



(10) 申请公布号 CN 116419918 A

(43) 申请公布日 2023.07.11

(21) 申请号 202180066886.8

(22) 申请日 2021.08.04

(66) 本国优先权数据

PCT/CN2020/107444 2020.08.06 CN

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2023.03.29

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/IB2021/057165 2021.08.04

(87) PCT国际申请的公布数据

W02022/029656 EN 2022.02.10

(71) 申请人 诺华股份有限公司

地址 瑞士巴塞尔

(72) 发明人 M·穆兹 F·王 M·夏

(74) 专利代理机构 北京市中咨律师事务所

11247

专利代理师 杨春刚 黄革生

(51) Int.Cl.

C07D 239/90 (2006.01)

A61K 31/517 (2006.01)

A61P 27/02 (2006.01)

A61P 29/00 (2006.01)

权利要求书3页 说明书35页 附图12页

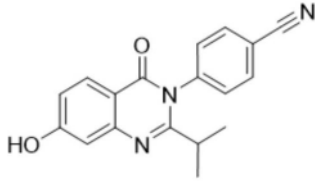
(54) 发明名称

4-(7-羟基-2-异丙基-4-氧代-4H-喹唑啉-3-基)-苄腈的结晶形式及其配制品

(57) 摘要

本披露提供了4-(7-羟基-2-异丙基-4-氧代-4H-喹唑啉-3-基)-苄腈(化合物I)的多晶型物和配制品。本披露进一步提供了通过施用4-(7-羟基-2-异丙基-4-氧代-4H-喹唑啉-3-基)-苄腈(化合物I)来治疗眼表疼痛的方法。本发明还提供了通过施用4-(7-羟基-2-异丙基-4-氧代-4H-喹唑啉-3-基)-苄腈来治疗干眼病和眼充血的方法。

1. 一种具有以下结构的4-(7-羟基-2-异丙基-4-氧代-4H-喹唑啉-3-基)-苄腈(化合物I)的晶体形式K'

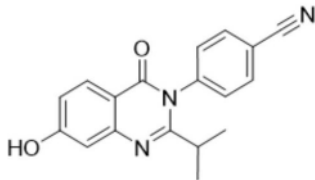


其特征在于X射线衍射图在选自 5.3 、 12.3 和 $22.5 \pm 0.2^\circ 2\theta$ 的 2θ 值处具有三个或更多个峰。

2. 根据权利要求1所述的化合物I的晶体形式K'，其特征在于X射线衍射图在选自 5.3 、 10.6 、 12.3 、 21.2 、 22.5 和 $23.0 \pm 0.2^\circ 2\theta$ 的 2θ 值处具有三个或更多个峰。

3. 一种制备根据权利要求1-2所述的化合物I的晶体形式K'的方法，所述方法包括蒸发化合物I在约1:1(v/v)正丁醇/二氯甲烷中的溶液，以将化合物I结晶为晶体形式K'。

4. 一种具有以下结构的4-(7-羟基-2-异丙基-4-氧代-4H-喹唑啉-3-基)-苄腈(化合物I)的晶体形式M

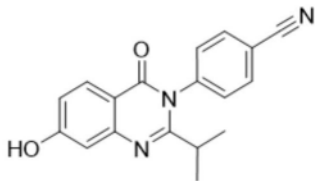


其特征在于X射线衍射图在选自 11.1 、 18.5 、 $19.1 \pm 0.2^\circ 2\theta$ 的 2θ 值处具有三个或更多个峰。

5. 根据权利要求4所述的化合物I的晶体形式M，其特征在于X射线衍射图在选自 11.1 、 12.1 、 18.5 、 19.1 、 20.1 、 $21.4 \pm 0.2^\circ 2\theta$ 的 2θ 值处具有三个或更多个峰。

6. 一种制备根据权利要求4-5所述的化合物I的晶体形式M的方法，所述方法包括将在丙酮中呈晶体形式B的化合物I在室温下浆化至少24小时。

7. 一种具有以下结构的4-(7-羟基-2-异丙基-4-氧代-4H-喹唑啉-3-基)-苄腈(化合物I)的结晶水合物H_B



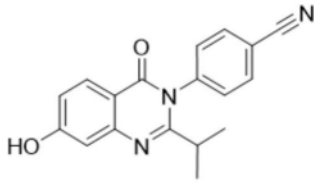
其特征在于X射线衍射图在选自 6.6 、 12.2 、 $15.8 \pm 0.2^\circ 2\theta$ 的 2θ 值处具有三个或更多个峰。

8. 根据权利要求7所述的化合物I的结晶水合物H_B，其特征在于X射线衍射图在选自 6.6 、 12.2 、 14.6 、 15.8 、 16.1 、 18.5 、 20.9 、 $24.7 \pm 0.2^\circ 2\theta$ 的 2θ 值处具有三个或更多个峰。

9. 一种制备根据权利要求7-8所述的化合物I的结晶水合物H_B的方法，所述方法包括将在丙酮和水的约1:1混合物中的呈晶体形式B的化合物I在室温下浆化至少5天、至少6天、或至少7天，以提供呈结晶水合物H_B的化合物I。

10. 一种具有以下结构的4-(7-羟基-2-异丙基-4-氧代-4H-喹唑啉-3-基)-苄腈(化合

物I)的晶体形式Q



其特征在于X射线衍射图在选自 11.2 、 12.2 、 $19.1 \pm 0.2^\circ 2\theta$ 的 2θ 值处具有三个或更多个峰。

11. 根据权利要求10所述的化合物I的晶体形式Q, 其特征在于X射线衍射图在选自 11.2 、 12.2 、 18.5 、 19.1 、 20.1 、 22.0 、 22.5 、 23.3 、 $26.5 \pm 0.2^\circ 2\theta$ 的 2θ 值处具有三个或更多个峰。

12. 一种制备根据权利要求10-11所述的化合物I的晶体形式Q的方法, 所述方法包括将在约1:1 (v/v) 正丁醇/二氯甲烷中的呈晶体形式B的化合物I浆化以获得呈晶体形式Q的化合物I。

13. 一种药物配制品, 其包含根据前述权利要求中任一项所述的选自由以下组成的组的化合物I的晶体形式: 晶体形式K'、晶体形式M、晶体形式Q、水合物H_B及其组合, 以及药学上可接受的赋形剂。

14. 根据权利要求13所述的药物配制品, 其包含呈基本上纯的形式的晶体形式K'、呈基本上纯的形式的晶体形式M的化合物I, 其包含呈基本上纯的形式的晶体形式Q, 或包含呈基本上纯的形式的水合物H_B。

15. 根据权利要求13-14中任一项所述的药物配制品, 其被配制成用于眼部用途。

16. 一种水性配制品, 所述水性配制品包含:

4-(7-羟基-2-异丙基-4-氧代-4H-喹啉-3-基)-苄腈(化合物I)或其盐、共结晶或多晶型物,

以及一种或多种选自由表面活性剂、助悬剂、张度剂、缓冲剂、防腐剂、盐和防腐剂组成的组的赋形剂。

17. 根据权利要求16所述的水性配制品, 其包含在配制品中的4-(7-羟基-2-异丙基-4-氧代-4H-喹啉-3-基)-苄腈(化合物I), 以晶体形式K'、晶体形式M、晶体形式Q、水合物H_B或其组合。

18. 根据权利要求16-17所述的水性配制品, 其中4-(7-羟基-2-异丙基-4-氧代-4H-喹啉-3-基)-苄腈(化合物I)在配制品中以约0.5%w/v至约3.5%w/v的量存在。

19. 根据权利要求17-18中任一项所述的水性配制品, 其包含:

以约0.5%w/v至约3.5%w/v的量的4-(7-羟基-2-异丙基-4-氧代-4H-喹啉-3-基)-苄腈(化合物I),

表面活性剂,

助悬剂,

以及一种或多种选自由张度剂、缓冲剂、防腐剂、盐和防腐剂组成的组的赋形剂。

20. 根据权利要求17-19中任一项所述的水性配制品, 其包含:

以约0.5%w/v至约3.5%w/v的量的4-(7-羟基-2-异丙基-4-氧代-4H-喹啉-3-基)-苄腈(化合物I), 作为配制品中的悬浮液存在,

非离子表面活性剂；
 助悬剂；
 张度剂；
 缓冲剂；
 盐；以及
 任选地，防腐剂。

21. 根据权利要求17所述的配制品，其中所述非离子表面活性剂选自自由以下组成的组：聚山梨酯表面活性剂、环氧乙烷的嵌段共聚物/环氧丙烷表面活性剂、泊洛沙姆、泰洛沙泊及其组合。

22. 根据权利要求20-21所述的配制品，其中所述助悬剂选自自由以下组成的组：卡波姆、羟丙基甲基纤维素(羟丙甲纤维素)、聚乙二醇及其组合。

23. 根据权利要求22所述的配制品，其中所述助悬剂是卡波姆，其在配制品中的存在量是至少约0.05%w/v、至少约0.1%w/v、或至少约0.2%w/v，并且不大于约1.0%w/v、不大于约0.6%w/v、或不大于约0.5%。

24. 根据权利要求20-23所述的配制品，其中所述助悬剂是羟丙基甲基纤维素，其在配制品中的存在量是至少约0.05%w/v、至少约0.1%w/v、或至少约0.25%w/v，并且低于约1.8%w/v、低于约1.0%w/v、低于约0.8%w/v、或低于约0.6%w/v；或

其中所述助悬剂是分子量为约200Da至约20,000Da的聚乙二醇(PEG)。

25. 根据权利要求24所述的配制品，其中所述助悬剂基本上都是B型卡波姆均聚物。

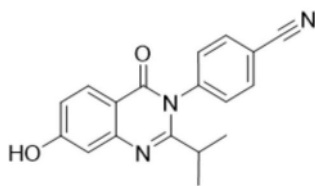
26. 根据权利要求20-25所述的配制品，其中所述张度剂选自自由多元醇组成的组。

27. 根据权利要求20-26所述的配制品，其中所述缓冲剂选自自由以下组成的组：乙酸盐、抗坏血酸盐、硼酸盐、碳酸氢盐、碳酸盐、柠檬酸盐、乙二胺四乙酸盐(EDTA)葡萄糖酸盐、乳酸盐、磷酸盐、丙酸盐和TRIS(氨丁三醇)。

28. 根据权利要求20-27中任一项所述的配制品，其中所述盐是氯化钠。

29. 根据权利要求24-28所述的配制品，其中所述配制品的pH是约5.5至约8.0。

30. 一种在有需要的受试者中治疗或减轻眼表疼痛的方法，所述方法包括眼施用有效量的具有以下结构的4-(7-羟基-2-异丙基-4-氧代-4H-喹唑啉-3-基)-苯腈(具有式I的化合物)：



式 I,

或其盐、溶剂化物、多晶型物、或共结晶给所述受试者。

31. 根据权利要求30所述的方法，其中所述具有式I的化合物以根据权利要求20-29中任一项所述的配制品的形式施用。

4-(7-羟基-2-异丙基-4-氧代-4H-喹唑啉-3-基)-苄腈的结晶形式及其配制品

技术领域

[0001] 本披露涉及4-(7-羟基-2-异丙基-4-氧代-4H-喹唑啉-3-基)-苄腈(式I)的结晶形式、其制造工艺和方法。本发明还涉及化合物I的配制品以及使用其来治疗眼表障碍的方法。

背景技术

[0002] 患有眼表疼痛(特别是慢性眼表疼痛)的患者的生活质量显著降低,并且许多患者出现抑郁症、中度至重度心绞痛、透析、致残的髌部骨折,在有些情况下会出现自杀倾向。在许多患者中,尽管治疗了潜在的病理状况(例如,最近的创伤或手术、感染、或炎症),但仍未解决眼表疼痛,并且其他已知的治疗不能用于长期疗法。

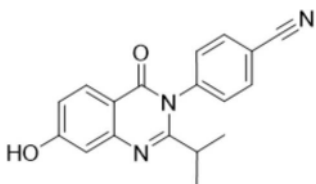
[0003] 瞬时受体电位香草酸1 (TRPV1)受体与疼痛信号传导有关,并且这种受体的拮抗作用可有助于缓解疼痛症状。期望将TRPV1拮抗剂的配制品局部施用于眼表面以减轻疼痛,特别是慢性疼痛。

[0004] 配制疏水性眼用药物可能特别麻烦,因为它们特别容易在水性局部眼用组合物中凝聚。凝聚可能导致组合物的稳定性和潜在地导致其他质量问题,并且可能由药物和赋形剂的其他相互作用引起。因此,需要鉴定可以在眼用配制品中配制以递送至眼表的不同的多晶形式。

发明内容

[0005] 在一些实施例中,本发明涉及具有以下结构的4-(7-羟基-2-异丙基-4-氧代-4H-喹唑啉-3-基)-苄腈(化合物I)的晶体形式K',

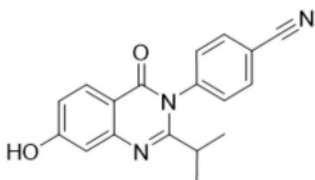
[0006]



[0007] 其特征在于X射线衍射图在选自5.3、12.3和 $22.5 \pm 0.2^\circ 2\theta$ 的 2θ 值处具有三个或更多个峰。在一些实施例中,化合物I的晶体形式K'的特征在于X射线衍射图,该X射线衍射图在选自5.3、10.6、12.3、21.2、22.5和 $23.0 \pm 0.2^\circ 2\theta$ 的 2θ 值处具有三个或更多个峰。在一些实施例中,本发明涉及制备化合物I的晶体形式K'的方法,该方法包括蒸发化合物I在约1:1 (v/v)正丁醇/二氯甲烷中的溶液,以将化合物I结晶为晶体形式K'。

[0008] 在一些实施例中,本发明涉及具有以下结构的4-(7-羟基-2-异丙基-4-氧代-4H-喹唑啉-3-基)-苄腈(化合物I)的晶体形式M,

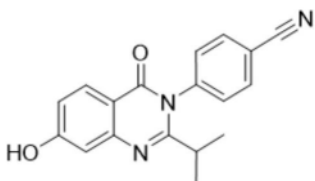
[0009]



[0010] 其特征在于X射线衍射图在选自 11.1 、 18.5 、 $19.1 \pm 0.2^\circ 2\theta$ 的 2θ 值处具有三个或更多个峰。在特定的实施例中，化合物I的晶体形式M的特征在于X射线衍射图，该X射线衍射图在选自 11.1 、 12.1 、 18.5 、 19.1 、 20.1 、 $21.4 \pm 0.2^\circ 2\theta$ 的 2θ 值处具有三个或更多个峰。在一些实施例中，本发明涉及制备化合物I的晶体形式M的方法，该方法包括将在丙酮中的呈晶体形式B的化合物I在室温下浆化至少24小时。

[0011] 在一些实施例中，本发明涉及具有以下结构的4-(7-羟基-2-异丙基-4-氧代-4H-喹唑啉-3-基)-苄腈(化合物I)的结晶水合物 H_B ，

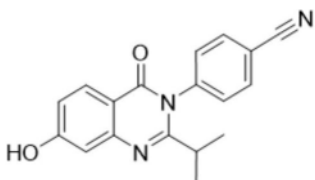
[0012]



[0013] 其特征在于X射线衍射图在选自 6.6 、 12.2 、 $15.8 \pm 0.2^\circ 2\theta$ 的 2θ 值处具有三个或更多个峰。在特定的实施例中，化合物I的结晶水合物 H_B 的特征在于X射线衍射图，该X射线衍射图在选自 6.6 、 12.2 、 14.6 、 15.8 、 16.1 、 18.5 、 20.9 、 $24.7 \pm 0.2^\circ 2\theta$ 的 2θ 值处具有三个或更多个峰。在一些实施例中，本发明涉及制备化合物I的结晶水合物 H_B 的方法，该方法包括将在丙酮和水的约1:1混合物中的呈晶体形式B的化合物I在室温下浆化至少5天、至少6天、或至少7天，以提供呈结晶水合物 H_B 的化合物I。

[0014] 在一些实施例中，本发明涉及具有以下结构的4-(7-羟基-2-异丙基-4-氧代-4H-喹唑啉-3-基)-苄腈(化合物I)的晶体形式Q，

[0015]



[0016] 其特征在于X射线衍射图在选自 11.2 、 12.2 、 $19.1 \pm 0.2^\circ 2\theta$ 的 2θ 值处具有三个或更多个峰。在特定的实施例中，化合物I的晶体形式Q的特征在于X射线衍射图，该X射线衍射图在选自 11.2 、 12.2 、 18.5 、 19.1 、 20.1 、 22.0 、 22.5 、 23.3 、 $26.5 \pm 0.2^\circ 2\theta$ 的 2θ 值处具有三个或更多个峰。在一些实施例中，本发明涉及制备根据权利要求10-11所述的化合物I的晶体形式Q的方法，该方法包括将在约1:1(v/v)正丁醇/二氯甲烷中的呈晶体形式B的化合物I在 50°C 下浆化以获得呈晶体形式Q的化合物I。

[0017] 在一些实施例中，本披露提供了一种药物配制品，其包含选自由以下组成的组的化合物I的晶体形式：晶体形式 K' 、晶体形式M、晶体形式Q、水合物 H_B 及其组合，和药学上可接受的赋形剂。

[0018] 在一些实施例中，本披露提供了用于眼部用途(例如，局部应用于眼表)的药物配制品，其包含选自由以下组成的组的化合物I的晶体形式：晶体形式 K' 、晶体形式M、晶体形

式Q、水合物H_B及其组合,和药学上可接受的赋形剂。

[0019] 在一些实施例中,本披露提供了一种药物配制品,其包含呈基本上纯的形式的晶体形式K'。

[0020] 在一些实施例中,本披露提供了一种药物配制品,其包含呈基本上纯的形式的晶体形式M。

[0021] 在一些实施例中,本披露提供了一种药物配制品,其包含呈基本上纯的形式的晶体形式Q。

[0022] 在一些实施例中,本披露提供了一种药物配制品,其包含呈基本上纯的形式的的水合物H_B。

[0023] 在一些实施例中,本披露提供了一种药物配制品,其包含比率为约1:99至约99:1的晶体形式B和K'、晶体形式B和M、晶体形式B和Q、晶体形式B和水合物H_B的混合物的混合物。

[0024] 在一些实施例中,包含本文所披露的晶体形式中任一种的药物配制品被配制成为用于眼部用途(例如,局部应用于眼表)。

[0025] 在一些实施例中,本文描述的水性配制品包括:

[0026] 4-(7-羟基-2-异丙基-4-氧代-4H-喹唑啉-3-基)-苄腈(化合物I)或其盐、共结晶或多晶型物,

[0027] 以及一种或多种选自由表面活性剂、助悬剂、张度剂、缓冲剂、防腐剂、盐和防腐剂组成的组的赋形剂。

[0028] 在一些实施例中,4-(7-羟基-2-异丙基-4-氧代-4H-喹唑啉-3-基)-苄腈(化合物I)在配制品中以晶体形式K'、晶体形式M、晶体形式Q、水合物H_B或其组合作为悬浮液存在。在可替代的或另外的实施例中,4-(7-羟基-2-异丙基-4-氧代-4H-喹唑啉-3-基)-苄腈(化合物I)在配制品中以约0.5%w/v至约3.5%w/v的量以晶体形式K'、晶体形式M、晶体形式Q、水合物H_B或其组合存在。

[0029] 在一些实施例中,本文描述的水性配制品包括:

[0030] 以约0.5%w/v至约3.5%w/v的量的以晶体形式K'、晶体形式M、晶体形式Q、水合物H_B或其组合的4-(7-羟基-2-异丙基-4-氧代-4H-喹唑啉-3-基)-苄腈(化合物I),作为配制品中的悬浮液存在,

[0031] 表面活性剂,

[0032] 助悬剂,

[0033] 以及一种或多种选自由张度剂、缓冲剂、防腐剂、盐和防腐剂组成的组的赋形剂。

[0034] 在一些实施例中,本文描述的发明是配制品,其包括:

[0035] 以约0.5%w/v至约3.5%w/v的量的以晶体形式K'、晶体形式M、晶体形式Q、水合物H_B或其组合的4-(7-羟基-2-异丙基-4-氧代-4H-喹唑啉-3-基)-苄腈(化合物I)的悬浮液,

[0036] 非离子表面活性剂;

[0037] 助悬剂;

[0038] 张度剂;

[0039] 缓冲剂;

[0040] 盐;以及

[0041] 任选地,防腐剂。

[0042] 在一些实施例中,本披露涉及配制品,其包含:

[0043] 以约0.5%w/v至约3.5%w/v的量的以晶体形式K'、晶体形式M、晶体形式Q、水合物H_b或其组合的4-(7-羟基-2-异丙基-4-氧代-4H-喹唑啉-3-基)-苄腈(化合物I)的悬浮液,

[0044] 表面活性剂,其选自由非离子、阴离子、阳离子表面活性剂及其组合组成的组;

[0045] 助悬剂;

[0046] 张度剂;

[0047] 缓冲剂;

[0048] 任选地,盐;

[0049] 任选地,防腐剂;以及

[0050] 水,其量足够(qs)到100%。

[0051] 在一些实施例中,配制品包含非离子表面活性剂。在本文所述配制品的一些实施例中,非离子表面活性剂选自由以下组成的组:聚山梨酯表面活性剂、环氧乙烷的嵌段共聚物、环氧丙烷表面活性剂、泊洛沙姆、泰洛沙泊及其组合。

[0052] 在本文所述配制品的一些实施例中,非离子表面活性剂是泰洛沙泊,其存在量是至少约0.001%w/v、至少约0.01%w/v、至少约0.02%w/v、至少约0.03%w/v、或至少约0.04%w/v,并且不超过约1%w/v、不超过约0.5%w/v、不超过约0.3%w/v、或不超过约0.2%w/v、不超过约0.1%w/v、或不超过约0.08%w/v。在一些实施例中,泰洛沙泊的存在量是约0.03%w/v至0.08%w/v,或约0.05%w/v。

[0053] 在本文所述配制品的一些实施例中,非离子表面活性剂是泊洛沙姆,其量为配制品的约15w/v至约20%w/v。

[0054] 在本文所述配制品的一些实施例中,助悬剂选自由以下组成的组:卡波姆、羟丙基甲基纤维素(羟丙甲纤维素)、聚乙二醇及其组合。在一些实施例中,助悬剂是卡波姆,其在配制品中的存在量是至少约0.05%w/v、至少约0.1%w/v、或至少约0.2%w/v,并且不大于约1.0%w/v、不大于约0.6%w/v、或不大于约0.5%。在一些实施例中,卡波姆在配制品中的存在量是0.1%w/v至约0.3%w/v,或约0.2%w/v。

[0055] 在本文所述配制品的一些实施例中,助悬剂是羟丙基甲基纤维素,其在配制品中的存在量是至少约0.05%w/v、至少约0.1%w/v、或至少约0.25%w/v,并且低于约1.8%w/v、低于约1.0%w/v、低于约0.8%w/v、或低于约0.6%w/v。在一些实施例中,助悬剂是分子量为约200至约20,000Da的聚乙二醇(PEG)。在一些实施例中,助悬剂是PEG400(其浓度是约4%w/v至约9%w/v、约5%w/v至约8%w/v、或约7%w/v)或是PEG6000(其浓度是约1%w/v至约4%w/v、约1%w/v至约3%w/v、或约2%w/v)。

[0056] 在本文所述配制品的一些实施例中,助悬剂基本上都是B型卡波姆均聚物。

[0057] 在本文所述配制品的一些实施例中,张度剂选自由多元醇组成的组。

[0058] 在本文所述配制品的一些实施例中,多元醇选自甘露醇、甘油、木糖醇、山梨醇和丙二醇及其组合。在一些实施例中,多元醇的存在量是从约0.05%w/v至约10%w/v、从约0.1%至约8%w/v、从约0.1%至约7%w/v、从约0.1%至约5%w/v。在特定的实施例中,多元醇是甘露醇或甘油,其在配制品中的存在量是从0.1%w/v至约5%w/v、或约0.2%w/v、约0.3%w/v、约0.4%w/v、约0.5%w/v、约1%w/v、约2%w/v、约2.5%w/v、约3.0%w/v、约

3.5%w/v、约4.0%w/v、约4.5%w/v、或约5%w/v。

[0059] 在本文所述的配制品的一些实施例中,缓冲剂选自以下组,该组由以下组成:乙酸盐、抗坏血酸盐、硼酸盐、碳酸氢盐、碳酸盐、柠檬酸盐、乙二胺四乙酸盐(EDTA)葡萄糖酸盐、乳酸盐、磷酸盐、丙酸盐和TRIS(氨丁三醇)。在特定的实施例中,缓冲剂是磷酸盐或TRIS。

[0060] 在本文所述的配制品的一些实施例中,盐是氯化钠或氯化钾。

[0061] 在本文所述的配制品的一些实施例中,助悬剂是卡波普(carbopol)(B型卡波姆均聚物),并且将氯化钠的量调节至提供使配制品的粘度为约20cP至约200cP的量(当使用轴CP-42在约25°C下以60rpm时)。在一些实施例中,氯化钠的存在量是从约0.01%w/v至约0.5%w/v、从约0.02%w/v至约0.4%w/v、从约0.03%w/v至约0.3%w/v、从约0.04%w/v至约0.2%w/v、从约0.05%w/v至约0.1%w/v、或约0.05%w/v。

[0062] 在本文所述配制品的一些实施例中,配制品的pH是约5.5至约8.0。在一些实施例中,配制品的pH是约6.0至约8.0,约6.0或约7.4。

[0063] 在一些实施例中,本文所述的配制品还包括选自由环糊精组成的组的另外的试剂,所述环糊精的量是至少约1.5w/v%、至少约3.0w/v%、至少约3.5w/v%或至少约4.5w/v,但不大于约10.0w/v%、不大于约8.0%w/v、不大于约6.5w/v%、或不大于约5.5w/v。在一些实施例中,环糊精是羟丙基β-环糊精或磺基烷基醚β-环糊精,其量为配制品的约5%w/v。

[0064] 在一些实施例中,本披露涉及配制品,其包含:

[0065] 以约0.5%w/v至约2.5%w/v的量的以晶体形式K'、晶体形式M、晶体形式Q、水合物H_B或其组合的化合物I,

[0066] 所述非离子表面活性剂是约0.01%w/v至0.2%w/v的量的泰洛沙泊、泊洛沙姆或其组合;

[0067] 所述助悬剂是羟丙基甲基纤维素、聚乙二醇或B型卡波姆均聚物;

[0068] 所述张度剂是约0.05%w/v至约10%w/v的量的至少一种多元醇;

[0069] 所述缓冲剂是乙二胺四乙酸盐、磷酸盐、硼酸盐或其组合

[0070] 盐;并且

[0071] 水,其量足够至100%;并且

[0072] pH在约5.5至约8.0的范围内。

[0073] 在一些实施例中,本披露涉及配制品,其包含:

[0074] 以晶体形式K'、晶体形式M、晶体形式Q、水合物H_B或其组合的化合物I,以约0.5%w/v、约1.0%w/v、约1.5%w/v、约2.0%w/v、或约2.5%w/v的量存在,

[0075] 非离子表面活性剂,其是约0.04%w/v至约0.06%w/v的量的泰洛沙泊,约0.005%w/v-0.12%w/v的量的泊洛沙姆,或其组合;

[0076] 助悬剂,其是约0.1%w/v至约0.8w/v%的量的羟丙基甲基纤维素,约2%w/v至约8%w/v的量的聚乙二醇,约0.05%w/v至约0.5%w/v的量的B型卡波姆均聚物,或其组合;

[0077] 张度剂,其是约0.1%w/v至约5%w/v的量的甘露醇或甘油;

[0078] 缓冲剂,其是乙二胺四乙酸盐、磷酸盐、硼酸盐、氨丁三醇或其组合;

[0079] 0.01%w/v至约1%w/v的量的氯化钠;并且

[0080] 水,其量足够至100%;并且

[0081] 具有的pH值在约5.5至约8.0的范围内。

[0082] 在一些实施例中,本披露涉及配制品,其包含:

[0083] 以晶体形式K'、晶体形式M、晶体形式Q、水合物H_B或其组合的4-(7-羟基-2-异丙基-4-氧代-4H-喹啉-3-基)-苄腈(化合物I)的悬浮液,以约0.5%w/v、约1.0%w/v、约1.5%w/v、约2.0%w/v、或约2.5%w/v的量,

[0084] 约0.04w/v至约0.06%w/v的量的泰洛沙泊;

[0085] 约0.05%w/v至约0.4%w/v的量的B型卡波姆均聚物;

[0086] 约0.5%w/v至约5%w/v的量的甘油;

[0087] 选自由乙二胺四乙酸盐、磷酸盐、硼酸盐、氨丁三醇及其组合组成的组的缓冲剂;

[0088] 0.01%w/v至约1%w/v的量的氯化钠;并且

[0089] 水,其量足够至100%;

[0090] 其中所述配制品的pH是约5.5至约8.0。

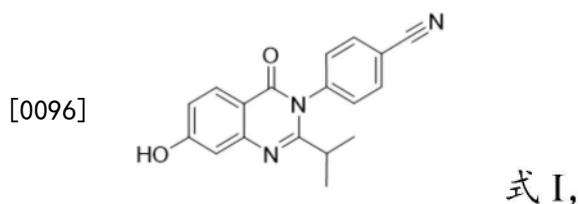
[0091] 在本文所述配制品的一些实施例中,化合物I呈多晶形式B。

[0092] 在一些实施例中,本文所述的配制品具有约20cP至约200cP的粘度。

[0093] 在一些实施例中,本文所述的配制品的渗透压是约200至约450毫渗摩/千克(mOsm/kg)。

[0094] 在本文所述配制品的一些实施例中,化合物I的D₉₀(其中化合物I的90%由较小颗粒组成的直径)低于约10 μ m、低于约8 μ m、低于约6 μ m、低于约4 μ m、低于约3 μ m或约2 μ m。在一些实施例中,配制品中的化合物I的D₅₀(其中化合物I的50%由较小颗粒组成的直径)低于约10 μ m、低于约8 μ m、低于约6 μ m、低于约4 μ m、低于约3 μ m、低于约2 μ m或约1 μ m。在一些实施例中,配制品中的化合物I的D₁₀(其中化合物I的10%由较小颗粒组成的直径)低于约5 μ m,低于约4 μ m,低于约3 μ m,低于约2 μ m,低于约1 μ m或约0.3 μ m。

[0095] 在一些实施例中,本披露涉及在有需要的受试者中治疗眼表疼痛的方法,所述方法包括眼施用有效量的具有以下结构的4-(7-羟基-2-异丙基-4-氧代-4H-喹啉-3-基)-苄腈(具有式I的化合物):



[0097] 或其盐、溶剂化物、多晶型物、或共结晶给所述受试者。

[0098] 在一些实施例中,眼表疼痛是急性或偶发性眼表疼痛。在一些实施例中,眼表疼痛是持续至少1个月、至少2个月、或至少3个月的慢性眼表疼痛。在一些实施例中,将具有式I的化合物施用于受试者的角膜。

[0099] 在一些实施例中,COSP与干眼病有关。在一些实施例中,施用导致干眼病症状的减轻。在一些实施例中,施用导致与干眼病有关的疼痛减轻。在一些实施例中,施用导致眼干燥、眼不适、眼充血、眼灼热或刺痛、砂砾感或异物感、或畏光中的一种或多种的发生率降低至少约10%。

[0100] 在一些实施例中,受试者在屈光性角膜切削术(PRK)手术或激光辅助原位角膜磨镶术(LASIK)手术后患有以下中的一种或多种持续至少三个月:干眼病、干燥综合征、结膜

炎(包括角膜结膜炎、春季角膜结膜炎、变应性结膜炎)、Map-Dot-指纹营养不良、棘阿米巴、纤维肌痛、睑板腺功能障碍、甲状腺眼病、酒渣鼻、上睑下垂、圆锥角膜、眼痛综合征、史蒂芬-约翰逊综合征、角膜上皮病变、角膜神经病变(包括LASIK诱导的角膜神经病变)、角膜营养不良(包括复发性角膜营养不良)、上皮基底膜营养不良、角膜糜烂或擦伤(包括复发性角膜糜烂或擦伤)、眼表疾病、睑缘炎、移植物抗宿主病、睑板腺炎、青光眼、结膜松弛症、角膜病变(包括疱疹性角膜病变、丝状角膜病变、带状或大疱性角膜病变、暴露性角膜病变)、角膜炎(包括单纯疱疹病毒性角膜炎)、虹膜炎、表层巩膜炎、角膜手术、多发性硬化症、倒睫、翼状胬肉、神经痛、眼干燥症、从神经营养性角膜炎中康复的患者、或眼痛。

[0101] 在一些实施例中,方法包括向受试者施用另外的治疗剂。

[0102] 在一些实施例中,施用导致视力量表(VAS)的疼痛评分与安慰剂相比降低至少约3、至少约4、至少约5、至少约6、至少约7、至少约8、至少约9或至少约10。在一些实施例中,VAS评分的降低是由向受试者施用化合物I之前和之后的VAS评分的差异产生的。在一些实施例中,VAS评分的降低发生在向受试者施用化合物I后约半小时之内、约一小时、约2小时之内、约4小时之内或约2-4小时。

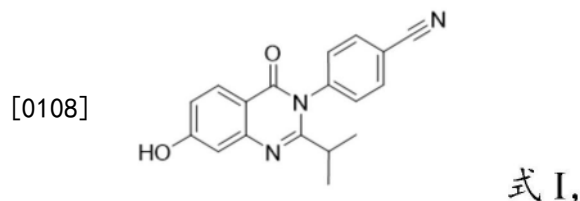
[0103] 在一些实施例中,以McMonnies量表,化合物I的施用导致受试者的充血降低至少约1、至少约2、至少约3、至少约4或至少约5。

[0104] 在一些实施例中,与安慰剂相比,施用不会导致最佳矫正视力、眼内压、裂隙灯生物显微镜检查、散瞳检查、眨眼率、泪液产生、角膜染色中的一种或多种的变化。

[0105] 在一些实施例中,具有式I的化合物以本文所述的配制品的形式施用。在一些实施例中,将配制品施用至少约一个、约两个或约三个月。在一些实施例中,配制品每天施用一至四次。

[0106] 在一些实施例中,本披露提供了用于治疗眼表疼痛的本文所述的配制品。在所述用途的一些实施例中,眼表疼痛是偶发性(例如,急性)眼表疼痛或持续至少1个月、至少2个月、或至少3个月的慢性眼表疼痛。

[0107] 在一些实施例中,本披露提供了在有需要的受试者中减轻眼表疼痛的方法,所述方法包括眼施用具有以下结构的4-(7-羟基-2-异丙基-4-氧代-4H-喹啉-3-基)-苄腈(式I):



[0109] 或其盐、溶剂化物、多晶型物、或共结晶给所述受试者。

[0110] 在一些实施例中,眼表疼痛是偶发性(例如,急性)眼表疼痛,眼表疼痛是慢性眼表疼痛(COSP)。在一些实施例中,COSP与干眼病有关。

[0111] 在一些实施例中,施用导致干眼病症状的减轻。在一些实施例中,施用导致与干眼病有关的疼痛减轻。在一些实施例中,施用导致眼干燥、眼不适、眼充血、眼灼热或刺痛、砂砾感或异物感、或畏光中的一种或多种的发生率降低至少约10%。

[0112] 在一些实施例中,受试者患有以下中的一种或多种:干眼病、干燥综合征、结膜炎

(包括角膜结膜炎、春季角膜结膜炎、变应性结膜炎)、Map-Dot-指纹营养不良、棘阿米巴、纤维肌痛、睑板腺功能障碍、甲状腺眼病、酒渣鼻、上睑下垂、圆锥角膜、眼痛综合征、史蒂芬-约翰逊综合征、角膜上皮病变、角膜神经病变(包括LASIK诱导的角膜神经病变)、角膜营养不良(包括复发性角膜营养不良)、上皮基底膜营养不良、角膜糜烂或擦伤(包括复发性角膜糜烂或擦伤)、眼表疾病、睑缘炎、移植物抗宿主病、睑板腺炎、青光眼、结膜松弛症、角膜病变(包括疱疹性角膜病变、丝状角膜病变、带状或大疱性角膜病变、暴露性角膜病变)、角膜炎(包括单纯疱疹病毒性角膜炎)、虹膜炎、表层巩膜炎、角膜手术、多发性硬化症、倒睫、翼状胬肉、神经痛、眼干燥症、或从神经营养性角膜炎中康复的患者。在一些实施例中,所述受试者在屈光性角膜切削术(PRK)手术或激光辅助原位角膜磨镶术(LASIK)手术后遭受持续至少三个月的眼痛。

[0113] 在一些实施例中,方法包括向受试者施用另外的治疗剂。

[0114] 在一些实施例中,施用导致视力量表(VAS)的疼痛评分与安慰剂相比降低至少约3、至少约4、至少约5、至少约6、至少约7、至少约8、至少约9或至少约10。在一些实施例中,与安慰剂相比,施用导致VAS疼痛评分降低至少约6、至少约7、至少约8、至少约9或至少约10。在一些实施例中,疼痛评分的降低是由向受试者施用化合物I之前和之后的疼痛评分的差异产生的。在其他实施例中,疼痛评分的降低发生在向受试者施用化合物I约7天后。在一些实施例中,疼痛评分的降低发生在向受试者施用化合物I约14天后。

[0115] 在一些实施例中,以McMonnies量表,施用导致受试者的充血降低至少约1、至少约2、至少约3、至少约4或至少约5。

[0116] 在一些实施例中,与施用化合物之前的VAS评分相比,施用导致视力量表(VAS)的疼痛评分降低至少约3。

[0117] 在所述方法的一些实施例中,具有式I的化合物以本文所述的配制品的形式施用。

[0118] 本发明的具体优选实施例将因以下某些优选实施例和权利要求书的更详细的描述而变得显而易见。

附图说明

[0119] 图1提供了化合物I的晶体形式K'的X射线衍射图。

[0120] 图2提供了化合物I的晶体形式K'的差示扫描量热法扫描。

[0121] 图3提供了化合物I的晶体形式K'的扫描电子图像。

[0122] 图4提供了化合物I的晶体形式M的X射线粉末衍射图。

[0123] 图5提供了化合物I的晶体形式M的可替代地差示扫描量热法扫描。

[0124] 图6提供了化合物I的晶体形式M的扫描电子图像。

[0125] 图7提供了化合物I的水合物H_b的X射线粉末衍射图。

[0126] 图8提供了化合物I的晶体形式M的可替代地差示扫描量热法扫描。

[0127] 图9提供了化合物I的水合物H_b的扫描电子图像。

[0128] 图10提供了化合物I的晶体形式Q的X射线粉末衍射图。

[0129] 图11提供了化合物I的晶体形式Q的可替代地差示扫描量热法扫描。

[0130] 图12提供了化合物I的晶体形式Q的扫描电子图像。

具体实施方式

[0131] “TRPV1受体”是指已经通过分子克隆和药理学进行表征的瞬时受体电位香草酸1。参见例如,Caterina MJ,等人,.Nature[自然]1997;389:816-824。如在WO 2005/120510(其通过引用以其全文特此并入)中所述,对TRPV1受体活性进行测量。

[0132] 本文所述化合物的语言“有效量”是指在哺乳动物中实现其预期功能所必需或足以实现其预期功能的治疗化合物的量。治疗化合物的有效量可根据以下因素而变化,如哺乳动物中已存在的病原体的量,哺乳动物的年龄、性别和体重,以及本披露的治疗化合物在哺乳动物中治疗眼表障碍和/或其症状的能力。

[0133] 术语“眼科相容的”是指适用于与人类和动物的眼组织接触而没有过度毒性、刺激、过敏反应或其他问题或并发症(与合理的益处/风险比相称)的配制品、聚合物和其他材料和/或剂型。

[0134] 如本文所用,关于疾病或障碍,术语“治疗(treat、treating或treatment)”在一些实施例中,是指减轻疾病或障碍(即,减慢或阻止或减少疾病或其至少一种临床症状的发展)。在另一个实施例中,“治疗(treat、treating或treatment)”是指减轻或改善至少一种身体参数,包括不能被患者辨别的那些。在又一个实施例中,“治疗(treat、treating或treatment)”是指在身体上(例如,可辨别的症状的稳定化)或在生理上(例如,身体参数的稳定化)或二者调节疾病或障碍。在又一个实施例中,“治疗(treat、treating或treatment)”是指预防或延迟疾病或障碍或其症状的发病或发展或进展。

[0135] 如本文所用,术语“受试者”或“患者”是指人和非人哺乳动物,包括但不限于灵长类动物、兔、猪、马、狗、猫、绵羊和牛。在特定的实施例中,受试者或患者是人。在一些实施例中,术语“患者”或“受试者”是指患有本文所述病症(即疾病或障碍)并且将从治疗中受益的人。如本文所用,如果此类受试者(患者)会在生物学上、医学上或生活质量方面从这类治疗中获益,那么所述受试者是对治疗“有需要的”。在特定的实施例中,受试者是至少约18岁的成年人。在一些实施例中,所述受试者是从约18岁至约75岁的成年人。在一些实施例中,受试者是至多约18岁的孩子。

[0136] 如本文所用,“眼表”是指眼的外表面,其在解剖学上包含角膜(具有上皮、前弹力层(bowman layer)、基质、后弹力层(descement membrane)、内皮)、结膜、结膜囊(cul de sac)、和角膜-巩膜接合处(即角膜缘)。

[0137] 如本文所用,“疼痛”是指对实际疼痛的恒定或间歇的感觉,所述实际疼痛被描述为但不限于刺痛、钝痛、锐痛、或痛苦。疼痛也可能是指类似的相关描述符,例如但不限于灼热、刺痛、砂砾感、异物感、干燥,沙粒感、疲倦、发痒、受刺激、对光敏感。

[0138] 如本文所用,眼施用包括对眼的所有部分施用,包括眼表的所有部分,例如角膜、结膜、结膜囊、和角膜-巩膜接合处(即角膜缘)。

[0139] 如本文所用,“眼表疼痛”是指眼表面(例如,角膜)上的疼痛。眼痛可以是伤害性疼痛,其通常由外部物理或化学损伤性刺激(例如角膜手术、炎症、或对角膜表面的其他损伤)引起。眼痛也可能由神经性疼痛而引起,所述神经性疼痛可能由于对身体神经元的直接损害而发生,导致疼痛信息被发送到中枢神经系统和脑,而不论是否存在有害刺激。如本文所用,“眼表疼痛”包括伤害性疼痛和神经性疼痛。

[0140] 如本文所用,术语“视觉模拟量表”(VAS)是疼痛强度的量度,其中受试者通常在量

表上标记与其疼痛水平一致的位置。疼痛在“无疼痛”（评分为0）和“尽可能严重的疼痛”或“最严重的可想象的疼痛”（评分为100）的范围中进行标记。参见例如，Hawker, 等人, *Arthritis Care&Research*[关节炎护理与研究]63(11), 第S240-S252页(2011年11月)。还有若干其他设计良好的疼痛量表,其可以用来帮助评估疼痛程度。经常使用数值评定量表(NRS),其中受试者使用数值来评定疼痛。数值范围可以是从1-10、或1-100。Wong-Baker FACES疼痛量表结合图片和数值用于疼痛评定。它可用于3岁以上的儿童和成人。六张面孔描绘了不同的表情,所述表情从快乐到极度沮丧而变化。每个都分配一个介于0(微笑)和10(哭泣)之间的数值评定。言语疼痛强度量表使用量表上的措辞来评定疼痛强度:无疼痛/轻度疼痛/中度疼痛/重度疼痛/非常重度的疼痛/可能的最重度的疼痛。

[0141] 眼感觉量表是一种具体的疼痛量表,其被发展用于测量眼痛的严重程度。参见 Caudle L.E.等人, *Optom Vis Sci.*[眼视觉科学]2007年8月;84(8):752-62。在此等级下,通常通过5个类别标签来测量疼痛、不适或光敏感性,所述5个类别标签为“极端”、“重度”、“中度”、“轻度”或“无”。

[0142] 眼痛评估调查(OPAS)是一种定量的、多维的调查表,其专门被设计用于评估角膜和眼表疼痛以及生活质量(QoL)变化。OPAS评估疼痛强度、眼和非眼痛的频率、QoL变化、恶化因素、相关因素、以及对症缓解的定量,从而容许监测治疗响应。参见Qazi等人, *Ophthalmology*[眼科]七月123(7):1458-1468(2016)。

[0143] 如本文所用,术语“视觉任务问卷”是指问卷,所述问卷要求受试者主观地评定他们进行某些活动所具有的困难程度,所述活动需要固定的或长时间的凝视,这可能加剧眼痛。问卷还要求关于与他们在视觉任务活动中遇到的困难相关的应对机制。

[0144] 如本文所用,眼充血是指眼表发红。眼充血可能是炎症和/或眼刺激的临床标志。通常基于标准照片,使用McMonnies量表以从0到5的值测量眼充血。

[0145] 如本文所用,“安慰剂”是指眼用配制品,其包括所施用的药物组合物的所有组分而不含药物。

[0146] 如本文所用,术语“约”是指值的范围为指定值的+10%。

[0147] 如本文使用的“多晶型物”是指具有相同化学组成但形成晶体的分子、原子、和/或离子的不同空间排列的结晶形式。

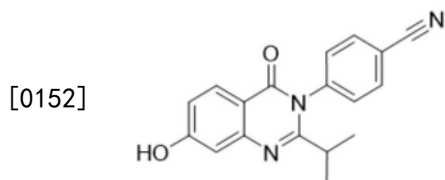
[0148] 如本文使用的“溶剂化物”是指进一步包含结合到晶格结构中的一种或多种溶剂的分子的分子、原子、和/或离子的结晶形式。溶剂化物中的溶剂分子可以规则排列和/或无序排列存在。溶剂化物可包含化学计量或非化学计量的溶剂分子。例如,具有非化学计量的溶剂分子的溶剂化物可能由溶剂化物中溶剂的部分损失而产生。溶剂化物可能作为包含多于一个化合物I的分子的二聚物或低聚物在晶格结构中出现。

[0149] 如本文所用,“无定形”是指没有结晶的分子、原子、和/或离子的固体形式。无定形固体不显示限定的X-射线衍射图。

[0150] 如本文所用,当关于形式使用时,“基本上纯的”是指如下化合物,所述化合物基于化合物的重量具有大于90重量%,包括大于90、91、92、93、94、95、96、97、98和99重量%,并且还包含等于约100重量%的化合物I的纯度。其余的材料包含化合物的一种或多种其他形式、和/或反应杂质和/或由其制备产生的加工杂质。例如,化合物I的结晶形式可以被认为是基本上纯的,因为其具有如通过本领域此时已知和普遍接受的手段所测量的大于90重

量%的纯度,其中剩余的小于10重量%的材料包含化合物I的一种或多种其他形式和/或反应杂质和/或加工杂质。

[0151] 如本文所用,“具有式I的化合物”、“化合物I”、“式I”和“化合物I”可互换使用并且意指名称为4-(7-羟基-2-异丙基-4-氧代-4H-喹唑啉-3-基)-苄腈的化合物,其结构如下所示,并且其可以使用本领域已知的并被描述于Chen等人的WO 2005/120510和美国专利号8,349,852(“Quinazolinone derivatives useful as vanilloid antagonists[可用于香草素拮抗剂的喹唑啉酮衍生物]”) (二者均在此通过引用将其全部内容并入本文)中的方法合成。



[0153] 如本文所用,呈大写或小写的“晶体形式”、“结晶形式”、“改性物(modification)”、“多晶型物”或“多晶形式”可互换地使用并且是指化合物I的结晶形式或多晶形式。化合物I可以以无定形或结晶形式使用。另外地或可替代地,可以使用化合物(I)的各种结晶和多晶形式。如本文所用,化合物(I)的“多晶形式”或“多晶型物”旨在涵盖化合物(I)的结晶水合物或其他结晶溶剂化物。

[0154] 本文给出的任何化学式还旨在表示未经标记的形式以及化合物的同位素标记形式。同位素标记的化合物具有由本文给出的式表示的结构,除了一个或多个原子被具有所选原子质量或质量数的原子代替。可以掺入本披露的化合物中的同位素包括例如氢、碳、氮、和氧的同位素,如³H、¹¹C、¹³C、¹⁴C和¹⁵N。因此,应当理解,本发明的方法能够或可以涉及掺入一种或多种任何上述同位素(包括例如放射性同位素(如³H和¹⁴C))的化合物或其中存在非放射性同位素(如²H和¹³C)的化合物。此类同位素标记的化合物可用于代谢研究(用¹⁴C)、反应动力学研究(例如,用²H或³H)、包括药物或底物组织分布测定的检测或成像技术(例如正电子发射断层扫描(PET)或单光子发射型计算机断层成像(SPECT)),或可用于患者的放射性治疗。同位素标记的化合物通常可以通过本领域技术人员已知的常规技术,例如使用适当的同位素标记的试剂代替未标记的先前使用的试剂来制备。

[0155] 本发明涵盖如下实施例,这些实施例包括本文提供的根据本发明有用的化合物的所有药学上可接受的盐。如本文所用,“药学上可接受的盐”是指所披露化合物的衍生物,其中通过将现存的酸或碱部分转化为其盐形式而对母体化合物进行修饰。药学上可接受的盐的实例包括但不限于碱性残基如胺的无机酸盐或有机酸盐;酸性残基如羧酸的碱金属盐或有机盐;等等。药学上可接受的盐包括例如从无毒的无机酸或有机酸形成的母体化合物的常规的无毒盐。药学上可接受的盐可以通过传统化学方法从包含碱性或酸性部分的母体化合物合成。通常,此类盐可以通过使这些化合物的游离酸或碱的形式与化学计算量的适当的碱或酸在水中或在有机溶剂中或者在两者的混合物中进行反应来制备;通常,非水性介质像醚、乙酸乙酯、乙醇、异丙醇、或乙腈是优选的。合适的盐的清单见于Remington's Pharmaceutical Sciences[雷明顿的药物科学],第17版,Mack Publishing Company[马克出版公司],伊斯顿,宾夕法尼亚州,1985,第1418页以及Journal of Pharmaceutical Science[药物科学杂志],66,2(1977)中,将其各自通过引用以其全文并入本文。例如,优选

的药学上可接受的盐包括但不限于碱性残基(如胺)的无机酸盐或有机酸盐。例如,盐可以是盐酸盐。合适的盐的其他实例可以在美国专利号8,349,852中找到,其内容以其全文特此并入。

[0156] 如本文使用的短语“药学上可接受的”是指在合理医学判断范围内的那些化合物、材料、组合物和/或剂型,这些是适合用于与人类和动物组织接触使用而没有过多的毒性、刺激、过敏反应或其他问题或并发症,与合理的益处/风险比相称。

[0157] 除非另有说明,否则所有成分的浓度均以重量/体积%(%w/v)为单位。如通常所理解的,%w/v值是指配制品中特定组分或成分的量。众所周知,能以不同单位表示等效浓度。例如,0.1%w/v的浓度也可以表示为1mg/ml溶液。

[0158] 除非另有说明,否则具有式I的化合物的本文所指的重量或剂量是化合物本身(而不是其盐或其前药)的重量或剂量,该重量或剂量对于实现预期的治疗效果可以是不同的。例如,适合于本文披露的方法、组合物或组合的化合物的相应盐的重量或剂量可以基于盐和化合物本身的分子量的比率来计算。

[0159] 化合物I的晶体形式B描述于美国专利号8,349,852中,将其通过引用并入本文。多晶型物B的特征在于X射线衍射图,所述X射线衍射图在选自9.3、10.6和14.4. \pm 0.2°2 θ 的2 θ 值处具有三个或更多个峰。在一些实施例中,多晶型物B的特征在于X射线衍射图,所述X射线衍射图在选自9.3、10.6、14.4、15.5、17.9、19.9、23.4 \pm 0.2°2 θ 的2 θ 值处具有三个或更多个峰。

[0160] 化合物I的晶体形式

[0161] 在一个方面,本发明涉及具有X射线衍射图的4-(7-羟基-2-异丙基-4-氧代-4H-喹啉-3-基)-苄腈(化合物I)的晶体形式K',该X射线衍射图在选自5.3、12.3和22.5 \pm 0.2°2 θ 的2 θ 值处具有三个或更多个峰。在一些实施例中,化合物I的晶体形式K'的特征在于X射线衍射图,该X射线衍射图在选自5.3、10.6、12.3、21.2、22.5和23.0 \pm 0.2°2 θ 的2 θ 值处具有三个或更多个峰。在一些实施例中,晶体形式K'的特征在于X射线衍射图,该X射线衍射图在选自5.3、10.6、12.3、17.0、17.3、19.4、20.3、21.2、22.5、23.0、24.8、27.1、32.0 \pm 0.2°2 θ 的2 θ 值处具有3个或更多个、4个或更多个、5个或更多个、6个或更多个、或者7个或更多个峰。在一些实施例中,本发明涉及制备化合物I的晶体形式K'的方法,该方法包括蒸发化合物I在约1:1(v/v)正丁醇/二氯甲烷中的溶液,以将化合物I结晶为晶体形式K'。

[0162] 在一个实施例中,化合物I的晶体形式K'以基本上纯的形式提供。这种呈基本上纯的形式的化合物I的晶体形式K'可以用于药物组合物中,例如,如本文所述的眼用配制品。在一些实施例中,本披露提供了包括呈晶体形式K'的化合物I的药物配制品。在一些实施例中,本披露提供了化合物I的眼用悬浮液,其中至少10%、至少约20%、至少约30%、至少约40%、至少约50%、至少约60%、至少约70%、至少约80%、或至少90%的化合物I以晶体形式K'存在。

[0163] 在一个方面,本发明涉及具有X射线衍射图的4-(7-羟基-2-异丙基-4-氧代-4H-喹啉-3-基)-苄腈(化合物I)的晶体形式M,该X射线衍射图在选自11.1、18.5、19.1 \pm 0.2°2 θ 的2 θ 值处具有三个或更多个峰。在特定的实施例中,化合物I的晶体形式M的特征在于X射线衍射图,该X射线衍射图在选自11.1、12.1、18.5、19.1、20.1、21.4 \pm 0.2°2 θ 的2 θ 值处具有三个或更多个峰。在一些实施例中,晶体形式M的特征在于X射线衍射图,该X射线衍射图在选

自11.1、12.1、18.5、19.1、20.1、21.4、21.7、22.2、23.1、26.4、27.3、29.7 \pm 0.2 $^{\circ}$ 2 θ 的2 θ 值处具有3个或更多个、4个或更多个、5个或更多个、6个或更多个、或者7个或更多个峰。在一些实施例中,本发明涉及制备化合物I的晶体形式M的方法,该方法包括将在丙酮中的呈晶体形式B的化合物I在室温下浆化至少24小时、至少2天、至少3天、至少4天、或至少5天。可替代地,可以通过将在丙酮、乙醇、1:1乙醇/水、甲醇、或1:1甲醇/水中的化合物I的晶体形式B在50 $^{\circ}$ C下浆化2周来获得晶体形式M。

[0164] 在一个实施例中,化合物I的晶体形式M以基本上纯的形式提供。这种呈基本上纯的形式的化合物I的晶体形式M可以用于药物组合物中,例如,如本文所述的眼用配制品。在一些实施例中,本披露提供了包括呈晶体形式M的化合物I的药物配制品。在一些实施例中,本披露提供了化合物I的眼用悬浮液,其中至少10%、至少约20%、至少约30%、至少约40%、至少约50%、至少约60%、至少约70%、至少约80%、或至少90%的化合物I以晶体形式M存在。

[0165] 在一个方面,本发明涉及具有X射线衍射图的4-(7-羟基-2-异丙基-4-氧代-4H-喹啉-3-基)-苄腈(化合物I)的结晶水合物H_B,该X射线衍射图在选自6.6、12.2、15.8 \pm 0.2 $^{\circ}$ 2 θ 的2 θ 值处具有三个或更多个峰。在特定的实施例中,化合物I的结晶水合物H_B的特征在于X射线衍射图,该X射线衍射图在选自6.6、12.2、14.6、15.8、16.1、18.5、20.9、24.7 \pm 0.2 $^{\circ}$ 2 θ 的2 θ 值处具有三个或更多个峰。在一些实施例中,水合物H_B的特征在于X射线衍射图,该X射线衍射图在选自6.6、11.7、12.2、14.6、15.8、16.1、18.5、19.7、20.9、24.7、26.5、27.7、29.3 \pm 0.2 $^{\circ}$ 2 θ 的2 θ 值处具有3个或更多个、4个或更多个、5个或更多个、6个或更多个、或者7个或更多个峰。在一些实施例中,本发明涉及制备化合物I的结晶水合物H_B的方法,该方法包括将在丙酮和水的约1:1混合物中的呈晶体形式B的化合物I在室温下浆化至少5天、至少6天、或至少7天,以提供呈结晶水合物H_B的化合物I。

[0166] 在一个实施例中,化合物I的水合物H_B以基本上纯的形式提供。这种呈基本上纯的形式的化合物I的水合物H_B可以用于药物组合物中,例如,如本文所述的眼用配制品。在一些实施例中,本披露提供了包括呈水合物H_B的化合物I的药物配制品。在一些实施例中,本披露提供了化合物I的眼用悬浮液,其中至少10%、至少约20%、至少约30%、至少约40%、至少约50%、至少约60%、至少约70%、至少约80%、或至少90%的化合物I以水合物H_B存在。

[0167] 在一个方面,本发明涉及具有X射线衍射图的4-(7-羟基-2-异丙基-4-氧代-4H-喹啉-3-基)-苄腈(化合物I)的晶体形式Q,该X射线衍射图在选自11.2、12.2、19.1 \pm 0.2 $^{\circ}$ 2 θ 的2 θ 值处具有三个或更多个峰。在特定的实施例中,化合物I的晶体形式Q的特征在于X射线衍射图,该X射线衍射图在选自11.2、12.2、18.5、19.1、20.1、22.0、22.5、23.3、26.5 \pm 0.2 $^{\circ}$ 2 θ 的2 θ 值处具有三个或更多个峰。在一些实施例中,晶体形式A的特征在于X射线衍射图,该X射线衍射图在选自11.2、12.2、17.7、18.5、19.1、20.1、22.0、22.5、23.3、24.2、24.6、26.5、28.5 \pm 0.2 $^{\circ}$ 2 θ 的2 θ 值处具有3个或更多个、4个或更多个、5个或更多个、6个或更多个、或者7个或更多个峰。在一些实施例中,本发明涉及制备根据权利要求10-11所述的化合物I的晶体形式Q的方法,该方法包括将在约1:1(v/v)正丁醇/二氯甲烷中的呈晶体形式B的化合物I浆化以获得呈晶体形式Q的化合物I。

[0168] 在一个实施例中,化合物I的晶体形式Q以基本上纯的形式提供。这种呈基本上纯

的形式的化合物I的晶体形式Q可以用于药物组合物中,例如,如本文所述的眼用配制品。在一些实施例中,本披露提供了包括呈晶体形式Q的化合物I的药物配制品。在一些实施例中,本披露提供了化合物I的眼用悬浮液,其中至少10%、至少约20%、至少约30%、至少约40%、至少约50%、至少约60%、至少约70%、至少约80%、或至少90%的化合物I以晶体形式Q存在。

[0169] 在一些实施例中,本发明提供了具有式I的化合物的配制品。在一些实施例中,配制品是具有式I的化合物的水性悬浮液。在一些实施例中,悬浮液包括浓度是从约0.5%至约1.5%w/v、约0.5%至约2.5%w/v、约0.5%至约3.5%w/v、约0.5%至约3.0%w/v、约1.0%至约2.5%w/v、约1.5%至约3.0%w/v、约0.5%至约2.5%w/v的具有式I的化合物。在一些实施例中,用于局部眼部用途的配制品中的具有式I的化合物的浓度是至少约0.5%w/v、至少约1.0%w/v、至少约1.5%w/v、至少约2.0%w/v、或至少约2.5%w/v。在一些实施例中,用于局部使用的配制品中的具有式I的化合物的浓度不超过约5.0%w/v、不超过约4.5%w/v、不超过约4.0%w/v、不超过约3.5%w/v,或不超过约3.0%w/v。在特定的实施例中,用于局部使用的配制品中的具有式I的化合物的浓度是约0.5%w/v、约1.0%w/v、约1.5%w/v、约2.0%w/v、约2.5%w/v、约3.0%w/v、或约3.5%w/v。在一些实施例中,以mg/ml为单位表达,将具有式I的化合物以约5mg/ml至约35mg/ml、约5mg/ml至约25mg/ml、或约5mg/ml至约15mg/ml、约5mg/ml至约30mg/ml、约10mg/ml至约25mg/ml、约15mg/ml至约30mg/ml、或约5mg/ml至约25mg/ml的浓度施用给受试者。在一些实施例中,用于局部使用的配制品中的具有式I的化合物的浓度是至少约5mg/ml、至少约10mg/ml、至少约15mg/ml、至少约20mg/ml、或至少约25mg/ml。在一些实施例中,用于局部使用的配制品中的具有式I的化合物的浓度不超过约50mg/ml、不超过约45mg/ml、不超过约40mg/ml、不超过约35mg/ml、或不超过约30mg/ml。在特定的实施例中,具有式I的化合物以约5mg/ml、约10mg/ml、约15mg/ml、约20mg/ml、约25mg/ml、约30mg/ml或约35mg/ml的浓度施用。在一些实施例中,具有式I的化合物以晶体形式K'、晶体形式M、晶体形式Q、水合物H_B或其组合的形式存在。在一些实施例中,化合物I在本文所述的眼用配制品中以基本上纯的形式的晶体形式K'存在。在一些实施例中,化合物I在本文所述的眼用配制品中以基本上纯的形式的晶体M存在。在一些实施例中,化合物I在本文所述的眼用配制品中以基本上纯的形式的晶体形式Q存在。在特定的实施例中,化合物I在配制品中以不同比率的两种或更多种结晶形式的混合物存在。在一些实施例中,化合物I以比率为约1:99至约99:1的晶体形式B和K'、晶体形式B和M、晶体形式B和水合物H_B、晶体形式B和Q、晶体形式M和水合物H_B的混合物存在。

[0170] 在一些实施例中,配制品进一步包括至少一种眼科上可接受的赋形剂。

[0171] 在一些实施例中,配制品包括眼科上可接受的表面活性剂。在一些实施例中,表面活性剂是阴离子表面活性剂。在具体的实施例中,阴离子表面活性剂选自C₁₀-C₂₂烷基硫酸盐、C₁₀-C₂₂烷基(低聚氧化烯)硫酸盐、C₄-C₂₂烷基磺基琥珀酸酯、C₁₀-C₂₂酰基肌氨酸盐和C₁₀-C₂₂烷基羧酸盐;其中低聚氧化烯部分具有一至五个氧基-C₁-C₆氧化烯部分,例如氧化乙烯部分。所述阴离子表面活性剂可以具有抗衡阳离子,其选自碱金属,例如钠,C₁-C₃烷基铵,三(C₁-C₃烷醇)铵,例如三乙醇铵,二(C₁-C₃烷醇)铵和铵阳离子。配制品中的阴离子表面活性剂的浓度是约0.005g/L至0.1g/L,或0.005g/L至0.05g/L。在一些实施例中,表面活性剂是

阳离子表面活性剂。阳离子表面活性剂的非限制性实例包括烷基胺盐、烷基胺聚氧乙烯加合物、脂肪酸三乙醇胺单酯盐、酰基氨基乙基二乙胺盐、脂肪酸多胺缩合物、烷基咪唑啉、1-酰基氨基乙基-2-烷基咪唑啉、1-羟乙基-2-烷基咪唑啉,包括氯己定或其类似的盐、氯己定或其盐(例如,葡萄糖酸氯己定)。在一些实施例中,阳离子表面活性剂在配制品中的存在量是从约0.001至约5%w/v、或约0.001至约1%w/v、或约0.001至约0.1%w/v、或约0.001至约0.01%w/v、或约0.001至约0.005%w/v。

[0172] 在具体的实施例中,表面活性剂是非离子表面活性剂。在一些实施例中,非离子表面活性剂是聚山梨酯表面活性剂、环氧乙烷的嵌段共聚物和环氧丙烷表面活性剂(例如,普朗尼克(pluronic)或特窗酸(tetronic)表面活性剂)、泊洛沙姆、泰洛沙泊、或其组合。泰洛沙泊是烷基芳基聚醚醇类型的非离子液体聚合物。泊洛沙姆是非离子型三嵌段共聚物,其由为聚氧丙烯(聚(氧化丙烯))的中心疏水链侧接为聚氧乙烯(聚(环氧乙烷))的两个亲水链构成。在特定的实施例中,非离子表面活性剂是泰洛沙泊。在一些实施例中,泰洛沙泊的存在量是至少约0.001%w/v、至少约0.01%w/v、至少约0.02%w/v、至少约0.03%w/v、至少约0.04%w/v,并且不超过约1%w/v、不超过约0.5%w/v、不超过约0.3%w/v、或不超过约0.2%w/v、不超过约0.1%w/v、或不超过约0.08%w/v。在特定的实施例中,非离子表面活性剂是泰洛沙泊,其存在量是约0.03%w/v至0.08%w/v,或约0.05%w/v。

[0173] 在一些实施例中,配制品包括约15-20%w/v的泊洛沙姆表面活性剂。在一些实施例中,配制品包括约15、约15.5%、约16%、约16.5%、约17%、约17.5%、约18%、约18.5%、约19%、约19.5%或约20%w/v泊洛沙姆。在特定的实施例中,配制品包括约17.5%w/v的泊洛沙姆。仍在特定的实施例中,泊洛沙姆是泊洛沙姆407。在特定的实施例中,表面活性剂基本上都是泰洛沙泊。

[0174] 在一些实施例中,配制品包括助悬剂。在一些实施例中,助悬剂是卡波姆、羟丙基甲基纤维素(羟丙甲纤维素)、聚乙二醇或其组合。卡波姆是具有交联的聚合物链网络的羧乙烯基聚合物。聚合物通常被表征为具有羧酸官能团,并且可含有2至7个碳原子/官能团。卡波姆,即与例如烯丙基蔗糖或季戊四醇烯丙基醚交联的丙烯酸的合成高分子量聚合物,特别是水溶性和水溶胀性卡波姆。卡波姆可从各种供应商处以商品名CARBOPOL[®]获得。在特定的实施例中,卡波姆是B型卡波姆均聚物。在特定的实施例中,卡波姆是CARBOPOL[®]934P(卡波姆934P)、940或974P。在一些实施例中,助悬剂是卡波姆,并且在配制品中的存在量是至少约0.05%w/v、至少约0.1%w/v、或至少约0.2%w/v,并且不大于约1.0%w/v、不大于约0.6%w/v、或不大于约0.5%。在特定的实施例中,助悬剂是卡波姆,并且在配制品中的存在量是0.1%w/v至约0.3%w/v、或约0.2%w/v。

[0175] 在一些实施例中,助悬剂是羟丙基甲基纤维素。在特定的实施例中,羟丙基甲基纤维素在配制品中的存在量是至少约0.05%w/v、至少约0.1%w/v、或至少约0.25%w/v,并且低于约1.8%w/v、低于约1.0%w/v、低于约0.8%w/v、或低于约0.6%w/v。在一些实施例中,羟丙基甲基纤维素在配制品中的存在量是从约0.1%w/v至约0.8w/v%;从约0.1%w/v至约0.6%w/v;从约0.25%w/v至约0.8%w/v;从约0.4%w/v至约0.6%w/v。

[0176] 在一些实施例中,助悬剂是分子量为至少约200Da的聚乙二醇(PEG)。在一些实施例中,PEG具有至少约400、1,000、2,000、3,000、4,000、6,000或约10,000Da的分子量。在一些实施例中,助悬剂是分子量为约200至约20,000Da的聚乙二醇(PEG)。在一些实施例中,

PEG具有约400、1,000、2,000、3,000、4,000、6,000或约10,000Da的分子量。在一些实施例中,PEG在配制品中的存在量是至少1%w/v、至少约2%w/v、至少约3%w/v,并且低于约10%w/v、低于约9%w/v、或低于约8%w/v。在特定的实施例中,助悬剂是PEG400,其浓度是从约4%w/v至约9%w/v、约5%w/v至约8%w/v、或约7%w/v。在特定的实施例中,助悬剂是PEG6000,其浓度是从约1%w/v至约4%w/v、约1%w/v至约3%w/v、或约2%w/v。

[0177] 在特定的实施例中,助悬剂是一种以上的助悬剂的组合。在其他实施例中,助悬剂基本上都是卡波姆。

[0178] 在一些实施例中,助悬剂可以提供所需的配制品粘度。不受理论的束缚,据信适当粘度有利于将化合物I在配制品中保持在悬浮状态而不沉降和结块。在一些实施例中,配制品粘度是从约10至约200cP(厘泊),从约20cP至约200cP或从约20cP至约150cP。在一些实施例中,配制品粘度是至少约10cP、20cP、50cP、100cP或至少约150cP。使用Brookfield粘度计,使用轴CP-42以3rpm或60rpm测量配制品的粘度测量值。粘度通常在室温即25℃下测量。

[0179] 在一些实施例中,所述配制品包含张度剂。在一些实施例中,张度剂是多元醇。如本文所用,术语“多元醇”包括在相对于彼此不处于反式构型的两个相邻碳原子的每一个上具有至少一个羟基的任何化合物。所述多元醇可为直链的或环状的、取代或未取代的、或其混合物,只要所得的复合物是水溶性的且药学上可接受的。此类化合物的实例包括:糖、糖醇、糖酸和糖醛酸。在一些实施例中,张度剂是多元醇,例如糖、糖醇和糖酸,包括但不限于:甘露醇、甘油、木糖醇、山梨糖醇和丙二醇或其组合。在特定的实施例中,组合物包括甘露醇、甘油或其组合。在一些实施例中,配制品中的多元醇的量是从约0.05%w/v至约10%w/v,从约0.1%至约8%w/v,从约0.1%至约7%w/v,从约0.1%至约5%w/v。在特定的实施例中,张度剂是甘露醇或甘油,其在配制品中的存在量是从0.1%w/v至约5%w/v、或约0.2%w/v、约0.3%w/v、约0.4%w/v、约0.5%w/v、约1%w/v、约2%w/v、约2.5%w/v、约3.0%w/v、约3.5%w/v、约4.0%w/v、约4.5%w/v、或约5%w/v。在特定的实施例中,张度剂是甘露醇。在特定的实施例中,张度剂是甘油。

[0180] 在一些实施例中,配制品包括缓冲剂。缓冲剂物质的实例包括乙酸盐、抗坏血酸盐、硼酸盐、碳酸氢盐、碳酸盐、柠檬酸盐、乙二胺四乙酸盐(EDTA)葡萄糖酸盐、乳酸盐、磷酸盐、丙酸盐和TRIS(氨丁三醇)缓冲剂。在特定的实施例中,缓冲剂是磷酸盐缓冲系统。在特定的实施例中,缓冲剂是氨丁三醇缓冲剂。添加的缓冲剂物质的量通常是确保和维持生理上可耐受的pH范围所必需的量。在一些实施例中,pH范围是从约4至约9、从约4.5至约8.5、从约5.0至约8.0、从约5.5至约8.0、从约6.4至约8.4。在一些实施例中,pH是约6.0。在特定的实施例中,pH是约7.4。

[0181] 在一些实施例中,配制品包括盐。在一些实施例中,盐是氯化钠、氯化钾、氯化钙或氯化镁。在特定的实施例中,盐是氯化钠。在特定的实施例中,盐的存在量是至少约0.01%w/v、至少约0.02%w/v、至少约0.03%w/v、至少约0.04%w/v,并且不超过约0.5%w/v、不超过约0.4%w/v、不超过约0.3%w/v、不超过约0.2%w/v、或不超过约0.1%w/v。在特定的实施例中,盐的存在量是从约0.01%w/v至约0.5%w/v、从约0.02%w/v至约0.4%w/v、从约0.03%w/v至约0.3%w/v、从约0.04%w/v至约0.2%w/v、从约0.05%w/v至约0.1%w/v。在特定的实施例中,盐是氯化钠,并且在配制品中的存在量是约0.02%至约0.07%w/v、或约0.05%w/v。

[0182] 在一些实施例中,本文所述的配制品的渗透压是约200至约450毫渗摩/千克(mOsm/kg)、约200至约400mOsm/kg、约200至约300mOsm/kg或约240至约360mOsm/kg。

[0183] 在一些实施例中,配制品还可以是自我防腐的,并且不包括防腐剂。在其他实施例中,配制品包括防腐剂。在一些实施例中,所述防腐剂包括但不限于聚己基亚甲基双胍(PHMB),聚合季铵化合物(例如,聚季铵盐(polyquaternium)-1),含氯防腐剂,例如苯扎氯铵(BAK),亚氯酸盐防腐剂或其他。

[0184] 在一些实施例中,防腐剂是眼科上可接受的聚合季铵化合物。这种类型的化合物在以下中描述:美国专利号3,931,319;4,027,020;4,407,791;4,525,346;4,836,986;5,037,647和5,300,287;和PCT申请W0 91/09523(Dziabo等人)。在特定的实施例中,聚合铵化合物是聚季铵盐1,另外称为POLYQUAD®或ONAMERM®,具有在2,000至30,000之间的数均分子量。在另外特定的实施例中,所述数均分子量在3,000至14,000之间。

[0185] 当使用时,聚合季铵化合物通常以大于配制品的约0.00001w/v%,大于配制品的约0.0003w/v%或大于配制品的约0.0007w/v%的量使用。此外,当在配制品中使用,聚合季铵化合物通常以小于配制品的约0.03w/v%,小于配制品的约0.003w/v%或小于配制品的约0.0015w/v%的浓度使用。在一些实施例中,配制品中的聚合季铵化合物的浓度如下:大于约0.0003w/v%但小于约0.003w/v%;大于约0.0003w/v%但小于约0.0015w/v%;大于约0.0007w/v%但小于约0.003w/v%;以及大于约0.0007w/v%但小于约0.0015w/v%。在特定的实施例中,配制品包括浓度是约0.001%w/v的聚季铵盐1。

[0186] 在一些实施例中,配制品包括BAK,BAK的浓度是配制品的至少约0.0005w/v%、约0.001w/v%或大于约0.007w/v%,且浓度是小于眼用组合物的约0.1w/v%,小于眼用组合物的约0.02w/v%或小于眼用组合物的约0.0035w/v%。特别考虑到可以将BAK浓度的任何下限与BAK浓度的任何上限结合使用。在特定的实施例中,组合物中BAK的浓度如下:大于约0.001w/v%但小于约0.02w/v%;大于约0.001w/v%但小于约0.0035w/v%;大于约0.007w/v%但小于约0.02w/v%;以及大于约0.007w/v%但小于约0.0035w/v%。

[0187] 在一些实施例中,本文描述的水性配制品包括:

[0188] 4-(7-羟基-2-异丙基-4-氧代-4H-喹唑啉-3-基)-苄腈(化合物I)或其盐、共结晶或多晶型物,以约0.5%w/v至约3.5%w/v的量,

[0189] 以及一种或多种选自表面活性剂、助悬剂、张度剂、缓冲剂、防腐剂、盐和防腐剂组成的组的赋形剂。

[0190] 在一些实施例中,本文描述的水性配制品包括:

[0191] 以配制品中的悬浮液存在的4-(7-羟基-2-异丙基-4-氧代-4H-喹唑啉-3-基)-苄腈(化合物I)或其盐、共结晶或多晶型物,以约0.5%w/v至约3.5%w/v的量,

[0192] 以及一种或多种选自表面活性剂、助悬剂、张度剂、缓冲剂、防腐剂、盐和防腐剂组成的组的赋形剂。

[0193] 在一些实施例中,本文描述的水性配制品包括:

[0194] 以配制品中的悬浮液存在的4-(7-羟基-2-异丙基-4-氧代-4H-喹唑啉-3-基)-苄腈(化合物I)或其盐、共结晶或多晶型物,

[0195] 以及一种或多种选自表面活性剂、助悬剂、张度剂、缓冲剂、防腐剂、盐和防腐剂组成的组的赋形剂。

[0196] 在一些实施例中,本文描述的水性配制品包括:

[0197] 4-(7-羟基-2-异丙基-4-氧代-4H-喹唑啉-3-基)-苄腈(化合物I)或其盐、共结晶或多晶型物的悬浮液,

[0198] 以及一种或多种选自表面活性剂、助悬剂、张度剂、缓冲剂、防腐剂、盐和防腐剂组成的组的赋形剂。

[0199] 在一些实施例中,本文描述的水性配制品包括:

[0200] 以约0.5%w/v至约3.5%w/v的量的以晶体形式K'、晶体形式M、晶体形式Q、水合物H_B或其组合的4-(7-羟基-2-异丙基-4-氧代-4H-喹唑啉-3-基)-苄腈(化合物I),作为配制品中的悬浮液存在,

[0201] 表面活性剂,

[0202] 助悬剂,

[0203] 以及一种或多种选自张度剂、缓冲剂、防腐剂、盐和防腐剂组成的组的赋形剂。

[0204] 在一些实施例中,本文描述的发明是配制品,其包括:

[0205] 以约0.5%w/v至约3.5%w/v的量的以晶体形式K'、晶体形式M、晶体形式Q、水合物H_B或其组合的4-(7-羟基-2-异丙基-4-氧代-4H-喹唑啉-3-基)-苄腈(化合物I),作为配制品中的悬浮液存在,

[0206] 非离子表面活性剂;

[0207] 助悬剂;

[0208] 张度剂;

[0209] 缓冲剂;

[0210] 盐;以及

[0211] 任选地,防腐剂。

[0212] 在一些实施例中,本文描述的发明是配制品,其包括:

[0213] 以约0.5%w/v至约3.5%w/v的量的以晶体形式K'、晶体形式M、晶体形式Q、水合物H_B或其组合的4-(7-羟基-2-异丙基-4-氧代-4H-喹唑啉-3-基)-苄腈(化合物I)的悬浮液,

[0214] 非离子表面活性剂;

[0215] 助悬剂;

[0216] 张度剂;

[0217] 缓冲剂;

[0218] 盐;

[0219] 任选地,防腐剂;以及

[0220] 水,其量足够至100%。

[0221] 在一些实施例中,本文描述的发明是配制品,其包括:

[0222] 以约0.5%w/v至约2.5%w/v的量的以晶体形式K'、晶体形式M、晶体形式Q、水合物H_B或其组合的4-(7-羟基-2-异丙基-4-氧代-4H-喹唑啉-3-基)-苄腈(化合物I)的悬浮液,

[0223] 非离子表面活性剂,其选自约0.01%w/v至0.2%w/v的量的泰洛沙泊、泊洛沙姆或其组合;

[0224] 助悬剂,其选自羟丙基甲基纤维素、聚乙二醇或B型卡波姆均聚物;

[0225] 张度剂,其选自约0.05%w/v至约10%w/v的量的多元醇;

- [0226] 缓冲剂,其选自乙二胺四乙酸盐、磷酸盐、硼酸盐或其组合;
- [0227] 盐;并且
- [0228] 水,其量足够至100%;并且
- [0229] pH在约5.5至约8.0的范围内。
- [0230] 在一些实施例中,本文描述的发明是配制品,其包括:
- [0231] 以晶体形式K'、晶体形式M、晶体形式Q、水合物H_B或其组合的4-(7-羟基-2-异丙基-4-氧代-4H-喹啉-3-基)-苄腈(化合物I)的悬浮液,以约0.5%w/v、约1.0%w/v、约1.5%w/v、约2.0%w/v、或约2.5%w/v的量,
- [0232] 非离子表面活性剂,其选自约0.04%w/v至约0.06%w/v的量的泰洛沙泊,约0.005%w/v-0.12%w/v的量的泊洛沙姆,或其组合;
- [0233] 助悬剂,其选自约0.1%w/v至约0.8w/v%的量的羟丙基甲基纤维素,约2%w/v至约8%w/v的量的聚乙二醇,约0.05%w/v至约0.5%w/v的量的B型卡波姆均聚物,或其组合;
- [0234] 张度剂,其选自约0.1%w/v至约5%w/v的量的甘露醇或甘油;
- [0235] 缓冲剂,其选自乙二胺四乙酸盐、磷酸盐、硼酸盐、氨丁三醇或其组合;
- [0236] 0.01%w/v至约1%w/v的量的氯化钠;
- [0237] 水,其量足够至100%,并且
- [0238] pH在约5.5至约8.0的范围内。
- [0239] 在一些实施例中,本文描述的发明是配制品,其包括:
- [0240] 以晶体形式K'、晶体形式M、晶体形式Q、水合物H_B或其组合的4-(7-羟基-2-异丙基-4-氧代-4H-喹啉-3-基)-苄腈(化合物I)的悬浮液,以约0.5%w/v、约1.0%w/v、约1.5%w/v、约2.0%w/v、或约2.5%w/v的量,
- [0241] 约0.04w/v至约0.06%w/v的量的泰洛沙泊;
- [0242] 约0.05%w/v至约0.4%w/v的量的B型卡波姆均聚物;
- [0243] 约0.5%w/v至约5%w/v的量的甘油;
- [0244] 缓冲剂,其选自乙二胺四乙酸盐、磷酸盐、硼酸盐、氨丁三醇或其组合;
- [0245] 0.01%w/v至约1%w/v的量的氯化钠;
- [0246] 水,其量足够至100%,并且
- [0247] pH在约5.5至约8.0的范围内。
- [0248] 在一些实施例中,酸或碱例如盐酸、氢氧化钠或其组合用于调节配制品的pH。在特定的实施例中,盐酸用于将pH调节至约6.0或约7.4。
- [0249] 在一些实施例中,本文所述的配制品是水性的,即它们包括至少约90%、至少约92%或至少约95%的水。
- [0250] 在一些实施例中,本文所述的配制品还包括其他组分。在特定的实施例中,配制品包括环糊精衍生物,例如β-环糊精衍生物、γ-环糊精衍生物或其组合。在特定的实施例中,环糊精是羟丙基β-环糊精或磺基烷基醚β-环糊精。当存在时,环糊精衍生物的存在量可以是至少约1.5w/v%、至少约3.0w/v%、至少约3.5w/v%或至少约4.5w/v,但不大于约10.0w/v%、不大于约8.0%w/v、不大于约6.5w/v%、或不大于约5.5w/v。在特定的实施例中,配制品包括约5%w/v的羟丙基β-环糊精或磺基烷基醚β-环糊精。
- [0251] 在一些实施例中,本发明的配制品除化合物I之外还可包括另外的治疗剂。另外的

治疗剂可包括,例如,可用于治疗眼表障碍的其他化合物和抗体。此类药剂的非限制性列表包括非甾体抗炎药,例如酮咯酸、奈帕芬酸、溴芬酸、皮质类固醇;用于干眼病的药物,例如环孢菌素、利非昔斯特(lifitegrast)或其他TRPV1抑制剂。在特定的实施例中,所述另外的治疗剂是眼用类固醇,例如地塞米松、氟轻松、氯替泼诺、二氟泼尼酯、氟甲龙、泼尼松龙、泼尼松、美德松、曲安西龙、倍他米松、利美索龙或其药学上可接受的盐。可以包括在药物组合物中的此类另外的治疗剂的其他非限制性实例包括 **Xiidra®** (利非昔斯特)、**Restasis®** (环孢菌素)、米诺环素、强力霉素或其他四环素抗生素。其他实例包括角质层分离剂,例如二硫化硒、水杨酸、乙醇酸等,或其药学上可接受的盐。

[0252] 在一些实施例中,配制品在冷藏温度(例如4°C)下储存。在一些实施例中,在施用前将配制品加热至室温。

[0253] 在一些实施例中,将悬浮液包装在单剂量容器中。在一些实施例中,将配制品包装在多剂量容器中。

[0254] 本文所述的配制品每天一至六次(这取决于熟练的临床医生的常规判断)递送至眼表面。在一些实施例中,配制品每天一次、两次、三次或四次施用。

[0255] 在一些实施例中,本发明的药物配制品除化合物(I)外还可包括另外的治疗剂。另外的治疗剂可包括,例如,可用于治疗眼表障碍的其他化合物和抗体。此类药剂的非限制性列表包括非甾体抗炎药,例如酮咯酸、奈帕芬酸、溴芬酸、皮质类固醇;用于干眼病的药物,例如环孢菌素、利非昔斯特或其他TRPV1抑制剂。在特定的实施例中,所述另外的治疗剂是眼用类固醇,例如地塞米松、氟轻松、氯替泼诺、二氟泼尼酯、氟甲龙、泼尼松龙、泼尼松、美德松、曲安西龙、倍他米松、利美索龙或其药学上可接受的盐。可以包括在药物组合物中的此类另外的治疗剂的其他非限制性实例包括 **Xiidra®** (利非昔斯特)、**Restasis®** (环孢菌素)、米诺环素、强力霉素或其他四环素抗生素。其他实例包括角质层分离剂,例如二硫化硒、水杨酸、乙醇酸等,或其药学上可接受的盐。

[0256] 制备的方法

[0257] 在一些实施例中,通过以下制备配制品:混合一定量的4-(7-羟基-2-异丙基-4-氧代-4H-喹啉-3-基)-苄腈(化合物I)或其盐、共结晶或多晶型物,以及一种或多种选自由表面活性剂、助悬剂、张度剂、缓冲剂、防腐剂、盐和防腐剂组成的组的赋形剂。

[0258] 在一些实施例中,本发明提供了制备化合物I的药物配制品的方法。在一些实施例中,通过以下制备配制品:混合一定量的4-(7-羟基-2-异丙基-4-氧代-4H-喹啉-3-基)-苄腈(化合物I)或其盐、共结晶或多晶型物;

[0259] 非离子表面活性剂;

[0260] 助悬剂;

[0261] 张度剂;

[0262] 缓冲剂;

[0263] 盐;

[0264] 任选地,防腐剂;并且

[0265] 水,其量足够至100%,并且

[0266] 将pH调节至约5.5至约8.0的范围。

[0267] 使用方法

[0268] 不受理论的束缚,假设瞬时受体电位香草酸1 (TRPV1) 受体的阻滞剂可用于治疗疼痛,例如慢性疼痛。

[0269] 因此,在一些实施例中,本发明提供了在受试者中治疗眼表疼痛的方法,所述方法包括向所述受试者施用有效量的化合物(I)或其药学上可接受的盐、溶剂化物或共结晶。在一些实施例中,本发明提供了一种在有需要的受试者中减轻眼表疼痛的方法,所述方法包括向受试者施用有效量的化合物(I)或其药学上可接受的盐、溶剂化物或共结晶。在一些实施例中,本发明提供了具有式I的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物或共结晶在治疗或减轻眼表疼痛中的用途。在一些实施例中,具有式I的化合物呈多晶形式B。在特定的实施例中,本文所述的方法通过施用上文所述的化合物I的配制品来进行。因此,本发明提供了通过施用本文所述的化合物I的制剂来治疗眼表疼痛的方法。在一些实施例中,方法导致眼表疼痛减轻。

[0270] 在一些实施例中,受试者患有偶发性或急性眼痛。在一些实施例中,受试者患有慢性眼表疼痛,其持续至少三个月。在一些实施例中,受试者患有慢性眼表疼痛,其持续至少两个月。在一些实施例中,受试者患有慢性眼表疼痛,其持续至少一个月。在一些实施例中,受试者患有慢性眼表疼痛,其持续至少四个月。在一些实施例中,受试者患有慢性眼表疼痛,其持续至少五个月。因此,在一些实施例中,本发明提供了通过向受试者施用有效量的具有式I的化合物或其盐、溶剂化物、多晶型物或共结晶来治疗受试者的慢性眼表疼痛的方法。在一些实施例中,本发明提供了通过向受试者施用有效量的具有式I的化合物或其盐、溶剂化物、多晶型物或共结晶来减轻受试者的慢性眼表疼痛的方法。本发明提供了具有式I的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、多晶型物或共结晶在治疗慢性眼表疼痛中的用途。在一些实施例中,具有式I的化合物处于本文所述的配制品中。

[0271] 在一些实施例中,将所述配制品施用于受试者的眼表,例如角膜、结膜的任何部分或眼的囊(cul de sac)。

[0272] 在一些实施例中,本发明提供了以眼科相容配制品将约0.5%w/v至约3.5%w/v浓度的具有式I的化合物施用给需要其的受试者。在一些实施例中,施用浓度范围是约0.5%至约3.5%w/v、约0.5%至约2.5%w/v、约0.5%至约1.5%w/v、约0.5%至约3.0%w/v、约1.0%至约2.5%w/v、约1.5%至约3.0%w/v、约0.5%至约2.5%w/v。在一些实施例中,眼科相容配制品中化合物I的浓度是至少约0.5%w/v、至少约1.0%w/v、至少约1.5%w/v、至少约2.0%w/v、或至少约2.5%w/v。在一些实施例中,用于局部使用的配制品中的具有式I的化合物的浓度不超过约5.0%w/v、不超过约4.5%w/v、不超过约4.0%w/v、不超过约3.5%w/v,或不超过约3.0%w/v。在特定的实施例中,用于局部使用的配制品中的具有式I的化合物的浓度是约0.5%w/v、约1.0%w/v、约1.5%w/v、约2.0%w/v、约2.5%w/v、约3.0%w/v、或约3.5%w/v。在一些实施例中,剂量/施用/眼是约0.15至约1.15mg、或约0.15mg、0.2mg、约0.25mg、约0.3mg、约0.35mg、约0.4mg、约0.45mg、约0.5mg、约0.55mg、约0.6mg、约0.65mg、约0.7mg、约0.75mg、约0.8mg、约0.85mg、约0.9mg、约0.95mg、约1.0mg、约1.05mg、约1.1mg、或约1.15mg。在一些实施例中,剂量/施用/眼是约0.18mg、约0.37mg、约0.55mg、约0.74mg、或约0.92mg。在一些实施例中,总日剂量/眼是约0.5至约3.5mg、或约0.5mg、约1.0mg、约1.5mg、约2.0mg、约2.5mg、约3.0mg、或约3.5mg。在一些实施例中,具有式I的化合物每天向受试者施用一次至六次,例如每天一次、两次、三次或四次。在一些实施例中,将具有式I的

化合物施用给受试者至少约一个月、至少约两个月或至少约三个月的时间。在一些实施例中,将具有式I的化合物施用给受试者至少约12周的时间。

[0273] 在一些实施例中,眼表疼痛或慢性眼表疼痛与以下中的一种或多种相关:干眼病、干燥综合征、结膜炎(包括角膜结膜炎、春季角膜结膜炎、变应性结膜炎)、Map-Dot-指纹营养不良、棘阿米巴、纤维肌痛、睑板腺功能障碍、甲状腺眼病、酒渣鼻、上睑下垂、圆锥角膜、眼痛综合征、史蒂芬-约翰逊综合征、角膜上皮病变、角膜神经病变(包括LASIK诱导的角膜神经病变)、角膜营养不良(包括复发性角膜营养不良)、上皮基底膜营养不良、角膜糜烂或擦伤(包括复发性角膜糜烂或擦伤)、眼表疾病、睑缘炎、移植物抗宿主病、睑板腺炎、青光眼、结膜松弛症、角膜病变(包括疱疹性角膜病变、丝状角膜病变、带状或大疱性角膜病变、暴露性角膜病变)、角膜炎(包括单纯疱疹病毒性角膜炎)、虹膜炎、表层巩膜炎、角膜手术、多发性硬化症、倒睫、翼状胬肉、神经痛、眼干燥症、或从神经营养性角膜炎中康复的患者。在本文所述的方法的一些实施例中,所述受试者在屈光性角膜切削术(PRK)手术或激光辅助原位角膜磨镶术(LASIK)手术后遭受持续至少三个月的眼痛。

[0274] 在特定的实施例中,眼表疼痛或慢性眼表疼痛与干眼病或干燥综合征有关。在一些实施例中,所述受试者患有结膜炎、结膜下出血、结膜下瘢痕、结膜、结膜溃疡、浅层点状上皮糜烂、上皮缺损、睑缘溃疡、睑缘角质化、眼球粘连、睑缘粘连、倒睫症、前睑缘炎、泪点自闭塞、睑板腺疾病、角膜混浊、干眼症、双行睫、角膜缘干细胞衰竭、或角膜血管化。

[0275] 在一些实施例中,与安慰剂相比,具有式I的化合物的施用导致受试者的眼痛减轻。在一些实施例中,当以VAS评分测量时,与安慰剂相比,受试者眼痛的降低至少约为3。在一些实施例中,当以VAS评分测量时,与安慰剂相比,施用导致受试者的眼痛降低至少约4、至少约5、至少约6、至少约7、至少约8、至少约9、或至少约10。在一些实施例中,与安慰剂相比,施用导致受试者的疼痛减轻至少约10%、至少约15%、至少约20%、或至少约25%。

[0276] 在一些实施例中,如通过VAS评分所测量,与安慰剂相比,施用具有式I的化合物在施用后约半小时、在施用后约一小时、约2小时或2-4小时导致受试者的疼痛降低至少约2。在一些实施例中,当施用具有式I的化合物7天后测量时,施用导致受试者的疼痛减轻。在一些实施例中,当施用具有式I的化合物14天后测量时,施用导致受试者的疼痛减轻。

[0277] 在一些实施例中,疼痛评分的降低是由向受试者施用化合物I之前和之后的疼痛评分的差异产生的。在一些实施例中,如通过疼痛评分所测量的疼痛评分的降低是由向受试者施用化合物I之前和之后的VAS评分的差异产生的。在一些实施例中,疼痛评分的降低发生在向受试者施用化合物I后约半小时之内。在一些实施例中,疼痛评分的降低发生在向受试者施用化合物I后约1小时、约2小时、约3小时、约4小时、约5小时、或约6小时之内。在一些实施例中,当施用具有式I的化合物7天后测量时,施用导致受试者的疼痛减轻。在一些实施例中,当施用具有式I的化合物14天后测量时,施用导致受试者的疼痛减轻。

[0278] 在一些实施例中,具有式I的化合物的施用导致OPAS的至少一个问题的评分改善至少约10%、至少约20%、或至少约30%。

[0279] 在一些实施例中,具有式I的化合物的施用导致在视觉任务问卷的至少一个问题的评分改善至少约10%、至少约20%、或至少约30%。

[0280] 在一些实施例中,与安慰剂相比,具有式I的化合物的施用导致减轻的眼充血(眼发红)。在特定的实施例中,与安慰剂相比,具有式I的化合物的施用导致降低的1级、2级、3

级、或4级充血。

[0281] 在一些实施例中,施用导致眼充血评分降低至少约1、至少约2、至少约3、至少约4、或至少约5(以McMonnies量表)。

[0282] 因此,在一些实施例中,本发明涉及在有需要的受试者中治疗或减轻眼充血的方法,所述方法包括向所述受试者施用有效量的具有式I的化合物、或其盐、溶剂化物、多晶型物、或共结晶。在一些实施例中,本发明提供了具有式I的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物或共结晶在治疗眼充血中的用途。在一些实施例中,施用导致眼充血评分降低至少约1、至少约2、至少约3、至少约4、或至少约5(以McMonnies量表)。在一些实施例中,本发明提供了以眼科相容配制品将约0.5%w/v至约3.5%w/v浓度的具有式I的化合物施用给需要其的受试者。在一些实施例中,施用浓度范围是约0.5%至约3.5%w/v、约0.5%至约2.5%w/v、约0.5%至约1.5%w/v、约0.5%至约3.0%w/v、约1.0%至约2.5%w/v、约1.5%至约3.0%w/v、约0.5%至约2.5%w/v。在特定的实施例中,用于局部使用的配制品中的具有式I的化合物的浓度是约0.5%w/v、约1.0%w/v、约1.5%w/v、约2.0%w/v、约2.5%w/v、约3.0%w/v、或约3.5%w/v。在一些实施例中,剂量/施用/眼是约0.15至约1.15mg、或约0.15mg、0.2mg、约0.25mg、0.3mg、约0.35mg、约0.4mg、约0.45mg、约0.5mg、约0.55mg、约0.6mg、约0.65mg、约0.7mg、约0.75mg、约0.8mg、约0.85mg、约0.9mg、约0.95mg、约1.0mg、约1.05mg、约1.1mg、或约1.15mg。在一些实施例中,剂量/施用/眼是约0.18mg、约0.37mg、约0.55mg、约0.74mg、或约0.92mg。在一些实施例中,总日剂量/眼是约0.5至约3.5mg、或约0.5mg、约1.0mg、约1.5mg、约2.0mg、约2.5mg、约3.0mg、或约3.5mg。在一些实施例中,具有式I的化合物每天向受试者施用一次至六次,例如每天一次、两次、三次或四次。在一些实施例中,将具有式I的化合物施用给受试者至少约一个月、至少约两个月或至少约三个月的时间。在特定的实施例中,具有式I的化合物以本文所述的配制品施用。

[0283] 在一些实施例中,眼充血与以下中的一种或多种相关:干眼病、干燥综合征、结膜炎(包括角膜结膜炎、春季角膜结膜炎、变应性结膜炎)、Map-Dot-指纹营养不良、棘阿米巴、纤维肌痛、睑板腺功能障碍、甲状腺眼病、酒渣鼻、上睑下垂、圆锥角膜、眼痛综合征、史蒂芬-约翰逊综合征、角膜上皮病变、角膜神经病变(包括LASIK诱导的角膜神经病变)、角膜营养不良(包括复发性角膜营养不良)、上皮基底膜营养不良、角膜糜烂或擦伤(包括复发性角膜糜烂或擦伤)、眼表疾病、睑缘炎、移植物抗宿主病、睑板腺炎、青光眼、结膜松弛症、角膜病变(包括疱疹性角膜病变、丝状角膜病变、带状或大疱性角膜病变、暴露性角膜病变)、角膜炎(包括单纯疱疹病毒性角膜炎)、虹膜炎、表层巩膜炎、角膜手术、多发性硬化症、倒睫、翼状胬肉、神经痛、眼干燥症、或从神经营养性角膜炎中康复的患者。在本文所述的方法的一些实施例中,所述眼充血在屈光性角膜切削术(PRK)手术或激光辅助原位角膜磨镶术(LASIK)手术后持续至少三个月。

[0284] 在一些实施例中,眼表疼痛或慢性眼表疼痛与干眼病有关。在一些实施例中,具有式I的化合物的施用导致干眼病症状的减轻。干眼病通常被认为是一种复杂的、多因素的病症,其特征在于眼表和泪腺的炎症以及眼泪的质量和/或数量的减少。据信,多达30%的干眼病患者患有可能是慢性的眼表疼痛。因此,在一些实施例中,本发明导致干眼病的症状减轻至少约10%、至少约15%、至少约20%或至少约30%,所述症状包括眼干燥、眼不适、眼充血、眼灼热或刺痛、砂砾感或异物感、或畏光中的一种或多种。

[0285] 在一些实施例中,本发明涉及在有需要的受试者中治疗干眼病的方法,所述方法包括向所述受试者施用有效量的具有式I的化合物、或其盐、溶剂化物、多晶型物、或共结晶。在一些实施例中,本发明涉及在有需要的受试者中治疗干眼病的方法,所述方法包括向所述受试者施用有效量的具有式I的化合物、或其盐、溶剂化物、多晶型物、或共结晶,其中所述具有式I的化合物在至少2个月、至少3个月、至少4个月或至少5个月的施用时间内是安全的。在特定的实施例中,本发明提供了具有式I的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物或共结晶在治疗干眼病中的用途。在一些实施例中,本发明导致干眼病的症状减轻至少约10%,所述症状包括眼干燥、眼不适、眼充血、眼灼热或刺痛、砂砾感或异物感、或畏光中的一种或多种。在一些实施例中,本发明提供了以眼科相容配制品将约0.5%w/v至约3.5%w/v浓度的具有式I的化合物施用给需要其的受试者。在一些实施例中,施用浓度范围是约0.5%至约3.5%w/v、约0.5%至约2.5%w/v、约0.5%至约1.5%w/v、约0.5%至约3.0%w/v、约1.0%至约2.5%w/v、约1.5%至约3.0%w/v、约0.5%至约2.5%w/v。在特定的实施例中,用于局部使用的配制品中的具有式I的化合物的浓度是约0.5%w/v、约1.0%w/v、约1.5%w/v、约2.0%w/v、约2.5%w/v、约3.0%w/v、或约3.5%w/v。在一些实施例中,剂量/施用/眼是约0.15至约1.15mg、或约0.15mg、0.2mg、约0.25mg、0.3mg、约0.35mg、约0.4mg、约0.45mg、约0.5mg、约0.55mg、约0.6mg、约0.65mg、约0.7mg、约0.75mg、约0.8mg、约0.85mg、约0.9mg、约0.95mg、约1.0mg、约1.05mg、约1.1mg、或约1.15mg。在一些实施例中,剂量/施用/眼是约0.18mg、约0.37mg、约0.55mg、约0.74mg、或约0.92mg。在一些实施例中,总日剂量/眼是约0.5至约3.5mg、或约0.5mg、约1.0mg、约1.5mg、约2.0mg、约2.5mg、约3.0mg、或约3.5mg。在一些实施例中,具有式I的化合物每天向受试者施用一次至六次,例如每天一次、两次、三次或四次。在一些实施例中,将具有式I的化合物施用给受试者至少约一个月、至少约两个月或至少约三个月的时间。在一些实施例中,具有式I的化合物作为本文所述的配制品施用。

[0286] 在本文所述方法的一些实施例中,与安慰剂相比,具有式I的化合物的施用不会导致最佳矫正视力、裂隙灯生物显微镜检查、散瞳检查、眨眼率、泪液产生、眼内压或角膜染色中的一种或多种的变化(例如,差异小于5%、差异小于4%、或差异小于3%)。在本文所述方法的一些实施例中,在有需要的患者中与安慰剂相比,具有式I的化合物的施用不会导致伤口愈合的延迟。

[0287] 患者群体

[0288] 在具体的实施例中,待通过本文提供的方法治疗的受试者患有眼表障碍。眼表障碍的非限制性实例包括慢性眼表疼痛(COSP)、干眼病、干燥综合征、结膜炎(包括角膜结膜炎、春季角膜结膜炎、变应性结膜炎)、Map-Dot- 指纹营养不良、棘阿米巴、纤维肌痛、睑板腺功能障碍、甲状腺眼病、酒渣鼻、上睑下垂、圆锥角膜、眼痛综合征、史蒂芬-约翰逊综合征、角膜上皮病变、角膜神经病变(包括LASIK诱导的角膜神经病变)、角膜营养不良(包括复发性角膜营养不良)、上皮基底膜营养不良、角膜糜烂或擦伤(包括复发性角膜糜烂或擦伤)、眼表疾病、睑缘炎、移植物抗宿主病、睑板腺炎、青光眼、结膜松弛症、角膜病变(包括疱疹性角膜病变、丝状角膜病变、带状或大疱性角膜病变、暴露性角膜病变)、角膜炎(包括单纯疱疹病毒性角膜炎)、虹膜炎、表层巩膜炎、角膜手术、多发性硬化症、倒睫、翼状胬肉、神经痛、眼干燥症、或从神经营养性角膜炎中康复的患者。在一些实施例中,所述受试者在屈光性角

膜切削术 (PRK) 手术或激光辅助原位角膜磨镶术 (LASIK) 手术后遭受持续至少三个月的眼痛。

[0289] 在某些实施例中,本文提供的方法用于治疗或减轻眼表疼痛,例如急性眼表疼痛。

[0290] 在某些实施例中,本文提供的方法用于治疗或减轻眼表疼痛,例如慢性眼表疼痛 (COSP)。在特定方面,COSP被表征为持续的眼表疼痛(例如持续的重度眼表疼痛),其可打扰或干扰常规的日常生活。在特定的方面,COSP可能导致不良的生活质量,并且可以持续至少1个月、至少2个月、至少3个月、至少4个月、至少5个月或至少6个月。在某些方面,COSP可以持续至少约2个月或至少约3个月。在其他方面,COSP可以持续至少3个月或至少4个月。在特定的方面,尽管坚持针对其潜在疾病(例如眼表障碍(如干眼病或干燥综合征)等)的其他疗法,但患有COSPs的患者的症状仍然持续。

[0291] 在一些实施例中,待治疗的受试者患有眼神经性疼痛 (ONP)。ONP是可能由影响神经例如角膜神经的损伤或疾病引起的一系列眼痛障碍。ONP的症状可包括以下中的一种或多种:眼痛、对光敏感、痛觉过敏或感觉迟钝(异常感觉)(如干燥、刺痛或异物感)、正常的非痛性刺激引起的疼痛(异常性疼痛)。加巴喷丁和其他神经性止痛药可用于钝化感觉神经刺激或神经刺激的感觉。

[0292] 在一些实施例中,待治疗的受试者患有暴露性角膜病变。EK是对角膜的损害,主要是由于眼表长时间暴露于外部环境而引起的。EK可引起溃疡、微生物性角膜炎和来自瘢痕形成的永久性视力丧失。有EK风险的患者包括那些患有干扰保护角膜的能力的病症的患者;或是由于眼睑闭合不全(例如,兔眼、眼球突出、眼睑错位)、眨眼反射不足、眨眼率不足(例如,由神经性疾病(例如帕金森病、神经肌肉疾病)引起)和/或对角膜的保护性润滑作用减轻。EK的症状包括异物感、灼热、泪液增加、和间歇性视力模糊(来自不稳定的泪膜)、疼痛和畏光。标准的治疗包括经常使用人造泪液以及每晚使用润滑性药膏、泪点塞。

[0293] 在一些实施例中,待治疗的受试者患有角膜结膜炎。角膜结膜炎是涉及结膜和角膜二者的炎性过程。角膜的表面炎症(角膜炎)通常与病毒性和细菌性结膜炎关联发生(例如在成年人中)。根据炎症的潜在原因,区分以下类型的角膜结膜炎:

[0294] • 干燥性角膜结膜炎由炎症(由于干燥)引起;

[0295] • 春季角膜结膜炎 (VKC) 季节性发生,其被认为是由于过敏原;

[0296] • 特应性角膜结膜炎是特应性的一种表现;

[0297] • 流行性角膜结膜炎或腺病毒性角膜结膜炎由腺病毒感染引起;

[0298] • 传染性牛角膜结膜炎 (IBK) 是影响牛的疾病,其由细菌牛摩拉氏菌 (*Moraxella bovis*) 引起;

[0299] • 绵羊和山羊的粉红色眼睛主要由兽类嗜衣原体 (*Chlamydia pecorum*) 引起;

[0300] • 上缘性角膜结膜炎被认为由机械性创伤引起;

[0301] • 光电性角膜结膜炎(电光性眼炎)意指由光电紫外(UV)线引起的炎症。

[0302] 在一些实施例中,待治疗的受试者患有干眼症。如本文所用,术语“干眼症”是指泪液产生不足和/或泪液成分异常。干眼综合征疾病 (DEDS) (也称为干眼综合征)、干燥性角膜结膜炎或干燥性角膜炎、或泪液功能障碍综合征、或灼眼综合征是由于泪膜层中的任何缺陷所致。干眼症是泪液和眼表的多因素疾病,其导致不适、视觉障碍、和泪膜不稳定的症状,

并对眼表造成潜在损害(其特征在于泪膜的稳态丧失),并伴有眼症状,其中泪膜不稳定和高渗透压、眼表炎症和损伤、以及神经感觉异常起病因作用(Craig JP, 等人, The Ocular Surface[眼表]2017;15:276-83)。可能伴有泪膜渗透压增加和眼表炎症。干眼症的范围可能从轻度到中度到重度形式。干眼综合征的症状包括砂砾感、异物感、灼热、畏光、和视力下降、流泪、刺痛、瘙痒、沙粒或砂砾感、分泌、频繁眨眼、睫毛磨砂或结块(通常在醒来时更严重)、发红、视力模糊或视力波动(在阅读、计算机、看电视、开车、或玩电子游戏时会变得更糟)、光敏感、眼痛和/或头痛、眼睑沉重、眼疲劳。干眼病的原因包括但不限于以下:特发性、先天性的泪缺乏、眼干燥症、泪腺消融和感觉性去神经支配;胶原蛋白血管疾病,包括类风湿关节炎、韦格纳肉芽肿病和系统性红斑狼疮;干燥综合征和与干燥综合征相关的自身免疫性疾病;睑缘炎或酒渣鼻引起的脂质撕裂层异常;维生素A缺乏引起的粘蛋白撕裂层异常;沙眼、白喉性角膜结膜炎;皮肤粘膜障碍;衰老;更年期;和糖尿病。本文定义的干眼体征和/或症状也可能由其他情况引起,包括但不限于以下:长时间的视觉任务;在计算机上工作;在干燥的环境中;暖的或冷的风或气流;季节变化;眼刺激;接触镜、LASIK和其他屈光手术;疲劳;以及药物,例如诸如异维甲酸,镇静剂,利尿剂,三环类抗抑郁药,降压药,口服避孕药,抗组胺药,鼻充血药, β 受体阻滞剂,吩噻嗪,阿托品和减轻疼痛的阿片类(如吗啡)。

[0303] 对干眼症的诊断测试包括使用例如棉签涂抹器或更精确地使用Cochet-Bonnet感觉测量器评估角膜感觉(重度和慢性干眼病中可能存在角膜感觉过敏和/或感觉降低);使用例如用未防腐的盐溶液湿润的荧光素浸渍条或更客观的计算机化方法(无需荧光素滴注)来测量泪膜破裂时间;进行眼表染色,例如,荧光素钠、玫瑰红、丽丝胺绿;进行Schirmer测试(对于轻度干眼患者相对不敏感),其测试延迟的泪液清除;泪河高度;测量MMP-9的水平(已证明MMP-9在干眼症患者的泪液中升高,并且水平与中度至重度干眼症患者的检查结果相关);测量泪液渗透压和泪膜干涉量度分析法;进行Sjo测试(检测血清中的SS-A(抗Ro)和SS-B(抗La)自身抗体、唾液腺蛋白1(SP-1)、碳酸酐酶6(CA6)和腮腺分泌蛋白(PSP)。SP-1、CA6和PSP)。

[0304] 使用人造泪液、润滑性药膏、皮质类固醇(例如,一天四次氯替泼诺0.5%滴眼液)作为初始治疗。处方药包括环孢菌素、利非昔斯特、地夸磷索(diquafosol)、瑞巴派特(rebamepide)、皮质类固醇(例如,一天四次氯替泼诺0.5%滴眼液)。

[0305] 术语“泪膜功能障碍”是指当泪膜在角膜和结膜的不同位置处破裂时的状态,其不仅导致刺激症状,而且导致视力的不稳定和间歇性改变。例如,干眼综合征疾病的特征在于泪膜功能障碍。泪膜功能障碍的症状包括流泪、灼热、刺痛、瘙痒、沙粒或砂砾感、刮擦或异物感、分泌、频繁眨眼、睫毛磨砂或结块(通常在醒来时更严重)、发红、视力模糊或视力波动(在阅读、计算机、看电视、开车、或玩电子游戏时会变得更糟)、光敏感、眼痛和/或头痛、眼睑沉重、眼疲劳。

[0306] 腺病毒性角膜结膜炎,也称为流行性角膜结膜炎,是眼的一种常见且具有高度传染性的病毒感染。腺病毒性角膜结膜炎的临床病程分为具有或不具有角膜受累、具有不同强度的结膜炎的急性期和具有角膜混浊的慢性期。

[0307] 春季角膜结膜炎(VKC)是外眼表的一种特应性病征,其特征为以下症状,所述症状由以下组成:严重的瘙痒、畏光、异物感、粘液分泌(通常称为“眼花”)、眼睑痉挛、和视力模

糊(Buckley,R.J.,Int Ophthalmol Clin[国际眼科杂志],1988 28(4):第303-8页;Kumar,S.,Acta Ophthalmologica[眼科学报],2009.87(2):第133-147页)。它通常是双侧的,但本质上可能是不对称的。它在炎热干燥的气候中以季节方式典型地影响年轻男性;在23%的患者中可能具有常年性形式(Kumar,S.,Acta Ophthalmologica[眼科学报],2009.87(2):第133-147页;Bonini,S.,等人,Ophthalmology[眼科学],2000.107(6):第1157-63页)。

[0308] VKC的体征可分为结膜、角膜缘和角膜的体征:

[0309] • 结膜体征包括弥散性结膜注射和直径>1mm离散的上睑板巨大乳头状突起;

[0310] • 角膜缘体征包括角膜缘结膜增厚和浑浊,以及凝胶状出现和有时汇合的角膜缘乳头状突起。角膜缘周围的Horner-Trantas点是由变性的上皮细胞和嗜酸性粒细胞组成的局灶性白色角膜缘点(Buckley,R.J.,Int Ophthalmol Clin[国际眼科杂志],1988.28(4):第303-8页);

[0311] • 角膜体征根据疾病过程的严重性而有所不同,并且包括宏观侵蚀、角膜溃疡和疤痕(Buckley,R.J.,Int Ophthalmol Clin[国际眼科杂志],1988.28(4):第303-8页)。

[0312] 活跃的VKC患者(定义为中度至重度的眼部不适,其包括畏光、上睑结膜上的乳头状突起或在检查时可以清楚识别的角膜缘Horner-Trantas点)示出显著增加的症状和眼表疾病体征。不活跃的VKC患者(定义为没有症状或轻度不适,并且在检查时没有角膜异常)示出增加的畏光、结膜丽丝胺绿染色和Schirmer测试值,以及降低的荧光素裂解时间(BUT)和角膜敏感性。该综合征似乎在所有阶段(活跃和静止)都会影响眼表,从而确定泪膜稳定性、上皮细胞完整性和角膜神经功能中的异常(Villani E.等人,Medicine[医学](Baltimore[巴尔的摩]).2015年10月;94(42):e1648)。

[0313] 认为以下因素在VKC中起作用:IgE通过肥大细胞释放介导反应;活化的嗜酸性粒细胞、单核细胞和嗜中性粒细胞以及具有免疫调节剂(例如IL-4、IL-5和bFGF)的CD4 T-辅助-2驱动的IV型超敏反应(Buckley,R.J.,Int Ophthalmol Clin[国际眼科杂志],1988.28(4):第303-8页;Kumar,S.,Acta Ophthalmologica[眼科学报],2009.87(2):第133-147页;La Rosa,M.,等人,Ital J Pediatr[意大利儿科杂志],2013.39:第18页)。

[0314] 治疗由以下组成:冷敷和眼睑磨砂膏、可帮助缓解症状的生理盐水滴眼液、以及局部用抗组胺药、非甾体类抗炎药或皮质类固醇(例如低吸收皮质类固醇(氟米龙(fluoromethelone)、氯替泼诺、利美索龙(remexolone)等)、光学的肥大细胞稳定剂(色甘酸钠、奈多罗米钠、和洛度沙胺)、局部用环孢菌素A、或他克莫司。参见例如,O'ray,M.和E.Toker,Cornea[角膜],2013.32(8):第1149-54页;Vichyanond,P.和P.Kosrirukvongs,Curr Allergy Asthma Rep[过敏性哮喘目前报告],2013.13(3):第308-14页;Barot,RK等人,J Clin Diagn Res.[临床诊断研究杂志]2016年6月;10(6):NC05-9;Wan Q等人,Ophthalmic Res.[眼科研究]2018;59(3):126-134。

[0315] 与VKC在10岁之前发病相反,特应性角结膜炎(AKC)通常具有较大的发病年龄(在二十岁到五十岁)。结膜受累典型地处在VKC的上睑板上和AKC的下睑板上。AKC在本质上通常更慢性,并且更常见地导致角膜瘢痕形成和结膜瘢痕形成。

[0316] 干燥综合征(其与干眼症相关)是一种慢性炎症性障碍,其特征是外分泌腺功能障碍(其包括唾液和泪腺),这在许多情况下导致重度干眼征。主要症状是干眼(干燥性角膜炎或干燥性角膜结膜炎)和干口(口腔干燥症)。重度干眼症可能导致角膜疼痛、角膜瘢痕形

成、溃疡、感染、以及甚至穿孔。鉴别诊断包括病症,所述病症例如成人睑缘炎、干眼病和幼年特发性关节炎葡萄膜炎、以及角膜病(例如浅层点状、丝状、神经营养性、暴露性)。干燥综合征的治疗旨在通过保存、增加和/或替换缺损的泪液分泌物来保持泪膜的完整性。因此,干燥综合征的治疗包括人造泪液和润滑性软膏;自体血清滴眼液;口服 Ω -6必需脂肪酸;流体-通气、透气的巩膜片;外用皮质类固醇;泪点闭塞以减少泪液引流;小的外侧睑裂缝合术;环境的加湿;亲水性绷带镜;溴己新和3-异丁基1-甲基黄嘌呤(IBMx)(增强泪液产生/分泌);刺激毒蕈碱受体的药剂(毛果芸香碱和西维美林);免疫抑制剂,例如甲氨蝶呤、抗疟疾药、环磷酰胺、来氟米特或肿瘤坏死因子(TNF),例如英夫利昔单抗(针对TNF- α 的单克隆抗体);环孢菌素A;绷带接触镜。

[0317] 史蒂芬-约翰逊综合征(Steven-Johnson's syndrome, SJS)是皮肤病急症或一种严重的皮肤反应,其特征为表皮和粘膜大疱性病变的存在累及少于全身表面积的10%。SJS的早期症状包括发烧和类似流感的症状,这些症状可能先于涉及躯干和面部的黄斑疹或与其同时发生。随着疾病发展,黄斑疹合并,受累区域发展为大疱,并且表皮层最终脱落。在SJS-TEN的急性期,80%的患者会有眼受累。

[0318] 高烧(>102.2)、乏力、关节痛、涉及躯干、颈部和面部的黄斑疹、和最近新药暴露史或最近增加了现有药物剂量的群集是用于诊断SJS的指标。可以对患处进行皮肤活检以确认诊断。颗粒溶素可用作诊断SJS的标志。大疱液中颗粒溶素的浓度与SJS急性期的严重程度有关(Chung WH, 等人. Nat Med[自然医学]. 2008;14(12):1343-50)。

[0319] SJS的眼表现包括结膜炎、结膜下出血、结膜下瘢痕、结膜、结膜溃疡、浅层点状上皮糜烂、上皮缺损、睑缘溃疡、睑缘角质化、眼球粘连、睑缘粘连、倒睫症、前睑缘炎、泪点自闭塞、睑板腺疾病、角膜混浊、干眼症、双行睫、角膜缘干细胞衰竭、角膜血管化。SJS的眼治疗包括盐水滴眼液、不含防腐剂的人造泪液和药膏,以提供足够的润滑并降低上皮损伤。患有任何角膜或结膜上皮缺损的患者应使用预防性局部用抗生素(例如,第四代氟喹诺酮)治疗。具有轻度或中度眼受累(少于三分之一眼睑缘受累,结膜缺损最大直径小于1cm,以及无角膜上皮缺损)的患者通常每天局部使用莫西沙星0.5%(一天四次)、环孢菌素0.05%(一天两次)治疗和局部使用类固醇(醋酸泼尼松龙1%一天四至八次或地塞米松0.1%一天两次)治疗。除以上列出的治疗外,具有重度或极重度眼受累(大于三分之一的眼睑缘受累,结膜缺损大于1cm,以及角膜上皮缺损)的患者还接受羊膜(AM)移植。

[0320] 在一些实施例中,待治疗的受试者患有角膜上皮病变。角膜上皮病变是一种涉及角膜上皮的疾病,例如表现为角膜上皮屏障功能改变。

[0321] 在一些实施例中,待治疗的受试者患有角膜神经病变或角膜神经痛。角膜神经病变或角膜神经痛是由受破坏的角膜中的神经纤维(即感觉纤维)引起的与角膜疼痛有关的障碍。角膜神经病变的实例中的一个LASIK诱导的角膜神经病变。通常可以通过干眼症检查来识别和诊断角膜神经病变。尽管尚不清楚病因和危险因素,但患有干眼类似症状、角膜敏感性增加和角膜神经形态改变、但没有干涩迹象的患者,可能会患有角膜神经病变。

[0322] 在一些实施例中,待治疗的受试者患有眼表疾病或障碍。术语“眼表疾病”或“眼表障碍”涵盖由多种异常导致的疾病实体以及相关症状,其包括异常的眼睑解剖或功能、异常或改变的泪液产生或组成、以及相关的亚临床体征。许多疾病会导致眼表障碍。患有眼表障碍的患者可能会表现出若干疾病共有的临床体征,并且包括慢性点状角膜病、丝状角膜病、

复发性角膜糜烂、细菌性结膜炎、培养阴性结膜炎、瘢痕性(瘢痕形成)结膜炎、持续性上皮缺损、感染性角膜炎、角膜融化和眼表衰竭。最常见的眼表障碍源于泪膜异常和/或眼睑腺功能障碍(“睑缘炎”)。

[0323] 在一些实施例中,待治疗的受试者患有神经营养性角膜炎或神经营养性角膜病变。神经营养性角膜炎或神经营养性角膜病变(NK)是角膜变性疾病,其特征为角膜敏感性降低或缺乏。在NK中,三叉神经的角膜神经支配受损。由于NK中的角膜感觉神经支配受损,因此患者通常不会抱怨眼表症状。但是,由于不规则的上皮或上皮缺损(PED)、瘢痕形成、或水肿,可以报告视力模糊。NK通常根据“Mackie分类”被分为三个不同的阶段。II期NK由复发性或持续性上皮缺损定义,其最常见于角膜上半部。可用于II期NK的治疗中的一个包括局部神经生长因子。由于神经重塑,患者在使用NGF治疗期间通常感受到疼痛。

[0324] 在一些实施例中,待治疗的受试者患有睑缘炎。睑缘炎是眼睑边缘的炎性疾病,其可导致眼睑边缘的永久性改变或视力丧失,这是由于浅层角膜病变、角膜新血管形成、和溃疡而导致的。根据解剖学位置,睑缘炎可被分为前部和后部。前部睑缘炎影响眼睑皮肤、睫毛根部、和睫毛滤泡,并包括葡萄球菌和脂溢性睑缘炎的传统分类。后部睑缘炎影响睑板腺和腺孔,其主要原因是睑板腺功能障碍。慢性睑缘炎的症状可能包括发红、灼热感、刺激、流泪、眼睑结块和粘连、以及视觉问题(例如畏光和视力模糊)。症状的长期管理可能包括每天清洗眼睑的常规操作以及使用治疗剂,所述治疗剂降低感染和炎症。治疗包括局部用或全身用抗生素例如,杆菌肽或红霉素;口服抗生素,例如,四环素类(四环素、强力霉素、米诺环素)或大环内酯类(红霉素,阿奇霉素);局部用类固醇,例如,皮质类固醇(例如,氯替泼诺替丁醇,氟美洛龙);抗生素和皮质类固醇(例如妥布霉素/地塞米松或妥布霉素/氯替泼诺)的局部组合;局部用环孢菌素0.05%。

[0325] 在一些实施例中,待治疗的受试者患有睑板腺功能障碍。睑板腺是一种全泌型的外分泌腺,其位于睑板内侧眼睑的边缘,负责睑脂的供应,所述睑脂是一种油性物质,它可防止眼的泪膜的蒸发。睑板腺功能障碍(MGD)也称为睑板腺炎、后部睑缘炎或睑板腺炎症,是睑板腺的一种慢性、弥漫性异常,其特征通常在于端管阻塞和/或腺体分泌的质/量的变化(Nelson JD等人,Invest Ophthalmol Vis Sci[眼科和视觉科学调查]2011;52:1930-7)。它可能导致泪膜改变、眼刺激症状、临床上明显的炎症、和眼表疾病。MGD经常引起干眼,并可能导致睑缘炎。在某些情况下,还开具局部用类固醇和局部用/口服抗生素的处方以降低炎症。也已示出强脉冲光(IPL)治疗或施加热量和压力以表达腺体的其他机械治疗(例如LipiFlow)以降低炎症并改善患者的腺体功能。

[0326] 在一些实施例中,待治疗的受试者患有移植物抗宿主疾病。移植物抗宿主病(GVHD)是同种异体移植特有的炎症性疾病。这是移植的白细胞对受体的组织的攻击,即使供体和受体是相同的HLA其也会发生。急性移植物抗宿主病通常发生在移植后的前三个月,并且可能累及皮肤、肠道或肝脏。皮质类固醇(例如泼尼松)是标准的治疗。异体移植后也可能发生慢性移植物抗宿主病,并且其是后期并发症的主要来源。除炎症外,慢性移植物抗宿主病可能引起纤维化、或疤痕组织的发展(类似于硬皮病或其他自身免疫性疾病),并可能导致功能失效,并需要长期的免疫抑制治疗。

[0327] 在一些实施例中,待治疗的受试者患有眼移植物抗宿主疾病。GVHD发生在接受同种异体血液干细胞移植的患者中。它可能发生在患有急性或慢性GVHD的患者中,尽管它在

患有慢性形式的患者中更为常见。约40%-90%的慢性GVHD患者会发展眼症状。眼表现可包括中度至重度干燥性角膜结膜炎、双侧边缘性角膜炎、前部葡萄膜炎、角膜溃疡或新血管形成。治疗包括局部用润滑剂,其包括不含防腐剂的人造泪液、自体血清泪液和其他局部用和全身用免疫抑制治疗;全身用类固醇;局部用环孢菌素0.5%。

[0328] 实例

[0329] 包括以下实例以证明本发明的非限制性实施例。

[0330] 一般测试条件

[0331] X射线衍射

[0332] 使用CuK_α辐射在Bruker D8 Advance衍射计上记录本文所述的X射线粉末衍射(XRPD)图。在2°与40°(2-θ)之间记录XRPD图。

[0333] 本领域普通技术人员应理解,可以获得X射线衍射图,其具有取决于所采用的测量条件的测量误差。特别地,通常已知X射线衍射图中的强度可以取决于所采用的测量条件而波动。应进一步理解,相对强度还可以取决于实验条件和使用的X射线辐射的波长而变化。对于相同的晶体形式,样品与参考之间的2-θ衍射角的一致性在0.2°以内,并且应考虑与上述衍射角有关的这种测量误差程度。因此,应当理解本发明的晶体形式不限于提供与本文所披露的附图中描绘的X射线衍射图完全相同的X射线衍射图的晶体形式。提供与附图中所披露的X射线衍射图基本相同的X射线衍射图的任何晶体形式都落入本发明的范围内。确定X射线衍射图的实质特征的能力在本领域普通技术人员的能力范围内。

[0334] 热重量分析方法

[0335] 用于测试结晶形式的TGA仪器是TA Discovery TGA。在30°C与约300°C的温度范围内,以每分钟10°C的加热速率分析10至20毫克的样品。

[0336] 差示扫描量热法(DSC)

[0337] 用于测试结晶形式的DSC仪器是TA Discovery DSC。用20-50ml/min的超高纯度氮气吹扫DSC小室/样品室。用高纯度钢校正仪器。将样品置于敞口的铝DSC盘中,并对空参考盘进行测量。将约1-3mg的样品粉末置于盘底部,并且向下轻点,使其与盘接触。精确测量样品的重量并记录到百分之一毫克。将仪器编程为在0°C与300°C的温度范围内,以每分钟10°C的速度加热。

[0338] 实例1.晶体形式K'的制备和表征

[0339] 从在0.75ml正丁醇/二氯甲烷(50:50v/v)中的50mg化合物I的澄清溶液获得晶体形式K'。例如,使用50mg的化合物I的晶体形式B获得化合物I的溶液。使澄清溶液在环境条件下蒸发以产生晶体形式K'。

[0340] 在可替代地程序中,在25°C下,将200mg化合物I(例如晶体形式B)溶解于3mL正丁醇/二氯甲烷(50:50v/v)中。将浆液搅拌10分钟以获得澄清溶液。将澄清溶液过滤并在环境条件下缓慢蒸发1小时,然后添加一些改性物K'的晶种并进一步蒸发6天。将获得的悬浮液过滤并在30°C下在真空下干燥3小时以产生晶体形式K'。

[0341] 如图1提供了化合物I的晶体形式K'的X射线衍射图。

[0342] 晶体形式K'显示279°C的最终熔化起始温度(图2),在熔化之前,由于加热时固-固转变为其他晶体形式,可以观察到其他热事件。这些固-固转变是不可重现的。

[0343] 晶体形式K'不吸湿。其显示在95%RH在25°C下最大吸水小于0.2%。

[0344] 图3显示化合物I晶体形式K'的扫描电子图像。

[0345] 表1. 化合物I晶体形式K'的粉末X射线衍射峰

	角度 (2- θ)	d-间距 (Å)	强度 (计数)
	5.3	16.69	5640
	10.6	8.36	2539
	12.3	7.18	15775
[0346]	17.0	5.22	359
	17.3	5.12	418
	19.4	4.56	539
	20.3	4.36	611
	21.2	4.18	2247
	22.5	3.94	9713
	角度 (2- θ)	d-间距 (Å)	强度 (计数)
	23.0	3.87	1276
[0347]	24.8	3.59	743
	27.1	3.28	691
	32.0	2.79	751

[0348] 实例2. 晶体形式M的制备和表征

[0349] 通过将1.5g化合物I的晶体形式B添加至6mL丙酮中得到晶体形式M,在25°C搅拌成浆1天,添加3mg晶种,再维持浆液3天。

[0350] 可替代地,可以通过将在丙酮、乙醇、1:1乙醇/水、甲醇、或1:1甲醇/水中的化合物I的晶体形式B在50°C下浆化2周来获得晶体形式M。

[0351] 通过将约50mg晶体形式B在0.5ml 1:1甲醇/水中的悬浮液在50°C下平衡2周获得晶体形式M的晶种。

[0352] 晶体形式M的X射线粉末衍射图在图4中示出,并且峰列表如表2所示。

[0353] 表2. 晶体形式M的粉末X射线衍射峰

	角度 (2- θ)	d-间距 (Å)	强度 (计数)
	11.1	7.99	6284
	12.1	7.33	3577
	18.5	4.79	4310
	19.1	4.63	4344
	20.1	4.41	3652
[0354]	21.4	4.14	3445
	21.7	4.09	2166
	22.2	3.99	1001
	23.1	3.85	1449
	26.4	3.37	1257
	27.3	3.27	751
	29.7	3.00	681

[0355] 晶体形式M显示在264°C开始熔化,随后重结晶,随后在约279°C熔化。化合物I晶体形式M的DSC曲线如图5所示。

[0356] 晶体形式M不吸湿。其显示直至95%RH在25°C下最大吸水小于0.1%。发现在20°C至35°C的温度范围内,晶体形式M在热力学上比晶体形式B更稳定。

[0357] 发现等摩尔量的晶体形式B和晶体形式M的悬浮液在20°C、30°C和35°C下,在乙酸异丙酯、二氯甲烷、乙醇或水中平衡7天后几乎完全转化为晶体形式M。

[0358] 发现在30°C至45°C的温度范围内,晶体形式M在热力学上比晶体形式E更稳定。发现等摩尔量的晶体形式M和晶体形式E的悬浮液在30°C、35°C和45°C下,在乙酸异丙酯、二氯甲烷、乙醇或水中平衡7天后完全转化为改性物M。晶体形式E是化合物I的多晶型,具有以下峰:

[0359] 表3. 化合物I的晶体形式E的粉末X射线衍射峰

	$^{\circ}$ deg 2 θ	d-间距	相对强度 (%)
	9.09	9.724	8
	11.93	7.414	13
	12.69	6.969	100
	13.80	6.413	13
	15.09	5.869	15
	16.65	5.321	87
[0360]	18.28	4.850	15
	21.27	4.174	54
	22.58	3.935	34
	24.42	3.642	27
	27.14	3.283	23
	27.74	3.213	27
	28.50	3.130	44
	37.82	2.377	43

[0361] 发现在22°C至35°C的温度范围内,晶体形式M在热力学上比晶体形式Q更稳定。

[0362] 发现等摩尔量的晶体形式M和晶体形式Q的悬浮液在22°C、30°C和35°C下,在乙酸异丙酯、二氯甲烷、乙醇或水中平衡7天后完全转化为晶体形式M。

[0363] 在25°C下,晶体形式M在水中的溶解度为0.04mg/mL。

[0364] 图6显示化合物I晶体形式M的扫描电子图像。

[0365] 实例3. 水合物H_B的制备和表征

[0366] 将大约2.6g晶体形式B的化合物I添加到40mL丙酮/水(1:1,按体积)中并在室温下搅拌成浆7天。分离固体部分并在环境条件(约40%RH)下自发干燥2-3天以产生水合物H_B。水合物H_B的X射线衍射图在图7中示出,并且峰列表如表4所示。

[0367] 表4. 化合物I水合物H_B的粉末X射线衍射峰

	角度 (2- θ)	d-间距 (\AA)	强度 (计数)
	6.6	13.42	17902
	11.7	7.54	1477
	12.2	7.22	10900
	14.6	6.08	2452
	15.8	5.61	12827
[0368]	16.1	5.50	3829
	18.5	4.78	3354
	19.7	4.51	1269
	20.9	4.24	2338
	24.7	3.60	2955
	26.5	3.36	1263
	27.7	3.22	1403
	29.3	3.04	2587

[0369] 在DSC中加热后,水合物H_B在约104℃开始脱水。当暴露在潮湿环境中时,其显示直至70%RH在25℃下会轻微吸水,高于70%RH水合物H_B在95%RH时可以额外吸收约2.5%的水。化合物I水合物HB的DSC曲线在图8中示出,并且SEM图像如图9所示。

[0370] 实例4. 晶体形式Q的制备和表征

[0371] 将1g化合物I(晶体形式B)添加至3mL正丁醇/DCM(1:1,按体积)中,在50℃下用搅拌棒成浆1天,添加90mg晶种再浆化3天。

[0372] 通过将500mg晶体形式Mod B在2mL正丁醇/二氯甲烷(50:50,v/v)中的悬浮液在50℃下平衡5天获得晶体形式Q的晶种。

[0373] 晶体形式Q的X射线粉末衍射图在图10中示出,并且峰列表如表55所示。

[0374] 表5. 化合物I晶体形式Q的粉末X射线衍射峰

	角度 (2- θ)	d-间距 (\AA)	强度 (计数)
	11.2	7.90	9278
	12.2	7.28	4215
	17.7	5.00	949
	18.5	4.79	4157
	19.1	4.64	5545
[0375]	20.1	4.42	3813
	22.0	4.05	3342
	22.5	3.95	1564
	23.3	3.81	1697
	24.2	3.67	724
	24.6	3.62	779
	26.5	3.36	1761
	28.6	3.11	711

[0376] 晶体形式Q显示在259°C开始熔化,随后重结晶,随后在约263.7°C和279.0°C熔化。化合物I晶体形式Q的DSC曲线在图11中示出,并且SEM图像如图12所示。

[0377] 晶体形式Q不吸湿。其显示直至95%RH在25°C下最大吸水小于0.1%。

[0378] 本文引用的所有出版物和专利文件都通过引用并入本文,就好像每个此类出版物或文件均被明确地和单独地指出通过引用并入本文。已经详细地描述了本发明及其实施例。然而,本发明的范围不意图限于本说明书中描述的任何工艺、制成品、物质组合物、化合物、手段、方法和/或步骤的特定的实施例。可在不脱离本发明的精神和/或本质特征的情况下对所公开的材料做出各种修改、替换和变化。因此,本领域的普通技术人员将容易地从本发明了解,可根据本发明的此类相关实施例,利用与本文所述的实施例执行基本上相同的功能或实现基本上相同结果的随后的修改、替换和/或变化。因此,以下权利要求书意图在其范围内涵盖对本文公开的方法、制成品、物质组合物、化合物、手段、方法和/或步骤的修改、替换和变化。除非对其另有说明,否则不应将权利要求书理解为限于所描述的顺序或要素。应当理解的是,在不脱离所附权利要求书的范围的情况下,可以在形式和细节上进行各种改变。

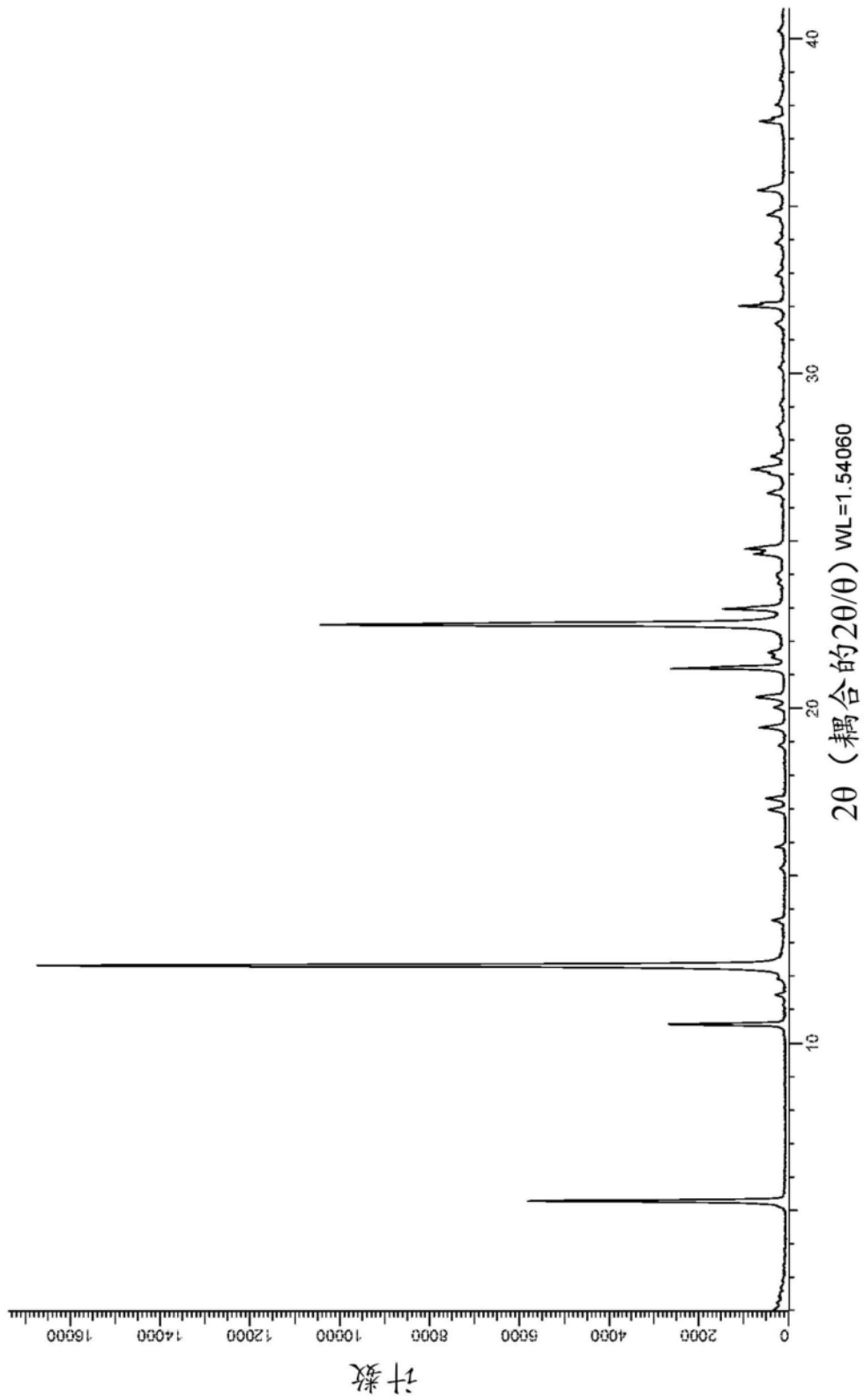


图1

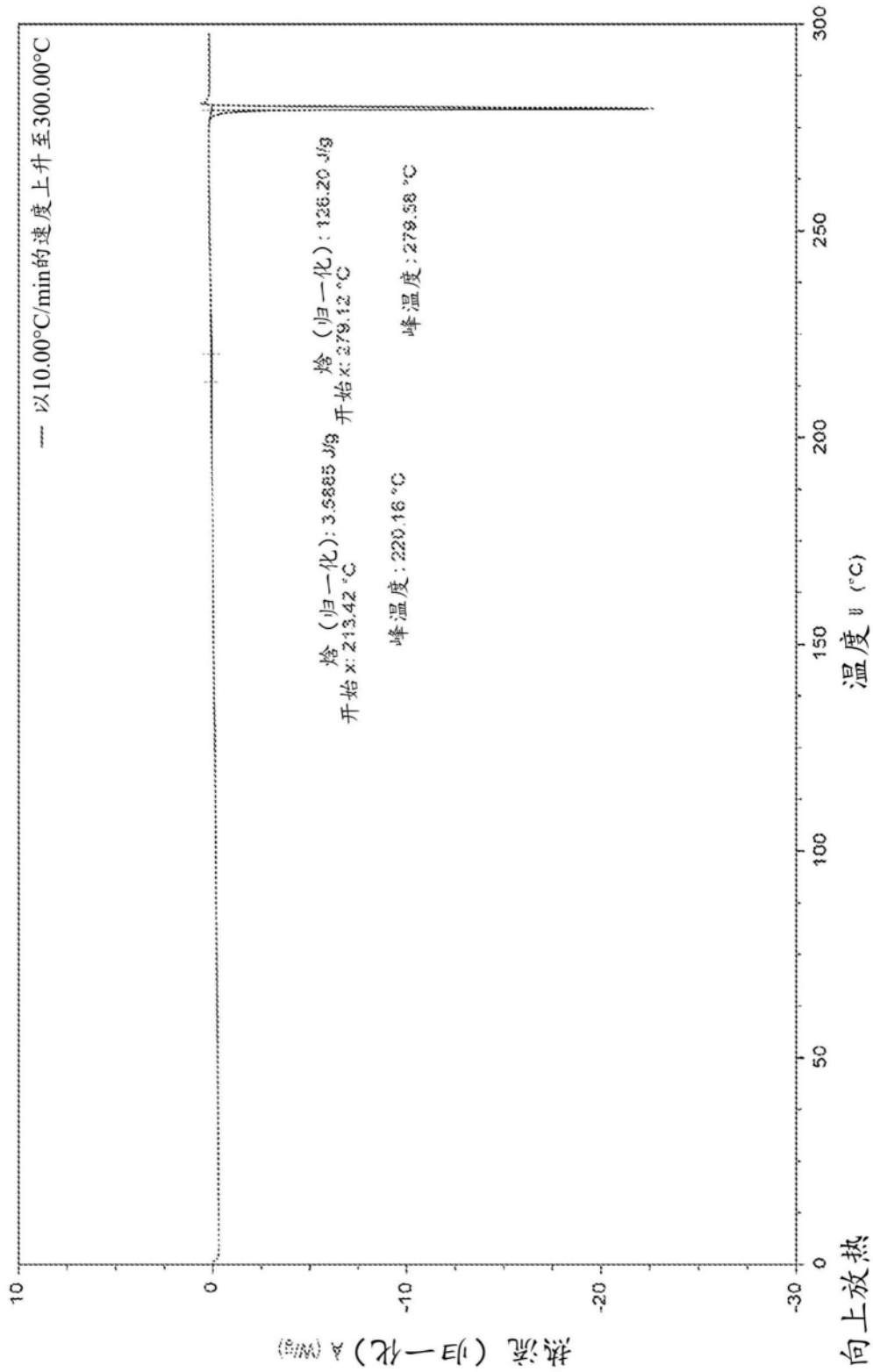


图2

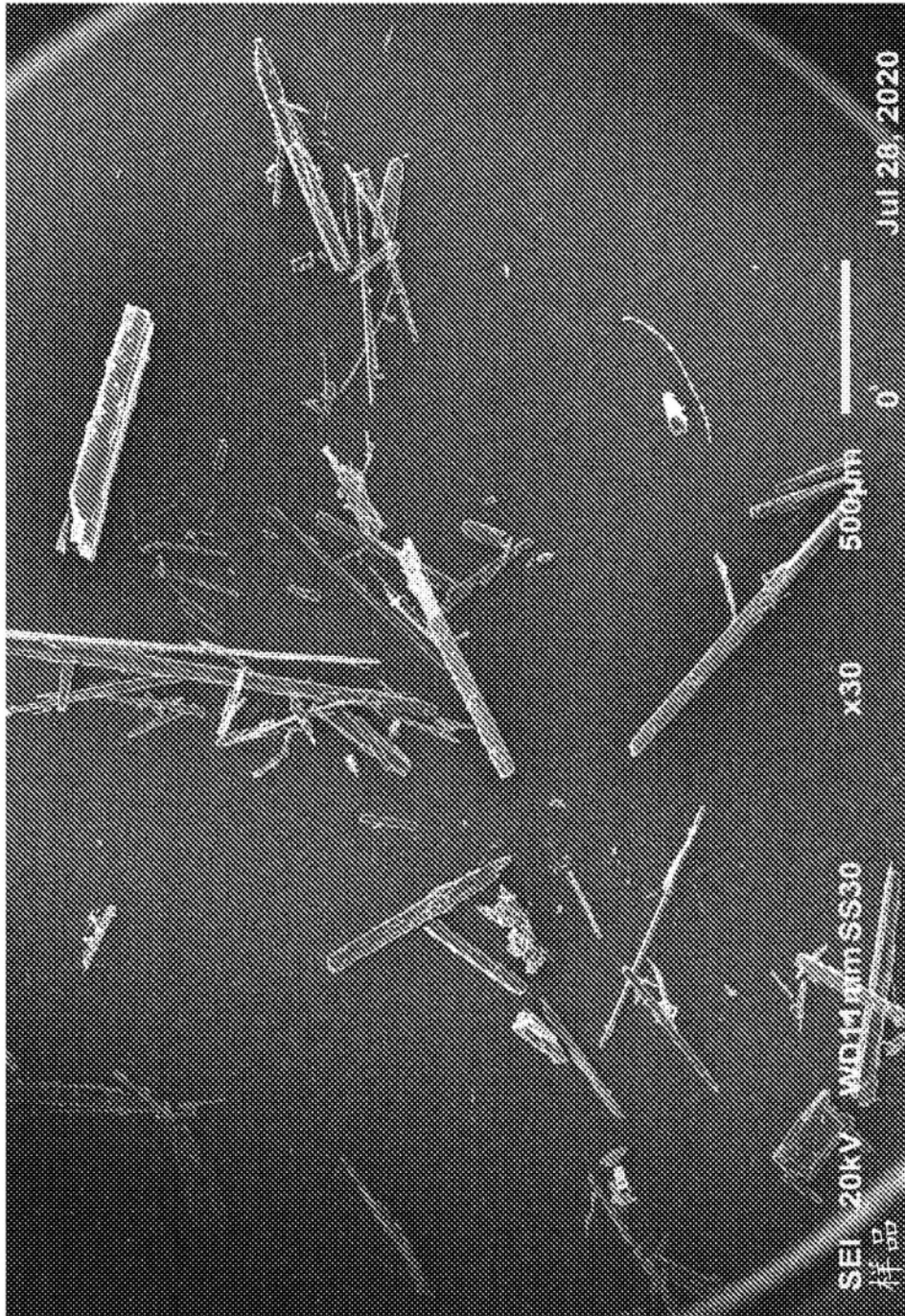


图3

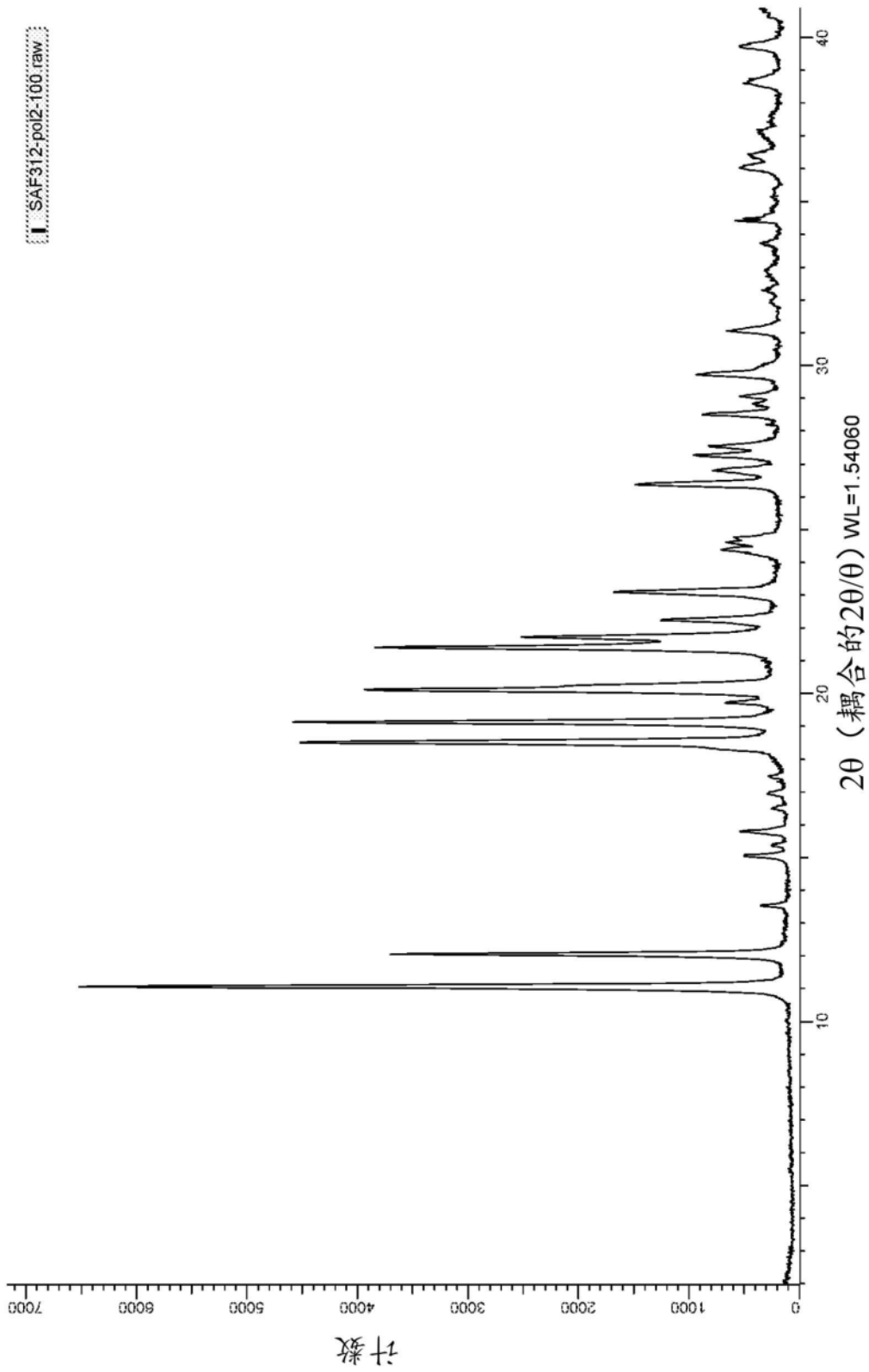


图4

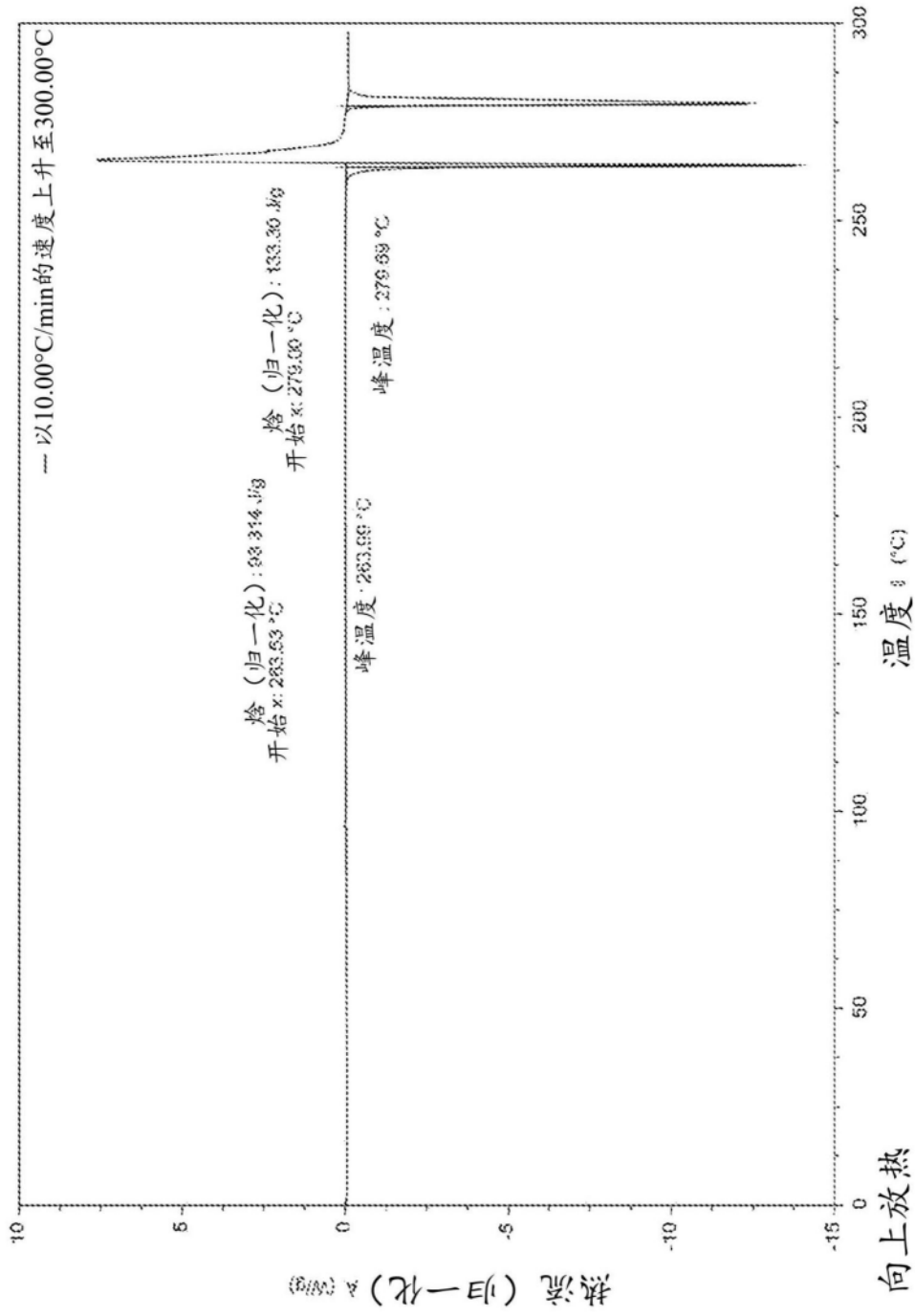


图5

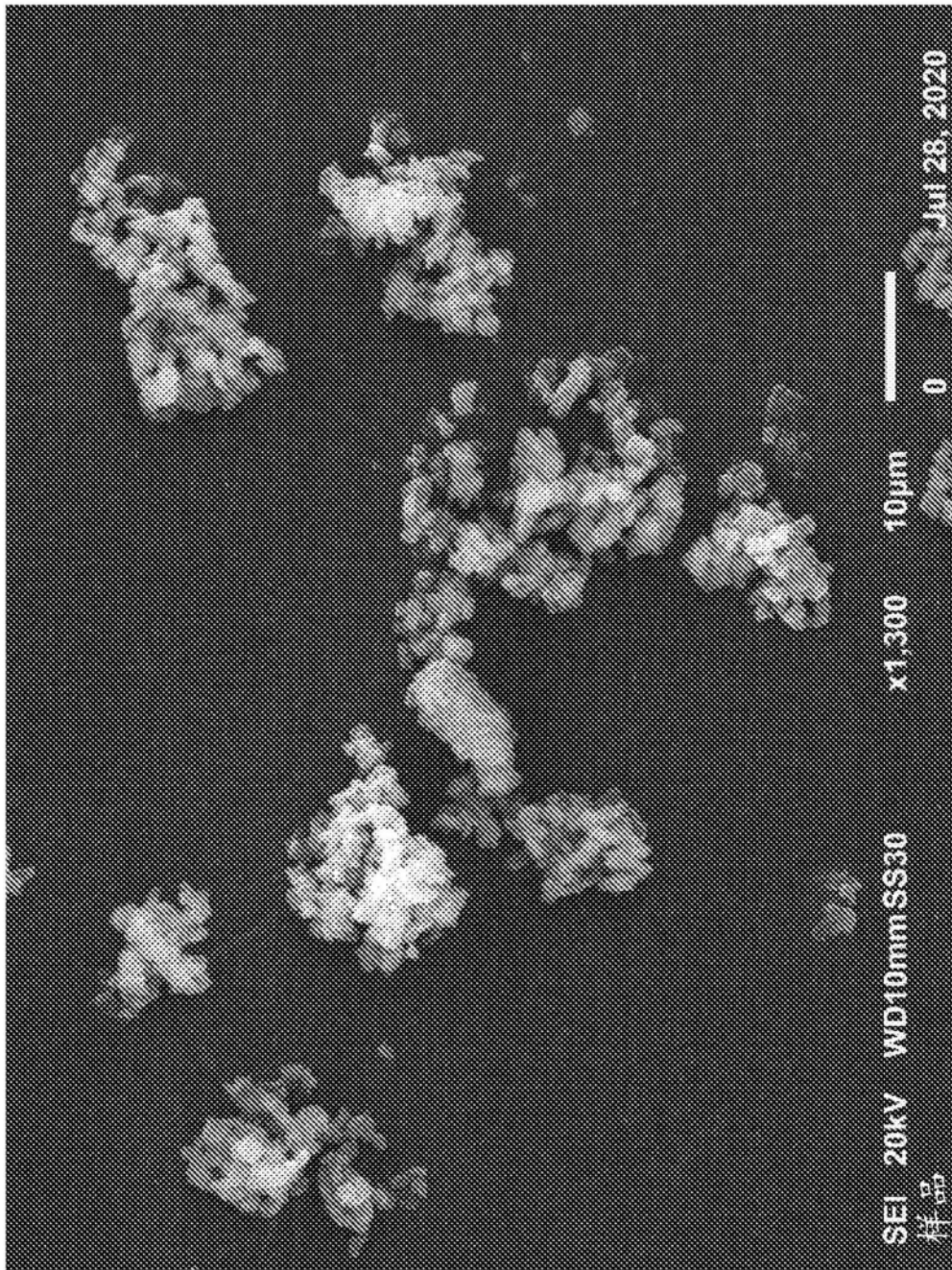


图6

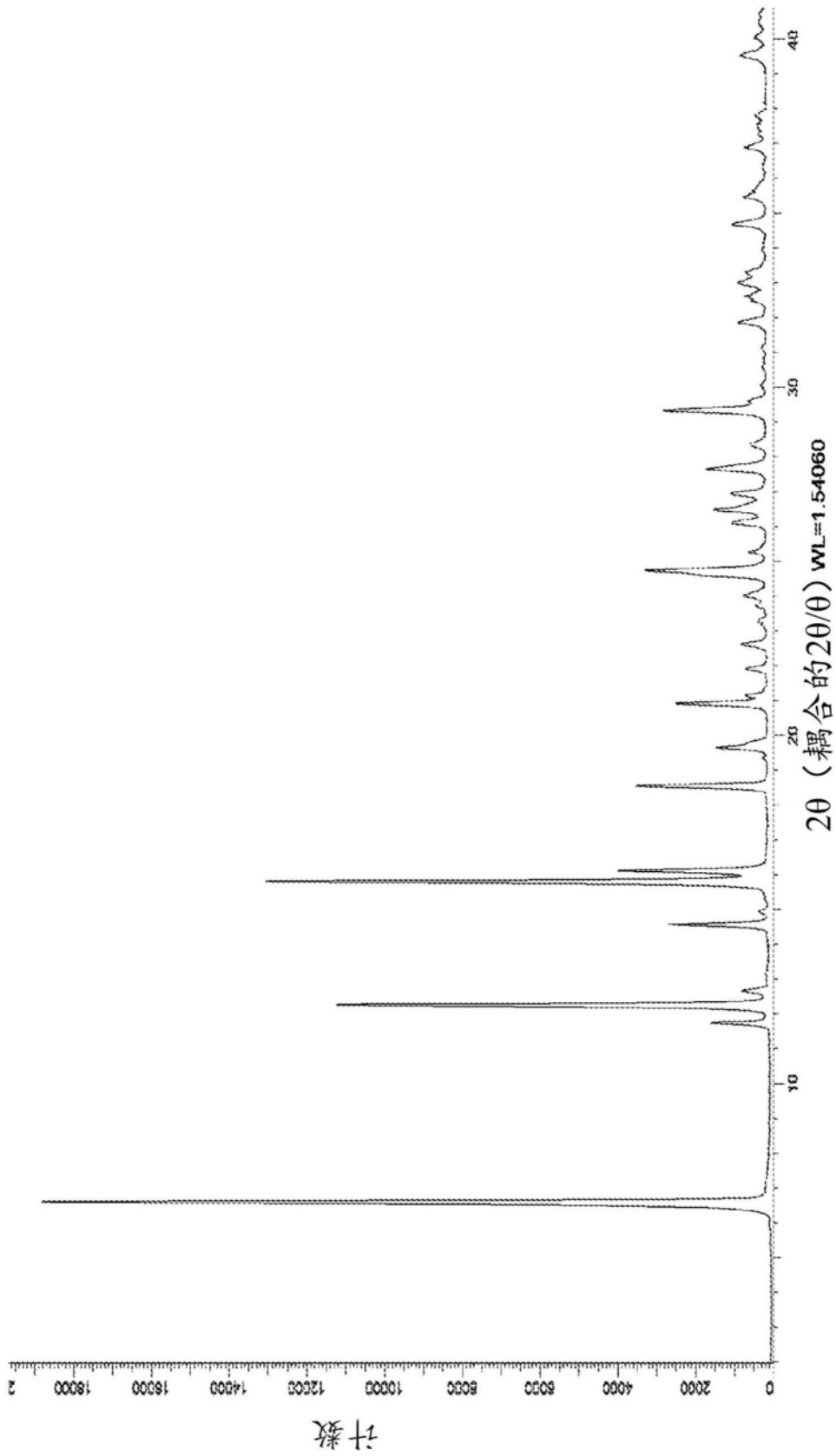


图7

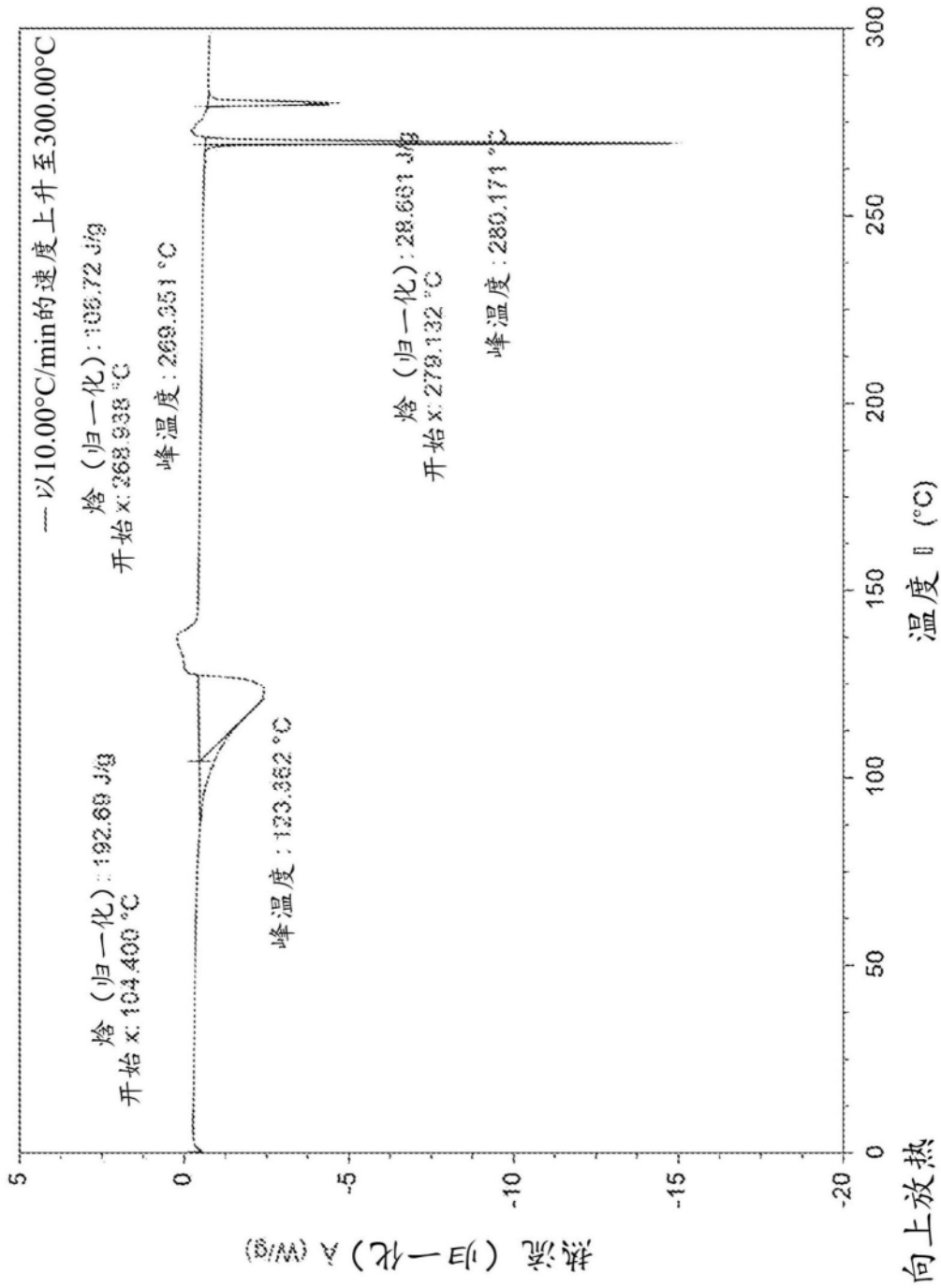


图8

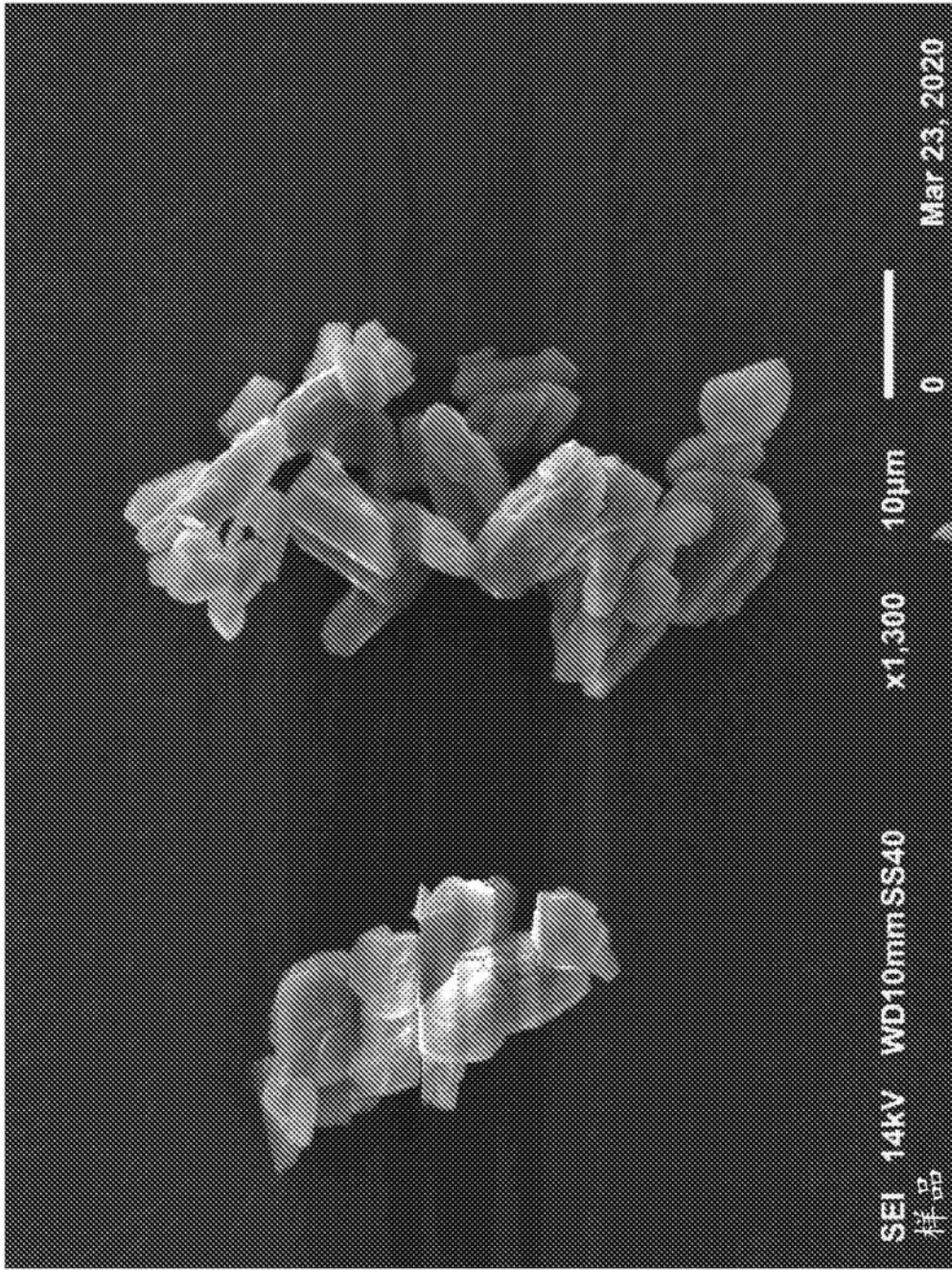


图9

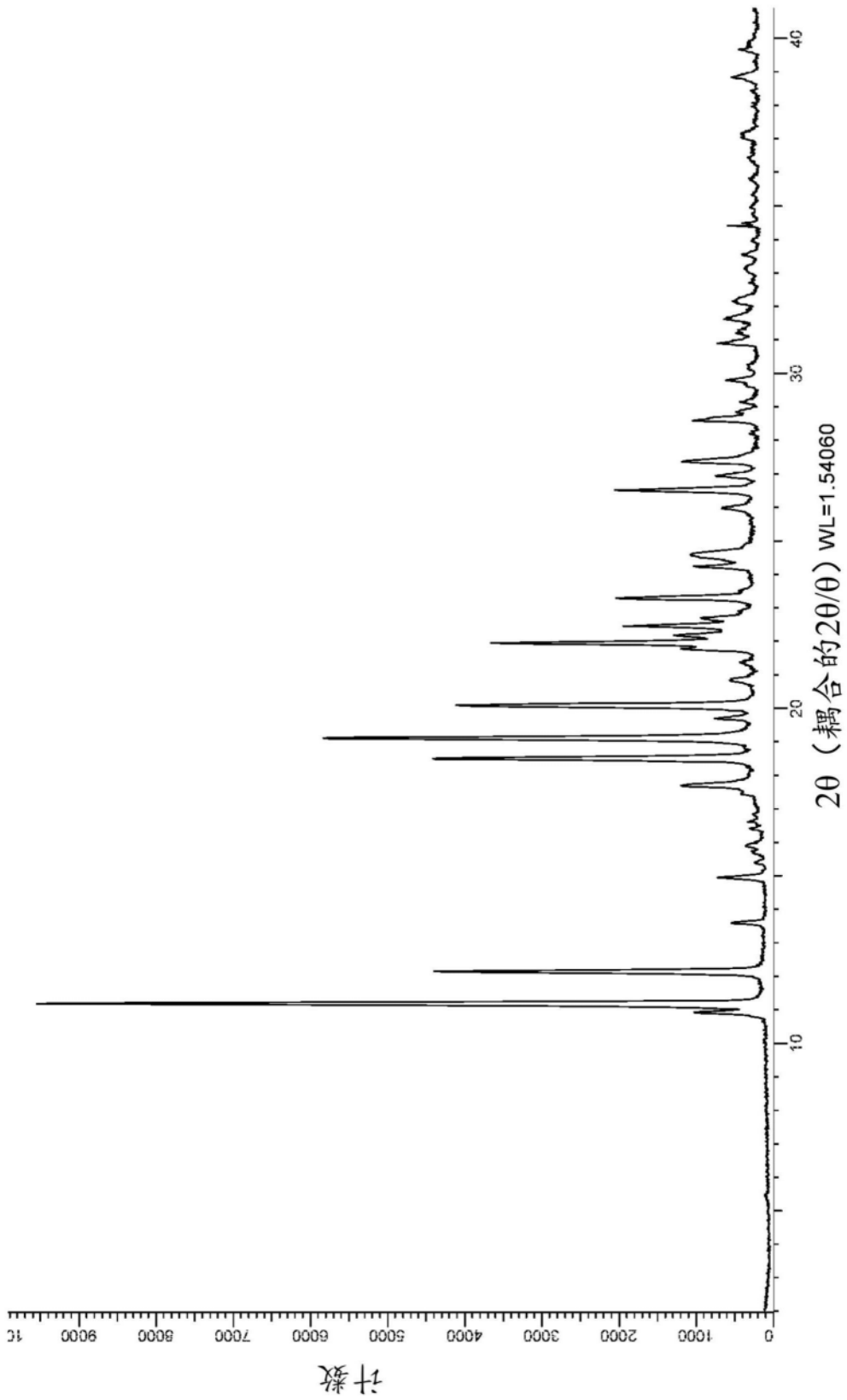


图10

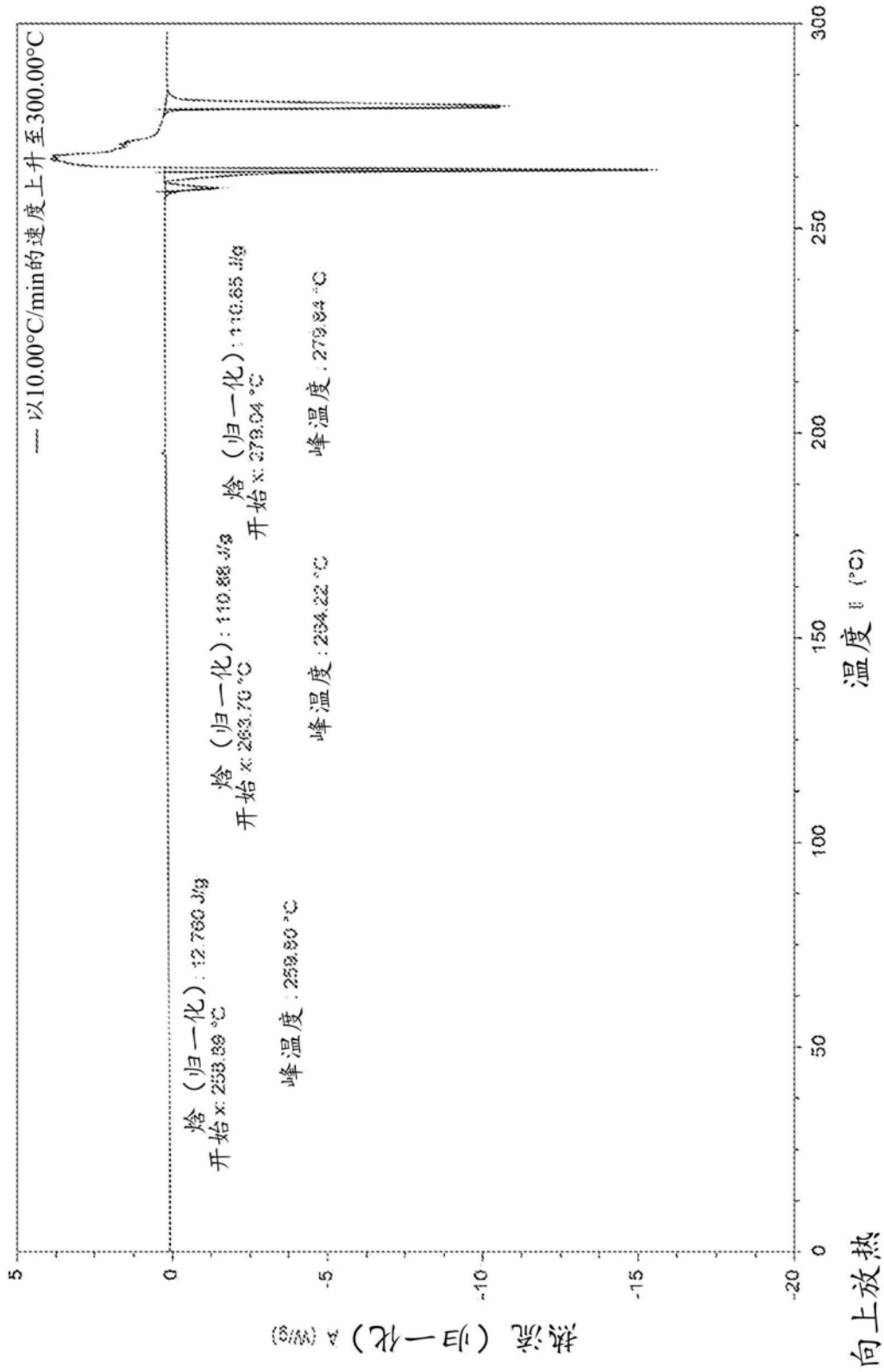


图11

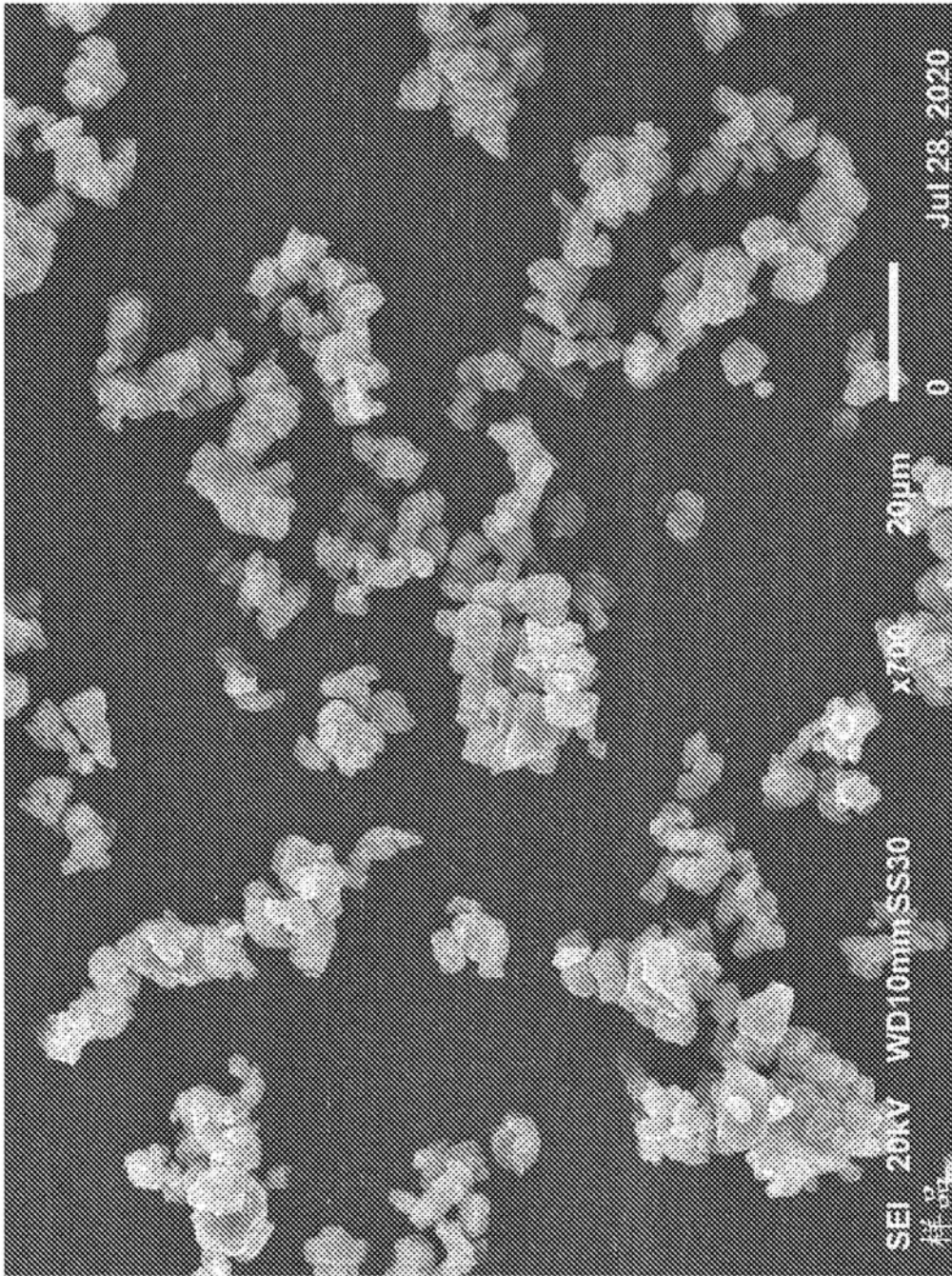


图12