ± 0.2 、 23.2 ± 0.2 和 30.3 ± 0.2 处的峰。

109. 如权利要求105至108中任一项所述的多晶型物,其中形式7的DSC曲线包含约227℃至约235℃的吸热。

110. 如权利要求105至109中任一项所述的多晶型物,其中形式7的DSC曲线包含约299℃至约305℃的吸热。

111. 式(I)化合物的多晶型物:



I

其中多晶型物为形式8并且其X射线粉末衍射图包含在 2θ 值为 6.9 ± 0.2 、 17.7 ± 0.2 和 21.5 ± 0.2 的峰。

112. 如权利要求111所述的多晶型物,其中形式8的X射线粉末衍射图包含在 2θ 值为 6.9 ± 0.2 、 11.5 ± 0.2 、 17.7 ± 0.2 、 21.5 ± 0.2 和 27.6 ± 0.2 处的峰。

113. 如权利要求112所述的组合物,其中形式8的X射线粉末衍射图包含在 2θ 值为6.9

± 0.2 、 11.5 ± 0.2 、 15.3 ± 0.2 、 16.9 ± 0.2 、 17.7 ± 0.2 、 21.5 ± 0.2 、 27.6 ± 0.2 和 28.9 ± 0.2 处的峰。

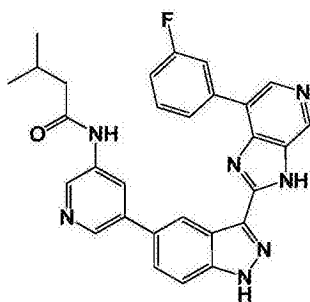
114. 如权利要求113所述的组合物, 其中形式8的X射线粉末衍射图包含在 2θ 值为 6.9 ± 0.2 、 11.5 ± 0.2 、 12.7 ± 0.2 、 14.2 ± 0.2 、 15.3 ± 0.2 、 16.9 ± 0.2 、 17.7 ± 0.2 、 21.5 ± 0.2 、 27.6 ± 0.2 和 28.9 ± 0.2 处的峰。

115. 如权利要求111至114中任一项所述的多晶型物, 其中形式8的DSC曲线包含约 41°C 至约 60°C 的吸热。

116. 如权利要求111至115中任一项所述的多晶型物, 其中形式8的DSC曲线包含约 221°C 至约 235°C 的吸热。

117. 如权利要求111至116中任一项所述的多晶型物, 其中形式8的DSC曲线包含约 279°C 至约 290°C 的吸热。

118. 式(I)化合物的多晶型物:



I

其中多晶型物为形式9并且其X射线粉末衍射图包含在 2θ 值为 4.9 ± 0.2 、 18.6 ± 0.2 和 21.1 ± 0.2 处的峰。

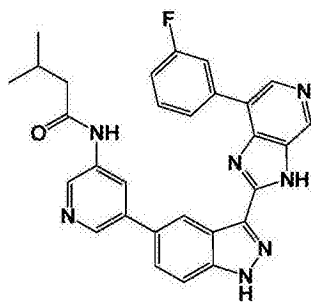
119. 如权利要求118所述的组合物, 其中形式9的X射线粉末衍射图包含在 2θ 值为 4.9 ± 0.2 、 18.6 ± 0.2 、 21.1 ± 0.2 、 24.1 ± 0.2 和 25.2 ± 0.2 处的峰。

120. 如权利要求119所述的多晶型物, 其中形式9的X射线粉末衍射图包含在 2θ 值为 4.9 ± 0.2 、 15.3 ± 0.2 、 16.5 ± 0.2 、 18.6 ± 0.2 、 21.1 ± 0.2 、 22.4 ± 0.2 、 24.1 ± 0.2 和 25.2 ± 0.2 处的峰。

121. 如权利要求120所述的多晶型物, 其中形式9的X射线粉末衍射图包含在 2θ 值为 4.9 ± 0.2 、 10.1 ± 0.2 、 15.3 ± 0.2 、 16.5 ± 0.2 、 18.6 ± 0.2 、 21.1 ± 0.2 、 22.4 ± 0.2 、 24.1 ± 0.2 、 25.2 ± 0.2 和 28.6 ± 0.2 处的峰。

122. 如权利要求118至121中任一项所述的多晶型物, 其中形式9的DSC曲线在约 364°C 包含放热。

123. 式(I)化合物的多晶型物:



I

其中多晶型物为形式10并且其X射线粉末衍射图包含在 $^{\circ}2\theta$ 值为 20.7 ± 0.2 、 21.7 ± 0.2 和 24.2 ± 0.2 处的峰。

124. 如权利要求123所述的组合物, 其中形式10的X射线粉末衍射图包含在 $^{\circ}2\theta$ 值为 18.2 ± 0.2 、 19.0 ± 0.2 、 20.7 ± 0.2 、 21.7 ± 0.2 和 24.2 ± 0.2 处的峰。

125. 如权利要求124所述的多晶型物, 其中形式10的X射线粉末衍射图包含在 $^{\circ}2\theta$ 值为 17.8 ± 0.2 、 18.2 ± 0.2 、 19.0 ± 0.2 、 20.7 ± 0.2 、 21.7 ± 0.2 、 23.4 ± 0.2 、 24.2 ± 0.2 和 27.9 ± 0.2 处的峰。

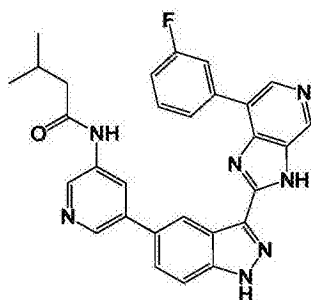
126. 如权利要求125所述的组合物, 其中形式10的X射线粉末衍射图包含在 $^{\circ}2\theta$ 值为 6.7 ± 0.2 、 17.8 ± 0.2 、 18.2 ± 0.2 、 19.0 ± 0.2 、 19.9 ± 0.2 、 20.7 ± 0.2 、 21.7 ± 0.2 、 23.4 ± 0.2 、 24.2 ± 0.2 和 27.9 ± 0.2 处的峰。

127. 如权利要求123至126中任一项所述的多晶型物, 其中形式10的DSC曲线包含约 212°C 至约 237°C 的吸热。

128. 如权利要求123至127中任一项所述的多晶型物, 其中形式10的DSC曲线包含约 234°C 至约 245°C 的吸热。

129. 如权利要求123至128中任一项所述的多晶型物, 其中形式10的DSC曲线包含约 300°C 至约 325°C 的吸热。

130. 式(I)化合物的多晶型物:



I

其中多晶型物为形式11并且其X射线粉末衍射图包含在 $^{\circ}2\theta$ 值为 6.4 ± 0.2 、 18.5 ± 0.2 和 22.4 ± 0.2 处的峰。

131. 如权利要求130所述的多晶型物, 其中形式11的X射线粉末衍射图包含在 $^{\circ}2\theta$ 值为 6.4 ± 0.2 、 17.8 ± 0.2 、 18.5 ± 0.2 、 19.9 ± 0.2 和 22.4 ± 0.2 处的峰。

132. 如权利要求131所述的组合物, 其中形式11的X射线粉末衍射图包含在 $^{\circ}2\theta$ 值为 6.4 ± 0.2 、 8.4 ± 0.2 、 17.8 ± 0.2 、 18.5 ± 0.2 、 19.9 ± 0.2 、 22.4 ± 0.2 、 24.5 ± 0.2 和 26.8 ± 0.2 处

的峰。

133. 如权利要求132所述的组合物,其中形式11的X射线粉末衍射图包含在 2θ 值为 6.4 ± 0.2 、 8.4 ± 0.2 、 17.8 ± 0.2 、 18.5 ± 0.2 、 19.9 ± 0.2 、 20.3 ± 0.2 、 22.4 ± 0.2 、 22.9 ± 0.2 、 24.5 ± 0.2 和 26.8 ± 0.2 处的峰。

134. 如权利要求130至133中任一项所述的多晶型物,其中形式11的DSC曲线包含约215℃至约230℃的吸热。

135. 如权利要求130至134中任一项所述的多晶型物,其中形式11的DSC曲线包含约300℃至约315℃的吸热。

136. 如权利要求1所述的方法,其中给予的式(I)化合物,包括其无定形或多晶型形式,的量为约10 μ g至约250 μ g。

137. 如权利要求136所述的方法,其中给予的式(I)化合物,包括其无定形或多晶型形式,的量为约20 μ g至约200 μ g。

138. 如权利要求136所述的方法,其中给予的式(I)化合物,包括其无定形或多晶型形式,的量为约30 μ g至约150 μ g。

139. 如权利要求136所述的方法,其中给予的式(I)化合物,包括其无定形或多晶型形式,的量为约50 μ g至约100 μ g。

140. 如权利要求136所述的方法,其中给予的式(I)化合物,包括其无定形或多晶型形式,的量为约70 μ g。

141. 如权利要求1或136至140中任一项所述的方法,其中所述方法导致围绕关节内给药点的关节中的关节间隙宽度增加。

142. 如权利要求1或136至140中任一项所述的方法,其中所述方法导致围绕关节内给药点的关节中的软骨厚度增加。

143. 如权利要求1或136至140中任一项所述的方法,其中所述方法导致对象的WOMAC总分降低。

144. 如权利要求1或136至140中任一项所述的方法,其中所述方法导致对象的WOMAC功能评分降低。

145. 如权利要求1或136至140中任一项所述的方法,其中所述方法导致对象的WOMAC疼痛评分降低。

146. 如权利要求1或136至140中任一项所述的方法,其中所述方法导致对象的WOMAC僵硬评分降低。

治疗骨关节炎

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 本申请要求2015年11月6日提交的美国临时申请序列号62/252,332和2016年3月3日提交的美国临时申请62/303,168的优先权,这两个申请通过引用全文纳入本文。

技术领域

[0003] 本说明书涉及用于治疗骨关节炎的组合物和方法,包括给予式(I)化合物,包括其多晶型物和无定形形式。例如,本文提供了用于治疗骨关节炎的方法,所述方法包括给予(例如关节内给予)由式(I)化合物制备或包括式(I)化合物的组合物,包括其多晶型物和无定形形式。

背景技术

[0004] 骨关节炎是一种慢性退行性关节病,其中软骨和骨主要受到影响,并且尚不存在可接受的长期疗法。50岁以上的人体中,骨关节炎尤为常见,通常会影响到身体一侧的关节。在骨关节炎中,软骨分解并磨损,导致关节的疼痛,肿胀和运动丧失。膝部的骨关节炎可以是单侧的,其仅影响个体中的一个膝关节,或双侧的,其影响同一个体中的两个膝关节。据报道,单侧骨关节炎患病率在骨关节炎患者中为12.6%-34.1% [Ann. Rheum. Dis. (1998), 57 (12), 717-723和Joint Bone Spine (2011), 78 (3), 275-278]。迄今为止,旨在治疗骨关节炎的临床工作主要是针对疼痛和炎症的症状缓解。

发明内容

[0005] 本文提供用于治疗有需要的对象中的骨关节炎的方法,所述方法包括关节内给予包含治疗有效量的式(I)化合物(包括其无定形和多晶型物)的药物组合物。

[0006] 本文还提供了用于治疗有需要的对象的骨关节炎的方法,所述方法包括关节内给予包含治疗有效量的式(I)化合物的药物组合物,其中式(I)化合物以多晶型形式13实质地存在,其X射线粉末衍射图包含在 2θ 值为 6.4 ± 0.2 , 11.0 ± 0.2 和 18.4 ± 0.2 处的峰。

[0007] 本文还提供包含式(I)化合物的多晶型物的组合物,其中所述多晶型物是形式1并且其X射线粉末衍射图包含在 2θ 值为 6.8 ± 0.2 , 12.4 ± 0.2 和 18.5 ± 0.2 处的峰;并且其中多晶型形式9在组合物中占小于约20重量%的式(I)化合物的量,其X射线粉末衍射图包含在 2θ 值为 4.9 ± 0.2 , 18.6 ± 0.2 和 21.1 ± 0.2 的峰。

[0008] 本文还提供包含式(I)化合物的多晶型物的混合物的组合物:其中所述混合物包含多晶型形式1,其X射线粉末衍射图包含在 2θ 值为 6.8 ± 0.2 , 12.4 ± 0.2 和 18.5 ± 0.2 处的峰;以及形式1的非化学计量水合物,其具有1重量%至约20重量%的水;其中组合物中占小于约20重量%的式(I)化合物的量的是多晶型形式9,其X射线粉末衍射图包含在 2θ 值为 4.9 ± 0.2 , 18.6 ± 0.2 和 21.1 ± 0.2 处的峰。

[0009] 本文还提供了包含式(I)化合物的药物组合物,其中式(I)化合物以具有1重量%至约20重量%水的形式1的非化学计量水合物实质地存在;和药学上可接受的运载体;其中

组合物中小于约20重量%的式(I)化合物的量是多晶型形式9,其X射线粉末衍射图包含在 $^{\circ}2\theta$ 值为 4.9 ± 0.2 、 18.6 ± 0.2 和 21.1 ± 0.2 处的峰。

[0010] 本文还提供包含式(I)化合物的药物组合物,其中式(I)化合物以多晶型形式1实质地存在,其X射线粉末衍射图包含在 $^{\circ}2\theta$ 值为 6.8 ± 0.2 、 12.4 ± 0.2 和 18.5 ± 0.2 处的峰;和药学上可接受的运载体;其中组合物中小于约20重量%的式(I)化合物的量是多晶型形式9,其X射线粉末衍射图包含在 $^{\circ}2\theta$ 值为 4.9 ± 0.2 、 18.6 ± 0.2 和 21.1 ± 0.2 处的峰。

[0011] 本文还提供了通过包括混合药学上可接受的运载体和式(I)化合物的一种或多种多晶型物的方法制备的药物组合物,其中所述多晶型物选自具有X射线的多晶型形式1,其X射线粉末衍射图包括在 $^{\circ}2\theta$ 值为 6.8 ± 0.2 、 12.4 ± 0.2 和 18.5 ± 0.2 处的峰;形式1的非化学计量水合物,其具有1重量%至约20重量%的水;其中少于约20重量%的式(I)化合物的量是多晶型形式9,其X射线粉末衍射图包含在 $^{\circ}2\theta$ 值为 4.9 ± 0.2 、 18.6 ± 0.2 和 21.1 ± 0.2 处的峰。

[0012] 本文还提供了用于制备式(I)化合物的多晶型物的方法,其中所述多晶型物是形式1并且X射线粉末衍射图包含在 $^{\circ}2\theta$ 值为 6.8 ± 0.2 、 12.4 ± 0.2 和 18.5 ± 0.2 处的峰;其中该方法包括将式(I)的化合物干燥至形式1。

[0013] 本文还提供制备式(I)化合物的多晶型物的方法,其中所述多晶型物是具有1重量%至约20重量%水的形式1的非化学计量水合物;其中该方法包括在水溶液中使式(I)的化合物再成浆。

[0014] 本文还提供了用于治疗有需要的对象中的骨关节炎的方法,所述方法包括关节内给予包含治疗有效量的式(I)化合物或其药学上可接受的盐的药物组合物;其中式(I)化合物以形式1的非化学计量水合物实质地存在,其具有1重量%至20重量%的水。

[0015] 本文还提供包含式(I)化合物的多晶型物的组合物,其中所述多晶型物是非化学计量水合物并且其X射线粉末衍射图包含在 $^{\circ}2\theta$ 值为 6.4 ± 0.2 、 11.0 ± 0.2 和 18.4 ± 0.2 处的峰;并且其中组合物中小于约20重量%的式(I)化合物的量是多晶型形式9,其X射线粉末衍射图包含在 $^{\circ}2\theta$ 值为 4.9 ± 0.2 、 18.6 ± 0.2 和 21.1 ± 0.2 的峰。

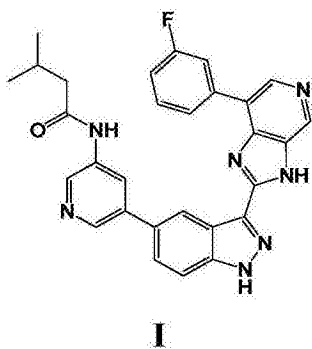
[0016] 本文还提供了包含式(I)化合物的药物组合物,其中式(I)化合物以具有1重量%至约20重量%水的形式1的非化学计量水合物实质地存在;和药学上可接受的运载体;其中组合物中小于约20重量%的式(I)化合物的量是多晶型物9,其X射线粉末衍射图包含在 $^{\circ}2\theta$ 值为 4.9 ± 0.2 、 18.6 ± 0.2 和 21.1 ± 0.2 处的峰。

[0017] 本文还提供了通过包括混合药学上可接受的运载体和式(I)化合物的一种或多种多晶型物的方法制备的药物组合物,其中所述多晶型物选自:多晶型形式1,其X射线粉末衍射图的包括在 $^{\circ}2\theta$ 值为 6.8 ± 0.2 、 12.4 ± 0.2 和 18.5 ± 0.2 处的峰;形式1的非化学计量水合物,其具有1重量%至约20重量%的水;和其混合物;

[0018] 其中少于约20重量%的式(I)化合物的量是多晶型形式9,其X射线粉末衍射图包含在 $^{\circ}2\theta$ 值为 4.9 ± 0.2 、 18.6 ± 0.2 和 21.1 ± 0.2 处的峰。

[0019] 式(I)的化合物具有以下结构:

[0020]



[0021] 本文提供的组合物,方法和用途的其它特征和优点将从以下详细描述和附图以及权利要求中显而易见。

附图说明

[0022] 图1A-1D是式(I)化合物的多晶型形式1的扫描图。图1A是完全干燥的形式1的x射线粉末衍射扫描图。图1B是形式1的差示扫描量热法扫描图。图1C是形式1的热重分析扫描图。图1D是形式1的动态蒸气吸水率扫描图。

[0023] 图2A-2H是式(I)化合物的多晶型形式2、2*和2**的扫描图。图2A是完全干燥的形式2的x射线粉末衍射扫描图。图2B是形式2的差示扫描量热法扫描图。图2C是形式2的热重分析扫描图。图2D是完全干燥的形式2*的x射线粉末衍射扫描图。图2E是形式2的差示扫描量热法扫描图。图2F是形式2*的热重分析扫描图。图2G是形式2**的x射线粉末衍射扫描图。图2H是形式2**的差示扫描量热法扫描图。

[0024] 图3A-3C是式(I)化合物的多晶型形式3的扫描图。图3A是完全干燥的形式3的x射线粉末衍射扫描图。图3B是形式3的差示扫描量热法扫描图。图3C是形式3的热重分析扫描图。

[0025] 图4A-4I是式(I)化合物的多晶型形式4、4*和4**的扫描图。图4A是完全干燥的形式4的x射线粉末衍射扫描图。图4B是形式4的差示扫描量热法扫描图。图4C是形式4的热重分析扫描图。图4D是完全干燥的形式4*的x射线粉末衍射扫描图。图4E是形式4*的差示扫描量热法扫描图。图4F是形式4*的热重分析扫描图。图4G是形式4**的x射线粉末衍射扫描图。图4H是形式4**的差示扫描量热法扫描图。图4I是形式4**的热重分析扫描图。

[0026] 图5A-5D是式(I)化合物的多晶型形式5和5*的扫描图。图5A是完全干燥的形式5的x射线粉末衍射扫描图。图5B是形式5的差示扫描量热法扫描图。图5C是形式5的热重分析扫描图。图5D是形式5*的x射线粉末衍射扫描图。

[0027] 图6A和6B是式(I)化合物的多晶型形式6的扫描图。图6A是形式6的x射线粉末衍射扫描图。图6B是形式6的差示扫描量热法扫描图。

[0028] 图7A-7C是式(I)化合物的多晶型形式7的扫描图。图7A是完全干燥的形式7的x射线粉末衍射扫描图。图7B是形式7的差示扫描量热扫描。图7C是形式7的热重分析扫描图。

[0029] 图8A-8C是式(I)化合物的多晶型形式8的扫描图。图8A是完全干燥的形式8的x射线粉末衍射扫描图。图8B是形式8的差示扫描量热法扫描图。图8C是形式8的差热重分析扫描图。

[0030] 图9A-9D是式(I)化合物的多晶型形式9的扫描图。图9A是完全干燥的形式9的x射线粉末衍射扫描图。图9B是形式9的差示扫描量热法扫描图。图9C是形式9的差热重分析扫

描图。图9D是形式9的动态蒸气吸水率扫描图。

[0031] 图10A-10E是式(I)化合物的多晶型形式10和10*的扫描图。图10A是完全干燥的形式10的x射线粉末衍射扫描图。图10B是形式10的差示扫描量热法扫描图。图10C是形式10的差热重分析扫描图。图10D是形式10*的x射线粉末衍射扫描图。图10E是形式10*的差示扫描量热法扫描图。

[0032] 图11A-11F是式(I)化合物的多晶型形式11和11*的扫描图。图11A是完全干燥的形式11的x射线粉末衍射扫描图。图11B是形式11的差示扫描量热法扫描图。图11C是形式11的差热重分析扫描图。图11D是完全干燥的形式11*的x射线粉末衍射扫描图。图11E是形式11*的差示扫描量热法扫描图。图11F是形式11*的差热重分析扫描图。

[0033] 图12A-12C是形式12的扫描图,其是式(I)化合物的多晶型形式1的非化学计量水合物的示例。图12A是形式12的x射线粉末衍射扫描图。图12B是形式12的差示扫描量热法扫描图。图12C是形式12的差热重分析扫描图。

[0034] 图13A-13D是形式13的扫描图,其是式(I)化合物的多晶型形式1的非化学计量水合物的示例。图13B是形式13的差示扫描量热法扫描图。图13C是形式13的差热重分析扫描图。图13D是形式13的动态蒸气吸水率扫描图。

[0035] 图14是显示式(I)化合物的Wnt活性与浓度的线图。

[0036] 图15的柱状图显示用式(I)化合物处理后与对照相比各种Wnt基因的表达。

[0037] 图16A-B是显示软骨形成的柱状图。图16A显示用尼罗红染色并用式(I)化合物处理的细胞中的软骨形成。图16B显示用罗丹明B染色的细胞中的软骨形成。

[0038] 图17的线图显示用式(I)化合物处理的细胞中软骨形成的剂量依赖性增加。

[0039] 图18A-B的柱状图显示用式(I)化合物处理的细胞中的软骨形成。图18A显示上调的软骨形成基因表达。图18B显示下调的成骨基因表达。

[0040] 图19A-C的柱状图显示用式(I)化合物处理的细胞中的蛋白酶释放的抑制。图19A显示了MMP1的产生。图19B显示了MMP3的产生。图19C显示了MMP13的产生。

[0041] 图20A-B的柱状图显示式(I)化合物在用TNF- α 和制瘤素M或IL-1 β 刺激的人间充质干细胞中的免疫抑制活性。图20A显示分泌的GAG的水平。图20B显示了释放的一氧化氮的水平。

[0042] 图21A-B的线图显示式(I)化合物在滑膜成纤维细胞中的免疫抑制活性。图21A显示了TNF- α 的抑制。图21B显示IL-6的抑制。

[0043] 图22A-B的线图显示式(I)化合物在THP-1单核细胞中的免疫抑制活性。图22A显示了TNF- α 的抑制。图22B显示IL-6的抑制。

[0044] 图23A显示了12周后对照膝盖的大鼠膝盖的番红O染色切片。图23B显示在12周后用0.3 μ g式(I)化合物的形式1处理的膝盖的番红O染色切片。

[0045] 图24A和24B的线图描绘平均WOMAC总得分对比时间和中位WOMAC总得分对比时间。

[0046] 图25A和25B的线图描绘平均医师总体评估对比时间和中位医师总体评估对比时间。

[0047] 图26是各给药队列和安慰剂组的严格响应者的百分比的柱状图。

[0048] 图27是人膝关节的MRI。

具体实施方式

[0049] 1. 定义

[0050] 除非另外定义,否则,本文中所使用的所有技术和科学术语都具有本发明所属领域普通技术人员通常所理解的同样含义。本文所述方法和材料用于本公开;本领域已知的其他合适的方法和材料也可使用。材料、方法和实施例都仅是说明性的,并不意在构成限制。本文中述及的所有出版物、专利申请、专利、序列、数据库条目和其他参考文献都通过引用全文纳入本文。在抵触的情况下,以本说明书(包括定义在内)为准。

[0051] 术语“给予”或“给药”表示向脊椎动物或无脊椎动物(包括哺乳动物,鸟类,鱼类或两栖动物)提供一定剂量的化合物或药物组合物。优选的给药方法可取决于各种因素而变化,例如药物组合物的组分、疾病的位置、以及疾病的严重程度。

[0052] 本文术语“哺乳动物”以其常规生物学含义使用。因此,该术语具体包括例如人,牛,马,狗和猫,还包括许多其它种类。

[0053] 术语“药学上可接受的运载体”或“药学上可接受的赋形剂”包括任何和所有溶剂,共溶剂,络合剂,分散介质,包衣,抗菌剂和抗真菌剂,等渗剂和吸收延迟剂等等,这些试剂在生物学方面或其它方面不具有不利作用。药学活性物质的这类介质和试剂的用法是本领域熟知的。除非任何常规介质或试剂都与活性成分不相容,否则可考虑在治疗组合物中使用这些介质或试剂。也可在组合物中纳入补充活性成分。此外,可加入各种赋形剂,例如本领域中常用的赋形剂。这些和其它这类化合物描述于文献,例如美国新泽西州罗韦默克公司的默克索引(Merck Index, Merck&Company, Rahway, NJ)。在药物组合物中引入各种组分的考虑参见例如Gilman等人编写的(2010);《哥德曼和基尔曼的治疗的药理学基础》(Goodman and Gilman's: The Pharmacological Basis of Therapeutics),第12版, McGraw-Hill公司)。

[0054] 本文所用的“患者”指人或非人的哺乳动物,例如狗、猫、小鼠、大鼠、奶牛、绵羊、猪、山羊、非人的灵长类动物、或禽类(例如鸡),以及任何其它脊椎动物或非脊椎动物。在一些实施方式中,所述患者是人。

[0055] 本文提供的化合物的“治疗有效量”或“药物有效量”是指足以实现所需效果的量,其可根据疾病病症的性质和严重程度以及所述化合物的效力而变化。治疗效果是在对疾病的一个或多个症状的一定程度上的缓解,且可包括治愈疾病。“治愈”意味着活动性疾病的症状消除。但是,即使治愈后,一些长期或永久的疾病影响仍可能存在(例如广泛性组织损伤)。

[0056] 本文所用的“治疗”、“医治”或“处理”指出于治疗目的给予本文提供的化合物或药物组合物,例如制剂。术语“治疗性处理”指对已经患有疾病的病人给予治疗,从而产生医疗上有益的效果,例如改善已有的症状,防止其它症状,改善症状的潜在代谢原因,延迟或预防疾病的进一步发展,和/或减轻将要或预计要发展的症状的严重程度。

[0057] 本文所用术语“多晶型物”是指由于晶格中分子的次序而具有不同物理性质的相同分子的晶体。单一化合物的多晶型物具有一种或多种彼此不同的化学、物理、机械、电学、热力学、和/或生物性质。多晶型体所表现的物理性质上的差异影响了制药参数,如贮存稳定性、压缩性和密度(在组合物和产品生产中很重要)、溶出速率(在确定生物可利用性上

是一个重要因素)、溶解度、熔点、化学稳定性、物理稳定性、粉末可流动性、水吸收值、压缩、和颗粒形态。稳定性上的差异可能是由化学反应性的变化(例如,差异氧化,以致包含某种多晶型物的剂型与包含另一种多晶型体的剂型相比更快速脱色)或机械变化(如,随着动力学偏好的多晶型物转化为热力学上更稳定的多晶型物,片剂在贮存时破碎)或两者的原因(例如,某种多晶型物比另一种更吸湿)造成的。由于溶解度/溶出度差异,一些转变会影响效力和/或毒性。此外,晶体的物理性质在加工中可能是重要的;例如,一种多晶型物可能更容易形成溶剂合物或可能难以过滤和洗掉杂质(例如,一种多晶型物相对于另一中多晶型物之间的颗粒形状和尺寸分布可能不同)。“多晶型物”不包括化合物的无定形形式。如本文所用,术语“无定形”是指化合物的非结晶形式,其可以是化合物的固态形式或化合物的溶解形式。例如,“无定形”是指没有规律地重复排列分子或外表面平面的化合物。

[0058] 本文所用术语“无水”是指具有1重量%或更低水的式(I)的化合物的晶体形式。例如,0.5重量%或更低、0.25重量%或更低、或0.1重量%或更低。

[0059] 本文所用的术语“溶剂合物”是指式(I)的化合物的结晶形式,其中,晶格包含一种或多种结晶溶剂。

[0060] 本文所用术语“非化学计量水合物”是指包含水的式(I)的化合物的结晶形式,但是其中水含量的变化不会引起晶体结构的显著变化。在一些实施方式中,非化学计量水合物可以是指式(I)化合物的结晶形式,其在整个晶体结构中具有水分子可以扩散到其中的通道或网络。在非化学计量水合物干燥期间,可以去除相当大比例的水而不显著干扰晶体网络,并且晶体随后可以再水合以得到初始的非化学计量的水合结晶形式。与化学计量水合物不同,非化学计量水合物的脱水和再水合不伴随相变,因此非化学计量水合物的所有水合状态代表相同的晶体形式。在一些实施方式中,非化学计量水合物可以具有至多约20重量%的水,例如,约20重量%、约19重量%、约18重量%、约17重量%、约16重量%、约15重量%、约14重量%、约13重量%、约12重量%、约11重量%、约10重量%、约9重量%、约8重量%、约7重量%、约6重量%、约5重量%、约4重量%、约3重量%、约2重量%、或大于1重量%的水。在一些实施方式中,非化学计量水合物可以具有1重量%至约20重量%的水,例如,1重量%至约5重量%,1重量%至约10重量%,1重量%至约15重量%,约2重量%至约5重量%,约2重量%至约10重量%,约2重量%至约15重量%,约2重量%至约20重量%,约5重量%至约10重量%,约5重量%至约15重量%,约5重量%至约20重量%,约10重量%至约15重量%,约10重量%至约20重量%,或约15重量%至约20重量%的水。

[0061] 在一些实施方式中,晶体形式(例如,非化学计量水合物)中重量%的水通过卡尔-费歇尔(Karl Fisher)滴定法确定。在一些实施方式中,晶体形式在卡尔-费歇尔滴定前进行干燥。

[0062] 当涉及包含式(I)化合物的多晶型物的组合物时,“纯度”是指所涉及组合物中一种特定多晶型物相对于另一种多晶型物或式(I)化合物的无定形形式的百分比。例如,含有纯度90%的多晶型形式1的组合物包含90重量份的形式1和10重量份的式(I)的化合物的其它无定形物和/或无定形形式。

[0063] 如本文所用,如果化合物或组合物不包含显著量的一种或多种其它成分,则化合物或组合物“基本不含”这种其它成分。该成分可以包括原料、残留溶剂、或由本文所提供化合物和组合物的制备和/或分离导致的任意其它杂质。在一些实施方式中,本文所提供的多

晶型形式基本不含其它多晶型形式。在一些实施方式中,本文所提供的多晶型形式基本不含其它多晶型形式。在一些实施方式中,如果特定的多晶型物构成存在的式(I)的化合物的至少约97重量%、约98重量%、约99重量%、或约99.5重量%,则式(I)的化合物的特定多晶型物“基本不含”其它多晶型物。在一些实施方式中,如果是水的量构成多晶型物的不超过约2重量%、约1重量%、或约0.5重量%,则式(I)的化合物的特定多晶型物“基本不含”水。

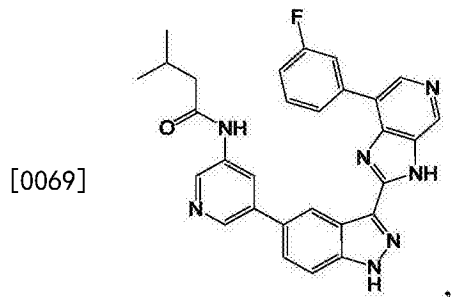
[0064] 如本文所用,如果至少约50重量%的化合物是给定的多晶型物的形式,则化合物作为该多晶型物“实质地存在”。在一些实施方式中,至少约60重量%的化合物是该多晶型物的形式。在一些实施方式中,至少约60重量%的化合物是该多晶型物的形式。在一些实施方式中,至少约80重量%的化合物是该多晶型物的形式。在一些实施方式中,至少约90重量%的化合物是该多晶型物的形式。在一些实施方式中,至少约95重量%的化合物是该多晶型物的形式。在一些实施方式中,至少约96重量%的化合物是该多晶型物的形式。在一些实施方式中,至少约97重量%的化合物是该多晶型物的形式。在一些实施方式中,至少约98重量%的化合物是该多晶型物的形式。在一些实施方式中,至少约99重量%的化合物是该多晶型物的形式。在一些实施方式中,至少约99.5重量%的化合物是该多晶型物的形式。

[0065] “室温”或“RT”是指典型实验室的环境温度,通常在25℃左右。

[0066] “西安大略和麦克马斯特大学关节炎指数”或“WOMAC”是指由卫生专业人员使用的一套广泛使用的专有标准化问卷,用于评估患有膝关节和髋关节骨关节炎的患者的状况,包括关节的疼痛、僵硬和身体功能。WOMAC也用于评估背痛、类风湿性关节炎、青少年类风湿性关节炎、系统性红斑狼疮和纤维肌痛。它可以自给予(self-administered),并于1982年在西安大略省和麦克马斯特大学开发。WOMAC测量五项疼痛项目(分数范围为0-20),两项僵硬(分数范围为0-8),17项功能限制(分数范围0-68)。身体功能问题包括日常活动,如楼梯使用,坐姿站立或卧姿站立,站立,弯曲,行走,进出汽车,购物,穿袜子或脱袜子,躺在床上,进入或退出洗浴,坐,沉重和轻便的家务。

[0067] 2. 多晶型物

[0068] 本文提供了式(I)的化合物:



I

[0070] 包括其无定形和多晶型形式。

[0071] 本文所述的式(I)化合物可以采用本领域普通技术人员已知和理解的方法进行制备。例如,可以使用如US 2013/0267495中描述的合成方法,该申请以其全部内容纳入本文作为参考。

[0072] 本文还提供式(I)化合物的多晶型形式。该形式例如包括:式(I)化合物的溶剂合物、水合物、非化学计量水合物和非溶剂化形式,例如包括多晶型形式1、2、3、4、5、6、7、8、9、

10、11、12、和13。

[0073] 一种该多晶型物是已知为形式1的多晶型物。形式1是式(I)化合物的无水多晶型物。在一个实施方式中,形式1的由CuK α 1辐射获得的x射线粉末衍射(XRPD或XRD)图谱具有至少在以下 $^{\circ}2\theta$ 值处的峰: 6.8 ± 0.2 、 12.4 ± 0.2 、和 18.5 ± 0.2 。在一些实施方式中,形式1的XRPD图谱具有至少在以下 $^{\circ}2\theta$ 值处的峰: 6.8 ± 0.2 、 12.4 ± 0.2 、 16.5 ± 0.2 、 18.5 ± 0.2 、和 19.2 ± 0.2 。在一些实施方式中,形式1的XRPD图谱具有至少在以下 2θ 值处的峰: 6.8 ± 0.2 、 9.3 ± 0.2 、 12.4 ± 0.2 、 13.9 ± 0.2 、 16.5 ± 0.2 、 18.5 ± 0.2 、 19.2 ± 0.2 、和 24.6 ± 0.2 。例如,在一些实施方式中,形式1的XRPD图谱具有在以下 2θ 值处的峰: 6.8 ± 0.2 、 9.3 ± 0.2 、 12.4 ± 0.2 、 13.9 ± 0.2 、 14.5 ± 0.2 、 16.5 ± 0.2 、 18.5 ± 0.2 、 19.2 ± 0.2 、 20.3 ± 0.2 、和 24.6 ± 0.2 。

[0074] 在一些实施方式中,本文提供了含有多晶型形式1的组合物。在一些实施方式中,所述组合物可以是基本纯的。例如,组合物的纯度为至少约90%。在一些实施方式中,组合物的纯度为至少约95%。在一些实施方式中,组合物的纯度为至少约98%。例如,组合物的纯度为至少98.5%、98.6%、98.7%、98.8%、98.9%、99%、99.1%、99.2%、99.3%、99.4%、99.5%、99.6%、99.7%、99.8%、或99.9%。在一些实施方式中,组合物基本上不含其他形式的式(I)化合物。例如,在一些实施方式中,组合物基本上不含其他无水形式的式(I)化合物。在一些实施方式中,组合物包含小于约15重量%的其它形式的式(I)化合物。例如,组合物可以包含小于14重量%、13重量%、12重量%、11重量%、10重量%、9重量%、8重量%、7重量%、6重量%、5重量%、4重量%、3重量%、2重量%、1重量%或更低的式(I)化合物的化合物的其它无水形式。在一些实施方式中,组合物包含小于约15重量%的多晶型形式9。例如,组合物可以包含小于14重量%、13重量%、12重量%、11重量%、10重量%、9重量%、8重量%、7重量%、6重量%、5重量%、4重量%、3重量%、2重量%、1重量%或更低的多晶型形式9。在一些实施方式中,组合物包含小于约15重量%的式(I)化合物的一种或多种其它形式,例如小于14重量%、13重量%、12重量%、11重量%、9重量%、9重量%、8重量%、7重量%、6重量%、5重量%、4重量%、3重量%、2重量%、1重量%或更低的式(I)化合物的一种或多种其它形式。例如,组合物可以包含小于约15%的形式2、形式3、形式4、形式5、形式6、形式7、形式8、形式9、形式10、形式11、具有1重量%至约20重量%水的形式1的非化学计量水合物,或者它们两种或更多种的组合。

[0075] 在一些实施方式中,本文提供了多晶型形式1,其呈现出通过差示扫描量热法测量(DSC)测定的在约50 $^{\circ}\text{C}$ 至100 $^{\circ}\text{C}$ 之间的吸热(与所吸附的水有关)。在一些实施方式中,多晶型形式1呈现出在约270–290 $^{\circ}\text{C}$ (例如约280 $^{\circ}\text{C}$)观察到的重结晶事件。在一些实施方式中,当使用10 $^{\circ}\text{C}$ /分钟的扫描速率时观察到吸热和放热。

[0076] 在一些实施方式中,本文提供了多晶型形式1,其在约363 $^{\circ}\text{C}$ 的熔点重结晶为形式9。在一些实施方式中,通过热重分析(TGA)测定,多晶型形式1在约100 $^{\circ}\text{C}$ 之前(例如约39 $^{\circ}\text{C}$ 至约100 $^{\circ}\text{C}$)经历了约0.33%的总质量损失。

[0077] 本文提供了制备多晶型形式1的方法。在一些实施方式中,该方法包括将包含式(I)化合物(包括其无定形和多晶型形式)的组合物进行干燥以产生多晶型形式1。在一些实施方式中,所述组合物包含具有1重量%至约20重量%水的形式1的非化学计量水合物。在一些实施方式中,方法包括:包含式(I)化合物(包括其无定形和多晶型形式)的组合物在溶剂或溶剂混合物中再成浆,以产生作为残余固体的多晶型形式1。在一些实施方式中,再成

浆在室温 (RT) 下进行。在一些实施方式中,再成浆发生在约50℃。在一些实施方式中,所述方法还包括干燥残余固体,例如,在真空下干燥。在一些实施方式中,在约60℃至90℃ (例如约75℃) 的温度下干燥。

[0078] 在一些实施方式中,方法包括:包含式 (I) 化合物 (包括其无定形和多晶型形式) 的组合物在溶剂或溶剂混合物中再成浆,以产生作为残余固体的多晶型形式1。在一些实施方式中,式 (I) 的化合物是具有1重量%至约20重量%水的形式1的非化学计量水合物。在一些实施方式中,溶剂是甲醇。在一些实施方式中,溶剂是甲苯。在一些实施方式中,溶剂是庚烷。在一些实施方式中,溶剂是二氯甲烷 (DCM)。在一些实施方式中,溶剂是水。在一些实施方式中,溶剂是与水的混合物,例如,溶剂可以是水与乙腈、甲醇、乙酸乙酯 (EA)、甲基叔丁基醚 (MtBE)、异丙醇 (IPAc)、乙酸甲酯 (MA)、甲基异丁酮 (MIBK)、DCM、乙酸正丁酯、庚烷、甲苯、或正丁醇的混合物。在一些实施方式中,水的存在量是约5重量%。在一些实施方式中,再成浆在室温下进行。在一些实施方式中,再成浆发生在约50℃。在一些实施方式中,所述方法还包括干燥残余固体,例如,在真空下干燥。在一些实施方式中,在约60℃至90℃ (例如约75℃) 的温度下干燥。

[0079] 本文提供了具有1重量%至约20重量%水的形式1的非化学计量水合物。在一些实施方式中,例如,大于30%相对湿度 (RH),形式1已经吸附了水,并且显示出形式1的峰从 6.8 ± 0.2 到 6.2 ± 0.2 以及从 12.6 ± 0.2 至 11 ± 0.2 的独特偏移。在一些实施方式中,形式1的非化学计量水合物包含高达约20重量%水。例如,至多约20重量%的水、约19重量%、约18重量%、约17重量%、约16重量%、约15重量%、约14重量%、约13重量%、约12重量%、约11重量%、约10重量%、约9重量%、约8重量%、约7重量%、约6重量%、约5重量%、约4重量%、约3重量%、约2重量%、或大于1重量%的水。在一些非限制性实施方式中,非化学计量水合物可以具有1至约20重量%水,例如,1重量%至约10重量%、约5重量%至约15重量%、约10重量%至约20重量%、1重量%至约5重量%、约5重量%至约10重量%、约10重量%至约15重量%、约15重量%至约20重量%、或约17重量%至约20重量%水。

[0080] 在一些实施方式中,本文提供了一种组合物,其包含具有1重量%至约20重量%水的形式1的非化学计量水合物。在一些实施方式中,所述组合物基本是纯的。例如,组合物的纯度可以为至少约90%。在一些实施方式中,组合物的纯度为至少约95%。在一些实施方式中,组合物的纯度为至少约98%。例如,组合物的纯度为至少98.5%、98.6%、98.7%、98.8%、98.9%、99%、99.1%、99.2%、99.3%、99.4%、99.5%、99.6%、99.7%、99.8%、或99.9%。在一些实施方式中,组合物基本上不含其他形式的式 (I) 化合物。例如,在一些实施方式中,组合物基本上不含无水形式的式 (I) 化合物。在一些实施方式中,组合物包含小于约15重量%的式 (I) 化合物的其它形式,例如小于14重量%、13重量%、12重量%、11重量%、10重量%、9重量%、8重量%、7重量%、6重量%、5重量%、4重量%、3重量%、2重量%、1重量%或更低的式 (I) 化合物的其它形式 (例如,式 (I) 化合物的无水形式)。在其它实施方式中,组合物含有小于20重量%的多晶型形式9,其具有包含在以下 2θ 值处的峰的x-射线粉末衍射图谱: 4.9 ± 0.2 、 18.6 ± 0.2 和 21.1 ± 0.2 。例如,组合物可以包含小于15重量%的形式9,例如,小于14重量%、13重量%、12重量%、11重量%、10重量%、9重量%、8重量%、7重量%、6重量%、5重量%、4重量%、3重量%、2重量%、1重量%或更低的形式9的化合物的其它形式。在一些实施方式中,组合物包含小于15%的式 (I) 化合物的一种或多种其

它形式,例如小于14%、13%、12%、11%、10%、9%、8%、7%、6%、5%、4%、3%、2%、1%或更低的式(I)化合物的一种或多种其它形式。例如,组合物可以包含小于约15%的形式1、形式2、形式3、形式4、形式5、形式6、形式7、形式8、形式9、形式10、形式11,或者它们两种或更多种的组合。

[0081] 多晶型形式1的非化学计量水合物的另一示例称为形式12。形式12是具有1.42重量%水的多晶型形式1的非化学计量水合物。

[0082] 在一个实施方式中,本文提供了多晶型形式12,其具有由CuK α 1辐射获得的具有至少在大约以下 2θ 值处的峰的XRPD图谱: 6.4 ± 0.2 、 11.0 ± 0.2 、和 18.4 ± 0.2 。在一些实施方式中,形式12的XRPD图谱具有至少在以下 2θ 值处的峰: 6.4 ± 0.2 、 9.2 ± 0.2 、 11.0 ± 0.2 、 18.4 ± 0.2 、和 19.7 ± 0.2 。在一些实施方式中,形式12的XRPD图谱具有至少在以下 2θ 值处的峰: 6.4 ± 0.2 、 9.2 ± 0.2 、 11.0 ± 0.2 、 15.6 ± 0.2 、 18.4 ± 0.2 、 19.7 ± 0.2 、 24.4 ± 0.2 、和 25.2 ± 0.2 。在一些实施方式中,形式12的XRPD图谱具有至少在以下 2θ 值处的峰: 6.4 ± 0.2 、 9.2 ± 0.2 、 11.0 ± 0.2 、 15.6 ± 0.2 、 16.1 ± 0.2 、 18.4 ± 0.2 、 19.7 ± 0.2 、 20.8 ± 0.2 、 24.4 ± 0.2 、和 25.2 ± 0.2 。

[0083] 在一些实施方式中,本文提供了多晶型形式12,其呈现出通过DSC测定的在约50℃至100℃之间的吸热。在一些实施方式中,多晶型形式12呈现出在约283℃放热。在一些实施方式中,当使用10℃/分钟的扫描速率时观察到吸热和放热。

[0084] 在一些实施方式中,本文提供了多晶型形式12,其具有约364℃的熔点。在一些实施方式中,通过TGA测定,多晶型形式12在约100℃之前(例如约30℃至约100℃)经历了约1.4%的重量损失。

[0085] 多晶型形式1的非化学计量水合物的一个示例称为形式13。形式13是具有1.84重量%水的多晶型形式1的非化学计量水合物。

[0086] 在一个实施方式中,本文提供了多晶型形式13,其具有由CuK α 1辐射获得的具有至少在以下 2θ 值处的峰的XRPD图谱: 6.8 ± 0.2 、 12.4 ± 0.2 、和 18.5 ± 0.2 。在一些实施方式中,形式13的XRPD图谱具有至少在以下 2θ 值处的峰: 6.8 ± 0.2 、 12.4 ± 0.2 、 16.5 ± 0.2 、 18.5 ± 0.2 、和 19.2 ± 0.2 。在一些实施方式中,形式13的XRPD图谱具有在以下 2θ 值处的峰: 6.8 ± 0.2 、 9.3 ± 0.2 、 12.4 ± 0.2 、 13.9 ± 0.2 、 16.5 ± 0.2 、 18.5 ± 0.2 、 19.2 ± 0.2 、和 24.6 ± 0.2 。例如,在一些实施方式中,形式13的XRPD图谱具有在以下 2θ 值处的峰: 6.8 ± 0.2 、 9.3 ± 0.2 、 12.4 ± 0.2 、 13.9 ± 0.2 、 14.5 ± 0.2 、 16.5 ± 0.2 、 18.5 ± 0.2 、 19.2 ± 0.2 、 20.3 ± 0.2 、和 24.6 ± 0.2 。

[0087] 在一些实施方式中,本文提供了多晶型形式13,其呈现出通过DSC测定的在约50℃至100℃之间的吸热。在一些实施方式中,多晶型形式13呈现出在约265–285℃(例如,约278℃)放热。例如,在一些实施方式中,当使用10℃/分钟的扫描速率时观察到吸热和放热。

[0088] 在一些实施方式中,本文提供了多晶型形式13,其具有约363℃的熔点。在一些实施方式中,通过TGA测定,多晶型形式13在约100℃之前经历了约1.9%的重量损失。

[0089] 本文提供了制备多晶型形式1的非化学计量水合物的方法。在一些实施方式中,所述方法包括:包含式(I)化合物(包括其无定形和多晶型形式)的组合物在溶剂或溶剂混合物中再成浆,以产生作为残余固体的多晶型形式1的非化学计量水合物。在一些实施方式中,包含式(I)化合物的组合物是多晶型形式1的非化学计量水合物与形式1的混合物。在一

些实施方式中,再成浆在RT下进行。在一些实施方式中,再成浆发生在约50℃。在一些实施方式中,所述方法还包括干燥残余固体,例如,在真空下干燥。在一些实施方式中,在约60℃至90℃(例如约75℃)的温度下干燥。

[0090] 在一些实施方式中,所述方法包括:将包含混合物(含有多晶型形式1的非化学计量水合物和形式1)的组合物在溶剂或溶剂混合物中再成浆,以产生作为残余固体的多晶型形式1的非化学计量水合物。在一些实施方式中,溶剂是与水的混合物,例如,溶剂可以是水与乙腈、甲醇、MtBE、MA、MIBK、DCM、IPAc、乙酸正丁酯、庚烷、甲苯、或正丁醇的混合物。在一些实施方式中,水的存在量是约5重量%。在一些实施方式中,再成浆在RT下进行。在一些实施方式中,再成浆在约50℃下进行。本文提供了已知为形式2的多晶型物。形式2是式(I)化合物的无水多晶型物。在一个实施方式中,本文提供了多晶型形式2,其具有由CuK α 1辐射获得的具有至少在以下2 θ 值处的峰的XRPD图谱:7.0 $\pm$ 0.2、21.5 $\pm$ 0.2、和22.0 $\pm$ 0.2。在一些实施方式中,形式2的XRPD图谱具有在以下2 θ 值处的峰:7.0 $\pm$ 0.2、18.9 $\pm$ 0.2、21.5 $\pm$ 0.2、22.0 $\pm$ 0.2、和24.2 $\pm$ 0.2。在一些实施方式中,形式2的XRPD图谱具有在以下2 θ 值处的峰:7.0 $\pm$ 0.2、14.1 $\pm$ 0.2、18.9 $\pm$ 0.2、19.2 $\pm$ 0.2、21.5 $\pm$ 0.2、22.0 $\pm$ 0.2、24.2 $\pm$ 0.2、和26.4 $\pm$ 0.2。例如,在一些实施方式中,形式2的XRPD图谱具有在以下2 θ 值处的峰:7.0 $\pm$ 0.2、10.4 $\pm$ 0.2、14.1 $\pm$ 0.2、17.6 $\pm$ 0.2、18.9 $\pm$ 0.2、19.2 $\pm$ 0.2、21.5 $\pm$ 0.2、22.0 $\pm$ 0.2、24.2 $\pm$ 0.2、和26.4 $\pm$ 0.2。

[0091] 在一些实施方式中,本文提供了含有多晶型形式2的组合物。在一些实施方式中,所述组合物基本是纯的。例如,组合物的纯度可以为至少约90%。在一些实施方式中,组合物的纯度为至少约95%。在一些实施方式中,组合物的纯度为至少约98%。例如,组合物的纯度为至少98.5%、98.6%、98.7%、98.8%、98.9%、99%、99.1%、99.2%、99.3%、99.4%、99.5%、99.6%、99.7%、99.8%、或99.9%。在一些实施方式中,组合物基本上不含其他形式的式(I)化合物。例如,在一些实施方式中,组合物基本上不含其他无水形式的式(I)化合物。在一些实施方式中,组合物包含小于15重量%的式(I)化合物的其它形式,例如小于14重量%、13重量%、12重量%、11重量%、10重量%、9重量%、8重量%、7重量%、6重量%、5重量%、4重量%、3重量%、2重量%、1重量%或更低的式(I)化合物的其它形式。在一些实施方式中,组合物包含小于15重量%的式(I)化合物的一种或多种其它形式,例如小于14重量%、13重量%、12重量%、11重量%、9重量%、9重量%、8重量%、7重量%、6重量%、5重量%、4重量%、3重量%、2重量%、1重量%或更低的式(I)化合物的一种或多种其它形式。例如,组合物可以包含小于约15%的形式1的非化学计量水合物、形式1、形式3、形式4、形式5、形式6、形式7、形式8、形式9、形式10、形式11,或者它们两种或更多种的组合。

[0092] 在一些实施方式中,本文提供了多晶型形式2,其呈现出通过DSC测定的在约50℃至100℃之间的吸热。在一些实施方式中,多晶型形式2呈现出在约220–230℃吸热。在一些实施方式中,多晶型形式2呈现出在约233–238℃放热。在一些实施方式中,多晶型形式2呈现出在约290–295℃放热。在一些实施方式中,当使用10℃/分钟的扫描速率时观察到吸热和放热。

[0093] 在一些实施方式中,本文提供了多晶型形式2,其具有约363℃的熔点。在一些实施方式中,通过TGA测定,多晶型形式2在约116℃之前(例如约36℃至约116℃)经历了约2.7%的重量损失。

[0094] 本文提供了制备多晶型形式2的方法。在一些实施方式中,方法包括:包含式(I)化合物(包括其无定形和多晶型形式)的组合物在溶剂或溶剂混合物中再成浆,以产生作为残余固体的形式2。在一些实施方式中,包含式(I)化合物的组合物包含具有1重量%至约20重量%水的形式1的非化学计量水合物。在一些实施方式中,再成浆在RT下进行。在一些实施方式中,再成浆发生在约50℃。在一些实施方式中,所述方法还包括干燥残余固体,例如,在真空下干燥。在一些实施方式中,在约60℃至90℃(例如约75℃)的温度下干燥。

[0095] 在一些实施方式中,所述方法包括:包含形式1的非化学计量水合物的(具有1重量%至约20重量%水)的组合物在溶剂或溶剂混合物中再成浆,以产生作为残余固体的多晶型形式2。在一些实施方式中,溶剂是乙腈。在一些实施方式中,溶剂是乙醇。在一些实施方式中,溶剂是与水的混合物,例如,溶剂可以是水与乙醇、或水与正丙醇的混合物。在一些实施方式中,水的存在量是约5重量%。在一些实施方式中,再成浆在RT下进行。在一些实施方式中,再成浆在约50℃下进行。

[0096] 本文提供了已知为形式3的多晶型物。形式3是式(I)化合物的无水多晶型物。在一个实施方式中,本文提供了多晶型形式3,其具有由CuK α 1辐射获得的具有至少在以下2 θ 值处的峰的XRPD图谱:7.2 $\pm$ 0.2、22.2 $\pm$ 0.2、和24.4 $\pm$ 0.2。在一些实施方式中,形式3的XRPD图谱具有在以下2 θ 值处的峰:6.3 $\pm$ 0.2、7.2 $\pm$ 0.2、21.6 $\pm$ 0.2、22.2 $\pm$ 0.2、和24.4 $\pm$ 0.2。在一些实施方式中,形式3的XRPD图谱具有在大约以下2 θ 值处的峰:6.3 $\pm$ 0.2、7.2 $\pm$ 0.2、11.0 $\pm$ 0.2、18.4 $\pm$ 0.2、19.0 $\pm$ 0.2、21.6 $\pm$ 0.2、22.2 $\pm$ 0.2、和24.4 $\pm$ 0.2。例如,在一些实施方式中,形式3的XRPD图谱具有在以下2 θ 值处的峰:6.3 $\pm$ 0.2、7.2 $\pm$ 0.2、11.0 $\pm$ 0.2、14.2 $\pm$ 0.2、17.8 $\pm$ 0.2、18.4 $\pm$ 0.2、19.0 $\pm$ 0.2、21.6 $\pm$ 0.2、22.2 $\pm$ 0.2、和24.4 $\pm$ 0.2。

[0097] 在一些实施方式中,本文提供了含有多晶型形式3的组合物。在一些实施方式中,所述组合物基本是纯的。例如,组合物的纯度可以为至少约90%。在一些实施方式中,组合物的纯度为至少约95%。在一些实施方式中,组合物的纯度为至少约98%。例如,组合物的纯度为至少98.5%、98.6%、98.7%、98.8%、98.9%、99%、99.1%、99.2%、99.3%、99.4%、99.5%、99.6%、99.7%、99.8%、或99.9%。在一些实施方式中,组合物基本上不含其他形式的式(I)化合物。例如,在一些实施方式中,组合物基本上不含其他无水形式的式(I)化合物。在一些实施方式中,组合物包含小于15重量%的式(I)化合物的其它形式,例如小于14重量%、13重量%、12重量%、11重量%、10重量%、9重量%、8重量%、7重量%、6重量%、5重量%、4重量%、3重量%、2重量%、1重量%或更低的式(I)化合物的其它形式。在一些实施方式中,组合物包含小于15重量%的式(I)化合物的一种或多种其它形式,例如小于14重量%、13重量%、12重量%、11重量%、9重量%、9重量%、8重量%、7重量%、6重量%、5重量%、4重量%、3重量%、2重量%、1重量%或更低的式(I)化合物的一种或多种其它形式。例如,组合物可以包含小于约15%的形式1的非化学计量水合物、形式1、形式2、形式4、形式5、形式6、形式7、形式8、形式9、形式10、形式11,或者它们两种或更多种的组合。

[0098] 在一些实施方式中,本文提供了多晶型形式3,其呈现出通过DSC测定的在约190℃至220℃之间的放热。在一些实施方式中,通过DSC测定,多晶型形式3呈现出在约225-235℃(例如,约230℃)放热。在一些实施方式中,通过DSC测定,多晶型形式3呈现出在约292-300℃(例如,约297℃)放热。例如,在一些实施方式中,当使用10℃/分钟的扫描速率时观察到吸热和放热。

[0099] 在一些实施方式中,本文提供了多晶型形式3,其具有约365℃的熔点。在一些实施方式中,通过TGA测定,多晶型形式3在约81℃之前经历了约1.6%的重量损失,并且在约81℃至169℃之间经历了约1.7%的重量损失。

[0100] 本文提供了制备多晶型形式3的方法。在一些实施方式中,方法包括:包含式(I)化合物(包括其无定形和多晶型形式)的组合物在溶剂或溶剂混合物中再成浆,以产生作为残余固体的形式3。在一些实施方式中,包含式(I)化合物的组合物包含具有1重量%至约20重量%水的形式1的非化学计量水合物。在一些实施方式中,再成浆在RT下进行。在一些实施方式中,再成浆发生在约50℃。在一些实施方式中,所述方法还包括干燥残余固体,例如,在真空中干燥。在一些实施方式中,在约60℃至90℃(例如约75℃)的温度下干燥。

[0101] 在一些实施方式中,所述方法包括:包含形式1的非化学计量水合物的(具有1重量%至约20重量%水)的组合物在溶剂或溶剂混合物中再成浆,以产生作为残余固体的多晶型形式3。在一些实施方式中,溶剂是IPAc。在一些实施方式中,溶剂是乙酸正丁酯。在一些实施方式中,再成浆在RT下进行。在一些实施方式中,再成浆在约50℃下进行。

[0102] 本文提供了已知为形式4的多晶型物。形式4是式(I)化合物的无水多晶型物。在一个实施方式中,本文提供了多晶型形式4,其具有由CuK α 1辐射获得的具有至少在以下2 θ 值处的峰的XRPD图谱:7.0 $\pm$ 0.2、21.8 $\pm$ 0.2、和25.1 $\pm$ 0.2。在一些实施方式中,形式4的XRPD图谱具有在以下2 θ 值处的峰:7.0 $\pm$ 0.2、19.5 $\pm$ 0.2、21.8 $\pm$ 0.2、23.2 $\pm$ 0.2、和25.1 $\pm$ 0.2。在一些实施方式中,形式4的XRPD图谱具有在以下2 θ 值处的峰:7.0 $\pm$ 0.2、17.6 $\pm$ 0.2、18.3 $\pm$ 0.2、19.5 $\pm$ 0.2、21.8 $\pm$ 0.2、23.2 $\pm$ 0.2、25.1 $\pm$ 0.2、和25.8 $\pm$ 0.2。例如,在一些实施方式中,形式4的XRPD图谱具有在以下2 θ 值处的峰:7.0 $\pm$ 0.2、9.6 $\pm$ 0.2、17.6 $\pm$ 0.2、18.3 $\pm$ 0.2、19.5 $\pm$ 0.2、21.8 $\pm$ 0.2、23.2 $\pm$ 0.2、25.1 $\pm$ 0.2、25.8 $\pm$ 0.2、和29.3 $\pm$ 0.2。

[0103] 在一些实施方式中,本文提供了含有多晶型形式4的组合物。在一些实施方式中,所述组合物基本是纯的。例如,组合物的纯度可以为至少约90%。在一些实施方式中,组合物的纯度为至少约95%。在一些实施方式中,组合物的纯度为至少约98%。例如,组合物的纯度为至少98.5%、98.6%、98.7%、98.8%、98.9%、99%、99.1%、99.2%、99.3%、99.4%、99.5%、99.6%、99.7%、99.8%、或99.9%。在一些实施方式中,组合物基本上不含其他形式的式(I)化合物。例如,在一些实施方式中,组合物基本上不含其他无水形式的式(I)化合物。在一些实施方式中,组合物包含小于15重量%的式(I)化合物的其它形式,例如小于14重量%、13重量%、12重量%、11重量%、10重量%、9重量%、8重量%、7重量%、6重量%、5重量%、4重量%、3重量%、2重量%、1重量%或更低的式(I)化合物的其它形式。在一些实施方式中,组合物包含小于15重量%的式(I)化合物的一种或多种其它形式,例如小于14重量%、13重量%、12重量%、11重量%、9重量%、9重量%、8重量%、7重量%、6重量%、5重量%、4重量%、3重量%、2重量%、1重量%或更低的式(I)化合物的一种或多种其它形式。例如,组合物可以包含小于约15%的形式1,形式2,形式3,形式5,形式6,形式7,形式8,形式9,形式10,形式11,形式1的非化学计量水合物,或者它们两种或更多种的组合。

[0104] 在一些实施方式中,本文提供了多晶型形式4,其呈现出通过DSC测定的在约50℃至100℃之间的吸热。在一些实施方式中,多晶型形式4呈现出在约180–215℃吸热。在一些实施方式中,多晶型形式4呈现出在约220–230℃吸热。在一些实施方式中,多晶型形式4呈现出在约230–240℃(例如,约235℃)放热。在一些实施方式中,多晶型形式4呈现出在约

300–310℃放热。例如,在一些实施方式中,当使用10℃/分钟的扫描速率时观察到吸热和放热。

[0105] 在一些实施方式中,本文提供了多晶型形式4,其具有约366–369℃的熔点,例如,约367℃。在一些实施方式中,通过TGA测定,多晶型形式4在约200℃之前(例如约42℃至约200℃)经历了约8.3%的重量损失。

[0106] 本文提供了制备多晶型形式4的方法。在一些实施方式中,方法包括:包含式(I)化合物(包括其无定形和多晶型形式)的组合物在溶剂或溶剂混合物中再成浆,以产生作为残余固体的形式4。在一些实施方式中,包含式(I)化合物的组合物包含具有1重量%至约20重量%水的形式1的非化学计量水合物。在一些实施方式中,再成浆在RT下进行。在一些实施方式中,再成浆发生在约50℃。在一些实施方式中,所述方法还包括干燥残余固体,例如,在真空中干燥。在一些实施方式中,在约60℃至90℃(例如约75℃)的温度下干燥。

[0107] 在一些实施方式中,所述方法包括:包含形式1的非化学计量水合物的(具有1重量%至约20重量%水)的组合物在溶剂或溶剂混合物中再成浆,以产生作为残余固体的多晶型形式4。在一些实施方式中,溶剂是EA。在一些实施方式中,溶剂是MA。在一些实施方式中,溶剂是MtBE。在一些实施方式中,溶剂是正丙醇。在一些实施方式中,溶剂是丙酮。在一些实施方式中,溶剂是与水的混合物,例如,溶剂可以是水与MA、EA或丙酮的混合物。在一些实施方式中,水的存在量是约5重量%。在一些实施方式中,再成浆在RT下进行。在一些实施方式中,再成浆在约50℃下进行。

[0108] 本文提供了已知为形式5的多晶型物。形式5是式(I)化合物的无水多晶型物。在一个实施方式中,本文提供了多晶型形式5,其具有由CuK α 1辐射获得的具有至少在以下2 θ 值处的峰的XRPD图谱:7.3 $\pm$ 0.2、22.3 $\pm$ 0.2、和24.5 $\pm$ 0.2。在一些实施方式中,形式5的XRPD图谱具有在以下2 θ 值处的峰:6.3 $\pm$ 0.2、7.3 $\pm$ 0.2、21.7 $\pm$ 0.2、22.3 $\pm$ 0.2、和24.5 $\pm$ 0.2。在一些实施方式中,形式5的XRPD图谱具有在大约以下2 θ 值处的峰:6.3 $\pm$ 0.2、7.3 $\pm$ 0.2、11.0 $\pm$ 0.2、19.1 $\pm$ 0.2、19.5 $\pm$ 0.2、21.7 $\pm$ 0.2、22.3 $\pm$ 0.2、和24.5 $\pm$ 0.2。例如,在一些实施方式中,形式5的XRPD图谱具有在以下2 θ 值处的峰:6.3 $\pm$ 0.2、7.3 $\pm$ 0.2、11.0 $\pm$ 0.2、14.3 $\pm$ 0.2、19.1 $\pm$ 0.2、19.5 $\pm$ 0.2、21.7 $\pm$ 0.2、22.3 $\pm$ 0.2、24.5 $\pm$ 0.2、和26.5 $\pm$ 0.2。

[0109] 在一些实施方式中,本文提供了含有多晶型形式5的组合物。在一些实施方式中,所述组合物基本是纯的。例如,组合物的纯度可以为至少约90%。在一些实施方式中,组合物的纯度为至少约95%。在一些实施方式中,组合物的纯度为至少约98%。例如,组合物的纯度为至少98.5%、98.6%、98.7%、98.8%、98.9%、99%、99.1%、99.2%、99.3%、99.4%、99.5%、99.6%、99.7%、99.8%、或99.9%。在一些实施方式中,组合物基本上不含其他形式的式(I)化合物。例如,在一些实施方式中,组合物基本上不含其他无水形式的式(I)化合物。在一些实施方式中,组合物包含小于15重量%的式(I)化合物的其它形式,例如小于14重量%、13重量%、12重量%、11重量%、10重量%、9重量%、8重量%、7重量%、6重量%、5重量%、4重量%、3重量%、2重量%、1重量%或更低的式(I)化合物的其它形式。在一些实施方式中,组合物包含小于15重量%的式(I)化合物的一种或多种其它形式,例如小于14重量%、13重量%、12重量%、11重量%、9重量%、9重量%、8重量%、7重量%、6重量%、5重量%、4重量%、3重量%、2重量%、1重量%或更低的式(I)化合物的一种或多种其它形式。例如,组合物可以包含小于约15%的形式1,形式2,形式3,形式4,形式6,形式7,形

式8,形式9,形式10,形式11,形式1的非化学计量水合物,或者它们两种或更多种的组合。

[0110] 在一些实施方式中,本文提供了多晶型形式5,其呈现出通过DSC测定的在约50℃至100℃之间的吸热。在一些实施方式中,多晶型形式5呈现出在约210-235℃(例如,约222℃)吸热。在一些实施方式中,多晶型形式5呈现出在约227-240℃(例如,约235℃)放热。在一些实施方式中,多晶型形式5呈现出在约280-300℃(例如,约293℃)放热。例如,在一些实施方式中,当使用10℃/分钟的扫描速率时观察到吸热和放热。

[0111] 在一些实施方式中,本文提供了多晶型形式5,其具有约363℃的熔点。在一些实施方式中,通过TGA测定,多晶型形式5在约100℃之前经历了约3.1%的重量损失,并且在约100℃至250℃之间经历了约1.7%的重量损失。

[0112] 本文提供了制备多晶型形式5的方法。在一些实施方式中,方法包括:包含式(I)化合物(包括其无定形和多晶型形式)的组合物在溶剂或溶剂混合物中再成浆,以产生作为残余固体的形式5。在一些实施方式中,包含式(I)化合物的组合物包含具有1重量%至约20重量%水的形式1的非化学计量水合物。在一些实施方式中,再成浆在RT下进行。在一些实施方式中,再成浆发生在约50℃。在一些实施方式中,所述方法还包括干燥残余固体,例如,在真空下干燥。在一些实施方式中,在约60℃至90℃(例如约75℃)的温度下干燥。

[0113] 在一些实施方式中,所述方法包括:包含形式1的非化学计量水合物的(具有1重量%至约20重量%水)的组合物在溶剂或溶剂混合物中再成浆,以产生作为残余固体的多晶型形式5。在一些实施方式中,溶剂是MtBE。在一些实施方式中,再成浆在RT下进行。在一些实施方式中,再成浆在约50℃下进行。

[0114] 本文提供了已知为形式6的多晶型物。形式6是式(I)化合物的无水多晶型物。

[0115] 在一些实施方式中,本文提供了含有多晶型形式6的组合物。在一些实施方式中,所述组合物基本是纯的。例如,组合物的纯度可以为至少约90%。在一些实施方式中,组合物的纯度为至少约95%。在一些实施方式中,组合物的纯度为至少约98%。例如,组合物的纯度为至少98.5%、98.6%、98.7%、98.8%、98.9%、99%、99.1%、99.2%、99.3%、99.4%、99.5%、99.6%、99.7%、99.8%、或99.9%。在一些实施方式中,组合物基本上不含其他形式的式(I)化合物。例如,在一些实施方式中,组合物基本上不含其他无水形式的式(I)化合物。在一些实施方式中,组合物包含小于15重量%的式(I)化合物的其它形式,例如小于14重量%、13重量%、12重量%、11重量%、10重量%、9重量%、8重量%、7重量%、6重量%、5重量%、4重量%、3重量%、2重量%、1重量%或更低的式(I)化合物的其它形式。在一些实施方式中,组合物包含小于15重量%的式(I)化合物的一种或多种其它形式,例如小于14重量%、13重量%、12重量%、11重量%、9重量%、9重量%、8重量%、7重量%、6重量%、5重量%、4重量%、3重量%、2重量%、1重量%或更低的式(I)化合物的一种或多种其它形式。例如,组合物可以包含小于约15%的形式1,形式2,形式3,形式4,形式5,形式7,形式8,形式9,形式10,形式11,形式1的非化学计量水合物,或者它们两种或更多种的组合。

[0116] 在一些实施方式中,本文提供了多晶型形式6,其呈现出通过DSC测定的在约245℃至260℃之间的放热。例如,在一些实施方式中,当使用10℃/分钟的扫描速率时观察到吸热和放热。在一些实施方式中,本文提供了多晶型形式6,其具有约364℃的熔点。

[0117] 本文提供了制备多晶型形式6的方法。在一些实施方式中,方法包括:包含式(I)化合物(包括其无定形和多晶型形式)的组合物在溶剂或溶剂混合物中再成浆,以产生作为残

余固体的形式6。在一些实施方式中,包含式(I)化合物的组合物是具有1重量%至约20重量%水的形式1的非化学计量水合物。在一些实施方式中,再成浆在RT下进行。在一些实施方式中,再成浆发生在约50℃。在一些实施方式中,所述方法还包括干燥残余固体,例如,在真空下干燥。在一些实施方式中,在约60℃至90℃(例如约75℃)的温度下干燥。

[0118] 在一些实施方式中,所述方法包括:包含形式1的非化学计量水合物的(具有1重量%至约20重量%水)的组合物在溶剂或溶剂混合物中再成浆,以产生作为残余固体的多晶型形式6。在一些实施方式中,溶剂是IPAc。在一些实施方式中,溶剂是与水的混合物,例如,溶剂可以是水与IPAc的混合物。在一些实施方式中,水的存在量是约5重量%。在一些实施方式中,再成浆在RT下进行。在一些实施方式中,再成浆在约50℃下进行。

[0119] 本文提供了已知为形式7的多晶型物。形式7是式(I)化合物的无水多晶型物。在一个实施方式中,本文提供了多晶型形式7,其具有由CuK α 1辐射获得的具有至少在以下2 θ 值处的峰的XRPD图谱:7.1 $\pm$ 0.2、21.6 $\pm$ 0.2、和23.2 $\pm$ 0.2。在一些实施方式中,形式7的XRPD图谱具有在以下2 θ 值处的峰:4.9 $\pm$ 0.2、7.1 $\pm$ 0.2、18.5 $\pm$ 0.2、21.6 $\pm$ 0.2、和23.2 $\pm$ 0.2。在一些实施方式中,形式7的XRPD图谱具有在以下2 θ 值处的峰:4.9 $\pm$ 0.2、7.1 $\pm$ 0.2、10.9 $\pm$ 0.2、18.5 $\pm$ 0.2、19.4 $\pm$ 0.2、21.6 $\pm$ 0.2、23.2 $\pm$ 0.2、和30.3 $\pm$ 0.2。在一些实施方式中,形式7的XRPD图谱具有在以下2 θ 值处的峰:4.9 $\pm$ 0.2、7.1 $\pm$ 0.2、8.8 $\pm$ 0.2、10.9 $\pm$ 0.2、18.5 $\pm$ 0.2、19.4 $\pm$ 0.2、21.6 $\pm$ 0.2、22.1 $\pm$ 0.2、23.2 $\pm$ 0.2、和30.3 $\pm$ 0.2。

[0120] 在一些实施方式中,本文提供了含有多晶型形式7的组合物。在一些实施方式中,所述组合物基本是纯的。例如,组合物的纯度可以为至少约90%。在一些实施方式中,组合物的纯度为至少约95%。在一些实施方式中,组合物的纯度为至少约98%。例如,组合物的纯度为至少98.5%、98.6%、98.7%、98.8%、98.9%、99%、99.1%、99.2%、99.3%、99.4%、99.5%、99.6%、99.7%、99.8%、或99.9%。在一些实施方式中,组合物基本上不含其他形式的式(I)化合物。例如,在一些实施方式中,组合物基本上不含其他无水形式的式(I)化合物。在一些实施方式中,组合物包含小于15重量%的式(I)化合物的其它形式,例如小于14重量%、13重量%、12重量%、11重量%、10重量%、9重量%、8重量%、7重量%、6重量%、5重量%、4重量%、3重量%、2重量%、1重量%或更低的式(I)化合物的其它形式。在一些实施方式中,组合物包含小于15重量%的式(I)化合物的一种或多种其它形式,例如小于14重量%、13重量%、12重量%、11重量%、9重量%、9重量%、8重量%、7重量%、6重量%、5重量%、4重量%、3重量%、2重量%、1重量%或更低的式(I)化合物的一种或多种其它形式。例如,组合物可以包含小于约15%的形式1,形式2,形式3,形式4,形式5,形式6,形式8,形式9,形式10,形式11,形式1的非化学计量水合物,或者它们两种或更多种的组合。

[0121] 在一些实施方式中,本文提供了多晶型形式7,其呈现出通过DSC测定的在约227℃至235℃之间(例如约232℃)的放热。在一些实施方式中,多晶型形式7呈现出在约299-305℃(例如,约303℃)放热。例如,在一些实施方式中,当使用10℃/分钟的扫描速率时观察到吸热和放热。

[0122] 在一些实施方式中,本文提供了多晶型形式7,其具有约365℃的熔点。在一些实施方式中,通过TGA测定,多晶型形式7在约200℃之前(例如约36℃至约200℃)经历了约12%的重量损失。

[0123] 本文提供了制备多晶型形式7的方法。在一些实施方式中,方法包括:包含式(I)化

合物(包括其无定形和多晶型形式)的组合物在溶剂或溶剂混合物中再成浆,以产生作为残余固体的形式7。在一些实施方式中,包含式(I)化合物的组合物是具有1重量%至约20重量%水的形式1的非化学计量水合物。在一些实施方式中,再成浆在RT下进行。在一些实施方式中,再成浆发生在约50℃。在一些实施方式中,所述方法还包括干燥残余固体,例如,在真空中干燥。在一些实施方式中,在约60℃至90℃(例如约75℃)的温度下干燥。

[0124] 在一些实施方式中,所述方法包括:包含形式1的非化学计量水合物的(具有1重量%至约20重量%水)的组合物在溶剂或溶剂混合物中再成浆,以产生作为残余固体的多晶型形式7。在一些实施方式中,溶剂是甲乙酮(MEK)。在一些实施方式中,溶剂是与水的混合物,例如,溶剂可以是水与MEK的混合物。在一些实施方式中,水的存在量是约5重量%。在一些实施方式中,再成浆在RT下进行。在一些实施方式中,再成浆在约50℃下进行。

[0125] 本文提供了已知为形式8的多晶型物。形式8是式(I)化合物的无水多晶型物。在一个实施方式中,本文提供了多晶型形式8,其具有由CuK α 1辐射获得的具有至少在以下2 θ 值处的峰的XRPD图谱:6.9 $\pm$ 0.2、17.7 $\pm$ 0.2、和21.5 $\pm$ 0.2。在一些实施方式中,形式8的XRPD图谱具有在大约以下2 θ 值处的峰:6.9 $\pm$ 0.2、11.5 $\pm$ 0.2、17.7 $\pm$ 0.2、21.5 $\pm$ 0.2、和27.6 $\pm$ 0.2。在一些实施方式中,形式8的XRPD图谱具有在大约以下2 θ 值处的峰:6.9 $\pm$ 0.2、11.5 $\pm$ 0.2、15.3 $\pm$ 0.2、16.9 $\pm$ 0.2、17.7 $\pm$ 0.2、21.5 $\pm$ 0.2、27.6 $\pm$ 0.2、和28.9 $\pm$ 0.2。例如,在一些实施方式中,形式8的XRPD图谱具有在以下2 θ 值处的峰:6.9 $\pm$ 0.2、11.5 $\pm$ 0.2、12.7 $\pm$ 0.2、14.2 $\pm$ 0.2、15.3 $\pm$ 0.2、16.9 $\pm$ 0.2、17.7 $\pm$ 0.2、21.5 $\pm$ 0.2、27.6 $\pm$ 0.2、和28.9 $\pm$ 0.2。

[0126] 在一些实施方式中,本文提供了含有多晶型形式8的组合物。在一些实施方式中,所述组合物基本是纯的。例如,组合物的纯度可以为至少约90%。在一些实施方式中,组合物的纯度为至少约95%。在一些实施方式中,组合物的纯度为至少约98%。例如,组合物的纯度为至少98.5%、98.6%、98.7%、98.8%、98.9%、99%、99.1%、99.2%、99.3%、99.4%、99.5%、99.6%、99.7%、99.8%、或99.9%。在一些实施方式中,组合物基本上不含其他形式的式(I)化合物。例如,在一些实施方式中,组合物基本上不含其他无水形式的式(I)化合物。在一些实施方式中,组合物包含小于15重量%的式(I)化合物的其它形式,例如小于14重量%、13重量%、12重量%、11重量%、10重量%、9重量%、8重量%、7重量%、6重量%、5重量%、4重量%、3重量%、2重量%、1重量%或更低的式(I)化合物的其它形式。在一些实施方式中,组合物包含小于15重量%的式(I)化合物的一种或多种其它形式,例如小于14重量%、13重量%、12重量%、11重量%、9重量%、9重量%、8重量%、7重量%、6重量%、5重量%、4重量%、3重量%、2重量%、1重量%或更低的式(I)化合物的一种或多种其它形式。例如,组合物可以包含小于约15%的形式1,形式2,形式3,形式4,形式5,形式6,形式7,形式9,形式10,形式11,形式1的非化学计量水合物,或者它们两种或更多种的组合。

[0127] 在一些实施方式中,本文提供了多晶型形式8,其呈现出通过DSC测定的在约41℃至60℃之间的吸热。在一些实施方式中,多晶型形式8呈现出在约221-235℃(例如,约231℃)放热。在一些实施方式中,多晶型形式8呈现出在约279-290℃(例如,约285℃)吸热。例如,在一些实施方式中,当使用10℃/分钟的扫描速率时观察到吸热和放热。

[0128] 在一些实施方式中,本文提供了多晶型形式8,其具有约364℃的熔点。在一些实施方式中,通过TGA测定,多晶型形式8在约190℃之前经历了约4.2%的重量损失,并且在约190℃至261℃之间经历了约3.9%的重量损失。

[0129] 本文提供了制备多晶型形式8的方法。在一些实施方式中,方法包括:包含式(I)化合物(包括其无定形和多晶型形式)的组合物在溶剂或溶剂混合物中再成浆,以产生作为残余固体的形式8。在一些实施方式中,包含式(I)化合物的组合物包含具有1重量%至约20重量%水的形式1的非化学计量水合物。在一些实施方式中,再成浆在RT下进行。在一些实施方式中,再成浆发生在约50℃。在一些实施方式中,所述方法还包括干燥残余固体,例如,在真空下干燥。在一些实施方式中,在约60℃至90℃(例如约75℃)的温度下干燥。

[0130] 在一些实施方式中,所述方法包括:包含形式1的非化学计量水合物的(具有1重量%至约20重量%水)的组合物在溶剂或溶剂混合物中再成浆,以产生作为残余固体的多晶型形式8。在一些实施方式中,溶剂是MIBK。在一些实施方式中,再成浆在RT下进行。在一些实施方式中,再成浆在约50℃下进行。

[0131] 本文提供了已知为形式9的多晶型物。形式9是式(I)化合物的无水多晶型物。在一个实施方式中,本文提供了多晶型形式9,其具有由CuK α 1辐射获得的具有至少在以下2 θ 值处的峰的XRPD图谱:4.9 $\pm$ 0.2、18.6 $\pm$ 0.2、和21.1 $\pm$ 0.2。在一些实施方式中,形式9的XRPD图谱具有在以下2 θ 值处的峰:4.9 $\pm$ 0.2、18.6 $\pm$ 0.2、21.1 $\pm$ 0.2、24.1 $\pm$ 0.2、和25.2 $\pm$ 0.2。在一些实施方式中,形式9的XRPD图谱具有在大约以下2 θ 值处的峰:4.9 $\pm$ 0.2、15.3 $\pm$ 0.2、16.5 $\pm$ 0.2、18.6 $\pm$ 0.2、21.1 $\pm$ 0.2、22.4 $\pm$ 0.2、24.1 $\pm$ 0.2、和25.2 $\pm$ 0.2。例如,在一些实施方式中,形式9的XRPD图谱具有在以下2 θ 值处的峰:4.9 $\pm$ 0.2、10.1 $\pm$ 0.2、15.3 $\pm$ 0.2、16.5 $\pm$ 0.2、18.6 $\pm$ 0.2、21.1 $\pm$ 0.2、22.4 $\pm$ 0.2、24.1 $\pm$ 0.2、25.2 $\pm$ 0.2、和28.6 $\pm$ 0.2。

[0132] 在一些实施方式中,本文提供了含有多晶型形式9的组合物。在一些实施方式中,所述组合物基本是纯的。例如,组合物的纯度可以为至少约90%。在一些实施方式中,组合物的纯度为至少约95%。在一些实施方式中,组合物的纯度为至少约98%。例如,组合物的纯度为至少98.5%、98.6%、98.7%、98.8%、98.9%、99%、99.1%、99.2%、99.3%、99.4%、99.5%、99.6%、99.7%、99.8%、或99.9%。在一些实施方式中,组合物基本上不含其他形式的式(I)化合物。例如,在一些实施方式中,组合物基本上不含其他无水形式的式(I)化合物。在一些实施方式中,组合物包含小于15重量%的式(I)化合物的其它形式,例如小于14重量%、13重量%、12重量%、11重量%、10重量%、9重量%、8重量%、7重量%、6重量%、5重量%、4重量%、3重量%、2重量%、1重量%或更低的式(I)化合物的其它形式。在一些实施方式中,组合物包含小于15重量%的式(I)化合物的一种或多种其它形式,例如小于14重量%、13重量%、12重量%、11重量%、9重量%、9重量%、8重量%、7重量%、6重量%、5重量%、4重量%、3重量%、2重量%、1重量%或更低的式(I)化合物的一种或多种其它形式。例如,组合物可以包含小于约15%的形式1,形式2,形式3,形式4,形式5,形式6,形式7,形式8,形式10,形式11,形式1的非化学计量水合物、或者它们两种或更多种的组合。

[0133] 在一些实施方式中,本文提供了多晶型形式9,其呈现出通过DSC测定的在约364℃的单一熔融吸热。例如,在一些实施方式中,当使用10℃/分钟的扫描速率时观察到吸热。在一些实施方式中,当加热至即将熔化之前(即,约364℃),本文所提供的其它形式(例如,形式1和形式2)可以转化为形式9。

[0134] 在一些实施方式中,本文提供了多晶型形式9,其具有约364℃的熔点。在一些实施方式中,通过TGA测定,多晶型形式9在约100℃之前(例如约30.5℃至约100℃)经历了约0.28%的重量损失。

[0135] 本文提供了制备多晶型形式9的方法。在一些实施方式中,方法包括:包含式(I)化合物(包括其无定形和多晶型形式)的组合物在溶剂或溶剂混合物中再成浆,以产生作为残余固体的形式9。在一些实施方式中,包含式(I)化合物的组合物是具有1重量%至约20重量%水的形式1的非化学计量水合物。在一些实施方式中,再成浆在RT下进行。在一些实施方式中,再成浆发生在约50℃。在一些实施方式中,所述方法还包括干燥残余固体,例如,在真空下干燥。在一些实施方式中,在约60℃至90℃(例如约75℃)的温度下干燥。

[0136] 在一些实施方式中,所述方法包括:包含形式1的非化学计量水合物的(具有1重量%至约20重量%水)的组合物在溶剂或溶剂混合物中再成浆,以产生作为残余固体的多晶型形式9。在一些实施方式中,溶剂是正丁醇。在一些实施方式中,溶剂是IPAc。在一些实施方式中,溶剂是乙酸正丁酯。在一些实施方式中,溶剂是与水的混合物,例如,溶剂可以是水与乙醇、或水与正丙醇的混合物。在一些实施方式中,水的存在量是约5重量%。在一些实施方式中,再成浆在RT下进行。在一些实施方式中,再成浆在约50℃下进行。

[0137] 本文提供了已知为形式10的多晶型物。多晶型形式10是包含DMSO的式(I)化合物的多晶型物。例如,DMSO在多晶型物表面上。在一个实施方式中,本文提供了多晶型形式10,其具有由CuK α 1辐射获得的具有至少在以下2 θ 值处的峰的XRPD图谱:20.7 $\pm$ 0.2、21.7 $\pm$ 0.2、和24.2 $\pm$ 0.2。在一些实施方式中,形式10的XRPD图谱具有在以下2 θ 值处的峰:18.2 $\pm$ 0.2、19.0 $\pm$ 0.2、20.7 $\pm$ 0.2、21.7 $\pm$ 0.2、和24.2 $\pm$ 0.2。在一些实施方式中,形式10的XRPD图谱具有在大约以下2 θ 值处的峰:17.8 $\pm$ 0.2、18.2 $\pm$ 0.2、19.0 $\pm$ 0.2、20.7 $\pm$ 0.2、21.7 $\pm$ 0.2、23.4 $\pm$ 0.2、24.2 $\pm$ 0.2、和27.9 $\pm$ 0.2。例如,在一些实施方式中,形式10的XRPD图谱具有在以下2 θ 值处的峰:6.7 $\pm$ 0.2、17.8 $\pm$ 0.2、18.2 $\pm$ 0.2、19.0 $\pm$ 0.2、19.9 $\pm$ 0.2、20.7 $\pm$ 0.2、21.7 $\pm$ 0.2、23.4 $\pm$ 0.2、24.2 $\pm$ 0.2、和27.9 $\pm$ 0.2。

[0138] 在一些实施方式中,本文提供了含有多晶型形式10的组合物。在一些实施方式中,所述组合物基本是纯的。例如,组合物的纯度可以为至少约90%。在一些实施方式中,组合物的纯度为至少约95%。在一些实施方式中,组合物的纯度为至少约98%。例如,组合物的纯度为至少98.5%、98.6%、98.7%、98.8%、98.9%、99%、99.1%、99.2%、99.3%、99.4%、99.5%、99.6%、99.7%、99.8%、或99.9%。在一些实施方式中,组合物基本上不含其他形式的式(I)化合物。例如,在一些实施方式中,组合物基本上不含其他无水形式的式(I)化合物。在一些实施方式中,组合物包含小于15重量%的式(I)化合物的其它形式,例如小于14重量%、13重量%、12重量%、11重量%、10重量%、9重量%、8重量%、7重量%、6重量%、5重量%、4重量%、3重量%、2重量%、1重量%或更低的式(I)化合物的其它形式。在一些实施方式中,组合物包含小于15重量%的式(I)化合物的一种或多种其它形式,例如小于14重量%、13重量%、12重量%、11重量%、9重量%、9重量%、8重量%、7重量%、6重量%、5重量%、4重量%、3重量%、2重量%、1重量%或更低的式(I)化合物的一种或多种其它形式。例如,组合物可以包含小于约15%的形式1,形式2,形式3,形式4,形式5,形式6,形式7,形式8,形式9,形式11,形式1的非化学计量水合物,或者它们两种或更多种的组合。

[0139] 在一些实施方式中,本文提供了多晶型形式10,其呈现出通过DSC测定的在约212℃至237℃之间的吸热。在一些实施方式中,多晶型形式10呈现出在约234-245℃(例如,约237℃)吸热。在一些实施方式中,多晶型形式10呈现出在约300-325℃(例如,约308℃)放热。例如,在一些实施方式中,当使用10℃/分钟的扫描速率时观察到吸热和放热。

[0140] 在一些实施方式中,本文提供了多晶型形式10,其具有约364-372℃的熔点,例如,约369℃。在一些实施方式中,通过TGA测定,多晶型形式10在约100℃之前经历了约0.6%的重量损失,在约100℃至170℃之间经历了约3.8%的重量损失,并且在约170℃至260℃之间经历了约7.1%的重量损失。

[0141] 本文提供了制备多晶型形式10的方法。在一些实施方式中,方法包括:包含式(I)化合物(包括其无定形和多晶型形式)的组合物在溶剂或溶剂混合物中再成浆,以产生作为残余固体的形式10。在一些实施方式中,包含式(I)化合物的组合物是具有1重量%至约20重量%水的形式1的非化学计量水合物。在一些实施方式中,再成浆在RT下进行。在一些实施方式中,再成浆发生在约50℃。在一些实施方式中,所述方法还包括干燥残余固体,例如,在真空下干燥。在一些实施方式中,在约60℃至90℃(例如约75℃)的温度下干燥。

[0142] 在一些实施方式中,所述方法包括:包含形式1的非化学计量水合物的(具有1重量%至约20重量%水)的组合物在溶剂或溶剂混合物中再成浆,以产生作为残余固体的多晶型形式10。在一些实施方式中,溶剂是DMSO。在一些实施方式中,溶剂是与水的混合物,例如,溶剂可以是水与DMSO的混合物。在一些实施方式中,水的存在量是约5重量%。在一些实施方式中,再成浆在室温(RT)下进行。在一些实施方式中,再成浆在约50℃下进行。

[0143] 本文提供了已知为形式11的多晶型物。形式11是式(I)化合物的无水多晶型物。在一个实施方式中,本文提供了多晶型形式11,其具有由CuK α 1辐射获得的具有至少在以下2 θ 值处的峰的XRPD图谱:6.4 $\pm$ 0.2、18.5 $\pm$ 0.2、和22.4 $\pm$ 0.2。在一些实施方式中,形式11的XRPD图谱具有在大约以下2 θ 值处的峰:6.4 $\pm$ 0.2、17.8 $\pm$ 0.2、18.5 $\pm$ 0.2、19.9 $\pm$ 0.2、和22.4 $\pm$ 0.2。在一些实施方式中,形式11的XRPD图谱具有在以下2 θ 值处的峰:6.4 $\pm$ 0.2、8.4 $\pm$ 0.2、17.8 $\pm$ 0.2、18.5 $\pm$ 0.2、19.9 $\pm$ 0.2、22.4 $\pm$ 0.2、24.5 $\pm$ 0.2、和26.8 $\pm$ 0.2。例如,在一些实施方式中,形式11的XRPD图谱具有在以下2 θ 值处的峰:6.4 $\pm$ 0.2、8.4 $\pm$ 0.2、17.8 $\pm$ 0.2、18.5 $\pm$ 0.2、19.9 $\pm$ 0.2、20.3 $\pm$ 0.2、22.4 $\pm$ 0.2、22.9 $\pm$ 0.2、24.5 $\pm$ 0.2、和26.8 $\pm$ 0.2。

[0144] 在一些实施方式中,本文提供了含有多晶型形式11的组合物。在一些实施方式中,所述组合物基本是纯的。例如,组合物的纯度可以为至少约90%。在一些实施方式中,组合物的纯度为至少约95%。在一些实施方式中,组合物的纯度为至少约98%。例如,组合物的纯度为至少98.5%、98.6%、98.7%、98.8%、98.9%、99%、99.1%、99.2%、99.3%、99.4%、99.5%、99.6%、99.7%、99.8%、或99.9%。在一些实施方式中,组合物基本上不含其他形式的式(I)化合物。例如,在一些实施方式中,组合物基本上不含其他无水形式的式(I)化合物。在一些实施方式中,组合物包含小于15重量%的式(I)化合物的其它形式,例如小于14重量%、13重量%、12重量%、11重量%、10重量%、9重量%、8重量%、7重量%、6重量%、5重量%、4重量%、3重量%、2重量%、1重量%或更低的式(I)化合物的其它形式。在一些实施方式中,组合物包含小于15重量%的式(I)化合物的一种或多种其它形式,例如小于14重量%、13重量%、12重量%、11重量%、9重量%、9重量%、8重量%、7重量%、6重量%、5重量%、4重量%、3重量%、2重量%、1重量%或更低的式(I)化合物的一种或多种其它形式。例如,组合物可以包含小于约15%的形式1,形式2,形式3,形式4,形式5,形式6,形式7,形式8,形式9,形式10,形式1的非化学计量水合物,或者它们两种或更多种的组合。

[0145] 在一些实施方式中,本文提供了多晶型形式11,其呈现出通过DSC测定的在约215℃至230℃之间的吸热。在一些实施方式中,多晶型形式11呈现出在约230-240℃(例如,约

235℃)放热。在一些实施方式中,多晶型形式11呈现出在约300-315℃(例如,约310℃)放热。例如,在一些实施方式中,当使用10℃/分钟的扫描速率时观察到吸热和放热。

[0146] 在一些实施方式中,本文提供了多晶型形式11,其具有约368℃的熔点。在一些实施方式中,通过TGA测定,多晶型形式11在约100℃之前经历了约0.8%的重量损失,并且在约100℃至249℃之间经历了约7.0%的重量损失。

[0147] 本文提供了制备多晶型形式11的方法。在一些实施方式中,方法包括:包含式(I)化合物(包括其无定形和多晶型形式)的组合物在溶剂或溶剂混合物中再成浆,以产生作为残余固体的形式11。在一些实施方式中,包含式(I)化合物的组合物是具有1重量%至约20重量%水的形式1的非化学计量水合物。在一些实施方式中,再成浆在RT下进行。在一些实施方式中,再成浆发生在约50℃。在一些实施方式中,所述方法还包括干燥残余固体,例如,在真空下干燥。在一些实施方式中,在约60℃至90℃(例如约75℃)的温度下干燥。

[0148] 在一些实施方式中,所述方法包括:包含形式1的非化学计量水合物的(具有1重量%至约20重量%水)的组合物在溶剂或溶剂混合物中再成浆,以产生作为残余固体的多晶型形式11。在一些实施方式中,溶剂是二甲基甲酰胺(DMF)。在一些实施方式中,溶剂是与水的混合物,例如,溶剂可以是水与DMF的混合物。在一些实施方式中,水的存在量是约5重量%。在一些实施方式中,再成浆在RT下进行。在一些实施方式中,再成浆在约50℃下进行。

[0149] 3.组合物和给药

[0150] 本文提供药物组合物,其包含治疗有效量的式(I)化合物,包括其无定形和多晶型物,以及药学上可接受的运载体。本文提供了由式(I)化合物的多晶型物制备的药物组合物。在一些实施方式中,多晶型物是形式1。在一些实施方式中,多晶型物是形式1和形式9的混合物。在一些实施方式中,多晶型物是具有1重量%至约20重量%水的形式1的非化学计量水合物。

[0151] 在一些实施方式中,药物组合物包含式(I)化合物的多晶型物。在一些实施方式中,多晶型物是形式1。在一些实施方式中,药物组合物包含式(I)化合物的多晶型形式的混合物。在一些实施方式中,该形式的混合物是形式1和9的混合物。在一些实施方式中,药物组合物包含包含式(I)化合物的多晶型物,其是具有1重量%至约20重量%水的形式1的非化学计量水合物。在一些实施方式中,晶体形式(例如,非化学计量水合物)中重量%的水通过卡尔-费歇尔(Karl Fisher)滴定法确定。在一些实施方式中,晶体形式在卡尔-费歇尔滴定前进行干燥。在一些实施方式中,晶型在配制成组合物之前干燥,例如与药学上可接受的运载体一起干燥。

[0152] 在一些实施方式中,本文提供的药物组合物含有多晶型形式1,其具有至少约90%的纯度。在一些实施方式中,纯度至少约为95%。在一些实施方式中,纯度至少约为98%。例如,纯度为至少98.5%、98.6%、98.7%、98.8%、98.9%、99%、99.1%、99.2%、99.3%、99.4%、99.5%、99.6%、99.7%、99.8%、或99.9%。在一些实施方式中,包含形式1的组合物基本上不含式(I)的化合物的其他形式,例如形式9。在一些实施方式中,组合物包含小于15重量%的式(I)化合物的其它形式,例如小于14重量%、13重量%、12重量%、11重量%、10重量%、9重量%、8重量%、7重量%、6重量%、5重量%、4重量%、3重量%、2重量%、1重量%、0.9重量%、0.8重量%、0.7重量%、0.6重量%、0.5重量%、0.4重量%、0.3重量%、0.2重量%、0.1重量%、0.05重量%、0.01重量%、或0.001重量%的式(I)化合物的其它形

式。在一些实施方式中,式(I)化合物的其他形式是式(I)化合物的其它无水形式。在一些实施方式中,组合物包含小于约15重量%的一种或多种其他式(I)化合物。例如,组合物包含小于14重量%,13重量%,12重量%,11重量%,10重量%,9重量%,8重量%,7重量%,6重量%,5重量%,4重量%,3重量%,2重量%,1重量%,0.9重量%,0.8重量%,0.7重量%,0.6重量%,0.5重量%,0.4重量%,0.3重量%,0.2重量%,0.1重量%,0.05重量%,0.01重量%或0.001重量%的一种或多种其它形式的式(I)化合物。例如,组合物可以包含小于约15重量%的形式2、形式3、形式4、形式6、形式7、形式8、形式9、形式10、形式11、形式1的非化学计量水合物、或者它们两种或更多种的组合。

[0153] 在一些实施方式中,本文提供的药物组合物含有多晶型形式1的非化学计量水合物,其具有1重量%至约20重量%的水,纯度至少约90%。在一些实施方式中,纯度至少约为95%。在一些实施方式中,纯度至少约为98%。例如,纯度为至少98.5%、98.6%、98.7%、98.8%、98.9%、99%、99.1%、99.2%、99.3%、99.4%、99.5%、99.6%、99.7%、99.8%、或99.9%。在一些实施方式中,包含具有1重量%至约20重量%的水的形式1的非化学计量水合物的组合物基本上不含其他形式的式(I)化合物,例如形式9。在一些实施方式中,组合物包含小于15重量%的式(I)化合物的其它形式,例如小于14重量%、13重量%、12重量%、11重量%、10重量%、9重量%、8重量%、7重量%、6重量%、5重量%、4重量%、3重量%、2重量%、1重量%、0.9重量%、0.8重量%、0.7重量%、0.6重量%、0.5重量%、0.4重量%、0.3重量%、0.2重量%、0.1重量%、0.05重量%、0.01重量%、或0.001重量%的式(I)化合物的其它形式。在一些实施方式中,式(I)化合物的其他形式是式(I)化合物的其它无水形式。在一些实施方式中,组合物包含小于约15重量%的式(I)化合物的一种或多种其他化合物。例如,组合物包含小于14重量%,13重量%,12重量%,11重量%,10重量%,9重量%,8重量%,7重量%,6重量%,5重量%,4重量%,3重量%,2重量%,1重量%,0.9重量%,0.8重量%,0.7重量%,0.6重量%,0.5重量%,0.4重量%,0.3重量%,0.2重量%,0.1重量%,0.05重量%,0.01重量%或0.001重量%的一种或多种其它形式的式(I)化合物。例如,组合物可以包含小于约15重量%的形式1、形式2、形式3、形式4、形式5、形式6、形式7、形式8、形式9、形式10、形式11,或者它们两种或更多种的组合。

[0154] 在一些实施方式中,组合物可包含约0.1重量%至10重量%的式(I)化合物,包括其无定形和多晶型物。在一些实施方式中,所述组合物可以包含约0.1-10重量%、0.1-5重量%、0.1-4重量%、0.15-3重量%、或0.2-2重量%的式(I)的化合物,包括其无定形和多晶型物。在一些实施方式中,式(I)化合物是形式1。在一些实施方案中,式(I)化合物是形式1和形式9的混合物。在一些实施方式中,式(I)的化合物是具有1重量%至约20重量%水的多晶型形式1的非化学计量水合物。

[0155] 在一些实施方式中,所述组合物可以包含约0.001mg至约5.0mg/针剂的式(I)的化合物,包括其无定形和多晶型物。例如,在一些实施方式中,所述组合物包含约0.001mg至约4mg、约0.001mg至约3mg、约0.001mg至约2mg、约0.001mg至约1mg、约0.001mg至约0.5mg、0.001mg至约0.4mg、约0.001mg至约0.3mg、约0.001mg至约0.25mg、约0.001mg至约0.2mg、约0.001mg至约0.15mg、约0.001mg至约0.1mg、约0.001mg至约0.075mg、约0.001mg至约0.055mg、约0.001mg至约0.05mg、约0.001mg至约0.035mg、约0.001mg至约0.025mg、约0.001mg至约0.01mg、约0.001mg至约0.005mg、约0.005mg至约5.0mg、约0.0075mg至约

5.0mg、约0.01mg至约5.0mg、约0.01mg至约4.0mg、约0.01mg至约3.0mg、约0.01mg至约2.0mg、约0.01mg至约1.0mg、约0.01mg至约0.7mg、约0.01mg至约0.5mg、约0.01mg至约0.3mg、约0.01mg至约0.23mg、约0.01mg至约0.1mg、约0.01mg至约0.07mg、约0.01mg至约0.05mg、约0.01mg至约0.03mg、约0.03mg至约4.0mg、约0.03mg至约3.0mg、约0.03mg至约2.0mg、约0.03mg至约1.0mg、约0.03mg至约0.7mg、约0.03mg至约0.5mg、约0.03mg至约0.3mg、约0.03mg至约0.23mg、约0.03mg至约0.1mg、约0.03mg至约0.07mg、约0.03mg至约0.05mg、约0.07mg至约4.0mg、约0.07mg至约3.0mg、约0.07mg至约2.0mg、约0.07mg至约1.0mg、约0.07mg至约0.7mg、约0.07mg至约0.5mg、约0.07mg至约0.3mg、约0.07mg至约0.23mg、约0.07mg至约0.1mg、约0.025mg至约5.0mg、约0.045mg至约5.0mg、约0.05mg至约5.0mg、约0.075mg至约5.0mg、约0.1mg至约5.0mg、约0.25mg至约5.0mg、约0.01mg至约3.0mg、约0.025mg至约2.0mg、约0.01mg至约0.1mg、和约0.15mg至约0.25mg的式(I)的化合物(包括其无定形和多晶型形式)。在一些实施方式中,组合物包含约0.001mg、0.005mg、0.01mg、0.03mg、0.05mg、0.07mg、0.1mg、0.23mg、0.25mg、0.5mg、0.75mg、1.0mg、1.2mg、1.5mg、1.7mg、2.0mg、2.2mg、2.5mg、2.7mg、3.0mg、3.2mg、3.5mg、3.7mg、4.0mg、4.2mg、4.5mg、4.7mg、或5.0mg的式(I)的化合物(包括其无定形和多晶型形式)。

[0156] 在本文提供的方法中,在与关节内给予本文提供的化合物有关的一些实施方式中,式(I)化合物(包括其无定形和多晶型形式)的治疗有效量为约1 μ g至约5000 μ g。例如,治疗有效量可为约1 μ g至约4000 μ g;约1 μ g至约3000 μ g;约1 μ g至约2000 μ g;约1 μ g至约1000 μ g;约1 μ g至约500 μ g;约1 μ g至约400 μ g,约1 μ g至约300 μ g,约1 μ g至约250 μ g;约1 μ g至约200 μ g, about 01 μ g至约150 μ g,约1 μ g至约100 μ g;约1 μ g至约75 μ g;约10 μ g至约100 μ g;约20 μ g至约80 μ g;约20 μ g至约40 μ g;或约60 μ g至约80 μ g,约5 μ g至约5000 μ g,约7.5 μ g至约5000 μ g,约10 μ g至约5000 μ g,约10 μ g至约4000 μ g,约10 μ g至约3000 μ g,约10 μ g至约2000 μ g,约10 μ g至约1000 μ g,约10 μ g至约700 μ g,约10 μ g至约500 μ g,约10 μ g至约300 μ g,约10 μ g至约230 μ g,约10 μ g至约100 μ g,约10 μ g至约70 μ g,约10 μ g至约50 μ g,约10 μ g至约30 μ g,约30 μ g至约4000 μ g,约30 μ g至约3000 μ g,约30 μ g至约2000 μ g,约30 μ g至约1000 μ g,约30 μ g至约700 μ g,约30 μ g至约500 μ g,约30 μ g至约300 μ g,约30 μ g至约230 μ g,约30 μ g至约100 μ g,约30 μ g至约70 μ g,约30 μ g至约50 μ g,约70 μ g至约4000 μ g,约70 μ g至约3000 μ g,约70 μ g至约2000 μ g mg,约70 μ g至约1000 μ g,约70 μ g至约700 μ g,约70 μ g至约500 μ g,约70 μ g至约300 μ g,约70 μ g至约230 μ g,约70 μ g至约100 μ g,约25 μ g至约5000 μ g,约45 μ g至约5000 μ g,约50 μ g至约5000 μ g,约75 μ g至约5000 μ g,约100 μ g至约5000 μ g,约250 μ g至约5000 μ g,约10 μ g至约3000 μ g,约25 μ g至约2000 μ g,约10 μ g至约100 μ g,和约150 μ g至约250 μ g的式(I)化合物,包括其无定形和多晶型形式。在一些实施方式中,治疗有效量为约20 μ g至约80 μ g。在一些实施方式中,治疗有效量为约1 μ g,5 μ g,10 μ g,30 μ g,50 μ g,70 μ g,100 μ g,230 μ g,250 μ g,500 μ g,750 μ g,1000 μ g,1200 μ g,1500 μ g,1700 μ g,2000 μ g,2200 μ g,2500 μ g,2700 μ g,3000 μ g,3200 μ g,3500 μ g,3700 μ g,4000 μ g,4200 μ g,4500 μ g,4700 μ g, or 5000 μ g的式(I)化合物,包括其无定形和多晶型形式。在一些实施方式中,在24小时内给予的式(I)化合物(包括其无定形和多晶型形式)的总量为约1 μ g至约5000 μ g,例如约1 μ g至约4000 μ g;约1 μ g至约3000 μ g;约1 μ g至约2000 μ g;约1 μ g至约1000 μ g;约1 μ g至约500 μ g;约1 μ g至约250 μ g;约1 μ g至约100 μ g;约1 μ g至约75 μ g;约10 μ g至约100 μ g;约20 μ g至约80 μ g;约20 μ g至约40 μ g;或约60 μ g至约80 μ g。

[0157] 式(I)化合物,包括其无定形和多晶型形式,可以单独给药或者更典型地与常规药用载体,赋形剂等组合给药,例如作为组合物。在一些实施方式中,式(I)的化合物(包括其无定形和多晶型形式)被配制为悬浮液。例如,式(I)化合物不完全溶于药学上可接受的载体中,即式(I)化合物悬浮于药学上可接受的载体中。在一些实施方式中,组合物包含悬浮于药学上可接受的载体中的式(I)的化合物。在一些实施方式中,组合物包含悬浮于药学上可接受的载体中的式(I)的多晶型形式。在一些实施方式中,组合物包含悬浮于药学上可接受的载体中的形式1。在一些实施方式中,所述组合物包含悬浮于药学上可接受的载体中的具有1重量%至约20重量%水的形式1的非化学计量水合物。在一些实施方式中,药物组合物是溶液,即式(I)化合物完全溶解在药学上可接受的载体中。

[0158] 在一些实施方式中,液体药学上可给予的组合物可以例如通过将式(I)的化合物(包括其无定形和多晶型形式)以及任选的药物赋形剂溶解、分散或悬浮于载体(例如水,盐水,右旋糖水溶液,甘露糖醇,甘油,乙二醇,乙醇等)中形成溶液、胶体、脂质体、乳剂、复合物、凝聚层或悬浮液。如果需要,药物组合物可还包含少量无毒辅助物质如润湿剂;乳化剂(例如羧甲基纤维素钠);助溶剂;增溶剂;pH缓冲剂等(例如醋酸钠、柠檬酸钠、环糊精衍生物、单月桂酸去水山梨糖醇酯、三乙醇胺乙酸酯、三乙醇胺油酸酯、磷酸酯等)。

[0159] 在一些实施方式中,本文提供的药物组合物包含水。例如,药物组合物可以包含水性缓冲溶液。缓冲剂的示例包括但不限于乙酸,乙酸钠,己二酸,丙氨酸,白蛋白,醇,阿法环糊精,氨,乙酸钠,硫酸铵,无水柠檬酸,无水右旋糖,无水乳糖,无水柠檬酸三钠,精氨酸,抗坏血酸,天冬氨酸,苯磺酸,苯甲酸,氯化钙,葡庚糖酸钙,氢氧化钙,钙,辛酸,二氧化碳,柠檬酸一水合物,磷酸氢二钾,二乙醇胺,柠檬酸二钠倍半水合物,柠檬酸二钠,乙二胺四乙酸钙二钠,乙二胺四乙酸二钠,乙二胺四乙酸钠,乙二胺四乙酸,乙醇胺盐酸盐,氯化铁,葡庚糖酸钠,甘氨酸盐酸盐,甘氨酸,盐酸胍,组氨酸,盐酸,异亮氨酸,乳酸,乳糖酸,亮氨酸,赖氨酸乙酸盐,赖氨酸,赖氨酸一水合物,氯化镁,硬脂酸镁,马来酸,偏磷酸,甲磺酸,硝酸,磷酸盐离子,磷酸,氯化钾,氢氧化钾,磷酸钾(一元碱),乙酸钠,抗坏血酸钠,苯甲酸钠,碳酸氢钠,硫酸氢钠,碳酸钠,柠檬酸钠,氢氧化钠,次氯酸钠,磷酸钠二水合物,磷酸钠,磷酸钠p-32,磷酸氢二钠二水合物,磷酸氢二钠十二水合物,磷酸氢二钠,磷酸氢二钠(无水),磷酸氢二钠七水合物,磷酸二氢钠(无水),磷酸二氢钠二水合物,磷酸二氢钠一水合物,磷酸二氢钠,硫酸钠(无水),硫酸钠,硫代乙醇酸钠,硫代苹果酸钠,硫代硫酸钠,琥珀酸,硫酸,酒石酸,酒石酸(d1),三氟乙酸,醋胺金刚烷和氨丁三醇。在一些实施方式中,药物组合物包含磷酸盐缓冲盐水。

[0160] 在一些实施方式中,本文提供的药物组合物包含纤维素衍生物。在一些实施方式中,本文提供的药物组合物包含水溶性纤维素或水溶性纤维素衍生物。纤维素和纤维素衍生物的示例包括但不限于微晶纤维素(Avicel;Asahi Kasei公司等),微晶纤维素羧甲基纤维素钠(Avicel RC;Asahi Kasei公司等),甲基纤维素(Metolose SM;Shin-Etsu化学有限公司等),乙基纤维素(Ethocel;Dow化学公司等),羟丙基纤维素(Nisso HPC;Nippon Soda化学有限公司等),低取代度羟丙基纤维素(L-HPC;Shin-Etsu化学有限公司等),羟丙基甲基纤维素2208(Metolose 90SH;Shin-Etsu化学有限公司等),羟丙基甲基纤维素2906(Metolose 65SH;Shin-Etsu化学有限公司等),羟丙基甲基纤维素2910(Metolose 60SH;Shin-Etsu化学有限公司等),邻苯二甲酸羟丙基纤维素200731(HPMCP;Shin-Etsu化学有限公司等),羟

丙基纤维素邻苯二甲酸酯220824 (HPMCP:Shin-Etsu化学有限公司等), 醋酸羟丙基甲基纤维素琥珀酸酯 (Shin-Etsu AQOAT:Shin-Etsu化学有限公司等), 羧甲基纤维素 (NS-300:Gotoku化学有限公司等), 羧甲基纤维素钙 (ECG-505:Gotoku化学有限公司等), 羧甲基纤维素钠 (Cellophen: Daiichi Kogyo Seiyaku化学有限公司等), 交联羧甲基纤维素钠 (Ac-Di-Sol:Asahi Kasei公司等), 羧甲基乙基纤维素 (CMEC:Freund公司等), 醋酸邻苯二甲酸纤维素 (CAP:Wako Pure化学工业有限公司等), 羟乙基纤维素 (NATROSOL:Aqualon公司等) 或其混合物。在一些实施方式中, 纤维素衍生物是羧甲基纤维素或其药学上可接受的盐。例如, 纤维素衍生物是羧甲基纤维素钠。纤维素衍生物可以以组合物的约0.1重量%至约5重量%的量存在于组合物中。例如, 约0.1%至约2.5%; 约0.1%至约1%; 约0.1%至约0.75%; 约0.1%至约0.5%; 约0.1%至约0.25%; 约0.25%至约5%; 约0.5%至约5%; 约1%至约5%; 约2.5%至约5%; 约0.25%至约0.75%; 约0.5%至约1%; 和约1重量%至约2重量%的组合物。在一些实施方式中, 表面活性剂可以以组合物的约0.5重量%存在于组合物中。

[0161] 在一些实施方式中, 本文提供的药物组合物包含表面活性剂。表面活性剂的非限制性示例包括聚山梨醇酯如聚山梨醇酯20, 聚山梨醇酯40, 聚山梨醇酯60, 聚山梨醇酯80和聚山梨醇酯85; 聚氧乙烯氢化蓖麻油如聚氧乙烯氢化蓖麻油60和聚氧乙烯35蓖麻油; 脱水山梨糖醇脂肪酸酯; 蔗糖脂肪酸酯; 聚氧乙烯聚氧丙烯二醇; 聚氧乙烯脂肪酸酯; 聚氧乙烯硬脂酸酯; 和其他表面活性剂, 包括但不限于1,2-二肉豆蔻酰基-sn-甘油基-3-(磷酸-s-(1-甘油)), 1,2-二油酰基-sn-甘油基-3-胆碱磷酸, 1,2-二棕榈酰基-sn-甘油基-3-(磷酸-外消旋-(1-甘油)), 1,2-二硬脂酰基-sn-甘油基-3-(磷酸-外消旋-(1-甘油)), 1,2-二硬脂酰基-sn-甘油基-3-磷酸胆碱, 脱氧胆酸, 二棕榈酰磷脂酰甘油 (d1), 二硬脂酰磷脂酰胆碱 (d1), 多库酯钠, 卵磷脂, 棕榈酸硬脂酸甘油酯, 三油酸甘油酯, 氢化大豆卵磷脂, 水解大豆蛋白 (酶促; 2000mw), 羟乙基哌嗪乙烷磺酸, 卵磷脂, 米吡氯铵, n-(羧基-甲氧基聚乙二醇2000)-1,2-二硬脂酰基-sn-甘油基-3-磷酸, 油酸, 棕榈酸, 聚乙二醇 (peg) 植物油, 聚乙二醇-20 (peg-20) 失水山梨糖醇异硬脂酸酯, 聚乙二醇-40 (peg-40) 蓖麻油, 磷脂, 泊洛沙姆188, 聚乙二醇200, 聚乙二醇300, 聚乙二醇3350, 聚乙二醇400, 聚乙二醇4000, 聚乙二醇600, 聚氧乙烯乙基脂肪酸酯, 胆固醇硫酸钠, 脱氧胆酸钠, n-(羧基-甲氧基聚乙二醇2000)-1,2-二硬脂酰基-sn-甘油基-3-磷酸, 油酸钠, 山梨糖醇酐单月桂酸酯, 脱水山梨糖醇单棕榈酸酯, 硬脂酸, 三辛酸甘油酯或它们的混合物。在一些实施方式中, 所述表面活性剂是聚山梨醇酯。例如, 药物组合物包含聚山梨醇酯80。表面活性剂可以以组合物的约0.01重量%至约0.5重量%的量存在于组合物中。例如, 约0.01%至约0.25%; 约0.01%至约0.1%; 约0.01%至约0.075%; 约0.01%至约0.05%; 约0.01%至约0.025%; 约0.025%至约0.5%; 约0.05%至约0.5%; 约0.1%至约0.5%; 约0.25%至约0.5%; 约0.025%至约0.075%; 约0.05%至约0.1%; 和约0.1%至约0.2% (重量) 的组合物。在一些实施方式中, 表面活性剂可以以组合物的约0.05重量%存在于组合物中。

[0162] 在一些实施方式中, 药物组合物包含式 (I) 的化合物, 包括其无定形和多晶型形式以及药学上可接受的运载体。例如, 该组合物包含式 (I) 的化合物和盐水, 例如磷酸盐缓冲盐水。在一些实施方式中, 药物组合物包含式 (I) 的化合物, 药学上可接受的运载体和一种或多种赋形剂。例如, 组合物包含式 (I) 的化合物, 药学上可接受的运载体, 例如磷酸盐缓冲盐水, 以及一种或多种赋形剂, 例如表面活性剂和纤维素衍生物。在一些实施方式中, 表面

活性剂是聚山梨酯,例如聚山梨醇酯80。在一些实施方式中,纤维素衍生物是羧甲基纤维素钠。在一些实施方式中,药物组合物包含式(I)的化合物,例如式(I)的多晶型形式,例如形式1,药学上可接受的运载体,例如磷酸盐缓冲盐水,以及一种或多种赋形剂,例如,羧甲基纤维素钠和聚山梨酯,例如聚山梨酸酯80。

[0163] 在一些实施方式中,药物组合物在水性缓冲液中包含式(I)的化合物,例如式(I)的多晶型形式,约0.1重量%至约5重量%的纤维素衍生物,约0.01重量%至约0.5重量%的表面活性剂。例如,本文提供的药物组合物可以包括式(I)的化合物,例如形式1或形式1的非化学计量水合物,其具有1重量%至约20重量%的水,约0.5重量%的羧甲基纤维素钠和磷酸盐缓冲盐水中约0.05重量%聚山梨酸酯80。

[0164] 在一些实施方式中,本文提供的药物组合物具有约6.0至约8.0的pH。例如,药物组合物可具有约7.3或7.4的pH。在一些实施方式中,本文提供的药物组合物具有约3.0至约5.0的pH。例如,药物组合物可具有约3.8的pH。

[0165] 本文提供的组合物可以含有赋形剂。术语“赋形剂”在本文中用于描述除本文提供的化合物之外的任何成分,例如式(I)化合物,包括其多晶型物和无定形形式。药学上可接受的赋形剂包括但不限于离子交换剂,氧化铝,硬脂酸铝,卵磷脂,自乳化药物递送系统(SEDSS)如d- α -生育酚聚乙二醇1000琥珀酸盐,用于药物剂型的表面活性剂如吐温,泊洛沙姆或其他类似的聚合物递送基质,血清蛋白例如人血清白蛋白,缓冲物质例如磷酸盐,三羟甲基氨基甲烷(tris),甘氨酸,山梨酸,山梨酸钾,饱和植物脂肪酸的部分甘油酯混合物,水,盐或电解质例如硫酸鱼精蛋白,磷酸氢二钠,磷酸氢钾,氯化钠,锌盐,胶态二氧化硅,三硅酸镁,聚乙烯吡咯烷酮,基于纤维素的物质,聚乙二醇,羧甲基纤维素钠,聚丙烯酸酯,蜡,聚乙烯-聚氧丙烯嵌段聚合物,和羊毛脂,增溶剂,张力剂,稳定剂,防腐剂,成盐剂,螯合物/螯合剂,粘度增强剂,造影剂,消泡剂,控释剂,润滑剂,粘合剂,镇痛剂,抗肝素,抗病毒剂,着色剂,润肤剂,推进剂和其它赋形剂,包括但不限于活性炭,硫酸钡,布比卡因,溴克利那,卡布醇钙(calcobutrol),谷胱甘肽,锌,乙酸锌,碳酸锌,氯化锌和氧化锌。环糊精如 α -、 β 和 γ -环糊精,或化学改性的衍生物如羟烷基环糊精,包括2-和3-羟丙基- β -环糊精,或其它溶液化的衍生物也可用于提高文中所述的化合物的递送。可制备包含0.005%-100%范围内的本文所述化合物的剂型或组合物,余量由非毒性运载体补足。所考虑的组合物可包含0.001%-100%的活性组分,在一个实施方式中为0.1-95%,在另一个实施方式中为75-85%,在又一个实施方式中20-80%。制备这种剂型的实际方法是已知的,或是本领域技术人员所明白的;例如参见《雷明顿:药物科学和实践》(Remington:The Science and Practice of Pharmacy),第22版(英国伦敦的药物出版社(Pharmaceutical Press),2012)。

[0166] 在一些实施方式中,本文提供的药物组合物含有增溶剂。增溶剂的实例包括但不限于乙酰色氨酸(d1),丙氨酸,白蛋白(聚集的),醇,阿法环糊精腔内粉末,氨,无水葡萄糖,无水乳糖,无水柠檬酸三钠,精氨酸,抗坏血酸,天冬氨酸,苯磺酸,苯甲醇,苯甲酸苄酯,苄基氯,贝塔环糊精磺丁基醚钠,丁醇(混合异构体),辛酸,羧甲基纤维素,羧甲基纤维素钠,蓖麻油,胆固醇,玉米油,棉籽油,肌酸,肌酸酐,交联羧甲基纤维素钠,交联聚维酮,半胱氨酸盐酸盐,半胱氨酸,半胱氨酸(d1),右旋糖40,葡聚糖,二乙酰化单酸甘油酯,二乙醇胺,二甲基亚砷,乙醇胺盐酸盐,乙酸乙酯,乙烯-乙酸乙烯酯共聚物(15%乙酸乙烯酯), γ -环糊

精,明胶,龙胆酸乙醇酰胺,龙胆酸,葡糖酸内酯,葡糖醛酸,甘油,羟乙基淀粉,人白蛋白微球,透明质酸钠,羟丙基贝塔环糊精肌内注射,羟丙甲纤维素,异丙醇,甲基纤维素,甲基吡咯烷酮,微晶纤维素,N,N-二甲基乙酰胺,烟酰胺,油酸,棕榈酸,花生油,聚乙二醇植物油,聚乙二醇-20脱水山梨糖醇异硬脂酸酯,聚乙二醇-40蓖麻油,苯乙醇,聚乙二醇200,聚乙二醇300,聚乙二醇3350,聚乙二醇400,聚乙二醇4000,聚乙二醇600,聚丙二醇,聚乙烯醇,罂粟籽油,聚维酮K12,聚维酮K17,聚维酮,脯氨酸,没食子酸丙酯,乙二醇,芝麻油,大豆油,淀粉,硬脂酸,三甲基甲硅烷基处理的聚二甲基硅氧烷醇/三甲基甲硅烷氧基硅酸盐交联聚合物,和黄蜡,以及它们的组合。

[0167] 在一些实施方式中,本文提供的药物组合物含有张力剂。张力剂的示例包括但不限于右旋糖一水合物,葡萄糖溶液,右旋糖,二甲亚砜,果糖,葡糖酸内酯,葡糖醛酸,甘油,甘氨酸盐酸盐,甘氨酸,盐酸肌,组氨酸,盐酸,高渗氯化钠溶液,异亮氨酸,异丙醇,等渗氯化钠溶液,乳酸(d1),乳糖酸,乳糖一水合物,乳糖,亮氨酸,赖氨酸乙酸盐,赖氨酸,赖氨酸一水合物,氯化镁,硬脂酸镁,马来酸,甘露糖醇,葡甲胺,甲硫氨酸,甲基硼酸,聚丙二醇,氯化钾,氢氧化钾,磷酸钾(一元碱),脯氨酸,没食子酸丙酯,丙二醇,糖精钠,丝氨酸,乙酸钠,抗坏血酸钠,苯甲酸钠,碳酸氢钠,硫酸氢钠,碳酸钠,氯化钠,柠檬酸钠,葡糖酸钠,氢氧化钠,次氯酸钠,乳酸钠,磷酸二氢钠,磷酸钠,磷酸钠p-32,磷酸氢二钠二水合物,磷酸氢二钠十二水合物,磷酸氢二钠,磷酸氢二钠(无水),磷酸氢二钠七水合物,磷酸二氢钠(无水),磷酸二氢钠二水合物,磷酸二氢钠一水合物,磷酸二氢钠,硫酸钠(无水),硫酸钠,硫代甘醇酸钠,硫代苹果酸钠,硫代硫酸钠,山梨醇,琥珀酸,蔗糖,硫酸,酒石酸,酒石酸(d1),苏氨酸,海藻糖,三氟乙酸,柠檬酸三钠二水合物,氨丁三醇,色氨酸,酪氨酸,尿素,尿烷,和缬氨酸,以及它们的组合。

[0168] 在一些实施方式中,本文提供的药物组合物含有稳定剂。稳定剂的实例包括但不限于乙酰色氨酸(d1),丙氨酸,白蛋白(聚集的),醇,阿尔法环糊精腔内粉末,氨,无水右旋糖,无水乳糖,无水柠檬酸三钠,精氨酸,抗坏血酸,天冬氨酸,苯磺酸,苯甲醇,苯甲酸苄酯,苄基氯,贝塔环糊精磺丁基醚钠,硼酸,丁醇(混合异构体),辛酸,羧甲基纤维素,羧甲基纤维素钠,蓖麻油,胆固醇,肌酸,肌酸酐,交联羧甲基纤维素钠,交聚维酮,盐酸半胱氨酸,半胱氨酸,半胱氨酸(d1),葡聚糖40,葡聚糖,乙烯-乙酸乙烯酯共聚物(15%乙酸乙烯酯),明胶,龙胆酸乙醇酰胺,龙胆酸,羟乙基淀粉,人白蛋白微球,透明质酸钠,羟丙甲纤维素,葡甲胺,甲硫氨酸,甲基硼酸,甲基纤维素,甲基吡咯烷酮,微晶纤维素,米吡氯铵,N-(羰基-甲氧基聚乙二醇2000)-1,2-二硬脂酸酯,N,N-二甲基乙酰胺,烟酰胺,苯丙氨酸,聚乙烯醇,聚维酮K12,聚维酮K17,聚维酮,丝氨酸,柠檬酸钠,葡糖酸钠,乳酸钠,淀粉,苏氨酸,海藻糖,三辛酸甘油酯,三甲基甲硅烷基处理的聚二甲基硅氧烷醇/三甲基甲硅烷氧基硅酸酯交联聚合物,柠檬酸三钠二水合物,色氨酸,酪氨酸,尿素和缬氨酸及其组合

[0169] 在一些实施方式中,本文提供的药物组合物含有防腐剂。防腐剂的示例包括但不限于丙酮亚硫酸氢钠, α -生育酚,苯扎氯铵,苄醇,苯甲酸苄酯,苄基氯,硼酸,丁基化羟基茴香醚,丁基化羟基甲苯,对羟基苯甲酸丁酯,氯丁醇,氯丁醇半水合物,甲酚,焦碳酸二乙酯,乙二胺四乙酸钙二钠盐,乙二胺四乙酸二钠,乙二胺四乙酸钠,乙二胺四乙酸,己基间苯二酚,间甲酚,对羟基苯甲酸甲酯,米吡氯铵,单硫代甘油,氮,苯酚,苯乙醇,硝酸苯汞,亚硫酸氢钾,偏亚硫酸钾,对羟基苯甲酸丙酯,抗坏血酸钠,苯甲酸钠,硫酸氢钠,氯酸钠,连二亚硫

酸钠, 甲醛次硫酸钠, 碘化钠, 偏亚硫酸钠, 亚硫酸钠, 酒石酸钠, 二氧化硫, 亚硫酸和硫柳汞以及它们的组合。

[0170] 在一些实施方式中, 本文提供的药物组合物含有成盐剂。成盐剂的示例包括但不限于乙酸, 乙酸酐, 己二酸, 乙酸铵, 硫酸铵, 无水柠檬酸, 苯甲酸, 氯化钙, 葡庚糖酸钙, 氢氧化钙, 钙, 二氧化碳, 柠檬酸磷酸氢二钾, 磷酸氢二钾, 二乙醇胺, 柠檬酸二钠倍半水合物, 柠檬酸二钠, 盐酸, 异亮氨酸, 乳酸 (dl), 乳糖酸, 氯化镁, 硬脂酸镁, 马来酸, 偏磷酸, 甲磺酸, 硝酸, 磷酸离子, 磷酸, 氢氧化钠, 次氯酸钠, 磷酸钠二水合物, 磷酸钠, 磷酸钠p-32, 磷酸氢二钠二水合物, 磷酸氢二钠十二水合物, 磷酸氢二钠, 磷酸氢二钠 (无水), 磷酸氢二钠七水合物, 磷酸二氢钠 (无水), 磷酸二氢钠二水合物, 磷酸二氢钠一水合物, 磷酸二氢钠和三氟乙酸及其组合。

[0171] 在一些实施方式中, 本文提供的药物组合物含有螯合物或螯合剂。螯合剂或螯合剂的示例包括但不限于卡地胺, 钙塞酸三钠, 钙立醇钙, 乙二胺四乙酸钙二钠, 乙二胺四乙酸二钠, 乙二胺四乙酸钠, 乙二胺四乙酸, 氯化铁, 葡庚糖酸钠, 甲基硼酸, 镍胍 (nioxime), 氧化膦酸二钠 (oxidronate disodium), peg-60 氢化蓖麻油, 戊酸五钠, 戊酸钙三钠, 三胺五乙酸 (pentetic acid), 亚磷酸钠, 焦磷酸钠, 琥珀酸钠六水合物, 三偏磷酸钠, 二巯丁二酸 (succimer) 和维塞胺 (versetamide) 以及它们的组合。

[0172] 在一些实施方式中, 本文提供的药物组合物含有粘度增强剂。粘度增强剂的示例包括但不限于羧甲基纤维素, 羧甲基纤维素钠, 交联羧甲基纤维素钠, 交聚维酮, 乙烯-乙酸乙烯酯共聚物 (15% 乙酸乙烯酯), 明胶, 羟乙基淀粉, 人白蛋白微球, 透明质酸钠, 羟丙甲纤维素, 甲基纤维素, 甲基吡咯烷酮, 微晶纤维素, 聚乙烯醇, 聚维酮K12, 聚维酮K17, 聚维酮, 淀粉和三甲基甲硅烷基处理的聚二甲基硅氧烷醇/三甲基甲硅烷氧基硅酸盐交联聚合物, 及其组合。

[0173] 在一些实施方式中, 本文提供的药物组合物含有造影剂。造影剂的示例包括但不限于: 泛影酸, 全氟化亚锡, 氯化亚锡, 氟化亚锡, 酒石酸亚锡, 四 (2-甲氧基异丁基异氰化物) 四氟硼酸铜 (I), 和替曲膦及其组合。

[0174] 在一些实施方式中, 本文提供的药物组合物含有消泡剂。消泡剂的示例包括但不限于聚二甲基硅氧烷, 聚硅氧烷, 硅酮和二甲基硅油及其组合。

[0175] 在一些实施方式中, 本文提供的药物组合物含有控释剂。控制释放剂的示例包括但不限于聚 (dl-乳酸-共-乙醇酸), (50:50; 12000mw), 聚乳酸, 和聚丙交酯及其组合。

[0176] 在一些实施方式中, 本文提供的药物组合物含有润滑剂。润滑剂的示例包括但不限于硅酮和二甲基硅油及其组合。

[0177] 在一些实施方式中, 本文提供的药物组合物含有粘合剂。粘合剂的示例包括但不限于 Duro-Tak 87-2287。

[0178] 在一些实施方式中, 本文提供的药物组合物含有镇痛剂。镇痛剂的例子包括但不限于次水杨酸钠。

[0179] 在一些实施方式中, 本文提供的药物组合物含有抗肝素剂。抗肝素剂的实例包括但不限于硫酸鱼精蛋白。

[0180] 在一些实施方式中, 本文提供的药物组合物含有抗病毒剂。抗病毒剂的示例包括但不限于, 醋胺金刚烷。

[0181] 在一些实施方式中,本文提供的药物组合物含有着色剂。着色剂的实例包括但不限于亚甲蓝。

[0182] 在一些实施方式中,本文提供的药物组合物含有润肤剂。润肤剂的例子包括但不限于聚氨酯。

[0183] 在一些实施方式中,本文提供的药物组合物含有推进剂。推进剂的例子包括但不限于二氯二氟甲烷。

[0184] 在一些实施方式中,本文提供的药物组合物被制备为单次使用的可注射组合物。例如,药物组合物被制备成含有治疗有效量的式(I)化合物,包括其无定形和多晶型形式,并且旨在用于单次注射的单个对象中。在一些实施方式中,本文提供的药物组合物被制备成多剂量组合物。例如,药物组合物被制备为含有多于治疗有效量的式(I)化合物,包括其无定形和多晶型形式,并且旨在用于一个或多个对象的多于一次注射。在一些实施方式中,多剂量组合物具有更高浓度的式(I)化合物,其比预期用于单剂量并且旨在用于现场稀释以达到用于对象的适当剂量。

[0185] 在一些实施方式中,所述组合物以适用于单次给药剂量的单位剂型提供。在一些实施方式中,所述组合物以适用于多次给药剂量的单位剂型提供。例如,每三个月注射一次,每六个月注射一次,每九个月注射一次等。

[0186] 注射剂可以制备成常规形式,例如液体溶液、胶体、脂质体、络合物、团聚体,悬浮液,或乳液,或适合在注射前在液体中重建的固体形式。这种胃肠外组合物中包含的活性化合物的百分数高度依赖于其特定性质,以及化合物的活性和对象的需求。但是,可使用溶液中0.01%-10%的活性成分百分比,如果组合物是固体或悬浮液,则可以更高,随后可以稀释到上述百分比。

[0187] 在一些实施方式中,组合物包含每次注射约1mL至约10mL的体积。例如,约1mL至约6mL,约1mL至约4mL,约1mL至约3mL,约2mL至约10mL,约4mL至约10mL,约7mL至约10mL,约1.5mL至约2.5mL,约2mL至约4mL。在一些实施方式中,组合物包含每次注射约2mL的体积。

[0188] 在一些实施方式中,式(I)化合物(包括其无定形和多晶型形式)的单位剂量在人体中为约0.1 μ g/kg至约10 μ g/kg。

[0189] 在一些实施方式中,式(I)化合物(包括其无定形和多晶型形式)的单位剂量在人体中为约0.1 μ g/kg至约5 μ g/kg。

[0190] 在一些实施方式中,式(I)化合物(包括其无定形和多晶型形式)的单位剂量在人体中为约0.2 μ g/kg至约9 μ g/kg。

[0191] 在一些实施方式中,式(I)化合物(包括其无定形和多晶型形式)的单位剂量在人体中为约0.25 μ g/kg至约8 μ g/kg。

[0192] 在一些实施方式中,式(I)化合物(包括其无定形和多晶型形式)的单位剂量在人体中为约0.3 μ g/kg至约7 μ g/kg。

[0193] 在一些实施方式中,式(I)化合物(包括其无定形和多晶型形式)的单位剂量在人体中为约0.4 μ g/kg至约6 μ g/kg。

[0194] 在一些实施方式中,式(I)化合物(包括其无定形和多晶型形式)的单位剂量在人体中为约0.5 μ g/kg至约5 μ g/kg。

[0195] 在一些实施方式中,式(I)化合物(包括其无定形和多晶型形式)的单位剂量在人

体中为约0.6μg/kg至约5μg/kg。

[0196] 在一些实施方式中,式(I)化合物(包括其无定形和多晶型形式)的单位剂量在人体中为约1.0μg/kg至约4μg/kg。

[0197] 在一些实施方式中,式(I)化合物(包括其无定形和多晶型形式)的单位剂量在人体中为约2.0μg/kg至约4μg/kg。

[0198] 在一些实施方式中,式(I)化合物(包括其无定形和多晶型形式)的单位剂量在人体中为约3.0μg/kg至约5μg/kg。

[0199] 在一些实施方式中,式(I)化合物(包括其无定形和多晶型形式)的单位剂量在人体中为约4.0μg/kg至约6μg/kg。

[0200] 在一些实施方式中,式(I)化合物(包括其无定形和多晶型形式)的单位剂量在人体中为约5.0μg/kg至约10μg/kg。

[0201] 在一些实施方式中,式(I)化合物(包括其无定形和多晶型形式)的单位剂量在人体中为0.01mg至1mg。

[0202] 在一些实施方式中,式(I)化合物(包括其无定形和多晶型形式)的单位剂量在人体中为0.01mg至0.5mg。

[0203] 在一些实施方式中,式(I)化合物(包括其无定形和多晶型形式)的单位剂量在人体中为0.01mg至0.3mg。

[0204] 在一些实施方式中,式(I)化合物(包括其无定形和多晶型形式)的单位剂量在人体中为0.03mg至0.9mg。

[0205] 在一些实施方式中,式(I)化合物(包括其无定形和多晶型形式)的单位剂量在人体中为0.03mg至0.23mg。

[0206] 在一些实施方式中,式(I)化合物(包括其无定形和多晶型形式)的单位剂量在人体中为0.05mg至0.8mg。

[0207] 在一些实施方式中,式(I)化合物(包括其无定形和多晶型形式)的单位剂量在人体中为0.07mg至0.7mg。

[0208] 在一些实施方式中,式(I)化合物(包括其无定形和多晶型形式)的单位剂量在人体中为0.08mg至0.7mg。

[0209] 在一些实施方式中,式(I)化合物(包括其无定形和多晶型形式)的单位剂量在人体中为0.1mg至0.6mg。

[0210] 在一些实施方式中,式(I)化合物(包括其无定形和多晶型形式)的单位剂量在人体中为0.12mg至0.6mg。

[0211] 在一些实施方式中,式(I)化合物(包括其无定形和多晶型形式)的单位剂量在人体中为0.14mg至0.5mg。

[0212] 在一些实施方式中,式(I)化合物(包括其无定形和多晶型形式)的单位剂量在人体中为0.16mg至0.5mg。

[0213] 在一些实施方式中,式(I)化合物(包括其无定形和多晶型形式)的单位剂量在人体中为0.18mg至0.4mg。

[0214] 在一些实施方式中,式(I)化合物(包括其无定形和多晶型形式)的单位剂量在人体中为0.2mg至0.4mg。

[0215] 在一些实施方式中,药物组合物包含式(I)化合物,包括其无定形和多晶型物信使,以及药学上可接受的运载体。在一些实施方式中,组合物可以由式(I)的多晶型形式例如形式1制备。本文提供的组合物(例如悬浮液和溶液)可以在延长的时间段内,例如在数周,数月或数年的时间内维持有效药物浓度,即式(I)化合物的有效浓度。在一些实施方式中,式(I)化合物在一段时间后在给予部位(例如注射部位)以初始剂量的约0.5%至约10%(例如初始剂量的约0.5%,0.55%,1%,1.5%,2%,2.5%,3%,3.5%,4%,4.5%,5%,5.5%,6%,6.5%,7%,7.5%,8%,8.5%,9%,9.5%或10%)的量存在。例如,在约45天,90天或180天后以初始剂量的约0.5%至约10%存在于注射部位。在一些实施方式中,式(I)化合物经放射性标记。该化合物可以在例如任何碳、氢或氟原子上用各自的放射性同位素进行放射性标记。放射性同位素的实例包括但不限于氘,氚,碳-11,碳14和氟-18。可以使用本领域技术人员已知的任何成像方法来测量信号,所述方法包括但不限于磁共振成像(MRI),超声波,内窥镜检查,正电子发射断层摄影术(PET)和单光子发射计算机断层摄影术(SPECT)。

[0216] 在一些实施方式中,所述组合物和本文提供的组合物稳定至少3个月。例如,随着时间的推移,例如至少3个月内,组合物不显示一种或多种多晶型形式(例如,某种形式的增加或减少)、外观、pH、杂质百分比、活性(如通过体外测定法测量)或渗透压的变化。在一些实施方式中,所述组合物和本文提供的组合物稳定至少6个月。例如,随着时间的推移,例如至少6个月内,组合物不显示一种或多种多晶型形式(例如,某种形式的增加或减少)、外观、pH、杂质百分比、活性(如通过体外测定法测量)或渗透压的变化。在一些实施方式中,所述组合物和本文提供的组合物稳定至少9个月。例如,随着时间的推移,例如至少9个月内,组合物不显示一种或多种多晶型形式(例如,某种形式的增加或减少)、外观、pH、杂质百分比、活性(如通过体外测定法测量)或渗透压的变化。在一些实施方式中,所述组合物和本文提供的组合物稳定至少12个月。例如,随着时间的推移,例如至少12个月内,组合物不显示一种或多种多晶型形式(例如,某种形式的增加或减少)、外观、pH、杂质百分比、活性(如通过体外测定法测量)或渗透压的变化。在上文中,短语“不显示……的变化”是指在相关时间段内对于以下任一参数所测量的改变小于5%(例如,小于4%,小于3%,小于2%,小于1%)的变化。

[0217] 在一些实施方式中,本文提供的药物组合物表现出式(I)化合物的缓慢溶解,包括其无定形和多晶型形式。溶解时间可根据具体溶剂,浓度,温度,多晶型形式等而变化。在一些实施方式中,包含式(I)化合物的组合物在溶液中表现出约5天至1500天的溶液中平均溶解时间,例如约5天至10天,10天至100天,100天至1000天,或1000天至1500天,例如约5天,7天,10天,25天,50天,75天,100天,200天,300天,400天,500天,600天,700天,900天,1000天,1100天,1200天,1300,1400或1500天。在一些实施方式中,本文提供的药物组合物表现出大于7天的溶液中平均溶解时间;大于60天的溶液中平均溶解时间;大于120天的溶液中平均溶解时间;或者大于1年的溶液中平均溶解时间。在一些实施方式中,包含式(I)化合物的组合物显示约7天的溶液中平均溶解时间。在一些实施方式中,包含式(I)化合物的组合物显示约89天的溶液中平均溶解时间。在一些实施方式中,包含式(I)化合物的组合物显示约1116天的溶液中平均溶解时间。在一些这样的实施方式中,药物组合物包含约100mg/mL的式(I)化合物,包括其无定形和多晶型形式。在一些实施方式中,溶解时间可以取决于例

如pH或浓度或两者。如本文所用,“平均溶解时间”是指从剂型释放药物的速率,其中数值越高,药物释放速率越慢。

[0218] 在一些实施方式中,药物组合物包含约0.005mg/mL至2.5mg/mL的式(I)的化合物,包括其无定形和多晶型形式,例如约0.005mg/mL至约2mg/mL、约0.01mg/mL至约1.8mg/mL、约0.025mg/mL至约1.6mg/mL、约0.05mg/mL至约1.5mg/mL、约0.075mg/mL至约1.25mg/mL、约0.1mg/mL至约1mg/mL、或约0.25mg/mL至约0.75mg/mL。在一些这样的实施方式中,药物组合物包含约0.015mg/mL至约0.115mg/mL的式(I)化合物,包括其无定形和多晶型形式。在一些实施方式中,注射浓度包括约0.1mg/mL至4mg/mL。在一些实施方式中,注射浓度是2mg/mL。

[0219] 本文所提供的化合物(如,式(I)化合物,包括其无定形和多晶型形式)可以配置为多个颗粒。例如,本文提供的化合物的颗粒的中值粒度可以是小于20 μ m(例如,小于约15 μ m;小于约10 μ m;小于约7.5 μ m;小于约5 μ m;小于约2.5 μ m;小于约1 μ m;和小于约0.5 μ m)。例如,中值粒度可以是约0.1 μ m至20 μ m,例如,约0.5-20、0.5-15、0.5-10、0.5-7.5、0.5-5、0.5-2.5、0.5-1、2.5-15、5-10、7.5-20、或1-5 μ m。在一些实施方式中,颗粒还可以包含聚合物。合适聚合物的例子包括生物相容和可生物降解的聚合物,如聚(乳酸)、聚(乙醇酸)、聚(乳酸-共-乙醇酸)、聚(交酯共乙交酯)、和它们的混合物。在一些实施方式中,颗粒包含聚(乳酸-共-乙醇酸)(PLGA)。

[0220] 在一些实施方式中,式(I)化合物(包括其无定形和多晶型形式),例如式(I)化合物的多晶型形式(如,形式1)的粒度分布(D值,如D50)为约1至约6 μ m,例如,约1.5 μ m至约5 μ m,或约2.4至约2.55 μ m。例如,D50可以约为1.5、1.6、1.7、1.8、1.9、2、2.1、2.2、2.3、2.4、2.5、2.6、2.7、2.8、2.9、3、3.1、3.2、3.3、3.4、3.5、4、4.5、或5 μ m。在一些实施方式中,D50值为约2.55 μ m。在一些实施方式中,D50值为约2.45 μ m。在一些实施方式中,D50值为约2.1 μ m。在一些实施方式中,D50值为约2 μ m。在一些实施方式中,D50值为约1.6 μ m。D50可以同本领域技术人员树脂的常规粒度测定技术进行测定。该技术包括,例如,沉降场流分级分离法、光子相关光谱法、光散射、激光衍射和圆盘离心(disccentrifugation)。

[0221] 本文提供的组合物和化合物(包括其无定形和多晶型形式)的给予可以通过任何可接受的给予模式,包括但不限于皮下,静脉内,局部,透皮,腹膜内,肌内,鞘内,关节内,囊内,脊柱内,滑膜内,硬膜外,血管内或经由感染的骨的灌注。在一些实施方式中,给予是肠胃外的。在一些实施方式中,给予是关节内的。

[0222] 在一些实施方式中,式(I)化合物(包括其无定形和多晶型形式)以及本文提供的组合物经肠胃外给予,包括肌内,关节内,关节周围,脊柱内,滑膜内和硬膜外。例如,化合物和组合物可以在骨关节炎的部位(例如膝盖,臀部,肩部等)局部注射。注射可能发生在关节周围的一个或多个位置。在一些实施方式中,使用诸如超声的成像方法来引导注射。在一些实施方式中,式(I)化合物(包括其无定形和多晶型形式)的给予(例如注射)在局部麻醉剂之前或与局部麻醉剂组合。

[0223] 本文提供的用于药物用途的式(I)化合物可以作为无定形或多晶型物组合物给予。药学上可接受的组合物可以包括悬浮液,液体,溶液,胶体,脂质体,乳液,复合物和凝聚层。在一些实施方式中,所述组合物被配制为悬浮液。包括其无定形和多晶型形式的化合物和组合物可以作为注射剂给予。

[0224] 本文提供的化合物和组合物也可以与其他已知试剂联用(一起或依次给予)。

[0225] 在一些实施方式中,式(I)化合物(包括其无定形和多晶型形式)可以与以下的一种或多种联合治疗骨关节炎:(a)非甾体抗炎药(NSAID),包括但不限于布洛芬,萘普生,阿司匹林,对乙酰氨基酚,吲哚美辛(例如INDOCIN[®]和TIVORBEX[®]),口服的或给予在受影响区域的双氯芬酸(例如VOLTAREN[®],ZIPSOR[®],PENNSAID[®],FLECTOR[®]和CATAFLAM[®]),美洛昔康(例如MOBIC[®]),塞来昔布(例如CELEBREX[®]),吡罗昔康(例如FELDENE[®]),依托度酸(例如LODINE[®]),萘丁美酮(例如RELAFEN[®]),鲁米考昔,伐地考昔(例如BEXTRA[®]),艾托考昔,帕瑞考昔,非诺洛芬(例如NALFON[®]),奥沙普秦(例如DAYPRO[®]),甲芬那酸(例如PONSTEL[®]),氟尼柳(例如DOLOBID[®]),非诺洛芬(例如NALFON[®]),氟比洛芬(例如ANSAID[®]),酮洛芬(例如ORUVAIL[®]),酮咯酸(例如TORADOL[®]),舒林酸(例如CLINORIL[®]),甲氯灭酸盐,水杨酸胆碱-水杨酸镁,双水杨酯(例如DISALCID[®])和托美汀(例如TOLECTIN[®]);(b)物理治疗;(c)注射皮质类固醇药物,例如泼尼松,地塞米松,氢化可的松和甲基泼尼松龙;(d)注射透明质酸衍生物(例如,HYALGAN[®],SYNVISC[®],EUFLEXXA[®],GEL-ONE[®],MONOVISC[®],ORTHOVISC[®]和SUPARTZ[®]);(e)注射或局部应用辣椒素(例如CAPSAGEL[®]);(f)麻醉剂,例如可待因,芬太尼,氢可酮,氢吗啡酮,吗啡,哌替啶,羟考酮和曲马多(例如,ULTRAM[®],CONZIP[®]和RYZOLT[®]);(g)抗抑郁药,如度洛西汀(例如CYMBALTA[®]);(h)支架和/或鞋插入物或任何可固定或支撑关节以帮助保持关节不受压的装置(例如,夹板,支架,鞋插入物或其他医疗装置);(i)重新调整骨骼(截骨术);(j)关节置换术(关节成形术);和(k)慢性疼痛类。

[0226] 在一些实施方式中,式(I)的化合物(包括其无定形和多晶型形式)可以与一种或多种以下药物或方法联合治疗骨关节炎:泼尼松,甲泼尼龙,SYNVISC[®](海兰GF 20),ABT-981[MABs(2015)7(3):605-619],干细胞注射,JNJ-42160443(富珠单抗),富血小板血浆(PRGF)注射,他尼珠单抗,文拉法辛,PH-797804,PG-530742(二水合钠盐PG-116800),斯普非敏(Sprifermin,AS902330,rhFGF-18),传递体内的表皮酮洛芬(IDEA-033)[Annals of the Rheumatic Diseases(2007)66(9):1178-1183],FX005和FX006(均由Flexion治疗公司提供),JNJ-39439335(Mavatrep)[J.Med.Chem.(2015)58(9):3859-3874],珀马克西(polmacoxib,Acelex,CG100649),巴里替比(balicatib,AAE581),GSK3196165,凯拉帕朵(cebranopadol,GRT6005),法斯露单抗(fasimumab,REGN475),TPX-100(OrthoTrophix公司),PRX167700(Proximagen公司),EP 104IAR(延长释放丙酸氟替卡松组合物),LY2951742和LY545694(均来自Eli Lilly&Co公司),阿达木单抗(Humira[®]),GW842166(GSK公司),YY1201(Yooyoung药物有限公司),CF-101(IB-MECA)和CF602(均来自Can-Fite生物制药公司),PLA-695(Pfizer公司),VX-150(Vertex公司),ADL5859和ADL5747(均来自Adolor公司,现为Cubist制药公司),方纳批德(funapide,INN公司)(TV-45070,XEN402),AGG-523(Pfizer公司)[Osteoarthritis Cartilage(2011)19(3):315-323],CNTX-4975(用于注射的辣椒素,Centrexion公司),CR845(Cara治疗公司),ASP7962(Astellas药物公司),DA-5202(Dong-A ST有限公司),GZ389988(Sanofi-Genzyme公司),以及MEDI 7352(AstraZeneca公司),LNA043(Novartis公司)。

[0227] 4.试剂盒

[0228] 本文还提供试剂盒。通常,试剂盒包含一种或多种本文所述的化合物或组合物。在某些实施方式中,试剂盒可包含一个或多个递送系统,例如,用于递送或给予本文提供的化合物或组合物,以及试剂盒的使用说明(例如,用于治疗患者的说明书)。在一些实施方式中,所述药盒可包含本文所述的化合物或组合物和指示该内容物要给予患有骨或软骨疾病或骨关节炎的患者的标签。

[0229] 5. 治疗骨关节炎的方法

[0230] 提供了治疗患者骨关节炎的方法。所述方法包括向患者给予治疗有效量的式(I)化合物,包括其无定形和/或多晶型形式,或包含式(I)化合物的药物组合物,包括其无定形和多晶型形式,以及药学上可接受的运载体。在一些实施方式中,本文提供的方法包括关节内给予包含治疗有效量的式(I)化合物的药物组合物,包括其无定形和多晶型形式。在一些实施方式中,本文提供的方法包括关节内给予通过包括混合式(I)化合物的多晶型形式与药学上可接受的运载体的方法所制备的药物组合物。在一些实施方式中,多晶型形式在与药学上可接受的盐混合前进行干燥。在一些实施方案中,多晶型物是形式1。在一些实施方案中,多晶型物是形式13。在一些实施方式中,药学上可接受的运载体是水性介质

[0231] 在一些实施方式中,本文提供了用于治疗患者骨关节炎的方法,其包括向患者关节内给予包含治疗有效量的式(I)化合物和药学可接受运载体的药物组合物。在一些实施方式中,所述组合物中式(I)的化合物包含式1。在一些实施方式中,所述组合物中式(I)的化合物包含具有1重量%至约20重量%水的形式1的非化学计量水合物。在一些实施方式中,所述组合物中式(I)的化合物以具有1重量%至20重量%水的形式1的非化学计量水合物实质地存在。在一些实施方式中,该药物组合物是组合物。在一些实施方式中,药物组合物是悬浮液。

[0232] 在本文所提供方法的实施方式中,本文所提供的药物组合物在给药后至少约两周中将治疗有效浓度的式(I)化合物(包括其无定形和/或多晶型形式)递送至给药位置周围的关节。例如,药物组合物可以在给药后至少约30天中将治疗有效浓度的式(I)的化合物(包括其无定形和/或多晶型形式)提供至给药位置周围的关节。在一些实施方式中,药物组合物在给药后至少约45天中将治疗有效浓度的式(I)的化合物提供至给药位置周围的关节。在一些实施方式中,药物组合物在给药后至少约60天中将治疗有效浓度的式(I)的化合物提供至给药位置周围的关节。在一些实施方式中,药物组合物在给药后至少约90天中将治疗有效浓度的式(I)的化合物(包括其无定形和/或多晶型形式)提供至给药位置周围的关节。例如,药物组合物可以在给药后至少约180天中将治疗有效浓度的式(I)的化合物(包括其无定形和/或多晶型形式)提供至给药位置周围的关节。在一些实施方式中,式(I)的化合物在给药前进行放射性标记。在一些实施方式中,式(I)的化合物用氚(³H)进行放射性标记。式(I)的化合物的治疗有效浓度可以通过本领域技术人员已知的检测方法测定。例如,放射标记的式(I)的化合物可以通过定量放射化学分析(QRA)测定。在一些实施方式中,放射标记的式(I)的化合物通过定量全身放射自显影法(QWBA)测定。在一些实施方式中,式(I)的化合物图片通过放射性成像检测。在一些实施方式中,所述组合物中式(I)的化合物包含式1。在一些实施方式中,所述组合物中式(I)的化合物包含具有1重量%至约20重量%水的形式1的非化学计量水合物。在一些实施方式中,所述组合物中式(I)的化合物以具有1重量%至约20重量%水的形式1的非化学计量水合物实质地存在。在一些实施方式中,药物

组合物是溶液。在一些实施方式中,药物组合物是悬浮液。

[0233] 在本文所提供的方法的一些实施方式中,配置所述组合物以使得式(I)的化合物(包括其无定形和多晶型形式,如形式I)在给药后的更长的一段时间内是生物可利用的。在一些实施方式中,式(I)的化合物在治疗窗口中的浓度保持一段所需时间。

[0234] 在关节内给予式(I)化合物(包括其无定形和多晶型形式)的药物组合物(例如悬浮液)后,在对象的血浆中检测到很少量的或没有检测到式(I)化合物。例如,在给予式(I)化合物4小时后,药物组合物例如悬浮液可以提供小于约0.1ng/mL的式(I)化合物的血浆浓度。在一些实施方式中,药物组合物例如悬浮液在给予式(I)化合物后24小时提供小于约0.1ng/mL的血浆浓度。在一些实施方式中,在给予式(I)化合物后4周时,药物组合物例如悬浮液提供小于约0.1ng/mL的式(I)化合物的血浆浓度。例如,在给予式(I)化合物后24周时,药物组合物例如悬浮液可以提供小于约0.1ng/mL的式(I)化合物的血浆浓度。

[0235] 在一些实施方式中,在给予剂量高达250 μ g的式(I)化合物4小时后,药物组合物(例如悬浮液)可以提供小于约0.1ng/mL的式(I)化合物的血浆浓度。在一些实施方式中,在给予剂量高达250 μ g的式(I)化合物24小时后,药物组合物(例如悬浮液)提供小于约0.1ng/mL的血浆浓度。在一些实施方式中,在给予剂量高达250 μ g的式(I)化合物7天后,药物组合物(例如悬浮液)提供小于约0.1ng/mL的式(I)化合物的血浆浓度。在一些实施方式中,在给予剂量高达250 μ g的式(I)化合物后4周时,药物组合物(例如悬浮液)提供小于约0.1ng/mL的式(I)化合物的血浆浓度。例如,在给予剂量高达250 μ g的式(I)化合物后24周时,药物组合物例如悬浮液可以提供小于约0.1ng/mL的式(I)化合物的血浆浓度。在一些实施方式中,在给予剂量高达250 μ g的式(I)化合物4小时、4周、12周和/或后24周时,药物组合物例如悬浮液可以提供小于约0.1ng/mL的式(I)化合物的血浆浓度。

[0236] 在一些实施方式中,在给予剂量高达250 μ g的式(I)化合物4小时后,药物组合物(例如悬浮液)可以提供小于约1ng/mL的式(I)化合物的血浆浓度。在一些实施方式中,在给予剂量高达250 μ g的式(I)化合物24小时后,药物组合物(例如悬浮液)提供小于约1ng/mL的血浆浓度。在一些实施方式中,在给予剂量高达250 μ g的式(I)化合物后4周时,药物组合物(例如悬浮液)提供小于约1ng/mL的式(I)化合物的血浆浓度。例如,在给予剂量高达250 μ g的式(I)化合物后24周时,药物组合物例如悬浮液可以提供小于约1ng/mL的式(I)化合物的血浆浓度。在一些实施方式中,在给予剂量高达250 μ g的式(I)化合物4小时、4周、12周和/或后24周时,药物组合物例如悬浮液可以提供小于约1ng/mL的式(I)化合物的血浆浓度。

[0237] 在本文方法的一些实施方式中,在给予剂量高达250 μ g的式(I)化合物4小时后,式(I)化合物基本上不被全身吸收。在本文方法的一些实施方式中,在给予剂量高达250 μ g的式(I)化合物后4周时,式(I)化合物基本上不被全身吸收。在本文方法的一些实施方式中,在给予剂量高达250 μ g的式(I)化合物后12周时,式(I)化合物基本上不被全身吸收。在本文方法的一些实施方式中,在给予剂量高达250 μ g的式(I)化合物后24周时,式(I)化合物基本上不被全身吸收。

[0238] 在本发明方法的一些实施方式中,所述组合物可以包含约0.001mg至约0.5mg/针剂的式(I)的化合物,包括其无定形和多晶型形式。例如,在一些实施方式中,组合物包含约0.001mg至约0.4mg、约0.001mg至约0.3mg、约0.001mg至约0.25mg、约0.001mg至约0.2mg、约0.001mg至约0.15mg、约0.001mg至约0.1mg、约0.001mg至约0.075mg、约0.001mg至约

0.055mg、约0.001mg至约0.05mg、约0.001mg至约0.035mg、约0.001mg至约0.025mg、约0.001mg至约0.01mg、约0.001mg至约0.005mg、约0.005mg至约0.5mg、约0.0075mg至约0.5mg、约0.01mg至约0.5mg、约0.025mg至约0.5mg、约0.045mg至约0.5mg、约0.05mg至约0.5mg、约0.075mg至约0.5mg、约0.1mg至约0.5mg、约0.25mg至约0.5mg、约0.01mg至约0.3mg、约0.025mg至约0.075mg、约0.01mg至约0.1mg、和约0.15mg至约0.25mg的式(I)化合物,包括其无定形和多晶型形式。

[0239] 在一些实施方式中,包含本文提供的式(I)的化合物的组合物被给药一次。在一些实施方式中,包含本文提供的式(I)的化合物的组合物被给药超过一次。在一些实施方式中,组合物以间隔至少4周(例如,间隔至少6周,间隔至少8周,间隔至少12周)的剂量给予。例如,组合物以间隔至少3个月的直至约60个月的间隔给予。在一些实施方式中,组合物每3个月给予一次。在一些实施方式中,组合物每6个月给予一次。在一些实施方式中,组合物每12个月给予一次。在一些实施方式中,组合物每24个月给予一次。在一些实施方式中,组合物每60个月给予一次。

[0240] 本文还提供治疗患者的方法,其包括首先评估患者疾病的严重程度,然后基于该评估向患者给予一定剂量的式(I)化合物,包括其无定形和多晶型形式。骨关节炎可以影响身体的任何关节。在一些实施方式中,骨关节炎存在于下述的一个或多个中:手、脚、脊柱、肩膀、肘部、脚踝、手腕以及例如臀部和膝盖的大负重关节。在一些实施方式中,病症的严重程度在患者身体的一个或多个位置处确定。例如,在式(I)化合物(包括其无定形和多晶型形式)的给予靶位点处或附近确定疾病的严重程度。

[0241] 患者的骨关节炎的严重程度可以通过多种方法确定。例如,放射学标准(例如X射线,CT扫描,MRI,超声检查和骨扫描),临床标准,疼痛评估(例如视觉模拟评分(VAS)和西安大略和麦克马斯特大学关节炎指数(WOMAC)评分),移动性评估(例如医师全球评估),软骨厚度(例如在给予的靶位点),软骨总体积(例如在给予的靶位点),指示软骨的合成或分解的合成或降解生物标志物的水平(例如,软骨寡聚基质蛋白[COMP],前胶原I型[PINP]的N-末端前肽,和 β -C-末端端肽[β -CTX]),与炎症相关的细胞因子的血浆水平(白细胞介素[IL] 1b, IL6, IL8, 肿瘤坏死因子(TF)和干扰素- α [IFN α]),骨髓水肿水平(例如,通过给予的靶位点的MRI扫描),滑液水平,滑液透明度(例如,在偏光显微镜下观察时流体中的晶体水平),金属蛋白酶水平(例如胶原酶,基质溶素),自由基水平(例如一氧化氮),以及骨间距的测量。在一些实施方式中,可以使用评估患者的骨关节炎或疾病状态的严重程度的一种或多种方法。

[0242] 关节的评估可以在关节处、关节周围或关节附近的一个或多个位置进行。例如,可以对软骨的宽度,厚度或体积进行多次测量。在一些实施方式中,可将多次测量的结果组合成可用于评估病症严重程度的综合评分。也可以一起考虑评估关节的各种方法,以确定任何特定关节中疾病的严重程度。例如,诸如疼痛和活动性测定的主观测量可以与关节的一个或多个位置的客观测量(例如软骨的宽度,厚度或体积,骨间距的测量以及滑液的水平)相结合。

[0243] 在一些实施方式中,基于疾病的阶段确定疾病的严重程度。

[0244] 例如,膝关节骨性关节炎(OA)可以分为五个阶段:0分配给正常的健康膝关节。最高阶段4分配给严重的OA。下表1中提供了各种阶段的示例性诊断标准和典型症状。

[0245] 表1.

[0246]

阶段	症状
0	0 阶段，OA 被分类为“正常”膝盖。 膝关节没有 OA 的迹象，关节功能没有任何损伤或疼痛。
1	具有 1 阶段 OA 的人表现出非常小的骨刺生长（骨刺是通常在骨头在关节中彼此相遇时发生的骨生长）。 可能的是，具有 1 阶段 OA 的人没有经历由关节部件的轻微磨损引起的任何疼痛或不适。
2	膝关节 2 阶段 OA 被认为是该病的“轻度”阶段。 在这个阶段的膝关节 X 射线可能会显示更大的骨刺生长，但软骨可能保持健康的大小-骨间距正常，而骨骼不会彼此摩擦或刮擦。 滑液也通常仍然以足够的水平存在用于正常的关节运动。 然而，这是人们可能会在漫长的一天行走或跑步后首先出现症状-疼痛的阶段，关节不再使用几个小时时会出现较大的僵硬，跪着或弯曲时会出现压痛。
3	3 阶段 OA 被分类为“中等”OA。 骨之间的软骨显示出明显的损伤，骨间距正在缩小。 膝关节 3 阶段 OA 的人在走路，跑步，弯腰或跪着时可能经常出现疼痛。 他们在长时间坐着或早晨醒来后也可能会出现关节僵硬。 关节肿胀也可能在长时间运动后出现。
4	4 阶段 OA 被认为是“严重的”。 膝关节 4 阶段 OA 的人在行走或移动关节时会感到极大的疼痛和不适。 骨之间的关节间隙明显缩小-软骨几乎完全消失，关节僵硬，可能无法移动。 滑液显著减少，不再有助于减少关节活动部分之间的摩擦。

[0247] 同样，根据在各种图像中观察到的严重程度，可将髋骨关节炎的阶段分成五个阶段。下表2中提供了各种阶段的示例性诊断标准和典型症状。

[0248] 表2.

[0249]

阶段	平片等级 (Plain film grading)	MR 等级
0	正常	正常
1	可能的关节狭窄和轻微骨赘	软骨中不均匀的高信号强度 (T2WI)
2	关节间隙明确狭窄, 限定了骨赘和一些硬化, 特别是在髌白区域	与关节软骨中高信号强度区域的不均匀性 (T2WI); 模糊的小梁或股骨头和颈部信号强度下降 (T1WI)
3	关节间隙变窄, 小骨赘, 一些硬化和囊肿形成, 股骨头和髌白畸形	阶段 1 和 2 的标准加上股骨头和髌白之间的不清楚区域; 由于骨硬化引起的软骨下信号丢失
4	具有上述特征的关节间隙的大量损失加上大的骨赘以及增加的股骨头和髌白的畸形	以上标准加上股骨头畸形

[0250] 在一些实施方式中, 患者被诊断或鉴定为患有中度至重度症状的骨关节炎。例如, 该患者被诊断或鉴定为具有中度至重度症状性膝关节骨关节炎。在一些实施方式中, 患者具有Kellgren-Lawrence系统确定的1级 (或KL-1) 骨关节炎。在一些实施方式中, 患者具有Kellgren-Lawrence系统确定的2级 (或KL-2) 骨关节炎。在一些实施方式中, 患者具有Kellgren-Lawrence系统确定的3级 (或KL-3) 骨关节炎。在一些实施方式中, 患者具有Kellgren-Lawrence系统确定的4级 (或KL-4) 骨关节炎。在一些实施方式中, 作为预防措施给患者给予式 (I) 化合物, 例如患有1级骨关节炎的患者。

[0251] 基于患者疾病状态的严重程度, 可以确定式 (I) 化合物的剂量, 包括其无定形和多晶型形式。

[0252] 在一些实施方式中, 患者患有膝盖的单侧骨关节炎。在一些实施方式中, 患者患有膝盖的双侧骨关节炎。

[0253] 在一些实施方式中, 患者超重或肥胖。在一些实施方式中, 患者具有25至30之间的体重指数 (BMI), 例如25, 26, 27, 28或29的BMI。在一些实施方式中, 患者具有30或更大的BMI, 例如30、31、32、33、34、35、40或大于40的BMI。

[0254] 监测骨关节炎进展和/或治疗的一种方法涉及测量关节间隙。随着软骨退化或磨损, 可观察到受影响的关节的关节间隙变窄 (关节间隙变窄)。鉴于测量软骨的困难, 关节间隙宽度 (JSW) 测量通常被认为是关节软骨厚度的替代指标, 因为这种测量涉及确定两个骨骼之间的距离 (例如使用X射线技术)。不受任何理论束缚, JSW的增加是软骨生长的指标。

JSW的测量方法可以在受影响的关节的放射照相成像后完成。测量可以是使用卡尺手动测量,也可以是简单的刻度尺和微型目镜,也可以使用计算机软件半自动测量。在一些实施方式中,JSW测量可涉及拍摄膝盖的放射照相图像(例如,X射线)。例如,可以使用一个或多个跖趾关节、固定屈曲、半枢转前后位(AP)和Lyon-Schuss放射照相来获得测量结果。在一些实施方式中,在对象站立时成像。例如,站立,固定屈曲(Synaflexer),后-前(PA)放射照相。

[0255] 在一些实施方式中,本文提供的方法导致式(I)化合物(包括其无定形或多晶型形式)的患者注射点周围的关节中的关节间隙宽度的增加。在一些实施方式中,患者中通过式(I)化合物(包括其无定形或多晶型形式)的注射给予的剂量为约10 μ g至约250 μ g,例如约20 μ g至约230 μ g,例如约20 μ g至约200 μ g,例如约30 μ g至约150 μ g,例如约50 μ g至约100 μ g,例如约70 μ g。在一些实施方式中,本文提供的方法导致围绕患者中注射点的关节中的关节间隙宽度增加约5%至约30%(例如,约9%至约23%)。在一些实施方式中,本文提供的方法导致在给予后24周时围绕患者中注射点的关节中的关节间隙宽度增加约5%至约30%(例如,约9%至约23%)。在一些实施方式中,本文提供的方法导致在给予剂量约70 μ g的式(I)化合物(包括其无定形或多晶型形式)后24周时围绕患者中注射点的关节中的关节间隙宽度增加约5%至约30%(例如,约9%至约23%)。例如,在给予约70 μ g的剂量后24周时围绕注射点的关节中的关节间隙宽度增加约10%至约20%,或在给予约70 μ g的剂量后24周时所述关节间隙宽度增加约15%至约18%。在一些实施方式中,本文提供的方法在围绕注射点的关节处的关节间隙宽度基本上没有变化。由于没有观察到关节间隙宽度的进一步损失,这样的结果可能表明疾病症状的停滞。

[0256] 在一些实施方式中,本文提供的方法导致式(I)化合物(包括其无定形或多晶型形式)的患者注射点周围的关节中的关节间隙宽度增加约0.05mm至约2mm。在一些实施方式中,本文提供的方法导致给予后24周时,式(I)化合物(包括其无定形或多晶型形式)的患者注射点周围的关节中的关节间隙宽度增加约0.05mm至约2mm。在一些实施方式中,本文提供的方法导致给予剂量约70 μ g的式(I)化合物(包括其无定形或多晶型形式)后24周时,患者注射点周围的关节中的关节间隙宽度增加约0.05mm;约0.1mm;约0.15mm;约0.2mm;约0.25mm;约0.3mm;约0.35mm;约0.4mm;约0.45mm;约0.5mm;约0.55mm;约0.6mm;约0.65mm;约0.7mm;约0.75mm;约0.8mm;约0.85mm;约0.9mm;约0.95mm;约1mm;约1.05mm;约1.1mm;约1.15mm;约1.2mm;约1.25mm;约1.3mm;约1.35mm;约1.4mm;约1.45mm;约1.5mm;约1.55mm;约1.6mm;约1.65mm;约1.7mm;约1.75mm;约1.8mm;约1.85mm;约1.9mm;约1.95mm;或约2mm。

[0257] 在一些实施方式中,本文提供的方法导致式(I)化合物(包括其无定形或多晶型形式)的患者群的注射点周围的关节中的平均关节间隙宽度的增加。在一些实施方式中,患者群中通过式(I)化合物(包括其无定形或多晶型形式)的注射给予的剂量为约10 μ g至约250 μ g,例如约20 μ g至约230 μ g,例如约20 μ g至约200 μ g,例如约30 μ g至约150 μ g,例如约50 μ g至约100 μ g,例如约70 μ g。在一些实施方式中,本文提供的方法导致围绕患者群中注射点的关节中的平均关节间隙宽度增加约5%至约30%(例如,约9%至约23%)。在一些实施方式中,本文提供的方法导致在给予后24周时围绕患者群中注射点的关节中的平均关节间隙宽度增加约5%至约30%(例如,约9%至约23%)。在一些实施方式中,本文提供的方法导致在给予剂量约70 μ g的式(I)化合物(包括其无定形或多晶型形式)后24周时围绕患者群中注射点的关节中的平均关节间隙宽度增加约5%至约30%(例如,约9%至约23%)。例如,在给予约70

μg的剂量后24周时围绕注射点的关节中的平均关节间隙宽度增加约10%至约20%，或在给予约70μg的剂量后24周时所述平均关节间隙宽度增加约15%至约18%。在一些实施方式中，本文提供的方法在围绕注射点的关节处的平均关节间隙宽度基本上没有变化。由于没有观察到平均关节间隙宽度的进一步损失，这样的结果可能表明疾病症状的停滞。

[0258] 在一些实施方式中，本文提供的方法导致式(I)化合物(包括其无定形或多晶型形式)的患者群的注射点周围的关节中的平均关节间隙宽度增加约0.05mm至约2mm。在一些实施方式中，本文提供的方法导致给予后24周时，式(I)化合物(包括其无定形或多晶型形式)的患者群注射点周围的关节中的平均关节间隙宽度增加约0.05mm至约2mm。在一些实施方式中，本文提供的方法导致给予剂量约70μg的式(I)化合物(包括其无定形或多晶型形式)后24周时，患者群的注射点周围的关节中的平均关节间隙宽度增加约0.05mm；约0.1mm；约0.15mm；约0.2mm；约0.25mm；约0.3mm；约0.35mm；约0.4mm；约0.45mm；约0.5mm；约0.55mm；约0.6mm；约0.65mm；约0.7mm；约0.75mm；约0.8mm；约0.85mm；约0.9mm；约0.95mm；约1mm；约1.05mm；约1.1mm；约1.15mm；约1.2mm；约1.25mm；约1.3mm；约1.35mm；约1.4mm；约1.45mm；约1.5mm；约1.55mm；约1.6mm；约1.65mm；约1.7mm；约1.75mm；约1.8mm；约1.85mm；约1.9mm；约1.95mm；或约2mm。

[0259] 在一些实施方式中，本文提供的方法导致式(I)化合物(包括其无定形或多晶型形式)的患者注射点周围的关节中的软骨厚度的增加。在一些实施方式中，患者中通过式(I)化合物(包括其无定形或多晶型形式)的注射给予的剂量为约10μg至约250μg，例如约20μg至约230μg，例如约20μg至约200μg，例如约30μg至约150μg，例如约50μg至约100μg，例如约70μg。在一些实施方式中，本文提供的方法导致围绕患者中注射点的关节中的软骨厚度增加约5%至约30% (例如，约9%至约23%)。在一些实施方式中，本文提供的方法导致在给予后24周时围绕患者中注射点的关节中的软骨厚度增加约5%至约30% (例如，约9%至约23%)。在一些实施方式中，本文提供的方法导致在给予剂量约70μg的式(I)化合物(包括其无定形或多晶型形式)后24周时围绕患者中注射点的关节中的软骨厚度增加约5%至约30% (例如，约9%至约23%)。例如，在给予约70μg的剂量后24周时围绕注射点的关节中的软骨厚度增加约10%至约20%，或在给予约70μg的剂量后24周时所述软骨厚度增加约15%至约18%。在一些实施方式中，本文提供的方法在围绕注射点的关节处的软骨厚度基本上没有变化。由于没有观察到软骨厚度的进一步损失，这样的结果可能表明疾病症状的停滞。

[0260] 在一些实施方式中，本文提供的方法导致式(I)化合物(包括其无定形或多晶型形式)的患者注射点周围的关节中的软骨厚度增加约0.05mm至约2mm。在一些实施方式中，本文提供的方法导致给予后24周时，式(I)化合物(包括其无定形或多晶型形式)的患者注射点周围的关节中的软骨厚度增加约0.05mm至约2mm。在一些实施方式中，本文提供的方法导致给予剂量约70μg的式(I)化合物(包括其无定形或多晶型形式)后24周时，患者注射点周围的关节中的软骨厚度增加约0.05mm；约0.1mm；约0.15mm；约0.2mm；约0.25mm；约0.3mm；约0.35mm；约0.4mm；约0.45mm；约0.5mm；约0.55mm；约0.6mm；约0.65mm；约0.7mm；约0.75mm；约0.8mm；约0.85mm；约0.9mm；约0.95mm；约1mm；约1.05mm；约1.1mm；约1.15mm；约1.2mm；约1.25mm；约1.3mm；约1.35mm；约1.4mm；约1.45mm；约1.5mm；约1.55mm；约1.6mm；约1.65mm；约1.7mm；约1.75mm；约1.8mm；约1.85mm；约1.9mm；约1.95mm；或约2mm。

[0261] 在一些实施方式中，本文提供的方法导致式(I)化合物(包括其无定形或多晶型形

式)的患者群注射点周围的关节中的平均软骨厚度的增加。在一些实施方式中,患者群中通过式(I)化合物(包括其无定形或多晶型形式)的注射给予的剂量为约10 μ g至约250 μ g,例如约20 μ g至约230 μ g,例如约20 μ g至约200 μ g,例如约30 μ g至约150 μ g,例如约50 μ g至约100 μ g,例如约70 μ g。在一些实施方式中,本文提供的方法导致围绕患者群中注射点的关节中的平均软骨厚度增加约5%至约30%(例如,约9%至约23%)。在一些实施方式中,本文提供的方法导致在给予后24周时围绕患者群中注射点的关节中的平均软骨厚度增加约5%至约30%(例如,约9%至约23%)。在一些实施方式中,本文提供的方法导致在给予剂量约70 μ g的式(I)化合物(包括其无定形或多晶型形式)后24周时围绕患者群中注射点的关节中的平均软骨厚度增加约5%至约30%(例如,约9%至约23%)。例如,在给予约70 μ g的剂量后24周时围绕注射点的关节中的平均软骨厚度增加约10%至约20%,或在给予约70 μ g的剂量后24周时所述平均软骨厚度增加约15%至约18%。在一些实施方式中,本文提供的方法在围绕注射点的关节处的平均软骨厚度基本上没有变化。由于没有观察到平均软骨厚度的进一步损失,这样的结果可能表明疾病症状的停滞。

[0262] 在一些实施方式中,本文提供的方法导致式(I)化合物(包括其无定形或多晶型形式)的患者群注射点周围的关节中的平均软骨厚度增加约0.05mm至约2mm。在一些实施方式中,本文提供的方法导致给予后24周时,式(I)化合物(包括其无定形或多晶型形式)的患者群的注射点周围的关节中的平均软骨厚度增加约0.05mm至约2mm。在一些实施方式中,本文提供的方法导致给予剂量约70 μ g的式(I)化合物(包括其无定形或多晶型形式)后24周时,患者群的注射点周围的关节中的平均软骨厚度增加约0.05mm;约0.1mm;约0.15mm;约0.2mm;约0.25mm;约0.3mm;约0.35mm;约0.4mm;约0.45mm;约0.5mm;约0.55mm;约0.6mm;约0.65mm;约0.7mm;约0.75mm;约0.8mm;约0.85mm;约0.9mm;约0.95mm;约1mm;约1.05mm;约1.1mm;约1.15mm;约1.2mm;约1.25mm;约1.3mm;约1.35mm;约1.4mm;约1.45mm;约1.5mm;约1.55mm;约1.6mm;约1.65mm;约1.7mm;约1.75mm;约1.8mm;约1.85mm;约1.9mm;约1.95mm;或约2mm。

[0263] 在一些实施方式中,本文提供的方法导致式(I)化合物(包括其无定形或多晶型形式)的患者注射点周围的关节中的关节间隙宽度从基线的增加。在一些实施方式中,患者中通过式(I)化合物(包括其无定形或多晶型形式)的注射给予的剂量为约10 μ g至约250 μ g,例如约20 μ g至约230 μ g,例如约20 μ g至约200 μ g,例如约30 μ g至约150 μ g,例如约50 μ g至约100 μ g,例如约70 μ g。在一些实施方式中,本文提供的方法导致围绕患者中注射点的关节中的关节间隙宽度从基线增加约5%至约30%(例如,约9%至约23%)。在一些实施方式中,本文提供的方法导致在给予后24周时围绕患者中注射点的关节中的关节间隙宽度从基线增加约5%至约30%(例如,约9%至约23%)。在一些实施方式中,本文提供的方法导致在给予剂量约70 μ g的式(I)化合物(包括其无定形或多晶型形式)后24周时围绕患者中注射点的关节中的关节间隙宽度从基线增加约5%至约30%(例如,约9%至约23%)。例如,在给予约70 μ g的剂量后24周时围绕注射点的关节中的关节间隙宽度从基线增加约10%至约20%,或在给予约70 μ g的剂量后24周时所述关节间隙宽度从基线增加约15%至约18%。在一些实施方式中,本文提供的方法在围绕注射点的关节处的关节间隙宽度从基线基本上没有变化。由于没有观察到关节间隙宽度的进一步损失,这样的结果可能表明疾病症状的停滞。

[0264] 在一些实施方式中,本文提供的方法导致式(I)化合物(包括其无定形或多晶型形

式)的患者注射点周围的关节中的关节间隙宽度从基线增加约0.05mm至约2mm。在一些实施方式中,本文提供的方法导致给予后24周时,式(I)化合物(包括其无定形或多晶型形式)的患者注射点周围的关节中的关节间隙宽度从基线增加约0.05mm至约2mm。在一些实施方式中,本文提供的方法导致给予剂量约70 μ g的式(I)化合物(包括其无定形或多晶型形式)后24周时,患者注射点周围的关节中的关节间隙宽度从基线增加约0.05mm;约0.1mm;约0.15mm;约0.2mm;约0.25mm;约0.3mm;约0.35mm;约0.4mm;约0.45mm;约0.5mm;约0.55mm;约0.6mm;约0.65mm;约0.7mm;约0.75mm;约0.8mm;约0.85mm;约0.9mm;约0.95mm;约1mm;约1.05mm;约1.1mm;约1.15mm;约1.2mm;约1.25mm;约1.3mm;约1.35mm;约1.4mm;约1.45mm;约1.5mm;约1.55mm;约1.6mm;约1.65mm;约1.7mm;约1.75mm;约1.8mm;约1.85mm;约1.9mm;约1.95mm;或约2mm。

[0265] 在一些实施方式中,本文提供的方法导致式(I)化合物(包括其无定形或多晶型形式)的患者群的注射点周围的关节中的平均关节间隙宽度从基线的增加。在一些实施方式中,患者群中通过式(I)化合物(包括其无定形或多晶型形式)的注射给予的剂量为约10 μ g至约250 μ g,例如约20 μ g至约230 μ g,例如约20 μ g至约200 μ g,例如约30 μ g至约150 μ g,例如约50 μ g至约100 μ g,例如约70 μ g。在一些实施方式中,本文提供的方法导致围绕患者群中注射点的关节中的平均关节间隙宽度从基线增加约5%至约30%(例如,约9%至约23%)。在一些实施方式中,本文提供的方法导致在给予后24周时围绕患者群中注射点的关节中的平均关节间隙宽度从基线增加约5%至约30%(例如,约9%至约23%)。在一些实施方式中,本文提供的方法导致在给予剂量约70 μ g的式(I)化合物(包括其无定形或多晶型形式)后24周时围绕患者群中注射点的关节中的平均关节间隙宽度从基线增加约5%至约30%(例如,约9%至约23%)。例如,在给予约70 μ g的剂量后24周时围绕注射点的关节中的平均关节间隙宽度从基线增加约10%至约20%,或在给予约70 μ g的剂量后24周时所述平均关节间隙宽度从基线增加约15%至约18%。在一些实施方式中,本文提供的方法在围绕注射点的关节处的平均关节间隙宽度从基线基本上没有变化。由于没有观察到平均关节间隙宽度的进一步损失,这样的结果可能表明疾病症状的停滞。

[0266] 在一些实施方式中,本文提供的方法导致式(I)化合物(包括其无定形或多晶型形式)的患者群的注射点周围的关节中的平均关节间隙宽度从基线增加约0.05mm至约2mm。在一些实施方式中,本文提供的方法导致给予后24周时,式(I)化合物(包括其无定形或多晶型形式)的患者群注射点周围的关节中的平均关节间隙宽度从基线增加约0.05mm至约2mm。在一些实施方式中,本文提供的方法导致给予剂量约70 μ g的式(I)化合物(包括其无定形或多晶型形式)后24周时,患者群的注射点周围的关节中的平均关节间隙宽度从基线增加约0.05mm;约0.1mm;约0.15mm;约0.2mm;约0.25mm;约0.3mm;约0.35mm;约0.4mm;约0.45mm;约0.5mm;约0.55mm;约0.6mm;约0.65mm;约0.7mm;约0.75mm;约0.8mm;约0.85mm;约0.9mm;约0.95mm;约1mm;约1.05mm;约1.1mm;约1.15mm;约1.2mm;约1.25mm;约1.3mm;约1.35mm;约1.4mm;约1.45mm;约1.5mm;约1.55mm;约1.6mm;约1.65mm;约1.7mm;约1.75mm;约1.8mm;约1.85mm;约1.9mm;约1.95mm;或约2mm。

[0267] 在一些实施方式中,本文提供的方法导致式(I)化合物(包括其无定形或多晶型形式)的患者注射点周围的关节中的软骨厚度从基线的增加。在一些实施方式中,患者中通过式(I)化合物(包括其无定形或多晶型形式)的注射给予的剂量为约10 μ g至约250 μ g,例如约

20 μ g至约230 μ g,例如约20 μ g至约200 μ g,例如约30 μ g至约150 μ g,例如约50 μ g至约100 μ g,例如约70 μ g。在一些实施方式中,本文提供的方法导致围绕患者中注射点的关节中的软骨厚度从基线增加约5%至约30%(例如,约9%至约23%)。在一些实施方式中,本文提供的方法导致在给予后24周时围绕患者中注射点的关节中的软骨厚度从基线增加约5%至约30%(例如,约9%至约23%)。在一些实施方式中,本文提供的方法导致在给予剂量约70 μ g的式(I)化合物(包括其无定形或多晶型形式)后24周时围绕患者中注射点的关节中的软骨厚度从基线增加约5%至约30%(例如,约9%至约23%)。例如,在给予约70 μ g的剂量后24周时围绕注射点的关节中的软骨厚度从基线增加约10%至约20%,或在给予约70 μ g的剂量后24周时所述软骨厚度从基线增加约15%至约18%。在一些实施方式中,本文提供的方法在围绕注射点的关节处的软骨厚度基本上没有变化。由于没有观察到软骨厚度的进一步损失,这样的结果可能表明疾病症状的停滞。

[0268] 在一些实施方式中,本文提供的方法导致式(I)化合物(包括其无定形或多晶型形式)的患者注射点周围的关节中的软骨厚度从基线增加约0.05mm至约2mm。在一些实施方式中,本文提供的方法导致给予后24周时,式(I)化合物(包括其无定形或多晶型形式)的患者注射点周围的关节中的软骨厚度从基线增加约0.05mm至约2mm。在一些实施方式中,本文提供的方法导致给予剂量约70 μ g的式(I)化合物(包括其无定形或多晶型形式)后24周时,患者注射点周围的关节中的软骨厚度从基线增加约0.05mm;约0.1mm;约0.15mm;约0.2mm;约0.25mm;约0.3mm;约0.35mm;约0.4mm;约0.45mm;约0.5mm;约0.55mm;约0.6mm;约0.65mm;约0.7mm;约0.75mm;约0.8mm;约0.85mm;约0.9mm;约0.95mm;约1mm;约1.05mm;约1.1mm;约1.15mm;约1.2mm;约1.25mm;约1.3mm;约1.35mm;约1.4mm;约1.45mm;约1.5mm;约1.55mm;约1.6mm;约1.65mm;约1.7mm;约1.75mm;约1.8mm;约1.85mm;约1.9mm;约1.95mm;或约2mm。

[0269] 在一些实施方式中,本文提供的方法导致式(I)化合物(包括其无定形或多晶型形式)的患者群注射点周围的关节中的平均软骨厚度从基线的增加。在一些实施方式中,患者群中通过式(I)化合物(包括其无定形或多晶型形式)的注射给予的剂量为约10 μ g至约250 μ g,例如约20 μ g至约230 μ g,例如约20 μ g至约200 μ g,例如约30 μ g至约150 μ g,例如约50 μ g至约100 μ g,例如约70 μ g。在一些实施方式中,本文提供的方法导致围绕患者群中注射点的关节中的平均软骨厚度从基线增加约5%至约30%(例如,约9%至约23%)。在一些实施方式中,本文提供的方法导致在给予后24周时围绕患者群中注射点的关节中的平均软骨厚度从基线增加约5%至约30%(例如,约9%至约23%)。在一些实施方式中,本文提供的方法导致在给予剂量约70 μ g的式(I)化合物(包括其无定形或多晶型形式)后24周时围绕患者群中注射点的关节中的平均软骨厚度从基线增加约5%至约30%(例如,约9%至约23%)。例如,在给予约70 μ g的剂量后24周时围绕注射点的关节中的平均软骨厚度从基线增加约10%至约20%,或在给予约70 μ g的剂量后24周时所述平均软骨厚度从基线增加约15%至约18%。在一些实施方式中,本文提供的方法在围绕注射点的关节处的平均软骨厚度基本上没有变化。由于没有观察到平均软骨厚度的进一步损失,这样的结果可能表明疾病症状的停滞。

[0270] 在一些实施方式中,本文提供的方法导致式(I)化合物(包括其无定形或多晶型形式)的患者群注射点周围的关节中的平均软骨厚度从基线增加约0.05mm至约2mm。在一些实施方式中,本文提供的方法导致给予后24周时,式(I)化合物(包括其无定形或多晶型形式)的患者群的注射点周围的关节中的平均软骨厚度从基线增加约0.05mm至约2mm。在一些实

施方式中,本文提供的方法导致给予剂量约70 μ g的式(I)化合物(包括其无定形或多晶型形式)后24周时,患者群的注射点周围的关节中的平均软骨厚度从基线增加约0.05mm;约0.1mm;约0.15mm;约0.2mm;约0.25mm;约0.3mm;约0.35mm;约0.4mm;约0.45mm;约0.5mm;约0.55mm;约0.6mm;约0.65mm;约0.7mm;约0.75mm;约0.8mm;约0.85mm;约0.9mm;约0.95mm;约1mm;约1.05mm;约1.1mm;约1.15mm;约1.2mm;约1.25mm;约1.3mm;约1.35mm;约1.4mm;约1.45mm;约1.5mm;约1.55mm;约1.6mm;约1.65mm;约1.7mm;约1.75mm;约1.8mm;约1.85mm;约1.9mm;约1.95mm;或约2mm。

[0271] 如本文所用,“本文使用的短语“从基线”是指参数值(例如JSW,软骨厚度,WOMAC评分,usw)相对于其在注射前 $\leq$ 28天确定的值的变化”。

[0272] 在一些实施方式中,本文提供的方法导致给药后第12周的血浆软骨寡聚基质蛋白(COMP)浓度降低。

[0273] 在一些实施方式中,本文提供的方法导致对象的WOMAC总分降低。在一些实施方式中,本文提供的方法导致对象的WOMAC总分从基线降低。例如,对象的WOMAC总分从基线至少降低15分;WOMAC总分从基线至少降低20分;或WOMAC总分从基线至少降低24分。在一些实施方式中,本文提供的方法导致给予后12周时对象的WOMAC总分从基线降低。例如,给予后12周时对象的WOMAC总分从基线至少降低15分;给予后12周时WOMAC总分从基线至少降低20分;或给予后12周时WOMAC总分从基线至少降低24分。

[0274] 在一些实施方式中,WOMAC评分可以被分解成单独的疼痛、功能和僵硬评分。

[0275] 在一些实施方式中,本文提供的方法导致对象的WOMAC功能评分降低。在一些实施方式中,本文提供的方法导致对象的WOMAC功能评分从基线降低。例如,对象的WOMAC功能评分从基线至少降低10分;WOMAC功能评分从基线至少降低15分;或WOMAC功能评分从基线至少降低19分。在一些实施方式中,本文提供的方法导致给予后12周时对象的WOMAC功能评分从基线降低。例如,给予后12周时对象的WOMAC功能评分从基线至少降低10分;给予后12周时WOMAC功能评分从基线至少降低15分;或给予后12周时WOMAC功能评分从基线至少降低19分。

[0276] 在一些实施方式中,本文提供的方法导致对象的WOMAC疼痛评分降低。在一些实施方式中,本文提供的方法导致对象的WOMAC疼痛评分从基线降低。例如,对象的WOMAC疼痛评分从基线至少降低4分;或WOMAC疼痛评分从基线至少降低5分。在一些实施方式中,本文提供的方法导致给予后12周时对象的WOMAC疼痛评分从基线降低。例如,给予后12周时对象的WOMAC疼痛评分从基线至少降低4分;或给予后12周时WOMAC疼痛评分从基线至少降低5分。

[0277] 在一些实施方式中,本文提供的方法导致WOMAC功能评分从基线降低,例如WOMAC功能评分从基线降低至少10%;或WOMAC功能评分从基线降低至少20%;或WOMAC功能评分从基线降低至少30%;或WOMAC功能评分从基线降低至少40%;或WOMAC功能评分从基线降低至少50%。在一些实施方式中,本文提供的方法导致给予后12周时WOMAC功能评分从基线降低,例如给予后12周时WOMAC功能评分从基线降低至少10%;或给予后12周时WOMAC功能评分从基线降低至少20%;或给予后12周时WOMAC功能评分从基线降低至少30%;或给予后12周时WOMAC功能评分从基线降低至少40%;或给予后12周时WOMAC功能评分从基线降低至少50%。

[0278] 在一些实施方式中,本文提供的方法导致WOMAC疼痛评分从基线降低,例如WOMAC

疼痛评分从基线降低至少10%；或WOMAC疼痛评分从基线降低至少20%；或WOMAC疼痛评分从基线降低至少30%；或WOMAC疼痛评分从基线降低至少40%；或WOMAC疼痛评分从基线降低至少50%。在一些实施方式中，本文提供的方法导致给予后12周时WOMAC疼痛评分从基线降低，例如给予后12周时WOMAC疼痛评分从基线降低至少10%；或给予后12周时WOMAC疼痛评分从基线降低至少20%；或给予后12周时WOMAC疼痛评分从基线降低至少30%；或给予后12周时WOMAC疼痛评分从基线降低至少40%；或给予后12周时WOMAC疼痛评分从基线降低至少50%。

[0279] 在一些实施方式中，本文提供的方法导致WOMAC僵硬评分从基线降低，例如WOMAC僵硬评分从基线降低至少10%；或WOMAC僵硬评分从基线降低至少20%；或WOMAC僵硬评分从基线降低至少30%；或WOMAC僵硬评分从基线降低至少40%；或WOMAC僵硬评分从基线降低至少50%。在一些实施方式中，本文提供的方法导致给予后12周时WOMAC僵硬评分从基线降低，例如给予后12周时WOMAC僵硬评分从基线降低至少10%；或给予后12周时WOMAC僵硬评分从基线降低至少20%；或给予后12周时WOMAC僵硬评分从基线降低至少30%；或给予后12周时WOMAC僵硬评分从基线降低至少40%；或给予后12周时WOMAC僵硬评分从基线降低至少50%。

[0280] 在一些实施方式中，本文提供的方法导致对象群的平均WOMAC总分降低。在一些实施方式中，本文提供的方法导致对象群的平均WOMAC总分从基线降低。例如，对象群的平均WOMAC总分从基线至少降低15分；平均WOMAC总分从基线至少降低20分；或平均WOMAC总分从基线至少降低24分。在一些实施方式中，本文提供的方法导致给予后12周时对象群的平均WOMAC总分从基线降低。例如，给予后12周时对象群的平均WOMAC总分从基线至少降低15分；给予后12周时平均WOMAC总分从基线至少降低20分；或给予后12周时平均WOMAC总分从基线至少降低24分。

[0281] 在一些实施方式中，本文提供的方法导致对象群的平均WOMAC功能评分降低。在一些实施方式中，本文提供的方法导致对象群的平均WOMAC功能评分从基线降低。例如，对象群的平均WOMAC功能评分从基线至少降低10分；平均WOMAC功能评分从基线至少降低15分；或平均WOMAC功能评分从基线至少降低19分。在一些实施方式中，本文提供的方法导致给予后12周时对象群的平均WOMAC功能评分从基线降低。例如，给予后12周时对象群的平均WOMAC功能评分从基线至少降低10分；给予后12周时平均WOMAC功能评分从基线至少降低15分；或给予后12周时平均WOMAC功能评分从基线至少降低19分。

[0282] 在一些实施方式中，本文提供的方法导致对象群的平均WOMAC疼痛评分降低。在一些实施方式中，本文提供的方法导致对象群的平均WOMAC疼痛评分从基线降低。例如，对象群的平均WOMAC疼痛评分从基线至少降低4分；或平均WOMAC疼痛评分从基线至少降低5分。

[0283] 在一些实施方式中，本文提供的方法导致对象群的平均WOMAC疼痛评分降低。在一些实施方式中，本文提供的方法导致给予后12周时对象群的平均WOMAC疼痛评分从基线降低。例如，给予后12周时对象群的平均WOMAC疼痛评分从基线至少降低4分；或给予后12周时的平均WOMAC疼痛评分从基线至少降低5分。

[0284] 在一些实施方式中，本文提供的方法导致平均WOMAC功能评分从基线降低，例如平均WOMAC功能评分从基线降低至少10%；或平均WOMAC功能评分从基线降低至少20%；或平均WOMAC功能评分从基线降低至少30%；或平均WOMAC功能评分从基线降低至少40%；或平

均WOMAC功能评分从基线降低至少50%。

[0285] 在一些实施方式中,本文提供的方法导致给予后12周时平均WOMAC功能评分从基线降低,例如给予后12周时平均WOMAC功能评分从基线降低至少10%;或给予后12周时平均WOMAC功能评分从基线降低至少20%;或给予后12周时平均WOMAC功能评分从基线降低至少30%;或给予后12周时平均WOMAC功能评分从基线降低至少40%;或给予后12周时平均WOMAC功能评分从基线降低至少50%。

[0286] 在一些实施方式中,本文提供的方法导致平均WOMAC疼痛评分从基线降低,例如平均WOMAC疼痛评分从基线降低至少10%;或平均WOMAC疼痛评分从基线降低至少20%;或平均WOMAC疼痛评分从基线降低至少30%;或平均WOMAC疼痛评分从基线降低至少40%;或平均WOMAC疼痛评分从基线降低至少50%。

[0287] 在一些实施方式中,本文提供的方法导致给予后12周时平均WOMAC疼痛评分从基线降低,例如给予后12周时平均WOMAC疼痛评分从基线降低至少10%;或给予后12周时平均WOMAC疼痛评分从基线降低至少20%;或给予后12周时平均WOMAC疼痛评分从基线降低至少30%;或给予后12周时平均WOMAC疼痛评分从基线降低至少40%;或给予后12周时平均WOMAC疼痛评分从基线降低至少50%。

[0288] 在一些实施方式中,本文提供的方法导致平均WOMAC僵硬评分从基线降低,例如平均WOMAC僵硬评分从基线降低至少10%;或平均WOMAC僵硬评分从基线降低至少20%;或平均WOMAC僵硬评分从基线降低至少30%;或平均WOMAC僵硬评分从基线降低至少40%;或平均WOMAC僵硬评分从基线降低至少50%。

[0289] 在一些实施方式中,本文提供的方法导致给予后12周时平均WOMAC僵硬评分从基线降低,例如给予后12周时平均WOMAC僵硬评分从基线降低至少10%;或给予后12周时平均WOMAC僵硬评分从基线降低至少20%;或给予后12周时平均WOMAC僵硬评分从基线降低至少30%;或给予后12周时平均WOMAC僵硬评分从基线降低至少40%;或给予后12周时平均WOMAC僵硬评分从基线降低至少50%。

[0290] 在一些实施方式中,某些参数的值如下,在每种情况下作为从最低中值(低于零)到最高中值(低于零)的范围:

[0291] 在一些实施方式中,WOMAC总分从基线的变化为约-35至约-75。例如,WOMAC总分从基线的变化为约-35至约-60,约-35至约-50,约-38至约-73,约-40至约-75,约-40至约-70,约-40至约-60,约-40至约-50,约-50至约-75,约-55至约-70。在一些实施方式中,WOMAC总分从基线的变化为-38.6至-73.4。

[0292] 在一些实施方式中,与安慰剂相比,WOMAC总分的变化为约0至约-20。例如,与安慰剂相比,WOMAC总分的变化为约0至约-15,约0至约-10,约0至约-5,约-5至约-15,约-5至约-10,约-10至约-15。在一些实施方式中,与安慰剂相比,WOMAC总分的变化为0至-14.7。

[0293] 在一些实施方式中,WOMAC疼痛评分从基线的变化为约-5至约-20。例如,WOMAC疼痛评分从基线的变化为约-5至约-15,约-5至约-10,约-7至约-20,约-7至约-15,约-10至约-20,约-10至约-15。在一些实施方式中,WOMAC疼痛评分从基线的变化为-6.9至-14.6。

[0294] 在一些实施方式中,与安慰剂相比,WOMAC疼痛评分的变化为约0至约-5。例如,与安慰剂相比,WOMAC疼痛评分的变化为约0至约-4,约0至约-3,约0至约-2,约0至约-1,约-1至约-5,约-1至约-4,约-1至约-3,约-1至约-2。在一些实施方式中,与安慰剂相比,WOMAC疼

痛评分的变化为-0.35至-2.79。

[0295] 在一些实施方式中,WOMAC功能评分从基线的变化为约-25至约-55。例如,WOMAC功能评分从基线的变化为约-25至约-50,约-25至约-40,约-25至约-30,约-28至约-55,约-28至约-52,约-28至约-50,约-28至约-40,约-28至约-35,约-35至约-55,约-35至约-45,约-40至约-55。在一些实施方式中,WOMAC功能评分从基线的变化为-28.0至-52.0。

[0296] 在一些实施方式中,与安慰剂相比,WOMAC功能评分的变化为约0至约-15。例如,与安慰剂相比,WOMAC功能评分的变化为约0至约-11,约0至约-10,约0至约-5,约-1至约-15,约-1至约-11,约-1至约-5,约-5至约-15,约-5至约-10。在一些实施方式中,与安慰剂相比,WOMAC功能评分的变化为-0.59至-11.06。

[0297] 在一些实施方式中,WOMAC僵硬评分从基线的变化为约0至约-15。例如,WOMAC僵硬评分从基线的变化为约0至约-10,约1至约-5,约-3至约-15,约-3至约-10,约-3至约-7,约-5至约-15,约-5至约-10。在一些实施方式中,WOMAC僵硬评分从基线的变化为-3.2至-7.0。

[0298] 在一些实施方式中,与安慰剂相比,WOMAC僵硬评分的变化为约0至约-5。例如,与安慰剂相比,WOMAC僵硬评分的变化为约0至约-4,约0至约-3,约0至约-2,约-1至约-5,约-1至约-4,约-1至约-3。在一些实施方式中,与安慰剂相比,WOMAC僵硬评分的变化为-0.07至-1.95。

[0299] 在一些实施方式中,内侧关节空间宽度(mm)从基线的变化为约0至约+0.5。例如,内侧关节间隙宽度(mm)从基线的变化为约0至约+0.5,约0至约+0.4,约0至约+0.3,约0至约+0.2。在一些实施方式中,内侧关节空间宽度(mm)从基线的变化为0至+0.1。

[0300] 在一些实施方式中,与安慰剂相比,内侧关节空间宽度(mm)的变化为约0至约+1。例如,与安慰剂相比,内侧关节空间宽度(mm)的变化为约0至约+0.7,约0至约+0.5,约0至约+0.4,约0至约+0.2,约+0.1至约+1,约+0.1至约+0.5,约+0.1至约+0.4。在一些实施方式中,与安慰剂相比,内侧关节空间宽度(mm)的变化为+0.06至+0.42。

[0301] 在其中所述方法导致对象的WOMAC总分,对象的WOMAC功能评分,对象的WOMAC疼痛评分和/或对象的WOMAC僵硬评分下降的一些实施方式中,所述对象是患者。

[0302] 在一些实施方式中,本文提供了包含式(I)化合物(包括其无定形或多晶型形式)的组合物,其中所述组合物适用于患者的关节内注射,其中所述组合物提供围绕患者注射点的关节中关节间隙宽度的增加。在一些实施方式中,该增加是本文所述的量或百分比。在一些实施方式中,增加是在本文公开的时间点的增加。

[0303] 在一些实施方式中,本文提供了包含式(I)化合物(包括其无定形或多晶型形式)的组合物,其中所述组合物适用于患者的关节内注射,其中所述组合物提供围绕患者注射点的关节中软骨厚度的增加。在一些实施方式中,该增加是本文所述的量或百分比。在一些实施方式中,增加是在本文公开的时间点的增加。

[0304] 在一些实施方式中,本文提供了包含式(I)化合物(包括其无定形或多晶型形式)的组合物,其中所述组合物适用于患者群的关节内注射,其中所述组合物提供围绕患者群的注射点的关节中平均关节间隙宽度的增加。在一些实施方式中,该增加是本文所述的量或百分比。在一些实施方式中,增加是在本文公开的时间点的增加。

[0305] 在一些实施方式中,本文提供了包含式(I)化合物(包括其无定形或多晶型形式)的组合物,其中所述组合物适用于患者群的关节内注射,其中所述组合物提供围绕患者群

的注射点的关节中平均软骨厚度的增加。在一些实施方式中,该增加是本文所述的量或百分比。在一些实施方式中,增加是在本文公开的时间点的增加。

[0306] 在一些实施方式中,本文提供了包含式(I)化合物(包括其无定形或多晶型形式)的组合物,其中所述组合物适用于患者的关节内注射,其中所述组合物提供WOMAC总分的降低。在一些实施方式中,该降低是本文所述的量或百分比。在一些实施方式中,降低是在本文公开的时间点的降低。

[0307] 在一些实施方式中,本文提供了包含式(I)化合物(包括其无定形或多晶型形式)的组合物,其中所述组合物适用于患者的关节内注射,其中所述组合物提供WOMAC功能评分的降低。在一些实施方式中,该降低是本文所述的量或百分比。在一些实施方式中,降低是在本文公开的时间点的降低。

[0308] 在一些实施方式中,本文提供了包含式(I)化合物(包括其无定形或多晶型形式)的组合物,其中所述组合物适用于患者的关节内注射,其中所述组合物提供WOMAC疼痛评分的降低。在一些实施方式中,该降低是本文所述的量或百分比。在一些实施方式中,降低是在本文公开的时间点的降低。

[0309] 在一些实施方式中,本文提供了包含式(I)化合物(包括其无定形或多晶型形式)的组合物,其中所述组合物适用于患者的关节内注射,其中所述组合物提供WOMAC僵硬评分的降低。在一些实施方式中,该降低是本文所述的量或百分比。在一些实施方式中,降低是在本文公开的时间点的降低。

[0310] 在一些实施方式中,本文提供了包含式(I)化合物(包括其无定形或多晶型形式)的组合物,其中所述组合物适用于患者群的关节内注射,其中所述组合物提供平均WOMAC总分的降低。在一些实施方式中,该降低是本文所述的量或百分比。在一些实施方式中,降低是在本文公开的时间点的降低。

[0311] 在一些实施方式中,本文提供了包含式(I)化合物(包括其无定形或多晶型形式)的组合物,其中所述组合物适用于患者群的关节内注射,其中所述组合物提供平均WOMAC功能评分的降低。在一些实施方式中,该降低是本文所述的量或百分比。在一些实施方式中,降低是在本文公开的时间点的降低。

[0312] 在一些实施方式中,本文提供了包含式(I)化合物(包括其无定形或多晶型形式)的组合物,其中所述组合物适用于患者群的关节内注射,其中所述组合物提供平均WOMAC疼痛评分的降低。在一些实施方式中,该降低是本文所述的量或百分比。在一些实施方式中,降低是在本文公开的时间点的降低。

[0313] 在一些实施方式中,本文提供了包含式(I)化合物(包括其无定形或多晶型形式)的组合物,其中所述组合物适用于患者群的关节内注射,其中所述组合物提供平均WOMAC僵硬评分的降低。在一些实施方式中,该降低是本文所述的量或百分比。在一些实施方式中,降低是在本文公开的时间点的降低。

[0314] 在一些实施方式中,本文提供的方法导致给予后12周时平均医师总体评估从基线的降低。例如,给予后12周时平均医师总体评估从基线至少降低25点;或给予后12周时平均医师总体评估从基线至少降低30点。

[0315] 在一些实施方式中,式(I)的化合物(包括其无定形和多晶型形式)增加软骨细胞形成。例如,式(I)的化合物(包括其无定形和多晶型形式)增加人间充质干细胞中的软骨细

胞形成。在一些实施方式中,与DMSO相比,软骨细胞形成增加约30和67倍之间的变化。在一些实施方式中,式(I)化合物(包括其无定形和多晶型形式)抑制MMP1,MMP3,MMP13或其任何组合的表达。例如,式(I)化合物(包括其无定形和多晶型形式)在用TNF α 和制瘤素M处理的软骨细胞中抑制MMP1,MMP3,MMP13或其任何组合的表达。

[0316] 可以采取的其他测量包括但不限于每周平均疼痛评分的每日疼痛VAS(视觉模拟评分);NSAID救援医药使用(NSAID Rescue Medication Use),其是在给予式(I)化合物与给予安慰剂后使用的疼痛药物量的量度;患者总体评估,一种5或6分评分系统,用于评估患者的疾病严重程度,同时考虑总体健康状况;用于骨密度的定量计算机断层扫描(QCT),在CT扫描仪上执行的快速非侵入性骨矿物质密度(BMD)检查,其可用于检测低骨质量并监测正在接受治疗的患者中骨质量治疗的效果;来自外周的生物标志物,包括但不限于B-CTX(β CTX-1;(I型胶原的C端端肽),P1NP(血清I型前胶原(C端/N端)),COMP(软骨寡聚基质蛋白),和CTX-II(II型胶原的C端端肽);关节间隙液中的生物标志物,包括但不限于B-CTX,P1NP,COMP和CTX-II;软骨的组织病理学,包括但不限于半月板(两个纤维软骨组织的垫,用于分散小腿(胫骨)和大腿(股骨)之间的膝关节中的摩擦,其中最常见损伤是一种或多种纤维软骨条的破裂(撕裂))的软骨质量(纤维与透明)和滑膜关节中关节(透明)软骨的软骨质量(纤维与透明),糖胺聚糖(GAG;包括透明质酸,滑液组织和液体的主要成分),聚集蛋白聚糖(一种大的蛋白多糖,其在软骨的流体加压中起作用,所述软骨的流体加压支持关节面因此可以促进其功能)。聚集蛋白聚糖的降解引起聚集体中所有组分的裂解,这对软骨功能有害并在骨关节炎软骨中增强,导致聚集蛋白聚糖消耗和易于软骨侵蚀),以及2型和10型胶原含量(用于关节健康);和软骨区域的视觉分级。

[0317] 实施例

[0318] 实施例1:多晶型物筛选

[0319] 多晶型物筛选在式(I)的化合物上进行以确定溶解度、多晶性、和热力学稳定性。

[0320] A.起始固体的分析(形式I和形式I的非化学计量水合物的混合物)

[0321] 式(I)的起始固体化合物的X射线粉末衍射(XRD)、差示扫描量热法(DSC)和热重量分析(TGA)扫描表明起始固体是结晶物质并且是形式I和具有1重量%至约20重量%水的形式I的非化学计量水合物的混合物。根据DSC扫描(图12B),固体显示出50°C至100°C之间的宽的吸热;它还显示出在284°C下的锐利的放热;固体最终在364°C熔化。根据TGA扫描(图12C),在100°C前观察到1.4%的重量损失。

[0322] 形式I和形式I的非化学计量水合物的混合物的溶解度通过重量分析法测定,并表明该化合物在室温和50°C下在除DMF和DMSO以外的所有测试溶剂中具有低溶解度。室温和50°C下的溶解度数据测试结果如表3所示。

[0323] 表3.起始固体的溶解度数据(形式I的非化学计量水合物)

[0324]

溶剂	室温下的溶解度(mg/mL)	50°C下的溶解度(mg/mL)
丙酮	1	1
乙腈	~0	0
MeOH	1	1
甲苯	1	1
EtOH	2	2
IPAc	~0	~0
EA	1	1
MtBE	~0	~0
IPA	2	5
MEK	1	1
MA	~0	~0
正丙醇	1	2
MIBK	1	1
乙酸正丁酯	~0	~0
水	1	1
庚烷	~0	~0
正丁醇	1	2
DMSO	n/a	n/a
DMF	12	16
DCM	2	2
乙酸	~0	3

[0325] 进行各种溶剂中的成浆实验。将约30-80mg起始固体(具有1重量%至约20重量%水的形式1的非化学计量水合物)在室温和50°C下在39种不同溶剂(纯和二元溶剂;有机溶剂/水(V/V)为95%/5%)中成浆5天。确定了三种溶剂合物、一种非化学计量的水合物和十一种非溶剂化形式。在特定形式(例如形式2*)之后的“*”表示该形式具有微小差异的相似XRD扫描,并被认为属于同一类。通常,所确定的形式在差示扫描量热法(DSC)扫描中显示出多个吸热/放热;形式9显示出单一吸热。扫描湿样品和干样品两者的XRD(图12A(干样品))。数据显示于下表4和表5。

[0326] 表4. 室温下成浆实验的结果

[0327]

溶剂	结晶形式 (湿/干)		溶剂	结晶形式 (湿/干)	
丙酮	溶剂合物 1	形式 2	丙酮/水	溶剂合物 2	形式 4**
乙腈	形式 2	形式 1	乙腈/水	形式 12	形式 1
MeOH	形式 13	形式 1	MeOH/水	形式 12	形式 1
甲苯	形式 1	形式 2*	甲苯/水	形式 13	形式 1
EtOH	形式 2*	形式 3	EtOH/水	溶剂合物 3	形式 2
IPAc	形式 3	形式 4	IPAc/水	形式 12	形式 1
EA	形式 4*	形式 5	EA/水	形式 12	形式 1
MtBE	形式 5*	形式 6	MtBE/水	形式 12	形式 1
IPA	形式 6	形式 7	IPA/水	形式 6	形式 6
MEK	形式 7	形式 4	MEK/水	形式 7	形式 7
MA	形式 4	形式 4*	MA/水	形式 13	形式 1
正丙醇	形式 4*	形式 8	正丙醇/水	形式 2**	形式 2**
MIBK	形式 8	形式 3	MIBK/水	形式 12	形式 1
乙酸正丁 酯	形式 3*	形式 1	乙酸正丁酯/水	形式 13	形式 12
水	形式 13	形式 1	庚烷/水	形式 13	形式 12
庚烷	形式 1	形式 9	正丁醇/水	形式 13	形式 13
正丁醇	形式 9	形式 10	DMSO/水	无定形	形式 10
DMSO	无定形	形式 11	DMF/水	形式 11	形式 11
DMF	形式 11	形式 1	DCM/水	形式 13	形式 1
DCM	形式 1	形式 2			

[0328] 表5. 50℃下成浆实验的结果

[0329]

溶剂	结晶形式 (湿/干)		溶剂	结晶形式 (湿/干)	
丙酮	溶剂合物 2	形式 4**	丙酮/水	形式 4**	形式 4**
乙腈	形式 2*	形式 2	乙腈/水	形式 13	形式 13
MeOH	形式 1	形式 1	MeOH/水	形式 13	形式 13
甲苯	形式 1	形式 1	甲苯/水	形式 13	形式 13
EtOH	形式 2*	形式 2*	EtOH/水	形式 9	形式 9
IPAc	形式 9	形式 9	IPAc/水	形式 13	形式 13
EA	形式 4*	形式 4	EA/水	形式 4*	形式 4*
MtBE	形式 5*	形式 4	MtBE/水	形式 13	形式 13
IPA	形式 6	形式 6	IPA/水	形式 6	形式 6
MEK	形式 7	形式 7	MEK/水	形式 7	形式 7
MA	形式 4	形式 4	MA/水	形式 12	形式 4
正丙醇	形式 4	形式 4**	正丙醇/水	形式 9	形式 9
MIBK	形式 8	形式 8	MIBK/水	形式 13	形式 1
乙酸正丁酯	形式 9	形式 9	乙酸正丁酯/水	形式 13	形式 1
水	形式 13	形式 13	庚烷/水	形式 13	形式 1
庚烷	形式 13	形式 13	正丁醇/水	形式 13	形式 1
正丁醇	形式 9	形式 9	DMSO/水	无定形	形式 10
DMSO	无定形	形式 10*	DMF/水	形式 11	形式 11
DMF	形式 11	形式 11*	DCM/水	形式 13	形式 1
DCM	形式 13	形式 13			

[0330] 成浆实验确定了来自湿样品的3种溶剂合物(溶剂合物1、2和3);2种形式1的非化学计量水合物(形式12和13);以及11种非溶剂化形式(形式1至11)。在一些情况下,获得了具有微小差异的类似XRD扫描。这些被认为是同一类的一部分(例如,相同形式)。例如,形式2和形式2*的XRD扫描图是类似的,并且被认为属于同一类。溶剂化形式由湿样品分析获得;在干燥后,样品显示出不同的XRD。

[0331] 溶剂合物1在室温下由丙酮获得,并且干燥后,产生了低结晶度固体。溶剂合物2由

丙酮(在室温下)和丙酮/水(在室温下)获得,并且干燥后,产生了形式4**。溶剂合物3在室温下由乙醇/水获得,并且干燥后,产生了形式2。

[0332] B.形式1

[0333] 产生形式1的实验显示于下表6。形式1通常由形式13或形式12的干燥获得。形式1可以被认为是脱水的水合物。在许多二元溶剂(具有5%水)中的再成浆产生了形式1。残余固体的纯度是98.9%。形式1(一个样品)固体的KF是5.8%;形式1固体的残余甲醇为0.01%。完全干燥的形式1固体进行TGA扫描(图1C)。在100℃前观察到0.33%重量损失。

[0334] 形式1显示出在XRD扫描图上的锐利结晶峰(图1A)。形式1的XRD峰显示于下表7。根据DSC扫描(图1B),固体显示出50℃至100℃之间的宽的吸热;它显示出在281℃下的锐利的放热;并且熔点为363℃。

[0335] 形式1固体在真空下于75℃干燥过夜,并且进行XRD、DSC、和TGA扫描。第一和第二XRD扫描图(在真空下于75℃干燥过夜后)的比较显示出没有变化。然而,DSC扫描图显示不存在吸热。DSC扫描图上早期峰的损失对XRD痕迹没有影响,显示出DSC扫描图上50-100℃之间的宽吸热是由于游离溶剂造成的。

[0336] 将形式1固体在DSC室中加热至305℃(超过了280℃附近的吸热/放热),然后通过XRD扫描。第一和第三XRD和DSC扫描图的比较显示出在加热至305℃后形式1转化为形式9。可以得出结论,280℃附近的吸热/放热可能是由于熔化/结晶事件造成的。

[0337] 形式1倾向于转化成在大于40~50%的RH下具有1重量%至约20重量%水的形式1的非化学计量水合物(例如形式13)。水合物在低于30%RH时损失其水。当暴露于空气时,形式1转化为形式13。

[0338] 形式1固体的动态蒸气吸附(DVS)扫描图显示出在90%RH下的17%吸水率(图1D)。XRD数据显示出在DVS测试中使用的固体在DVS测试开始前转化为水合物形式。然而,在0%RH时,水损失,也许表明固体是形式1。

[0339] 表6.产生形式1的实验总结

[0340]

形式	溶剂	温度	湿	干
形式 1	MeOH	RT	形式 13	形式 1
	MeOH	50°C	形式 1	形式 1
	甲苯	RT	形式 1	形式 1
	甲苯	50°C	形式 1	形式 1
	水	RT	形式 13	形式 1
	庚烷	RT	形式 1	形式 1
	DCM	RT	形式 1	形式 1
	乙腈/水	RT	形式 12	形式 1
	MeOH/水	RT	形式 12	形式 1
	甲苯/水	RT	形式 13	形式 1
	IPAc/水	RT	形式 13	形式 1
	EA/水	RT	形式 12	形式 1
	MtBE/水	RT	形式 12	形式 1
	MA/水	RT	形式 13	形式 1
	MIBK/水	RT	形式 12	形式 1
	MIBK/水	50°C	形式 13	形式 1
	DCM/水	RT	形式 13	形式 1
	DCM/水	50°C	形式 13	形式 1
	乙酸正丁酯/ 水	50°C	形式 13	形式 1
	庚烷/水	50°C	形式 13	形式 1
	正丁醇/水	50°C	形式 13	形式 1

[0341] *二元溶剂中水的量为5%

[0342] 表7.形式1的XRD峰

[0343]

2-θ	d (Å)	BG	高度	I%	面积	I%	FWHM
5.778	15.2835	57	97	28.3	1765	18.5	0.309
6.801	12.9871	19	343	100	8306	87.1	0.412

9.26	9.5427	20	178	51.9	3884	40.7	0.371
12.421	7.1203	30	231	67.3	4862	51	0.358
13.919	6.357	35	147	42.9	3668	38.5	0.424
14.501	6.1033	40	133	38.8	3439	36.1	0.44
16.5	5.3681	47	196	57.1	4286	44.9	0.372
17.26	5.1333	53	46	13.4	560	5.9	0.207
18.52	4.7868	68	342	99.7	9539	100	0.474
19.161	4.6282	54	215	62.7	4130	43.3	0.327
20.302	4.3706	49	133	38.8	2823	29.6	0.361
20.619	4.304	43	80	23.3	2047	21.5	0.435
23.056	3.8543	41	38	11.1	765	8	0.342
24.642	3.6098	33	175	51	7235	75.8	0.703
25.302	3.5171	86	80	23.3	2345	24.6	0.498
26.1	3.4113	83	69	20.1	1545	16.2	0.381
27.46	3.2453	52	46	13.4	872	9.1	0.322
28.739	3.1038	39	84	24.5	2146	22.5	0.434
30.444	2.9337	34	32	9.3	1080	11.3	0.54
33.302	2.6882	30	27	7.9	683	7.2	0.405

[0344] C.形式2、2*和2***

[0345] 产生形式2、2*、和2***的实验显示于下表8。进行形式2、2*、和2***的XRD扫描(图2A、2D和2G分别显示了形式2、2*、和2***的XRD扫描图)。形式2和2*的XRD峰分别显示于下表9和表10。进行DSC扫描(图2B、2E和2H分别显示了形式2、2*、和2***的DSC扫描图)。根据DSC扫描,形式2、2*、和2***各自显示出50℃至100℃之间的宽的吸热以及在363℃熔化前的多次吸热和放热。100℃前的宽的吸热可能是因为固体中水/溶剂的限制。形式2由乙腈获得;形式2*由乙醇获得;形式2***由正丙醇/5%水获得。

[0346] 形式2的TGA扫描(图2C)显示出在116℃前2.7%的重量损失。图2F显示了形式2*的TGA扫描图。

[0347] 拍摄形式2的PLM照片,显示出该固体的粒度为约50μm。

[0348] 将形式2固体在DSC机器中加热至90℃(超过了50–100℃之间的宽的吸热);加热至270℃(超过了240℃附近的吸热/放热);并且最终加热至330℃(超过了330℃附近的放热)。残余固体通过XRD进行分析。根据第一和第二XRD和DSC扫描图,在加热至90℃之前和之后形式没有变化。50–100℃之间的宽的吸热可能是游离溶剂或水合物。根据第一和第三XRD和DSC扫描图,形式2样品加热至270℃后,固体转化为低结晶度固体。根据第一和第四XRD和DSC扫描图,样品加热至330℃后,固体转化为形式9。因此,290℃附近的放热是重结晶事件。根据XRD和DSC叠加,形式2*的性质与形式2相似。

[0349] 并未在形式2和2*中检测到残余的乙腈和乙醇。

[0350] 表8.产生形式2、2*、和2***的实验总结

[0351]

形式	溶剂	温度	湿	干
形式 2	乙腈	RT	形式 2	形式 2
	乙腈	50°C	形式 2*	形式 2
	EtOH/水	RT	溶剂 3	形式 2
形式 2*	EtOH	RT	形式 2*	形式 2*
	EtOH	50°C	形式 2*	形式 2*
	乙腈	50°C	形式 2*	形式 2
形式 2**	正丙醇/水	RT	形式 2**	形式 2**

[0352] *二元溶剂中水的量为5%

[0353] 表9.形式2的XRD峰

[0354]

2-θ	d(A)	BG	高度	I%	面积	I%	FWHM
7.021	12.5802	164	2202	54.1	36151	38.2	0.279
8.298	10.6462	156	194	4.8	2332	2.5	0.204
10.399	8.5	193	397	9.8	6246	6.6	0.267
11.258	7.8531	206	151	3.7	1407	1.5	0.158
12.239	7.2259	181	287	7	5980	6.3	0.354
14.1	6.2759	186	648	15.9	14147	15	0.371
14.597	6.0632	195	182	4.5	7983	8.4	0.746

[0355]

16.18	5.4734	235	201	4.9	4033	4.3	0.341
16.561	5.3484	251	280	6.9	8382	8.9	0.509
17.033	5.2013	288	160	3.9	1810	1.9	0.192
17.639	5.0238	295	366	9	3542	3.7	0.165
18.878	4.6968	316	1210	29.7	29303	31	0.412
19.22	4.614	333	585	14.4	21169	22.4	0.615
19.863	4.4662	340	95	2.3	437	0.5	0.078
20.411	4.3474	385	86	2.1	671	0.7	0.133
21.48	4.1335	532	1944	47.8	61345	64.8	0.536
22.04	4.0297	647	4071	100	94605	100	0.395
23.036	3.8576	634	142	3.5	1478	1.6	0.177
24.24	3.6686	497	1688	41.5	28976	30.6	0.292
25.561	3.482	422	120	2.9	2545	2.7	0.361
25.918	3.4349	365	271	6.7	11426	12.1	0.717
26.379	3.3759	349	497	12.2	15133	16	0.518
26.739	3.3313	387	181	4.4	2845	3	0.267
27.979	3.1863	297	235	5.8	4050	4.3	0.293
29.043	3.072	338	347	8.5	4584	4.8	0.225
29.661	3.0094	321	310	7.6	7879	8.3	0.432
30.204	2.9565	355	135	3.3	1501	1.6	0.189
31.58	2.8308	232	206	5.1	3991	4.2	0.329
32.602	2.7443	193	63	1.5	1129	1.2	0.305

[0356] 表10.形式2*的XRD峰

[0357]

2- θ	d(A)	BG	高度	I%	面积	I%	FWHM
4.859	18.1701	127	87	1.2	1714	1.9	0.335
7.119	12.4067	148	3587	48.4	44853	50.4	0.213
8.321	10.6166	149	407	5.5	4871	5.5	0.203
10.439	8.4669	186	1184	16	13629	15.3	0.196
11.319	7.8109	190	413	5.6	4673	5.3	0.192
12.3	7.1899	179	1010	13.6	13220	14.9	0.223
12.803	6.9089	182	140	1.9	1587	1.8	0.193
14.121	6.2667	179	1966	26.5	27290	30.7	0.236

[0358]

14.559	6.0791	199	169	2.3	4381	4.9	0.441
16.236	5.4546	244	436	5.9	5696	6.4	0.222
16.62	5.3297	271	674	9.1	7919	8.9	0.2
17.059	5.1935	313	629	8.5	6279	7.1	0.17
17.699	5.0071	303	1094	14.7	12619	14.2	0.196
18.858	4.7018	359	2334	31.5	31734	35.7	0.231
19.321	4.5903	325	1650	22.2	28313	31.8	0.292
19.823	4.4751	412	127	1.7	582	0.7	0.078
20.321	4.3665	327	333	4.5	3361	3.8	0.172
21.479	4.1336	451	3245	43.8	56365	63.3	0.295
22.119	4.0154	612	7417	100	89000	100	0.204
22.782	3.9	536	327	4.4	11890	13.4	0.618
23.098	3.8475	466	638	8.6	11127	12.5	0.296
24.3	3.6597	361	4873	65.7	61170	68.7	0.213
25.599	3.4769	487	475	6.4	7278	8.2	0.26
25.88	3.4399	541	562	7.6	10968	12.3	0.332
26.361	3.3782	372	1289	17.4	20859	23.4	0.275
26.739	3.3312	266	660	8.9	13196	14.8	0.34
27.938	3.1909	284	560	7.6	9888	11.1	0.3
28.641	3.1142	319	210	2.8	2324	2.6	0.188
29.398	3.0357	357	100	1.3	2376	2.7	0.404
29.779	2.9977	295	708	9.5	13168	14.8	0.316
30.3	2.9473	283	451	6.1	6600	7.4	0.249
31.658	2.8239	239	667	9	9228	10.4	0.235
32.519	2.7511	221	191	2.6	2896	3.3	0.258
33.903	2.6419	213	72	1	876	1	0.207
34.82	2.5744	229	110	1.5	3822	4.3	0.591
35.504	2.5264	230	97	1.3	3876	4.4	0.679

[0359] D. 形式3

[0360] 产生形式3的实验显示于下表11。获得了形式3的XRD和DSC扫描图(分别是图3A和3B)。下表12显示出形式3的XRD峰。从形式3的DSC扫描图中观察到多次放热和吸热。

[0361] 获得了形式3的TGA扫描(图3C),并且其显示出在81℃前1.6%的重量损失,随后在

81℃至169℃之间1.7%的重量损失。

[0362] 形式3在室温下由IPAc获得;形式3*由在乙酸正丁酯中再成浆获得。

[0363] 表11.产生形式3和形式3*的实验总结

[0364]

形式	溶剂	温度	湿	干
形式 3	IPAc	RT	形式 3	形式 3
	乙酸正丁酯	RT	形式 3*	形式 3
形式 3*	乙酸正丁酯	RT	形式 3*	形式 3

[0365] 表12.形式3的XRD峰

[0366]

2-θ	d(A)	BG	高度	I%	面积	I%	FWHM
5.024	17.5739	231	87	4.4	845	1.9	0.165
6.34	13.9294	368	1030	52.5	12361	27.5	0.204
7.219	12.2357	182	1962	100	36491	81.1	0.316
8.441	10.4665	188	159	8.1	3261	7.2	0.349
9.237	9.5659	207	320	16.3	3365	7.5	0.179
10.561	8.37	240	278	14.2	6270	13.9	0.383
10.998	8.0381	217	849	43.3	17119	38.1	0.343
11.46	7.715	256	87	4.4	662	1.5	0.129
12.439	7.11	215	311	15.9	6502	14.5	0.355
12.865	6.8756	209	92	4.7	1599	3.6	0.295
14.22	6.2233	231	522	26.6	12265	27.3	0.399
15.524	5.7034	273	311	15.9	2957	6.6	0.162
16.021	5.5276	309	218	11.1	2669	5.9	0.208
16.78	5.2792	368	330	16.8	3780	8.4	0.195
17.181	5.1567	384	99	5	2614	5.8	0.449
17.782	4.9837	428	496	25.3	6264	13.9	0.215
18.381	4.8227	509	551	28.1	5102	11.3	0.157
19.02	4.6622	447	589	30	20513	45.6	0.592
19.758	4.4896	487	423	21.6	14362	31.9	0.577
20.8	4.267	520	214	10.9	1518	3.4	0.121
21.19	4.1893	408	418	21.3	4581	10.2	0.186

[0367]	21.6	4.1107	553	1017	51.8	41986	93.3	0.702
	22.181	4.0044	662	1736	88.5	44981	100	0.44
	23.185	3.8333	508	259	13.2	3327	7.4	0.218
	24.44	3.6392	467	1441	73.4	29510	65.6	0.348
	25.198	3.5313	551	232	11.8	1362	3	0.1
	25.618	3.4745	557	79	4	365	0.8	0.079
	26.103	3.4109	512	180	9.2	7374	16.4	0.696
	26.479	3.3634	475	306	15.6	11652	25.9	0.647
	27.3	3.264	455	133	6.8	1016	2.3	0.13
	28.04	3.1796	378	93	4.7	1485	3.3	0.271
	28.82	3.0953	372	201	10.2	3455	7.7	0.292
	29.258	3.0499	362	76	3.9	2580	5.7	0.577
	29.88	2.9878	334	191	9.7	4011	8.9	0.357
	31.802	2.8115	251	205	10.4	4094	9.1	0.34
	32.62	2.7429	231	87	4.4	1109	2.5	0.217
	32.943	2.7167	215	52	2.7	1107	2.5	0.362
	33.961	2.6375	217	101	5.1	1686	3.7	0.284

[0368] E. 形式4

[0369] 产生形式4、4*、和4**的实验显示于下表13。获得了形式4、4*、和4**的XRD扫描图(分别是图4A、4D和4G)。下表14和15分别显示出形式4和形式4*的XRD峰。获得了形式4、4*、和4**的DSC扫描图(分别是图4B、4E和4H)。根据DSC扫描,形式4显示出50℃至100℃之间的宽的吸热,随后的多次吸热/放热,然后在约367℃熔化。形式4*和4**显示出与形式4类似的DSC图案。

[0370] 获得了形式4、4*、和4**的TGA扫描图(分别是图4C、4F和4I)。对于形式4,在200℃前存在8.3%的重量损失;对于形式4*,在102℃前存在4.4%的重量损失,随后在102℃至250℃之间存在0.5%的重量损失;并且对于形式4**,存在三阶段的重量损失,分别是2.8%、1.9%和1.3%。

[0371] 三种固体形式由乙酸甲酯、正丙醇、MIBK、MtBE、乙酸乙酯、丙酮/水、和乙酸乙酯/水获得。

[0372] 表13. 产生形式4、4*、和4**的实验总结

[0373]

形式	溶剂	温度	湿	干
形式 4	EA	RT	形式 4*	形式 4
	EA	50°C	形式 4*	形式 4
	MA	RT	形式 4	形式 4
	MA	50°C	形式 4	形式 4
	MA/水	50°C	形式 12	形式 4
	MtBE	50°C	形式 5*	形式 4
	正丙醇	RT	形式 4	形式 4*
形式 4*	EA	RT	形式 4*	形式 4*
	EA	50°C	形式 4*	形式 4
	EA/水	50°C	形式 4*	形式 4*
	正丙醇	RT	形式 4	形式 4*
形式 4**	丙酮/水	RT	溶剂 2	形式 4**
	丙酮	50°C	溶剂 2	形式 4**
	正丙醇	50°C	形式 4	形式 4**
	丙酮/水	50°C	形式 4**	形式 4**

[0374] *二元溶剂中水的量为5%

[0375] 表14. 形式4的XRD峰

[0376]

2- θ	d(A)	BG	高度	I%	面积	I%	FWHM
3.433	25.7129	197	48	1	697	0.7	0.247
7.019	12.5829	222	3897	77.3	66968	69.4	0.292
8.659	10.203	242	448	8.9	8198	8.5	0.311
8.98	9.8395	223	219	4.3	7649	7.9	0.594
9.64	9.1672	251	516	10.2	6969	7.2	0.23
10.917	8.0978	210	77	1.5	1041	1.1	0.23
12.339	7.1673	220	465	9.2	9572	9.9	0.35
13.82	6.4023	268	501	9.9	11493	11.9	0.39
14.278	6.1981	271	192	3.8	7288	7.6	0.645
14.923	5.9314	288	172	3.4	1636	1.7	0.162

[0377]

16.462	5.3804	310	329	6.5	3066	3.2	0.158
17.041	5.199	375	105	2.1	942	1	0.153
17.638	5.0241	435	1073	21.3	13511	14	0.214
18.281	4.8488	487	772	15.3	9782	10.1	0.215
19.52	4.5437	504	1590	31.5	31949	33.1	0.342
21.759	4.081	677	5040	100	96504	100	0.326
23.22	3.8275	693	1457	28.9	28109	29.1	0.328
25.12	3.5421	710	3091	61.3	69330	71.8	0.381
25.76	3.4556	455	827	16.4	22029	22.8	0.453
27.221	3.2733	419	180	3.6	2915	3	0.275
28.638	3.1145	409	210	4.2	4338	4.5	0.351
29.259	3.0498	461	568	11.3	11998	12.4	0.359
30.137	2.9629	409	149	3	1946	2	0.222
31.817	2.8102	253	110	2.2	4034	4.2	0.623
32.319	2.7677	245	137	2.7	3829	4	0.475

[0378] 表15. 形式4*的XRD峰

[0379]

2- θ	d(A)	BG	高度	I%	面积	I%	FWHM
4.981	17.7282	270	684	15.8	12231	12.6	0.304
7.22	12.2329	244	3416	79	65744	67.8	0.327
8.459	10.4447	202	335	7.7	4814	5	0.244
10.56	8.3707	219	629	14.5	10739	11.1	0.29
11.42	7.7419	240	203	4.7	2908	3	0.244
12.42	7.1209	221	614	14.2	11445	11.8	0.317
13.019	6.7947	238	59	1.4	423	0.4	0.122
14.26	6.2057	227	1052	24.3	20787	21.4	0.336
16.318	5.4274	409	85	2	665	0.7	0.133
16.722	5.2973	332	496	11.5	8980	9.3	0.308
17.199	5.1515	393	226	5.2	3448	3.6	0.259
17.82	4.9733	402	725	16.8	8502	8.8	0.199
18.98	4.672	432	1352	31.3	36895	38.1	0.464
19.44	4.5623	439	990	22.9	28546	29.4	0.49
20.46	4.3371	444	119	2.8	1163	1.2	0.166

[0380]

21.58	4.1144	458	1982	45.8	71568	73.8	0.614
22.22	3.9974	837	4325	100	96937	100	0.381
23.16	3.8373	758	114	2.6	1085	1.1	0.162
24.42	3.6421	522	2466	57	48977	50.5	0.338
25.679	3.4663	590	252	5.8	5211	5.4	0.352
26.5	3.3607	470	671	15.5	23177	23.9	0.587
26.95	3.3056	356	313	7.2	3645	3.8	0.198
28.118	3.1709	385	255	5.9	5045	5.2	0.336
29.9	2.9858	360	383	8.9	13112	13.5	0.582
30.421	2.9359	346	239	5.5	5602	5.8	0.398
31.779	2.8134	293	336	7.8	5905	6.1	0.299
32.618	2.743	267	124	2.9	1934	2	0.265

[0381] F.形式5和5*

[0382] 产生形式5和5*的实验显示于下表16。获得了形式5和5*的XRD扫描图(分别是图5A

和5D)。形式5的XRD峰显示于下表17。还进行形式5的DSC扫描,并且显示出50℃至100℃之间的宽的吸热,以及在363℃熔化前的多次吸热和放热(图5B)。

[0383] 形式5固体的TGA扫描显示出在100℃前3.1%的重量损失,随后在100℃至250℃之间1.7%的重量损失(图5C)。

[0384] 形式5和5*由形式12在室温和50℃下在MtBE中成浆获得。湿的固体显示出形式5*,而干的固体显示出形式5。

[0385] 表16.产生形式5和形式5*的实验总结

[0386]

形式	溶剂	温度	湿	干
形式 5	MtBE	RT	形式 5*	形式 5
形式 5*	MtBE	RT	形式 5*	形式 5
	MtBE	50℃	形式 5*	形式 4

[0387] 表17.形式5的XRD峰

[0388]

2-θ	d(A)	BG	高度	I%	面积	I%	FWHM
5.098	17.3185	260	155	2.4	2464	2.1	0.27

[0389]

6.38	13.8428	256	1778	27.7	34733	29.6	0.332
7.28	12.1332	214	3964	61.6	78158	66.5	0.335
8.518	10.3715	234	241	3.7	3170	2.7	0.224
9.24	9.5627	227	472	7.3	6614	5.6	0.238
10.639	8.3083	266	765	11.9	20508	17.5	0.456
11.019	8.0226	242	1596	24.8	37620	32	0.401
11.483	7.6998	398	133	2.1	949	0.8	0.121
12.44	7.1091	246	584	9.1	11910	10.1	0.347
12.94	6.8358	249	152	2.4	4189	3.6	0.469
14.301	6.1883	279	1114	17.3	22226	18.9	0.339
14.839	5.9648	300	167	2.6	5989	5.1	0.61
15.581	5.6827	404	376	5.8	4045	3.4	0.183
16.08	5.5073	452	459	7.1	9013	7.7	0.334
16.357	5.4146	509	260	4	11967	10.2	0.782
16.839	5.2606	521	473	7.4	7195	6.1	0.259
17.254	5.1351	550	258	4	4373	3.7	0.288
17.839	4.968	562	414	6.4	4207	3.6	0.173
18.439	4.8078	667	590	9.2	5946	5.1	0.171
19.059	4.6527	616	1603	24.9	35964	30.6	0.381
19.5	4.5486	671	1163	18.1	30384	25.9	0.444
20.882	4.2506	850	305	4.7	2860	2.4	0.159
21.679	4.0959	935	2272	35.3	66194	56.4	0.495
22.28	3.9867	1083	6430	100	117449	100	0.311
23.221	3.8273	856	564	8.8	9429	8	0.284
24.461	3.6361	697	4250	66.1	74709	63.6	0.299
25.276	3.5206	726	170	2.6	1349	1.1	0.135
26.081	3.4137	756	442	6.9	17518	14.9	0.674
26.52	3.3582	689	1014	15.8	34615	29.5	0.58
28.139	3.1686	528	306	4.8	4846	4.1	0.269
28.821	3.0952	533	463	7.2	7067	6	0.259
29.94	2.9819	499	755	11.7	15565	13.3	0.35
30.458	2.9324	435	467	7.3	9861	8.4	0.359

[0390]	31.86	2.8065	343	648	10.1	13697	11.7	0.359
	32.642	2.741	314	125	1.9	2403	2	0.327
	34.002	2.6344	298	123	1.9	1956	1.7	0.27

[0391] G. 形式6

[0392] 产生形式6的实验显示于下表18。获得了形式6的XRD和DSC扫描图(分别是图6A和6B)。根据DSC扫描,固体显示出250℃的小的放热以及在358℃下的锐利的熔融吸热。

[0393] 形式6通过起始材料在IPA和IPA/5%水在室温(RT)和50℃下成浆获得。

[0394] 表18. 产生形式6的实验总结

[0395]

形式	溶剂	温度	湿	干
形式 6	IPA	RT	形式 6	形式 6
	IPA	50℃	形式 6	形式 6
	IPA/水	RT	形式 6	形式 6
	IPA/水	50℃	形式 6	形式 6

[0396] *二元溶剂中水的量为5%

[0397] H. 形式7

[0398] 产生形式7的实验显示于下表19。获得了形式7的XRD和DSC扫描图(分别是图7A和7B)。形式7的XRD峰显示于下表20。根据DSC扫描,固体显示出227℃和299℃的两个放热,随后在365℃下的熔融吸热。形式7在XRD上显示出低结晶程度。DSC上的双放热可能与在XRD扫描图上观察到的低结晶度有关。

[0399] 形式7固体的TGA扫描显示出在200℃前12%的重量损失(图7C)。

[0400] 形式7由MEK和MEK/5%水在室温和50℃下获得。

[0401] 表19. 产生形式7的实验总结

[0402]

形式	溶剂	温度	湿	干
形式 7	MEK	RT	形式 7	形式 7
	MEK	50℃	形式 7	形式 7
	MEK/水	RT	形式 7	形式 7
	MEK/水	50℃	形式 7	形式 7

[0403] *二元溶剂中水的量为5%

[0404] 表20. 形式7的XRD峰

[0405]

2-θ	d (Å)	BG	高度	I %	面积	I %	FWHM
-----	-------	----	----	-----	----	-----	------

4.94	17.8745	362	1384	23.3	50829	29.2	0.624
7.06	12.5111	286	3171	53.3	69159	39.8	0.371
8.759	10.0876	370	628	10.6	9606	5.5	0.26
9.9	8.9272	429	537	9	11110	6.4	0.352
10.881	8.1241	546	879	14.8	16425	9.4	0.318
11.84	7.4681	588	413	6.9	7187	4.1	0.296
12.997	6.8061	463	135	2.3	1351	0.8	0.17
14.404	6.1442	604	126	2.1	3331	1.9	0.449
15.1	5.8626	791	596	10	8819	5.1	0.252
15.92	5.5622	792	593	10	24460	14.1	0.701
16.581	5.3421	739	641	10.8	14919	8.6	0.396
18.5	4.7919	1066	1555	26.1	43174	24.8	0.472
19.4	4.5717	1087	930	15.6	17521	10.1	0.32
20.382	4.3535	1178	154	2.6	867	0.5	0.096
21.56	4.1183	1424	5949	100	173972	100	0.497
22.098	4.0192	1830	692	11.6	17678	10.2	0.434
23.22	3.8275	1749	1971	33.1	42151	24.2	0.364
24.203	3.6743	1776	351	5.9	11935	6.9	0.578
24.884	3.5751	1658	271	4.6	2378	1.4	0.149
25.759	3.4556	1416	492	8.3	19894	11.4	0.687
26.3	3.3858	1335	499	8.4	23631	13.6	0.805
27.34	3.2594	1192	307	5.2	4494	2.6	0.249
28.641	3.1142	1004	382	6.4	18030	10.4	0.802
29.078	3.0684	979	324	5.4	14234	8.2	0.747
30.28	2.9492	759	711	12	16004	9.2	0.383
31.985	2.7959	551	111	1.9	4816	2.8	0.738
33.402	2.6804	509	102	1.7	2060	1.2	0.343
34.24	2.6167	474	92	1.5	1901	1.1	0.351

[0406] I.形式8

[0407] 产生形式8的实验显示于下表21。获得了形式8的XRD和DSC扫描图(分别是图8A和8B)。形式8的XRD峰显示于下表22。根据DSC扫描,固体显示出205℃和231℃的两个吸热,随后在279℃放热,在362℃下的熔融吸热。形式8在XRD扫描上显示出低结晶程度。DSC上的双放热可以确认在XRD上看到的低结晶度(低结晶度材料转化为较高结晶度的固体)。

[0408] 形式8的TGA扫描显示出在190℃前4.2%的重量损失,随后在190℃至261℃之间3.9%的重量损失(图8C)。

[0409] 形式8由MIBK在室温和50℃下获得。MIBK/5%水再成浆不会产生相同的形式。

[0410] 表21.产生形式8的实验总结

[0411]

形式	溶剂	温度	湿	干
形式 8	MIBK	RT	形式 8	形式 8
	MIBK	50°C	形式 8	形式 8

[0412] 表22. 形式8的XRD峰

[0413]

2-θ	d (Å)	BG	高度	I %	面积	I %	FWHM
6.88	12.8368	318	2815	80.8	71578	51.7	0.432
10.699	8.2619	380	70	2	722	0.5	0.175
11.48	7.7016	344	466	13.4	9513	6.9	0.347
12.66	6.9866	348	136	3.9	1759	1.3	0.22
14.16	6.2496	435	166	4.8	3298	2.4	0.338
15.259	5.8017	483	269	7.7	6267	4.5	0.396
16.879	5.2484	669	333	9.6	7638	5.5	0.39
17.681	5.0121	780	1959	56.2	76035	54.9	0.66
19.618	4.5213	833	134	3.8	2110	1.5	0.268
21.5	4.1296	1116	3484	100	138450	100	0.676
24.244	3.6682	899	99	2.8	2643	1.9	0.454
27.559	3.234	753	366	10.5	11182	8.1	0.519
28.881	3.0889	636	279	8	8137	5.9	0.496
30.878	2.8935	403	87	2.5	1890	1.4	0.369
31.221	2.8624	386	69	2	1898	1.4	0.468

[0414] J. 形式9

[0415] 产生形式9的实验显示于下表23。获得了形式9的XRD和DSC扫描图(分别是图9A和9B)。形式9的XRD峰显示于下表24。根据DSC扫描,固体显示出364°C下的单一熔融吸热。

[0416] 形式9的TGA扫描显示出在100°C前0.28%的重量损失(图9C)。

[0417] 当加热至364°C即将熔化时,其它形式似乎转化为形式9。这已经在形式1和形式2进行了确认。

[0418] 形式9的DVS扫描显示出在90%RH下的0.8%的吸水率。形式9在DVS扫描之前和之后并没有改变其形式(图9D)。

[0419] 表23. 产生形式9的实验总结

[0420]

形式	溶剂	温度	湿	干
	正丁醇	RT	形式 9	形式 9
形式 9	IPAc	50°C	形式 9	形式 9
	乙酸正丁酯	50°C	形式 9	形式 9
	正丁醇	50°C	形式 9	形式 9
	EtOH/水	50°C	形式 9	形式 9
	正丙醇/水	50°C	形式 9	形式 9

[0421] *二元溶剂中水的量为5%

[0422] 表24. 形式9的XRD峰

[0423]

2-θ	d(A)	BG	高度	I%	面积	I%	FWHM
4.94	17.8746	21	895	100	23398	100	0.444
6.26	14.1076	21	34	3.8	513	2.2	0.257
10.099	8.7516	28	66	7.4	1172	5	0.302
11.883	7.4413	30	46	5.1	828	3.5	0.306
13.16	6.7221	27	37	4.1	400	1.7	0.184
15.341	5.771	39	71	7.9	1541	6.6	0.369
16.518	5.3622	40	93	10.4	1728	7.4	0.316
18.622	4.7608	46	260	29.1	7069	30.2	0.462
19.74	4.4938	80	138	15.4	1937	8.3	0.239
21.101	4.2068	64	342	38.2	8314	35.5	0.413

[0424]

22.42	3.9622	56	77	8.6	1721	7.4	0.38
24.1	3.6897	58	198	22.1	3904	16.7	0.335
25.2	3.5311	63	157	17.5	3615	15.5	0.391
26.897	3.312	46	44	4.9	1307	5.6	0.505
28.577	3.121	35	54	6	1754	7.5	0.552
29.884	2.9874	32	30	3.4	477	2	0.254
30.926	2.8891	35	32	3.6	682	2.9	0.341

[0425] K. 形式10和10*

[0426] 产生形式10和10*的实验显示于下表25。获得了形式10和10*的XRD扫描图(分别是

图10A和10D)。形式10的XRD峰显示于下表26。获得了形式10和10*的DSC扫描图,并显示出多次吸热/放热,随后在367℃熔化(分别是图10B和10E)。

[0427] 形式10和10*通过无定形固体干燥产生(由室温和50℃下DMSO和DMSO/水再成浆获得)。形式10和10*都与DMSO有关。

[0428] 形式10固体的TGA扫描显示出在100℃前0.6%的重量损失,随后在100℃至170℃之间3.8%的重量损失,随后在170℃至260℃之间7.1%的重量损失(图10C)。

[0429] 表25.产生形式10和形式10*的实验总结

[0430]

形式	溶剂	温度	湿	干
形式 10	DMSO	RT	无定形	形式 10
	DMSO/水	RT	无定形	形式 10
	DMSO/水	50℃	无定形	形式 10
形式 10*	DMSO	50℃	无定形	形式 10*

[0431] *二元溶剂中水的量为5%

[0432] 表26.形式10的XRD峰

[0433]

2-θ	d(A)	BG	高度	I%	面积	I%	FWHM
6.701	13.1792	148	1553	32.1	31364	34.4	0.343
8.3	10.6444	207	1026	21.2	17914	19.6	0.297
9.38	9.4203	212	1352	27.9	21528	23.6	0.271
10.819	8.1705	223	514	10.6	8714	9.6	0.288
11.919	7.4192	271	635	13.1	9435	10.3	0.253

[0434]

12.919	6.8469	266	1160	24	22094	24.2	0.324
13.718	6.45	242	81	1.7	856	0.9	0.18
14.84	5.9646	271	244	5	4716	5.2	0.329
15.536	5.6988	312	147	3	1304	1.4	0.151
16.58	5.3424	392	1813	37.5	30451	33.4	0.286
17.821	4.9731	434	2208	45.6	58342	64	0.449
18.16	4.881	434	2862	59.2	89029	97.6	0.529
19.001	4.6667	1021	3215	66.5	45840	50.2	0.242
19.88	4.4623	1163	1454	30.1	19014	20.8	0.222
20.701	4.2873	1514	4838	100	78140	85.7	0.275
21.66	4.0994	596	4067	84.1	91229	100	0.381
23.38	3.8017	596	2251	46.5	64928	71.2	0.49
24.22	3.6717	663	4578	94.6	84228	92.3	0.313
26	3.4242	595	430	8.9	11172	12.2	0.442
27.12	3.2853	639	146	3	1986	2.2	0.231
27.88	3.1974	642	2073	42.8	48132	52.8	0.395
28.88	3.089	638	477	9.9	14155	15.5	0.504
29.867	2.9891	544	205	4.2	4572	5	0.379
30.32	2.9454	528	568	11.7	11936	13.1	0.357
31.098	2.8735	517	443	9.2	5841	6.4	0.224
31.661	2.8236	433	118	2.4	953	1	0.137
33.379	2.6822	433	311	6.4	9235	10.1	0.505
34.22	2.6181	444	281	5.8	6059	6.6	0.367
34.822	2.5743	460	84	1.7	2707	3	0.548
35.438	2.5309	465	89	1.8	858	0.9	0.164

[0435] L.形式11和11*

[0436] 产生形式11和11*的实验显示于下表27。获得了形式11和11*的XRD扫描图(分别是图11A和11D)。形式11和11*的XRD峰分别显示于下表28和表29。获得了形式11和11*的DSC扫描图(分别是图11B和11E)。根据DSC扫描,固体显示出多次吸热/放热,并且368℃下最终熔化。在两种形式的XRD中观察到无定形晕环(Amorphous halo)。两种形式的DSC上的双放热可能也与在XRD扫描图上观察到的无定形晕环有关。

[0437] 获得了形式11和11*的TGA扫描图(分别是图11A和11F)。形式11固体显示出在100℃前0.8%的重量损失,随后在100℃至249℃之间7.0%的重量损失。形式11*固体显示出在

100℃前1.0%的重量损失,随后在250℃之前7.0%的重量损失。

[0438] 形式11和11*由DMF和DMF/5%水在室温和50℃下获得。

[0439] 表27.产生形式11和形式11*的实验总结

[0440]

形式	溶剂	温度	湿	干
形式 11	DMF	RT	形式 11	形式 11
	DMF	50℃	形式 11	形式 11*
	DMF/水	RT	形式 11	形式 11
	DMF/水	50℃	形式 11	形式 11
形式 11*	DMF	50℃	形式 11	形式 11*

[0441] *二元溶剂中水的量为5%

[0442] 表28.形式11的XRD峰

[0443]

2-θ	d(A)	BG	高度	I%	面积	I%	FWHM
6.42	13.7554	19	496	81.7	9502	100	0.326
8.421	10.4908	20	335	55.2	5775	60.8	0.293
8.86	9.9726	24	166	27.3	4268	44.9	0.437
10.859	8.1404	21	91	15	1292	13.6	0.241
12.479	7.0871	44	83	13.7	1004	10.6	0.206
12.977	6.8165	29	51	8.4	1542	16.2	0.514
14.519	6.0957	28	91	15	1421	15	0.265
16.801	5.2727	57	104	17.1	2226	23.4	0.364
17.801	4.9787	103	358	59	5109	53.8	0.243
18.519	4.7871	101	607	100	8460	89	0.237
18.861	4.7011	102	125	20.6	1763	18.6	0.24
19.922	4.453	85	383	63.1	7376	77.6	0.327
20.258	4.38	79	180	29.7	5778	60.8	0.546
20.899	4.247	76	105	17.3	1291	13.6	0.209

[0444]

21.738	4.085	86	55	9.1	757	8	0.234
22.441	3.9585	94	471	77.6	7125	75	0.257
22.859	3.8871	78	167	27.5	3724	39.2	0.379
24.458	3.6365	60	298	49.1	4544	47.8	0.259
26.82	3.3213	45	195	32.1	4777	50.3	0.416
29	3.0764	43	99	16.3	3112	32.8	0.534
29.524	3.023	63	37	6.1	190	2	0.087
31.04	2.8788	38	46	7.6	826	8.7	0.305
31.825	2.8095	36	56	9.2	737	7.8	0.224
32.456	2.7563	31	40	6.6	857	9	0.364

[0445] 表29. 形式11*的XRD峰

[0446]

2- θ	d(A)	BG	高度	I%	面积	I%	FWHM
6.441	13.7116	24	424	93.4	8643	100	0.347
6.944	12.7196	20	84	18.5	2078	24	0.421
8.518	10.3718	22	227	50	4871	56.4	0.365
8.86	9.9721	23	147	32.4	3581	41.4	0.414
10.859	8.141	26	107	23.6	1695	19.6	0.269
12.519	7.0648	34	90	19.8	2165	25	0.409
13.021	6.7935	31	54	11.9	1517	17.6	0.478
14.618	6.0547	32	76	16.7	1605	18.6	0.359
16.638	5.3238	55	115	25.3	2410	27.9	0.356
17.838	4.9684	71	368	81.1	6709	77.6	0.31
18.522	4.7864	130	454	100	7473	86.5	0.28
19.96	4.4447	109	315	69.4	6433	74.4	0.347
20.26	4.3795	109	146	32.2	5359	62	0.624
20.904	4.2461	127	58	12.8	559	6.5	0.164
21.639	4.1034	142	194	42.7	4690	54.3	0.411
22.441	3.9586	161	368	81.1	5409	62.6	0.25
22.94	3.8735	78	150	33	6057	70.1	0.686
23.398	3.7988	78	116	25.6	2330	27	0.341

[0447]

24.44	3.6391	75	305	67.2	5097	59	0.284
26.819	3.3215	68	206	45.4	4795	55.5	0.396
29.018	3.0745	56	109	24	4093	47.4	0.638
29.566	3.0188	82	43	9.5	341	3.9	0.135
31.022	2.8804	58	55	12.1	509	5.9	0.157
31.881	2.8047	49	48	10.6	482	5.6	0.171
32.338	2.7661	42	50	11	1360	15.7	0.462

[0448] M. 形式13和12

[0449] 产生形式13和12的实验分别显示于下表30和表32。形式12和形式13是具有1重量%至约20重量%水的形式1的非化学计量水合物的例子。获得了形式13和形式12的XRD扫

描图(分别是图13A和12A)。形式13的XRD峰显示于下表31。还获得了形式13和形式12的DSC扫描图(分别是图13B和12B)。根据DSC扫描,形式13固体显示出50℃至100℃之间的宽的吸热,随后在278℃的小的放热,然后在约363℃熔化吸热。根据DSC扫描,形式12固体显示出50℃至100℃之间的宽的吸热,随后在283℃的尖锐放热;以及在约364℃熔化吸热。

[0450] 形式13样品的纯度为98.8%;未干燥的形式13样品的KF为35.7%。形式13固体的DVS扫描显示出在90%RH下的17%的吸水率(图13D)。形式13在干燥后转化为形式1。

[0451] 形式13固体的TGA扫描显示出在100℃前1.9%的重量损失(图13C)。

[0452] 将形式13固体在DSC室中加热至170℃(超过了50-100℃的吸热),然后通过XRD扫描。第一和第二XRD和DSC扫描图的比较显示出在加热至170℃后形式13转化为形式1。可以得出结论,50-100℃附近的吸热是由于所结合的水造成的。

[0453] 将形式13固体在DSC室中加热至330℃(超过了300℃附近的吸热/放热),然后通过XRD扫描。第一和第三XRD和DSC扫描图的比较显示出在加热至170℃后形式13转化为形式9。可以得出结论,吸热/放热是由于熔化/结晶事件造成的。

[0454] 表30.产生形式13的实验总结

[0455]

形式	溶剂	温度	湿	干
形式 13	MeOH	RT	形式 13	形式 1
	MeOH/水	50°C	形式 13	形式 13
	水	RT	形式 13	形式 1
	水	50°C	形式 13	形式 13
	甲苯/水	RT	形式 13	形式 1
	甲苯/水	50°C	形式 13	形式 13
	MA/水	RT	形式 13	形式 1
	乙酸正丁酯/水	RT	形式 13	形式 12
	乙酸正丁酯/水	50°C	形式 13	形式 1
	庚烷	50°C	形式 13	形式 13
	庚烷/水	RT	形式 13	形式 12
	庚烷/水	50°C	形式 13	形式 1
	正丁醇/水	RT	形式 13	形式 13
	正丁醇/水	50°C	形式 13	形式 1
	DCM	50°C	形式 13	形式 13
	DCM/水	RT	形式 13	形式 1
	DCM/水	50°C	形式 13	形式 1
	乙腈/水	50°C	形式 13	形式 13
	IPAc/水	50°C	形式 13	形式 13
	MtBE/水	50°C	形式 13	形式 13
	MIBK/水	50°C	形式 13	形式 1

[0456] *二元溶剂中水的量为5%

[0457] 表31. 形式13的XRD峰

[0458]

2- θ	d(A)	BG	高度	I%	面积	I%	FWHM
5.06	17.45	278	309	6.5	3685	4.8	0.203
6.379	13.8451	223	4743	100	76110	100	0.273
9.24	9.5632	164	1370	28.9	20018	26.3	0.248

[0459]

11	8.0364	173	3445	72.6	51777	68	0.256
12.899	6.8574	195	173	3.6	3114	4.1	0.306
13.462	6.572	199	204	4.3	2376	3.1	0.198
14.159	6.2498	202	390	8.2	5424	7.1	0.236
15.56	5.6901	262	1335	28.1	19295	25.4	0.246
16.059	5.5145	302	1002	21.1	17561	23.1	0.298
16.841	5.26	313	774	16.3	7797	10.2	0.171
17.46	5.075	322	314	6.6	3863	5.1	0.209
18.419	4.8128	339	2354	49.6	29374	38.6	0.212
19.3	4.5951	357	210	4.4	8112	10.7	0.657
19.741	4.4935	329	1566	33	30236	39.7	0.328
20.202	4.3919	342	210	4.4	2880	3.8	0.233
20.84	4.2589	300	1054	22.2	18033	23.7	0.291
21.201	4.1873	284	964	20.3	15700	20.6	0.277
22.121	4.015	259	197	4.2	2208	2.9	0.191
23.2	3.8307	268	482	10.2	7844	10.3	0.277
24.42	3.642	280	1101	23.2	16244	21.3	0.251
24.839	3.5816	303	468	9.9	9306	12.2	0.338
25.219	3.5284	385	1093	23	16646	21.9	0.259
26.164	3.4032	359	357	7.5	5064	6.7	0.241
26.499	3.3609	402	317	6.7	7316	9.6	0.392
26.798	3.324	346	179	3.8	8025	10.5	0.762
27.339	3.2594	394	720	15.2	13063	17.2	0.308
27.639	3.2247	341	318	6.7	5673	7.5	0.303
28.799	3.0974	256	805	17	16756	22	0.354
29.902	2.9857	262	234	4.9	3508	4.6	0.255
31.234	2.8613	230	106	2.2	1473	1.9	0.236
31.96	2.798	226	308	6.5	3908	5.1	0.216
32.939	2.717	208	117	2.5	1444	1.9	0.21
33.962	2.6375	199	266	5.6	4617	6.1	0.295
34.917	2.5675	217	73	1.5	736	1	0.171

[0460] 表32.产生形式12的实验总结

[0461]

形式	溶剂	温度	湿	干
形式 12	乙腈/水	RT	形式 12	形式 1
	MeOH/水	RT	形式 12	形式 1
	IPAc/水	RT	形式 12	形式 1
	EA/水	RT	形式 12	形式 1
	MtBE/水	RT	形式 12	形式 1
	MIBK/水	RT	形式 12	形式 1
	乙酸正丁酯/水	RT	形式 13	形式 12
	庚烷/水	RT	形式 13	形式 12
	MA/水	50°C	形式 12	形式 4

[0462] *二元溶剂中水的量为5%

[0463] N. 溶剂合物1-3

[0464] 产生溶剂合物1、2、和3的实验显示于下表33。溶剂合物1和2固体彻夜曝露于空气，然后通过XRD分析。分析后，固体在真空下于50°C进行干燥，然后通过XRD分析。

[0465] 在彻夜曝露于空气后，溶剂合物转化为低结晶度；在50°C干燥后，样品仍然是低结晶度固体。在彻夜曝露于空气后，溶剂合物2的XRD图案有一些变化；在50°C干燥后，形式仍然与彻夜曝露于空气的固体保持相同。

[0466] 表33. 产生溶剂合物1-3的实验总结

[0467]

形式	溶剂	温度	湿	干
溶剂 1	丙酮	RT	溶剂 1	低结晶度
溶剂 2	丙酮/水	RT	溶剂 2	形式 4**
	丙酮	50°C	溶剂 2	形式 4**
溶剂 3	EtOH/水	RT	溶剂 3	形式 2

[0468] *二元溶剂中水的量为5%

[0469] 实施例2: 多晶型形式之间的竞争性成浆实验

[0470] 为了研究不同形式之间的热力学稳定性，进行了多个竞争性成浆实验。形式1、形式2、形式2*、形式3、形式4、形式4*、形式4**、形式5、形式7、形式8、形式9、形式10、形式11、形式11*、和形式13 (各10mg) 在室温和50°C下在2mL溶剂中混合并成浆。固体成浆3至5天，然后通过XRD进行分析。根据分析数据，室温和50°C下在甲醇、乙醇和丙酮系统中形式2*是最稳定的形式。在EA中在室温和50°C下形式4或4*是最稳定的。在水中在室温和50°C下形式13

是最稳定的。表34显示了由竞争性成浆实验获得的XRD扫描。

[0471] 表34. 竞争性成浆实验的XRD扫描结果

[0472]

温度	溶剂	3 天后的形式：湿/干	5 天后的形式：湿/干
RT	MeOH	形式 2*/形式 2*	形式 2*/形式 2*
	EtOH	形式 2*/形式 2*	形式 2*/形式 2*
	丙酮	形式 2*/形式 2*	形式 2*/形式 2*
	EA	形式 4/形式 4	形式 4/形式 4
	水	形式 13/形式 13	形式 13/形式 1&形式 13
50°C	MeOH	形式 2*/形式 2*	形式 2*/形式 2*
	EtOH	形式 2*/形式 2*	形式 2*/形式 2*
	丙酮	形式 2*/形式 2*	形式 2*/形式 2*
	EA	形式 4/形式 4	形式 4*/形式 4*
	水	形式 13/形式 13	形式 13/形式 13

[0473] 为了研究形式13和形式9之间的热力学稳定性,进行了多个竞争性成浆实验。将15mg的形式1、形式9和形式13固体混合在1mL的甲苯、IPAc和乙酸正丁酯中,并在室温和50°C下成浆3天。

[0474] 残余固体通过XRD进行分析。在3天成浆后,难以描述形式13和形式9之间哪一种更稳定。实验的XRD扫描结果显示于下表35。

[0475] 表35. 竞争性成浆实验的XRD扫描结果

[0476]

温度	溶剂	3 天后的形式：湿/干
RT	甲苯	形式 13/形式 1
	IPAc	形式 9+形式 13/形式 9+形式 1
	乙酸正丁酯	形式 9+形式 13/形式 9+形式 1
50°C	甲苯	形式 9+形式 13/形式 9+形式 1

[0477]

	IPAc	形式 9/形式 9
	乙酸正丁酯	形式 9+形式 13/形式 9+形式 1

[0478] 实施例3:组成研究

[0479] 评估式(I)化合物的0.22mg/mL悬浮液和式(I)化合物的2.1mg/mL溶液的稳定性和

药物可接受性。

[0480] A. 稳定性研究

[0481] 1. 制备式 (I) 化合物的 2.1mg/mL 溶液

[0482] 将 250 毫克式 (I) 化合物加入小罐/小瓶中, 并在 60°C (55–65°C) 的烘箱中干燥 2 小时 (不将罐/小瓶直接与烤箱壁接触)。在仍然热的时候, 取出样品并关闭小瓶并使其平衡至室温。

[0483] 称量包含盖和搅拌棒的空的干燥无菌 150mL 介质瓶并记录重量。在 250mL 无菌容器中制备大约 120mL 的 75% w/w 丙二醇/水 (90g 丙二醇+30g 注射用水 (WFI)), 并将 50g 溶液加入介质瓶中, 接着加入 400μL 的 1N HCl 和 134mg 式 (I) 化合物。搅拌混合物并超声处理直至发生溶解。

[0484] 如果化合物没有完全溶解, 加入 1N HCl 的 40μL 等份试样, 然后搅拌 10 分钟。加入 1N HCl 的额外 40μL 等份试样, 各自随后进行搅拌, 直至获得溶液。

[0485] 一旦溶解, 加入 75% w/w 丙二醇溶液直至含有式 (I) 化合物的溶液重 60g。所得溶液混合不少于 10 分钟。使用无菌技术, 使用 0.22μm PES 无菌注射器过滤器 (Millex GP) 和 10mL 注射器将所有溶液过滤到 100mL 无菌小瓶中。将式 (I) 化合物 (75% PG) 的 2.1mg/mL 溶液储存在受控的室温下, 进行初始测试并在储存 1 个月和 26 个月后再次测试。包括测定 (%)、纯度、pH 和外观的稳定性概况显示在下表 36 中。

[0486] 表 36. 在受控室温下储存的式 (I) 化合物的 2.1mg/mL 溶液 (75% PG) 的稳定性概况

[0487]	测试	初始	1 个月	26 个月
	测定%	98%	96%	98%
	纯度	98.7%	98.7%	98.3%
	pH	3.8	3.8	3.8
[0488]	外观	无色透明溶液, 基本上没有可见颗粒	无色透明溶液, 基本上没有可见颗粒	无色透明溶液, 基本上没有可见颗粒

[0489] 2. 制备式 (I) 化合物的 0.22mg/mL 悬浮液

[0490] 在层流罩中, 称量具有盖和搅拌棒的空的、干燥且无菌的 500mL Kimble-Kontes 介质瓶。将 250.0g ± 0.5g 过滤的载剂 (丙二醇溶液) 加入介质瓶中。将 56.3 ± 0.5mg 干燥的式 (I) 化合物 (形式 1) 加入介质瓶中。关闭容器, 搅拌混合物并超声处理以产生悬浮液, 直到没有观察到聚集。体。

[0491] 搅拌得到的悬浮液至少 10 分钟。使用无菌技术时, 使用无菌 25–50 毫升玻璃吸管填充小瓶, 同时在填充过程中保持混合。根据方案将小瓶卷曲密封并标记。小瓶在 122°C 高压灭菌不少于 20 分钟。式 (I) 化合物的 0.22mg/mL 悬浮液在 30°C 和 65% 相对湿度下储存, 进行初始分析并在储存 3 个月, 6 个月, 9 个月和 12 个月后再次分析。包括 pH、测定 (%)、% 杂质和渗透压的稳定性概况显示在下表 37 中。

[0492] 表37. 在30℃/65%RH储存的式(I)的0.22mg/mL悬浮液的稳定性概况

[0493]

测试	初始	3 个月	6 个月	9 个月	12 个月
外观	不透明的 灰白色悬 浮液	不透明的 灰白色悬 浮液	不透明的 灰白色悬 浮液	不透明的 灰白色悬 浮液	不透明的 灰白色悬 浮液
pH	7.3	7.3	7.3	7.4	7.3
测定(%)	104.5	100.0	100.0	100.5	100.0
杂质%	1.17	0.99	1.17	0.97	0.91
渗 透 压 (mOsm/kg)	308	307	307	N/A	N/A

[0494] 如上述结果所示,式(I)化合物的两种组合物(即悬浮液和溶液)都是药学上可接受的并且在延长的时间段内稳定。

[0495] B. 释放研究

[0496] 式(I)化合物的释放性质通过将其配制成缓冲介质中的多个颗粒来控制,以减缓活性成分从溶液中的释放或溶解。

[0497] 加速的体外释放概况在6.5mm,0.4μm聚碳酸酯Costar Transwell (Corning公司目录#3413)中进行。通过将0.1mg/mL柠檬酸中的1mL的10%丙二醇/1%吐温80置于孔中并将式(I)化合物的50μL的2.1mg/mL溶液或0.22mg/mL、5mg/mL或100mg/mL悬浮液置于插入膜上来研究释放概况。将样品置于设定在37℃、转速为140rpm的培养箱中。每天取样(1.0mL)并用0.1mg/mL柠檬酸中的10%丙二醇/1%吐温80的新鲜1.0mL等份替换。使用HPLC对外部校准曲线进行定量。

[0498] 结果拟合到Korsmeyer-Peppas方程中,计算平均溶解时间(MDT)(表38)。

[0499] 表38. 平均溶解时间

[0500]

样品	MDT
式(I)化合物的2.1mg/mL溶液	分钟
式(I)化合物的0.22mg/mL悬浮液	7天
式(I)化合物的5mg/mL悬浮液	89天
式(I)化合物的100mg/mL悬浮液	1116天

[0501] 实施例4: 初步体外研究

[0502] A. Wnt途径抑制

[0503] 1. Sp5测定

[0504] 就Wnt活性筛选式(I)化合物。筛选测定描述如下。可通过慢病毒构建物稳定转导癌症细胞系(例如,结肠癌)或原代细胞(例如IEC-6肠细胞)的细胞来产生报道细胞系,所述

慢病毒构建物包含驱动萤火虫荧光素酶基因表达的Wnt反应启动子。

[0505] 用表达荧光素酶的慢病毒载体转导SW480结肠癌细胞,其中人Sp5启动子由8个TCF/LEF结合位点的序列组成。通过用150 μ g/mL的潮霉素处理7天,选择稳定表达Sp5-Luc报道基因和潮霉素抗性基因的SW480细胞。这些稳定转导的SW480细胞在细胞培养中扩增并用于所有进一步的筛选活性。将各化合物溶解于DMSO中作为10mM储液并用于制备化合物源板。使用ECHO 550 (Labcyte,加利福尼亚州萨尼维尔)将连续稀释液(1:3,从10 μ M开始的10点剂量-响应曲线)和化合物转移至用合适DMSO回填的384-孔白色固体底部试验板(Greiner Bio-One公司),使最终的DMSO浓度为0.1%。对于Sp5-Luc报告基因测定,将细胞以4,000个细胞/孔接种在含有1%胎牛血清的培养基的384孔板中,并在37 $^{\circ}$ C和5%CO₂下孵育过夜。孵育后,将20 μ L的BrightGlo发光试剂(Promega公司)加入到384-孔测定板的每个孔中。将平板置于定轨振荡器上2分钟,然后使用Envision(Perkin Elmer公司)平板读数器定量发光。将读数标准化为仅DMSO处理的细胞,并且使用GraphPad Prism 5.0(或Dotmatic)中可获得的剂量-响应对数(抑制剂)相对于响应-可变斜率(四参数)非线性回归特征,采用标准化活性计算EC₅₀。结果显示Wnt活性随着式(I)化合物浓度的增加而降低,EC₅₀为2nM(图14)。

[0506] 2. 体外Wnt途径抑制

[0507] 在软骨形成诱导培养基(Lonza公司;DMEM,地塞米松,抗坏血酸,胰岛素-转铁蛋白-硒[ITS补充物],庆大霉素-两性霉素[GA-1000],丙酮酸钠,脯氨酸和L-谷氨酰胺)的6孔板中接种人间充质干细胞(MSC),并用在DMSO或TGF- β 3(20ng/mL)中的式(I)化合物(30nM)处理,作为阳性对照。细胞在37 $^{\circ}$ C,5%CO₂下孵育48小时。将细胞沉淀并洗涤,并使用RNeasy Plus Mini试剂盒(Qiagen公司)分离和纯化总RNA。使用QuantiTect反转录试剂盒(Qiagen公司)从1 μ g总RNA合成cDNA。使用CFX384热循环仪(Biorad公司),用QuantiTect SYBR Green PCR试剂盒(Qiagen公司)和基因特异性引物进行qRT-PCR。通过比较Ct方法对转录物进行定量,并标准化至内源对照物、 β -肌动蛋白和GAPDH。针对DMSO处理的细胞标准化倍数变化。结果显示48小时时Wnt基因TCF7,c-Myc,Axin-2,AscI2和SP5的下调(图15)。

[0508] B. 软骨形成诱导

[0509] 1. 罗丹明B和尼罗红染色

[0510] 在软骨形成诱导培养基(Lonza公司;DMEM,地塞米松,抗坏血酸,胰岛素-转铁蛋白-硒[ITS补充物],庆大霉素-两性霉素[GA-1000],丙酮酸钠,脯氨酸和L-谷氨酰胺)的96孔板中接种人MSC,并用在DMSO或TGF- β 3(20ng/mL)中的式(I)化合物处理,作为阳性对照。将细胞在37 $^{\circ}$ C,5%CO₂下孵育7或21天,每5天更换一次培养基。细胞用4%甲醛(Electron Microscopy Sciences公司)固定,并用2 μ g/mL罗丹明B(Sigma-Aldrich公司)和20 μ M尼罗红(Sigma-Aldrich公司)染色(Johnson等(2012) Science 336(6082):717-721)。通过在531nm处激发和在625nm处发射并使用CellInsight CX5(Thermo Scientific公司)进行定量,使结节成像(对于96孔板在10X放大倍数下每孔25个图像)。使用Excel(Microsoft公司)将每个孔中的结节数目标标准化至在同一板上的6个DMSO处理的孔的平均值。计算每个化合物浓度的6个重复孔的标准化平均值(相对DMSO的倍数变化)。结果显示用尼罗红(图16A)和罗丹明B(图16B)染色的细胞中软骨形成的剂量依赖性增加。

[0511] 测定结果表明剂量依赖性软骨形成,随着式(I)化合物浓度从1.88nM增加至30nM,

软骨细胞集落/孔增加(图17)。

[0512] 2. 阿尔新蓝染色

[0513] 在10cm盘中的软骨形成诱导培养基(Lonza公司;DMEM,地塞米松,抗坏血酸,胰岛素-转铁蛋白-硒[ITS补充物],庆大霉素-两性霉素[GA-1000],丙酮酸钠,脯氨酸和L-谷氨酰胺)中接种人MSC,并用在DMSO(10nM和30nM)或TGF- β 3(20ng/mL)中的式(I)化合物处理,作为阳性对照。将细胞在37℃,5%CO₂下孵育21天,每5天更换一次培养基。将细胞沉淀并洗涤,并使用RNeasy Plus Mini试剂盒(Qiagen公司)分离和纯化总RNA。使用QuantiTect反转录试剂盒(Qiagen公司)从1 μ g总RNA合成cDNA。使用CFX384热循环仪(Biorad公司),用QuantiTect SYBR Green PCR试剂盒(Qiagen公司)和基因特异性引物进行qRT-PCR。通过比较Ct方法对转录物进行定量,并标准化至内源对照物、 β -肌动蛋白和GAPDH。针对DMSO处理的细胞标准化倍数变化。结果显示,在测试的两种浓度式(I)化合物时,式(I)化合物上调软骨形成基因表达(图18A)并下调成骨基因表达(图18B)。

[0514] 3. 阿尔新蓝,番红O和II型胶原染色

[0515] 在软骨形成诱导培养基(Lonza公司;DMEM,地塞米松,抗坏血酸,胰岛素-转铁蛋白-硒[ITS补充物],庆大霉素-两性霉素[GA-1000],丙酮酸钠,脯氨酸和L-谷氨酰胺)的96孔板中接种人MSC,并用在DMSO或TGF- β 3(20ng/mL)中的式(I)化合物处理,作为阳性对照。将细胞在37℃,5%CO₂下孵育14或21天,每5天更换一次培养基。使用4%甲醛(Electron Microscopy Sciences公司)固定细胞。对于阿尔新蓝染色,将细胞与在pH 2.5的3%乙酸(Sigma-Aldrich公司)中的10mg/mL阿尔新蓝(Sigma-Aldrich公司)孵育30分钟,用PBS洗涤,并使用光学显微镜(Life Technologies公司)放大10倍成像。对于番红O染色,将细胞与蒸馏水中的0.1%番红O(Sigma-Aldrich公司)孵育5分钟,用PBS洗涤并使用光学显微镜(Life Technologies该排名歌手)放大10倍成像。对于II型胶原染色,将细胞与PBS中的0.3%Triton X-100、3%BSA中的一抗一起在40℃孵育过夜。然后洗涤细胞并与荧光团连接的二抗和DAPI(Life Technologies公司)在室温下孵育1小时。洗涤细胞并使用EVOS FL显微镜(Life Technologies公司)成像。结果表明与对照相比,用式(I)化合物处理的细胞中软骨形成量增加。

[0516] C. 抑制蛋白酶释放

[0517] 在10cm盘中的软骨诱导培养基(Lonza公司;DMEM,地塞米松,抗坏血酸,胰岛素-转铁蛋白-硒[ITS补充剂],庆大霉素-两性霉素[GA-1000],丙酮酸钠,脯氨酸和L-谷氨酰胺)中接种人MSC,并用TGF- β 3(20ng/mL)处理以诱导软骨形成分化。合并来自4个盘的细胞并重新铺在软骨诱导培养基中的24孔板中并用各种浓度的式(I)化合物处理。4小时后,通过加入TNF- α (20ng/mL)+制瘤素M(10ng/mL)刺激MMP产生,并将细胞在37℃,5%CO₂下孵育72小时。将细胞沉淀并洗涤,并使用RNeasy Plus Mini试剂盒(Qiagen公司)分离和纯化总RNA。使用QuantiTect反转录试剂盒(Qiagen公司)从1 μ g总RNA合成cDNA。使用CFX384热循环仪(Biorad公司),用QuantiTect SYBR Green PCR试剂盒(Qiagen公司)和基因特异性引物进行qRT-PCR。通过比较Ct方法对转录物进行定量,并标准化至内源对照物、 β -肌动蛋白和GAPDH。针对未受刺激的细胞标准化倍数变化。结果表明蛋白酶表达的剂量依赖性抑制。图19A显示了MMP1的产生。图19B显示了MMP3的产生。图19C显示了MMP13的产生。

[0518] D. 免疫抑制

[0519] 1. 原代滑膜软骨细胞

[0520] 在10cm盘中的软骨诱导培养基(Lonza公司;DMEM,地塞米松,抗坏血酸,胰岛素-转铁蛋白-硒[ITS补充剂],庆大霉素-两性霉素[GA-1000],丙酮酸钠,脯氨酸和L-谷氨酰胺)中接种人MSC,并用TGF- β 3 (20ng/mL)处理以诱导软骨形成分化。合并来自4个盘的细胞并重新铺在软骨诱导培养基中的24孔板中并用各种浓度的式(I)化合物处理。4小时后,通过加入TNF- α (20ng/mL)+制瘤素M (10ng/mL)或IL-1 β (10ng/mL)刺激细胞,并在37 $^{\circ}$ C,5%CO₂下孵育72小时。软骨细胞用木瓜蛋白酶(Sigma公司)消化。使用二甲基亚甲蓝(DMMB)试剂盒(Chondrex公司)测量GAG含量。简而言之,将消化的软骨细胞与DMMB在甲酸盐缓冲液中混合,并使用Cytation 3(Biotek公司)测量535nm处的吸光度。根据制造商的方案使用Greiss试剂(Promega公司)测量一氧化氮。结果显示用式(I)化合物处理的细胞减少了用TNF- α 和制瘤素M刺激的细胞和用IL-1 β 刺激的细胞中分泌的GAG(图20A)和一氧化氮的释放(图20B)。

[0521] 2. 滑膜成纤维细胞

[0522] 将滑膜成纤维细胞(SW982细胞;ATCC)在具有10%FBS的莱博维茨L-15(Leibovitz's L-15)培养基(ATCC)中在37 $^{\circ}$ C和0%CO₂下进行培养。在试验开始前24小时,将培养基更换为具有1%FBS的莱博维茨L-15培养基。将式(I)化合物溶解于DMSO中作为10mM储液并用于制备化合物源板。使用ECHO 550(Labcyte公司,加利福尼亚州萨尼维尔)将连续稀释液(8点剂量-响应曲线)和化合物转移至用合适DMSO回填的96-孔透明透明底部试验板(Greiner Bio-One公司),使最终的DMSO浓度为0.05%。将滑膜成纤维细胞以 2×10^4 个细胞/孔接种,并用IL-1 β (20ng/mL)刺激,并在37 $^{\circ}$ C下孵育48小时。将板以10,000rpm在离心机中离心1分钟,收集上清液用于ELISA。将上清液1:1稀释用于TNF- α 测定,并且将上清液1:4稀释用于使用测定培养基的IL-6测定。使用人TNF- α ELISA MAXTMDeluxe(目录#430204, Biolegend公司,加利福尼亚州圣迭戈)和人IL-6ELISA MAXTMDeluxe(类目#430504, Biolegend公司,加利福尼亚州圣迭戈)试剂盒进行ELISA。简而言之,将96孔板用合适的捕获抗体涂覆过夜,并进行洗涤以去除过量的抗体。加入封闭缓冲液并孵育1小时以防止非特异性结合。经稀释的上清液在经涂覆的板中在室温下孵育2小时。洗涤以去除未结合的蛋白质后,加入生物素化的检测抗体并在室温下孵育30分钟,随后进行洗涤以除去未结合的过量抗体。然后加入抗生物素蛋白-HRP并在室温下孵育30分钟。在数次洗涤以去除未结合的抗生物素蛋白-HRP后,加入TMB基材,并在Cytation 3酶标仪(plate reader)(Biotek公司,佛蒙特州威努斯基)上以450nm吸光度读取板,并在570nm吸光度下进行校正。所有样品重复三次处理。使用Prism 5(GraphPad Software公司,美国加利福尼亚州拉由拉市)计算抑制概况和EC₅₀。结果显示滑膜成纤维细胞中TNF- α (图21A)和IL-6(图21B)产生的剂量依赖性抑制,EC₅₀分别为约35nM和约24nM。

[0523] 3. THP1单核细胞

[0524] THP-1(目录#TIB-202,ATCC,弗吉尼亚州玛纳萨斯)在罗斯维公园纪念研究所(Roswell Park Memorial Institute)(RPMI)1640培养基(目录#21870-100,纽约州布法罗)中在37 $^{\circ}$ C和5%CO₂下培养和生长,所述培养基具有补充有100单位/mL青霉素、50 μ g/mL链霉素、2-巯基乙醇(0.05mM)[基础培养基]和10%胎牛血清(目录#16140089,Life Technologies公司,加利福尼亚州卡尔斯巴德)的1%L-谷氨酰胺、1%HEPES、1%丙酮酸钠、

2%碳酸氢钠。THP-1细胞在具有1%FBS的基础培养基中培养24小时,然后开始试验。将式(I)化合物溶解于DMSO中作为10mM储液并用于制备化合物源板。使用ECHO 550 (Labcyte公司,加利福尼亚州萨尼维尔)将连续稀释液(8点剂量-响应曲线)和化合物转移至用合适DMSO回填的96-孔透明底部试验板(Greiner Bio-One公司),使最终的DMSO浓度为0.05%。THP-1细胞以 6×10^4 个细胞/孔铺板。对于TNF- α 测定,在2小时后将50ng/mL的LPS加入到孔中以诱导细胞因子产生,并将细胞在37°C下孵育20小时。对于IL-6测定,2小时后加入500ng/mL的LPS,并将细胞在37°C下孵育6小时。将板以10,000rpm在离心机中离心1分钟,收集上清液用于ELISA。将上清液1:1稀释用于TNF- α 测定,并且将上清液1:4稀释用于使用测定培养基的IL-6测定。使用人TNF- α ELISA MAXTMDeluxe(目录#430204,Biolegend公司,加利福尼亚州圣迭戈)和人IL-6ELISA MAXTMDeluxe(类目#430504,Biolegend公司,加利福尼亚州圣迭戈)试剂盒进行ELISA。简而言之,将96孔板用合适的捕获抗体涂覆过夜,并进行洗涤以去除过量的抗体。加入封闭缓冲液并孵育1小时以防止非特异性结合。经稀释的上清液在经涂覆的板中在室温下孵育2小时。洗涤以去除未结合的蛋白质后,加入生物素化的检测抗体并在室温下孵育30分钟,随后进行洗涤以除去未结合的过量抗体。然后加入抗生物素蛋白-HRP并在室温下孵育30分钟。在数次洗涤以去除未结合的抗生物素蛋白-HRP后,加入TMB基材,并在Cytation 3酶标仪(Biotek公司,佛蒙特州威努斯基)上以450nm吸光度读取板,并在570nm吸光度下进行校正。所有样品重复三次处理。使用Prism 5(GraphPad Software公司,美国加利福尼亚州拉由拉市)计算抑制概况和EC₅₀。结果显示THP-1单核细胞中TNF- α (图22A)和IL-6(图22B)产生的剂量依赖性抑制,EC₅₀分别为约6nM和约15nM。

[0525] 实施例5:放射性标记研究

[0526] A. 血液中血浆浓度和最终消除半衰期

[0527] 1. 在大鼠单一关节内(IA)注射放射性标记的式(I)化合物后的血浆浓度

[0528] 在放射性标记和质量平衡研究中,用氚标记(³H)的式(I)化合物研究了在Sprague Dawley(SD)大鼠中单次IA注射后式(I)化合物的血浆浓度和分布。将[³H]-式(I)化合物配制成0.5%羧甲基纤维素/0.05%聚山梨醇酯80中的混悬浮液用于关节内(IA)注射,并用未标记的式(I)化合物稀释至适当的浓度,并以相当于1微克/膝的剂量水平注射到大鼠膝关节中。在单次IA注射后,通过定量放射化学分析(QRA)在大鼠血浆中检测到随时间(48至168小时)下降的低循环血浆水平(0.002至0.075ng-当量/g),其中定量放射化学分析(QRA)具有2pg/g或pg/mL的灵敏度,其是LCMS方法(0.1ng/mL的LL0Q)的50倍。平均放射性暴露是低的,范围为0.832-1.548ng-当量·h/g(AUC_(0-t)和AUC_(0-inf.))(雄性)和1.040-1.818ng-当量·h/g(AUC_(0-t)和AUC_(0-inf.))(雌性),其中T_{最大值}为1小时和4小时,并且血液中的明显最终消除半衰期为57和124小时(分别为雄性和雌性)。

[0529] 2. 两次单次IA注射后的血浆浓度

[0530] 在SD大鼠的两个膝关节中进行含有用氚放射性标记的式(I)化合物的上述混悬浮液的两1 μ g/膝的单次IA注射。与单次IA注射(参见上文)相比,在两次(双侧)IA注射之后,随着剂量成比例增加,检测到低循环血浆放射性(0.010至0.055ng-当量/g),以及从48至168小时的明显指数下降。

[0531] B. 大鼠中放射性标记的式(I)化合物的定量全身放射自显影和排泄

[0532] 1. 大鼠中的定量全身放射自显影

[0533] 在SD大鼠中以1 μ g/膝盖进行两次IA注射后,定量全身放射自显影(QWBA)显示出从整个屠体、粪、尿和笼子洗液中回收总共约75%的放射性,并且放射自显影图像显示在IA注射后1小时直至168小时,放射性限制在淋巴结(后腿排液的腹股沟淋巴结和腰部淋巴结)、小肠和大肠以及粪便物质,并且在主要器官中可忽略/不可检测。

[0534] 2.放射性标记化合物的排泄

[0535] 就排泄而言,粪中回收了所排泄的放射性的95%,而尿中只回收了5%。QWBA放射成像图像和粪中放射性的定量以及尿中少得多的回收率支持了 ^3H -式(I)化合物通过如下过程消除的假设:腰部和腹股沟淋巴管和淋巴结中的排液,以及通过与缓慢被动粪便排泄一致的机制(其是消除缓慢代谢的外源物的主要途径)中的小肠和大肠以及盲肠。在此过程中,放射性标记的 ^3H -式(I)化合物降解,在粪便物中仅检测到约1.5%的亲本。

[0536] C.放射性标记的式(I)化合物在膝关节中的持久性

[0537] 1.兔膝关节

[0538] 在兔中,以4 μ g/膝(相当于70 μ g/膝的中等临床剂量)在两膝中两次单次IA注射之后,在1小时直至168小时后,在膝盖内回收了75%的放射性,这与SD大鼠膝关节中的回收率一致。兔膝关节显微放射自显影表明在IA注射后放射性局限于充满液体的滑液空间和囊内,并包围半月板、股骨和胫骨头(tibial bone head)。

[0539] 2.大鼠膝关节

[0540] 在SD大鼠中以1 μ g/膝进行两次IA注射后,在IA注射后的不同时间点将后肢切除并溶解以在整个膝关节中对放射性标记的 ^3H -式(I)化合物进行定量:1小时、4小时、12小时、24小时、48小时、96小时和168小时。这些相同的动物用于QWBA实验(上文)。膝关节回收率表明,在IA后注射后1小时直至168小时(一周),在各膝关节中回收了约60-85%的所给予的放射性。在1小时至168小时获得的变化值是由于使用用于QWBA的相同动物和来自整个动物的膝盖的不完全切除以用于溶解,但是它通常与在上述兔膝关节中所回收的值一致(参见上文)。

[0541] 其它时间点(14-180天)从不是用于QWBA的不同动物收集,导致后肢A和B之间更加一致的回收率。在溶解的膝关节中 ^3H -式(I)化合物的定量表明在膝关节中的 ^3H -式(I)化合物逐渐减少,第14天、第30天、第60天和第90天的平均值分别为所给予每膝剂量的64%、54%、42%和38%。在第180天,检测到仅约6.6%的给药剂量。

[0542] 放射性标记的 ^3H -式(I)化合物的稳定性和放射化学纯度(RCP)在同时进行的实验中建立,其中,放射性标记的 ^3H -式(I)化合物的制剂在37 $^{\circ}\text{C}$ 孵育并且随时间分析等份的放射化学纯度(RCP),并确定为约95.5%(第0、7、14和30天),94.5%(第60天),93%(第90天)和83%(第180天)。获得了放射成像图像,并表明式(I)化合物在第180天在膝关节空间中仍可检测到。

[0543] D.大鼠膝关节中的半衰期

[0544] 使用大鼠后肢(膝关节)在第14天至第180天回收的放射性值计算SD大鼠膝关节中 ^3H -式(I)化合物的半衰期($T_{1/2}$): $T_{1/2}=51.64$ 天(包括所有时间点,第14-180天),并且消除速率常数 K_e 为0.01342,以及 $T_{1/2}=100.9$ 天(仅14-90天的时间点,但不包括第180天),并且消除速率常数 K_e 为0.00687。

[0545] 实施例6:初步体内动物研究

[0546] 在大鼠和狗中,测定了在血浆和膝关节(软骨和骨)中单一关节内(IA)注射式(I)化合物后的药代动力学概况、安全性概况、组织分布和软骨再生。式(I)化合物(形式1)配制在PBS中的0.5%CMC/0.05%聚山梨酯80中的悬浮液组合物。

[0547] A.狗的药代动力学

[0548] 将如上所述配制且对应于3和30 μ g/膝关节的式(I)的化合物(形式1)的350 μ L悬浮液经关节内(IA)注射到十二个(12)天然雄性比格犬。在第1天,在IA注射后15分钟收集血液,和第45、91和179天将狗处死并收集血液样品和膝关节。使用HPLC-MS/MS生物分析方法测定血浆和组织浓度(骨,软骨和滑液),血浆中的动态范围为2.00-1000ng/mL,组织中为5.00-5000ng/g。

[0549] 表39. 式(I)化合物在狗中的药代动力学

[0550]

剂量(μ g/ 膝)	天数	式(I)的化合物浓度		回收的总量 (ng)	回收%
		软骨 ng/g [nM]	骨 ng/g [nM]		
3	45	152 [301]	11.2 [22]	152	5.1
	91	37.0 [73]	BQL	16.6	0.55
	179	63.7 [126]	12.8 [25]	79.0	2.6
30	45	4525 [8960]	586 [1160]	5057	16.9
	91	2328 [4609]	118 [234]	2175	7.4
	179	115 [228]	1156 [2289]	2109	7.0

[0551] 在3或30 μ g/膝的剂量组中,所有血浆样品在给药后15分钟具有低于定量极限(BQL <2.00ng/mL)的式(I)化合物浓度。计算平均软骨、骨和滑液组织浓度以及回收的总量,并将其与收集的时间作图。在45天、91天和179天的3 μ g/膝(组1,低剂量)动物中,从胫骨的软骨和骨组织回收的式(I)化合物的总量分别为152、16.6和79.0ng,占给予剂量的5.1%、0.55%和2.5%,而在30 μ g/膝(组2,高剂量)动物中,第45、91和179天的式(I)化合物的总量分别为5057、2248和2109ng,占给予剂量的16.8%、7.25%和7.03%。

[0552] 在狗中以高达30 μ g/膝的剂量的式(I)化合物的急性关节内给药导致没有可测量的全身暴露,如通过式(I)化合物在给药后15分钟的收集期没有可定量的血浆浓度所证明。在179天结束时,式(I)化合物在软骨和骨中仍可检测到给药剂量的约2.6%至7.0%,表明式(I)化合物可以在操作位置存在延长的时间段。在研究中没有死亡,所有动物保持身体健康,并且没有显示狗的关节内给药式(I)化合物的不利影响。

[0553] B.大鼠药代动力学。

[0554] 研究了式(I)化合物在大鼠中的药代动力学。用单次关节内(IA)注射(每膝一次IA注射),三只Sprague Dawley大鼠分别注射0.3、1、3和9 μ g/膝的式(I)化合物(形式1)的悬浮液组合物。在第1天在给药后15分钟开始收集血浆,在IA后给药后第30、90和180天收集膝关节。将来自膝关节的骨和软骨组织分离并分析浓度。该化合物以高于靶浓度水平(约30nM,

预期的临床治疗剂量) 在膝关节保持超过180天, 并且在所有时间点在血浆中都检测不到。表40中显示的这些结果表明式(I) 化合物持续局部暴露并且没有全身暴露。

[0555] 表40. 式(I) 化合物在大鼠中的药代动力学

[0556]

组及剂量水平	组织	第 30 天 式 (I) 化合物 浓 度 (ng/g) [nM]	第 90 天 式 (I) 化合物 浓 度 (ng/g) [nM]	第 180 天 式 (I) 化合物浓 度(ng/g) [nM]
组 1- 0.3 µg/膝	软骨	263 [521 nM]	78 [154 nM]	69.6 [138 nM]
	骨	25.8 [51 nM]	6.56 [13 nM]	19.0 [38 nM]
	血浆	BQL	BQL	BQL
组 2-	软骨	39 [774 nM]	243 [481 nM]	201 [398 nM]

[0557]

1 µg/膝	骨	196 [388 nM]	44.4 [88 nM]	46.4 [92 nM]
	血浆	BQL	BQL	BQL
组 3- 3 µg/膝	软骨	2574 [5097 nM]	645 [1277 nM]	717 [1420 nM]
	骨	738 [1461 nM]	166 [329 nM]	15 [313 nM]
	血浆	BQL	BQL	BQL
组 4- 9 µg/膝	软骨	3563 [7055 nM]		224 [4437 nM]
	骨	3293 [6520 nM]		67 [1335 nM]
	血浆	BQL	BQL	BQL

[0558] BQL=低于定量限。QL=血浆和组织(软骨或骨)中的定量限=5ng/mL

[0559] C. 狗的毒理学(安全性) 研究

[0560] 研究了式(I) 化合物的形式1在狗中的局部毒理学。式(I) 化合物(形式1) 作为悬浮液组合物通过单次或多次(9次) 关节内(IA) 注射入比格狗中以评估局部毒性。

[0561] IA注射后, 右耻骨关节进行组织学评估炎症、软骨健康状况、骨密度等。在单次或多次(3或9次, 每月一次) IA注射后立即评估毒理学。在0.07、1.75和35mg式(I) 化合物的狗的右股骨胫骨(后腿膝关节) 关节中单次IA注射后, 除了滑膜中的局部炎症反应和高剂量动物注射部位的关节外组织的局部炎症反应外, 未观察到骨和软骨的不利组织病理学效应。本研究中式(I) 化合物的无可见不良作用水平(NOEL) 为1.75mg/膝的中剂量。

[0562] 在狗的重复剂量毒理学研究中, 在每注射12、36或116µg/膝的每月一次IA注射式(I) 化合物后的发现限于在3个月和9个月的给药间隔结束时(分别有3次和9次重复注射) 在

注射部位(右后腿膝关节)的滑膜和/或关节周围组织中的肉芽肿性炎症,而3个月和9个月处理的动物在4周无治疗期之后则完全和部分恢复。本研究中式(I)化合物的NOAEL被认为是116µg/膝。在单次和重复剂量的每月一次的IA毒性研究中,在所有时间点都没有可测量的全身暴露(全部低于定量限(BQL)且检测下限(LLoQ)为0.1ng/mL)并且没有观察到全身毒性,如通过对体重、ECG和临床病理学没有影响以及对靶器官没有影响所证明。

[0563] D. 式(I)化合物的悬浮液组合物的功效

[0564] 在接受前交叉韧带横切(ACLT)联合内侧半月板切除术(MMx)的大鼠中测定式(I)化合物增加软骨厚度的功效。

[0565] 雌性大鼠(10-12周龄)经历前十字韧带、内侧副韧带和内侧半月板韧带的外科切断(ACLT+pMMx)。手术后一周,在使软骨退化后,向大鼠关节内(IA)注射单次剂量的式(I)化合物的悬浮液(0.1µg或0.3µg或1µg)。注射后第30、60和90天,分离出关节软骨、骨和血浆。使用乙腈-甲醇(70:30)提取来自这些组织的化合物,并使用LC-MS分析浓度。

[0566] 13周手术后(IA注射后12周)分离膝盖,在10%福尔马林中固定,脱钙,石蜡包埋,切片。切片用番红O-快绿(Fast Green)染色,并由两名盲测观察员基于OARSI评分系统进行组织学评估(Pritzker等(2006)Osteoarthr.Cartil.14:13-29)。OARSI评分测量软骨基质损失、裂隙、软骨下骨重建和骨囊肿形成。在单次关节内注射式(I)化合物后观察到软骨厚度增加、裂隙减少和软骨下骨重建。图23A显示了12周后对照膝盖的大鼠膝盖的番红O染色切片。图23B显示与对照膝关节相比,用0.3µg式(I)化合物处理的膝盖12周后显示软骨增加的番红O染色切片。证明总OARSI评分(相对于载体)的剂量依赖性降低,表明整体软骨健康得到改善。结果列于下面表41。

[0567] 表41. 大鼠膝盖番红O染色切片的OARSI评分

[0568]

	OARSI评分
载体	4.43
0.1µg式(I)化合物	3.13
0.3µg式(I)化合物	2.15

[0569] E. 式(I)化合物的悬浮液组合物相比溶液组合物的功效

[0570] 在骨关节炎(OA)大鼠模型中,使用式(I)化合物(形式1)的溶液(最终IA剂量为3µg的溶液)和0.1µg和0.3µg悬浮液组合物确定式(I)化合物(形式1)的悬浮液组合物相比式(I)化合物的溶液组合物的效力。

[0571] 如先前公开的方法(Hayami等(2006)Bone 38:234-243)所述,通过ACLT和pMMx横切在10周龄雄性大鼠的右膝关节手术诱导骨关节炎。用式(I)化合物的0.1µg或者0.3µg悬浮液或者3µg溶液的最终剂量水平处理大鼠。读出了膝盖软骨完整性的组织学评分。结果显示,0.3µg悬浮液的处理在3个月时间点显示出显著差异;用0.1µg悬浮液的处理在3个月的时间点显示出有益效果(相对于载体),但没有达到统计学显著性;用3µg溶液的处理在2个月的时间点显示出有益效果(相对于载体),但没有达到统计学显著性。

[0572] 实施例6:临床研究

[0573] A. 初步临床研究

[0574] 21名对象参加了用于治疗骨关节炎的临床试验的第一组。所有对象在处理完成后

最少12周的随访。该研究是在患有中度至严重症状的膝OA患者中进行的首次在人体内进行的、多中心的、安慰剂对照的、单剂量的、剂量递增安全性研究。用单次超声引导的关节内注射具有1重量%至约20重量%水的形式I的非化学计量水合物的悬浮液或安慰剂治疗对象。

[0575] 制备含有悬浮于0.5%羧甲基纤维素钠和0.05%聚山梨酯80的10mM磷酸缓冲盐溶液(pH 7.4)中的式(I)化合物的单次性注射用组合物。对于该研究,每2mL注射给予0.03-0.230mg式(I)化合物的剂量。

[0576] 使用以下主要和次要评估来评估对象:

[0577] 主要:

[0578] 1.通过关节内注射给予中度至重度症状的骨关节炎(OA)对象的靶膝关节中的治疗组合物的安全性和耐受性的评估。这包括:

[0579] a) 监测处理紧急不良事件(AE);

[0580] b) 通过两个膝关节的断层摄影术(CT),在第4周和第12周测量骨生物标志物(软骨寡聚基质蛋白[COMP],I型前胶原的N-末端前肽[PINP]和 β -C-末端端肽[β -CTX])和研究药物注射后第12周与基线的比较来评估骨损失;和

[0581] c) 通过与基线相比的第12周磁共振成像(MRI)评估骨髓水肿。

[0582] 2.评估第1、2、4和12天在本研究的条件下式(I)化合物的药代动力学(PK)行为。

[0583] 次要:

[0584] 估计用治疗组合物治疗的临床响应,包括:

[0585] a) 在第1、2、4、8和12周评估疼痛视觉模拟分级(VAS)评分从基线的变化;

[0586] b) 在第1、2、4、8和12周评估的西安大略和麦克马斯特大学关节炎指数(WOMAC)从基线的变化;

[0587] c) 在第1、2、4、8和12周的WOMAC疼痛分量评估的OA疼痛从基线的变化;

[0588] d) 第1、2、4、8和12周对疾病活动的医师总体评估所评估的OA从基线的变化;

[0589] e) 如在第12周通过MRI所记录,靶膝关节区室中的总软骨体积和厚度从基线的变化;

[0590] f) 在第4周和第12周,指示软骨合成或降解的合成代谢或分解代谢生物标志物(软骨寡聚基质蛋白[COMP],I型前胶原[PINP]的N端前肽,和 β -C-末端端肽[β -CTX])从基线的变化;

[0591] g) 在第4周和第12周,与炎症相关的细胞因子(白细胞介素[IL]1b,IL6,IL8,肿瘤坏死因子(TNF)和干扰素- α [IFN α])的血浆水平从基线的变化;和

[0592] h) 在基线 and 第12周通过对靶膝盖的MRI扫描所记录的骨髓水肿从基线的变化。

[0593] 来自有代表性的患者组的数据显示在下表42中。

[0594] 表42.代表性结果

[0595]

对象	基线软骨厚度 (mm)	第12周软骨厚度 (mm)	软骨厚度变化	基线WOMAC评分	第12周WOMAC评分	WOMAC评分变化
安慰剂 1	14.3	14.7	0.4	43	32	-11
安慰剂 2	13.09	13.68	0.59	44	50	6
处理 1	14.01	15.21	1.2	56	0	-56
处理 2	12.12	13.32	1.2	51	21	-30
处理 3	13.22	14.52	1.3	59	32	-27
处理 4	9.89	11.33	1.44	61	23	-38

[0596] 该研究的数据提供了以下相关性的指示：

[0597] 1) 处理组总测量基线软骨宽度与第12周总软骨宽度的变化的相关性为-0.20,为轻度负相关(基线处软骨宽度越大,第12周时软骨变化越小)。

[0598] 2) 治疗组总测量基线软骨宽度与第12周WOMAC变化的相关性为-0.31,为轻度负相关(基线处软骨宽度越大,第12周WOMAC变化越小)。

[0599] 3) 治疗组第12周的总软骨宽度变化与第12周的WOMAC变化之间的相关性为-0.41,为中等负相关性(软骨生长越多,第12周的总WOMAC评分越小)。

[0600] B.I期临床研究

[0601] 进行I期研究以评估通过关节内注射将式(I)化合物(形式1)给予中度至重度症状OA对象的膝关节的安全性和耐受性。

[0602] 该研究是在患有中度至重度症状性膝OA的对象中的Wnt通路抑制剂的首次在人体中进行的、多中心的、24周的、安慰剂对照的、单剂量的、剂量递增安全性研究。样本量为每个给药组20个对象(随机4:1,16活性剂:4安慰剂)。纳入标准包括:年龄50-75岁;西安大略省和麦克马斯特大学关节炎指数(WOMAC)总分36-72分(满分96分);Kellgren-Lawrence等级2或3;并且愿意在疼痛评估之前24小时省略止痛药。排除标准包括:BMI>40;并在注射前2个月内用IA类固醇治疗或6个月内用HA衍生物治疗。该研究的纳入和排除标准的完整列表见于clinicaltrials.gov(NCT02095548)。

[0603] 给药顺序包括在含有0.5%羧甲基纤维素钠和0.05%聚山梨酯80的pH 7.4磷酸盐缓冲盐水的载剂中每2mL注射剂中0.03mg,0.07mg或0.23mg式(I)化合物(形式1)的悬浮液组合物。安慰剂仅含有0.5%羧甲基纤维素钠和0.05%聚山梨醇酯80在pH7.4磷酸盐缓冲盐水中的稀释剂。对象在治疗第1天接受靶膝关节中单次关节内注射,并参与24周的随访期。

[0604] 在基线和24周随访期间收集安全性,药代动力学(PK),生物标志物和功效数据。安全性数据包括不良事件(AE),伴随药物,临床实验室采样,医疗史,生命体征,ECG,髌骨密度(DXA)分析,靶膝关节qCT以及通过MRI评估骨水肿。对于PK数据,在给药后0、4和24小时以及

在第4周和第12周收集样品。生物标志物数据包括1型前胶原N-前肽 (P1NP), 1型胶原BC末端端肽 (BCTX) 和软骨寡聚基质蛋白 (COMP) 的数据。功效数据包括下述测量: WOMAC总分, WOMAC功能和疼痛评分, 疼痛VAS, 医师全球疾病活动评估, MRI和放射照相。使用功效评估来确定OMERACT-OARSI“严格”响应者的百分比。对意向治疗 (ITT) 人群使用基线调整的重复测量协方差分析 (ANCOVA) 进行功效结果的探索性分析。第12周后, 各组对赞助者解盲; 而调查人员仍然不知情。在本研究中报告的所有AE被认为与研究药物有关。研究人员关于AE是否与式(I) 化合物有关的意见也被收集以供参考。

[0605] 表43描绘了三个给药组和安慰剂组的对象特征。

[0606] 表43. 临床试验的对象特征

[0607]

	0.03 mg	0.07 mg	0.23 mg	安慰剂
N	17	16	16	12
同意时的年龄 (年) [平均 (标准差)]	63.2 (6.6)	60.6 (5.5)	63.1 (4.9)	63.7 (5.8)
BMI (kg/m ²) [平均 (标准差)]	31.4 (4.8)	31.3 (4.1)	28.7 (5.0)	30.2 (4.6)
女性 [N(%)]	10 (59%)	12 (75%)	12 (75%)	7 (58%)
人种 [N(%)]				
白种人	14 (82%)	13 (81%)	14 (88%)	10 (83%)
非洲裔美国人	2 (12%)	3 (19%)	1 (6%)	2 (17%)
亚洲人	1 (6%)	0	1 (6%)	0
Kellgren-Lawrence 等级 3 [N(%)]	7 (41%)	8 (50%)	11 (69%)	5 (42%)

[0608] 表44描绘了三个给药组和安慰剂的安全性数据。

[0609] 表44. 安全性

[0610]

	0.03 mg	0.07 mg	0.23 mg	安慰剂
报道的 SAE	0	1 [*]	0	0
报道的 DLT	0	2 [*]	0	0
报道的 AE— 所有	15	11	25	19
报道的 AE— 靶膝盖				
关节痛	1	1	1	4
注射位点瘀青	0	0	1	0
注射位点疼痛	0	2	1	0
关节损伤	1	0	0	0
关节僵硬	0	0	1	0

[0611]

关节肿胀	0	1	1	1
半月板损伤	0	0	1	0

[0612] *靶膝盖疼痛 (DLT) 和阵发性心动过速 (DLT和SAE) 增加

[0613] 表45描绘了三个给药组和安慰剂的不亮影响报告。

[0614] 表45. 不良影响报告

[0615]

	0.03mg	0.07mg	0.23mg	安慰剂
报道AE的对象[N(%)]	9 (53%)	6 (37%)	7 (44%)	6 (50%)
报道无AE的对象[N(%)]	8 (47%)	10 (63%)	9 (56%)	6 (50%)

[0616] 药代动力学

[0617] 在给药后0、4和24小时以及在第4周和第12周收集PK样品。在所有记录的时间点，组1、2和3中的所有对象具有低于定量限 (BQL<0.100ng/mL) 的水平。

[0618] 生物标志物

[0619] 生物标志物数据显示在第12周，0.07mg组中的软骨寡聚基质蛋白 (COMP) 显著减少 (130.13ng/mL, P=0.001)。在0.03mg组、0.23mg组或者安慰剂组中COMP没有显著变化，或者在任何治疗组或安慰剂组中βCTX或P1NP没有显著变化。

[0620] WOMAC总分 [0-96]

[0621] 平均WOMAC总分作为时间 (周) 的函数以及中值WOMAC总分作为时间 (周) 的函数，分别在图24A和24B中示出。图24A描绘0.03mg (曲线100)，0.07mg (曲线102)，0.23mg (曲线104) 和安慰剂 (曲线106) 的给药组的平均WOMAC总分作为时间的函数。所有组和安慰剂组显示WOMAC总分从基线降低约23或更多，0.07mg给药组 (曲线102) 表现出最大下降约27。

[0622] 图24B描绘0.03mg (曲线108), 0.07mg (曲线110), 0.23mg (曲线112) 和安慰剂 (曲线114) 的给药组的中值WOMAC总分作为时间的函数。0.03mg给药组 (曲线108) 和0.07mg给药组 (曲线110) 各自显示WOMAC总分从基线降低大于25, 而安慰剂组 (曲线114) 显示约15的适度降低。

[0623] 表46描绘了三个给药组和安慰剂组的WOMAC功能评分。

[0624] 表46.WOMAC功能评分 [0-68]

[0625]

	0.03mg	0.07mg	0.23mg	安慰剂
N	17	16	16	12
基线[均值(标准差)]	39.1 (7.2)	37.6 (7.8)	40.4 (8.6)	34.5 (10.6)
第12周[均值(标准差)]				
实际	20.3 (10.5)	18.4 (15.9)	22.6 (10.3)	18.8 (11.8)
从基线的变化	-18.4 (13.5)	-19.2 (16.3)	-17.8 (15.1)	-15.8 (13.1)

[0626] 表47描绘了三个给药组和安慰剂组的WOMAC疼痛评分。

[0627] 表47.WOMAC疼痛 [0-20]

[0628]

	0.03mg	0.07mg	0.23mg	安慰剂
N	17	16	16	12
基线[均值(标准差)]	10.8 (2.0)	10.8 (3.0)	11.4 (2.7)	9.9 (2.0)
第12周[均值(标准差)]				
实际	6.3 (2.7)	5.3 (4.5)	5.8 (2.7)	5.3 (3.9)
从基线的变化	-4.4 (3.0)	-5.6 (4.7)	-5.7 (4.4)	-4.6 (4.1)

[0629] 医师总体评估疾病活动 [0-100]

[0630] 平均医师总体评估分数作为时间 (周) 的函数与中值医师总体评估分数作为时间 (周) 的函数分别示于图25A和25B。图25A描绘0.03mg (曲线200), 0.07mg (曲线202), 0.23mg (曲线204) 和安慰剂 (曲线206) 的给药组的平均医师总体评估分数作为时间的函数。除了安慰剂组, 所有组均显示平均医师总体评估分数从基线降低了约30或更多。

[0631] 图25B描绘0.03mg (曲线208), 0.07mg (曲线210), 0.23mg (曲线212) 和安慰剂 (曲线214) 的给药组的中值医师总体评估分数作为时间的函数。0.03mg组 (曲线208) 显示中值从基线降低约48, 而安慰剂 (曲线214) 显示最低的中值降低约29。

[0632] 严格OARSI响应者百分比

[0633] 严格响应者的分类方式为WOMAC功能亚分改善 $\geq 50\%$, 对应的功能评分改善 ≥ 20 分 (缩放至 [0-100]), 或WOMAC疼痛亚分改善 $\geq 50\%$ 而对应的疼痛评分改善 ≥ 20 分 (缩放至 [0-100])。

[0634] 图26描绘了第12周安慰剂组 (300), 0.03mg组 (302), 0.07mg组 (304) 和0.23mg组 (306) 的严格响应者百分比的柱状图。与安慰剂组相比, 0.07mg组中严格响应者者的百分比最高, 为75%, 而安慰剂组为42%。

[0635] 讨论

[0636] 来自I期试验的中期数据表明, 向OA对象膝盖内单一关节内注射从式 (I) 化合物的

形式1制备的悬浮液看起来是安全的,耐受性良好的,并且可能有效减轻疼痛和改善功能。所有对象在所有记录的时间点都具有低于定量限的PK水平。49例中有27例(55%)暴露的对象没有报告AE。在本研究中报告的所有AE被认为与研究药物有关。报告研究人员仅将77例(22%)AE中的16例视为与研究药物相关。

[0637] I期研究没有看到治疗组和安慰剂之间的统计学显著差异。然而,数据表明用式(I)化合物治疗的对象比安慰剂更可能具有严格的OARSI响应。在第12周,0.07mg组的75%获得严格的OARSI响应,而安慰剂组为42% (OR=4.2, P=0.081)。

[0638] C.核磁共振和放射照相研究

[0639] 为了评估式(I)化合物(形式1)的安全性和功效,使用磁共振成像(MRI)。安全性评估包括由MRI评估骨髓水肿。MRI用于记录靶膝关节区室中总体软骨体积和厚度从基线变化。以上描述了I期研究中的成像结果(安全性和探索性结果)。

[0640] 使用标准诊断方案(分辨率0.1-0.4mm),在3.0T MRI机器上使用16通道膝线圈获得膝MRI。在基线访视时收集MRI扫描(可能发生在研究注射前≤28天),并在第12周和第24周再次收集。第12周后,各组对赞助者解盲;而调查人员仍然不知情。

[0641] 使用针对意向治疗(ITT)人群的基线调整的协方差重复测量分析(ANCOVA)进行成像结果变化的探索性分析。

[0642] 表48描绘了三个给药组和安慰剂组的MRI和放射照相研究的对象特征。

[0643] 表48.MRI和放射照相研究的对象特征

[0644]

	0.03mg	0.07mg	0.23mg	安慰剂
N	17	16	16	12
同意时的年龄(年)[平均(标准差)]	63.2(6.6)	60.6(5.5)	63.1(4.9)	63.7(5.8)
BMI(kg/m ²)[平均(标准差)]	31.4(4.8)	31.3(4.1)	28.7(5.0)	30.2(4.6)
女性[N(%)]	10(59%)	12(75%)	12(75%)	7(58%)
人种[N(%)]				
白种人	14(82%)	13(81%)	14(88%)	10(83%)
非洲裔美国人	2(12%)	3(19%)	1(6%)	2(17%)
亚洲人	1(6%)	0(0%)	1(6%)	0(0%)
Kellgren-Lawrence等级3[N(%)]	7(41%)	8(50%)	11(69%)	5(42%)

[0645] 骨髓水肿

[0646] 作为安全评估,MRI扫描用于监测所有对象局灶性或弥漫性骨髓水肿(BME)的存在。表49描绘了三个给药组和一个安慰剂组的骨髓水肿数据。

[0647] 表49.骨髓水肿(BME)

[0648]

水肿 [N(%)]					
基线	12 周	0.03 mg	0.07 mg	0.23 mg	安慰剂
无					
	无	9 (57%)	11 (69%)	4 (25%)	5 (42%)
	局灶性	1 (6%)	2 (13%)	1 (6%)	3 (25%)
	弥散性	0	0	0	0
局灶性					
	无	0	1 (6%)	1 (6%)	0
	局灶性	4 (25%)	1 (6%)	8 (50%)	3 (25%)
	弥散性	0	0	0	0
弥散性					
	无	0	0	0	0
	局灶性	1 (6%)	1 (6%)	0	0

[0649]

	弥散性	1 (6%)	0	2 (13%)	1 (8%)
--	-----	--------	---	---------	--------

[0650] 软骨厚度

[0651] 针对以下四个区室报道在覆盖的软骨下骨上的平均软骨厚度：股骨内侧髁，股骨外侧髁，胫骨内侧平台和胫骨外侧平台。

[0652] 图27描述了膝关节的MRI。为了确定平均软骨厚度，在软骨覆盖的部分 (cAB) 在两个方向上的许多 (约400-2000) 位置测量软骨下骨区域 (400和404) 与关节软骨表面 (402和406) 之间的软骨厚度并取平均值。测量在三维上进行。此外，所有4个舱室均报告软骨厚度最低1%的平均值。对于平均厚度和最低厚度两者的总和是通过将4个隔室的观察结果中的每一个相加得出的。

[0653] 表50描绘了通过MRI测量的三个给药组和安慰剂组的平均软骨厚度。

[0654] 表50. 由MRI所测的第12周平均软骨厚度

[0655]

	0.03mg	0.07mg	0.23mg	安慰剂
N	16	16	15	12
基线 (mm) [平均 (标准差)]	5.43 (1.10)	5.38 (0.70)	5.36 (0.94)	5.84 (0.65)
12周 (mm) [平均 (标准差)]				
实际	5.38 (1.19)	5.37 (0.71)	5.32 (1.03)	5.84 (0.63)

从基线的变化	-0.06 (0.39)	-0.02 (0.25)	-0.04 (0.24)	0.01 (0.20)
--------	--------------	--------------	--------------	-------------

[0656] 表51描绘了通过MRI测量的三个给药组和安慰剂组的平均最薄软骨。

[0657] 表51.由MRI所测的第12周平均最薄软骨

[0658]

	0.03mg	0.07mg	0.23mg	安慰剂
N	16	16	15	12
基线 (mm) [平均 (标准差)]	3.75 (1.38)	3.78 (1.37)	3.14 (1.17)	4.24 (1.45)
12周 (mm) [平均 (标准差)]				
实际	3.84 (1.57)	3.88 (1.39)	3.01 (1.27)	4.18 (1.26)
从基线的变化	0.11 (0.37)	0.10 (0.55)	-0.13 (0.30)	-0.06 (0.43)

[0659] 关节空间宽度

[0660] 在筛查期间和第24周采集靶膝盖的放射照片,以记录关节间隙宽度(JSW)从基线的变化。表52描绘了关于三个给药组和安慰剂组通过放射照相测量的关节间隔宽度。

[0661] 表52.由放射照相所测的第24周关节间隙宽度

[0662]

	0.03mg	0.07mg	0.23mg	安慰剂
N	15	14	16	12
基线 (mm) [平均 (标准差)]	4.50 (1.70)	3.57 (1.63)	3.62 (1.75)	3.91 (1.62)
24周 (mm) [平均 (标准差)]				
实际	4.50 (1.72)	4.16 (1.64)	3.47 (1.68)	3.53 (1.98)
从基线的变化	0.00 (0.69)	0.59 (0.66) *	-0.15 (1.07)	-0.38 (0.85)

[0663] *与安慰剂相比, $p=0.006$

[0664] 讨论

[0665] MRI是用于检查骨髓水肿(BME)的主要方法,FDA在该I期试验中将其定义为安全性结果。BME对于从基线到第12周的大多数对象保持不变。对于两种治疗(N=4)和安慰剂(N=3)组中的一些对象,BME恶化(从无到局灶)。治疗组中4名对象显示出改善的BME结果(局灶性至无和弥漫性至局灶性)。这些临时BME成像数据表明,与安慰剂相比,将式(I)化合物经单一关节内注射入OA对象的膝盖似乎没有可观的效果。

[0666] 尽管I期试验的探索性成像结果提示0.23mg剂量的效果低于0.03mg和0.07mg剂量,但值得注意的是,0.23mg组中K-L等级3的对象的比例最高。

[0667] 对MRI结果的探索性分析表明,经治疗的对象在第12周似乎没有显示平均软骨厚度的显著降低。记录的测量变化可能仅反映MRI信号噪声,因为平均值处于扫描分辨率极限。在第12周,0.03mg和0.07mg组中平均最薄软骨的面积显示出可能增加的趋势。测量第24周关节间隙宽度从基线的变化的放射照相显示,0.03mg组无变化,0.07mg组增加,0.23mg组降低,安慰剂组大幅降低。来自该中期分析的MRI安全性结果表明用式(I)化合物的形式1治疗的膝OA患者中的骨水肿没有恶化。

[0668] D.II期临床研究

[0669] 进行II期研究以评估通过关节内注射将式(I)化合物(形式1)给予中度至重度症状OA对象的膝关节的安全性和耐受性。

[0670] 该研究是在患有中度至重度症状性膝OA的对象中的Wnt通路抑制剂的多中心的、52周的、单剂量的、安慰剂对照的研究,评估安全性、耐受度耐受性和功效。样本量为每个给药组454个对象(随机3:1,338活性剂:116安慰剂)。在筛查、治疗访视第1天和随访第4、13、26、39和52周安排临床访视。纳入标准包括:年龄:40-80岁的男性和女性;西安大略省和麦克斯特大学关节炎指数(WOMAC)总分72-192分(满分240分);Kellgren-Lawrence等级2或3;并且愿意在疼痛评估之前24小时省略止痛药。排除标准包括:BMI>40;并在注射前2个月内用IA类固醇治疗或6个月内用HA衍生物治疗。该研究的纳入和排除标准的完整列表见于clinicaltrials.gov(NCT02536833)。

[0671] 给药顺序包括在含有0.5%羧甲基纤维素钠和0.05%聚山梨酯80的pH 7.4磷酸盐缓冲盐水的载剂中每2mL注射剂中0.03mg,0.07mg或0.23mg式(I)化合物(形式1)的悬浮液组合。安慰剂只含有2毫升磷酸盐缓冲盐水。对象在治疗第1天接受靶膝关节中单次关节内注射,并参与4、13、26、39和52周的随访。

[0672] 在基线和52周随访期间收集安全性和有效性数据。安全性数据包括发生率,严重程度和不良事件(AE)的关系,病史,生命体征。功效数据包括下述测量:WOMAC总分,WOMAC功能和疼痛评分,疼痛VAS,医师全球疾病活动评估和放射照相。使用功效评估来确定OMERACT-OARSI“严格”响应者的百分比。在意向治疗(ITT)、修正的意向治疗(mITT)和遵循方案(PP)的人集合中使用基线调整的重复测量协方差分析(ANCOVA)进行疗效结果的探索性分析。WOMAC总分,WOMAC疼痛亚分,WOMAC功能亚分,患者总体评估,医师总体评估,关节间隙宽度(JSW)和健康相关生活质量研究(HRQOL)从基线的变化。第26周后,各组对赞助者解盲;而调查人员仍然不知情。在本研究报告的所有AE被认为与研究药物有关。研究人员关于AE是否与式(I)化合物有关的意见也被收集以供参考。

[0673] 表53描绘了三个给药组和安慰剂组的对象特征。

[0674] 表53. 临床试验的对象特征

[0675]

	0.03 mg	0.07 mg	0.23 mg	安慰剂
N	112	117	110	116
同意时的年龄 (年) [平均 (标准差)]	59.0 (9.0)	60.0 (8.2)	61.3 (8.7)	60.3 (8.7)
BMI (kg/m ²) [平均 (标准差)]	29.80 (4.82)	30.84 (4.75)	29.68 (4.46)	29.89 (4.64)
女性 [N(%)]	68 (60.7%)	60 (51.3%)	68 (61.8%)	72 (62.1%)
人种 [N(%)]				
白种人	92 (82.1%)	102 (87.2%)	96 (87.3%)	102 (87.9%)
非洲裔美国人	18 (16.1%)	14 (12%)	12 (10.9%)	10 (8.6%)
亚洲人	1 (0.9%)	0	2 (1.8%)	0
Kellgren-Lawrence 等级 3 [N(%)]	74 (66.1%)	74 (63.2%)	71 (64.5%)	74 (63.8%)

[0676] 其他实施方式

[0677] 应该理解的是,前面的描述旨在说明而不是限制由所附权利要求的范围限定的本公开的范围。其他方面、优势和修改在所附权利要求的范围内。

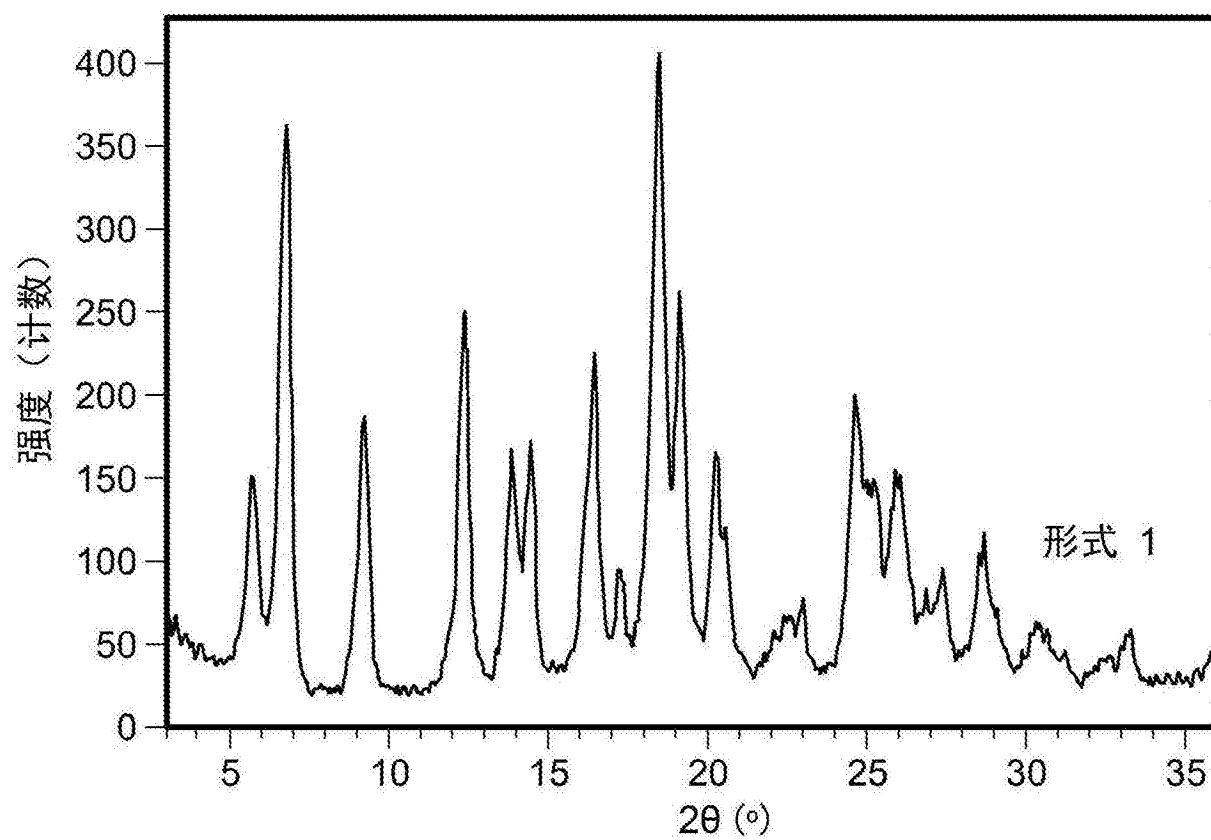


图1A

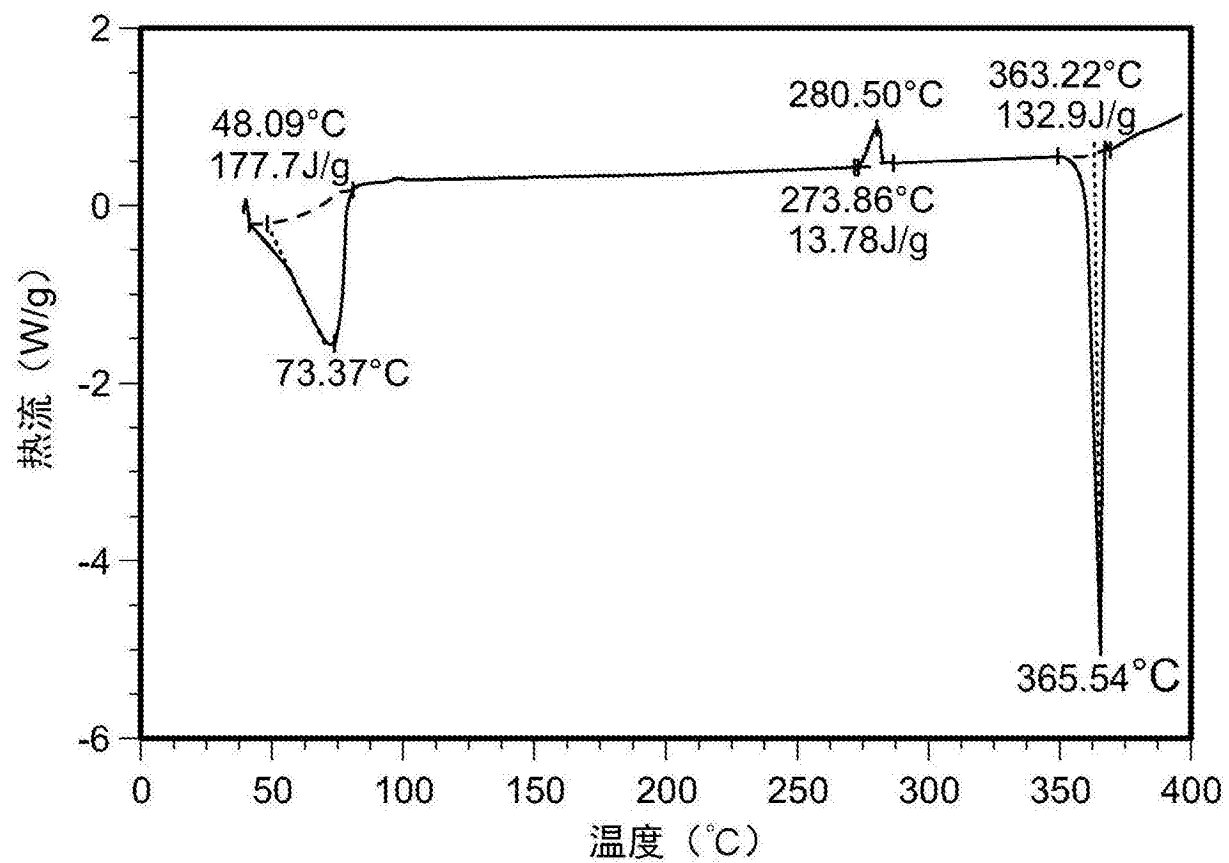


图1B

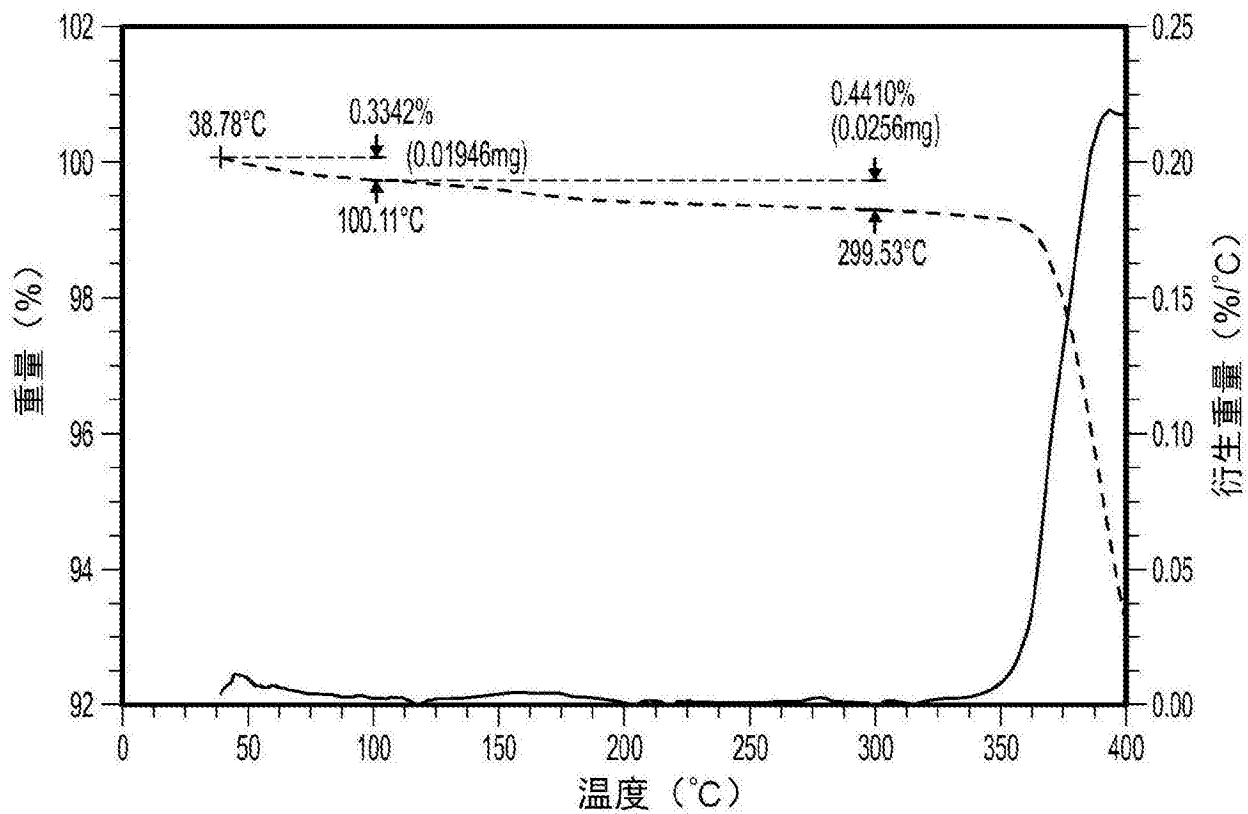


图1C

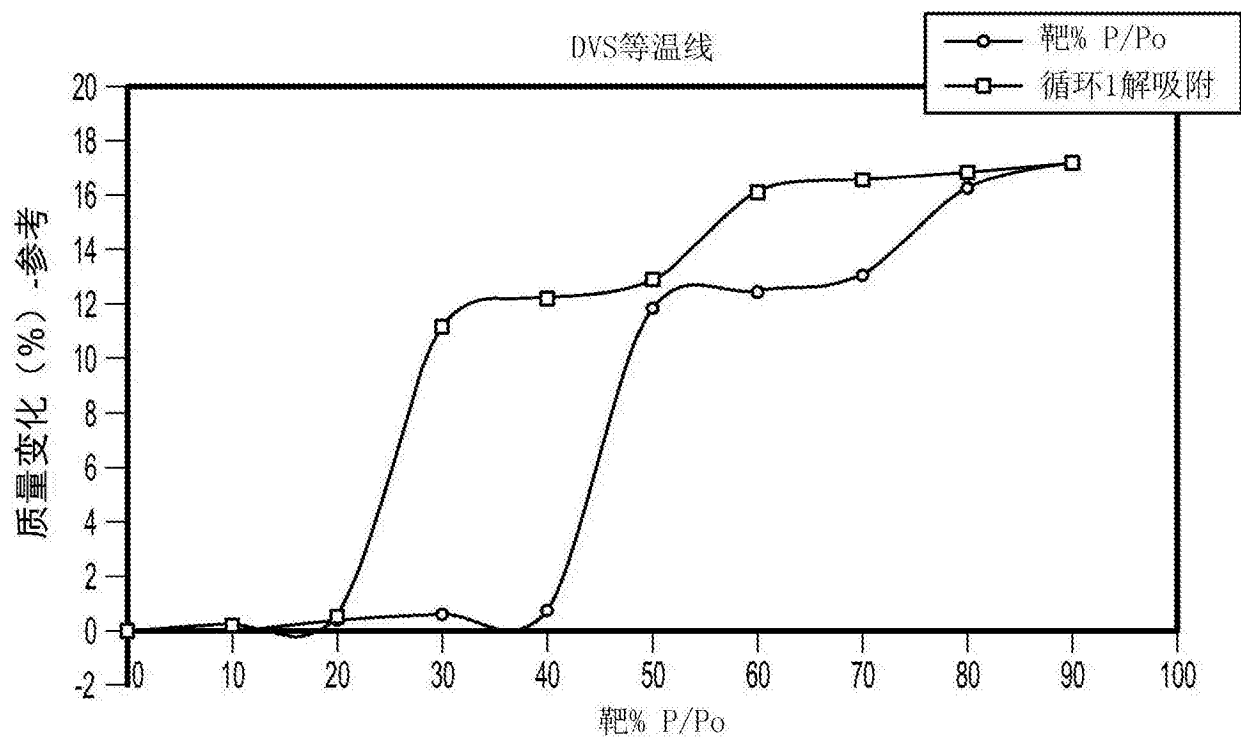


图1D

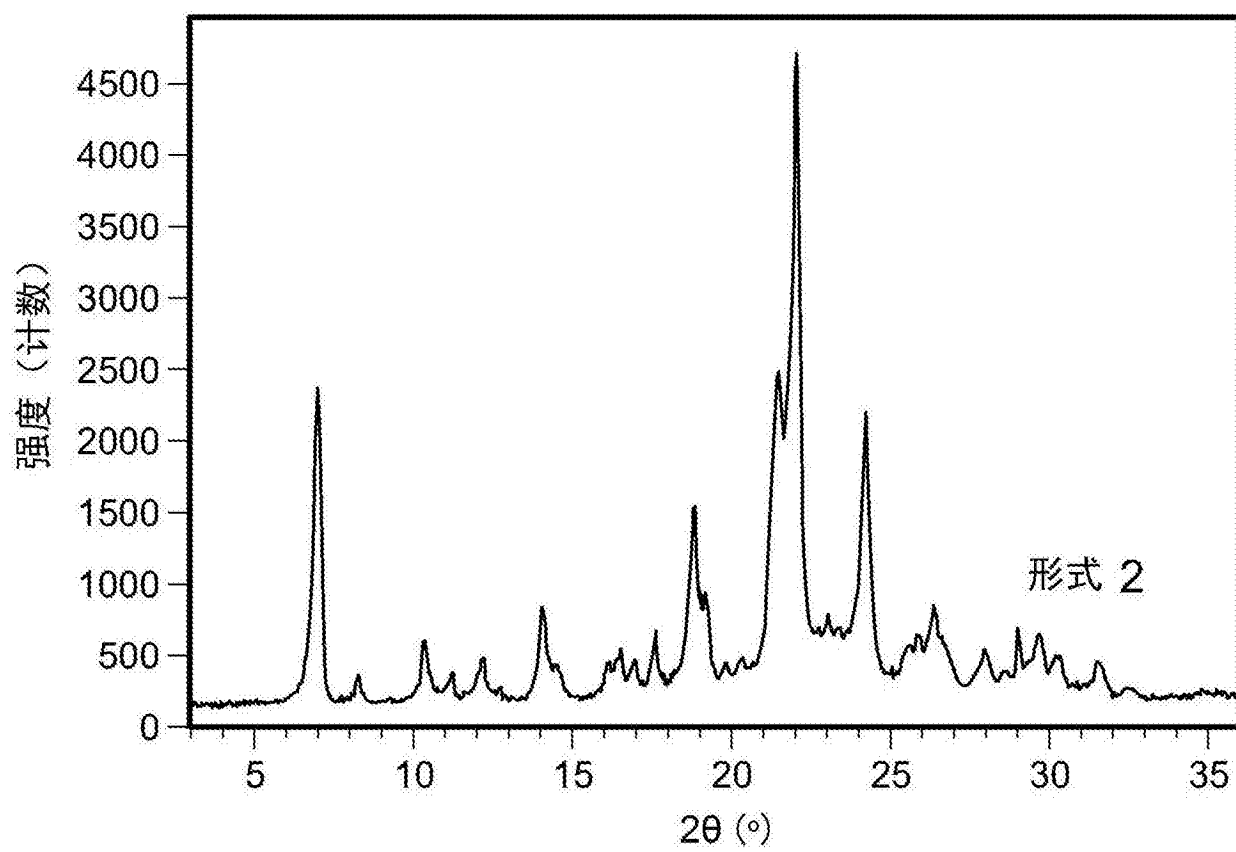


图2A

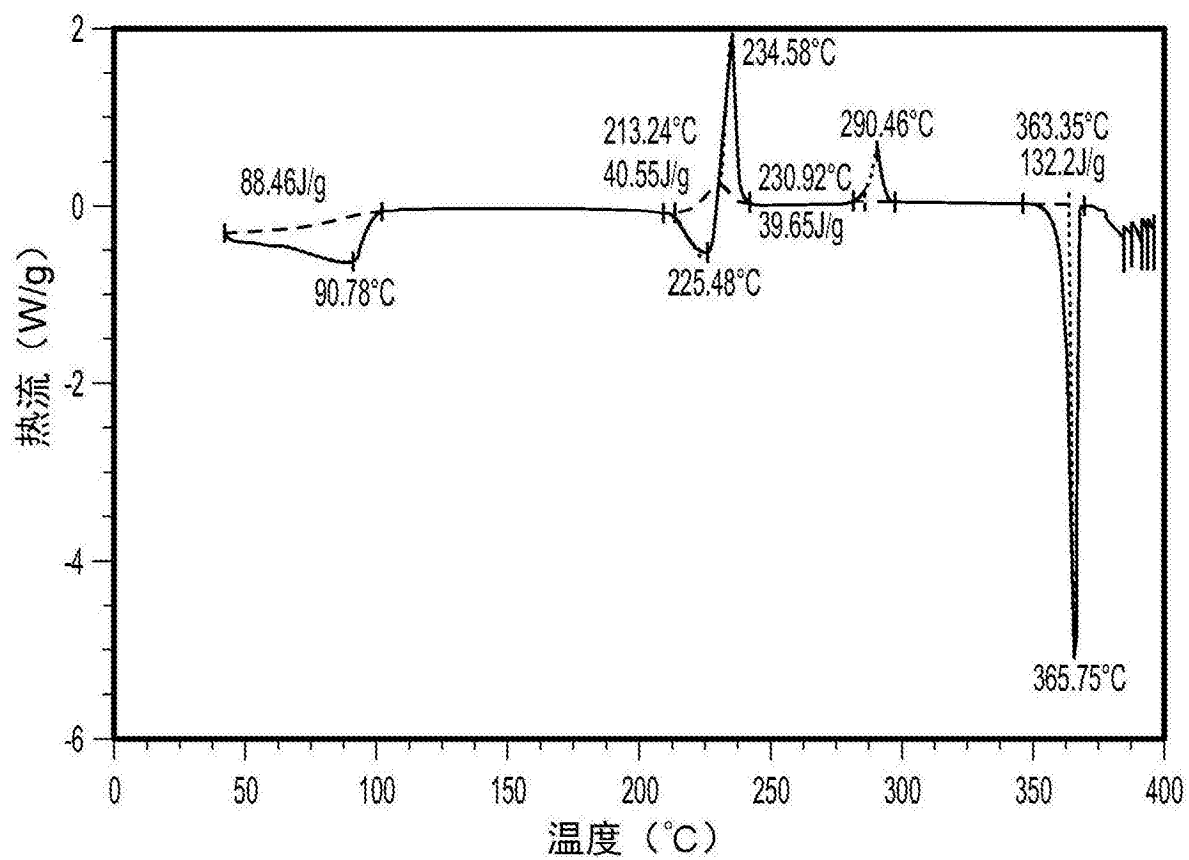


图2B

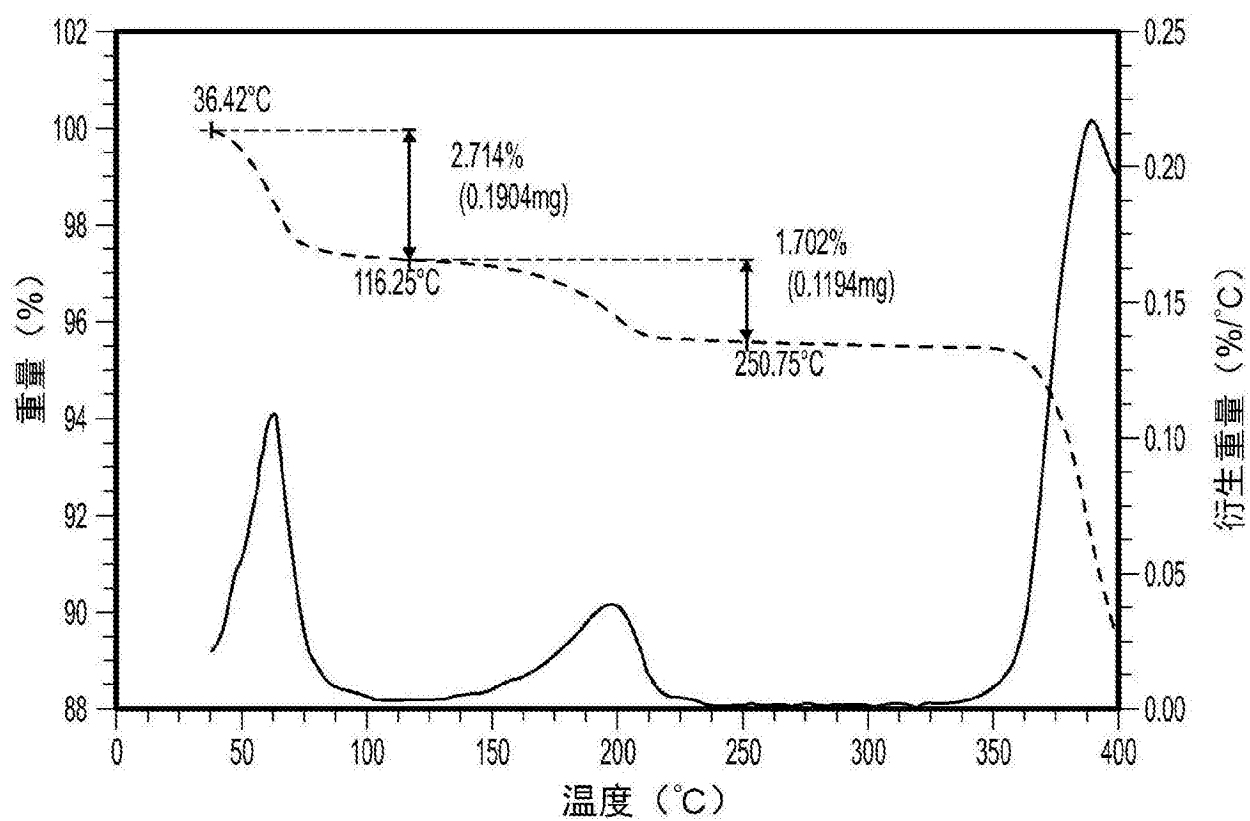


图2C

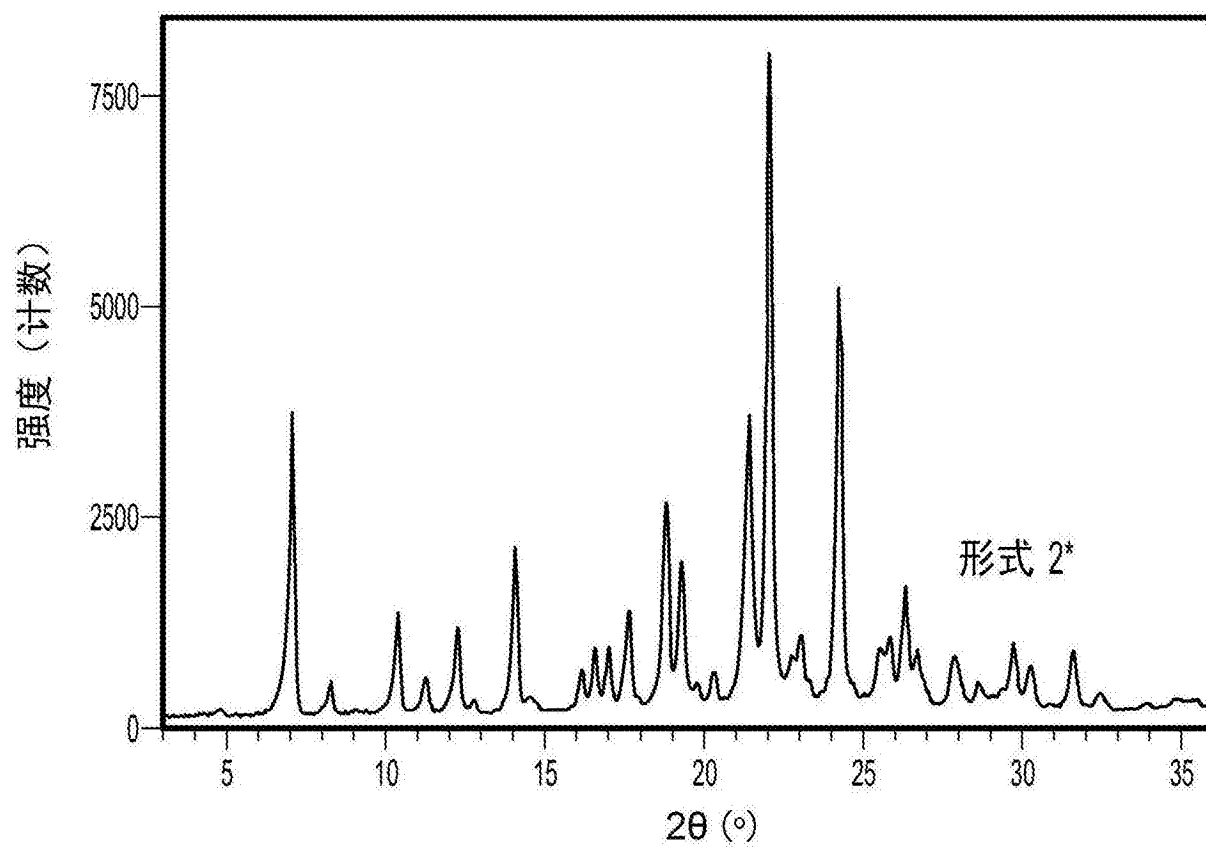


图2D

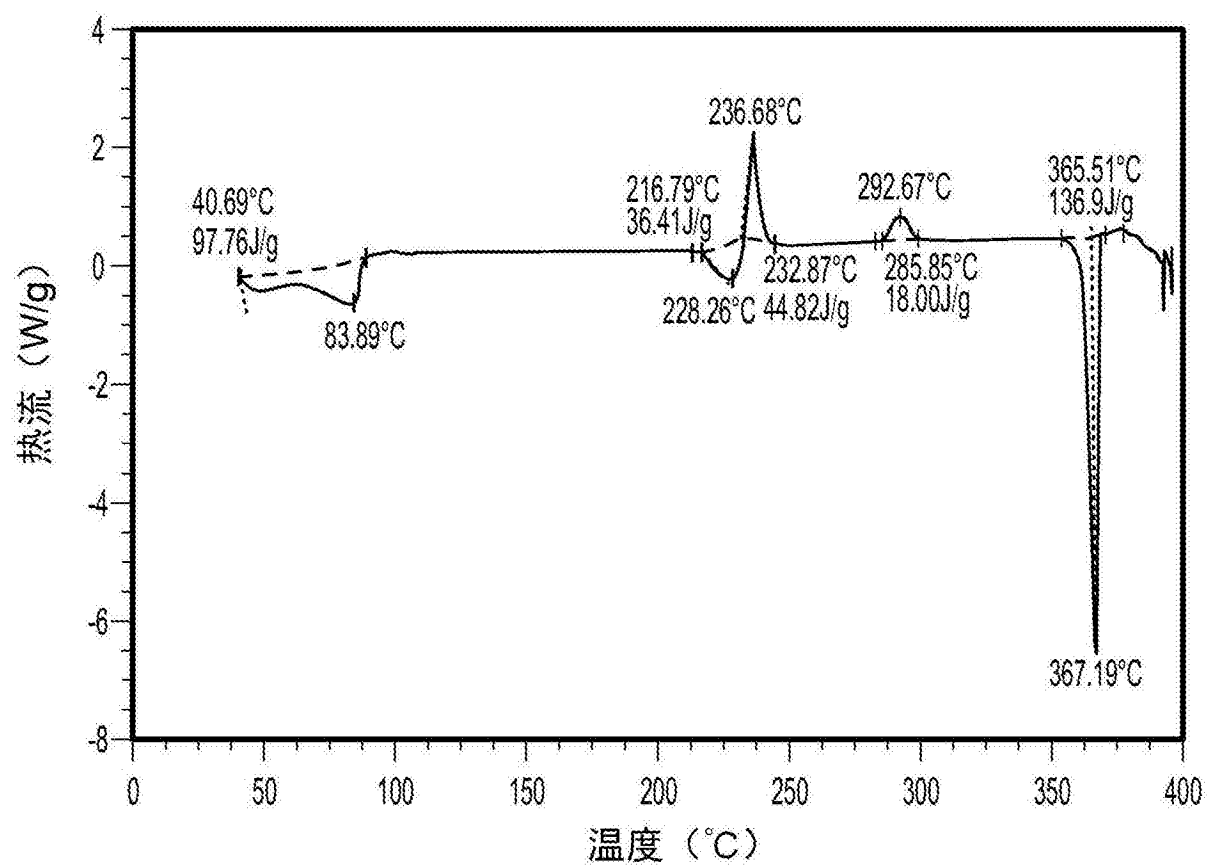


图2E

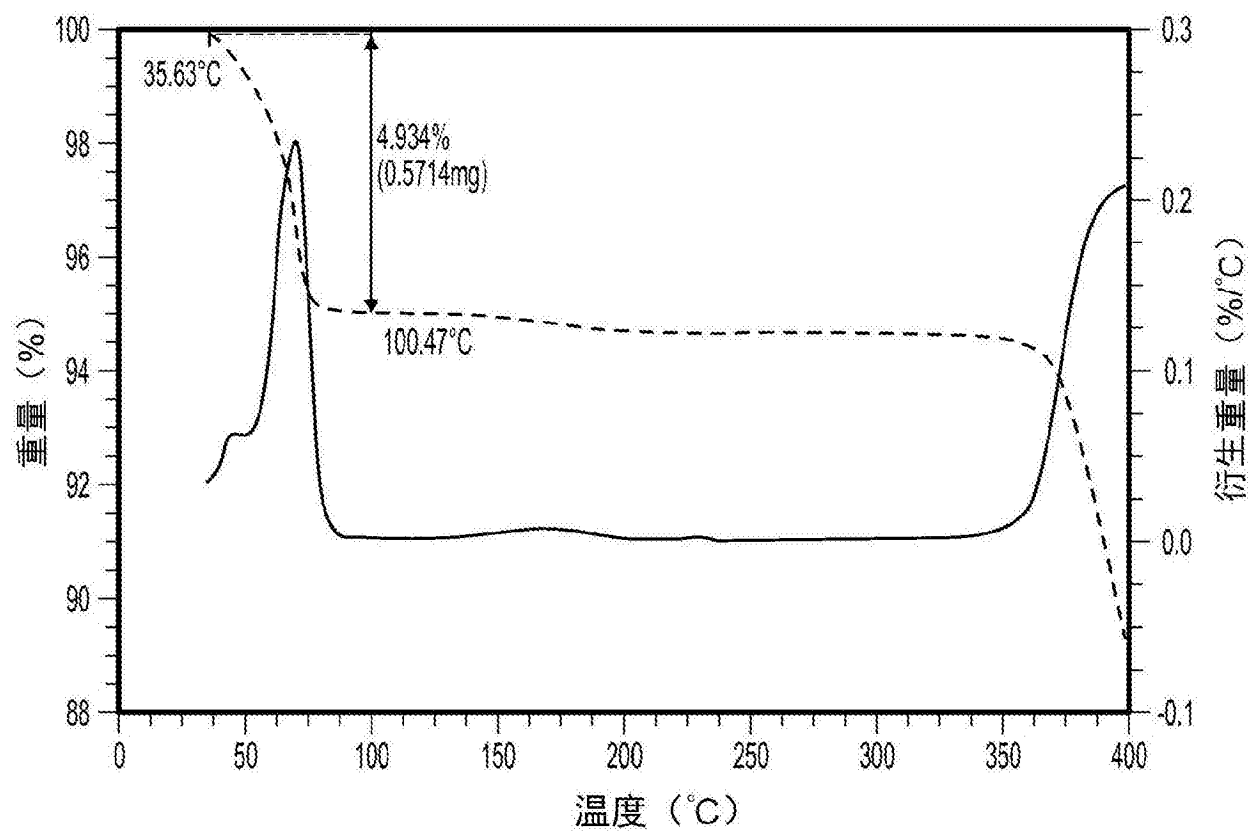


图2F

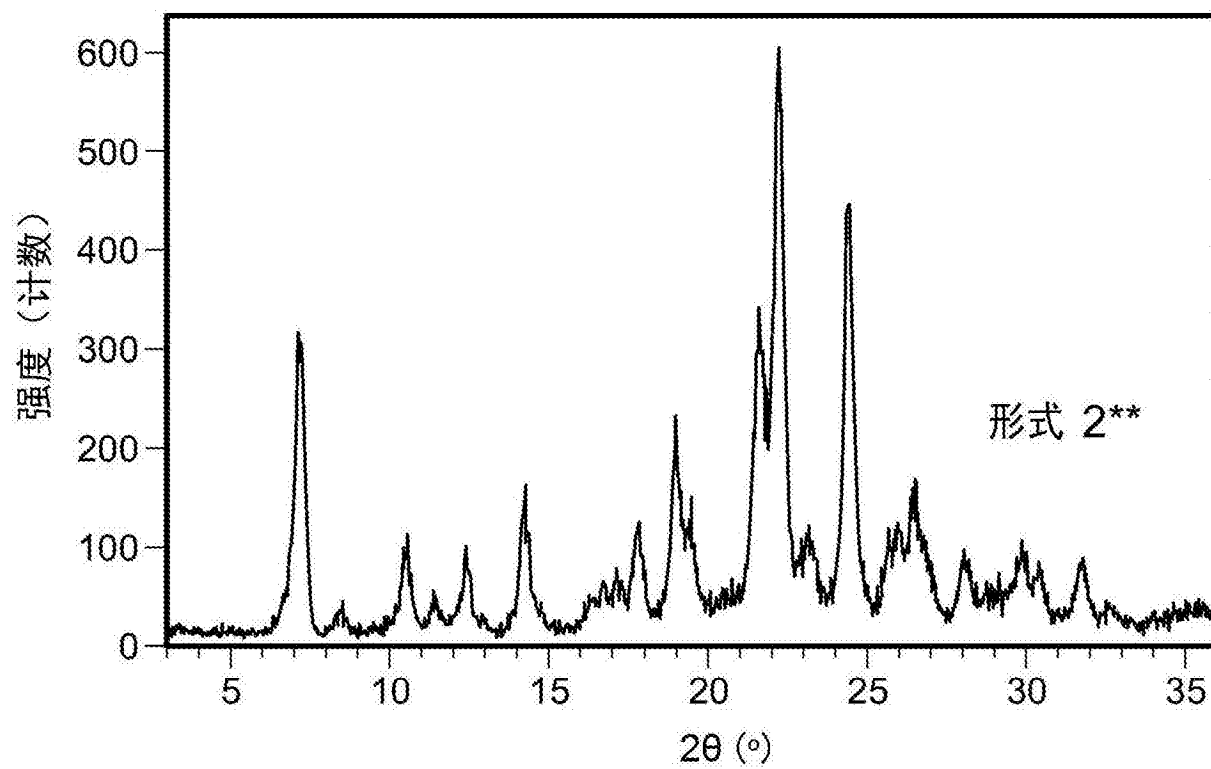


图2G

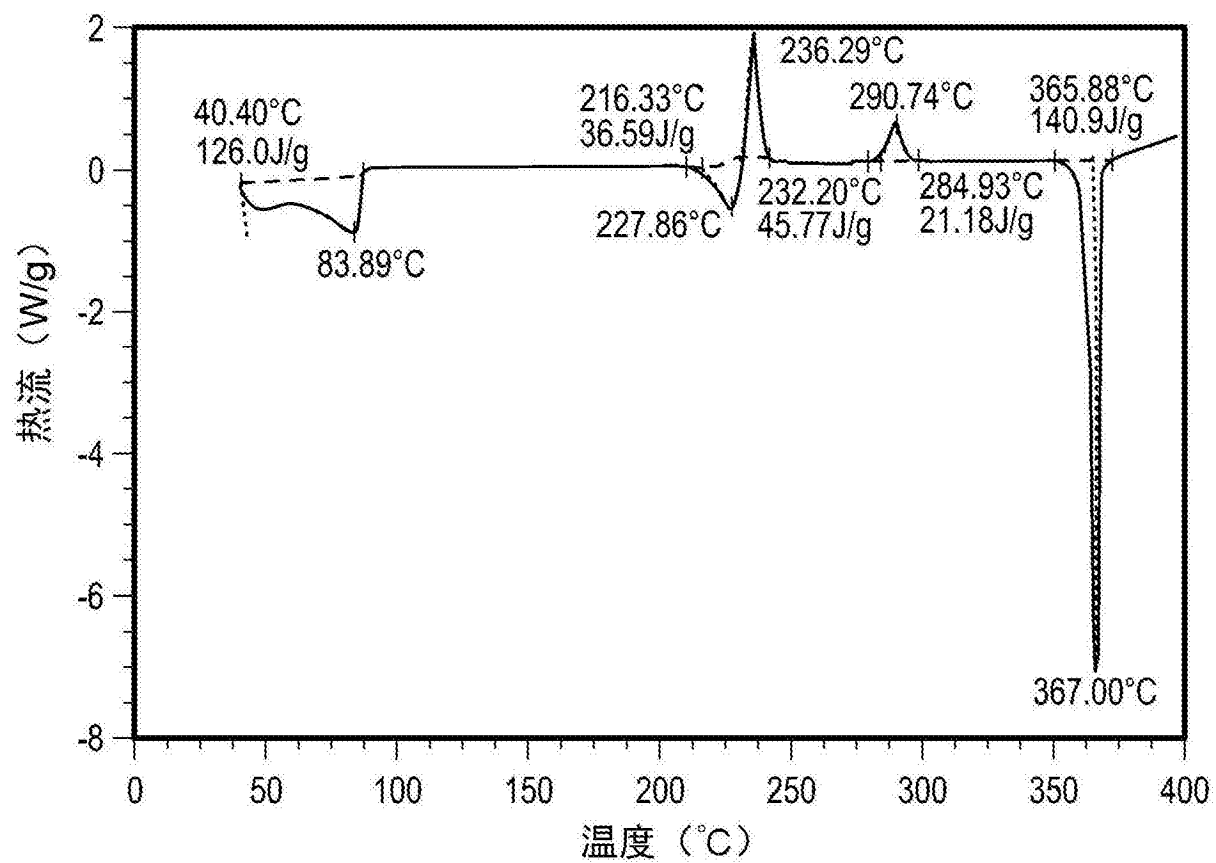


图2H

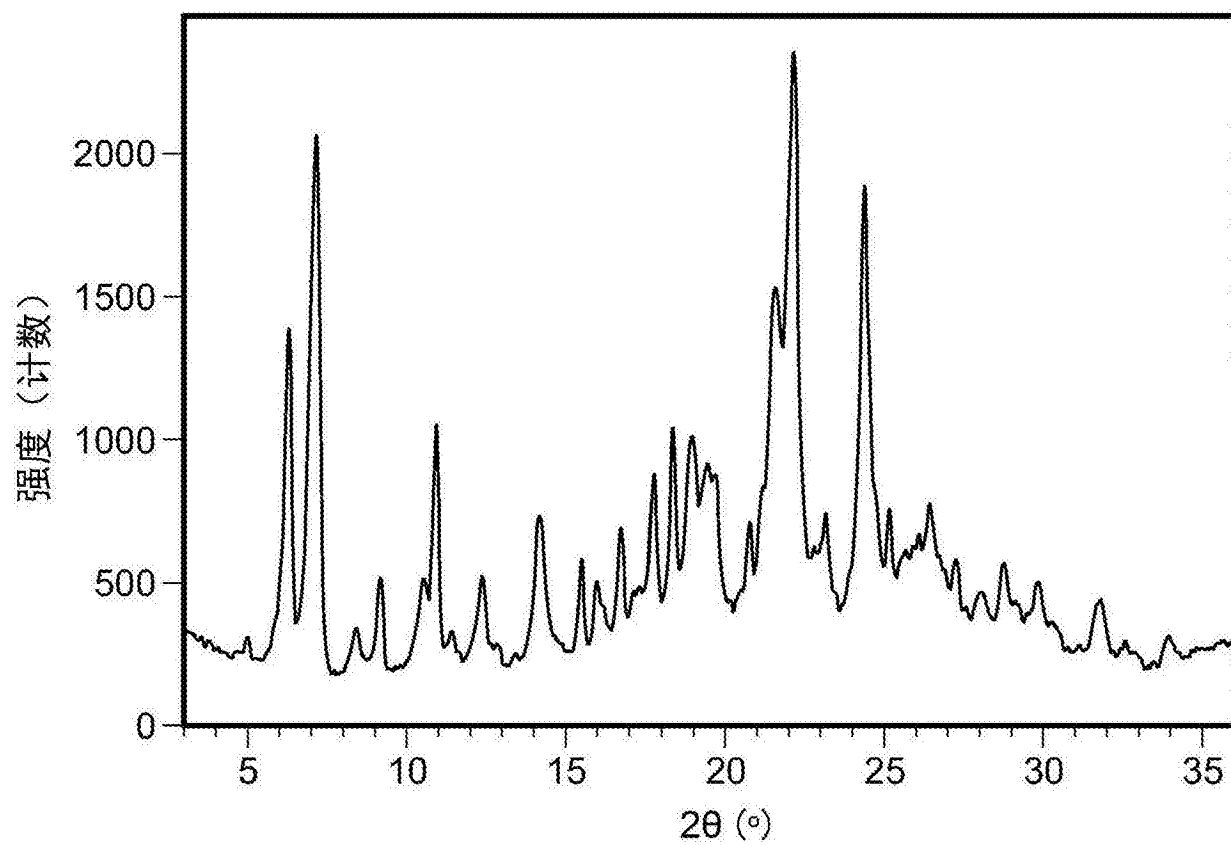


图3A

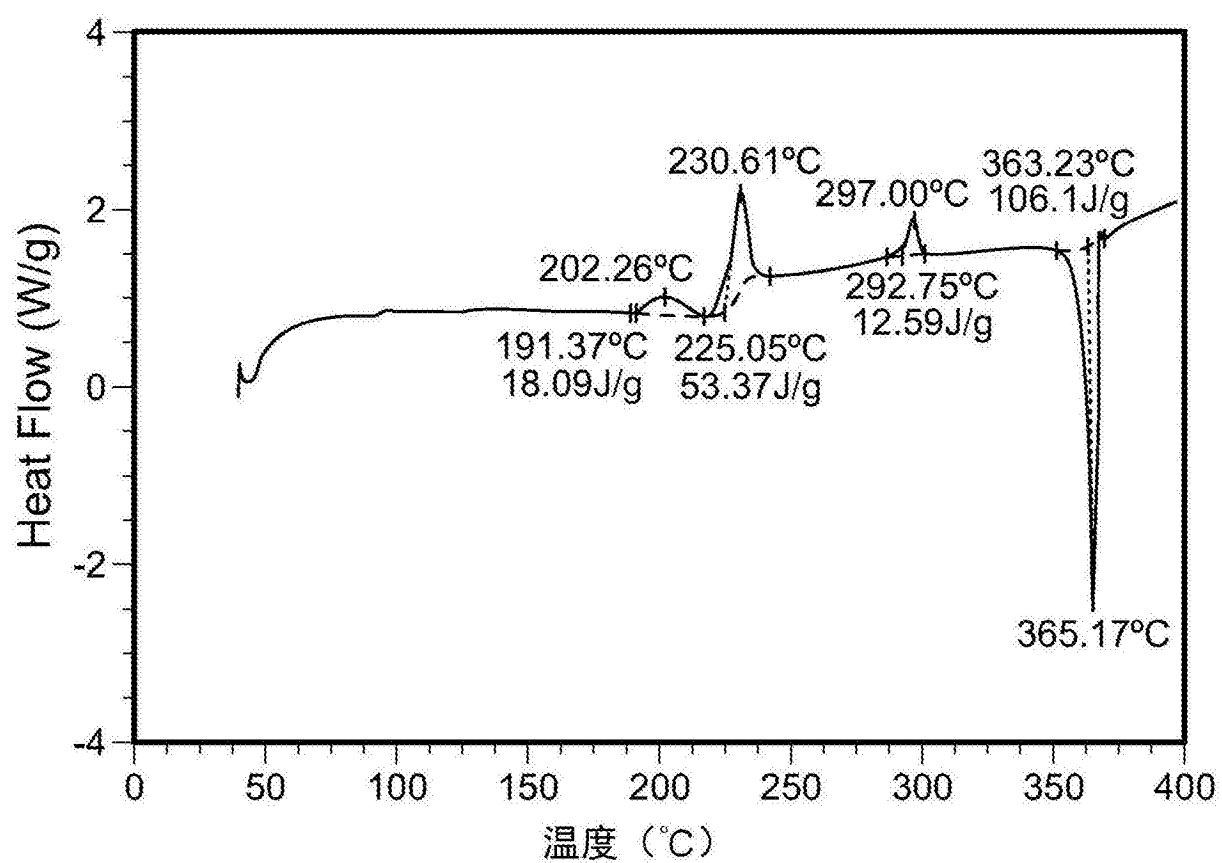


图3B

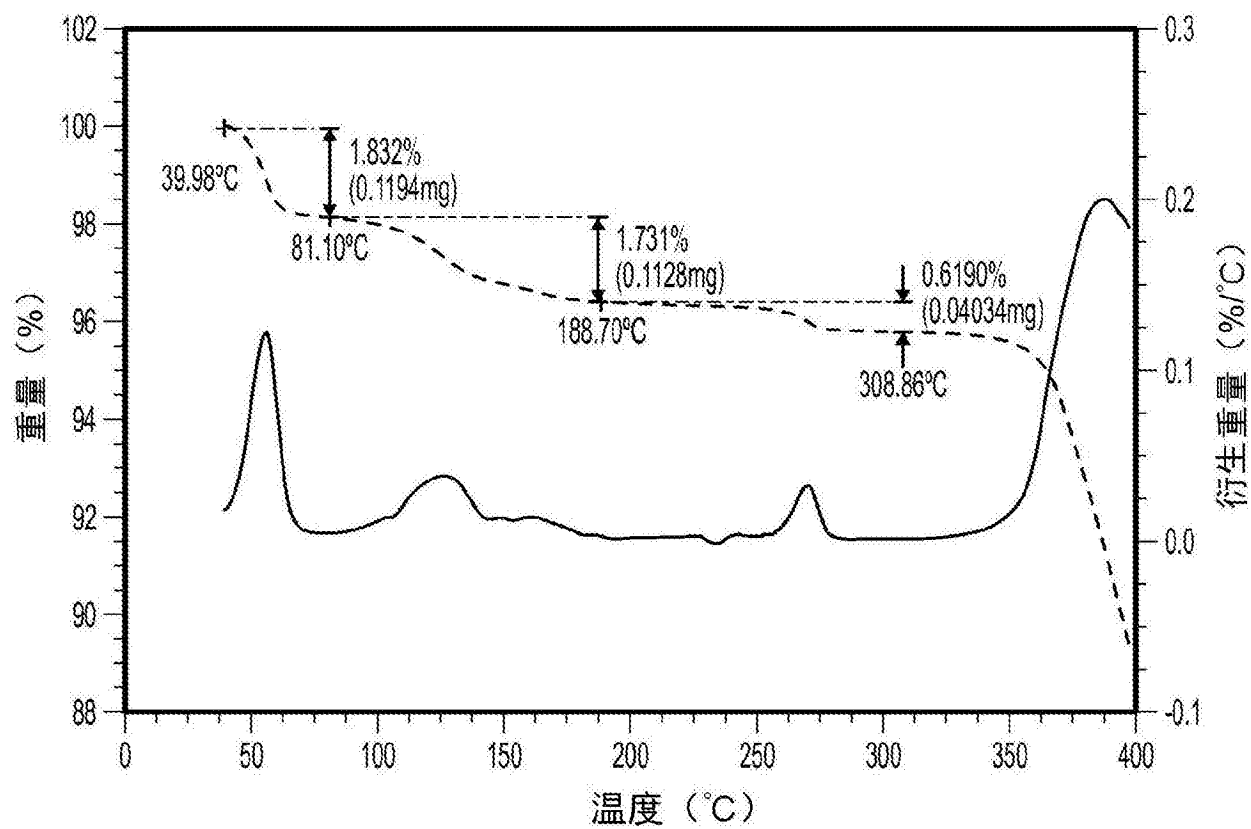


图3C

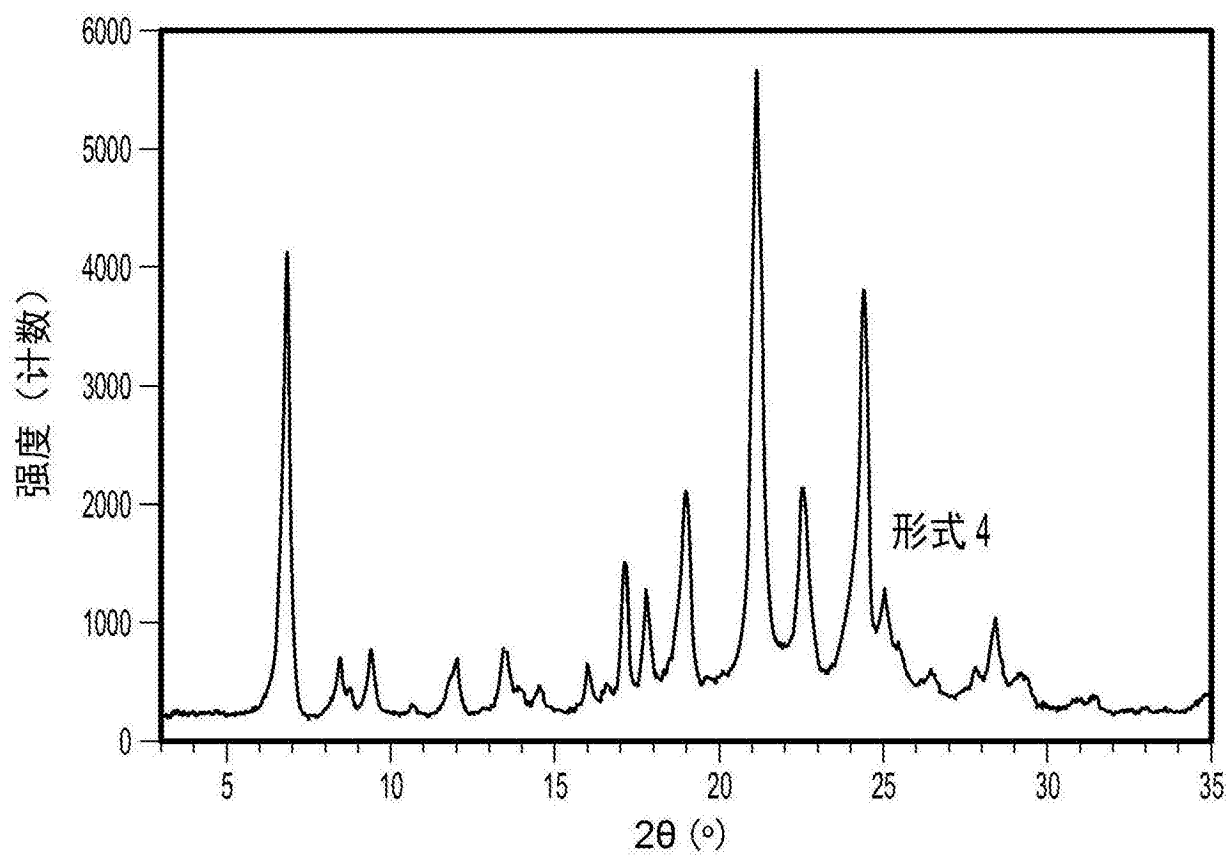


图4A

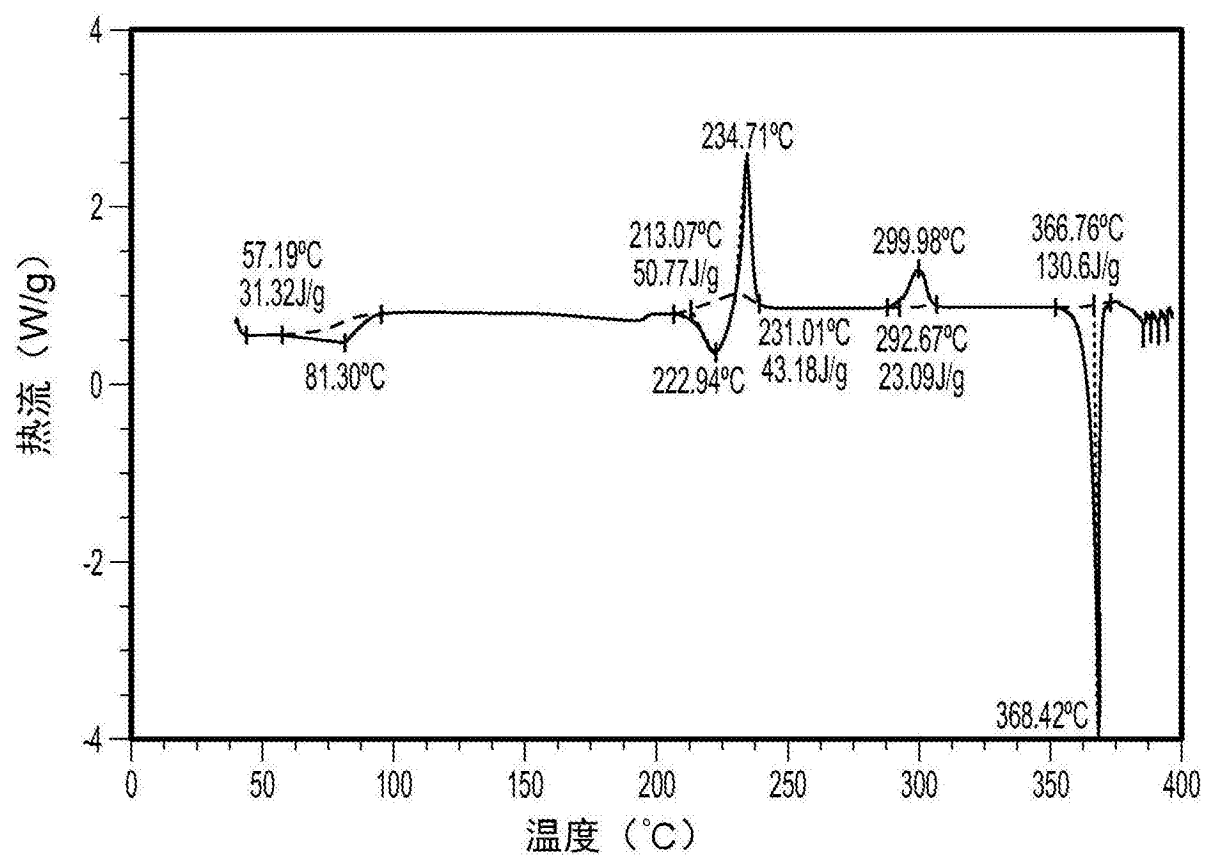


图4B

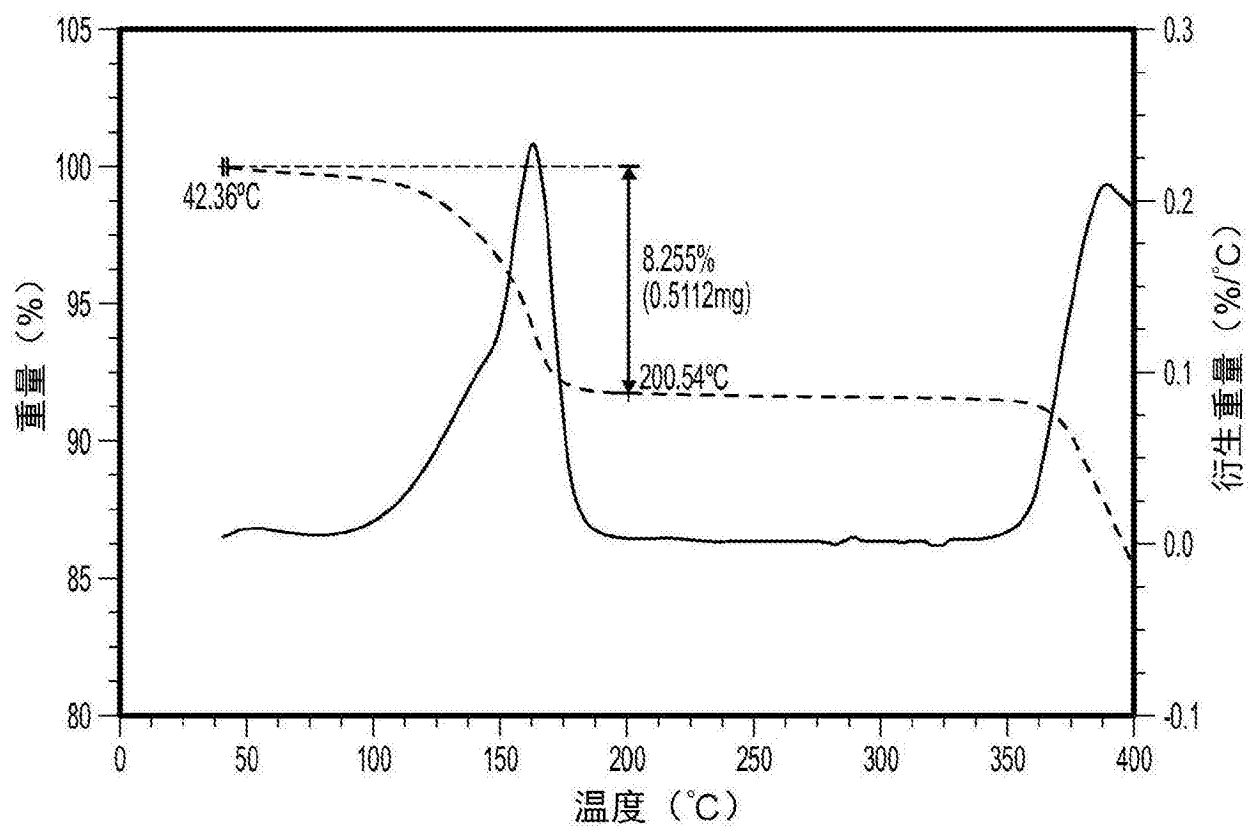


图4C

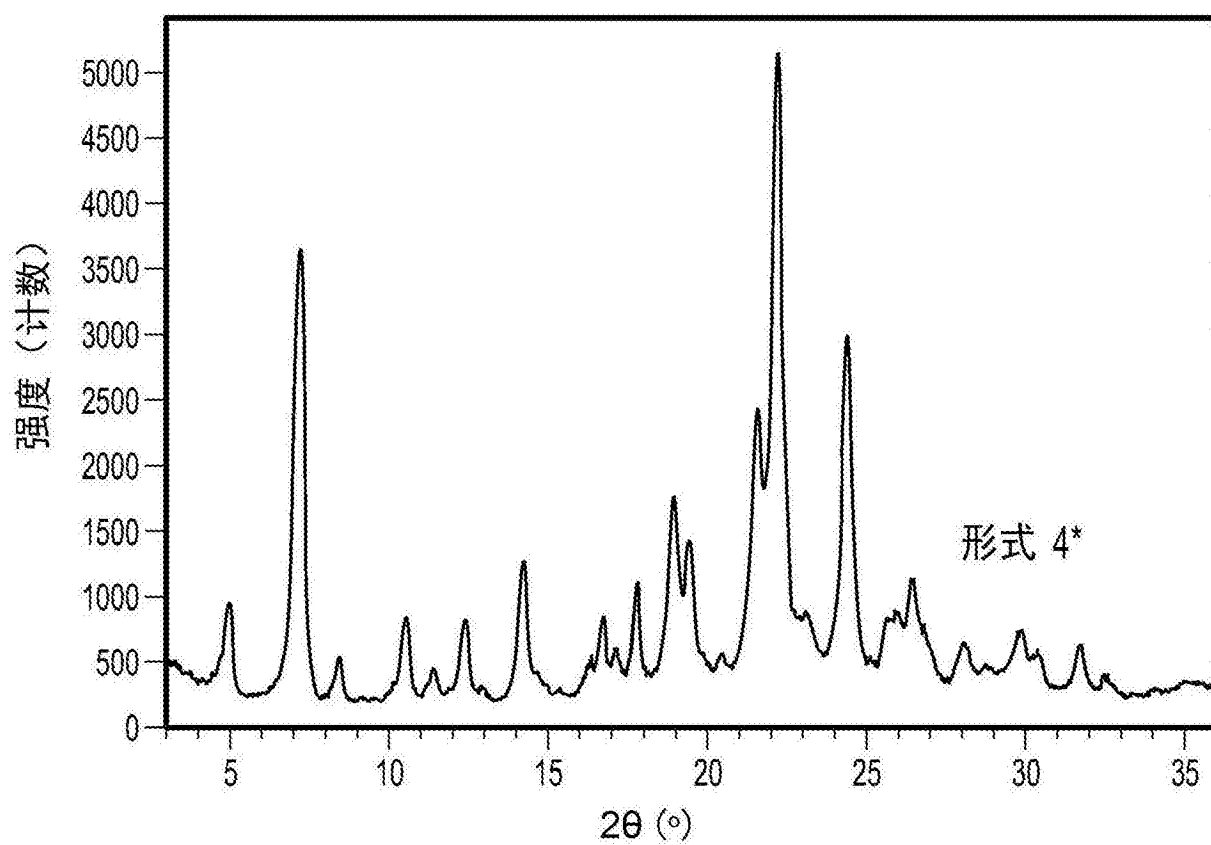


图4D

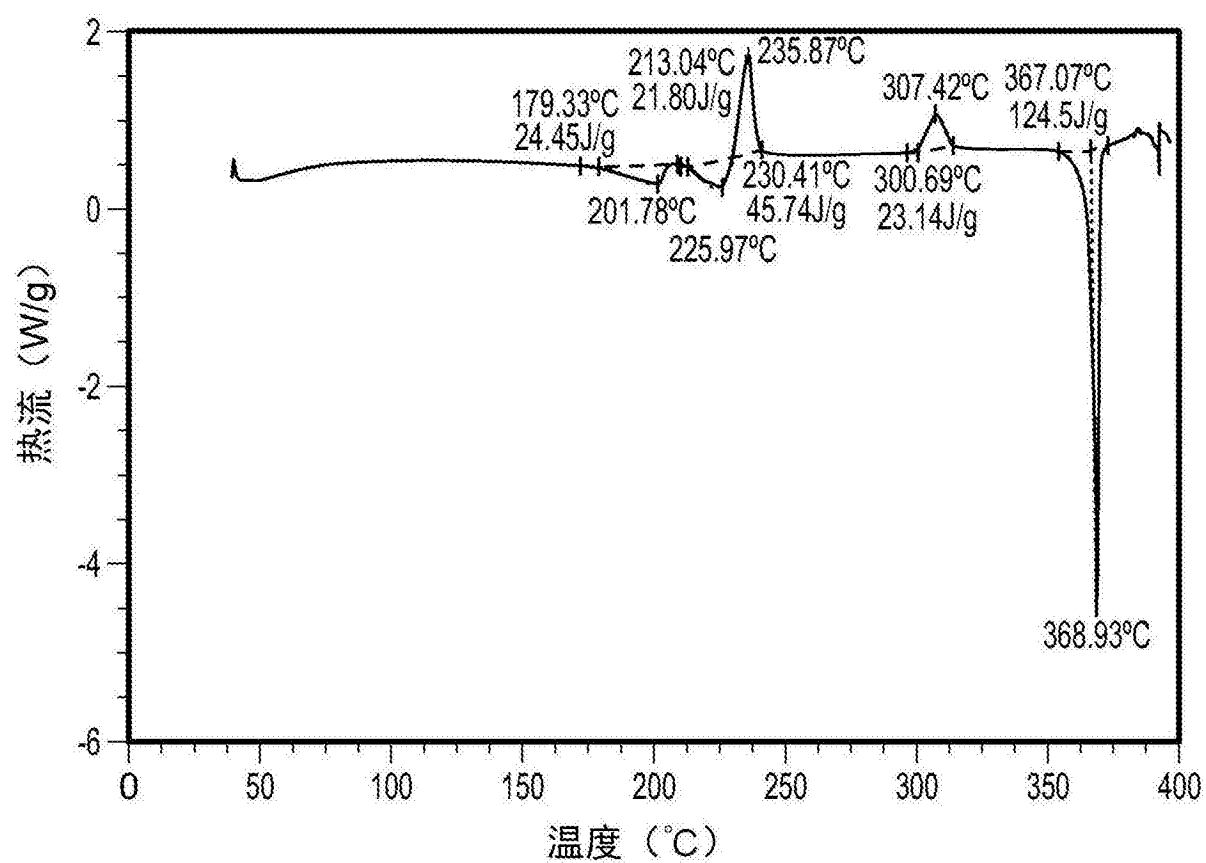


图4E

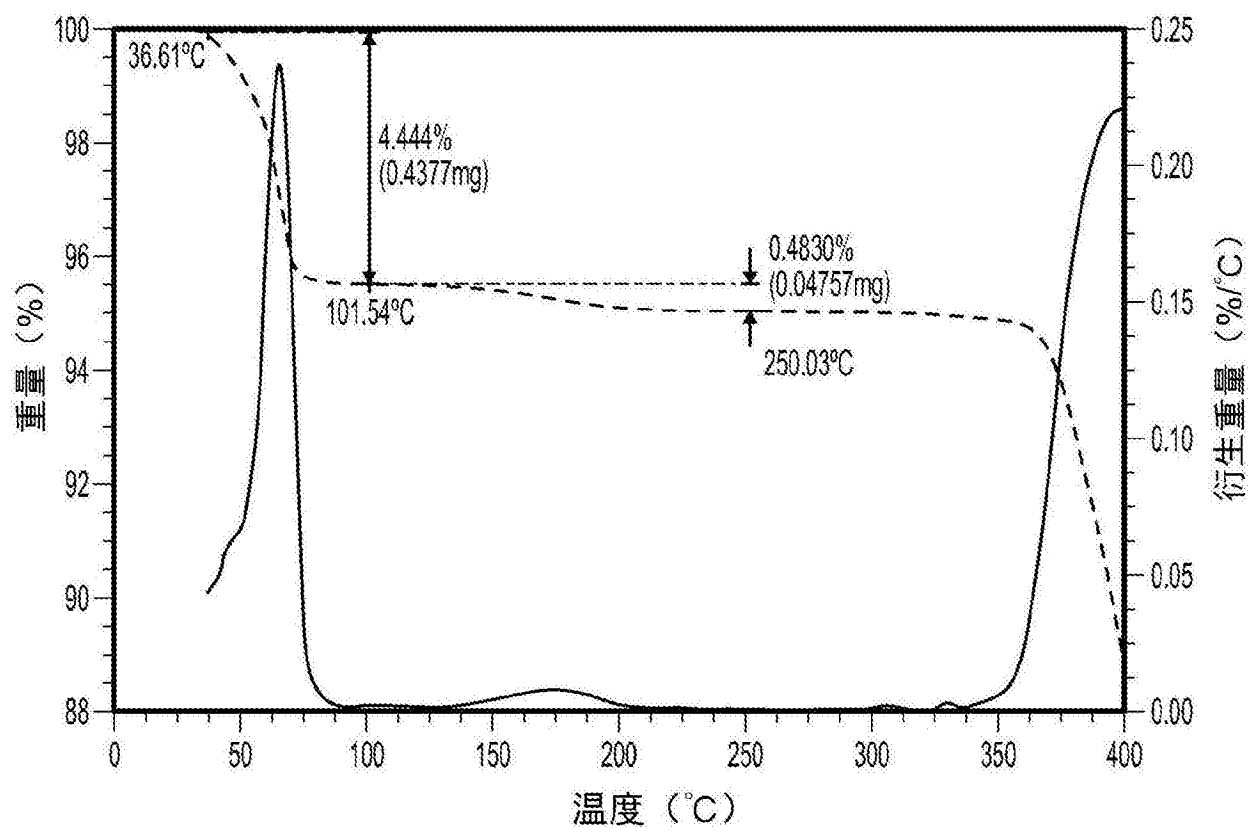


图4F

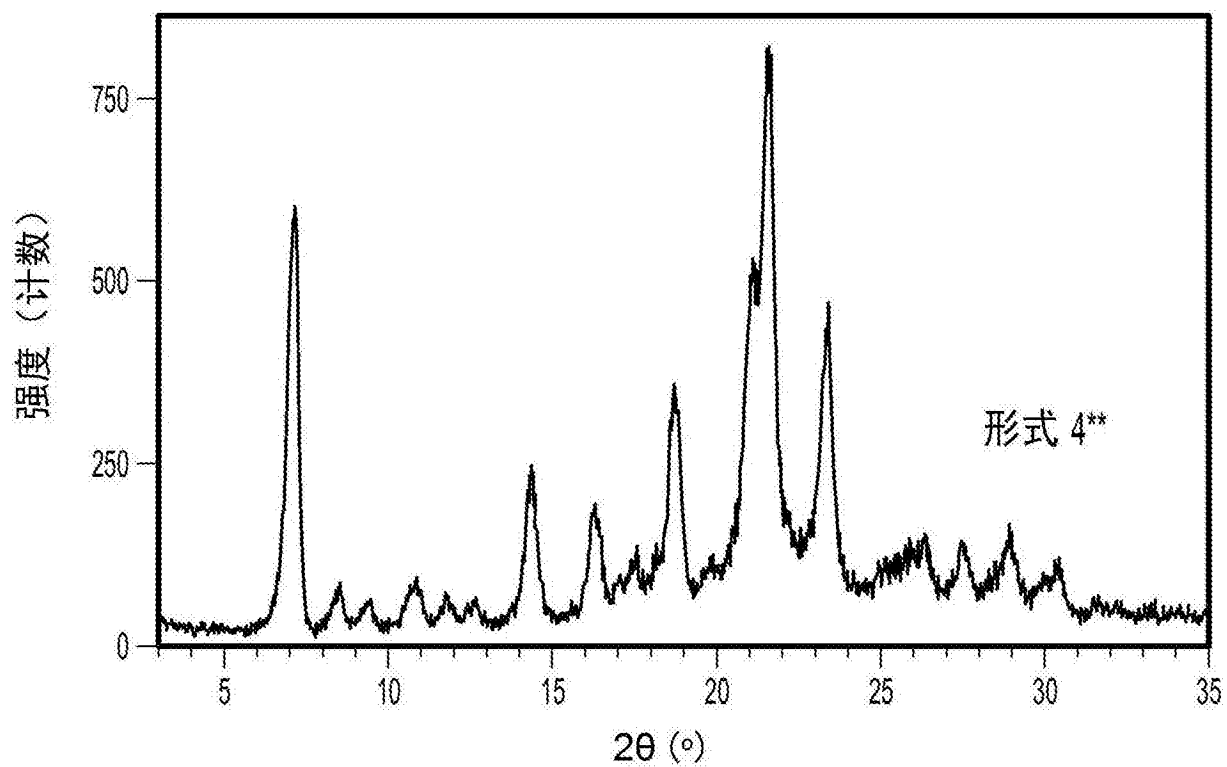


图4G

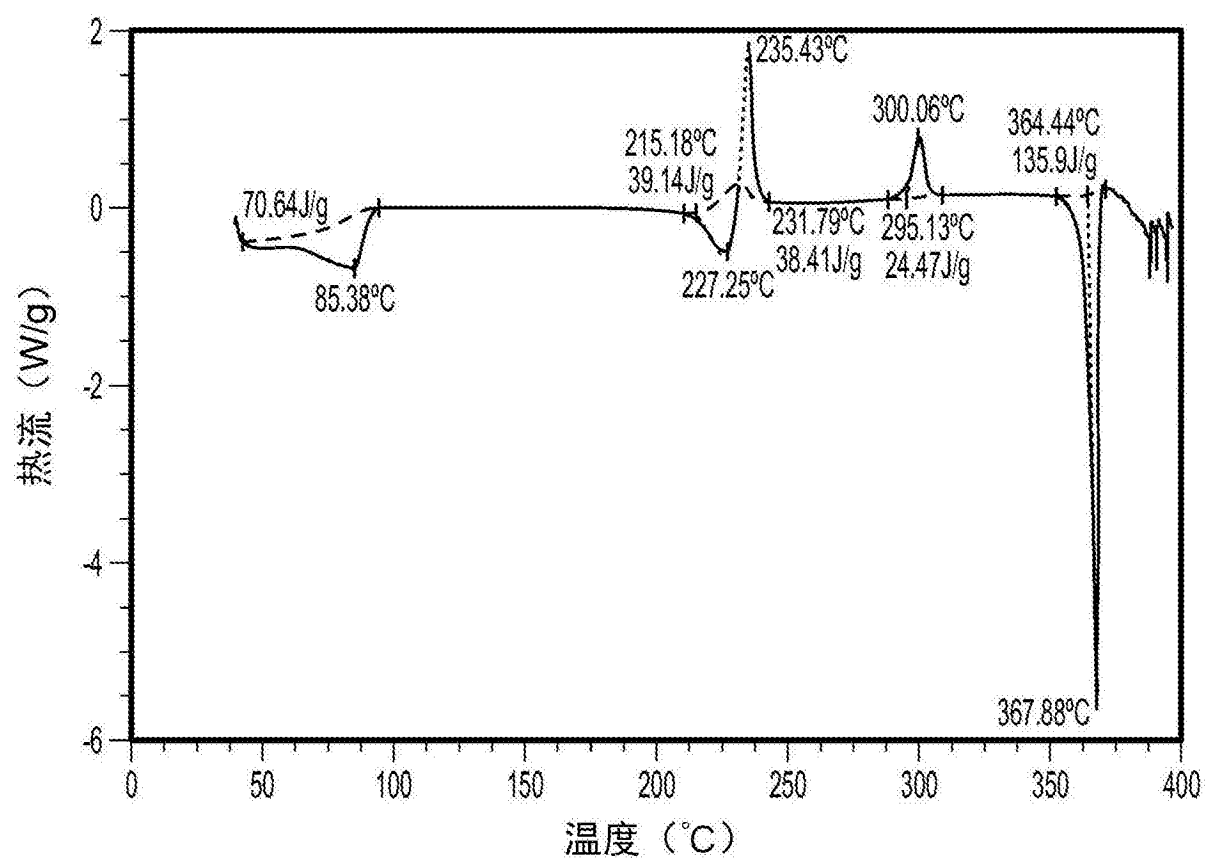


图4H

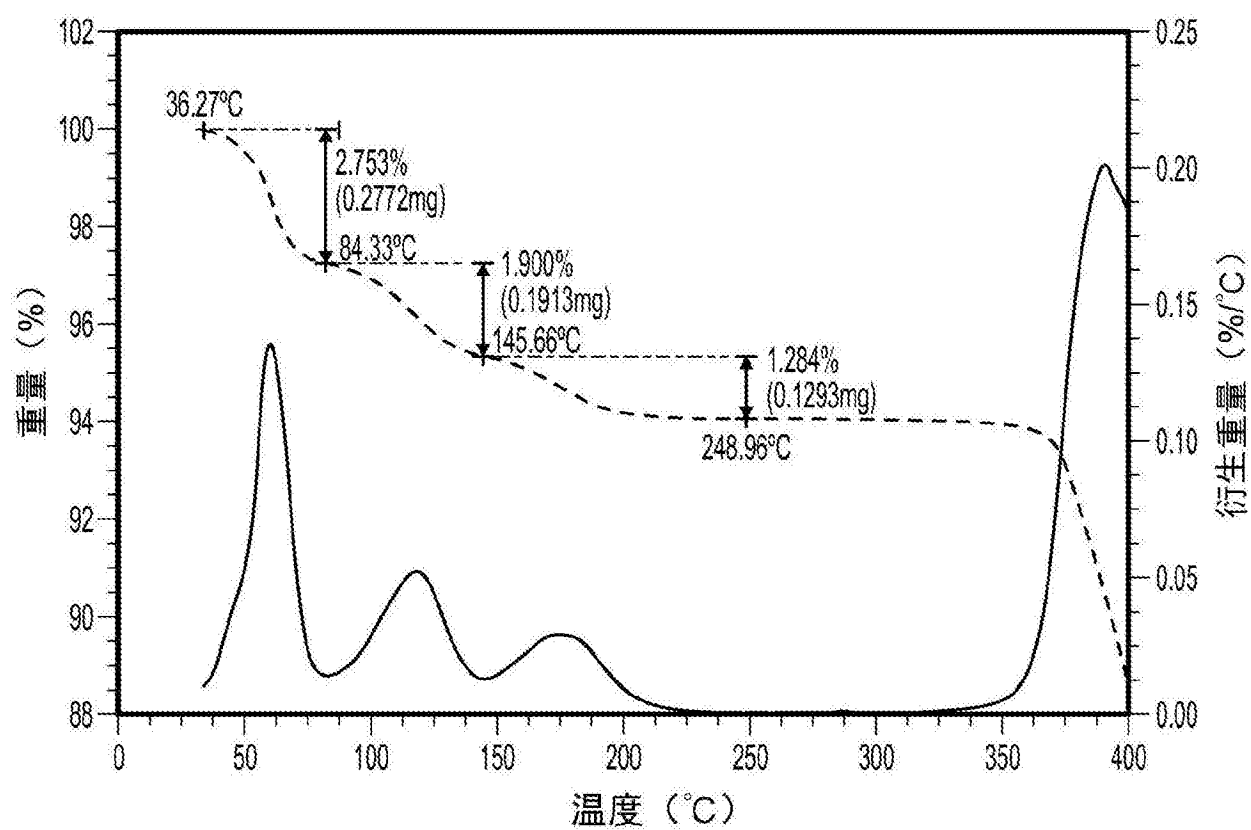


图4I

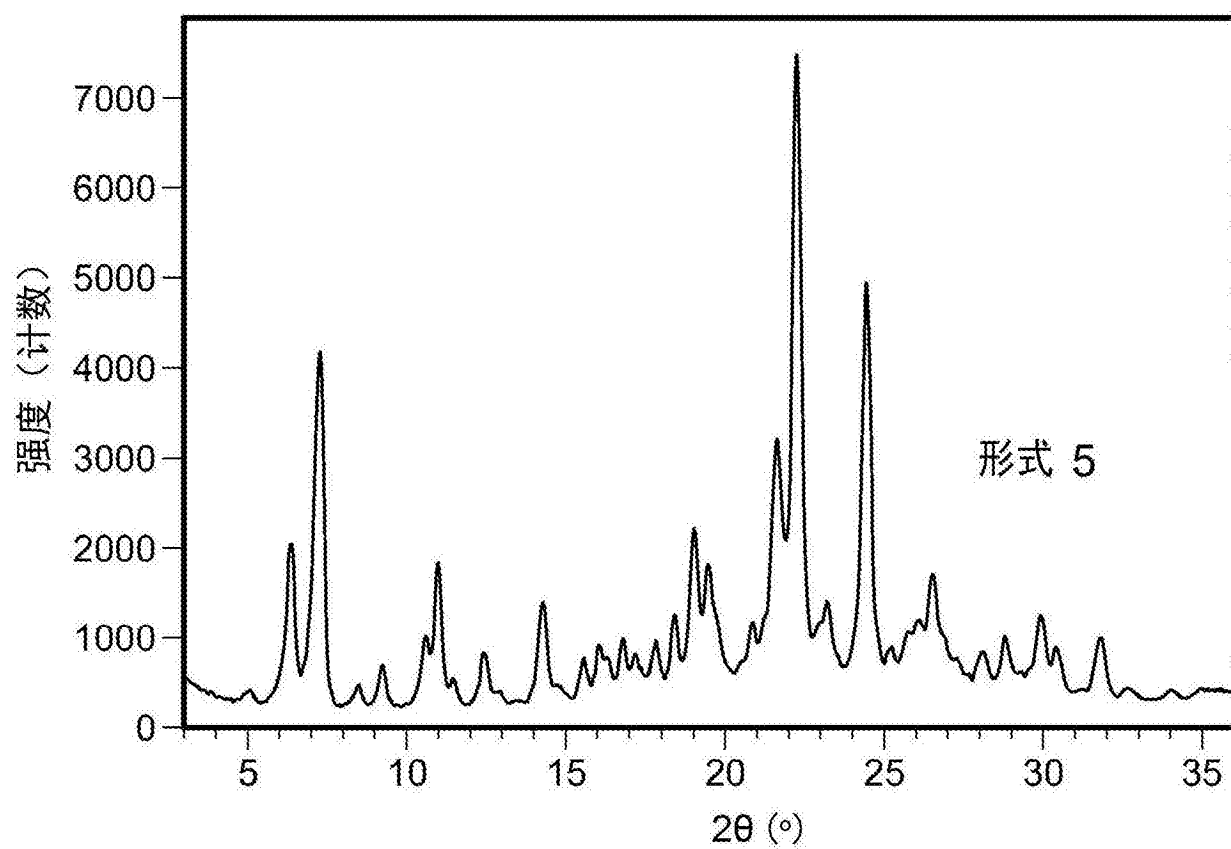


图5A

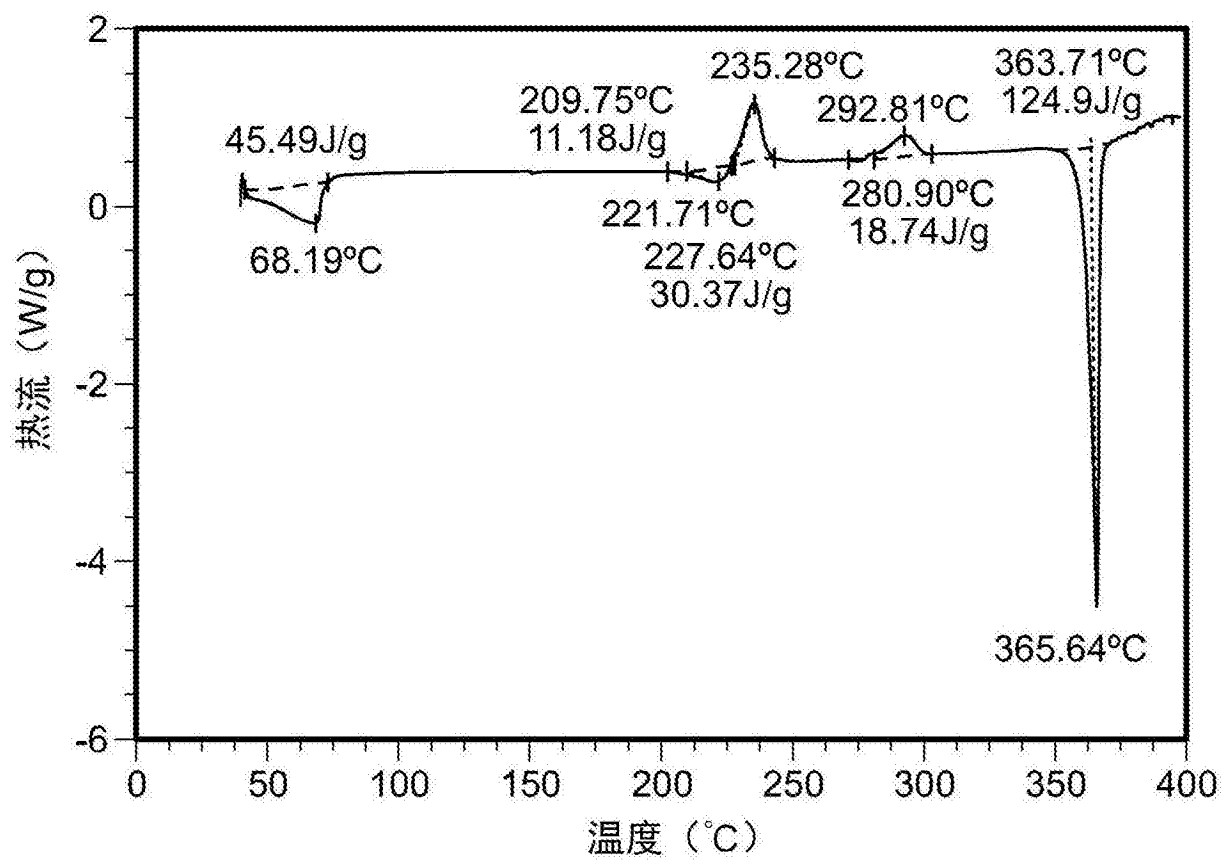


图5B

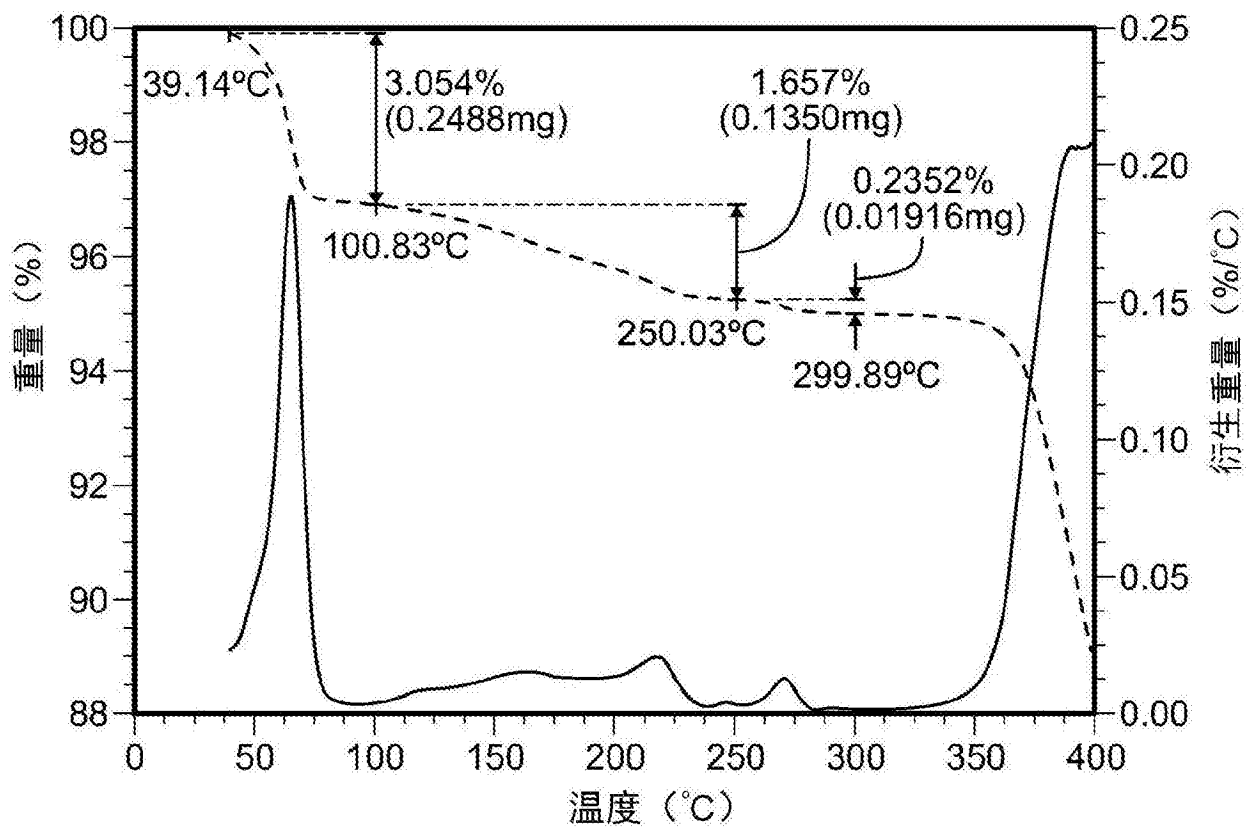


图5C

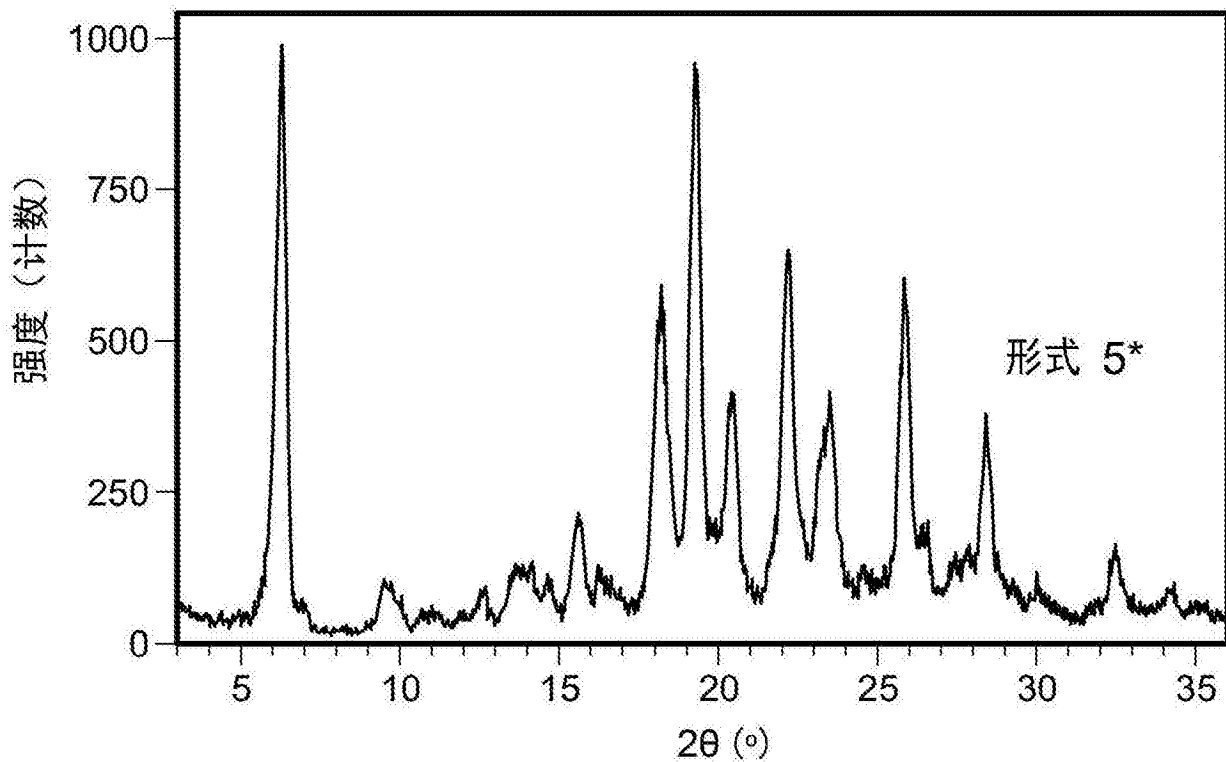


图5D

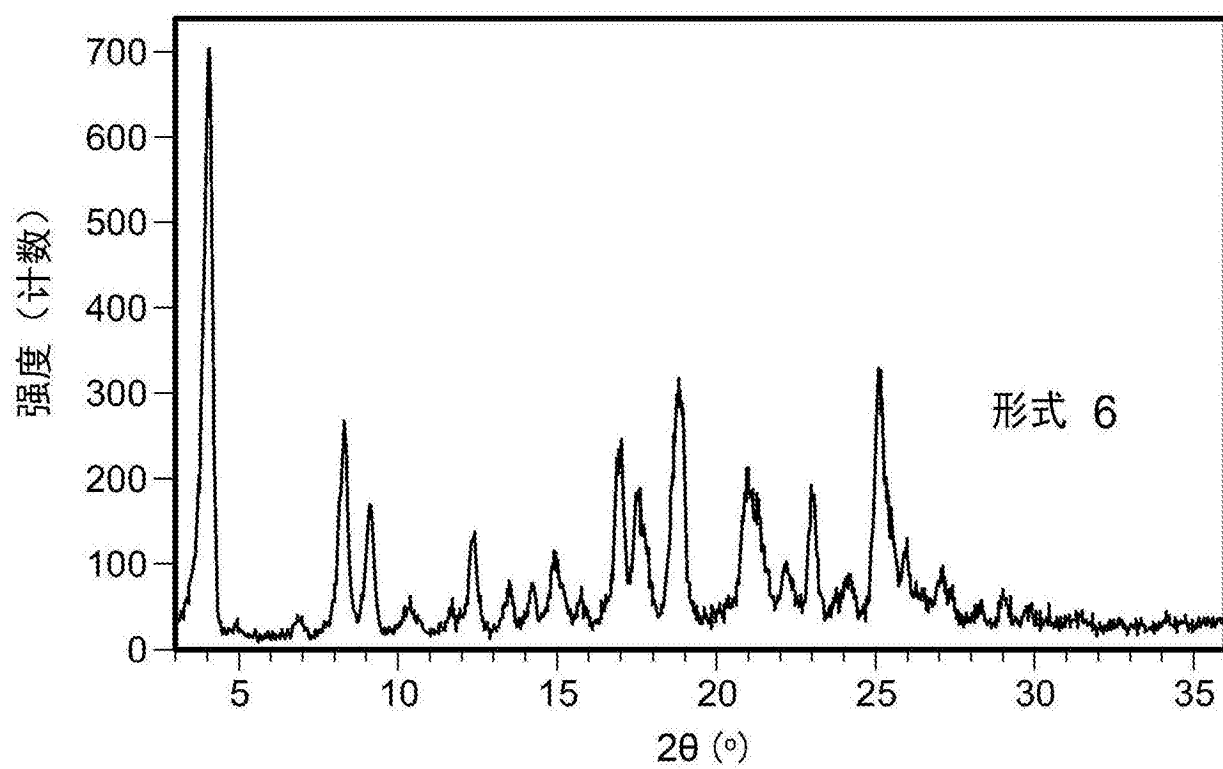


图6A

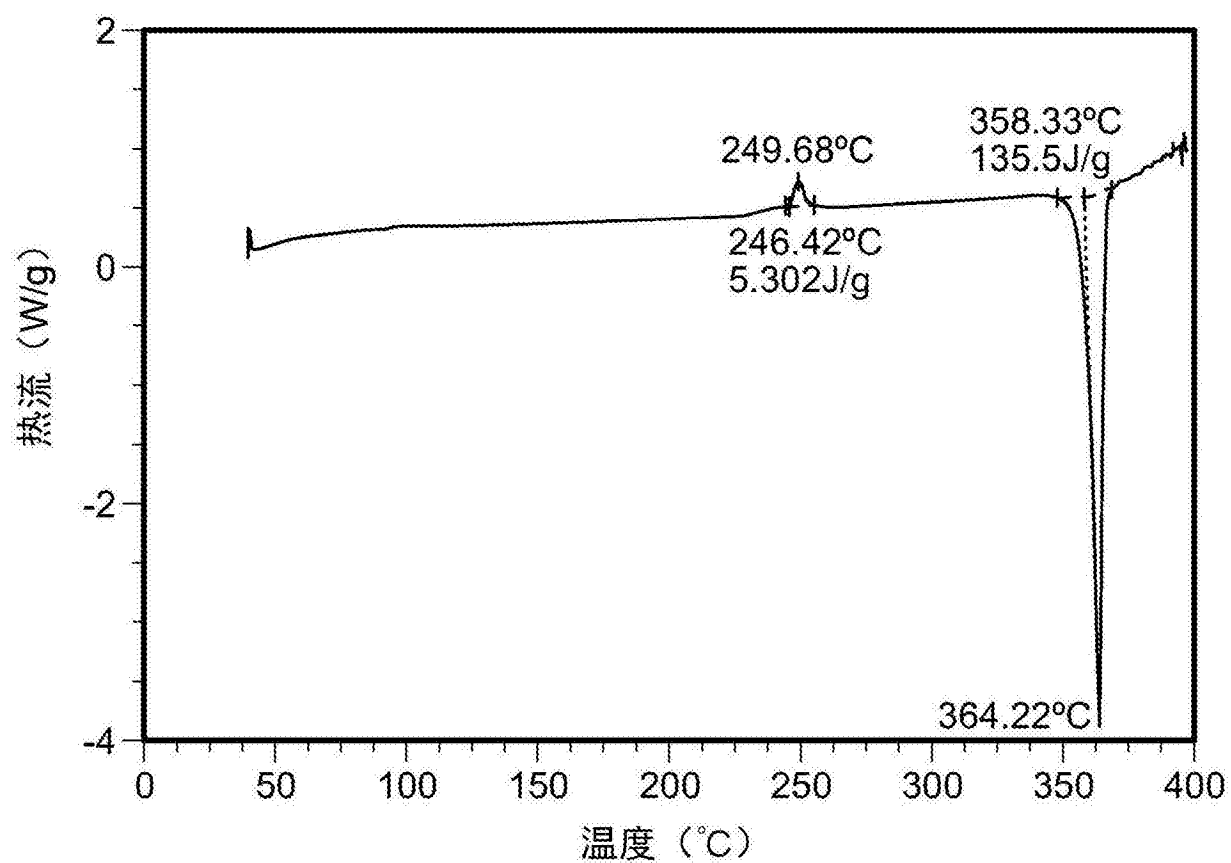


图6B

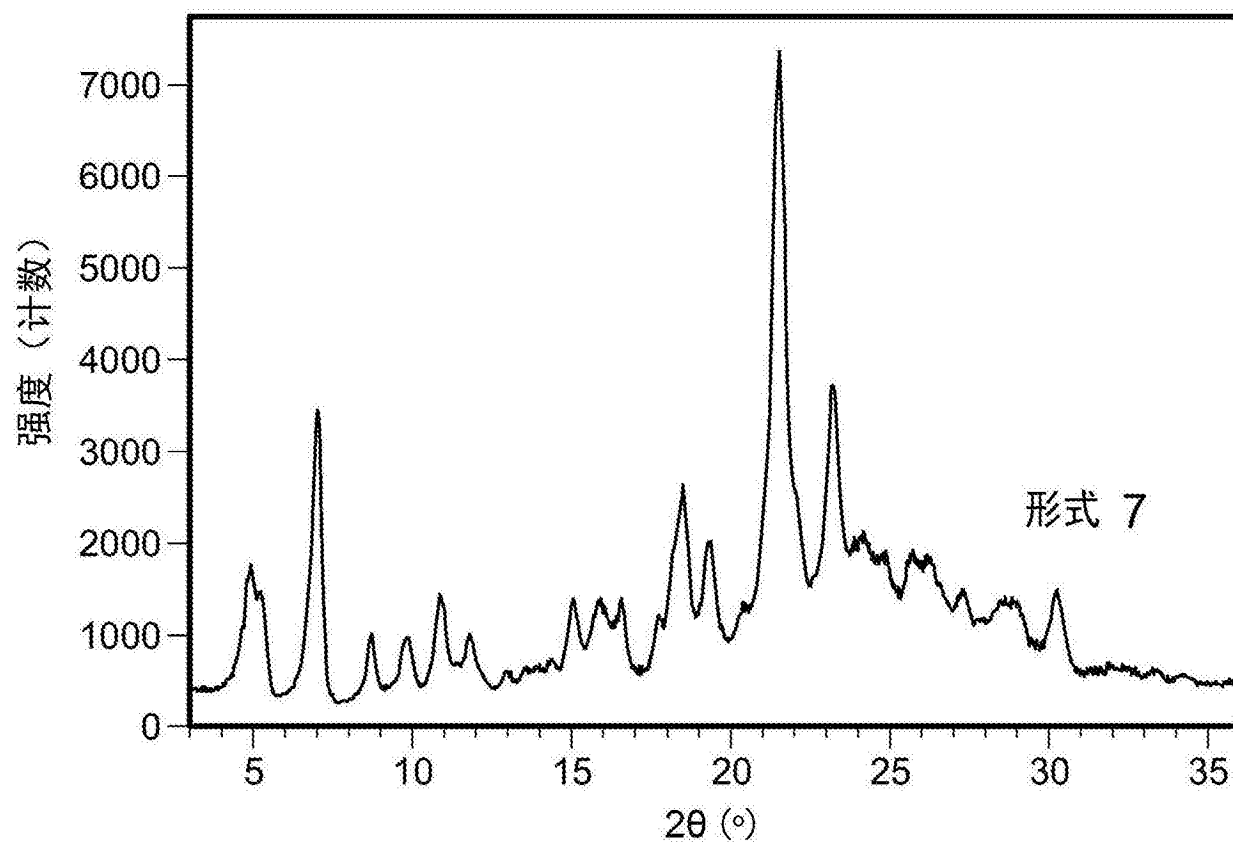


图7A

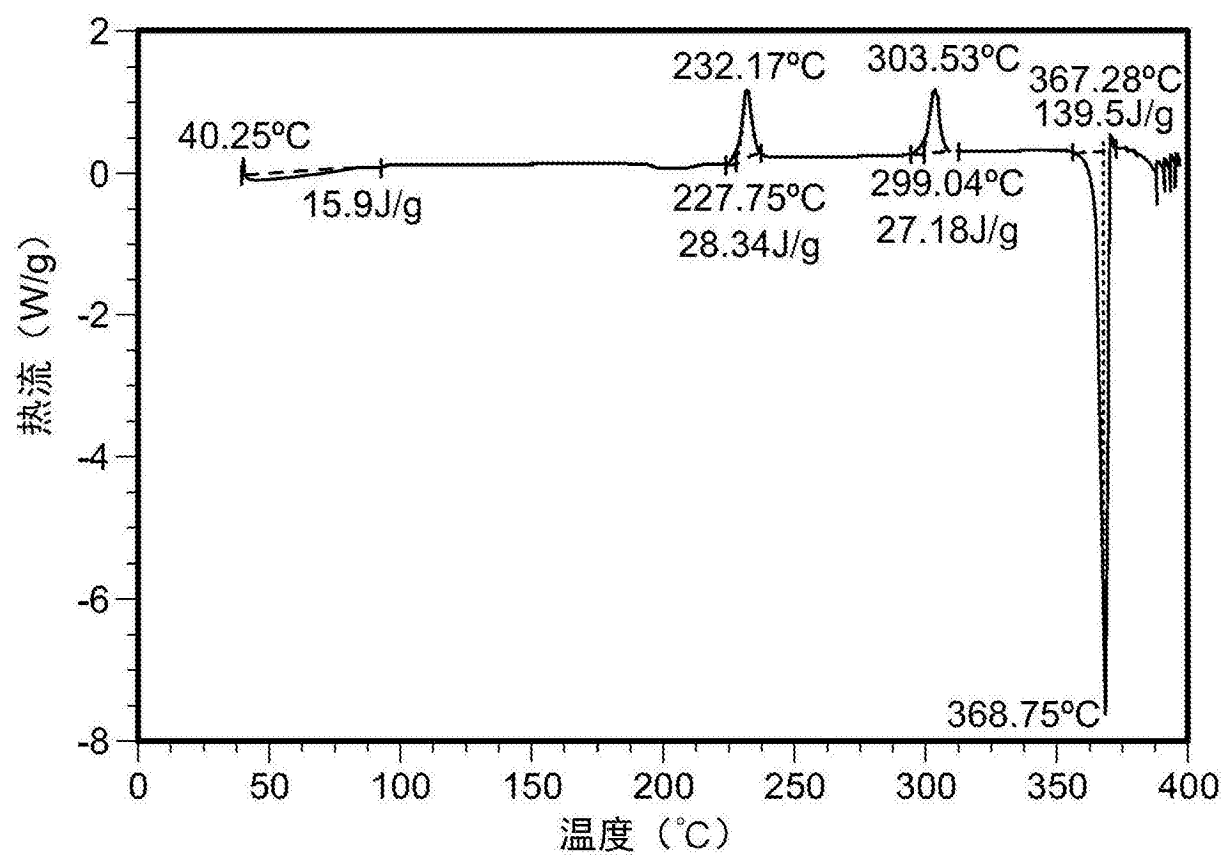


图7B

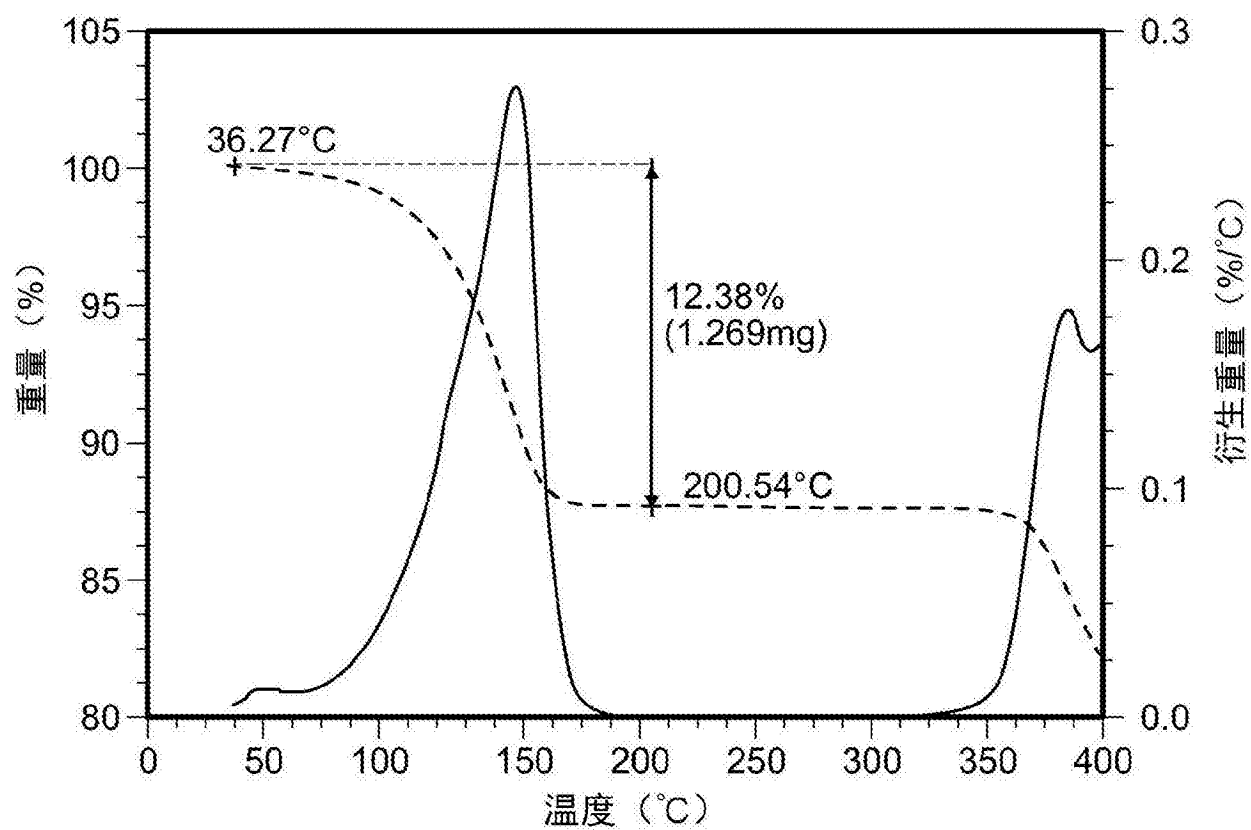


图7C

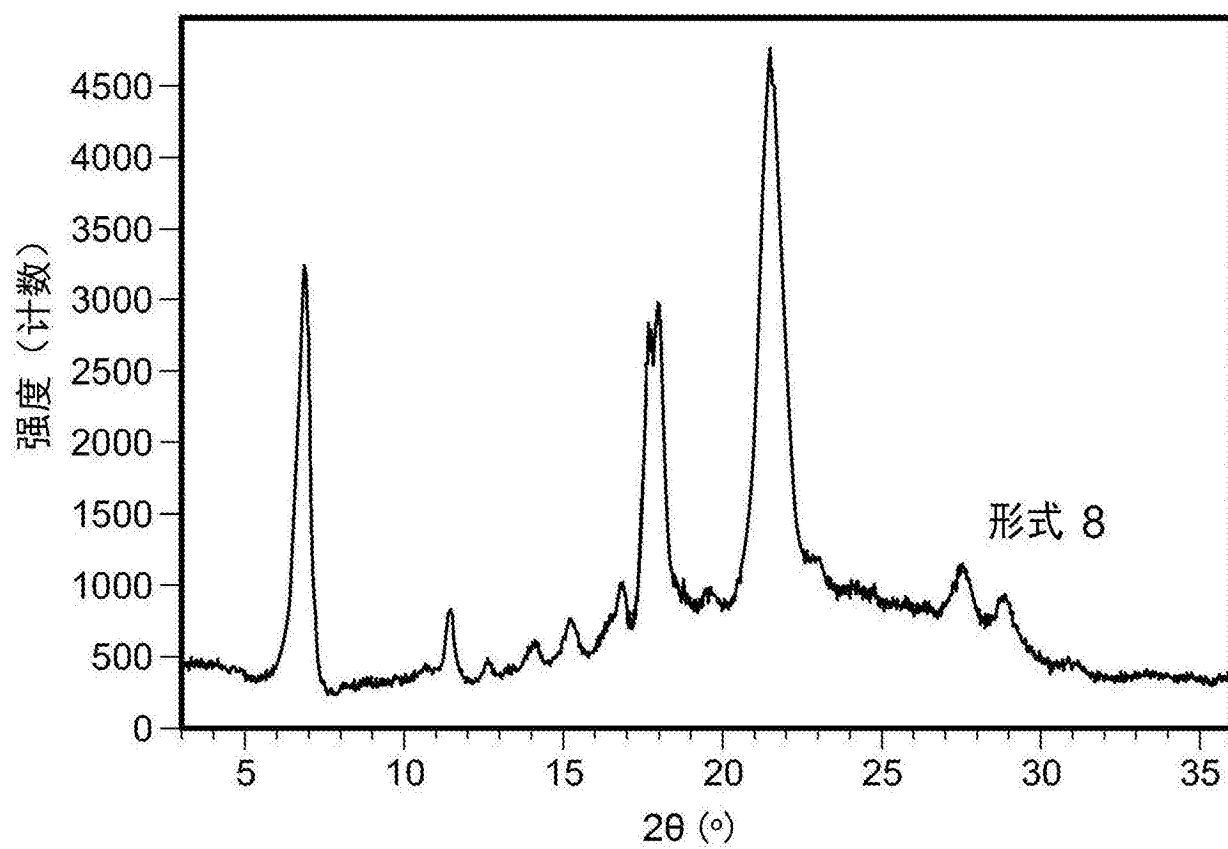


图8A

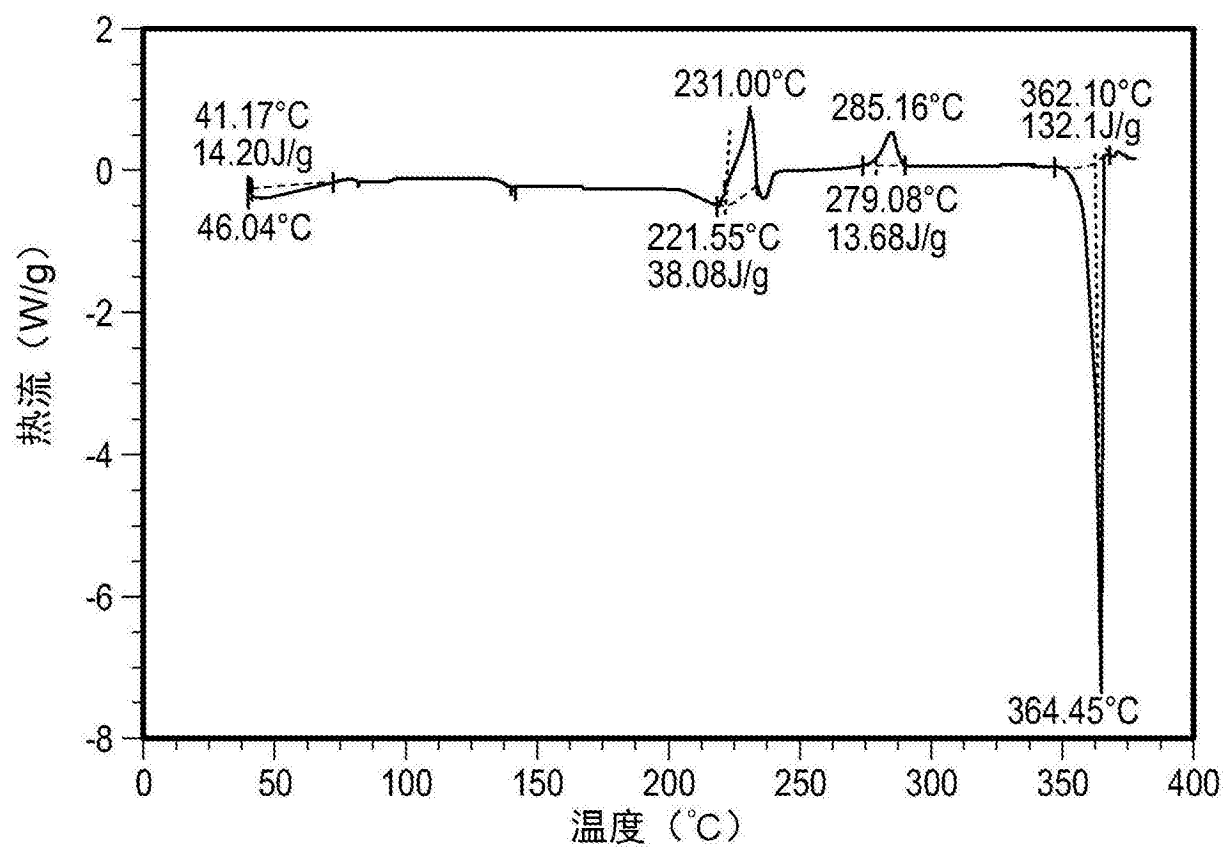


图8B

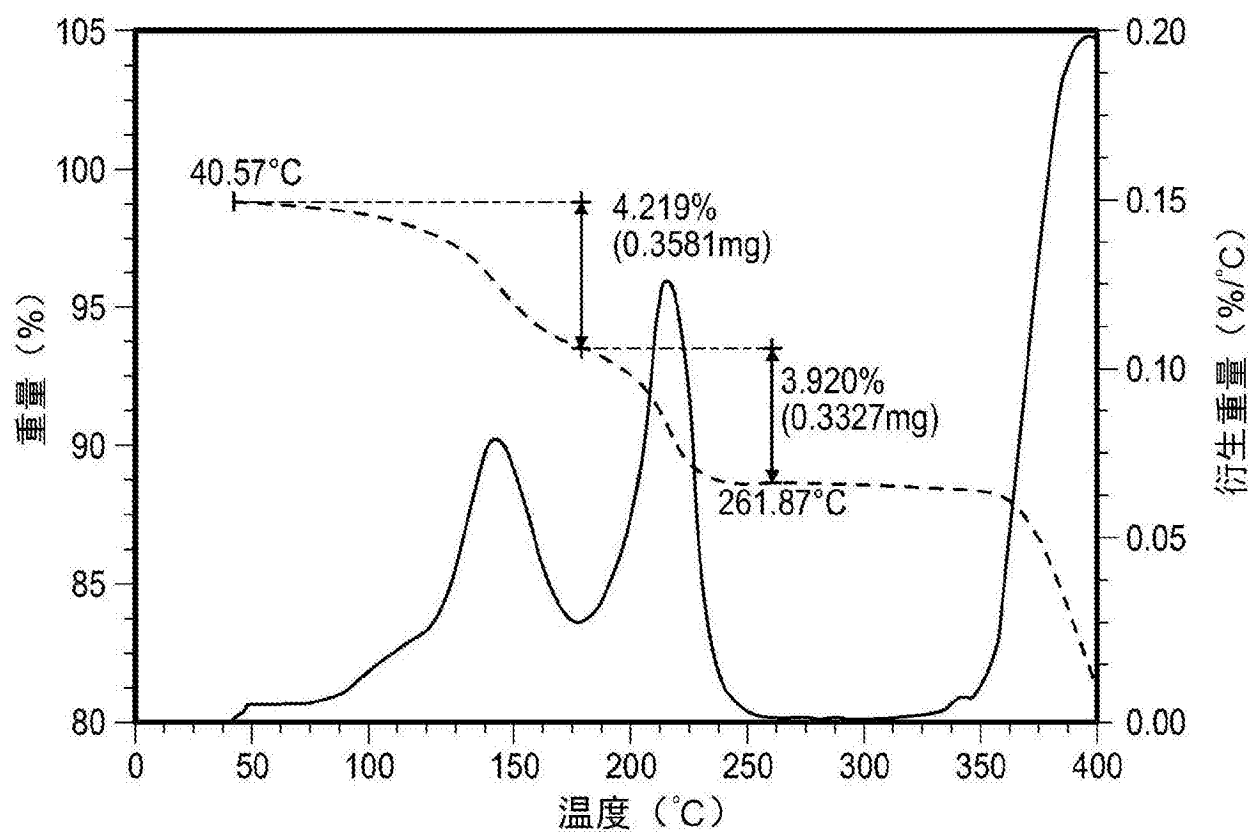


图8C

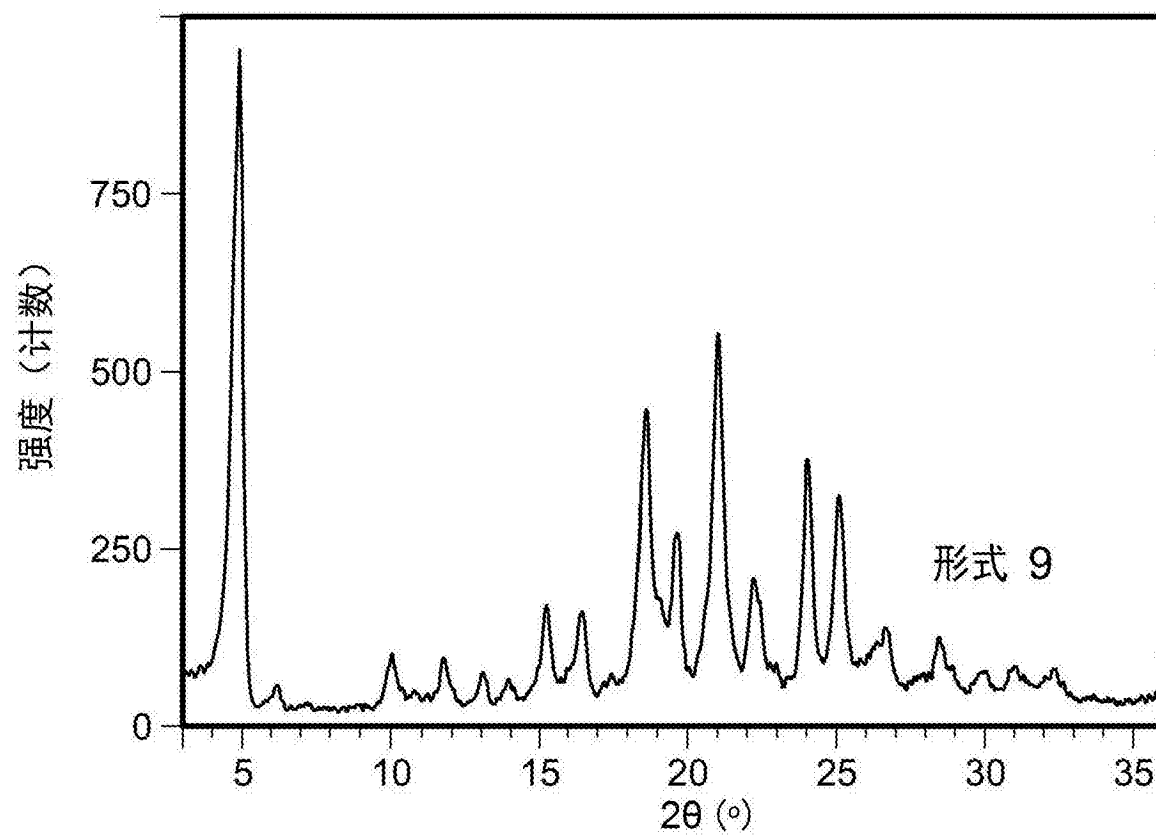


图9A

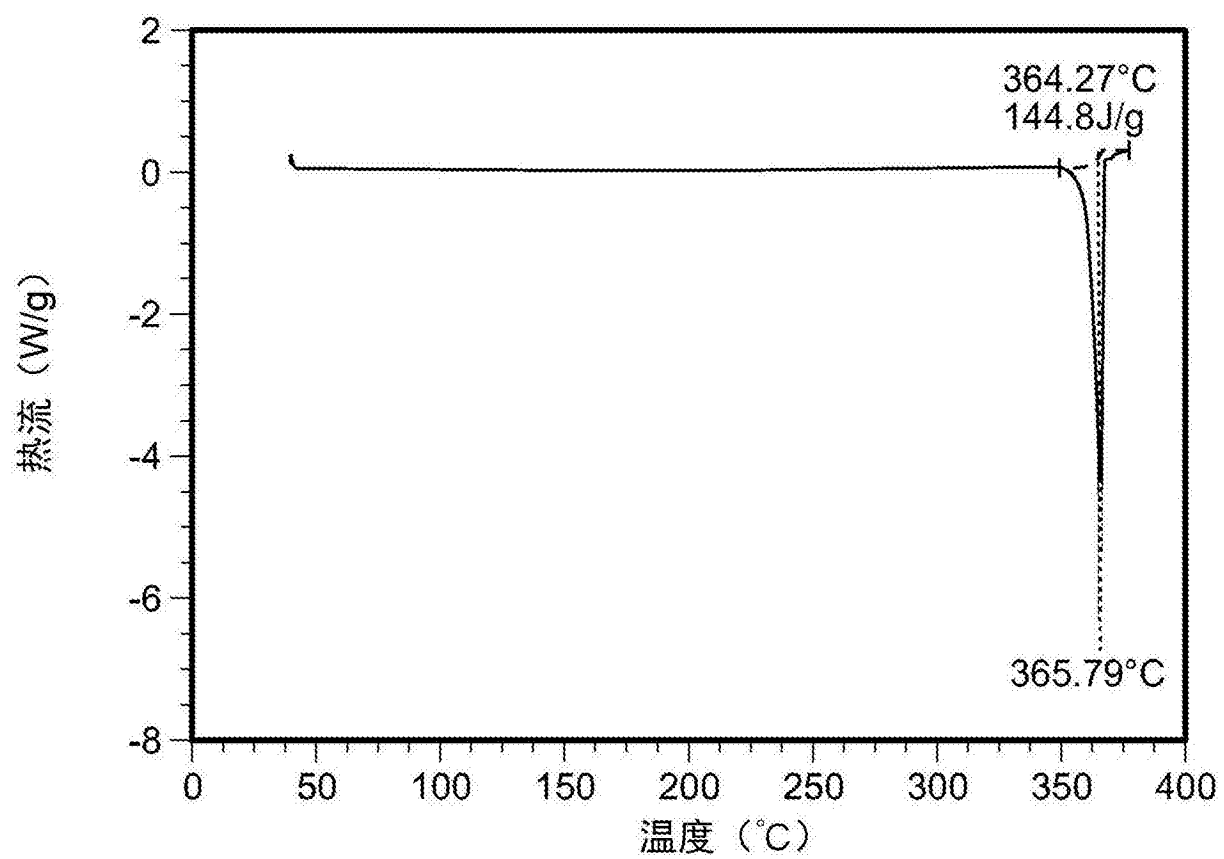


图9B

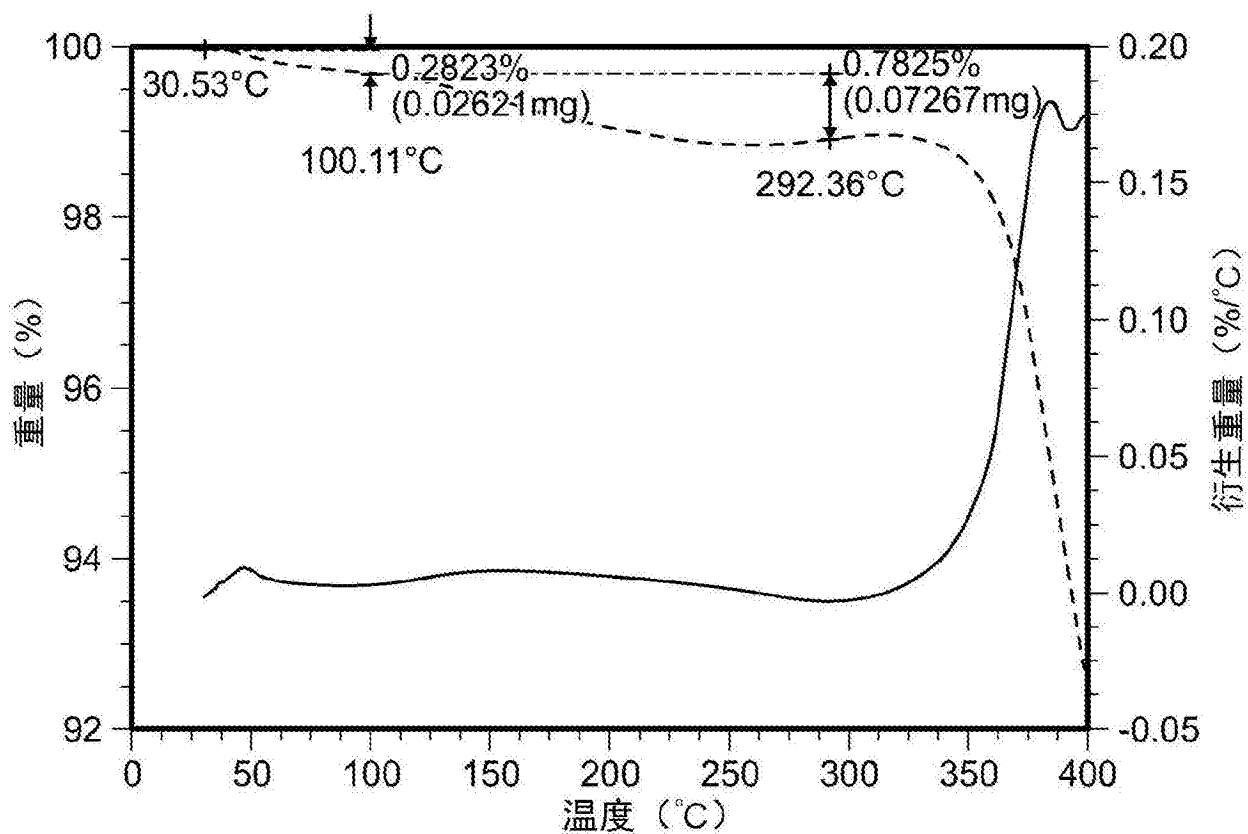


图9C

DVS等温线

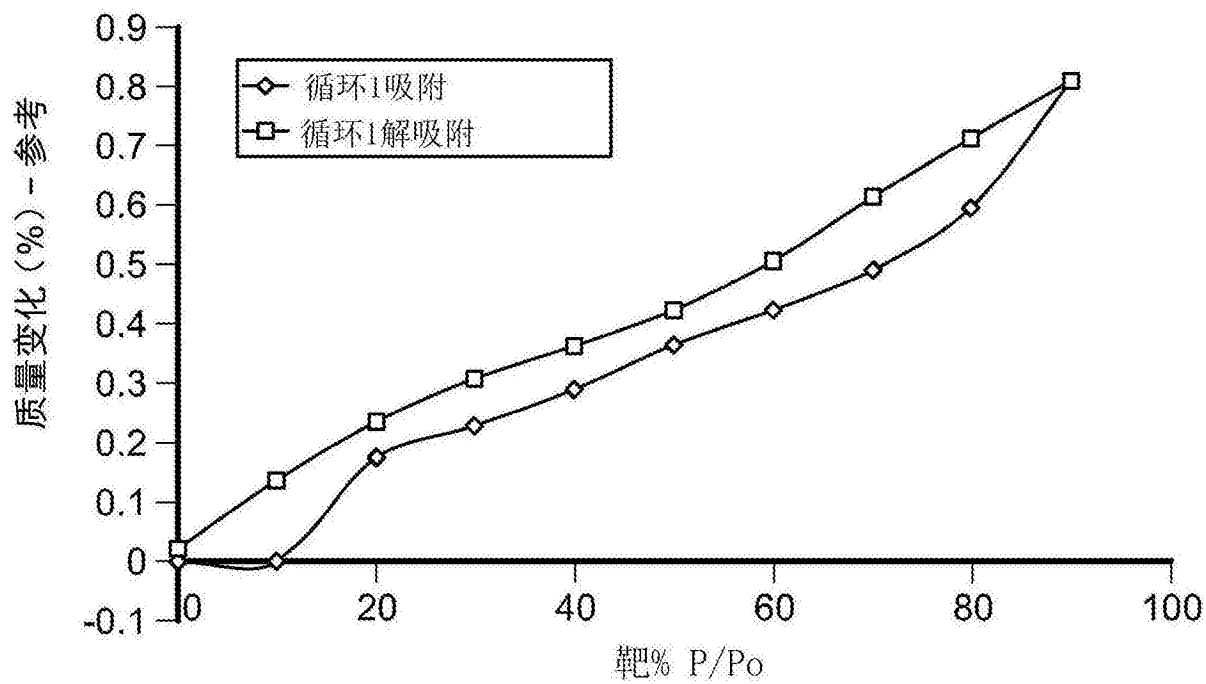


图9D

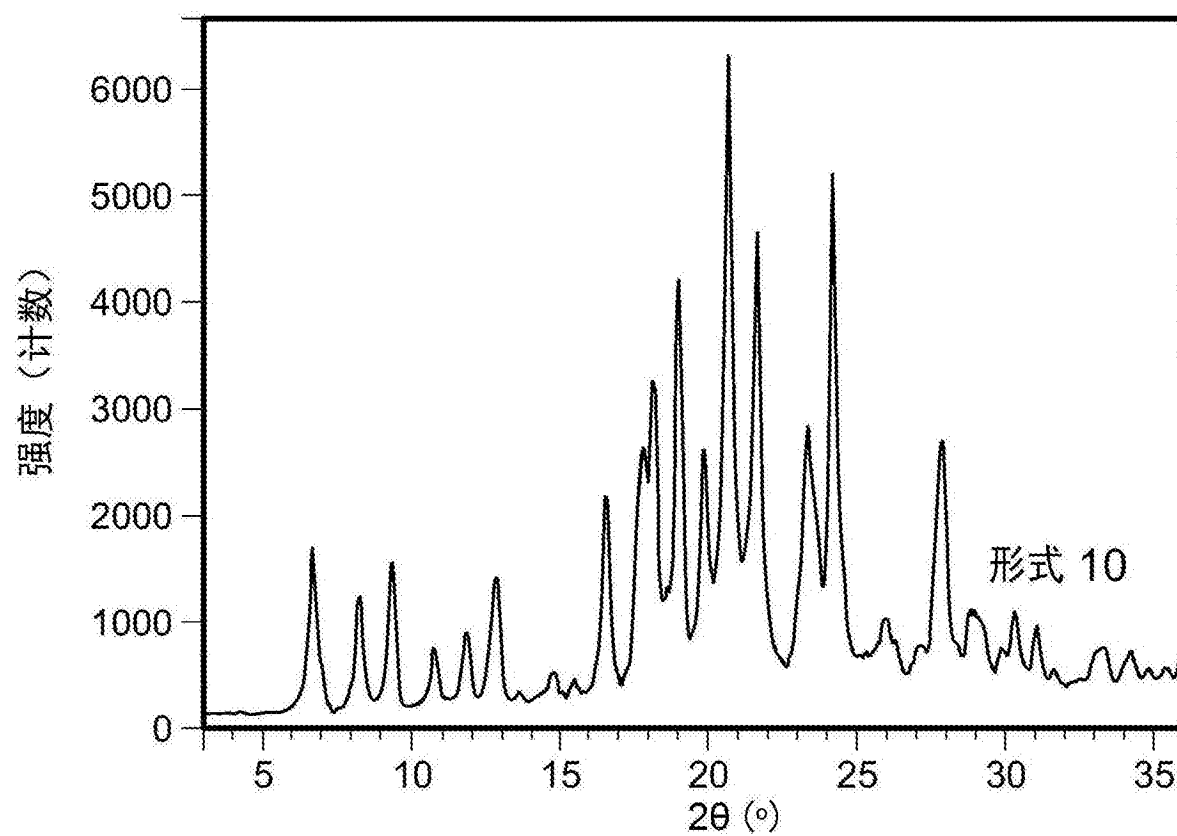


图10A

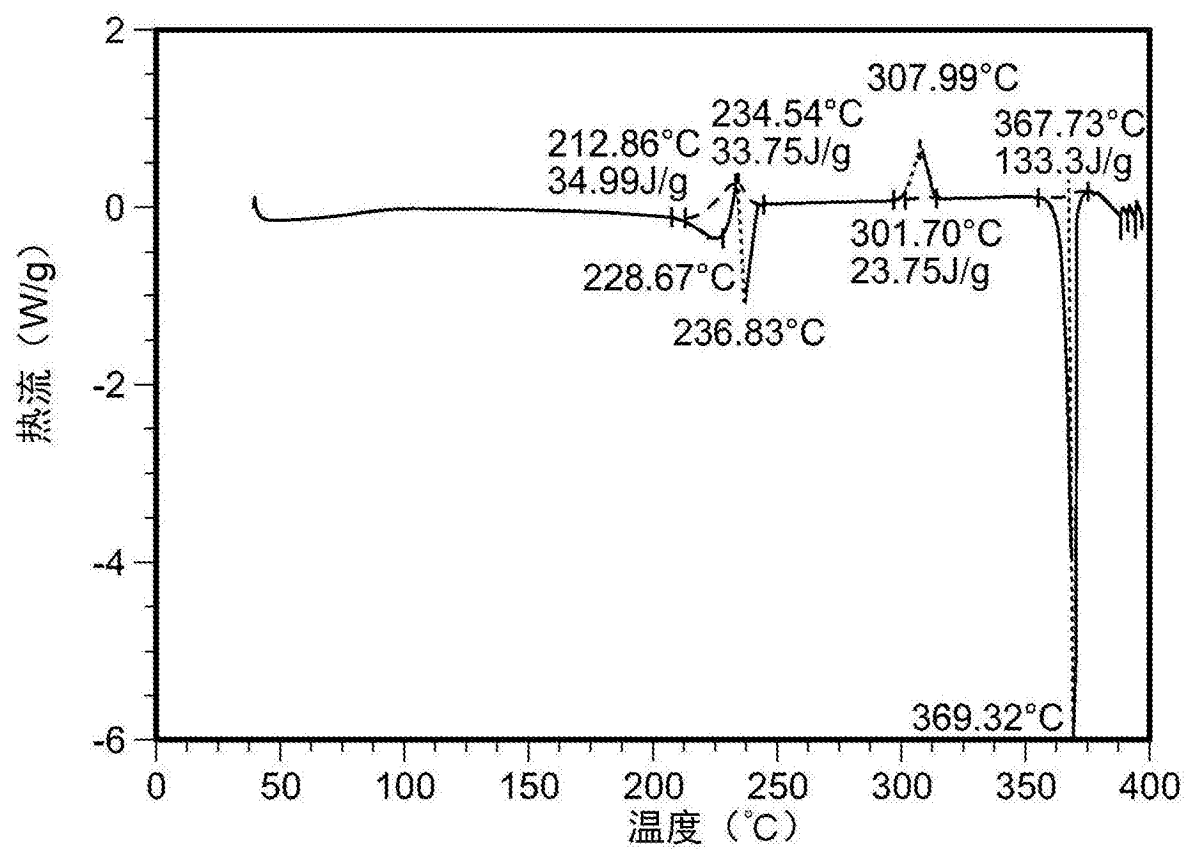


图10B

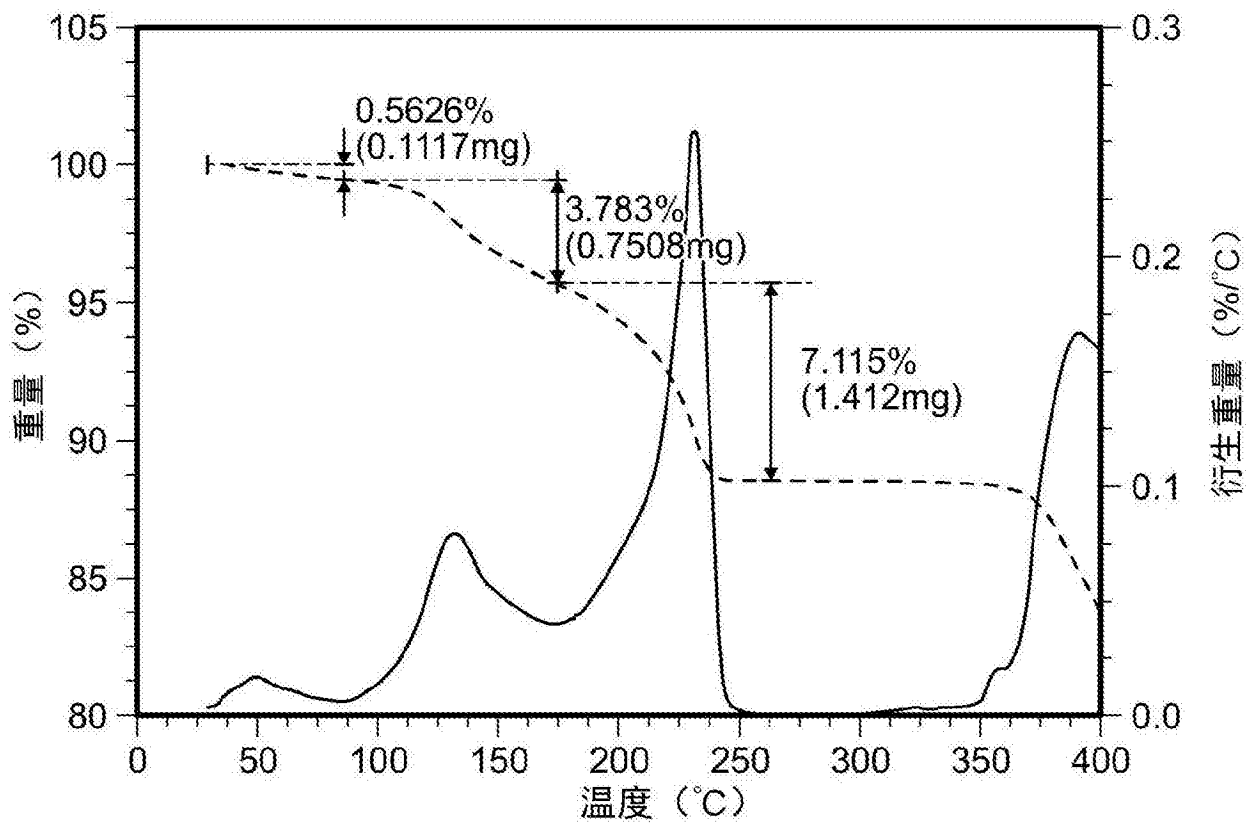


图10C

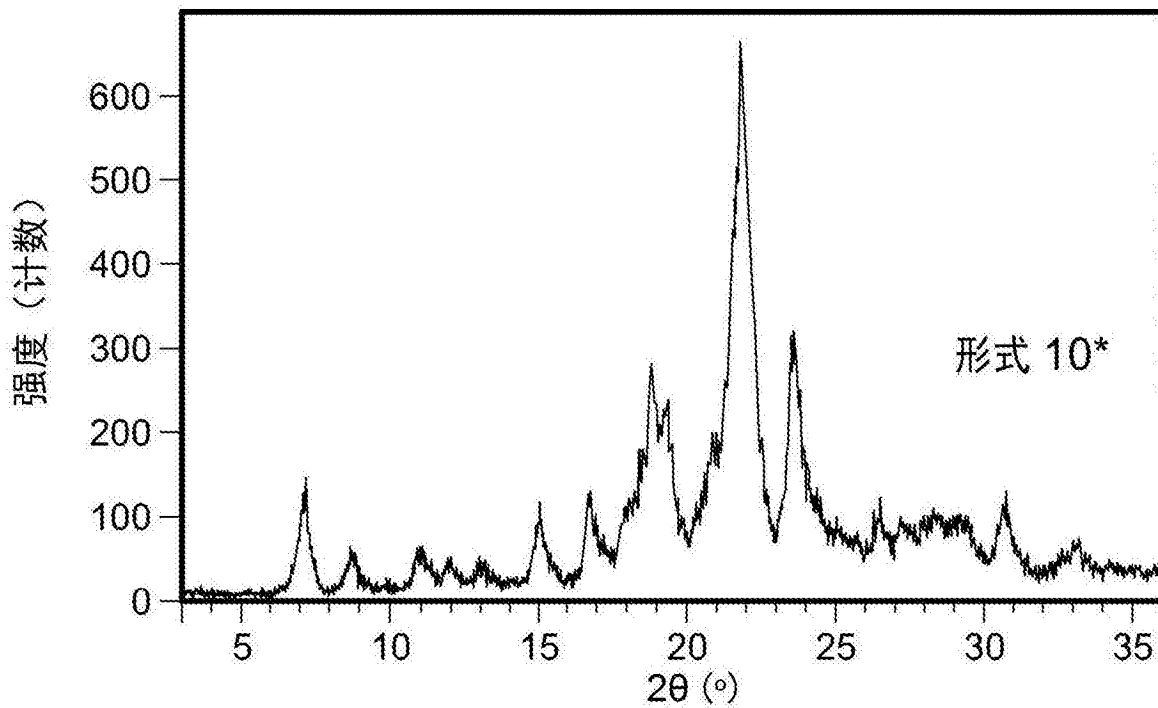


图10D

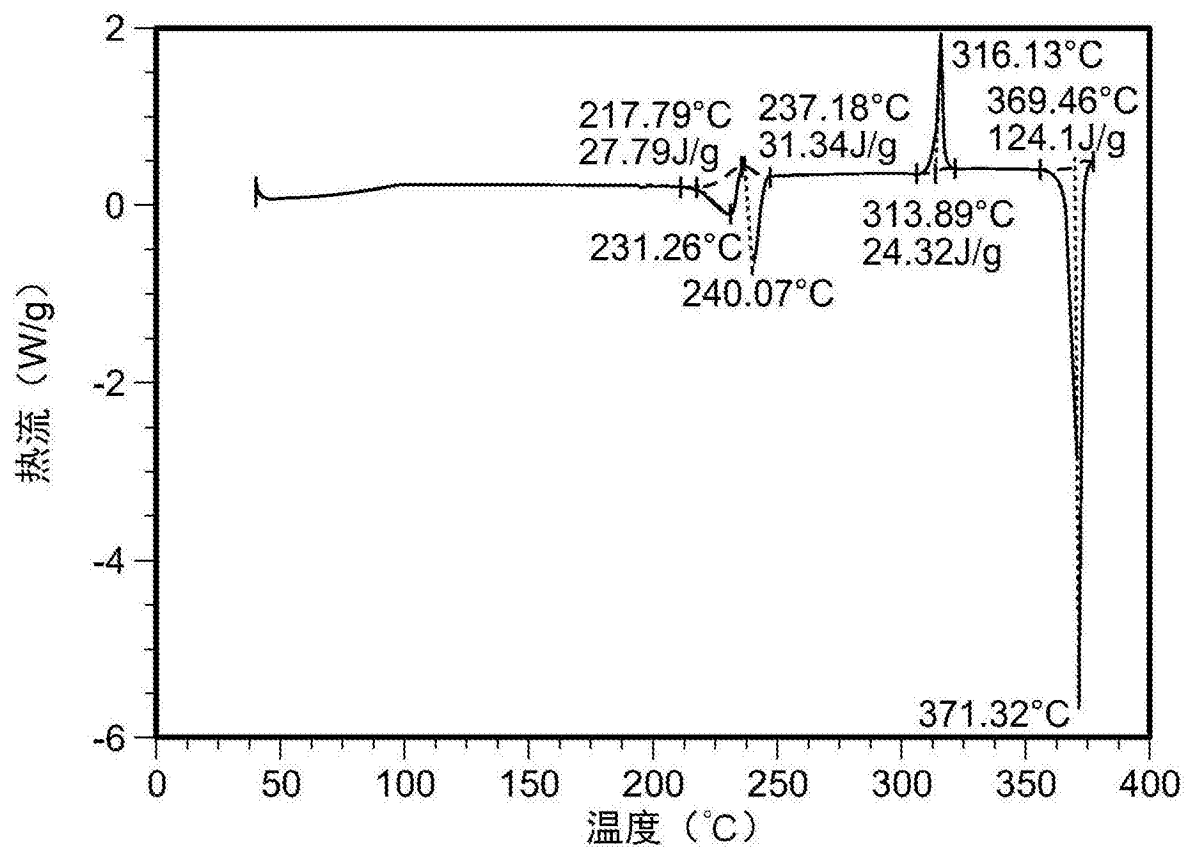


图10E

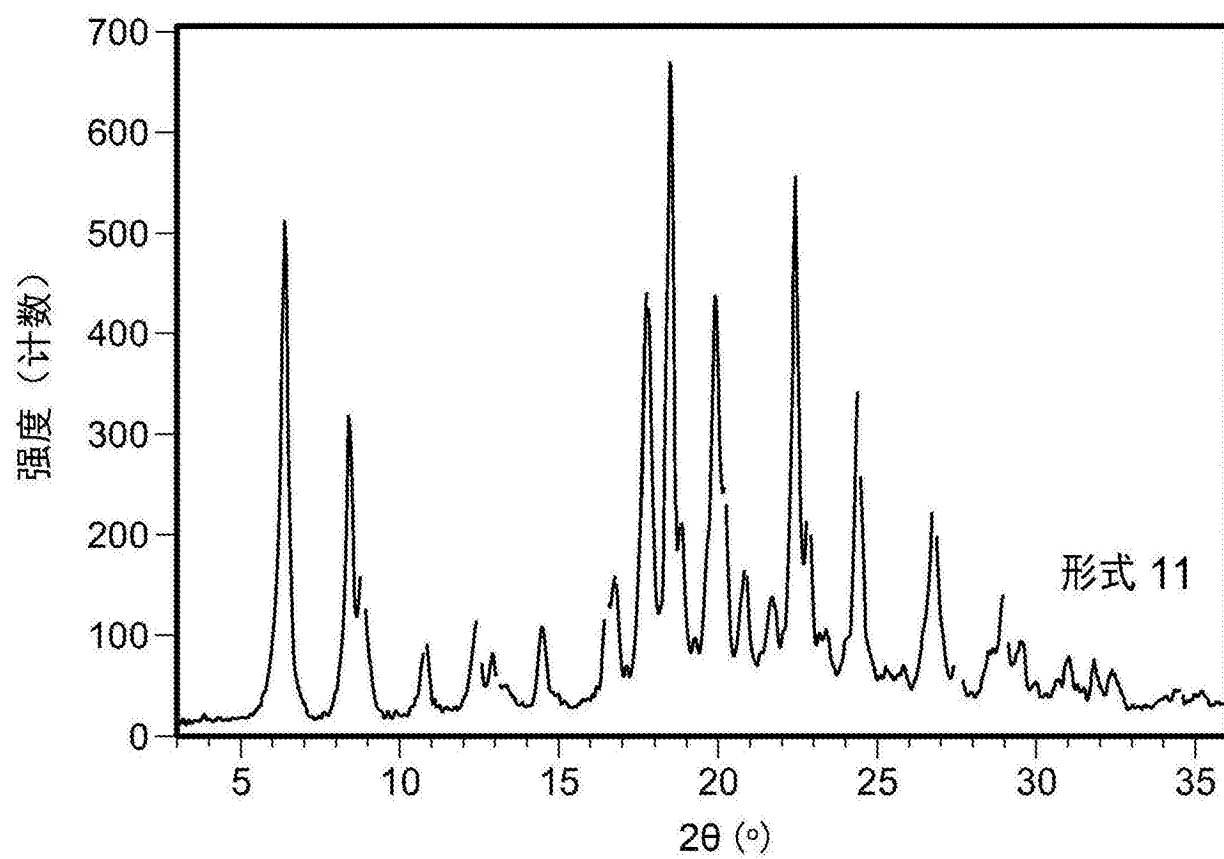


图11A

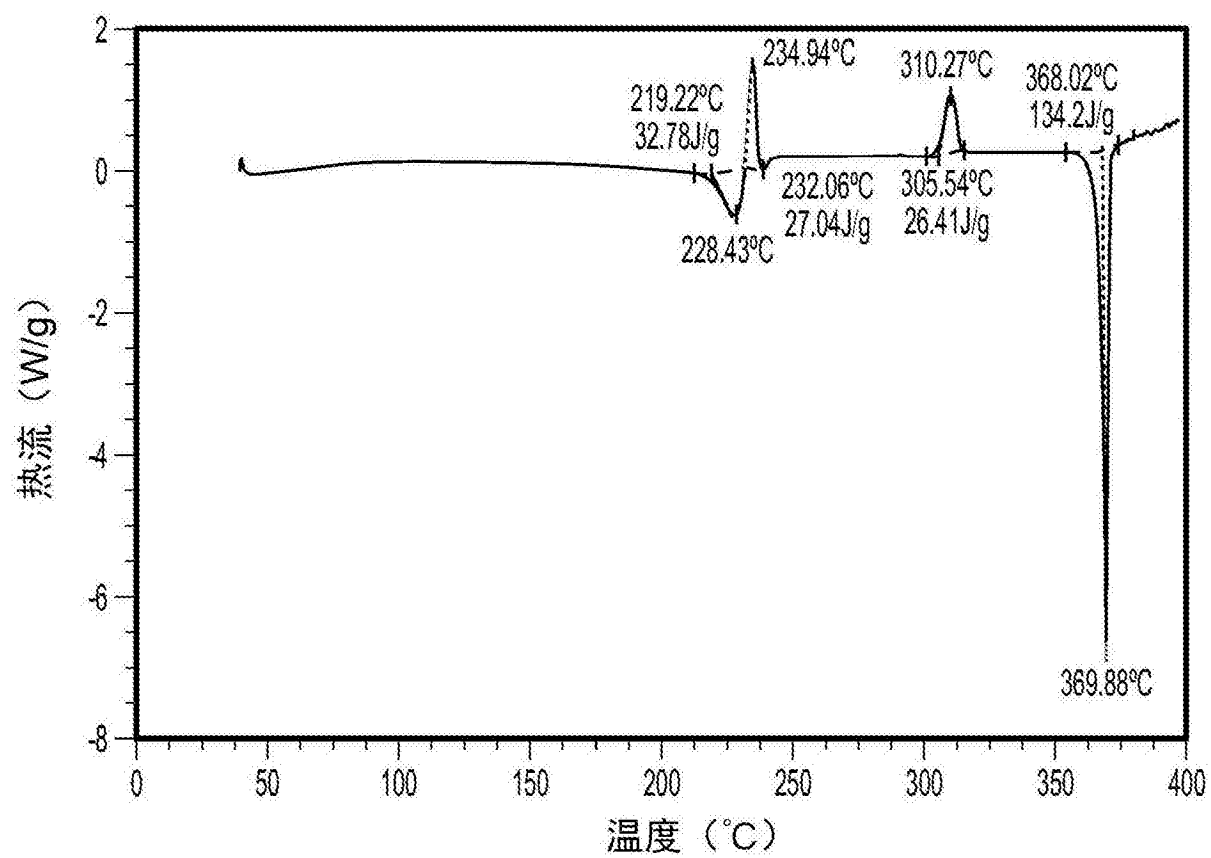


图11B

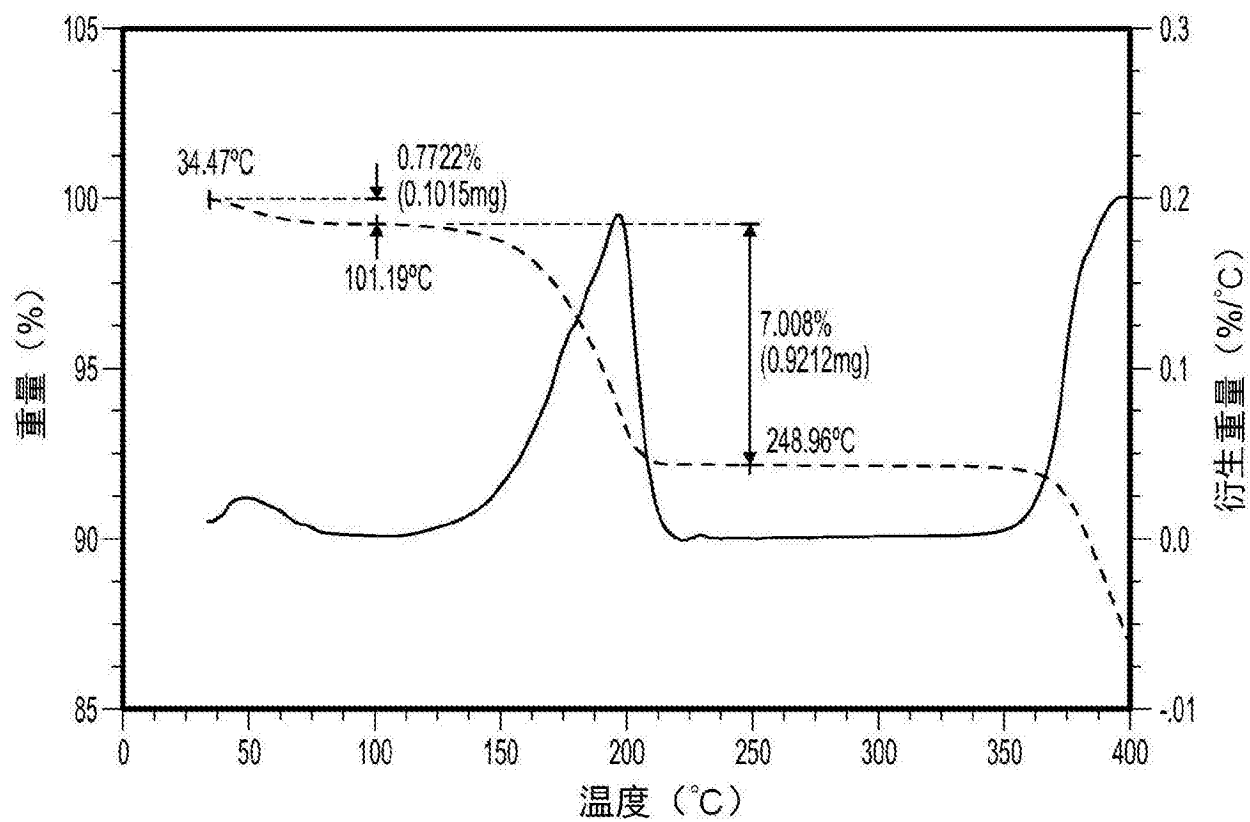


图11C

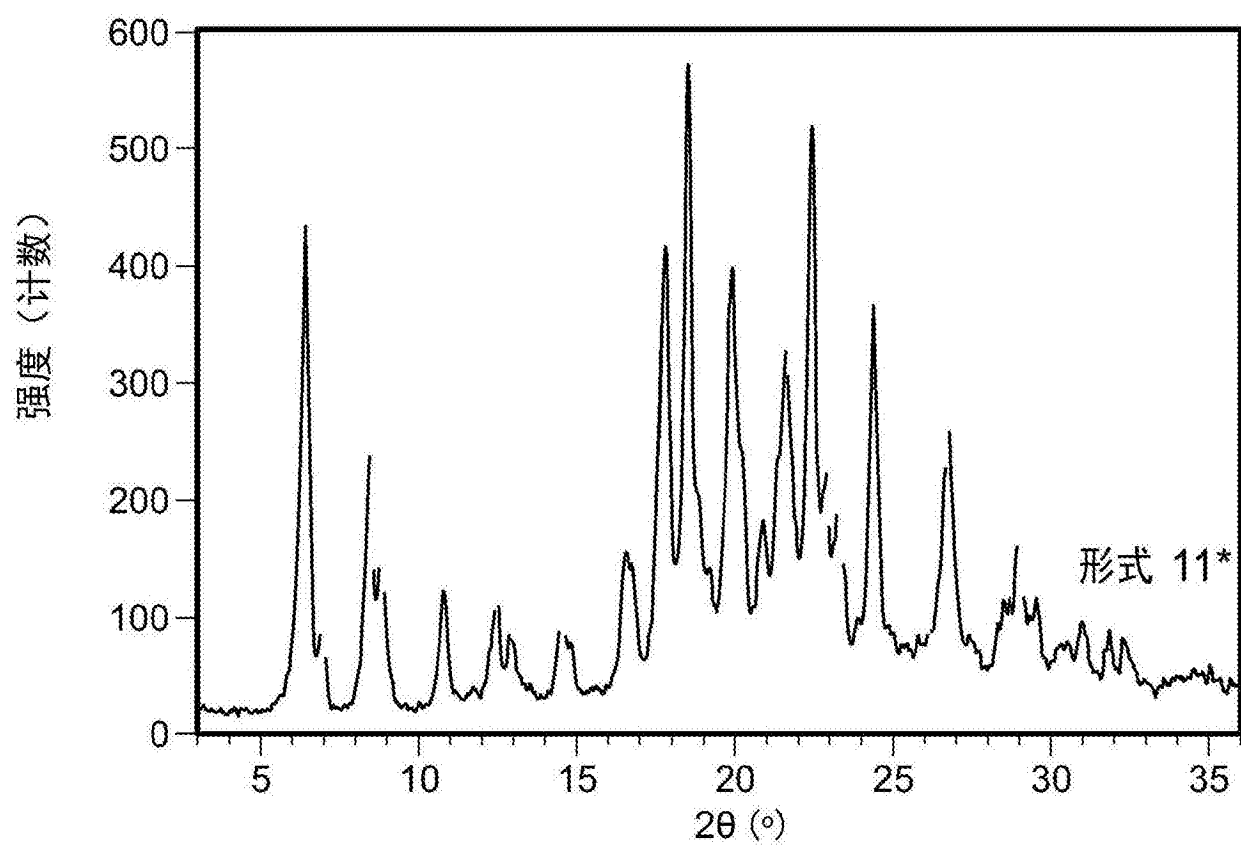


图11D

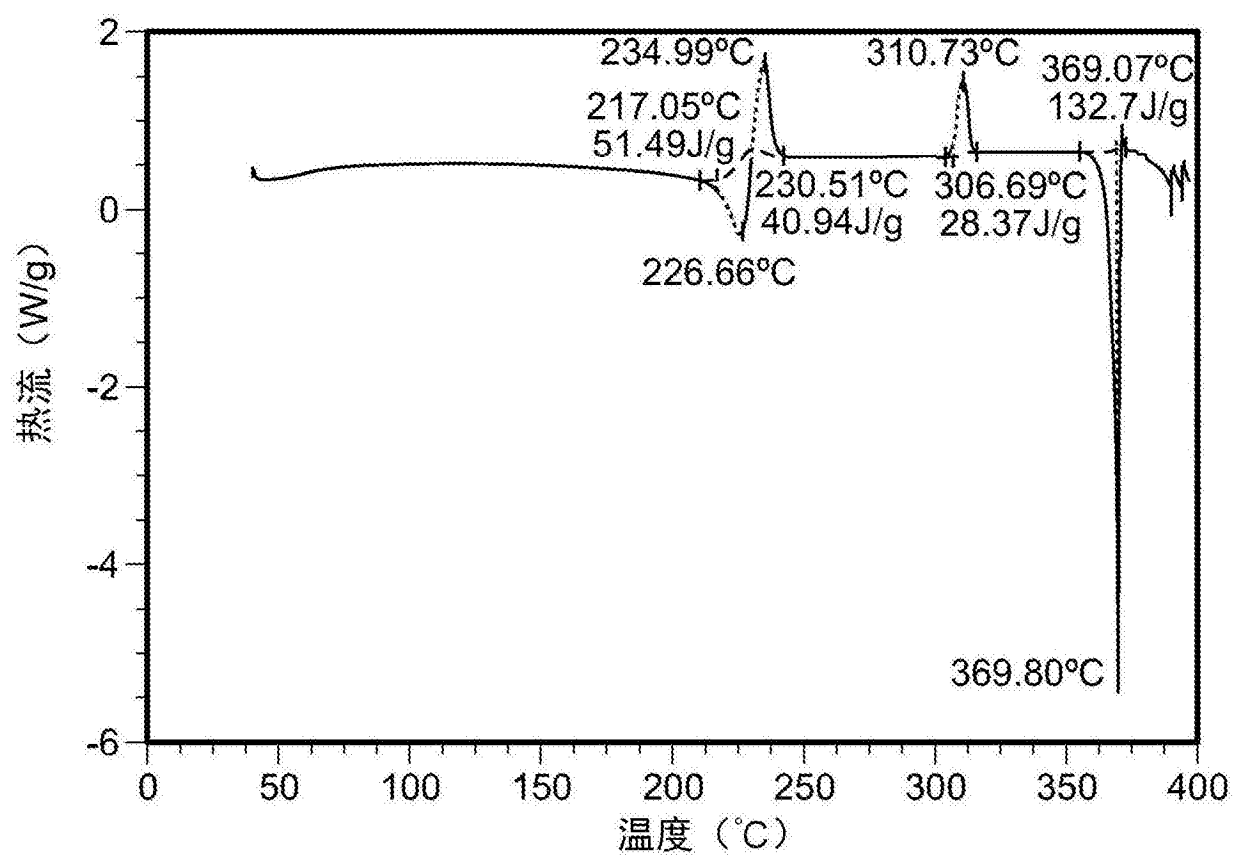


图11E

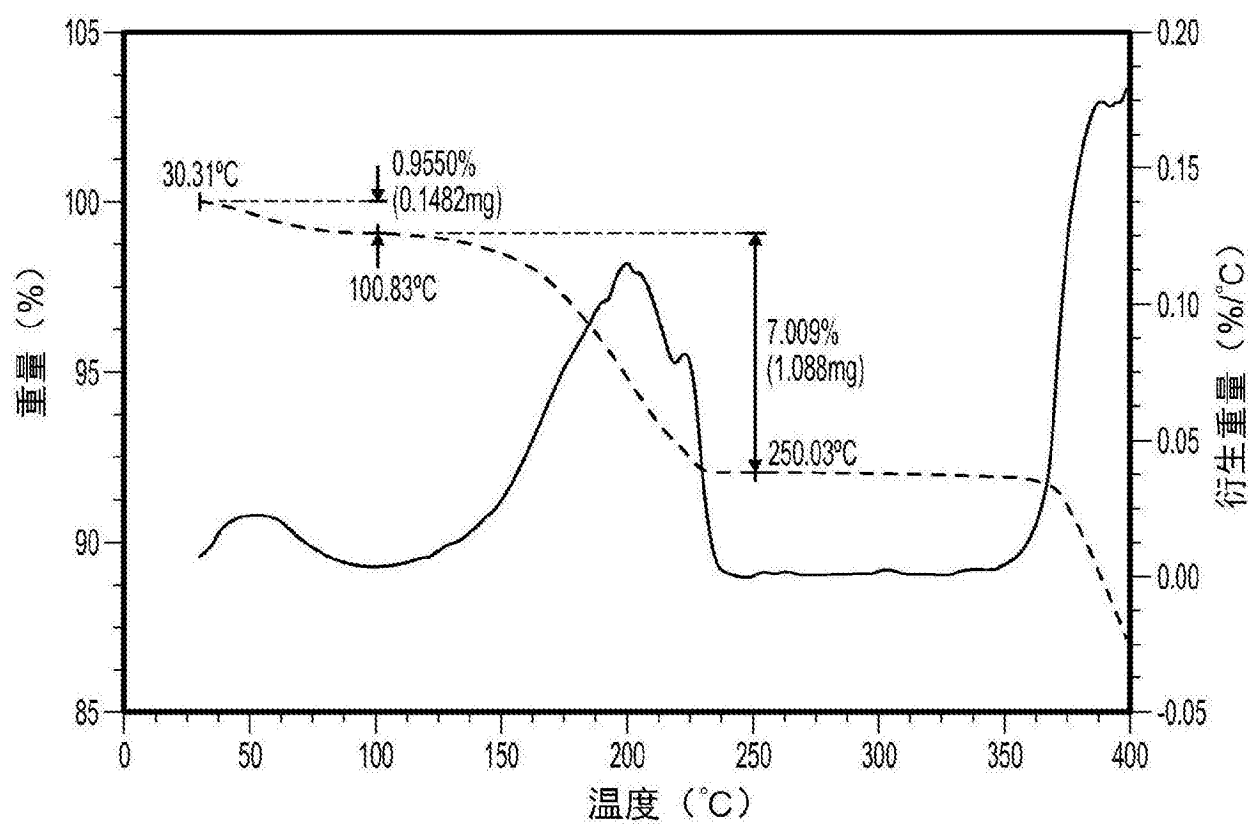


图11F

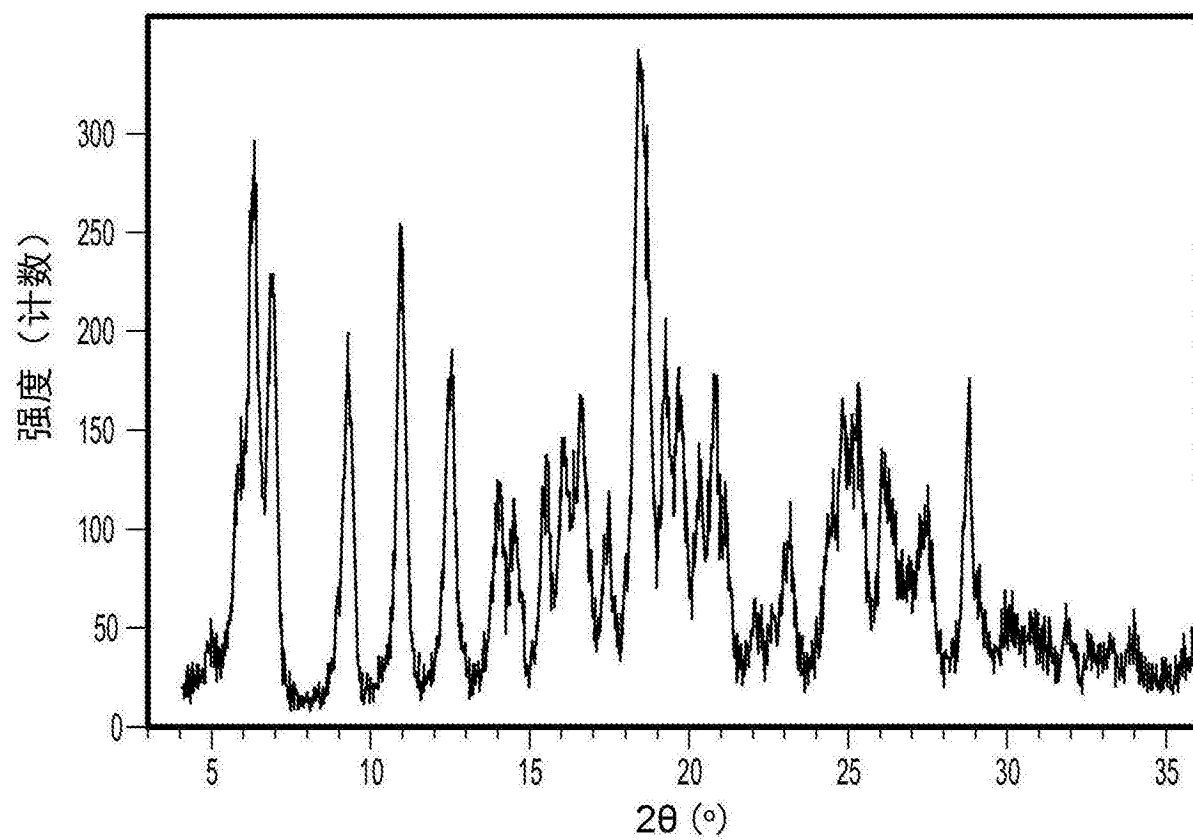


图12A

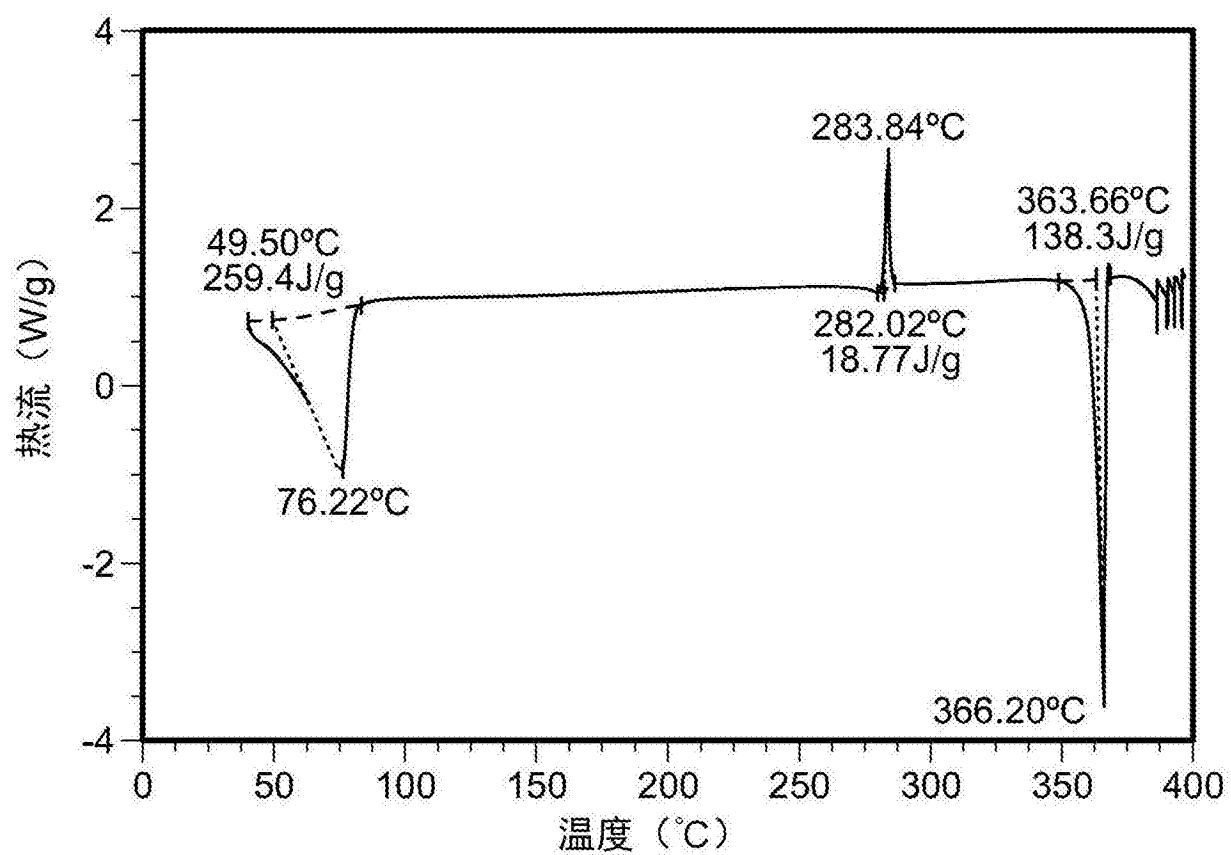


图12B

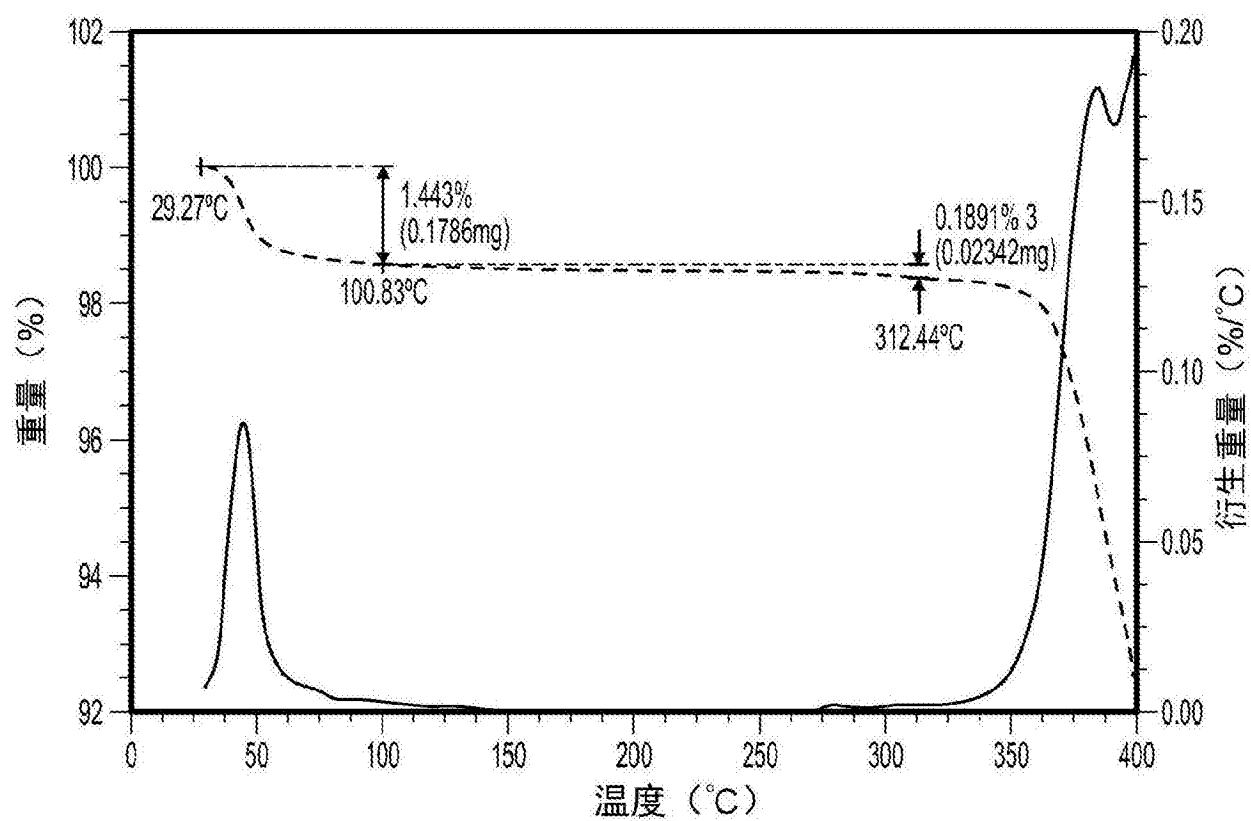


图12C

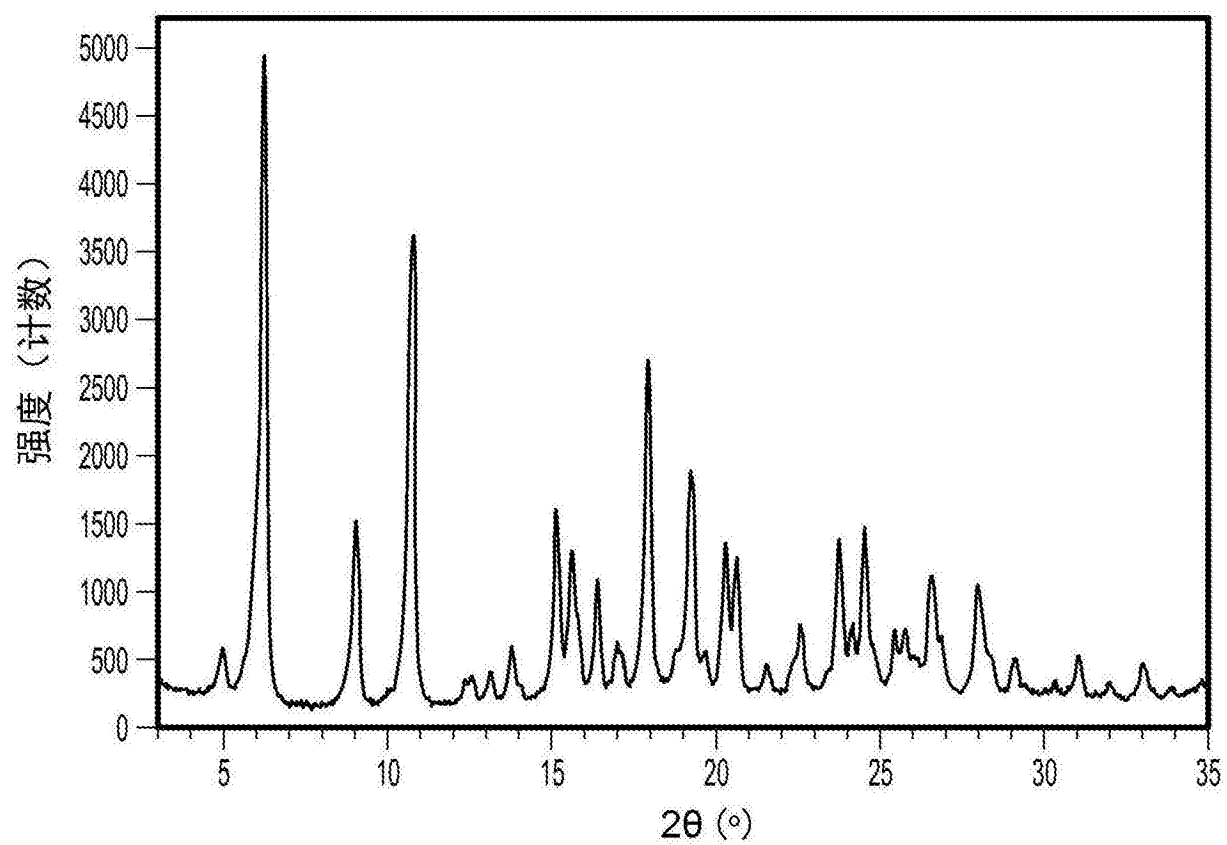


图13A

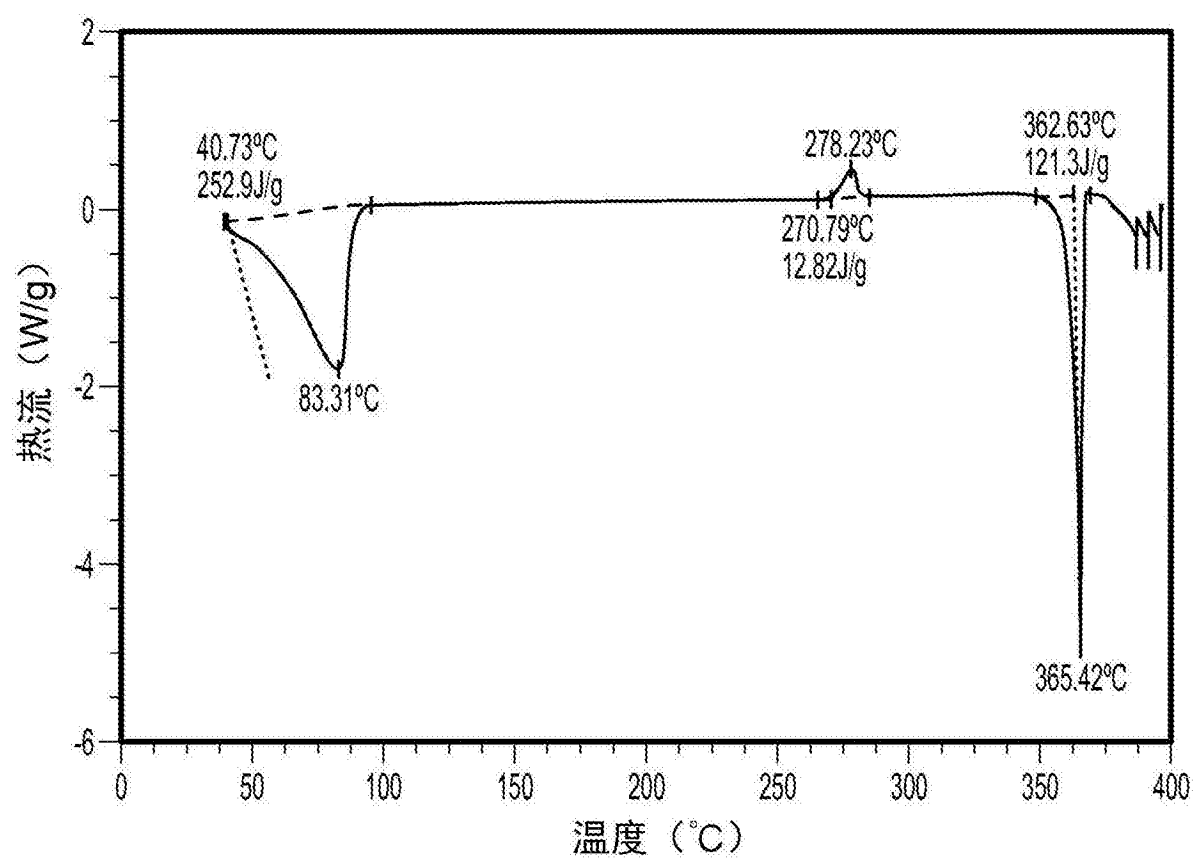


图13B

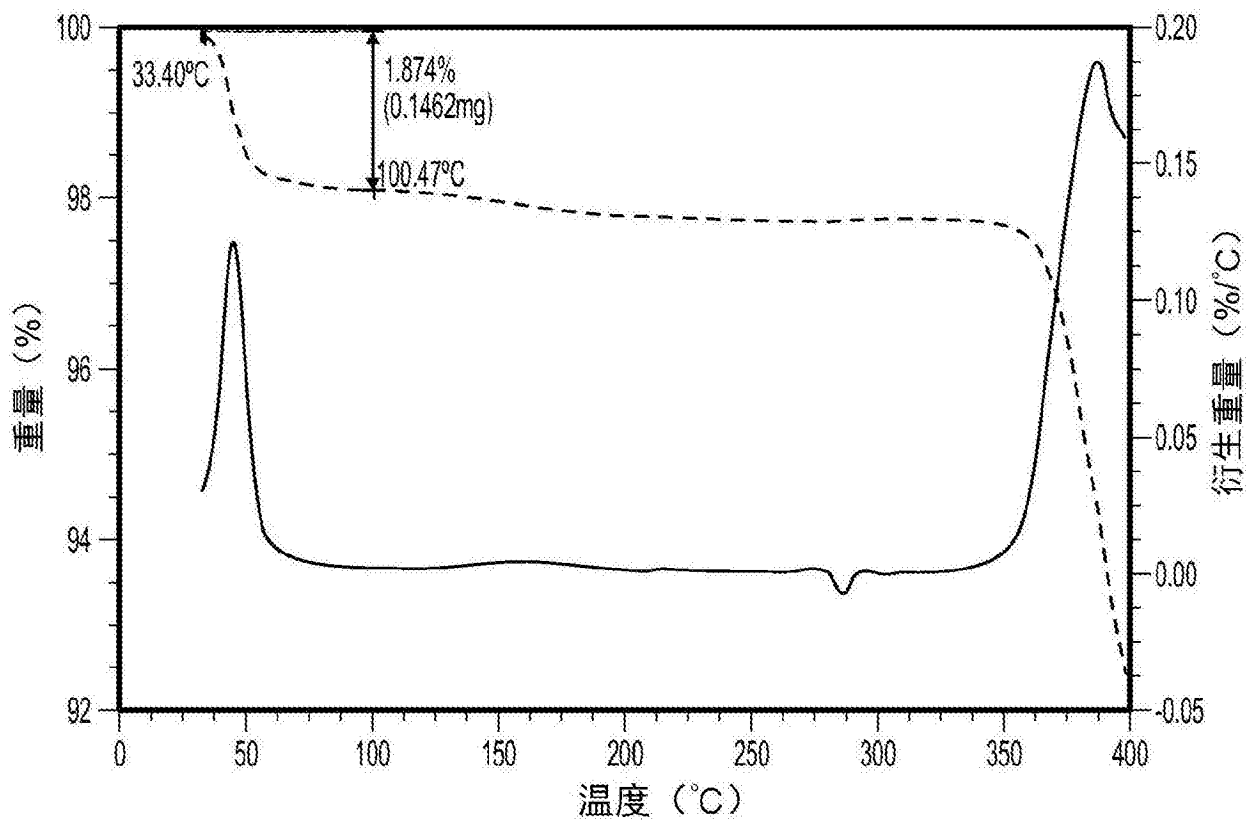


图13C

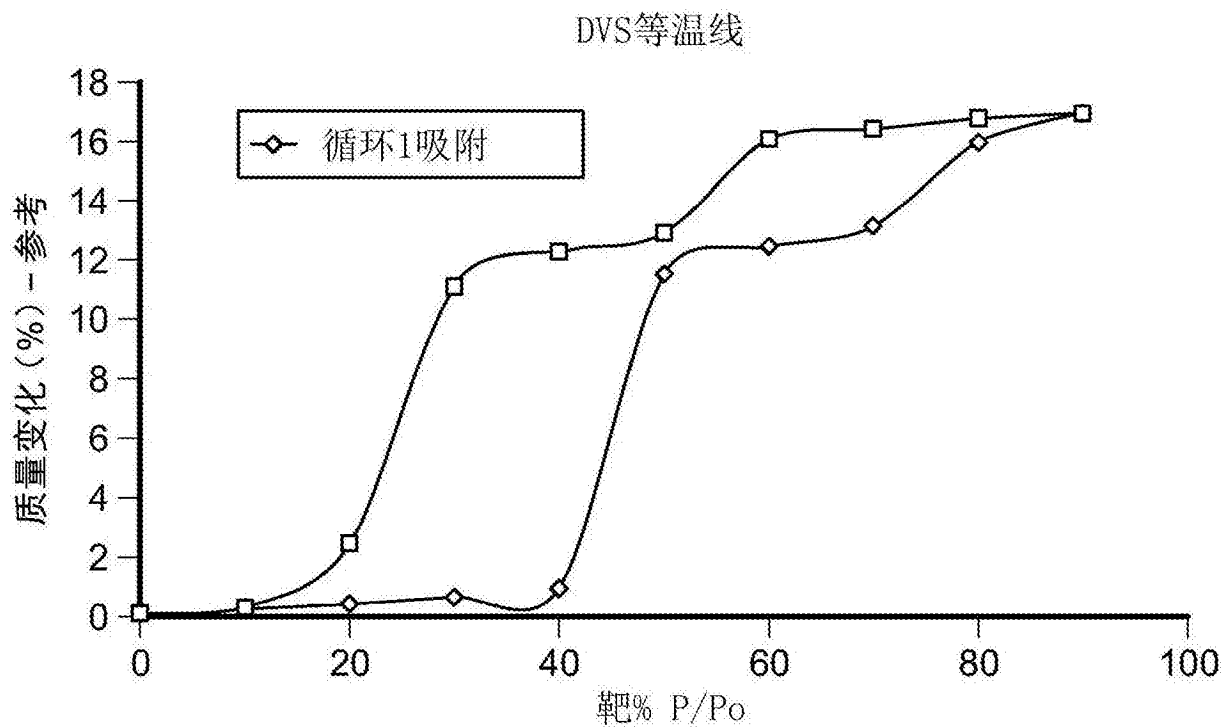


图13D

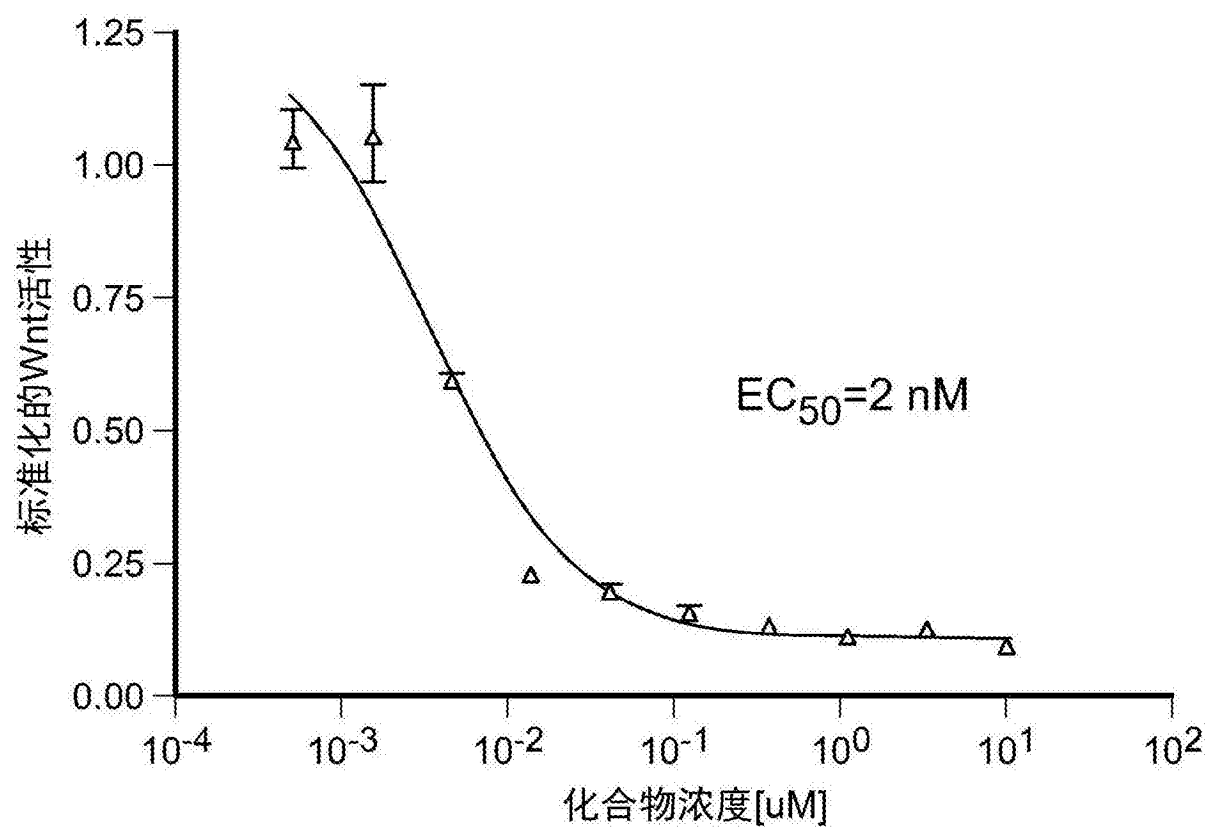


图14

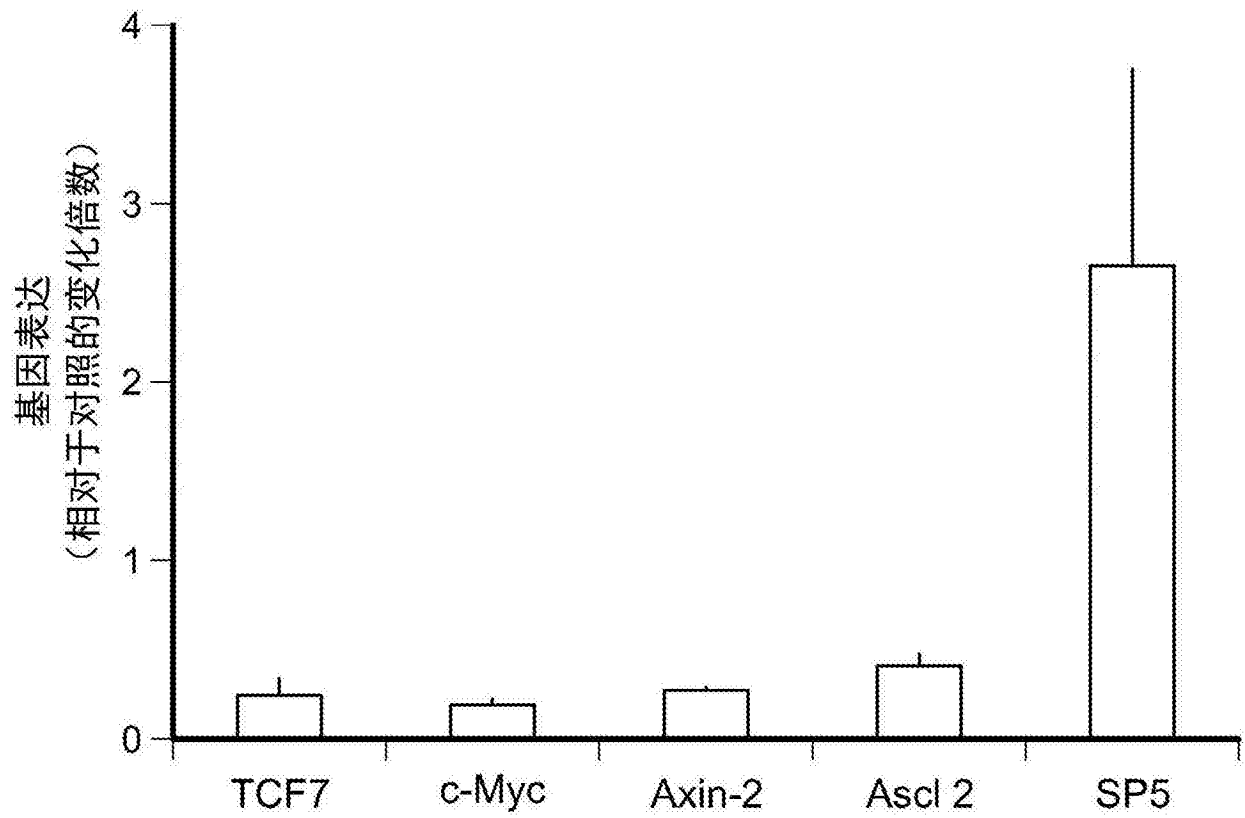


图15

尼罗红

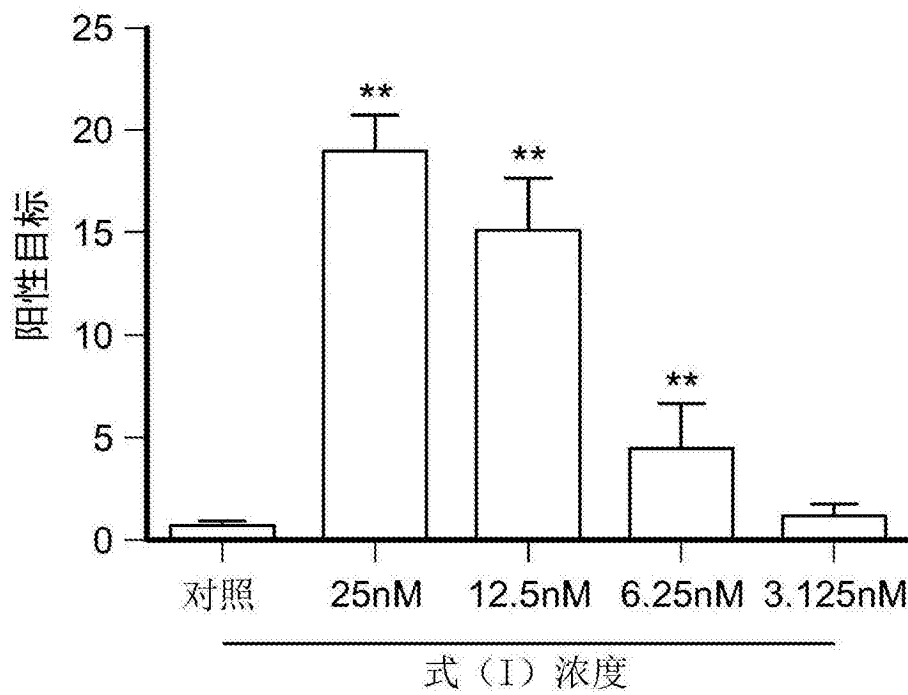


图16A

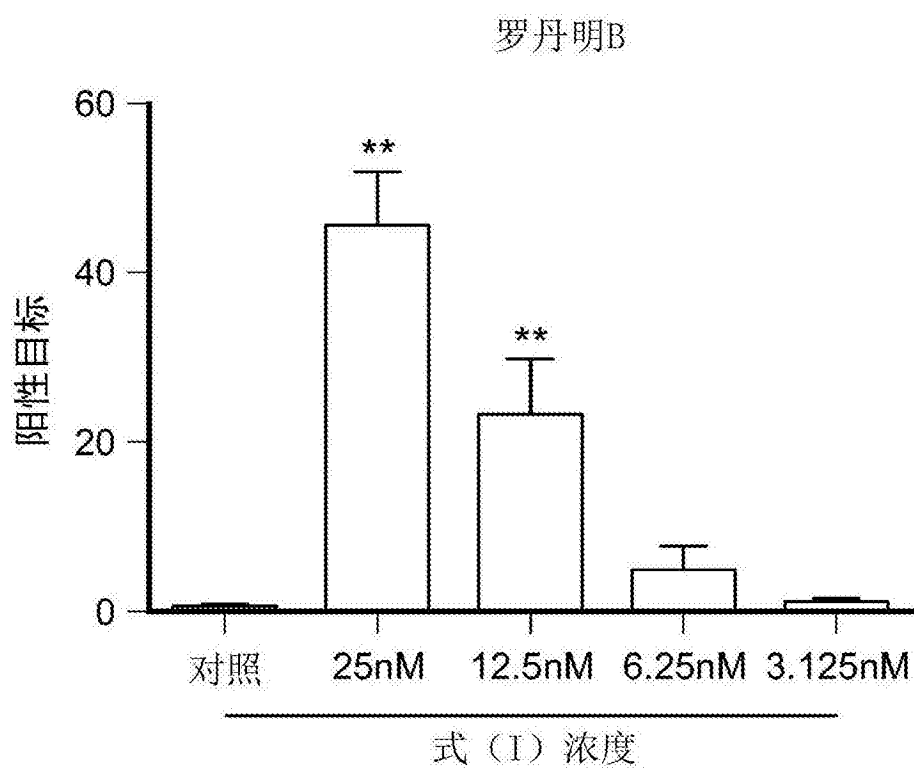
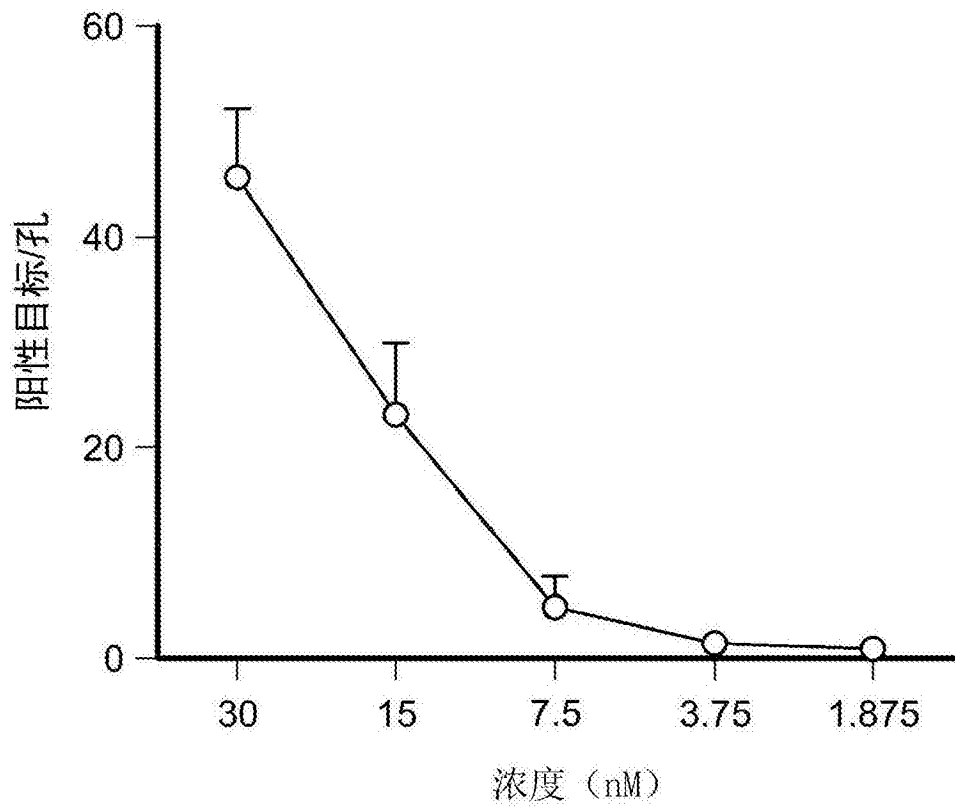


图16B



n=6, 均值 $\pm$ SEM

图17

第21天-上调

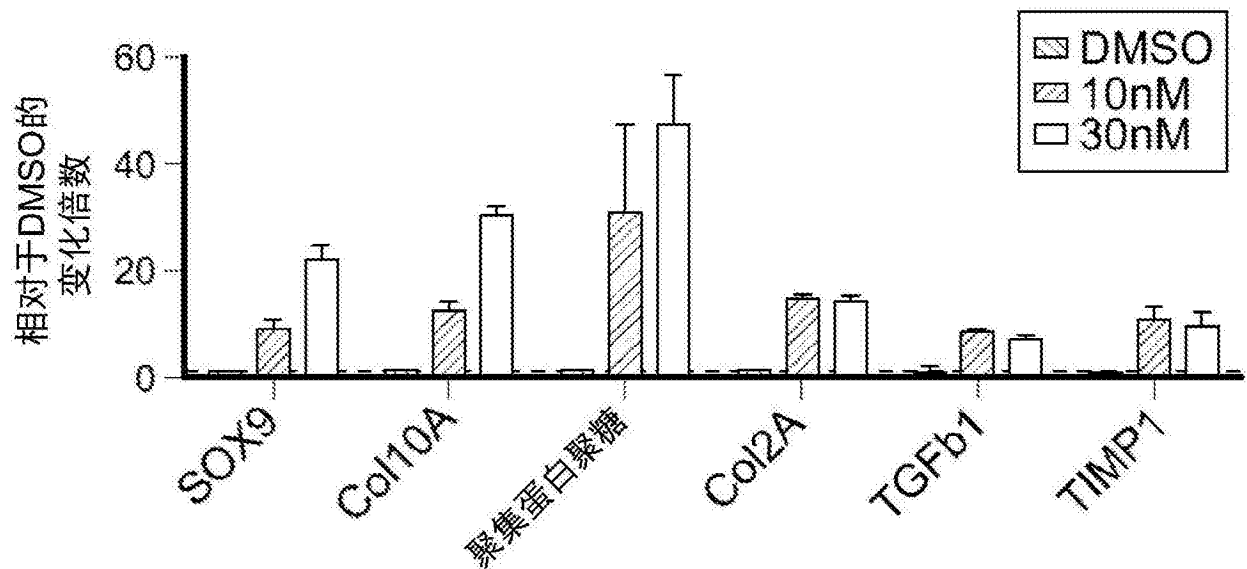


图18A

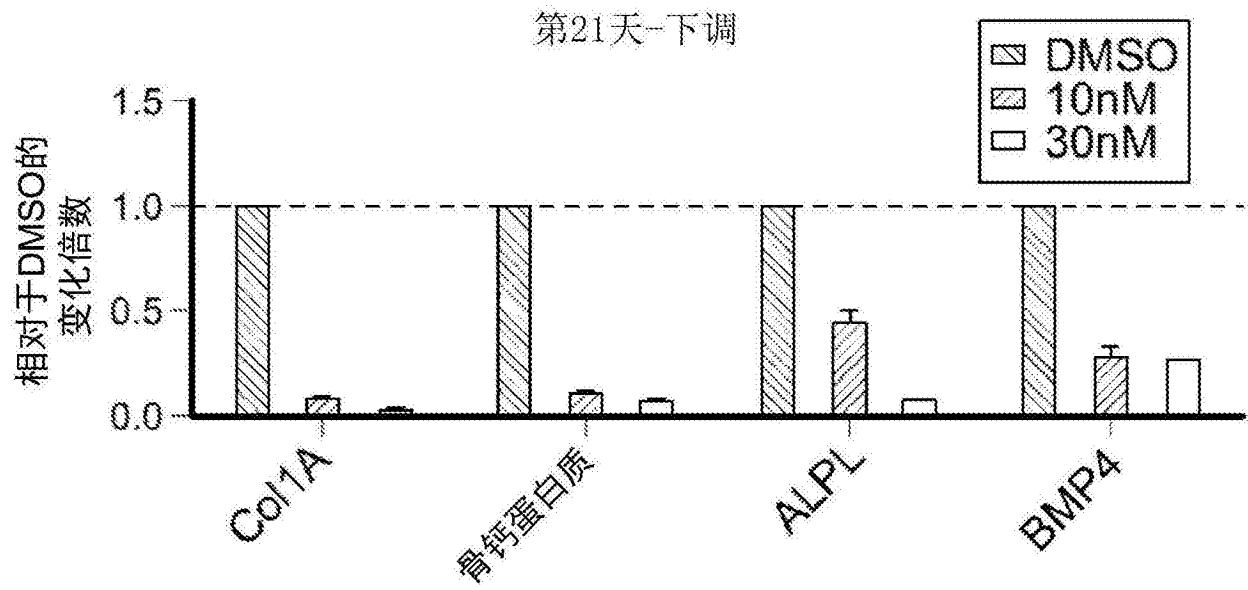


图18B

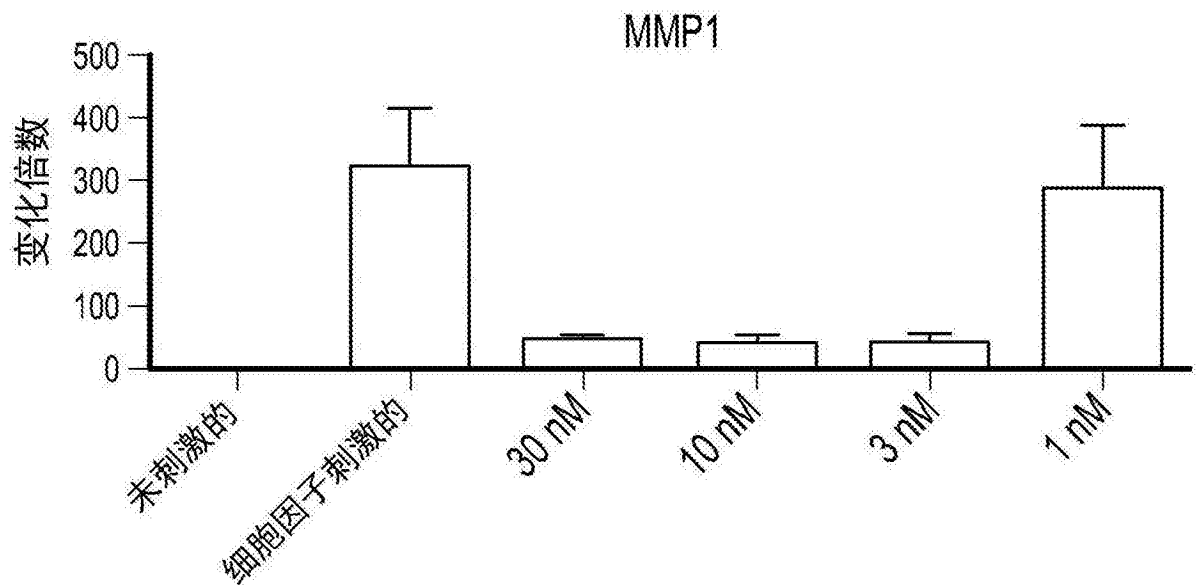


图19A

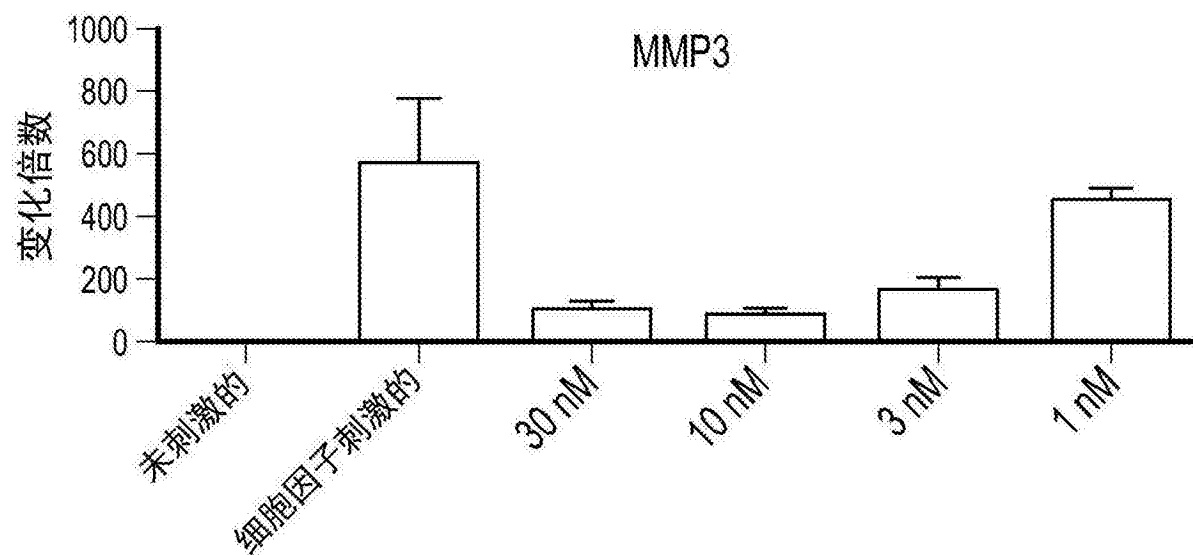


图19B

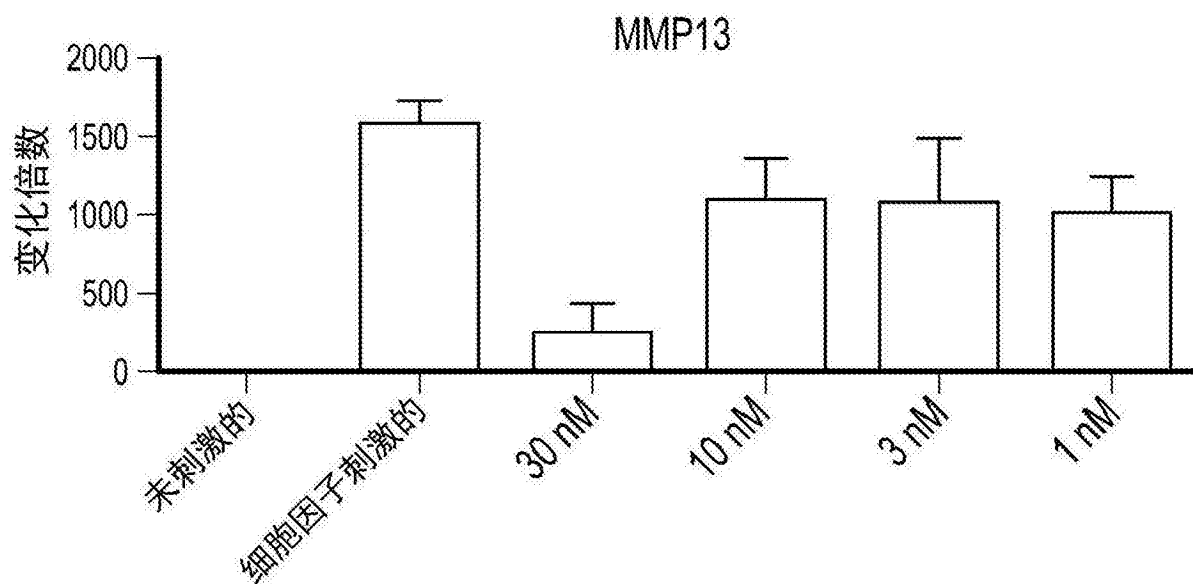


图19C

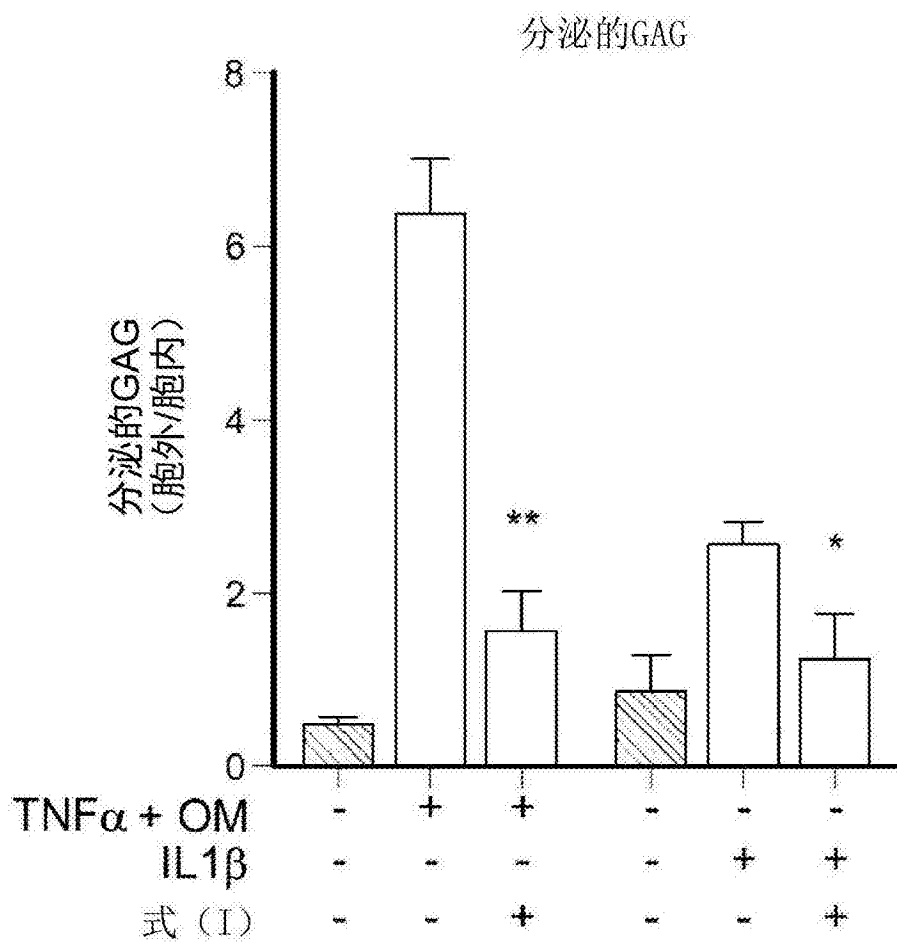


图20A

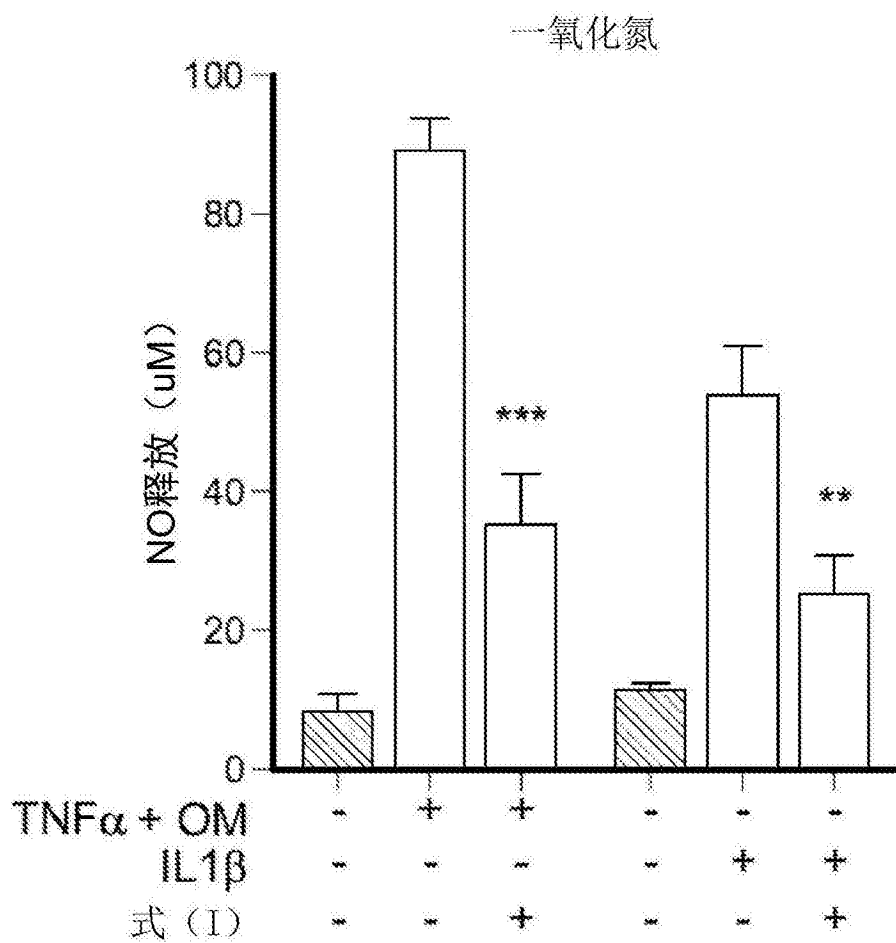


图20B

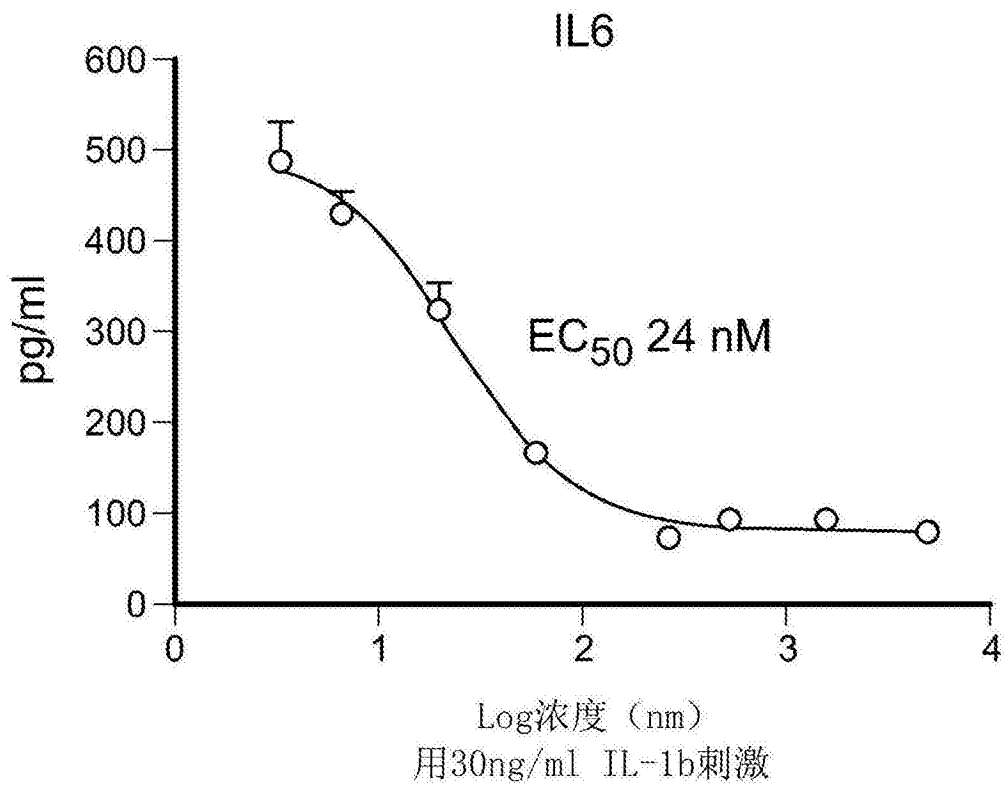


图21A

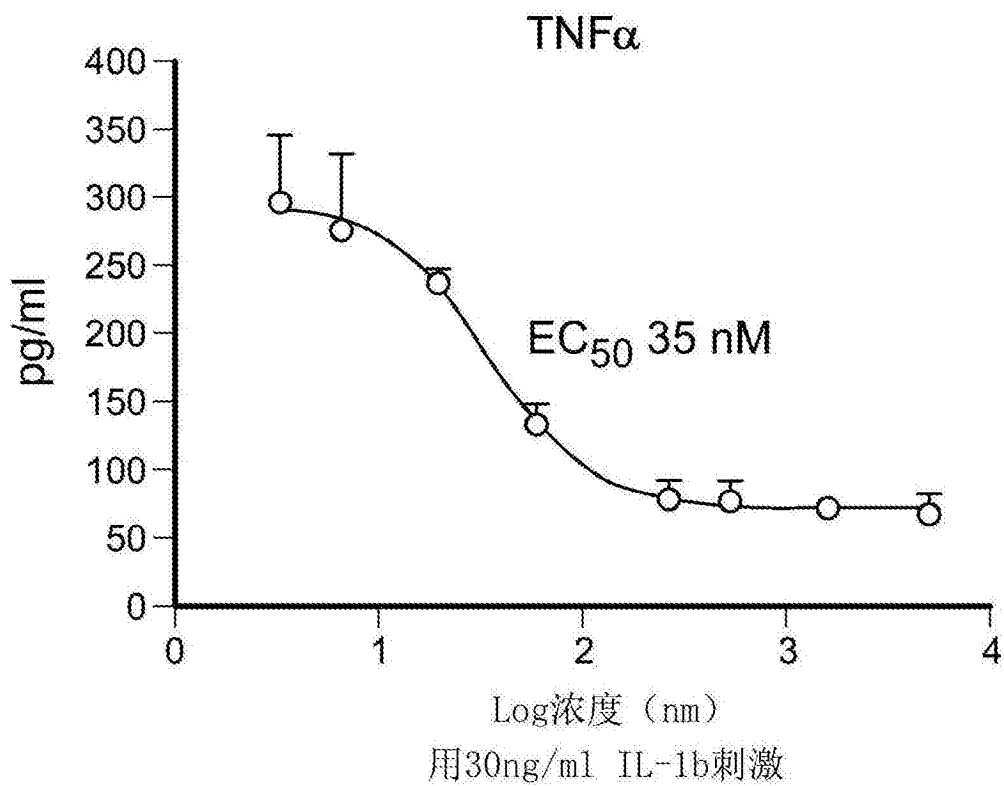


图21B

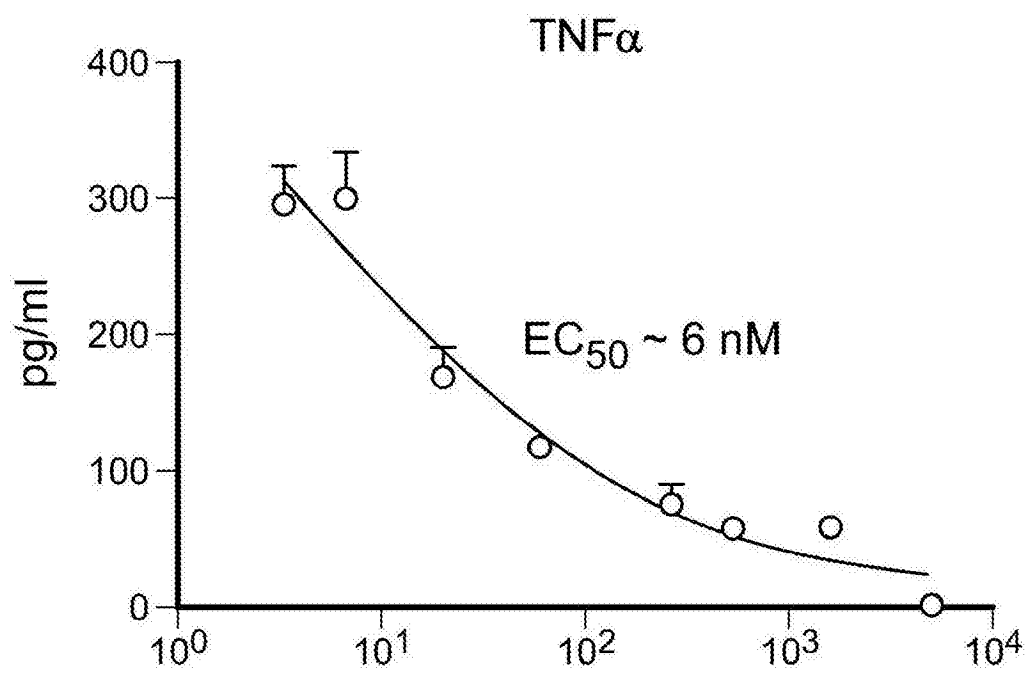


图22A

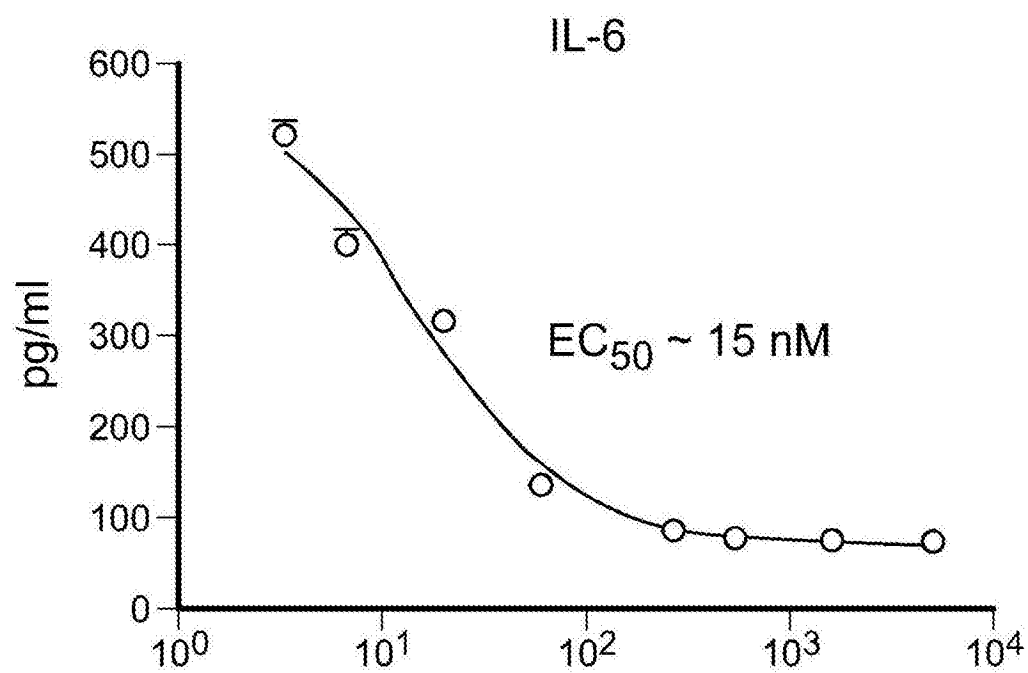


图22B

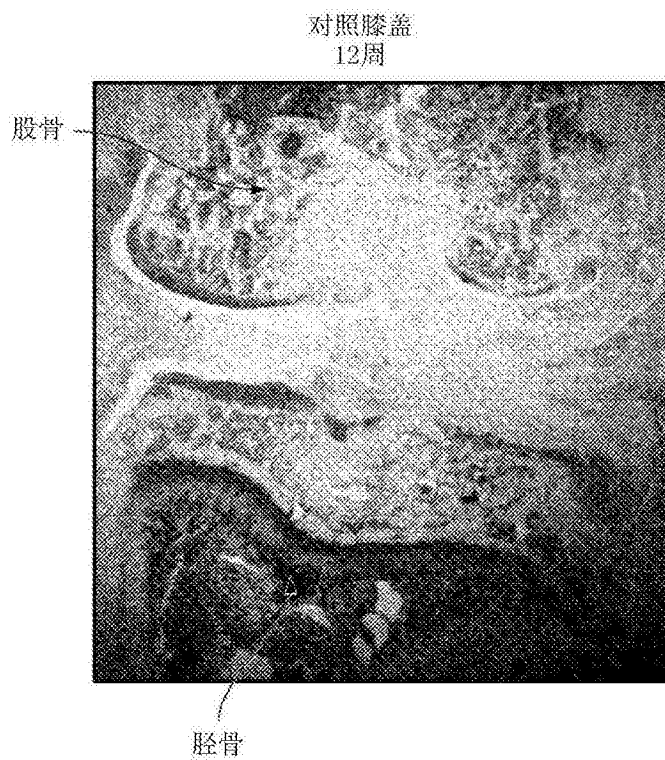


图23A

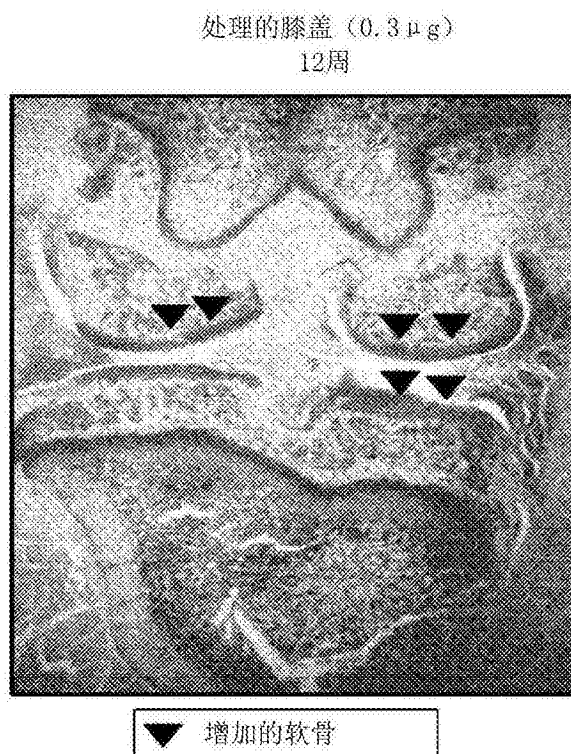


图23B

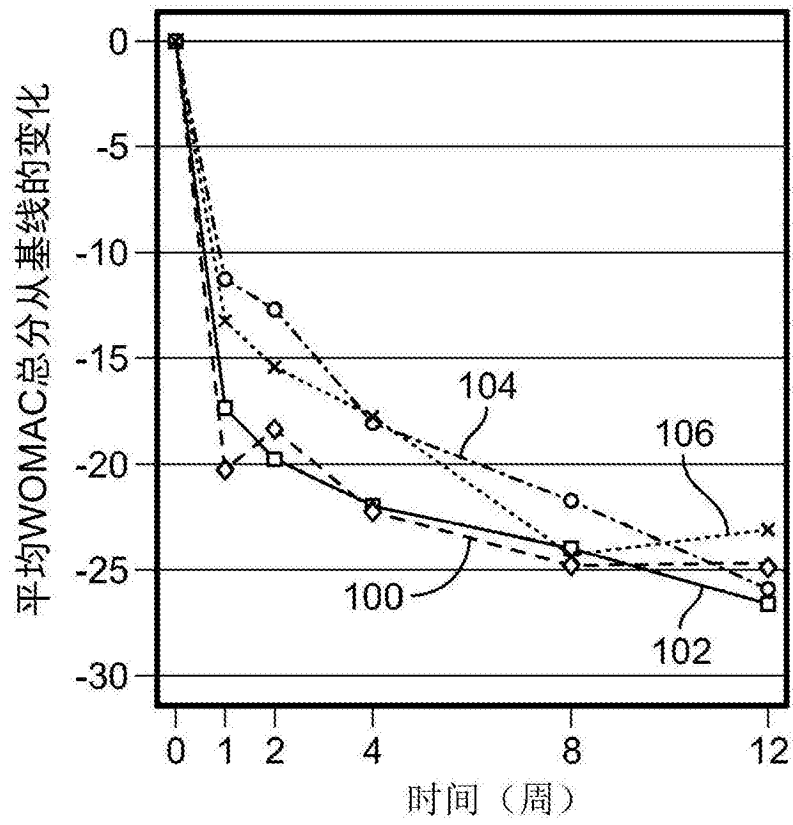


图24A

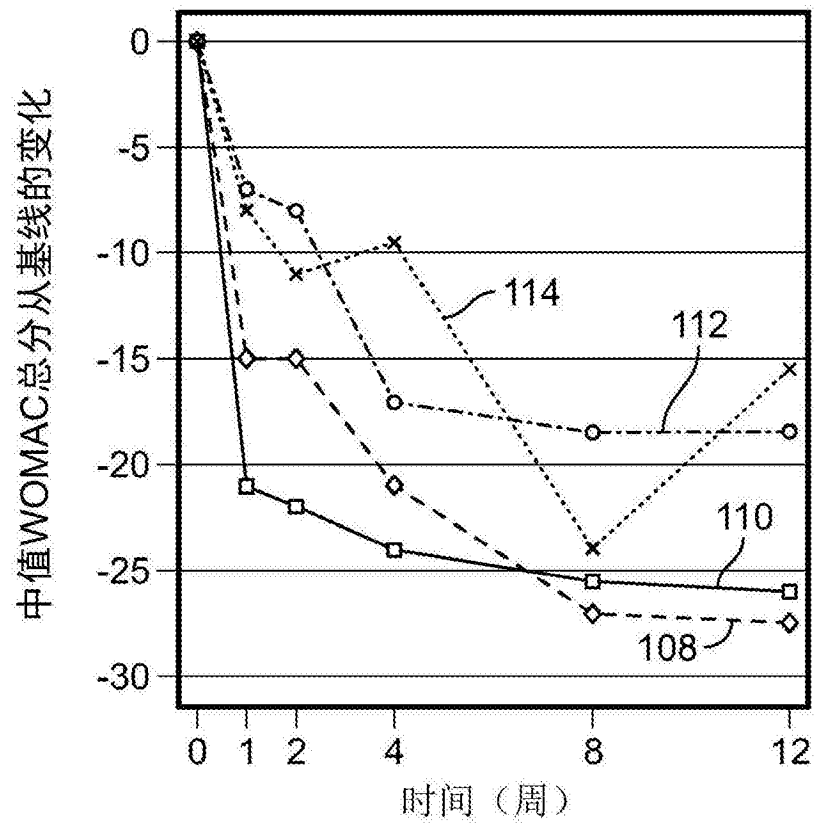


图24B

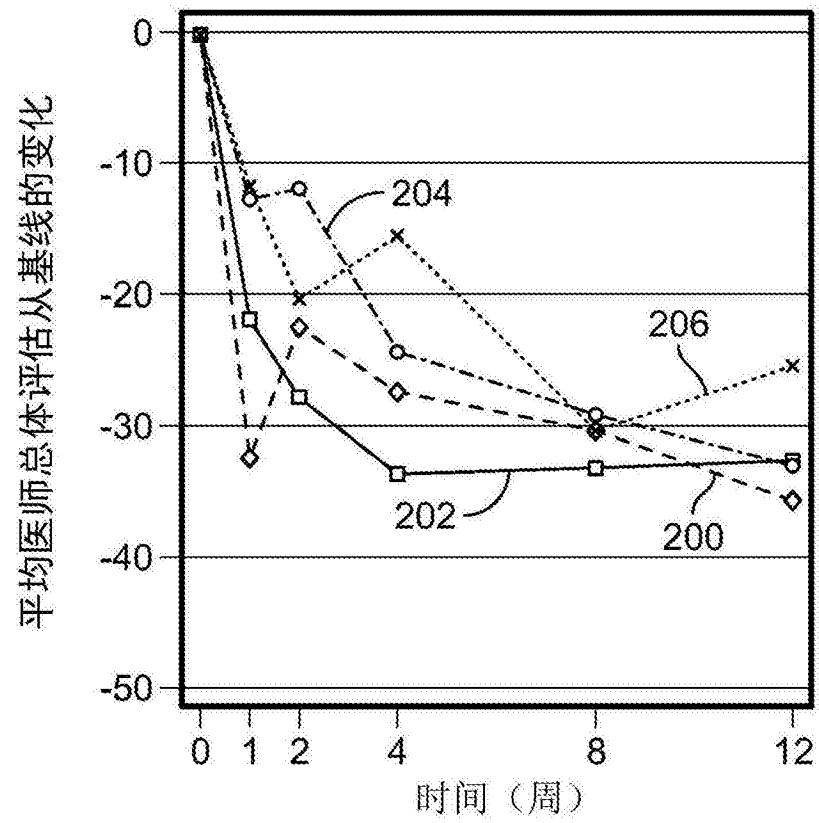


图25A

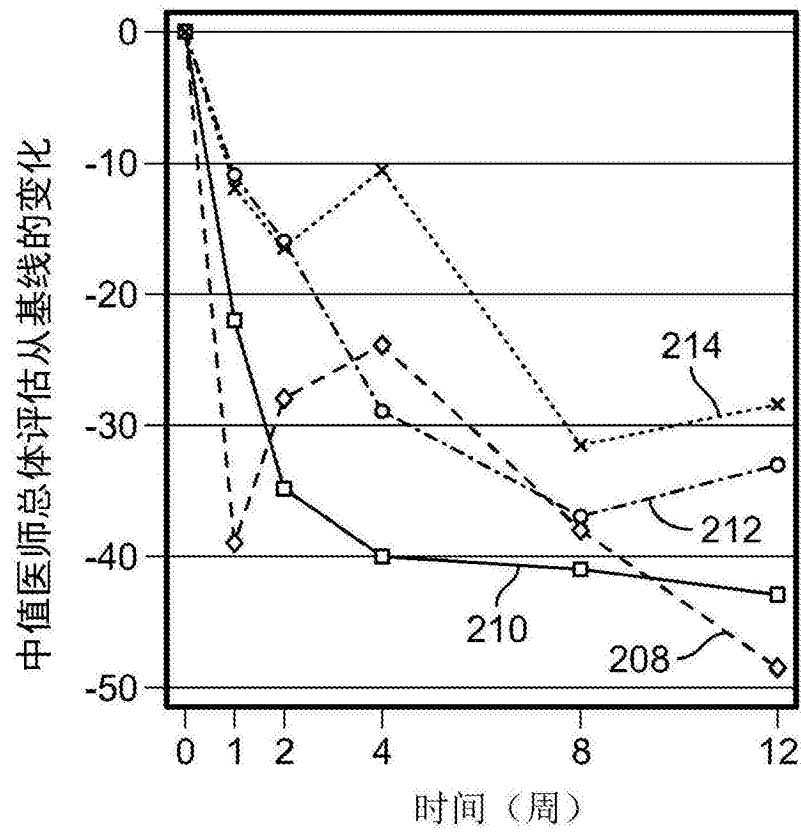


图25B

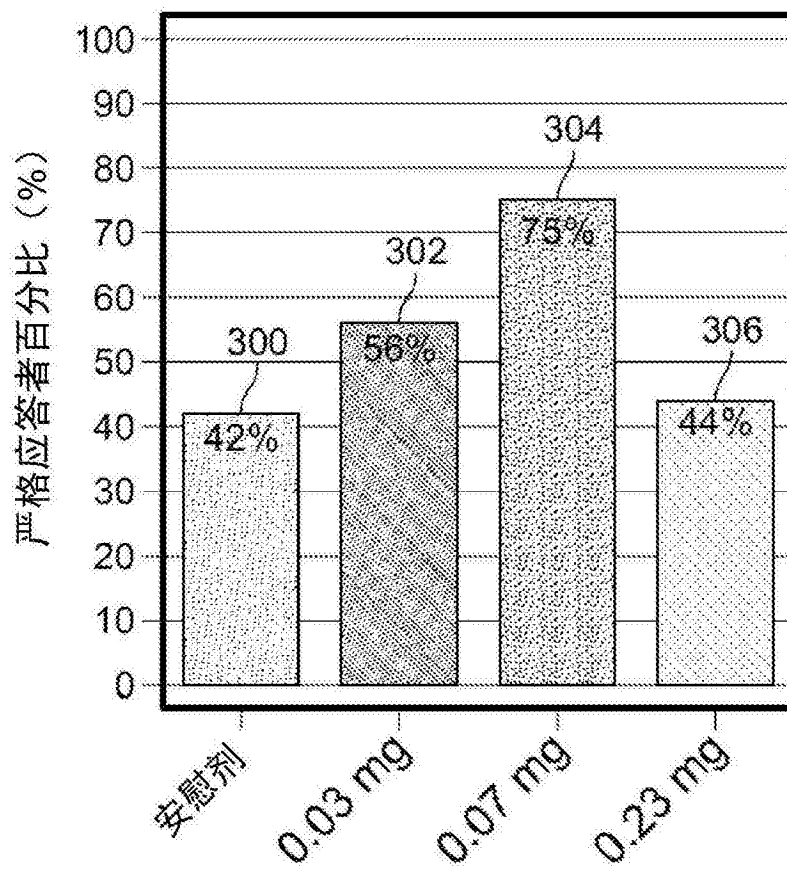


图26

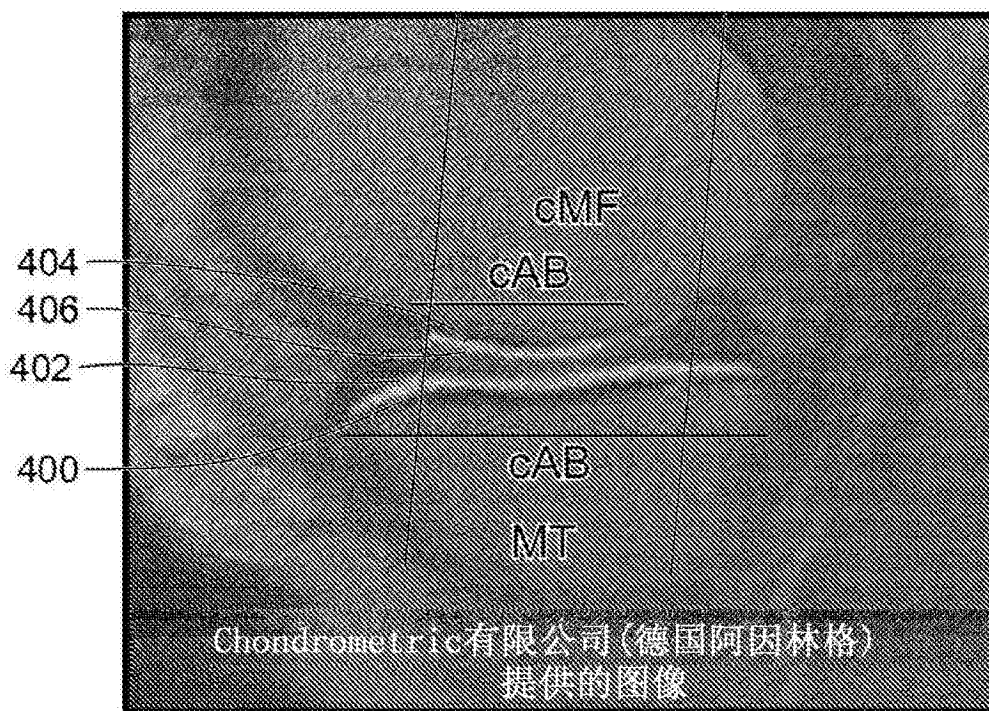


图27