



(12) 发明专利申请



(10) 申请公布号 CN 117752662 A

(43) 申请公布日 2024. 03. 26

(21) 申请号 202310997308.7	(51) Int. Cl.
(22) 申请日 2020.02.13	A61K 31/517 (2006.01)
(30) 优先权数据 62/806705 2019.02.15 US	A61K 47/02 (2006.01)
(62) 分案原申请数据 202010091672.3 2020.02.13	A61K 47/10 (2017.01)
(71) 申请人 博士伦爱尔兰有限公司 地址 爱尔兰都柏林	A61K 47/26 (2006.01)
(72) 发明人 J·P·布洛克 C·马赫瓦里 Q·梅德利 茂木宗人 M·蒙特奇-帕尔默 K·斯塔西	A61K 47/38 (2006.01)
(74) 专利代理机构 北京市中咨律师事务所 11247 专利代理人 贾士聪 黄革生	A61K 47/32 (2006.01)
	A61K 47/40 (2006.01)
	A61K 9/08 (2006.01)
	A61K 9/10 (2006.01)
	A61P 27/02 (2006.01)
	A61P 27/14 (2006.01)
	A61P 29/00 (2006.01)

权利要求书9页 说明书64页 附图7页

(54) 发明名称

4-(7-羟基-2-异丙基-4-氧代-4H-喹唑啉-3-基)-苄腈的配制品

(57) 摘要

本发明提供了4-(7-羟基-2-异丙基-4-氧代-4H-喹唑啉-3-基)-苄腈(化合物I)的配制品以及通过施用此配制品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)-苄腈的配制品来治疗干眼病和眼充血的方法。

1. 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-喹唑啉-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表面活性剂、助悬剂、张度剂、缓冲剂、盐和防腐剂组成的组的赋形剂。

2. 根据权利要求1所述的水性配制品,其中所述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、共结晶或多晶型物作为所述配制品中的悬浮液存在。

3. 根据前述权利要求中任一项所述的水性配制品,其中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、共结晶或多晶型物在配制品中的存在量是约0.5%w/v至约3.5%w/v。

4. 根据权利要求1-3中任一项所述的水性配制品,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,

表面活性剂,

助悬剂,

以及一种或多种选自张度剂、缓冲剂、盐和防腐剂组成的组的赋形剂。

5. 根据前述权利要求中任一项所述的水性配制品,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,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;和

任选地,防腐剂。

6. 一种配制品,所述配制品包含:

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,以约0.5%w/v至约3.5%w/v的量,

表面活性剂,其选自非离子、阴离子、阳离子表面活性剂及其组合组成的组;

助悬剂;

张度剂;

缓冲剂;

任选地,盐;

任选地,防腐剂;和

水,其量足够(qs)到100%。

7. 根据前述权利要求中任一项所述的配制品,其中所述表面活性剂是非离子表面活性剂。

8. 根据权利要求7所述的配制品,其中所述非离子表面活性剂选自以下组成的组: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。

9. 根据权利要求8所述的配制品,其中所述非离子表面活性剂是泰洛沙泊,任选地与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、或泊洛沙姆中的一种或多种组合。

10. 根据权利要求7所述的配制品,其中非离子表面活性剂是泰洛沙泊,其存在量为至少约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。

11. 根据权利要求10所述的配制品,所述配制品包含泰洛沙泊的量是约0.03%w/v至0.08%w/v,或约0.05%w/v。

12. 根据权利要求1-7中任一项所述的配制品,其中所述非离子表面活性剂是泊洛沙姆,其量是配制品的约15%w/v至约20%w/v。

13. 根据前述权利要求中任一项所述的配制品,其中所述助悬剂选自以下组成的组: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。

14. 根据权利要求13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%。

15. 根据权利要求14所述的配制品,其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。

16. 根据权利要求13所述的配制品,其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。

17. 根据权利要求13所述的配制品,其中所述助悬剂是分子量是约200Da至约20,000Da的聚乙二醇(PEG)。

18. 根据权利要求17所述的配制品,其中所述助悬剂是浓度约4%w/v至约9%w/v、约5%w/v至约8%w/v、或约7%w/v的PEG400,或是浓度约1%w/v至约4%w/v,约1%w/v至约3%w/v或约2%w/v的PEG6000。

19. 根据权利要求1-15中任一项所述的配制品,其中所述助悬剂基本上都是B型卡波姆均聚物。

20. 根据前述权利要求中任一项所述的配制品,其中所述张度剂选自多元醇组成的组。

21. 根据权利要求20所述的配制品,其中所述多元醇选自甘露醇、甘油、木糖醇、山梨醇和丙二醇及其组合。

22. 根据权利要求21所述的配制品,其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。

23. 根据权利要求22所述的配制品,其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。

24. 根据前述权利要求中任一项所述的配制品,其中所述缓冲剂选自由以下组成的组: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)。

25. 根据权利要求24所述的配制品,其中所述缓冲剂是磷酸盐或TRIS。

26. 根据前述权利要求中任一项所述的配制品,其中所述盐是氯化钠。

27. 根据权利要求19所述的配制品,其中所述悬浮剂是卡波普(B型卡波姆均聚物),并且将氯化钠的量调节至提供当使用轴CP-42在约25℃下以60rpm时使配制品的粘度为约20cP至约200cP的量。

28. 根据权利要求26所述的配制品,其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。

29. 根据前述权利要求中任一项所述的配制品,其中所述配制品的pH是约5.0至约8.0、约5.5至约8.0、约5.5至约7.5、约5.0至约7.4、约5.5至约7.4、约6.0至约8.0、约6.5至约8.0、约6.0至约7.4、或约6.5至约7.4。

30. 根据权利要求29所述的配制品,其中所述配制品的pH是约6.0至约8.0,约6.0或约7.4。

31. 根据前述权利要求中任一项所述的配制品,所述配制品还包括选自由聚乙烯吡咯烷酮、羟丙基 β -环糊精和磺基烷基醚 β -环糊精组成的组的另外的试剂,其量是至少约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8.0w/v%、不大于约6.5w/v%、或不大于约5.5w/v。

32. 根据前述权利要求中任一项所述的配制品,所述配制品还包括选自由环糊精组成的组的另外的试剂,其量是至少约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8.0w/v%、不大于约6.5w/v%、或不大于约5.5w/v。

33. 根据权利要求32所述的配制品,其中所述环糊精是羟丙基 β -环糊精或磺基烷基醚 β -环糊精,其量是所述配制品的约5%w/v。

34. 根据权利要求6所述的配制品,其中:

所述化合物I或其盐、共结晶或多晶型物的量是约0.5%w/v至约2.5%w/v,

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;

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;

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;

所述缓冲剂是乙二胺四乙酸盐、磷酸盐、硼酸盐或其组合盐;和

水,其量足够至100%;并且

pH在约5.5至约8.0的范围内。

35. 根据前述权利要求中任一项所述的用途,其中:

所述化合物I或其盐、共结晶或多晶型物的存在量是约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,

所述非离子表面活性剂是约0.04%w/v至约0.06%w/v的量的泰洛沙泊,约15%w/v-20%w/v的量的泊洛沙姆,或其组合;

所述助悬剂是约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;

所述张度剂是约0.1%w/v至约5%w/v的量的甘露醇或甘油;

所述缓冲剂是乙二胺四乙酸盐、磷酸盐、硼酸盐、氨丁三醇或其组合;

0.01%w/v至约1%w/v的量的氯化钠;和

水,其量足够至100%;并且

pH在约5.5至约8.0的范围内。

36.根据前述权利要求中任一项所述的配制品,所述配制品包含:

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,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,

约0.04w/v至约0.06%w/v的量的泰洛沙泊;

约0.05%w/v至约0.4%w/v的量的B型卡波姆均聚物;

约0.5%w/v至约5%w/v的量的甘油;

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;

0.01%w/v至约1%w/v的量的氯化钠;和

水,其量足够至100%;

其中所述配制品的pH是约5.5至约8.0。

37.根据前述权利要求中任一项所述的配制品,其中化合物I是多晶形式B。

38.一种配制品,所述配制品包含:

4-(7-羟基-2-异丙基-4-氧代-4H-喹唑啉-3-基)-苄腈(化合物I)的多晶形式B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,

约0.04w/v至约0.06%w/v的量的泰洛沙泊;

约0.05%w/v至约0.4%w/v的量的B型卡波姆均聚物;

约0.5%w/v至约5%w/v的量的甘油;

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;

0.01%w/v至约1%w/v的量的氯化钠;和

水,其量足够至100%;

其中所述配制品的pH是约5.5至约8.0。

39.根据权利要求38所述的配制品,所述配制品包含:

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的量的化合物I,

约0.05%w/v的泰洛沙泊;

约0.2%w/v的B型卡波姆均聚物;

约2.0%的甘油;

氨丁三醇缓冲剂;和

盐酸,以调节pH至约6.4至约8.4;

约0.05%w/v的氯化钠;和

水,其量足够至100%;

其中所述配制品不包含防腐剂。

40. 根据权利要求37-40中任一项所述的配制品, 其中所述多晶形式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 值处具有的三个或更多个峰。

41. 根据前述权利要求中任一项所述的配制品, 当使用轴CP-42在约25°C下以3rpm或60rpm测量时, 所述配制品的粘度是约20cP至约200cP。

42. 根据前述权利要求中任一项所述的配制品, 其渗透压是约200至约450毫渗摩/千克(mOsm/kg)。

43. 根据前述权利要求中任一项所述的配制品, 其中所述配制品在室温下储存六个月后表现出少于约10%、少于约8%、少于约7%、少于约6%、少于约5%、少于约4%、少于约3%或少于约2%的沉降。

44. 根据前述权利要求中任一项所述的配制品, 其中在冷藏储存约6个月、约8个月、约10个月、约12个月、约15个月或约18个月后, 所述配制品中化合物I的量是初始量的至少90%。

45. 根据前述权利要求中任一项所述的配制品, 其中在冷藏储存约18个月后, 所述配制品中化合物I的量是初始量的至少约91%、至少约92%、至少约93%、至少约94%、至少约95%、至少约96%、至少约97%或至少约98%。

46. 根据前述权利要求中任一项所述的配制品, 其中所述配制品在冷藏6个月 after 包含不超过约10%的降解产物, 其中使用梯度为0.1%三氟乙酸(TFA)水/乙腈流动相通过HPLC分析时, 与化合物I相比, 降解产物的相对保留时间为1.23。

47. 根据前述权利要求中任一项所述的配制品, 其中在40°C下储存12周后, 所述配制品中不超过约10%的化合物I降解。

48. 一种制备配制品的方法, 所述方法包括

混合一定量的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,

非离子表面活性剂;

助悬剂;

张度剂;

缓冲剂;

盐;

任选地, 防腐剂; 和

水, 其量足够至100%, 并且

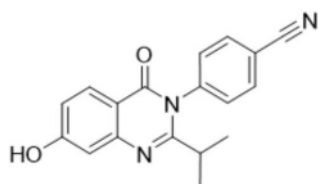
将pH调节至约5.0至约8.0的范围。

49. 根据权利要求48所述的方法, 其中将化合物I作为储备悬浮液添加。

50. 根据权利要求48-49所述的方法, 其中将所述储备悬浮液研磨以达到所需的化合物I的粒度。

51. 根据权利要求50所述的方法, 其中将所述储备悬浮液微粉化。

52. 一种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-喹唑啉-3-基)-苄腈(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。

53. 根据权利要求51所述的方法, 其中所述眼表疼痛是慢性眼表疼痛 (COSP)。

54. 根据权利要求51所述的方法, 其中将具有式I的化合物施用于所述受试者的角膜。

55. 根据权利要求51-53中任一项所述的方法, 其中所述COSP与干眼病有关。

56. 根据权利要求54所述的方法, 其中所述施用导致干眼病的一种或多种症状减轻。

57. 根据权利要求54所述的方法, 其中所述施用导致与干眼病有关的眼表疼痛减轻。

58. 根据权利要求55所述的方法, 其中所述施用导致眼干燥、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%。

59. 根据权利要求51-57中任一项所述的方法, 其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。

60. 根据权利要求51-58中任一项所述的方法, 所述方法还包括向所述受试者施用另外的治疗剂。

61. 根据权利要求51-59中任一项所述的方法, 其中所述施用导致视力量表 (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。

62. 根据权利要求60所述的方法, 其中VAS评分的降低是由向所述受试者施用化合物I之前和之后的VAS评分的差异产生的。

63. 根据权利要求60-61所述的方法, 其中在向所述受试者施用化合物I后约半小时内、约1小时内、约2小时内或约4小时内发生VAS评分的降低。

64. 根据前述权利要求中任一项所述的方法, 其中以McMonnies量表, 所述施用导致所述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。

65. 根据权利要求51-63中任一项所述的方法, 其中与安慰剂相比, 所述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、或泪液产生中的一种或多种的变化。

66. 根据权利要求51-65所述的方法, 其中具有式I的化合物以根据权利要求1-47中任一项所述的配制品的形式施用。

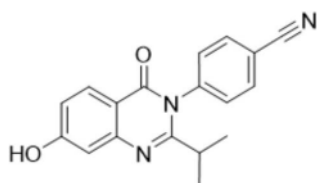
67. 根据权利要求65所述的方法, 其中将所述配制品施用至少约一个、约两个或约三个月。

68. 根据权利要求65所述的方法, 其中所述配制品每天施用一至四次。

69. 根据权利要求1-47中任一项所述的配制品, 所述配制品用于治疗眼表疼痛。

70. 根据权利要求68所述使用的配制品, 其中所述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。

71. 一种在有需要的受试者中减轻眼表疼痛的方法, 所述方法包括眼施用具有以下结构的4-(7-羟基-2-异丙基-4-氧代-4H-喹唑啉-3-基)-苄腈(式I):



式 I,

或其盐、溶剂化物、多晶型物、或共结晶给所述受试者。

72. 根据权利要求70所述的方法, 其中所述眼表疼痛是慢性眼表疼痛(COSP)。

73. 根据权利要求70或71所述的方法, 其中所述COSP与干眼病有关。

74. 根据权利要求70所述的方法, 其中所述施用导致干眼病的一种或多种症状减轻。

75. 根据权利要求72所述的方法, 其中所述施用导致与干眼病有关的眼表疼痛减轻。

76. 根据权利要求74所述的方法, 其中所述施用导致眼干燥、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%。

77. 根据权利要求70-75中任一项所述的方法, 其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。

78. 根据权利要求70-76中任一项所述的方法, 所述方法还包括向所述受试者施用另外的治疗剂。

79. 根据权利要求70-77中任一项所述的方法, 其中所述施用导致视力量表(VAS)测量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。

80. 根据权利要求70-78中任一项所述的方法, 其中与安慰剂相比, 所述施用导致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。

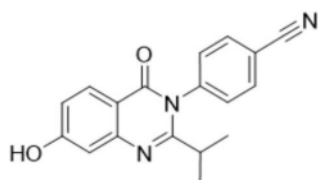
81. 根据权利要求78或79所述的方法, 其中VAS评分的降低是由向所述受试者施用化合物I之前和之后的VAS评分的差异产生的。

82. 根据权利要求70-80中任一项所述的方法, 其中以McMonnies量表, 所述施用导致所述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。

83. 根据权利要求78所述的方法, 其中与施用所述化合物之前的VAS评分相比, 所述施用导致视力量表(VAS)的疼痛评分降低至少约3。

84. 根据权利要求70-82所述的方法, 其中具有式I的化合物作为根据权利要求1-47中任一项所述的配制品施用。

85. 一种在有需要的受试者中减轻眼充血的方法, 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-喹唑啉-3-基)-苄腈(式I):



式 I,

或其盐、溶剂化物、多晶型物、或共结晶给所述受试者; 其中所述具有式I的化合物以约0.5%w/v至约3.5%w/v、约0.5%w/v至约2.5%w/v、或约0.5%w/v至约1.5w/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、或约0.5%至约2.5%w/v的浓度施用。

86. 根据权利要求84所述的方法, 其中所述眼充血的减轻以McMonnies量表是至少约1、至少约2、至少约3、至少约4、或至少约5。

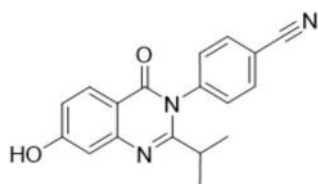
87. 根据权利要求84-85中任一项所述的方法, 其中所述施用导致眼干燥、眼不适、眼灼热或刺痛、砂砾感或异物感、或畏光中的一种或多种的发生率降低至少约10%。

88. 根据权利要求84-86中任一项所述的方法, 其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。

89. 根据权利要求84-87中任一项所述的方法, 所述方法还包括向所述受试者施用另外的治疗剂。

90. 根据权利要求84-88所述的方法, 其中具有式I的化合物作为根据权利要求1-47中任一项所述的配制品施用。

91. 一种治疗或减轻有需要的受试者的眼表疼痛的方法, 所述方法包括向所述受试者施用配制品, 所述配制品包含具有以下结构的4-(7-羟基-2-异丙基-4-氧代-4H-喹唑啉-3-基)-苄腈(化合物I):

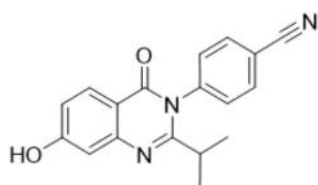


化合物 I

其中所述配制品造成兔角膜 C_{max} 化合物I为结膜 C_{max} 的约1.5至约3倍,其中 C_{max} 为在施用单次剂量后特定组织中化合物I的最大浓度。

92. 根据权利要求90所述的方法,其中所述化合物I作为根据权利要求1-47中任一项所述的配制品施用。

93. 一种治疗或减轻有需要的受试者的眼表疼痛的方法,所述方法包括向所述受试者施用配制品,所述配制品包含具有以下结构的4-(7-羟基-2-异丙基-4-氧代-4H-喹唑啉-3-基)-苄腈(化合物I):



化合物 I,

其中所述配制品造成兔角膜中化合物I的 C_{max} 为血浆中化合物I的 C_{max} 的约500倍,其中 C_{max} 为在施用单次剂量后特定组织中化合物I的最大浓度。

94. 根据权利要求92所述的方法,其中所述化合物I作为根据权利要求1-47中任一项所述的配制品施用。

4-(7-羟基-2-异丙基-4-氧代-4H-喹唑啉-3-基)-苄腈的配制品

[0001] 本申请是分案申请,母案是申请日为2020年2月13日、申请号为202010091672.3、发明名称为“4-(7-羟基-2-异丙基-4-氧代-4H-喹唑啉-3-基)-苄腈的配制品”的申请。

技术领域

[0002] 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)的配制品和使用所述配制品治疗眼表疾病的方法以及用于减轻眼表疼痛的方法。

背景技术

[0003] 眼表(特别是角膜)受感觉神经密集地支配。角膜神经的活动可通过多种因素引起的炎症而修改,所述多种因素例如渗透胁迫和组织损伤、以及眼表神经损伤。眼表症状是一种用于指示不平衡的眼表稳态的警报系统,所述不平衡的眼表稳态由于持续刺激引起的眼表压力和眼表敏化而导致慢性眼表疼痛。

[0004] 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。迄今为止,在实用性研究中,严重的慢性眼表疼痛的负荷被比作中度至重度的心绞痛、透析或致残的髌部骨折。重度慢性眼表疼痛也与抑郁和自杀想法有关。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。而且,用于眼痛短期管理的治疗(例如,非甾体抗炎药、类固醇、抗生素)不能用于长期治疗。因此,当没有其他可以改善患者生活质量或补充目前治疗的选择时,对眼表疼痛的对症治疗的安全、有效的配制品有长期的且未得到满足的需求。

[0005] 尽管水性组合物的局部施用是非侵入性的并且非常方便,但是将疏水性化合物配制成稳定的水性配制品仍然是一项挑战。对于疏水性眼用药物而言,凝聚可能特别麻烦,所述疏水性眼用药物在水性局部眼用组合物中特别容易凝聚。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。

[0006] 鉴于以上情况,特别期望提供眼用组合物,其可以局部给药用于眼表病症的治疗(特别是眼表疼痛的治疗)。

发明内容

[0007] 在一些实施例中,本文描述的水性配制品包括:

[0008] 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,

[0009] 以及一种或多种选自由表面活性剂、助悬剂、张度剂、缓冲剂、盐和防腐剂组成的组的赋形剂。

[0010] 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)或其盐、共结晶或多晶型物作为悬浮液存在于配制品中。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)或其盐、共结晶或多晶型

物以约0.5%w/v至约3.5%w/v的量存在于配制品中。

[0011] 在一些实施例中,本文描述的水性配制品包括:

[0012] 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,作为配制品中的悬浮液存在,

[0013] 表面活性剂,

[0014] 助悬剂,

[0015] 以及一种或多种选自由张度剂、缓冲剂、盐和防腐剂组成的组的赋形剂。

[0016] 在一些实施例中,本文描述的发明是配制品,其包括:

[0017] 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,以约0.5%w/v至约3.5%w/v的量,

[0018] 非离子表面活性剂;

[0019] 助悬剂;

[0020] 张度剂;

[0021] 缓冲剂;

[0022] 盐;和

[0023] 任选地,防腐剂。

[0024] 在一些实施例中,本披露涉及配制品,其包含:

[0025] 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,以约0.5%w/v至约3.5%w/v的量,

[0026] 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;

[0027] 助悬剂;

[0028] 张度剂;

[0029] 缓冲剂;

[0030] 任选地,盐;

[0031] 任选地,防腐剂;和

[0032] 水,其量足够(qs)到100%。

[0033] 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。

[0034] 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。

[0035] 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15%w/v至约20%w/v。

[0036] 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。

[0037] 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)。

[0038] 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。

[0039] 在本文所述配制品的一些实施例中,张度剂选自多元醇组成的组。

[0040] 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。

[0041] 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。

[0042] 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。

[0043] 在本文所述的配制品的一些实施例中,悬浮剂是卡波普(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℃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。

[0044] 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。在一些实施例中,配制品的pH是约5.0至约8.0,约5.5至约7.5,约5.0至约7.4,约5.5至约7.4,约6.0至约8.0,约6.5至约8.0,约6.0至约7.4,或约6.5至约7.4。

[0045] 在一些实施例中,本文所述的配制品还包括选自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。

[0046] 在一些实施例中,本披露涉及配制品,其包含:

[0047] 所述化合物I或其盐、共结晶或多晶型物的量是约0.5%w/v至约2.5%w/v,

[0048] 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;

[0049] 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;

[0050] 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;

- [0051] 所述缓冲剂是乙二胺四乙酸盐、磷酸盐、硼酸盐或其组合
- [0052] 盐;和
- [0053] 水,其量足够至100%;并且
- [0054] pH在约5.5至约8.0的范围内。
- [0055] 在一些实施例中,本披露涉及配制品,其包含:
- [0056] 化合物I或其盐、共结晶或多晶型物的存在量是约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,
- [0057] 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;
- [0058] 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;
- [0059] 张度剂,其是约0.1%w/v至约5%w/v的量的甘露醇或甘油;
- [0060] 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;
- [0061] 0.01%w/v至约1%w/v的量的氯化钠;和
- [0062] 水,其量足够至100%;并且
- [0063] 具有的pH值在约5.5至约8.0的范围内。
- [0064] 在一些实施例中,本披露涉及配制品,其包含:
- [0065] 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,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,
- [0066] 约0.04w/v至约0.06%w/v的量的泰洛沙泊;
- [0067] 约0.05%w/v至约0.4%w/v的量的B型卡波姆均聚物;
- [0068] 约0.5%w/v至约5%w/v的量的甘油;
- [0069] 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;
- [0070] 0.01%w/v至约1%w/v的量的氯化钠;和
- [0071] 水,其量足够至100%;
- [0072] 其中所述配制品的pH是约5.5至约8.0。
- [0073] 在本文所述配制品的一些实施例中,化合物I为多晶形式B。
- [0074] 在一些实施例中,本披露涉及配制品,其包含:
- [0075] 4-(7-羟基-2-异丙基-4-氧代-4H-喹唑啉-3-基)-苄腈(化合物I)的多晶形式B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,
- [0076] 约0.04w/v至约0.06%w/v的量的泰洛沙泊;
- [0077] 约0.05%w/v至约0.4%w/v的量的B型卡波姆均聚物;
- [0078] 约0.5%w/v至约5%w/v的量的甘油;
- [0079] 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;
- [0080] 0.01%w/v至约1%w/v的量的氯化钠;和
- [0081] 水,其量足够至100%;
- [0082] 其中所述配制品的pH是约5.5至约8.0。
- [0083] 在一些实施例中,配制品包含:

- [0084] 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的量的化合物I，
- [0085] 约0.05%w/v的泰洛沙泊；
- [0086] 约0.2%w/v的B型卡波姆均聚物；
- [0087] 约2.0%的甘油；
- [0088] 氨丁三醇缓冲剂；和
- [0089] 盐酸，以调节pH至约6.4至约8.4；
- [0090] 约0.05%w/v的氯化钠；和
- [0091] 水，其量足够至100%；
- [0092] 其中所述配制品不包含防腐剂。
- [0093] 在本文所述配制品的一些实施例中，化合物I的多晶形式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 值处具有的三个或更多个峰。
- [0094] 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。
- [0095] 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)。
- [0096] 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。
- [0097] 在本文所述配制品的一些实施例中，配制品在室温下储存六个月后表现出少于约10%、少于约8%、少于约7%、少于约6%、少于约5%、少于约4%、少于约3%或少于约2%的沉降。
- [0098] 在本文所述配制品的一些实施例中，在冷藏储存约6个月、约8个月、约10个月、约12个月、约15个月或约18个月后，配制品中化合物I的量是初始量的至少90%。
- [0099] 在本文所述配制品的一些实施例中，在冷藏储存约18个月后，配制品中化合物I的量是初始量的至少约91%、至少约92%、至少约93%、至少约94%、至少约95%、至少约96%、至少约97%或至少约98%。
- [0100] 在本文所述配制品的一些实施例中，所述配制品在冷藏6个月后包含不超过约10%的降解产物，其中使用梯度为0.1%三氟乙酸(TFA)水/乙腈流动相通过HPLC分析时，与化合物I相比，降解产物的相对保留时间为1.23。
- [0101] 在本文所述配制品的一些实施例中，在40℃下储存12周后，配制品中不超过约10%的化合物I降解。
- [0102] 在一些实施例中，本披露涉及制备配制品的方法，所述方法包括
- [0103] 混合一定量的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，
- [0104] 非离子表面活性剂；
- [0105] 助悬剂；
- [0106] 张度剂；

[0107] 缓冲剂;

[0108] 盐;

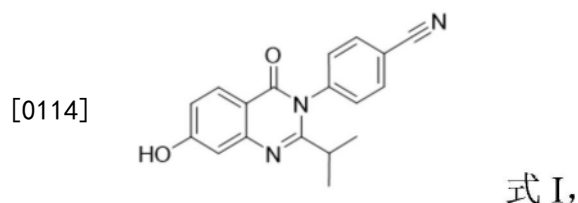
[0109] 任选地,防腐剂;和

[0110] 水,其量足够至100%,并且

[0111] 将pH调节至约5.5至约8.0的范围。

[0112] 在一些实施例中,制备本文公开的配制品的方法包括添加作为储备悬浮液的化合物I。在一些实施例中,将储备悬浮液研磨以达到所需的化合物I的粒度。在一些实施例中,配制品中的化合物I的 D_{90} (其中化合物I的90%由较小颗粒组成的直径) 低于约 $10\mu\text{m}$, 低于约 $8\mu\text{m}$, 低于约 $6\mu\text{m}$, 低于约 $4\mu\text{m}$, 低于约 $3\mu\text{m}$ 或约 $2\mu\text{m}$ 。在一些实施例中,配制品中的化合物I的 D_{50} (其中化合物I的50%由较小颗粒组成的直径) 低于约 $10\mu\text{m}$ 、低于约 $8\mu\text{m}$ 、低于约 $6\mu\text{m}$ 、低于约 $4\mu\text{m}$ 、低于约 $3\mu\text{m}$ 、低于约 $2\mu\text{m}$ 或约 $1\mu\text{m}$ 。在一些实施例中,配制品中的化合物I的 D_{10} (其中化合物I的10%由较小颗粒组成的直径) 低于约 $5\mu\text{m}$, 低于约 $4\mu\text{m}$, 低于约 $3\mu\text{m}$, 低于约 $2\mu\text{m}$, 低于约 $1\mu\text{m}$ 或约 $0.3\mu\text{m}$ 。

[0113] 在一个实施例中,本披露提供了一种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-喹唑啉-3-基)-苄腈(式I):



[0115] 或其盐、溶剂化物、多晶型物、或共结晶给所述受试者。

[0116] 在一些实施例中,眼表疼痛是偶发性或急性疼痛。在一些实施例中,眼表疼痛是持续至少约三个月的慢性眼表疼痛(COSP)。

[0117] 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。在一些实施例中,将具有式I的化合物以约0.5%w/v至约3.5%w/v、约0.5%w/v至约2.5%w/v、或约0.5%w/v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、或约0.5%至约2.5%w/v的浓度施用给受试者。在特定实施例中,具有式I的化合物以约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的浓度施用。

[0118] 在本文所述的治疗眼表疼痛的方法的一些实施例中,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。在特定的实施例中,施用导致与干眼病相关的眼痛的减轻。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%。

[0119] 在本文所述的治疗眼表疼痛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。

[0120] 在一些实施例中,本文所述的治疗眼表疼痛的方法包括向受试者施用另外的治疗剂。

[0121] 在本文所述的治疗眼表疼痛的方法的一些实施例中,当以视觉模拟量表(VAS)测量时,与安慰剂相比,向受试者施用化合物I导致疼痛评分降低至少约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。在进一步的实施例中,当以VAS进行测量时,与安慰剂相比,向受试者施用化合物I导致受试者的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。

[0122] 在本文所述的治疗眼表疼痛的方法的一些实施例中,与安慰剂相比,向受试者施用化合物I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%。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。在本文描述的方法的一些实施例中,向受试者施用化合物I,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。

[0123] 在本文所述的治疗眼表疼痛的方法的一些实施例中,向受试者施用化合物I导致受试者中的充血减少至少约1、至少约2、至少约3、至少约4、或至少约5(以McMonnies量表)。

[0124] 在本文所述的治疗眼表疼痛的方法的一些实施例中,向受试者施用化合物I导致在向受试者施用化合物I约半小时内、约1小时内、约2小时内、或约4小时内,疼痛评分降低。

[0125] 在本文所述方法的一些实施例中,向受试者施用化合物I,所述施用导致受试者中的充血减少至少约1、至少约2、至少约3、至少约4、或至少约5(以McMonnies量表)。

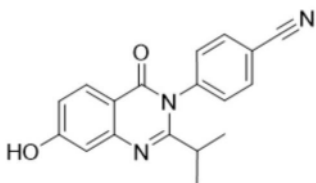
[0126] 在本文所述方法的一些实施例中,与安慰剂相比,向受试者施用化合物I不会导致最佳矫正视力、眼内压、裂隙灯生物显微镜检查、散瞳检查、眨眼率、或泪液产生中的一种或多种的变化。

[0127] 在本文所述方法的一些实施例中,具有式I的化合物以本文所述配制品的形式施用。在本文描述的方法的一些实施例中,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。

[0128] 在一些实施例中,本披露涉及用于治疗眼表疼痛的本文所述的配制品。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。

[0129] 在一些实施例中,本披露涉及减轻有此需要的受试者的眼表疼痛的方法,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-喹唑啉-3-基)-苄腈(式I):

[0130]



式 I,

[0131] 或其盐、溶剂化物、多晶型物、或共结晶给所述受试者。

[0132] 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,COSP与干眼病有关。

[0133] 在本文所述的减轻眼痛的方法的一些实施例中,COSP与干眼病有关。在本文所述的减轻眼表疼痛的方法的一些实施例中,向受试者施用化合物I导致干眼病症状的减轻。

[0134] 在本文所述的减轻眼表疼痛的方法的一些实施例中,向受试者施用化合物I导致与干眼病相关的眼痛的减轻。在本文所述方法的一些实施例中,向受试者施用化合物I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%。

[0135] 在一些实施例中,需要减轻眼表疼痛的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。

[0136] 在一些实施例中,本文所述的减轻眼表疼痛的方法包括向受试者施用另外的治疗剂。

[0137] 在本文所述的减轻眼表疼痛的方法的一些实施例中,当以视觉模拟量表(VAS)进行测量时,与施用所述化合物I之前的疼痛评分相比,向受试者施用所述化合物导致受试者的疼痛评分降低至少约3。在本文所述的方法的一些实施例中,当以视觉模拟量表(VAS)测量时,与安慰剂相比,向受试者施用化合物I导致疼痛评分降低至少约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。在本文所述的方法的一些实施例中,当以VAS进行测量时,与安慰剂相比,向受试者施用化合物I导致受试者的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。

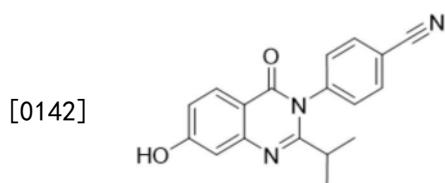
[0138] 在本文所述的减轻眼表疼痛的方法的一些实施例中,与安慰剂相比,向受试者施用化合物I导致受试者的疼痛减轻至少约10%、至少约15%、至少约20%、或至少约25%。在

本文所述的方法的一些实施例中,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。

[0139] 在本文所述的减轻眼表疼痛的方法的一些实施例中,向受试者施用化合物I导致受试者中的充血减少至少约1、至少约2、至少约3、至少约4、或至少约5(以McMonnies量表)。

[0140] 在本文所述方法的一些实施例中,具有式I的化合物作为本文所述的配制品施用。

[0141] 在一些实施例中,本披露涉及减轻有需要的受试者的眼充血的方法,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-喹唑啉-3-基)-苄腈(式I):



式 I,

[0143] 或其盐、溶剂化物、多晶型物、或共结晶给所述受试者;其中所述具有式I的化合物以约0.5%w/v至约3.5%w/v、约0.5%w/v至约2.5%w/v、或约0.5%w/v至约1.5w/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、或约0.5%至约2.5%w/v的浓度施用。

[0144] 在本文所述的方法的一些实施例中,眼充血的减少为至少约1、至少约2、至少约3、至少约4、或至少约5(以McMonnies量表)。

[0145] 在一些实施例中,施用化合物I导致眼干燥、眼不适、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%。

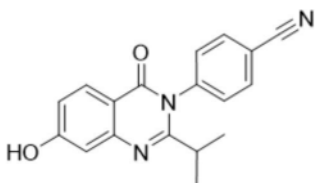
[0146] 在本文所述的方法的一些实施例中,所述受试者在屈光性角膜切削术(PRK)手术或激光辅助原位角膜磨镶术(LASIK)手术后患有以下中的一种或多种持续至少三个月:干眼病、干燥综合征、结膜炎(包括角膜结膜炎、春季角膜结膜炎、变应性结膜炎)、Map-Dot-指纹营养不良、棘阿米巴、纤维肌痛、睑板腺功能障碍、甲状腺眼病、酒渣鼻、上睑下垂、圆锥角膜、眼痛综合征、史蒂芬-约翰逊综合征、角膜上皮病变、角膜神经病变(包括LASIK诱导的角膜神经病变)、角膜营养不良(包括复发性角膜营养不良)、上皮基底膜营养不良、角膜糜烂或擦伤(包括复发性角膜糜烂或擦伤)、眼表疾病、睑缘炎、移植物抗宿主病、睑板腺炎、青光眼、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。

[0147] 本文所述的减轻眼充血的方法的一些实施例进一步包括向受试者施用另外的治疗剂。

[0148] 在本文所述方法的一些实施例中,具有式I的化合物作为本文所述的配制品施用。

[0149] 在一些实施例中,本披露涉及治疗或减轻有需要的受试者的眼表疼痛的方法,所述方法包括向受试者施用配制品,所述配制品包含具有以下结构的4-(7-羟基-2-异丙基-4-氧代-4H-喹唑啉-3-基)-苄腈(化合物I):

[0150]

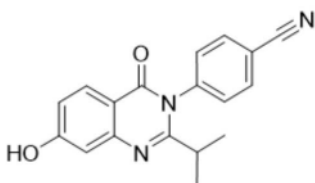


化合物 I

[0151] 其中所述配制品造成兔角膜 C_{max} 化合物I为结膜 C_{max} 的约1.5至约3倍,其中 C_{max} 为在施用单次剂量后特定组织中化合物I的最大浓度。在一些实施例中,化合物I化合物作为本文所述的配制品施用。

[0152] 在一些实施例中,本披露涉及治疗或减轻有需要的受试者的眼表疼痛的方法,所述方法包括向受试者施用配制品,所述配制品包含具有以下结构的4-(7-羟基-2-异丙基-4-氧代-4H-喹唑啉-3-基)-苄腈(化合物I):

[0153]



化合物 I,

[0154] 其中所述配制品造成兔角膜中化合物I的 C_{max} 为血浆中化合物I的 C_{max} 的约500倍,其中 C_{max} 为在施用单次剂量后特定组织中化合物I的最大浓度。在一些实施例中,化合物I化合物作为本文所述的配制品施用。

[0155] 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

[0156] 图1A示出在室温下12周中表2所述的探索性配制品中化合物I的百分比。在图1A中,在12周时化合物I的百分比为初始时的约70%的配制品是化合物I的溶液配制品。图1B示出在40°C下,12周后探索性配制品中化合物I的百分比。在图1B中,在12周时化合物I的百分比为初始时的约20%的配制品是化合物I的溶液配制品。

[0157] 图2示出从12周稳定性样品相对比对照中回收的化合物I的X射线粉末衍射图。

[0158] 图3示出随时间推移的视觉模拟量表(VAS)疼痛评估(主要PD分析集)的模型估计平均值(+/-SE)。

[0159] 图4示出口服急救药物使用发生率直方图(未使用口服急救药物的患者人数)(次级PD分析集)。对于每个时间段,右栏代表被施用化合物I的受试者,而左栏代表被施用媒剂的受试者。y轴显示未使用口服急救药物(ORM)的患者百分比。n/N表示每次治疗时患者的计数/总数。

[0160] 图5提供针对问题4、5和6(次级PD分析集)随时间推移的眼痛评估调查(OPAS)的算术平均值(+/-SD)。图5A提供问题4的结果:最痛苦(疼痛水平)时的24hr眼痛,图5B提供问题5的结果:最低痛苦(疼痛水平)时的24hr眼痛,图5C提供问题6的结果:平均(疼痛水平)24hr眼痛。对于图5A、5B和5C中的每一个,带“×”的虚线表示媒剂,带圆圈(o)的实线表示化合物I。

[0161] 图6提供针对问题22、23、24和25(次级PD分析集)随时间推移的眼痛评估调查

(OPAS) 的算术平均值 (+/-SD)。图6A提供问题22的结果:具有发红的眼痛频次(%)。图6B提供问题23的结果:具有灼热的眼痛频次(%)。图6C提供问题24的结果:具有敏感性的眼痛频次(%)。图6D提供问题25的结果:具有流泪的眼痛频次(%)。对于图6A、6B、6C和6D中的每一个,带有“x”的虚线表示媒剂,带有圆圈(o)的实线表示化合物I。

[0162] 图7A提供在第1天局部眼施用2.5%化合物I(PK分析集)后化合物I的算术平均值(SD)血浆浓度。图7B提供在第4天局部眼施用2.5%化合物I(PK分析集)后化合物I的算术平均值(SD)血浆浓度。

[0163] 图8A提供化合物I的眼充血随时间的条形图,图8B提供媒剂的眼充血随时间的条形图。象限为S:上,N:鼻,I:下,T:颞。

[0164] 图9提供上皮缺损大小随时间(安全性分析集)参数(单位)的算术平均值(+/-SD):上皮伤口大小(mm),子类别:面积(mm²)。带“x”的虚线表示媒剂,带圆圈(o)的实线表示化合物I。

具体实施方式

[0165] “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(其通过引用整体并入本文)中所述,对TRPV1受体活性进行测量。

[0166] 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。

[0167] 术语“眼科相容的”是指适用于与人和动物的眼组织接触而没有过度毒性、刺激、变态反应或其他问题或并发症(与合理的利益/风险比相称)的配制品、聚合物和其他材料和/或剂型。

[0168] 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。在仍另一个实施例中,“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。在又另一个实施例中,“治疗(treat、treating或treatment)”是指预防或延迟该疾病或障碍或其症状的发病或发展或进展。

[0169] 如本文所使用的,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18岁的成人。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。

[0170] 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、和角膜-巩膜接合处(即角膜缘)。

[0171] 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)。

[0172] 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。

[0173] 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。

[0174] 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。

[0175] 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年八月;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”。

[0176] 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)。

[0177] 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。

[0178] 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。基于标准照片,可以使用McMonnies量表以从0到5的值测量眼充血。

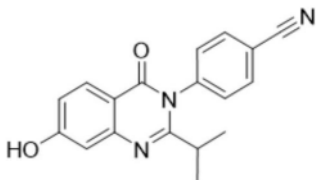
[0179] 如本文所用,“安慰剂”是指眼用配制品,其包括所施用的药物组合物的所有组分而不含药物。

[0180] 如本文所用,所述术语“约”是指值的范围为指定值的+10%。

[0181] 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。

[0182]



[0183] 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。

[0184] 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 、 ^{11}C 、 ^{13}C 、 ^{14}C 和 ^{15}N 。因此,应当理解,本发明的方法能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 ^{14}C))或存在那些非放射性同位素(如 ^2H 和 ^{13}C)的物质的化合物。这种同位素标记的化合物可用于代谢研究(用 ^{14}C)、反应动力学研究(例如用 ^2H 或 ^3H)、检测或成像技术,例如正电子发射断层扫描(PET)或单光子发射计算机断层扫描(SPECT),包括药物或底物组织分布测定,或用于患者的放射治疗。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。

[0185] 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部内容结合在此。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,其内容通过其整体结合在此。

[0186] 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。

[0187] 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。

[0188] 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。

[0189] 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,所述配制品是具有式I的化合物的水性悬浮液。在一些实施例中,所述悬浮液包含浓度是从约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,用于局部眼用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。

[0190] 在一些实施例中,具有式的化合物以多晶型物形式B存在,如美国专利号8,349,852中所述,该专利通过引用并入本文。在一些实施例中,当使用CuK α 辐射记录时,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 $^\circ$ 2 θ 的2 θ 值处具有三个或更多个峰。在一些实施例中,当使用CuK α 辐射记录时,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 $^\circ$ 2 θ 的2 θ 值处具有三个或更多个峰。在一些实施例中,当使用CuK α 辐射记录时,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、12.8、14.4、15.5、17.9、19.9、21.3、23.4和28.0 \pm 0.2 $^\circ$ 2 θ 的2 θ 值处具有三个或更多个峰。

[0191] 在本文所述配制品的一些实施例中,配制品中的化合物I的D $_{90}$ (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D $_{50}$ (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D $_{10}$ (其中化合物I的10%由较小颗粒组成的直径)低于约

5 μm , 低于约4 μm , 低于约3 μm , 低于约2 μm , 低于约1 μm 或约0.3 μm 。

[0192] 在一些实施例中, 配制品还包括至少一种眼科上可接受的赋形剂。

[0193] 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。在特定实施例中, 阴离子表面活性剂选自 C_{10} - C_{22} 烷基硫酸盐、 C_{10} - C_{22} 烷基(低聚氧化烯)硫酸盐、 C_4 - C_{22} 烷基磺基琥珀酸酯、 C_{10} - C_{22} 酰基肌氨酸盐和 C_{10} - C_{22} 烷基羧酸盐; 其中低聚氧化烯部分具有一至五个氧基- C_1 - C_6 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, C_1 - C_3 烷基铵, 三(C_1 - C_3 烷醇)铵, 例如三乙醇铵, 二(C_1 - C_3 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。

[0194] 在具体实施例中, 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、环氧乙烷和环氧丙烷表面活性剂的嵌段共聚物(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。在特定的实施例中, 表面活性剂基本上都是泰洛沙泊。

[0195] 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%至约18%w/v, 或约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。

[0196] 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。所述聚合物通常被表征为具有羧酸官能团, 并且每个官能团优选包含2至7个碳原子。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卡波普®(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,悬浮剂是卡波姆,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。

[0197] 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。

[0198] 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。

[0199] 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。

[0200] 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,据信助悬剂可增加配制品的粘度。具有适当粘度的配制品有利于将化合物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。

[0201] 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。如在此所用,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。

[0202] 在一些实施例中,配制品包括缓冲剂。缓冲剂物质的非限制性实例包括乙酸盐、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(三甲胺)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。在一些实施例中,配制品的pH是约5.0至约8.0,约5.5至约7.5,约5.0至约7.4,约5.5至约7.4,约6.0至约8.0,约6.5至约8.0,约6.0至约7.4,或约6.5至约7.4。

[0203] 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。

[0204] 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。

[0205] 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。

[0206] 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。

[0207] 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,当在配制品中使用时,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。

[0208] 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%,且浓度是小于配制品的约0.1w/v%,小于配制品的约0.02w/v%或小于配制品的约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%。

[0209] 在一些实施例中,本文描述的水性配制品包括:

[0210] 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,

[0211] 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。

[0212] 在一些实施例中,本文描述的水性配制品包括:

[0213] 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,

[0214] 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。

[0215] 在一些实施例中,本文描述的水性配制品包括:

[0216] 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,

[0217] 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。

[0218] 在一些实施例中,本文描述的水性配制品包括:

[0219] 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,

[0220] 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。

[0221] 在一些实施例中,本文描述的水性配制品包括:

[0222] 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,作为配制品中的悬浮液存在

[0223] 表面活性剂,

[0224] 助悬剂,

[0225] 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。

[0226] 在一些实施例中,本文描述的发明是配制品,其包括:

[0227] 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,作为配制品中的悬浮液存在,

[0228] 非离子表面活性剂;

[0229] 助悬剂;

[0230] 张度剂;

[0231] 缓冲剂;

[0232] 盐;和

[0233] 任选地,防腐剂。

[0234] 在一些实施例中,本文描述的发明是配制品,其包括:

[0235] 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,以约0.5%w/v至约3.5%w/v的量,

[0236] 非离子表面活性剂;

[0237] 助悬剂;

- [0238] 张度剂;
- [0239] 缓冲剂;
- [0240] 盐;
- [0241] 任选地,防腐剂;和
- [0242] 水,其量足够至100%。
- [0243] 在一些实施例中,本文描述的发明是配制品,其包括:
- [0244] 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,以约0.5%w/v至约2.5%w/v的量,
- [0245] 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;
- [0246] 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;
- [0247] 张度剂,其选自约0.05%w/v至约10%w/v的量的多元醇;
- [0248] 缓冲剂,其选自乙二胺四乙酸盐、磷酸盐、硼酸盐或其组合;
- [0249] 盐;和
- [0250] 水,其量足够至100%;并且
- [0251] pH在约5.5至约8.0的范围内。
- [0252] 在一些实施例中,本文描述的发明是配制品,其包括:
- [0253] 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,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,
- [0254] 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;
- [0255] 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;
- [0256] 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;
- [0257] 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;
- [0258] 0.01%w/v至约1%w/v的量的氯化钠;
- [0259] 水,其量足够至100%,并且
- [0260] pH在约5.5至约8.0的范围内。
- [0261] 在一些实施例中,本文描述的发明是配制品,其包括:
- [0262] 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,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,
- [0263] 约0.04w/v至约0.06%w/v的量的泰洛沙泊;
- [0264] 约0.05%w/v至约0.4%w/v的量的B型卡波姆均聚物;
- [0265] 约0.5%w/v至约5%w/v的量的甘油;
- [0266] 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;
- [0267] 0.01%w/v至约1%w/v的量的氯化钠;
- [0268] 水,其量足够至100%,并且

- [0269] pH在约5.5至约8.0的范围内。
- [0270] 在一些实施例中,本文描述的发明是配制品,其包括:
- [0271] 4-(7-羟基-2-异丙基-4-氧代-4H-喹唑啉-3-基)-苄腈(化合物I)的多晶形式B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,
- [0272] 约0.04w/v至约0.06%w/v的量的泰洛沙泊;
- [0273] 约0.05%w/v至约0.4%w/v的量的B型卡波姆均聚物;
- [0274] 约0.5%w/v至约5%w/v的量的甘油;
- [0275] 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;
- [0276] 0.01%w/v至约1%w/v的量的氯化钠;
- [0277] 水,其量足够至100%,并且
- [0278] pH在约5.5至约8.0的范围内。
- [0279] 在一些实施例中,本文描述的发明是配制品,其包括:
- [0280] 4-(7-羟基-2-异丙基-4-氧代-4H-喹唑啉-3-基)-苄腈(化合物I)的多晶形式B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,
- [0281] 约0.05%w/v的泰洛沙泊;
- [0282] 约0.2%w/v的B型卡波姆均聚物;
- [0283] 约2.0%的甘油;
- [0284] 氨丁三醇缓冲剂;
- [0285] 约0.05%w/v的氯化钠;和
- [0286] 水,其量足够至100%,并且
- [0287] pH在约6.4至约8.4的范围内;
- [0288] 其中所述配制品不包含防腐剂。
- [0289] 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。
- [0290] 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。
- [0291] 不受理论的束缚,据信具有B型卡波姆均聚物的配制品的粘度随着pH从酸性调节至中性而增加,但是粘度随着离子强度的增加而降低。发明人发现使用氨丁三醇作为缓冲剂可增加pH,而不会显著增加离子强度。不受理论的进一步束缚,发明人还发现甘油能够调节配制品的张度,而不会显著增加其离子强度。甘油还具有良好的耐受性和无刺激性,还可以用作保湿剂和其他增粘剂。
- [0292] 不受任何特定理论的束缚,发明人还发现,在配制品中包含表面活性剂充当具有式I的化合物的润湿剂,从而提供了对化合物I颗粒的充分润湿,同时降低了刺激和发泡的可能性并且有助于悬浮液的再分散性。
- [0293] 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8.0w/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。

[0294] 在一些实施例中,本发明的配制品除化合物(I)外还可包含另外的治疗剂。其他治疗剂可包括,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。

[0295] 在一些实施例中,配制品在冷藏温度(例如4℃)下储存。在一些实施例中,在施用前将配制品加热至室温。

[0296] 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。

[0297] 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。

[0298] 在一些实施例中,配制品在室温下储存六个月后展现出少于约10%的沉降。在一些实施例中,配制品在室温下储存六个月后表现少于约8%、少于约7%、少于约6%、少于约5%、少于约4%、少于约3%或少于约2%的沉降。沉降行为通过本领域技术人员通常已知的方法来测量,例如本文所述。

[0299] 在一些实施例中,在冷藏(例如,约4℃)下约6个月后,配制品中的化合物I的量是初始量的至少90%。在一些实施例中,在冷藏储存约8个月、约10个月、约12个月、约15个月或约18个月后,配制品中化合物I的量是初始量的至少约90%。在一些实施例中,在冷藏(例如约4℃)储存约6个月后,配制品中化合物I的量是初始量的至少约91%、至少约92%、至少约93%、至少约94%、至少约95%、至少约96%、至少约97%或至少约98%。在一些实施例中,在冷藏储存约18个月后,配制品中化合物I的量是初始量的至少约91%、至少约92%、至少约93%、至少约94%、至少约95%、至少约96%、至少约97%或至少约98%。使用本领域技术人员通常已知的方法,例如HPLC,LC/MS等,测量配制品中化合物I的量。

[0300] 在一些实施例中,所述配制品在冷藏6个月后包含不超过约10%的降解产物,其中使用梯度为0.1%三氟乙酸(TFA)水/乙腈流动相通过HPLC分析时,与化合物I相比,降解产物的相对保留时间为1.23。在一些实施例中,配制品在冷藏6个月后包含不超过约9%、不超过约8%、不超过约7%、不超过约6%、不超过约5%、不超过约4%、不超过约3%、或不超过约2%的降解产物。

[0301] 在一些实施例中,在40℃下储存12周后,配制品中不超过约10%的化合物I降解。在特定的实施例中,配制品中不超过约9%、不超过约8%、不超过约7%、不超过约6%、不超过约6%、不超过约5%、不超过约4%、不超过约3%、或不超过约2%的化合物I在40℃下储存12周后降解。

[0302] 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。其他治疗剂可包括,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、自体血清或其他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。

[0303] 制备的方法

[0304] 在一些实施例中,本发明是制备化合物I的药物配制品的方法。

[0305] 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-喹唑啉-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。

[0306] 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-喹唑啉-3-基)-苄腈(化合物I)或其盐、共结晶或多晶型物,

[0307] 非离子表面活性剂;

[0308] 助悬剂;

[0309] 张度剂;

[0310] 缓冲剂;

[0311] 盐;

[0312] 任选地,防腐剂;和

[0313] 水,其量足够至100%,并且

[0314] 将pH调节至约5.5至约8.0的范围。

[0315] 在一些实施例中,化合物I作为在水中的储备悬浮液,任选地与表面活性剂一起添加。在一些实施例中,化合物I在储备悬浮液中的存在量是10%。在可替代的或另外的实施例中,化合物I的储备悬浮液进一步包含0.2%的泰洛沙泊。在一些实施例中,将化合物I的储备悬浮液研磨以达到所需的化合物I的粒度。在一些实施例中,配制品中的化合物I的 D_{90} (其中化合物I的90%由较小颗粒组成的直径)低于约10 μm ,低于约8 μm ,低于约6 μm ,低于约4 μm ,低于约3 μm 或约2 μm 。在一些实施例中,配制品中的化合物I的 D_{50} (其中化合物I的50%由较小颗粒组成的直径)低于约10 μm 、低于约8 μm 、低于约6 μm 、低于约4 μm 、低于约3 μm 、低于约2 μm 或约1 μm 。在一些实施例中,配制品中的化合物I的 D_{10} (其中化合物I的10%由较小颗粒组成的直径)低于约5 μm ,低于约4 μm ,低于约3 μm ,低于约2 μm ,低于约1 μm 或约0.3 μm 。

[0316] 在一些实施例中,将化合物I的10% w/v的浆料在辊磨机上以约60rpm的速度进行罐式研磨约2小时或约3小时。

[0317] 在特定的实施例中,非离子表面活性剂、助悬剂、张度剂、缓冲剂和盐如上所述。在一些实施例中,配制品不包括防腐剂。

[0318] 以下描述了制备1.5% w/v化合物I悬浮液的示例性方法:

[0319] 1. 称重干净的干燥玻璃肖特瓶,其带有聚对苯二甲酸丁二醇酯,衬有PTFE的盖和磁力搅拌棒。

[0320] 2. 将批量的化合物I媒剂(包括助悬剂、张度剂、表面活性剂和盐,并将pH值调节至

最终pH) 添加到瓶中。对混合容器 ($F_0 \geq 30$) 进行密封和蒸汽灭菌。

[0321] 3. 将容器转移到水平层流工作台上并冷却。

[0322] 4. 无菌称重并添加批量的无菌10%化合物I/0.2%表面活性剂到混合容器中。如有必要,用足够量的无菌(经蒸汽灭菌或无菌过滤)纯净水调整至最终批次重量,并搅拌直至均匀。

[0323] 5. 将1.5%的悬浮液无菌填充到无菌分配瓶中。插入悬浮液尖塞,并拧紧旋入式密封件,以容纳尖塞并密封。

[0324] 6. 从层流工作台上取下已填充的单元并且进行标记。测量最终的pH和渗透压值。

[0325] 使用方法

[0326] 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。

[0327] 因此,在一些实施例中,本发明提供了一种在有需要的受试者中治疗眼表疼痛的方法,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眼表疼痛中的用途。在一些实施例中,具有式I的化合物为多晶形式B。在特定实施例中,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。在特定的实施例中,所述方法是施用包括作为多晶形式B的化合物I的配制品。

[0328] 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。在特定的实施例中,所述方法是施用包括作为多晶形式B的化合物I的配制品。

[0329] 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)。

[0330] 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。

[0331] 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。

[0332] 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(Sjogren's Syndrome)有关。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。

[0333] 在一些实施例中,所述受试者患有结膜炎、结膜下出血、结膜下瘀痕、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、泪点自阻塞、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。

[0334] 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,在施用后约一小时、约2小时、或约2-4小时,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%。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。

[0335] 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导致受试者的疼痛降低至少约2。

[0336] 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VAS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,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。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。

[0337] 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%。

[0338] 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%。

[0339] 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。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)。

[0340] 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,化合物I的施用导致眼充血降低至少1、至少2、至少3、至少4、或至少5(以McMonnies量表)。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充血中的用途。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。

[0341] 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。在特定的实施例,眼充血与干眼病有关。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。

[0342] 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,即持续至少12周或3个月。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%,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。

[0343] 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%、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。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。

[0344] 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、泪液产生或眼内压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。患者群体

[0345] 在特定的实施例中,将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。

[0346] 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。

[0347] 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COSP的患者的症状仍然持续。

[0348] 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。

[0349] 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。

[0350] 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:

- [0351] • 干燥性角膜结膜炎由炎症(由于干燥)引起;
- [0352] • 春季角膜结膜炎(VKC)季节性发生,其被认为是由于过敏原;
- [0353] • 特应性角膜结膜炎是特应性的一种表现;
- [0354] • 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;

- [0355] • 传染性牛角膜结膜炎 (IBK) 影响牛的疾病,其由细菌牛摩拉氏菌引起;
- [0356] • 绵羊和山羊的粉红色眼睛主要由兽类嗜衣原体引起;
- [0357] • 上缘性角膜结膜炎被认为由机械性创伤引起;
- [0358] • 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。

[0359] 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 (其特征在于泪液膜的稳态丧失),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)。

[0360] 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)。

[0361] 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。处方药包括环孢霉素、立他司特 (lifitegrast)、地夸磷索 (diquafosol)、瑞巴派特 (rebamipide)、皮质类固醇 (例如,一天四次氯替泼诺0.5%滴眼液)。

[0362] 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。

[0363] 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。

[0364] 春季角膜结膜炎(VKC)是外眼表的一种特应性病症,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],198828(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)。

[0365] VKC的体征可分为结膜、角膜缘和角膜的体征:

[0366] • 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;

[0367] • 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);

[0368] • 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)。

[0369] 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)。

[0370] 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)。

[0371] 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 [医学诊断研究杂志]. 2016年六月; 10 (6): NC05-9; Wan Q等人, Ophthalmic Res. [眼科研究] 2018; 59 (3): 126-134。

[0372] 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。

[0373] 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。

[0374] 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。

[0375] 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急性期的严重性有关 (Chung WH, 等人 Nat Med. [自然医学] 2008; 14 (12): 1343-50)。

[0376] 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 (优选地第四代氟喹诺酮) 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。

[0377] 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。

[0378] 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。

[0379] 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”)。

[0380] 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。

[0381] 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病症,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%。

[0382] 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,它可防止眼的泪液膜的蒸发。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,是睑板腺的一种慢性、弥漫性异常,其通常特征为终末导管阻塞和/或腺体分泌物的质/量变化(Nelson JD,等热,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。

[0383] 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。

[0384] 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。大约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%。

[0385] 实例

[0386] 包括以下实例以证明本发明的非限制性实施例。本领域技术人员将理解,在不脱离本发明的精神和范围的情况下,可以对本文所述的具体实施例进行改变并仍然获得相同的结果。

[0387] 实例1.化合物I的溶解度

[0388] 如上所述,化合物I微溶于各种介质。表1列出了化合物I在各种溶剂中的溶解度。

[0389] 表1.化合物I在溶剂中的溶解度

	溶剂	溶解度(mg/mL)
[0390]	水	0.01
	乙醇	0.79
	聚乙二醇 200	1.62
	聚乙二醇 300	2.04
	聚乙二醇 400	1.66
	丙二醇	1.68
	异山梨醇	0.34
	碳酸丙烯酯	0.40
	己二醇	0.28
	异丙醇	0.33
[0391]	肉豆蔻酸异丙酯	0.09
	己二酸二异丙酯	0.16
	油醇	0.12
	矿物油	0.03
	中链甘油三酸酯(Miglyol 812)	0.10

[0392] 实例2.用于稳定性测试的探索性配制品

[0393] 基于化合物I在各种溶剂和水中的有限溶解度,研究了悬浮液配制品以进行开发。配制以下五种配制品并测试稳定性。将配制品在室温和40℃下储存在卷曲密封的玻璃小瓶

中。在第6、8和12周时,针对化合物I稳定性评估样品。

[0394] 表2. 针对探索性稳定性的化合物I配制品

组分	w/w 百分比				批号
	FID 121522	FID 121511	FID 121512	FID 121513 ^a	
化合物 I	0.5	0.5	0.5	0.00135	0.5
泰洛沙泊	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1
泊洛沙姆 407	17.5	-	-	-	-
羟丙甲纤维素	-	0.5	0.5	-	-
B 型卡波姆均聚物	-	-	-	-	0.4
聚乙二醇 6000	2	-	-	-	-
聚乙二醇 400	-	-	7	7	-
苯扎氯铵	0.02	0.02	0.02	0.02	0.02
乙二胺四乙酸二钠	0.02	0.02	0.02	0.02	0.02
硼酸	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3
甘露醇	0.3	4.5	0.3	0.3	4.5
磷酸二氢钠一水合物	0.13	0.13	0.13	0.13	0.13
无水磷酸氢二钠	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01
氢氧化钠	其量足够 至 pH 6	其量足够 至 pH 6	其量足够 至 pH 6	其量足够 至 pH 6	其量足够至 pH 6
盐酸	其量足够 至 pH 6	其量足够 至 pH 6	其量足够 至 pH 6	其量足够 至 pH 6	其量足够至 pH 6
纯净水	其量足够 至 100	其量足够 至 100	其量足够 至 100	其量足够 至 100	其量足够至 100

[0396] ^a FID 121513是FID 121512的过滤的上清液,并且是一种溶液。表中的其他四种配制品是悬浮液。

[0397] 表2中制备的配制品使用为分析化合物I而开发的探索性UPLC方法进行分析,如表3所示。

[0398] 表3. 探索性化合物I UPLC方法

[0399] 柱ACQUITY UPLC BEH Shield RP18, 1.7 μ m, 2.1x 100mm

[0400] 柱温65 $^{\circ}$ C 紫外 (UV) 检测器波长254nm

[0401] 注射体积2 μ L

流动相 A 0.1%甲酸 B 乙腈					
梯度	时间 (分钟)	流速 (mL/min)	% A	% B	曲线
[0402]	0	0.8	70	30	
	1.0	0.8	30	70	6
	1.5	0.8	20	80	6
	2	0.8	70	30	6
运行时间:		3			
相对保留时间		0.9			

[0403] 化合物I在室温和40℃下的稳定性测试结果分别如图1A和图1B所示。在图1A中,在12周时化合物I的百分比为初始时的约70%的配制品是化合物I的溶液配制品。在图1B中,在12周时化合物I的百分比为初始时的约20%的配制品是化合物I的溶液配制品。如图1A和1B所示,化合物I在悬浮液中保持稳定的形式,即使在40℃下12周也没有明显降解。相反,上清液(FID121513)中的溶液中的一部分化合物I在40℃下12周后降解为初始量的约20%。

[0404] 在研究结束时,从四个悬浮液中回收了化合物I,并通过X射线粉末衍射评估了晶体形式的变化。从12周稳定性样品中回收的化合物I的X射线衍射图和在室温下(对照)储存的化合物I的X射线衍射图显示在图2。如图2所示,即使在室温或40℃下储存12周,四种探索性配制品中的每一种中的化合物I仍保持其多晶形式。

[0405] 另外,将悬浮液FID 121744(在下表6中显示)和在1%泰洛沙泊中的10%化合物I浆料进行171℃的热灭菌1小时。灭菌后化合物I的X射线衍射图与未处理的样品相同。

[0406] 实例3. 化合物I悬浮液的粘度范围发现研究

[0407] 评价化合物I的各种悬浮液配制品的粘度和化合物I的沉降。制备了一系列未防腐的化合物I悬浮液,其包含不同量的卡波普(B型卡波姆均聚物)和不同量的氯化钠。配制品的组成示于表4中。

[0408] 表4. 化合物I的未防腐化合物I悬浮液的组成(用于粘度范围发现研究)

FID: 121845 121724 121846 121847 121848					
组分	w/w 百分比				
化合物 I	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5
泰洛沙泊	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05
卡波普 974P ^a	0.1	0.2	0.3	0.4	0.5
甘油	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0
[0409] 氯化钠	—	—	—	—	—
氨丁三醇	其量足够至 pH 7.4	其量足够至 pH 7.4	其量足够至 pH 7.4	其量足够至 pH 7.4	其量足够至 pH 7.4
盐酸	其量足够至 pH 7.4	其量足够至 pH 7.4	其量足够至 pH 7.4	其量足够至 pH 7.4	其量足够至 pH 7.4
纯净水	其量足够至 100	其量足够至 100	其量足够至 100	其量足够至 100	其量足够至 100

[0410] ^a B型卡波姆均聚物

[0411] 目视评估悬浮液的均匀性。仅包含0.1%卡波姆,FID 121845的悬浮液是不均匀的,因此未作进一步评估。已知氯化钠会降低含卡波姆的悬浮液的粘度,因此将氯化钠添加到其余四个悬浮液的等分试样中,从而获得总共28种悬浮液(浓度是0.2%、0.3%、0.4%和0.5%卡波姆,和0、0.05%、0.1%、0.15%、0.2%、0.25%和0.3%的氯化钠)。

[0412] 表5显示了28种悬浮液的粘度测试结果。

[0413] 表5.表4中的化合物I未防腐悬浮液的粘度(cP) (CP52,60RPM@25°C)

FID(% 卡波姆)	氯化钠(% w/w)						
	0	0.05	0.1	0.15	0.2	0.25	0.3
[0414] 121724 (0.2)	超出范围	64.5	23.9	14.6	10.4	7.59	7.44
121846 (0.3)	超出范围	超出范围	101.2	59.8	38.0	25.6	18.9
121847 (0.4)	超出	超出	超出范	超出	121.1	84.0	63.7
[0415] 121848 (0.5)	范围超出范围	范围超出范围	围超出范围	范围超出范围	超出范围	超出范围	150.8

[0416] 如表5所示,卡波姆和氯化钠的量之间的关系影响悬浮液的粘度。

[0417] 制备另一组含有卡波普作为悬浮剂的化合物I的未防腐悬浮液用于粘度范围发现和沉降研究。表6显示了6个月后10ml悬浮液的组成、粘度和沉降时间。

[0418] 表6.化合物I的未防腐悬浮液及其粘度和沉降特性

FID: 组分	121744	121896	121897 w/w 百分比	121898	121899
化合物 I	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5
泰洛沙泊	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05
卡波普 974P ^a	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2
甘油	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0
氯化钠	0.05	0.06	0.07	0.08	0.09
[0419] 氨丁三醇	其量足够至 pH 7.4	其量足够至 pH 7.4	其量足够至 pH 7.4	其量足够至 pH 7.4	其量足够至 pH 7.4
盐酸	其量足够至 pH 7.4	其量足够至 pH 7.4	其量足够至 pH 7.4	其量足够至 pH 7.4	其量足够至 pH 7.4
纯净水	其量足够至 100	其量足够至 100	其量足够至 100	其量足够至 100	其量足够至 100
粘度(cP)	153.4	113.2	84.8	66.4	49.8
沉降, ml (%)	< 0.2 (< 2%)	< 0.2 (< 2%)	< 0.2 (< 2%)	-	< 0.2 (< 2%)

[0420] ^a B型卡波姆均聚物

[0421] 制备了另一系列含有羟丙甲纤维素作为悬浮剂的防腐悬浮液,并测量了它们的粘度。沉降特性的测量如下:将悬浮液的混合好的等分试样装入10ml玻璃刻度量筒中。刻度量筒用毛玻璃塞和Parafilm[®]密封,并在室温下静置六个月。通过目测估计沉降的悬浮液。表7显示了6个月后10ml悬浮液的组成、粘度和沉降时间。

[0422] 表7. 化合物I的防腐悬浮液及其粘度和沉降特性

	FID:	121801	121901	121902	121903
	组分	w/w 百分比			
[0423]	化合物 I	0.5	0.5	0.5	0.5
	泰洛沙泊	0.05	0.05	0.05	0.05
	羟丙甲纤维素	0.5	0.6	0.7	0.8
[0424]	硼酸	0.3	0.3	0.3	0.3
	甘露醇	0.3	0.3	0.3	0.3
	丙二醇	1.5	1.5	1.5	1.5
	聚季铵盐-1	0.001	0.001	0.001	0.001
	氢氧化钠	其量足够至 pH 7.4	其量足够至 pH 7.4	其量足够至 pH 7.4	其量足够至 pH 7.4
	盐酸	其量足够至 pH 7.4	其量足够至 pH 7.4	其量足够至 pH 7.4	其量足够至 pH 7.4
	纯净水	其量足够至 100	其量足够至 100	其量足够至 100	其量足够至 100
	粘度(cP)	20.0.	32.0	50.2	76.4
	沉降, ml(%)	0.6(6%)	0.4(4%)	0.2(2%)	-

[0425] 基于表6和表7所示的结果,防腐或未防腐并且具有卡波姆或羟丙甲纤维素作为悬浮剂的化合物I悬浮液能够达到可接受的粘度和沉降特性。如上文所述,对于本披露的配制品,可接受的粘度在约20-200cPs的范围内(使用CP52纺锤在60rpm和室温下测量)。

[0426] 实例4. 化合物I悬浮液的pH依赖性稳定性筛选

[0427] 为了测试化合物I悬浮液的pH稳定性,制备了下表8中列出的配制品。所有样品均包含0.1%的化合物I,以保持药物浓度一致。由于该量的药物不溶于任何样品,因此使用0.1%的泰洛沙泊作为表面活性剂,以帮助将材料重新悬浮在样品中。所有样品(TRIS样品除外)均包含等量的磷酸盐缓冲液。将所有样品置于20mL玻璃小瓶中,并置于60℃的条件下。在每个测定时间点,使样品平衡至室温,涡旋以重悬药物,并将样品稀释至浓度在标准曲线的线性范围内。

[0428] 表8. 化合物I稳定性样品组合物

	pH 5	pH 6	pH 7	pH 8	卡波普	HPMC	TRIS
[0429]	w/w 百分比						
组分							
化合物 I	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1
泰洛沙泊	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1
羟丙甲纤维素	-	-	-	-	-	0.5	-
卡波普	-	-	-	-	0.4	-	-
磷酸二氢钠	0.13	0.13	0.13	0.13	0.13	0.13	-
磷酸氢二钠	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	-
氨丁三醇	-	-	-	-	-	-	0.03
氢氧化钠	pH 5.0	pH 6.0	pH 7.0	pH 8.0	pH 7.4	pH 7.4	pH 7.4
[0430]							
盐酸	pH 5.0	pH 6.0	pH 7.0	pH 8.0	pH 7.4	pH 7.4	pH 7.4
纯净水	其量 足够 至 100	其量 足够 至 100	其量 足够 至 100	其量 足够 至 100	其量足 够至 100	其量足 够至 100	其量 足够 至 100

[0431] 通过高效液相色谱法 (HPLC) (使用 Waters XBridge Shield RP18 色谱柱 (3.5 μ m, 3.0x150mm, 30 $^{\circ}$ C), 使用流动相 A (在水中的 0.1% TFA) 和流动相 B (在乙腈中的 0.1% TFA) 的梯度, 注射体积为 10 μ l, 流速为 0.8ml/min) 在 0、4、7 和 11 天测试稳定性样品中化合物 I 的量。此外, 跟踪了在相对保留时间 (RRT) 为 1.23 时出现的主要降解物。稳定性测试的结果显示在表 9 中。

[0432] 表 9. 在 60 $^{\circ}$ C 时化合物 I 的稳定性和降解物增长

条件	化合物 I 的稳定性(%初始)				%降解物@ RRT 1.23			
	初始	第 4 天	第 7 天	第 11 天	初始	第 4 天	第 7 天	第 11 天
pH 5	100	95.5	91.2	85.6	0	2.3	2.8	3.9
pH 6	100	97.5	95.3	93.0	0	1.2	2.1	2.2
pH 7	100	95.7	92.3	87.8	0	2.0	2.2	4.0
pH 8	100	79.9	63.4	40.9	0	5.7	13.5	29.1
卡波普(pH 7.4)	100	93.2	86.2	75.4	0	3.3	6.5	11.0
HPMC(pH 7.4)	100	94.4	89.8	83.3	0	2.9	5.1	8.2
TRIS(pH 7.4)	100	98.6	96.2	94.4	0	1.1	2.0	2.6

[0434] 观察到表 9 中所示的主要降解物随浓度增加而结晶形成大晶体。因此, 制备了表 10 中所示的以下配制品并分析了降解物的形成。

[0435] 表 10. 化合物 I 稳定性样品组合物

	2% PVP	5% HP β CD	5% SBE-C D	0.1% CaCl ₂	CaCl ₂ / HPMC	0.5% HPMC	1% TRIS
[0436]	组分		w/v 百分比				
	化合物 I	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1
	泰洛沙泊	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1
	聚维酮 K30	2	-	-	-	-	-
	羟丙甲纤维素	-	-	-	0.5	0.5	-
	HP- β -环糊	-	5	-	-	-	-
[0437]	精						
	磺丁基-环	-	-	5	-	-	-
	糊精						
	氯化钙	-	-	-	0.1	0.1	-
	柠檬酸钠	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05
	氨丁三醇	pH 6.0	pH 6.0	pH 6.0	pH 6.0	pH 6.0	1.0
	HCl	pH 6.0	pH 6.0	pH 6.0	pH 6.0	pH 6.0	pH 6.0
	纯净水	其量足 够至 100	其量足 够至 100	其量足 够至 100	其量足 够至 100	其量足 够至 100	其量足 够至 100

[0438] 在表10中示出的关于化合物I在组合物中的稳定性的数据在以下表11中示出。

[0439] 表11. 40℃和60℃时化合物I在悬浮液中的稳定性

	40℃ 时化合物 I 的初始%				60℃ 时化合物 I 的初始%		
0.1%化合物 I	初始	第 15 天	第 35 天	第 56 天	初始	第 7 天	第 15 天
2% PVP	100	98.5	97.0	95.4	100	94.5	87.6
5% HP- β -CD	100	97.3	95.2	92.9	100	91.4	82.0
5% SBE-CD	100	92.4	87.1	84.0	100	83.3	66.9
0.1% CaCl ₂	100	98.4	97.6	96.3	100	94.7	87.3
CaCl ₂ /HPMC	100	97.7	97.0	94.7	100	93.4	87.4
0.5% HPMC	100	97.7	96.4	95.7	100	93.1	89.9
1% TRIS	100	97.4	95.9	93.7	100	89.8	79.5

[0441] 表12显示了降解产物增长的数据。

[0442] 表12. 40℃和60℃时悬浮液中化合物I降解物增长

[0443]

	40°C 时% Deg @ RRT 1.23				60°C 时% Deg @ RRT 1.23		
0.1%化合物 I	初始	第 15 天	第 35 天	第 56 天	初始	第 7 天	第 15 天
2% PVP	0	0.6	1.4	1.7	0	2.5	2.4
5% HP-β-CD	0	0.9	2.0	2.9	0	3.6	7.7
5% SBE-CD	0	2.5	5.5	7.1	0	7.4	12.5
0.1% CaCl ₂	0	0.4	0.9	1.5	0	2.2	2.4
CaCl ₂ /HPMC	0	0.6	1.4	1.9	0	2.5	5.5
0.5% HPMC	0	0.5	1.1	1.5	0	2.0	4.1
1% TRIS	0	0.7	1.6	1.7	0	3.0	7.8

[0444] 根据上表中的稳定性数据,可以得出结论,化合物I的稳定性在5-8的pH范围内变化很大。此外,增加化合物I在SBE-环糊精中的溶解度导致稳定性降低。

[0445] 实例5. 化合物I的2.5%、1.5%、0.5%和1.5%眼用悬浮液的稳定性

[0446] 通过监测产品随时间变化的化学、物理和微生物稳定性特征,评估了如以下表18所述的许多批次的化合物I眼用悬浮液0.15%、0.5%、1.5%和2.5% (初始pH是7.34-7.7) 的稳定性。通过监测化合物I及其杂质评价化学稳定性。通过监测pH、重量克分子渗透压浓度、粘度、外观、通过X射线粉末衍射法 (XRPD) 的特性和粒度来评估物理稳定性。通过进行无菌测试来评估微生物的稳定性。表13列出了化合物I眼用悬浮液的测试结果和稳定性监测极限的结果总结 (在测试期间内在不同批次和不同采样时间范围内)。

[0447] 表13. 化合物I眼用悬浮液的稳定性测试数据

[0448]

		监测的条件					
储存条件	化合物 I 悬浮液 (w/v)	标签的 化合物 I%	总杂质 (不超过 6.0%)	RRT 为 1.2 时的杂 质(不超过 4.5%)	pH 范围: 6.8-8.0	渗透压 范围: 200-350 mOsm/kg(初 始 231-251)	
[0448]	25°C±2°C /40%±5% RH(长达 26 周)	2.5%	98-100	0.0-0.2	< 0.1-0.2	7.53-7.61	231-247
		1.5%	99-100	0.1-0.2	0.1-0.2	7.52-7.63	243-244
		0.5%	96-98	0.2-0.5	0.2-0.5	7.49-7.51	242-243
		0.15%	95-99	0.3-1.6	0.3-1.6	7.54-7.60	236-244
	40°C±2°C /<25% ± 5% RH (长达 26 周)	2.5%	98-103	0.2-0.6	0.2-0.6	7.52-7.58	235-240
		1.5%	100-102	0.3-0.9	0.3-0.9	7.52-7.59	244-255
		0.5%	97-97	0.7-2.4	0.7-2.4	7.48-7.52	246-251
		0.15%	85-95	1.2-8.6	1.2-8.6	7.45-7.56	239-252
	5°C±2°C/ 35% ± 5% RH (长达 104 周)	2.5%	96-102	0.1-0.4	< 0.1-0.2	7.45-7.59	230-245
		1.5%	98-102	0.2-0.2	0.0-2.2	7.46-7.60	241-244
		0.5%	97-98	0.2-0.2	0.2-0.2	7.54	240
		0.15%	96-102	0.1-0.4	0.2-0.4	7.54-7.62	238-242

[0449] 除上述参数外,在每种储存条件下的每个测试时间点,监测粘度,并且发现粘度均在初始粘度的10%以内。粒度测量和无菌度也在稳定性监测范围内。此外,发明人出乎意料地发现,在制造的最后步骤中通过球磨法微粉化的化合物I保持了多晶型B,而没有改变结晶性。

[0450] 实例6.探索性配制品的急性毒理学研究

[0451] 使用无菌冲洗溶液作为对照,在一天中向雄性NZW兔给予表2中来自探索性稳定性研究的四种配制品(FID 121522、FID 121511、FID 121512、FID 121513)5次。四种探索性配制品或对照均未观察到毒性。

[0452] 实例7.探索性配制品的药代动力学研究

[0453] 进行了药代动力学研究,以确定雄性NZW兔的单次双侧局部眼部给予表2中提供的以下四种探索性配制品后,化合物I的眼吸收:FID 121522、FID 121511、FID 121512、FID 121513。结果显示在表14中。

[0454] 表14.药代动力学研究的化合物I C_{max} 和 C_{min} 的结果总结

基质	FID:	121522	121511	121512	121513
	浓度(nM)				
角膜	C _{max}	34700	15760	16400	901
	C _{min}	3900	4520	1470	BLQ*
结膜	C _{max}	24500	4680	5270	165
	C _{min}	1570	1420	2770	BLQ
房水	C _{max}	3730	1780	1940	185
	C _{min}	98.9	55.4	20.1	BLQ
虹膜睫状体	C _{max}	3640	1480	1800	153
	C _{min}	223	169	65	BLQ
血浆	C _{max}	63	30.2	43.5	0.834
	C _{min}	2.18	1.00	0.741	BLQ
	IC ₅₀	30	30	30	30

[0456] *BLQ=低于定量限

[0457] 在施用后4小时测定C_{min}。

[0458] 如表14所示,化合物I的最高暴露在角膜中,约为在结膜中观察到的水平的1.5至3倍,是在房水和虹膜睫状体中观察到的水平的约10倍,以及是在血浆中观察到的水平的约500倍。在角膜中,具有泊洛沙姆407的悬浮液的C_{max}是两种具有羟丙甲纤维素的悬浮液的C_{max}的约2倍,并且是溶液配制品的C_{max}的约38倍。对于这三种悬浮液,角膜中的C_{max}是30nM的IC₅₀的约500至1200倍,而C_{min}则是IC₅₀的约50至130倍。

[0459] 实例8. 另外的配制品的药代动力学研究

[0460] 基于探索性配制品的结果,制备了另外的配制品用于在雄性有色兔子中单次双侧局部眼给药后对化合物I的角膜和房水浓度进行进一步的药代动力学研究。这些配制品示于表15中。

[0461] 表15. 用于PK研究的化合物I的未防腐悬浮液

组分	FID:	121746	121745	121744
	w/w 百分比			
化合物 I	0.01	0.05	0.5	
泰洛沙泊	0.05	0.05	0.05	
B 型卡波姆均聚物	0.2	0.2	0.2	
甘油	2.0	2.0	2.0	
氯化钠	0.05	0.05	0.05	
氮丁三醇	其量足够至 pH 7.4	其量足够至 pH 7.4	其量足够至 pH 7.4	
盐酸	其量足够至 pH 7.4	其量足够至 pH 7.4	其量足够至 pH 7.4	
纯净水	其量足够至 100	其量足够至 100	其量足够至 100	

[0463] 药代动力学研究的结果示于表16。

[0464] 表16. PK研究的C_{max}和C_{min}结果总结

[0465]	FID:		121746	121745	121744
	基质	浓度(nM)			
角膜	C _{max}		1150	5550	18500
	C _{min}		14	20	223
房水	C _{max}		314	950	2990
	C _{min}		BLQ*	BLQ	11.1
	IC ₅₀		30	30	30

[0466] *低于定量限

[0467] 给药后8小时获得的C_{min}结果

[0468] 如表16所示,化合物I的C_{max}和C_{min}表明化合物I的最高暴露在角膜中,其水平为房水中观察到的水平的约3至6倍。在角膜中,0.5%悬浮液的C_{max}约为0.05%悬浮液的3倍,约为0.01%悬浮液的16倍。在房水中,0.5%悬浮液的C_{max}约为0.05%悬浮液的3倍,约为0.01%悬浮液的9倍。对于这三种悬浮液,角膜中的C_{max}是30nM的IC₅₀的约38至600倍,而C_{min}则是IC₅₀的约0.5至7倍。

[0469] 使用表15中所述的配制品(FID121746、FID121745和FID121744),在雄性着色兔中,在完整的眼中进行单眼双侧局部眼部给药以后以及在有或无绷带接触镜的情况下进行前角膜切除术后进行药代动力学研究以确定化合物I的角膜和房水浓度。

[0470] 药代动力学研究的结果示于表17。

[0471] 表17.前角膜切除术后兔的PK研究的C_{max}和AUC_{0-8h}结果总结

		FID:	121746	121745	121744		
			无 CL ^a	无 CL ^a	有 CL ^b	无 CL ^a	有 CL ^b
角膜			浓度(nM; AUC: nM•h)				
[0472]	完整	C _{max}	1147	5550	-	18500	-
		AUC _{0-8h}	1433	4550	-	31700	-
	角膜前切除术	C _{max}	-	1910	1490	-	10700
		AUC _{0-8h}	-	1770	4400	-	26700
		IC ₅₀ ^c	27	27	27	27	27

[0473] ^a 无绷带接触镜

[0474] ^b 有绷带接触镜

[0475] ^c IC₅₀代表N-花生四烯酰多巴胺(NADA)

[0476] 实例9.化合物I悬浮液配制品的毒理学伤口愈合研究

[0477] 进行了毒理学伤口愈合研究,以评估在单侧激光屈光性角膜切除术后在有和没有绷带接触镜的兔中在化合物I的QID双侧局部给药后的角膜伤口愈合。表18中描述了该研究中使用的化合物I配制品。为了便于比较,使用了酮咯酸氨丁三醇(ACULAR LS®)和地塞米松(MAXIDEX®)配制品。

[0478] 表18.用于伤口愈合研究的化合物I媒剂和悬浮液的组成

组分	FID:	121830	121744	121816	121814
	百分比 w/w				
化合物 I		-	0.5	1.5	2.5
泰洛沙泊		0.05	0.05	0.05	0.05
B 型卡波姆均聚物		0.2	0.2	0.2	0.2
甘油		2.0	2.0	2.0	2.0
[0479] 氯化钠		0.05	0.05	0.05	0.05
氨丁三醇		其量足够至 pH 7.4	其量足够至 pH 7.4	其量足够至 pH 7.4	其量足够至 pH 7.4
盐酸		其量足够至 pH 7.4	其量足够至 pH 7.4	其量足够至 pH 7.4	其量足够至 pH 7.4
纯净水		其量足够至 100	其量足够至 100	其量足够至 100	其量足够至 100

[0480] 研究表明,三天后,有绷带接触镜时用0.5%、1.5%和2.5%的化合物I悬浮液治疗的角膜的平均伤口面积小于有绷带接触镜时用ACULAR LS和MAXIDEX治疗的角膜、无绷带接触镜时的媒剂治疗的角膜、和未治疗的角膜的平均伤口面积。有绷带接触镜时用0.5%、1.5%和2.5%化合物I悬浮液治疗的角膜的平均伤口面积与有绷带接触镜时用媒剂治疗的角膜和无绷带接触镜时用2.5%化合物I治疗的角膜的平均伤口面积相当。

[0481] 实例10. 示例性化合物I悬浮液的抑菌/稳定性研究

[0482] 制备了一系列五个包含0.5%化合物I的原型无菌悬浮液配制品,并在以下五种细菌菌群的情况下筛选抑细菌/抑真菌作用:金黄色葡萄球菌、绿脓杆菌、大肠杆菌、白念珠菌和巴西放线菌。静止状态的标准是微生物计数(CFU/mL)增加不超过0.5log。所有测试的配制品均显示出可接受的抑细菌/抑真菌作用水平。另外,还制备了2.5%的化合物I悬浮液(在其他方面与FID 121744相同)和悬浮液媒剂,并针对抑细菌/抑真菌作用筛选。在约 10^6 和/或约 10^5 的接种物中,经过3天观察到了抑细菌/抑真菌作用。

[0483] 实例11. 首次在人中对化合物I的研究

[0484] 此示例描述了在健康志愿者中进行的化合物I的首次人中研究。总共对54名受试者施用研究药物。这项人中研究的第1部分以滴眼液施用了0.15%, 1.5%, 2.5% w/v (1滴)的化合物I的单次递增剂量。

[0485] 第2部分测试了化合物I的多次递增剂量(MAD),作为滴眼液施用(i) 1滴0.15%、1.5%、2.5%,每天4次(每6小时一次),共7天,或(ii) 1滴2.5%,每天8次(每3小时一次),共7天。

[0486] 第3部分是通过麻醉计量学评估来评估化合物I的麻醉特性。研究的第3部分有四个组,即化合物I,媒剂,丁卡因(0.5%眼用溶液,用作阳性对照)和双氯芬酸钠(0.1%眼用溶液,用作活性NSAID比较者)。选择眼麻醉剂是因为它具有确定的麻醉作用;然而,由于其对伤口愈合的负面影响,因此不是标准的护理方法。NSAID是目前PRK后角膜疼痛的标准护理,麻醉剂最少,但疼痛控制特性显著。媒剂滴眼液用作阴性对照,以更好地确定潜在的麻醉效果。符合资格标准的12名健康受试者被随机化接受4个研究治疗的单一滴眼液,每者在4个不同研究日(第1、4、7和10天)中的1天进行。根据以下四个序列之一,将每个受试者随机化接受研究治疗:

- [0487] • 序列1:麻醉剂,NSAID,化合物I 2.5%,媒剂
- [0488] • 序列2:NSAID,媒剂,麻醉剂,化合物I 2.5%
- [0489] • 序列3:媒剂,化合物I 2.5%,NSAID,麻醉剂
- [0490] • 序列4:化合物I 2.5%,麻醉剂,媒剂,NSAID
- [0491] 安全性评估:安全性评估由以下组成:收集所有不良事件(AE),严重不良事件(SAE),包括全身和眼不良事件,以及它们的严重程度和与研究药物的关系。全身安全性评估包括在研究中心定期监测血液学、血液化学和尿液分析,并定期评估身体检查、生命体征(收缩压和舒张压、脉搏率和体温)、ECG、妊娠以及在MAD部分过程中的生育能力评估和在49℃下的手浸测试。眼安全评估包括早期治疗性糖尿病视网膜病变研究(ETDRS)视力、眼内压、裂隙灯生物显微镜检查、角膜染色和散瞳检查。
- [0492] 根据以下纳入和排除标准选择受试者。
- [0493] 入选标准:
- [0494] • 在进行任何评估之前,获得书面知情同意书。
- [0495] • 年龄介于18至50岁(含)之间的健康男性和女性受试者,在筛选时健康状况(由既往病史、体格检查、生命体征、ECG和实验室检查确定)良好。
- [0496] • 在筛选和基线时,在受试者静坐至少3分钟后坐姿评估以及站立3分钟后再次评估生命体征(收缩压和舒张压(BP)和脉搏率)。坐姿生命体征必须在以下正常范围内:
- [0497] • 口腔体温在35.0℃至37.5℃之间
- [0498] • 收缩压(SBP)为90-150mmHg
- [0499] • 舒张压(DBP)为50-90mmHg
- [0500] • 脉搏率为40bpm至100bpm
- [0501] • 受试者体重需要至少50kg以参与研究,体重指数(BMI)在18-29kg/m²的范围内。
$$\text{BMI} = \text{体重 (kg)} / [\text{身高 (m)}]^2$$
- [0502] • 受试者能够与研究很好沟通,以了解并遵守研究要求。
- [0503] • 对于第3部分,由Cochet-Bonnet感觉测量器测量,受试者的眼敏感性基线水平应在50mm至60mm(含)范围内。
- [0504] 排除标准:
- [0505] • 有生育能力的妇女,定义为所有在生理上能够怀孕的妇女,除非她们在给予研究治疗期间使用有效避孕方法。
- [0506] • 受试者,其表现出任何医学病症(全身或眼),根据研究者意见并基于研究者手册的内容,所述医学病症排除安全施用测试物品或排除安全参与本研究。
- [0507] • 第3部分(感觉测量法):在研究时使用接触镜或在过去3年中使用过接触镜的受试者被排除在外,以最大程度地使由于使用接触镜而导致的角膜敏感性差异最小化。
- [0508] • 筛选前6个月内任何眼科手术或激光的病史。除屈光不正、初期白内障、斜视性弱视或屈光参差性弱视以外的任何慢性眼病的病史。如果疾病不是活动性的,则在筛选后的6个月内有急性眼疾病(例如感染、角膜擦伤或过敏)病史的受试者符合条件。
- [0509] • 当前需要使用局部滴眼液的任何活动性眼病症。
- [0510] • 使用持续气道正压或其他睡眠呼吸暂停设备的受试者。
- [0511] 源自首次人中研究的安全性结果

[0512] 根据第1、2和3部分的结果,最大耐受剂量(MTD)被确定为最大可行浓度2.5%,每天8次,共7天。在该剂量水平上未发现剂量限制性不良事件。除严重性为中度的眼刺激(其会导致一名2.5%每天4次队列的患者中止治疗)外,所有怀疑与化合物I的因果关系的不良事件均为轻度。在接受化合物I治疗的患者中,最常见的眼不良事件是角膜染色、充血和轻度前房炎症,其水平与安慰剂相似。表19显示了SAD研究中不良事件的总结。

[0513] 表19.AE的总发生率-事件数和受试者数(第1部分:SAD)(安全性分析集)

	化合物 I 0.15% N = 6 nE, nS (%)	化合物 I 1.5% N = 6 nE, nS (%)	化合物 I 2.5% N = 6 nE, nS (%)	媒剂 N = 6 nE, nS (%)	总计 N = 24 nE, nS (%)
AE, 具有 AE 的受试者	3, 1 (16.7)	3, 2 (33.3)	0, 0 (0.0)	4, 3 (50.0)	10, 6 (25.0)
轻度 AE	3, 1 (16.7)	3, 2 (33.3)	0, 0 (0.0)	3, 2 (33.3)	9, 5 (20.8)
中度 AE	0, 0 (0.0)	0, 0 (0.0)	0, 0 (0.0)	1, 1 (16.7)	1, 1 (4.2)
研究药物相关的 AE	3, 1 (16.7)	3, 2 (33.3)	0, 0 (0.0)	3, 2 (33.3)	9, 5 (20.8)
严重 AE	0, 0 (0.0)	0, 0 (0.0)	0, 0 (0.0)	0, 0 (0.0)	0, 0 (0.0)
导致研究中止的 AE	0, 0 (0.0)	0, 0 (0.0)	0, 0 (0.0)	1, 1 (16.7)	1, 1 (4.2)
导致研究中止的研究药物相关的 AE	0, 0 (0.0)	0, 0 (0.0)	0, 0 (0.0)	1, 1 (16.7)	1, 1 (4.2)

[0515] N=登记并接受研究药物的受试者人数nE=类别中的治疗后出现的AE事件数量

[0516] nS=具有类别中的至少一种治疗后出现的AE的受试者人数,百分比基于受试者人数

[0517] 表20显示了SAD研究中不良事件的总结。

[0518] 表20.AE的总发生率-事件数和受试者数(第2部分:MAD)(安全性分析集)

	化合物 I 0.15% 每天 4 次 N = 6 nE, nS (%)	化合物 I 1.5% 每天 4 次 N = 6 nE, nS (%)	化合物 I 2.5% 每天 4 次 N = 6 nE, nS (%)	化合物 I 2.5% 每天 8 次 N = 6 nE, nS (%)	媒剂 N = 8 nE, nS (%)	总计 N = 32 nE, nS (%)
[0519]	AE, 具有 AE 的受试者	6, 3 (50.0)	12, 5 (83.3)	4, 2 (33.3)	3, 2 (33.3)	13, 3 (37.5)
	轻度 AE	6, 3 (50.0)	11, 5 (83.3)	3, 2 (33.3)	3, 2 (33.3)	12, 3 (37.5)
	中度 AE	0, 0 (0.0)	1, 1 (16.7)	1, 1 (16.7)	0, 0 (0.0)	1, 1 (12.5)
	研究药物相关 的 AE	5, 2 (33.3)	9, 3 (50.0)	4, 2 (33.3)	2, 1 (16.7)	10, 3 (37.5)
	严重 AE(0.0)	0, 0	0, 0 (0.0)	0, 0 (0.0)	0, 0 (0.0)	0, 0 (0.0)
	导致研究中止 的 AE	0, 0 (0.0)	0, 0 (0.0)	1, 1 (16.7) ^a	0, 0 (0.0)	0, 0 (0.0)
	研究药物相关 的 AE	0, 0 (0.0)	0, 0 (0.0)	1, 1 (16.7)	0, 0 (0.0)	0, 0 (0.0)

[0520] N=登记并接受研究药物的受试者人数 nE=类别中的治疗后出现的AE事件数量

[0521] nS=具有类别中的至少一种治疗后出现的AE的受试者人数,百分比基于受试者人数

[0522] ^a在第6天,每天接受4次2.5%化合物I治疗的受试者出现眼分泌物、眼充血(两眼都是轻度)和左眼刺激(中度),导致中止研究药物。

[0523] 对于手浸入测试,治疗队列中的所有受试者均在0至≤50秒的时间间隔内将其手从49℃的水中撤出。没有受试者持续超过22秒,并且在化合物I与经媒剂处理的受试者之间未观察到浸入时间的有意义的变化。因此,结果表明化合物I不会改变受试者的温度敏感性。

[0524] 感觉测量法研究(第3部分)

[0525] 这项首次在人中进行的研究进一步通过感觉测量法测试(即当感觉到角膜接触阈值时测量细丝长度(cm))来评估局部眼用2.5%化合物I的潜在麻醉效果。

[0526] 结果分析表明,丁卡因0.5%具有麻醉作用,作用时间约为10分钟(阳性对照)。基于双氯芬酸的已知临床经验,预期双氯芬酸0.1%和媒剂对角膜均无麻醉作用。在治疗后的任何时间点,化合物I 2.50%均未显示麻醉作用。

[0527] 对于角膜敏感性的测量,在比较以下项的最小二乘均值(测试与参考)时,观察到了统计学和临床显著性:

[0528] • 给药后2.5分钟、10分钟和20分钟,丁卡因0.5% (N=12) 相对于媒剂 (N=12);

[0529] • 给药后2.5分钟、10分钟和20分钟,丁卡因0.5% (N=12) 相对于双氯芬酸0.1% (N=12);

[0530] • 给药后2.5分钟和10分钟,化合物I 2.5% (N=11) 相对于丁卡因0.5% (N=12);

[0531] 在化合物I 2.5%和媒剂之间,角膜敏感性没有差异,在给药后30分钟的预定时间点所有p值均大于或等于0.395。这项研究表明,与丁卡因0.5% (具有麻醉作用的药物作为

阳性对照)和媒剂(安慰剂)相比,2.5%化合物I的麻醉作用缺乏。

[0532] 人研究的药代动力学总结

[0533] 在单次和多次局部眼悬浮液剂量的化合物I 0.15%、1.5%和2.5%后,血浆PK谱显示化合物I快速吸收到体循环中,并且在受试者之间具有中等变异性情况下达到低浓度暴露。剂量从0.15%增加到2.5%导致在全身暴露方面小于剂量比例性增加。每天4次施用0.15%、1.5%或2.5%悬浮液持续7天后,稳定状态下化合物I的累积很小(约1.7倍),每天8次2.5%持续7天后也很小(约1.3倍)。

[0534] 实例12. 化合物I用于术后疼痛治疗的临床研究

[0535] 本实例描述了化合物I(4-(7-羟基-2-异丙基-4-氧代-4H-喹唑啉-3-基)-苄腈)用于治疗屈光性角膜切除术(PRK)患者术后眼痛的临床研究。表18列出了所使用的配制品。

[0536] 研究目标

主要目标	与主要目标相关的终点
[0537] 评估术后即刻的疼痛控制。	<ul style="list-style-type: none">• 术后 6 小时视觉模拟量表(VAS)给药前疼痛评估• 从首次术后评估到给药前 12 小时评估的平均眼痛 VAS 评估

[0538]	次要目标	与次要目标相关的终点
	评估每天四次化合物 I 2.5% 滴眼液在 PRK 术后减少口服镇痛药的使用的功效	<ul style="list-style-type: none"> • 每次 PRK 手术后 6 小时、12 小时、24 小时、2 天和 3 天需要的急救口服镇痛药的发生率和数量。
	评估每天四次化合物 I 2.5% 滴眼液的安全性和耐受性	<ul style="list-style-type: none"> • 不良事件(AE)和严重不良事件(SAE) • 视力, 眼内压(IOP), 散瞳检查, 眼充血 • 裂隙灯检查上皮缺损的大小 • 眨眼率, 泪液产生 • 生命体征(血压, 脉搏率和体温)
	评估术后疼痛的严重程度	<ul style="list-style-type: none"> • 手术后前三天内的所有 VAS 测量
	在 PRK 患者中, 在不同时间点评估每天四次化合物 I 2.5%滴眼液的眼给药后的全身暴露	<ul style="list-style-type: none"> • 化合物 I 的血浆浓度
	探索性目标	与探索性目标相关的终点
	探索伤口愈合率	<ul style="list-style-type: none"> • 前段光学相干断层扫描(OCT)显示上皮缺损的大小
	探索滴眼液滴注后化合物 I 相比于载体对缓解疼痛的作用	<ul style="list-style-type: none"> • 滴眼液滴注前后的 VAS 评分(三个时间点)
[0539]	探索化合物 I 对眼痛和生活质量的影响	<ul style="list-style-type: none"> • 眼痛评估调查(OPAS)
	化合物 I 在绷带接触镜(BCL)中的暴露	<ul style="list-style-type: none"> • 治疗后残留化合物 I 的量

[0539] 研究设计

[0540] 这项研究是在PRK手术后的患者中除标准治疗方法外,还以滴眼液施用化合物I的概念性、双重掩盖性、随机性、媒剂对照性研究。PRK手术是在局部麻醉下作为门诊程序进行的,其中去除角膜上皮以暴露基质进行激光消融。化合物I的剂量为2.5% (0.925mg/滴) 单滴滴眼液,从术后立即(时间0)到最后一次剂量(72小时)在一只眼中施用每天四次(每六个小时)。

[0541] 媒剂的剂量单滴,从术后立即(时间0)到最后一次剂量(72小时)在一只眼中施用每天四次(每六个小时)。

[0542] 所述研究包括使用交叉设计的2个治疗期。患者在两种分开的情况(时期)下接受PRK手术,一次一只眼。患者在手术1后随机接受化合物1或媒剂,并且在手术2后接受另一种。

[0543] 四十名患者以1:1的比例随机分为两个序列:第1时期期间化合物I,随后第2时期期间媒剂,或第1时期期间媒剂,随后第2时期期间化合物I。在研究用眼中的PRK手术后(第1天,第1和第2时期),对每位患者施用一滴,每天四次,持续72小时。最初的研究用眼是在筛选时建立的并在患者和研究者同意下确定的非优势眼。在第一只眼术后的第1时期的第2、

3、4和8天患者返回进行随访,其中任选地每天进行随访以追踪患者直到伤口愈合完成。如果发现任何并发症,则不进行第二只眼手术。

[0544] 患者在第2时期第1天经历第二只研究用眼(优势眼)的PRK手术。在第一只眼的上皮缺损得到解决后,由研究者酌情进行PRK手术。PRK手术后,患者接受对侧治疗,每天四次,持续72小时。患者在第二次手术后的术后前3天(第2时期,第2-4天)每天返回并且在第1周(第2期,第8天)返回,其中任选地每天进行随访以追踪患者直到伤口愈合完成。研究结束(EOS)随访在第二次眼科手术后30天进行(或当患者早在第1时期结束治疗时,在最终剂量的研究产品之后)。

[0545] 在研究的第1和第2时期,所有患者均接受了标准的护理治疗,包括在PRK手术后且在接受研究用滴眼液以减轻疼痛之前使用绷带接触镜(AirOptix®Night和Day®Aqua或同等产品)。在应用首剂研究用滴眼液后,开始局部眼用抗生素疗程(莫西沙星或相当的1滴滴眼液,每天四次),并持续4-7天。在PRK后,施用一滴眼用醋酸泼尼松龙,每天四次持续一周,然后逐渐减少剂量。根据需要使用不含防腐剂的单位剂量人造泪液。在每个PRK手术后的首剂研究用滴眼液由现场工作人员进行施用。随后的剂量是自我施用的。滴眼液施用之间的间隔为5分钟。总而言之,对患者进行PRK手术,将绷带镜放在角膜上,施用化合物I或媒剂;在大约5分钟后施用抗生素,再在5分钟后使用泼尼松龙。

[0546] 急救药物由以下组成:根据需要口服镇痛药(对乙酰氨基酚300mg+可待因30mg),多达10片/天或每4小时1-2片。

[0547] 额外的研究治疗

[0548] 所有患者在PRK手术后均接受了标准的辅助治疗,包括:

[0549] • 绷带接触镜(AirOptix®Night和Day®Aqua或同等产品)

[0550] • 根据管理医师,在PRK手术后立即以及在应用首剂研究用滴眼液后,开始局部眼用抗生素疗程(莫西沙星或相当的1滴滴眼液,每天四次),并持续4-7天。

[0551] • 眼科用醋酸泼尼松龙:在PRK手术后和滴注抗生素滴眼液后立即开始一滴滴眼液每天四次,并在PRK术后1周施用,然后按照当地程序逐渐减少。

[0552] • 根据需要使用不含防腐剂的单位剂量人造泪液。不允许为了镇痛作用将人造泪液冷却。

[0553] 滴眼液按顺序施用,滴眼液施用之间的间隔至少为5分钟。

[0554] 入选标准

[0555] 符合条件入选本研究的群体必须满足以下所有标准:

[0556] • 年龄在18至75岁之间的男性和女性患者,其符合条件接受双侧PRK手术。

[0557] • 在基线时眼检查正常,但屈光不正。

[0558] • 在基线时显性折射证实,计划的近视矫正要求不超过-4.00屈光度(球)和3.00屈光度的散光,其中球面镜片等值不高于-4.50。允许进行单眼视治疗(例如,对一只眼的远距离和另一只眼的中等距离进行校正)。

[0559] • 在进行任何评估之前,获得书面知情同意书。

[0560] 排除标准

[0561] • 在基线时单眼视患者(包括弱视)或最佳矫正视力(BCVA)评分低于20/80

(Snellen) 或55个字母[早期治疗性糖尿病视网膜病变研究(EDTRS)]。

[0562] • 在基线前6个月内影响伤口愈合的任何全身性或眼疾病(例如严重的类风湿性关节炎或糖尿病或瘢痕疙瘩形成史)或眼外伤、葡萄膜炎、感染或炎症史。特别是对于糖尿病:排除了患有严重糖尿病、未控制的糖尿病、糖尿病性角膜病变、糖尿病性视网膜病变、糖尿病性黄斑水肿、糖尿病性肾病、糖尿病性足溃疡或糖尿病的其他全身性并发症的患者。轻度的控制良好的糖尿病患者在没有糖尿病的眼或全身性并发症证据情况下被包括在内。

[0563] • 在基线之前的最近6个月内患有活动性炎症或感染性眼病,严重或进行性视网膜疾病,并且使用局部或全身性类固醇或使用香豆素或类似药物的患者。

[0564] • 患有任何角膜营养不良(上皮、基质或内皮)或任何角膜疾病(包括严重疤痕(由研究者酌情决定)、眼疱疹或翼状胬肉的患者。

[0565] • 以前的屈光手术或角膜手术(例如LASIK、PRK、放射状角膜切开术、翼状胬肉切除、角膜移植)。

[0566] • 对本研究中使用的任何药物(包括丁卡因或类似的局部眼麻醉药、NSAID和阿司匹林、口服镇痛药(包括对乙酰氨基酚和可待因)、抗生素、类固醇)有过敏或超敏反应或重大AE史,并且无法容忍或佩戴绷带接触镜。

[0567] • 并行治疗或长期治疗史,或滥用全身或眼用NSAID、镇痛药、止痛药(包括加巴喷丁或普瑞巴林及类似药物)、阿片类或大麻。

[0568] • 排除了在研究用眼的手术前两周内使用润滑滴眼液除外的任何局部眼药的患者。符合以下条件的患者被排除在外:

[0569] o在基准之前30天内使用局部NSAID或

[0570] o在基线之前30天内全身/长期使用全身性NSAID,或者

[0571] o在基线前3天内偶尔使用全身性NSAID,或

[0572] o手术前3个月内使用眼用环孢菌素(或类似药物)。

[0573] 体重<50kg或体重指数(BMI)在18-35kg/m²范围内的患者。BMI=体重(kg)/[身高(m)]²

[0574] • 孕妇或哺乳期(泌乳)妇女。有生育能力的妇女,定义为所有在生理上能够怀孕的妇女,除非她们在给予研究的药物期间使用基础避孕方法。

[0575] 研究人员不采用另外的排除,以使研究群体能够代表所有符合条件的患者。

[0576] 研究群体

[0577] 研究群体包括18岁至75岁(含)之间的符合条件接受PRK手术的男性和女性患者。计划共计40名患者。总共筛选了44位患者,其中40位患者参加了研究并随机化。

[0578] 在筛选和基线时基于所有资格标准的综述来确定患者选择。资格标准的相关记录(例如检查表)与研究现场的源文件一起储存。偏离任何参与标准都将患者排除参加该研究。

[0579] 表21提供了患者的人口统计信息。

[0580] 表21.按治疗序列划分的患者人口统计信息(安全性分析集)

		媒剂/ 化合物 I 2.5% N = 20	化合物 I 2.5%/ 媒剂 N = 20	总计 N = 40	
[0581]	年龄(岁)	平均值(SD)	34.4 (10.77)	33.7 (8.94)	34.0 (9.78)
		中值	33.5	32.0	33.0
		范围	20 - 54	23 - 56	20 - 56
	性别-n(%)	男性	11 (55%)	10 (50%)	21 (53%)
		雌性	9 (45%)	10 (50%)	19 (48%)
	种族-n(%)	白人	18 (90%)	17 (85%)	35 (88%)
		亚洲人	2 (10%)	1 (5%)	3 (8%)
		黑人或非裔 美国人	0	1 (5%)	1 (3%)
		多	0	1 (5%)	1 (3%)
	种族-n(%)	不是西班牙 裔或拉美裔	19 (95%)	18 (90%)	37 (93%)
西班牙裔或 拉美裔		1 (5%)	2 (10%)	3 (8%)	
[0582]	体重(kg)	平均值(SD)	84.1 (14.86)	78.8 (14.07)	81.5 (14.53)
		中值	84.7	76.1	79.2
		范围	60 - 119	57 - 107	57 - 119
	身高(cm)	平均值(SD)	170.4 (7.40)	173.2 (6.96)	171.8 (7.23)
		中值	171.3	174.1	172.7
		范围	155 - 184	161 - 185	155 - 185
	BMI(kg/m ²)	平均值(SD)	28.9 (3.98)	26.2 (3.73)	27.5 (4.04)
		中值	29.7	26.0	27.5
		范围	21 - 35	21 - 35	21 - 35

[0583] BMI = 体重指数

[0584] 治疗组

[0585] 将患者按1:1比例分配给以下2个治疗序列之一,每个时期持续3天。

	序列	时期 1	时期 2
[0586]	1	化合物 I 2.5% 每天 4 次(每 6 小时), 持续 72 小时(含)	媒剂对照 每天 4 次(每 6 小时), 持 续 72 小时(含)
		媒剂对照 每天 4 次(每 6 小时), 持续 72 小时(含)	化合物 I 2.5% 每天 4 次(每 6 小时), 持 续 72 小时(含)
	2	媒剂对照 每天 4 次(每 6 小时), 持续 72 小时(含)	化合物 I 2.5% 每天 4 次(每 6 小时), 持 续 72 小时(含)
		化合物 I 2.5% 每天 4 次(每 6 小时), 持续 72 小时(含)	媒剂对照 每天 4 次(每 6 小时), 持 续 72 小时(含)

[0587] 将化合物I作为滴眼液施用给患者。在PRK手术当天,研究人员在研究地点施用滴眼液。在术后的日常随访中,当患者在预期的滴眼液施用时间内在地点时,要求研究人员施用滴眼液。其余滴眼液由患者在家施用,或者当患者在研究地点随访时(例如,在术后24、48和72小时)施用。

[0588] 视力量表

[0589] 使用VAS记录患者的主观疼痛经历,该VAS是0到100之间的数字疼痛评估,其中0代表无疼痛,而100代表最严重的可想象的疼痛。先前对PRK疼痛的研究表明,最剧烈的疼痛发生在手术后的前12小时内,其中在手术后的4-6小时左右达到峰值(Sher等人,Refract Corneal Surg.[屈光角膜手术]11月-12月;9(6):425-36(1993)),这些是为主要终点分析选择的时间点。由于在临床上减少术后紧接着的期间中患者经历的最大疼痛和总体疼痛在很重要,因此将术后6小时至多达12小时这两个时期作为主要终点。所有可评估的VAS数据都是使用ePRO收集的,ePRO是一种电子设备(带有软件应用程序的手机),患者可以在适当的时间点记录他们的疼痛程度。

[0590] 急救口服镇痛药:作为临床试验的一部分,拒绝对患者术后使用止痛药是不道德的。对临床试验的回顾表明,NSAID可作为急救口服镇痛药在PRK术后用于术后疼痛,这类似于PRK术后的标准护理。由于使用口服急救药物可能是疼痛VAS评估的潜在混杂因素,因此在分析疼痛VAS评分时使用了三种方法来说明疼痛药物的影响(假设有4个小时的急救药物作用):(1)在使用急救药物后4个小时内记录的任何VAS评分均被视为丢失;(2)使用所有记录的VAS评分;(3)急救药物使用后4小时内的任何记录的VAS评分通过急救药物使用前的记录来估算。

[0591] 主要功效结果

[0592] 表22和表23分别显示了术后6小时和0-12小时的平均VAS疼痛严重程度评分,并且如图3所示。使用主要PD分析集进行主要分析。

[0593] 化合物I和媒剂之间在术后6小时和0-12小时期间的平均VAS疼痛严重程度评分的治疗差异具有统计学显著性,其中p值小于0.10。

[0594] VAS疼痛严重程度评分中的基于模型的平均治疗差异(化合物I-媒剂)在术后6小时是-11.1(90% CI: (-17.54, -4.71;p=0.005)并且在术后0-12小时期间是-8.56(90% CI: (-14.29, -2.83;p=0.016)。因此,达到了该研究的主要功效目标。

[0595] 化合物I和媒剂之间在术后6小时和0-12小时期间的平均VAS疼痛严重程度评分的治疗差异具有统计学显著性,其中p值小于0.10。

[0596] 表22. 术后6小时的平均VAS疼痛严重程度评分(主要PD分析集)

[0597]	模型估计的平均值*(SE)		基于模型的平均值的比较: 化合物 I 相比于媒剂			
	化合物 I(N = 30) [#]	媒剂(N = 29)	差异(化合物 I-媒剂)	差异%	90% CI	P-值
	34.63(4.05)	45.76 (4.10)	-11.1	-25%	(-17.54, -4.71)	0.005

[0598] 为说明口服急救药物(ORM)使用,根据FDA指南2014,使用ORM后多达至4个小时记录的所有VAS疼痛评分均被替换为ORM使用之前记录的VAS评分。[#]由于第一个供应商/ePRO设备故障,无法评估前10名患者(总共40名患者)的ePRO数据

[0599] 表23. 术后0-12小时的平均VAS疼痛严重程度评分(主要PD分析集)

[0600]	模型估计的平均值* (90%CI)		基于模型的平均值的比较: 化合物 I 相比于媒剂			
	化合物 I (N = 30)	媒剂(N = 29)	差异(化合物 I-媒剂)	差异 %	90% CI	P-值
	30.90 (24.04, 37.76)	39.46 (32.54, 46.39)	-8.56	-22%	(-14.29, -2.83)	0.016

[0601] *为说明口服急救药物 (ORM) 使用, 根据FDA指南2014, 使用ORM后多达至4个小时记录的所有VAS疼痛评分均被替换为ORM使用之前记录的VAS评分。

[0602] 次要功效结果

[0603] 术后0-6小时、0-12小时和0-24小时, 化合物I治疗的眼与媒剂治疗的眼相比, 未使用口服急救药物 (ORM) 的患者数量更多。术后36小时后, 化合物I相比于媒剂, 服用ORM的患者数量相同 (表24)。

[0604] 表24. 口服急救药物使用发生率总结 (未使用口服急救药物的患者人数) (次级PD分析集)

[0605]	时间间隔	化合物 I 2.5% N = 40 n (%)	媒剂 N = 40 n (%)	p-值
	术后 0-6 小时	23 (57.5%)	19 (47.5%)	0.2891
	术后 0-12 小时	19 (47.5%)	16 (40.0%)	0.5811
	术后 0-24 小时	16 (40.0%)	12 (30.0%)	0.3438
	术后 0-2 天	11 (27.5%)	11 (27.5%)	1.0000
	术后 0-3 天	11 (27.5%)	11 (27.5%)	1.0000

[0606] n: 未使用口服急救药物 (ORM) 的患者数量

[0607] *对于两个治疗序列栏, n表示在任何治疗组中未使用口服急救药物 (ORM) 的患者数量。

[0608] 口服急救药物 (ORM) 使用发生率 (未使用ORM的患者数量) 直方图显示在图4中。

[0609] 表25列出了ORM量 (每位患者的药丸数量) 的总结和分析。

[0610] 表25. 口服急救药物的量的总结 (药丸数量) (次级PD分析集)

[0611]

时间间隔	统计	化合物 I N = 40	媒剂 N = 40	%变化(化合物 I- 媒剂)/媒剂
0-6 小时 术后	平均值(SD)	0.75 (1.032)	1.00 (1.132)	-25%
	范围	0.0-4.0	0.0-4.0	
	p-值	0.10*		
0-12 小时 术后	平均值(SD)	1.40 (1.780)	1.65 (1.847)	-15%
	范围	0.0-6.0	0.0-6.0	
	p-值	0.26		
0-24 小时 术后	平均值(SD)	2.35 (2.751)	2.80 (3.006)	-16%
	范围	0.0-10.0	0.0-12.0	
	p-值	0.05*		
0-48 小时 术后	平均值(SD)	4.05 (4.466)	4.68 (5.225)	-13%
	范围	0.0-16.0	0.0-20.0	
	p-值	0.05*		
0-72 小时 术后	平均值(SD)	4.33 (4.896)	5.05 (5.574)	-14%
	范围	0.0-21.0	0.0-22.0	
	p-值	0.07*		

[0612] *:从Wilcoxon符号秩检验获得

[0613] N=每次治疗的患者总数

[0614] *:p≤0.10的统计显著性(每个主要终点屈光力计算)

[0615] 如表25和图4所示,在研究过程中的每个时间间隔中,化合物I相比于媒剂治疗期间,服用ORM更少。

[0616] 表26列出了ORM量(mg/kg体重)的总结和分析。

[0617] 在每个时间间隔中,化合物I相比于媒剂治疗期间,ORM量(mg/kg体重)更少(表26)。在术后时间段0-6小时、0-24小时、0-48小时和0-72小时中,毫克每千克体重的差异具有统计学显著性(p≤0.10)。

[0618] 表26.口服急救药物的量的总结(mg/kg体重)(次级PD分析集)

[0619]

时间间隔	统计	化合物 I N = 40	媒剂 N = 40	%变化(化合物 I- 媒剂)/媒剂
0-6 小时 术后	平均值(SD)	3.32 (4.684)	4.41 (5.038)	-25%
	范围	0.0-19.2	0.0-17.1	
	p-值	0.09*		
0-12 小时 术后	平均值(SD)	6.10 (8.062)	7.39 (8.478)	-17%
	范围	0.0-28.7	0.0-28.7	
	p-值	0.21		
0-24 小时 术后	平均值(SD)	10.17 (12.335)	12.41 (14.130)	-18%
	范围	0.0-47.9	0.0-57.5	
	p-值	0.05*		
0-48 小时 术后	平均值(SD)	17.59 (19.850)	20.51 (23.991)	-14%
	范围	0.0-76.6	0.0-95.8	
	p-值	0.05*		
0-72 小时 术后	平均值(SD)	18.70 (21.509)	22.06 (25.527)	-15%
	范围	0.0-87.4	0.0-105.4	
	p-值	0.06*		

[0620] *:从Wilcoxon符号秩检验获得

[0621] N=每次治疗的患者总数

[0622] *: $p \leq 0.10$ 的统计显著性(每个主要终点屈光力计算)

[0623] 每对乙酰氨基酚/可待因片剂在计算量(mg/kg体重)时被视为330mg。

[0624] PRK手术后前3天内的VAS疼痛严重程度

[0625] PRK手术后,从手术后的第1个小时开始,在手术后的前18小时内检查的7个时间点中的6个中,化合物I相比于媒剂治疗后,患者报告了显著更低的VAS疼痛严重程度评分(p值阈值0.10)。在手术后(包括手术后)多达并且包括36小时的所有计划时间点,化合物I的VAS疼痛严重程度评分均低于媒剂。在从PRK手术后的36小时到VAS收集期结束(在PRK手术后72小时)的所有时间点上,化合物I VAS评分和媒剂VAS评分之间的差异仅略有差异,并且在p值阈值为0.10时,评分之间没有统计学上的显著差异。

[0626] 滴注研究用滴眼液前后的VAS疼痛严重程度评分

[0627] 对于经化合物I治疗的眼,术后时间点6.5、18.5和24.5小时相比于在那之前半小时和滴注滴眼液之前(即在第6、18和24小时)的VAS评分的平均变化是-3.1、2.8和1.3。对于经媒剂处理的眼,相同的差异分别为-5.6、2.2和-0.2。

[0628] 眼痛评估调查表(OPAS)

[0629] OPAS是一种经过验证的量化和监测角膜和眼表疼痛以及生活质量的工具,是根据2010年美国国家眼科研究所研讨会确定的需求而开发的。参见Qazi等人, Ophthalmology [眼科] 七月123 (7):1458-1468 (2016)。从Qazi等人的OPAS中总体疼痛严重程度的评分量表,根据所述调查表,评分从0(无疼痛)到10(严重疼痛)或症状频率从0%(从不)到100%

(始终)。在第2天、第4天(在研究药物治疗期结束时)和第8天,要求患者填写OPAS调查表/问卷。未对OPAS结果进行统计分析。在总共27个OPAS问题中,下面列出了七个问题的结果。

[0630] 在过去24小时内的眼痛强度问题中,在2天最痛苦的眼痛水平(问题4)、疼痛程度最低的疼痛水平(问题5)和平均眼痛水平(问题6),所有这3个回答均在数值上相比于媒剂有利于化合物I(图5A,图5B,图5C)。

[0631] 在以下症状与眼痛的相关联频率问题中:发红(问题22),灼热(问题23),对光敏感(问题24)和流泪(问题25),所有回答相比于媒剂都有利于化合物I(图6A,6B,6C和6D)。因此,与施用安慰剂的患者相比,施用化合物I的患者表现出与发红、灼热、对光敏感(畏光)和流泪相关联的更低水平的眼痛。

[0632] 探索性眼科结果总结

[0633] • 眼痛评估调查表(OPAS)显示,与在化合物I相比于媒剂治疗期间,患者的疼痛控制和生活质量更好。

[0634] • 在过去24小时内的眼痛强度问题中,在2天最痛苦的眼痛水平(问题4)、疼痛程度最低的疼痛水平(问题5)和平均眼痛水平(问题6),所有这3个回答均相比于媒剂有利于化合物I(图5A-5C)。

[0635] • 在以下症状与眼痛的相关联频率问题中:发红(问题22),灼热(问题23),对光敏感(问题24)和流泪(问题25),所有回答相比于媒剂都有利于化合物I(图6A-6D)。

[0636] • 对于经化合物I治疗的眼,术后时间点6.5、18.5和24.5小时相比于在那之前半小时和滴注滴眼液之前(即在第6、18和24小时)的VAS评分是-3.1、2.8和1.3。对于经媒剂处理的眼,相同的差异分别为-5.6、2.2和-0.2。

[0637] 药代动力学

[0638] 药代动力学评估

[0639] 在上述随访时间表中定义的时间点收集药代动力学(PK)样品,其中PK血液采集窗口如表27所示。

[0640] 表27. PK血液采集的允许时间窗口

	给药前	给药后
[0641]	给药前 90 分钟内(样品编号 101、106、107、112、117 和 118)	相对于剂量,在预期时间点的 ± 5 分钟内,多达给药后 2 小时 在 ± 5 分钟内从 72.25 到 74 小时(相对于最后剂量的时间, 0.25 到 2 小时)

[0642] 通过直接静脉穿刺或插入前臂静脉的留置导管从臂得到所有血液样品(3mL)。抽取每试管血液后,立即将其轻轻颠倒8-10次,以确保将血液与抗凝剂(3mL K2 EDTA)混合。避免样品与橡胶塞长时间接触,并将试管直立放置在被湿冰包围的试管架中直至离心。

[0643] 在30分钟内,将样品在大约5℃的温度下以约2000G离心10分钟(或将样品放在冰上并在室温下离心)。离心后,立即将全部上清液(约1.5mL)转移到第一1.8mL NUNC 2D带条形码的冷冻小瓶中。充分混合血浆后,将一半血浆从第一冷冻小瓶转移到第二冷冻小瓶,并固定好盖子。将适当的PK冷冻标签贴到每个冷冻小瓶上,并用透明胶带固定标签。将冷冻小瓶立即在干冰上冷冻,然后将其在 $\leq -20^{\circ}\text{C}$ 冷冻,直至运送至中央实验室。小瓶每两周装运一次。

[0644] 使用经过验证的LC-MS/MS方法对血浆中的化合物I进行定量;定量下限 (LLOQ) 为0.05ng/mL。浓度以ng/mL单位表示。在可行的情况下,收集暴露于研究药物的绷带接触镜 (BCL) 并分析治疗后的残留药物暴露 (LLOQ: 在0.55mL提取液中为5.00ng/mL, 或2.75ng/BCL)。低于LLOQ的浓度报告为“零”, 缺失数据也被标记为“零”。

[0645] 使用实际记录的采样时间和用PhoenixTM WinNonlin[®] (版本6.4) 的无隔室法, 根据血浆浓度-时间数据确定以下PK参数是相关的: C_{max}、T_{max}、AUC_{last} (计算得出)、C_{last}和T_{last}。通过在标称0、24和72小时检查来确定给药前的浓度。线性梯形法则用于AUC_{last}计算。未从绷带接触镜化合物I浓度数据计算PK参数。

[0646] 化合物I的血浆药代动力学

[0647] 化合物I的算术平均血浆浓度-时间谱和PK参数显示在图7A、图7B和表28中。

[0648] 单侧局部眼剂量的化合物I后, 迅速吸收入体循环, 中位数T_{max}分别在第一剂量 (第1天; 范围0.167-2.00小时, 图7A) 后为0.459小时并且在第13剂量 (第4天; 范围0.00-2.08, 图7B) 后为0.467小时。在第1天确定C_{max}并为34/40患者计算AUC_{last}, 在第4天为33/40 (C_{max}) 或31/40 (AUC_{last}) 患者计算。第1天的所有给药前浓度均低于定量限, 估算值为0.00ng/mL。第2天 (第一剂量后24小时; 第2天时间点0小时) 第5剂量之前的谷值 (6小时剂量间隔结束且在下一剂量之前) 平均浓度 (CV%) 为1.25ng/mL (54.9%), 在第4天 (第1剂量后72小时; 第4天的0小时时间点) 第13剂量之前略高, 为1.99ng/mL (76.3%)。

[0649] 在重复QID给药的4天中, 浓度通常较低, 观察到的C_{max}为0.195ng/mL至7.56ng/mL, AUC_{last}为0.261ng*hr/mL至14.5ng*hr/mL。第1天第1剂量后的算术平均C_{max} (CV%) 为0.454ng/mL (49.9%), 在第4天第13剂量后为2.40ng/mL (63.5%), 即高5.3倍。相应的平均AUC_{last} (CV%) 值为0.638ng*hr/mL (46.0%) 和4.38ng*hr/mL (67.0%), 在4天中增加了6.9倍。

[0650] 表28.2.5% 化合物I的局部眼施用后化合物IPK参数的总结统计 (PK分析集)

建谱日	统计	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (hr)	AUC _{last} (ng*hr/mL) ¹
[0651]	1	N	34	34
		平均值	0.454 (0.227)	-
		(SD)		0.638 (0.293)
		CV%	49.9	-
		中值	0.375	0.459
[0652]		Min, Max	0.195, 1.05	0.167, 2.00
				0.261, 1.58
	4	N	33	31
		平均值	2.40 (1.53)	-
		(SD)		4.38 (2.94)
[0653]		CV%	63.5	-
		中值	2.07	0.467
		Min, Max	0.639, 7.56	0.00, 2.08
				1.18, 14.5

[0653] ¹中位数T_{last} (范围): 第1天, 2.00小时 (1.95-2.05小时); 第4天, 2.00小时 (1.77-2.10小时)

[0654] 未显示Clast。

[0655] 绷带接触镜

[0656] 在剂量施用的第4天从40名患者中收集了绷带接触镜(BCL),并针对化合物I进行了分析。BCL总结统计中排除了三名IMP不依从患者的值,可评估的值为37个,其中包括没有可用血浆PK的患者。0.55mL提取液中化合物I的平均浓度(CV%)为8500ng/mL(73.1%),其中宽范围为284ng/mL至22600ng/mL。这些浓度换算成估计的平均值为4680ng/接触镜(0.55mL×8500ng/mL),并且范围为156ng/透镜至12400ng/透镜。相对于化合物I的0.925mg剂量,BCL中的量非常小:平均为0.51%,剂量范围为0.017%至1.3%。这表明BCL吸收并保留了局部眼用化合物I,但与局部眼用剂量相比可忽略不计。

[0657] 药代动力学结果总结

[0658] • 每天单次(第一剂量)或重复4次局部眼施用后,化合物I迅速吸收到体循环中(中位数血浆T_{max}约为0.5小时)。

[0659] • 单次或多次局部眼用剂量施用化合物I后,全身暴露较低,在重复QID给药的4天中,范围从0.195ng/mL到7.56ng/mL,并且表现出中等的变异性。第1天第一剂量后的平均C_{max}为0.454ng/mL,在第4天第13剂量后为2.40ng/mL。

[0660] • 单次剂量后C_{max}和AUC_{last}的CV%值分别为49.9%和46.0%。重复施用后的相应值为63.5%和67.0%。

[0661] • 重复施用后的平均C_{max}(2.40ng/mL)比第1天单次剂量后的平均C_{max}(0.454ng/mL)高5.3倍。同样,重复施用后相比于单次施用后,平均AUC_{last}高6.9倍(4.38ng*hr/mL相比于0.638ng*hr/mL)。这些数据表明每天4次2.5%化合物I施用在4天内的积累。

[0662] • 剂量施用第4天从40例患者中收集了绷带接触镜(BCL)。0.55mL提取液中的平均浓度(CV%)为8500ng/mL(73.1%),其转换为估计的4680ng/接触镜。相对于化合物I的0.925mg剂量,BCL中的量非常小:0.51%,剂量范围为0.017%至1.3%。这表明BCL吸收并保留了局部眼用化合物I,但与局部眼用剂量相比可忽略不计。

[0663] 安全性

[0664] 安全性评估由以下组成:收集所有AE、SAE及其严重性和与研究药物的关系。表29包括PRK手术后情境中常见的体征和症状的列表。仅将大于所列的严重程度或持续时间范围的体征和症状报告为AE。

[0665] 表29.不需要报告的PRK手术的体征和症状

	体征/症状	预期严重程度	PRK 手术后的预期持续时间
	角膜上皮缺损	轻度至中度	1 周
[0666]	眼水肿	轻度至中度	1 周
	眼睑水肿	轻度至中度	1 周
	点状角膜炎	轻度至中度	1 周
	结膜充血	轻度至中度	1 周
	与基线相比, BCVA 减少 10 个字母或更多	轻度至中度	1 个月
	眼疼	轻度至中度	1 周
	眼刺激/不适	轻度至中度	1 个月
	异物感	轻度至中度	1 个月
	眼睑边缘刺激/结痂	轻度至中度	1 个月
	增加的流泪	轻度至中度	1 个月
	视觉昏暗	轻度至中度	1 个月
	视觉不清	轻度至中度	1 个月
	视觉模糊	轻度至中度	1 个月
	畏光	轻度至中度	1 个月
	干眼症	轻度至中度	1 个月
	眩光	轻度至中度	1 个月
	光晕;	轻度至中度	1 个月

[0667] 一周表示通过手术后第8天随访(治疗期1中的第6次随访或治疗期2中的第11次随访)得到了解决,包括允许的窗口。所述表格是在开始研究前构建的,并且其中反馈来自所有主要研究者和外科医生(根据他们对标准PRK手术后常见和预期的临床表现的总结经验)。

[0668] 一个月表示通过EOS随访来解决,或者在未进行EOS随访或研究手术之间相隔超过一周的情况下,在手术后37天内解决。

[0669] 不良事件和严重不良事件包括对全身和眼评估的评估。全身安全性评估包括定期评估身高和体重、生命体征、报告药物错误(包括错用/滥用)、妊娠报告和早期安全监测。这项研究未评估错用/滥用、妊娠报告和早期安全监测。眼安全评估包括以下内容:

[0670] • 最佳矫正视力(BCVA)和未矫正视力(UCVA):使用ETDRS视力表在4米(13英尺)或1米(对于无法读4米表的患者)处进行每次测量。BCVA评分是根据正确阅读的字母数加30得出的。如果视力太差以至于患者在1米处看不到任何最大的字母,则计数手指并测试手的运动视力和光感。

[0671] • 眼内压(IOP):使用压平眼压计或眼压笔进行IOP测量。

[0672] • 散瞳检查:散瞳检查包括玻璃体、视网膜/黄斑/脉络膜和视神经的眼底镜检查评估。对视网膜撕裂/脱离,视网膜出血,玻璃体出血密度,玻璃体混浊分级和异常发现进行评估,并根据分级标准进行评分。

[0673] • 眼充血:根据McMonnies发红等级对裂隙灯下每只眼的球结膜的结膜发红进行分级。在每只眼的四个区域(上,下,颞,鼻)评估充血,严重程度在每个区域为0-5。

[0674] • 裂隙灯检查上皮缺损的大小:使用相对于源光束和窄狭缝光束的倾斜视角,对

角膜进行切片以可视化角膜伤口的垂直和水平边界。通过调整校准的狭缝束的宽度和高度,可以估算手术上皮伤口的最大水平(伤口宽度)和垂直尺寸(伤口高度)。进行评估直到伤口闭合并报告伤口尺寸为0水平尺寸和0垂直尺寸。

[0675] • 裂隙灯生物显微镜检查:根据分级标准,通过裂隙灯生物显微镜检查在两只眼中评估眼体征(眼睑/结膜、角膜、晶状体和虹膜/前房)。

[0676] • 眨眼率:眨眼定义为在没有激发性外部刺激的情况下双眼阵发性眼睑闭合(持续时间<1秒)。每次眨眼评估持续2分钟(或尽可能接近2分钟,最短时间1分钟),然后对获得的眨眼率进行平均,以眨眼/分钟为单位计算眨眼率。

[0677] • 泪液产生(舒尔默氏测试(Schirmer's test),无麻醉):在没有麻醉的情况下,两只眼同时进行了测试。泪液分泌以被泪液润湿的条的长度的毫米为单位。进行测量到最接近的整数。

[0678] • 角膜染色:通过将浸润的荧光素钠条的湿端轻轻接触下结膜囊来进行该测试。用1滴无菌盐水润湿该条,并轻弹以去除过量的盐水。患者眨眼若干次以确保染料在整个泪膜中分散,然后以0-3的等级分级(0=正常,无染色;1=轻度,表面点刻法微点状染色;2=中度,某些合并区域的大点状染色,并且3=重度,许多合并的大点状区域和/或斑块),这是针对5个区域(中央加4个象限)中的每个区域。

[0679] 安全性评估

[0680] 没有因研究中的AE导致死亡或SAE或药物中止或研究中止。在10名患者中报告了18种AE(在40名登记患者中占25%),其中十二种在化合物I治疗后发生,五种在媒剂治疗后发生,一种在服用研究药物前发生于一名患者。所有AE的严重程度均为轻度或中度。

[0681] 共有10名患者(25%)经历了至少一种治疗后出现的AE,五名患者经历了单一AE,五名患者经历了一种以上的AE。五名患者仅在用化合物I治疗期间经历了AE,两名患者仅在用媒剂治疗期间经历了AE,三名患者在用化合物I和媒剂治疗期间都经历了AE。在给予第一研究药物之前发生了一种AE(头痛)。

[0682] 在四名患者(在40名登记患者中占10%)中有六种眼AE,所有这些均为轻度(三只眼,每只眼用化合物I和媒剂治疗)。没有一种AE怀疑与研究药物(化合物I或媒剂)有关。研究者认为,六种眼AE中有五种与PRK手术有关(其中两种属于经化合物I治疗的眼,并且其中三种属于经媒剂治疗的眼)。

[0683] 在七名患者(17.5%)中有十二种非眼AE(用化合物I治疗的六只眼,用媒剂治疗的两只眼和在无药物期间的一名患者)。四名患者(10%)中有五种AE处于中度(用化合物I治疗的四只眼和使用媒剂治疗的一只眼)。其余的不良事件是轻度。没有AE被研究人员怀疑与化合物I有关。

[0684] 表30提供了不良事件的总体发生率。

[0685] 表30.AE的总发生率-事件数和患者数(安全性分析集)

	化合物 I 2.5% N = 40 n (%)	媒剂 N = 40 n (%)	无药物* N = 40 n (%)	总计 N = 40 n (%)
[0686]	具有至少一种 AE 的患者	8 (20)	5 (12.5)	10 (25)
	AE 的数量	12	5	18
	具有至少一种眼 AE 的患者	3 (7.5)	3 (7.5)	0
	眼 AE 的数量	3	3	6
	具有至少一种非眼 AE 的患者	6 (15)	2 (5)	1 (2.5)
[0687]	非眼 AE 的数量	9	2	1
	轻度 AE 的数量	8	4	1
	中度 AE 的数量	4	1	0
	重度 AE 的数量	0	0	0
	与手术相关的 AE 数量	2	3	0
[0688]	药物相关 AE 的数量	0	0	0
	轻度 AE 的数量	8	4	1
	中度 AE 的数量	4	1	0
	重度 AE 的数量	0	0	0
	与手术相关的 AE 数量	2	3	0
[0689]	药物相关 AE 的数量	0	0	0
	轻度 AE 的数量	8	4	1
	中度 AE 的数量	4	1	0
	重度 AE 的数量	0	0	0
	与手术相关的 AE 数量	2	3	0

[0688] 从一个时期开始并持续到下一个时期的AE仅在发作期间进行计数。

[0689] N=研究的患者数量。

[0690] *无药物或基线出现的AE:在征得知情同意后且施用任何研究药物(化合物I或媒剂)之前遇到的AE。

[0691] 眼安全性评估

[0692] 最佳矫正视力(BCVA)和未矫正视力(UCVA):在整个研究过程中,化合物I的施用在化合物I和媒剂治疗的眼之间没有导致任何趋势或明显差异。因此,数据表明化合物I减轻了疼痛而对BCVA和UCVA没有不利影响。

[0693] 眼内压(IOP):在整个研究中,未观察到跨各预定时间点的趋势,也未观察到化合物I和媒剂治疗的眼之间的明显差异。在研究结束时,与基线相比,平均IOP值略有增加(<5mmHg)。研究期间平均得分的微小变化在临床上并不显著。

[0694] 散瞳检查:对于化合物I和媒剂治疗的眼,跨预定时间点研究人员未报告异常发现。

[0695] 眼充血:分别在图8A和图8B中提供了化合物I和安慰剂治疗的眼随时间的眼充血的条形图。图8A和8B分别表示第3天和第4天的4级和3级眼充血(以McMonnies量表测量)。如图8A所示,与媒剂治疗的眼相比,化合物I治疗的眼在术后第二天(PRK手术后24小时)的4级充血(所有象限)更少。在上象限中,此差异的p值为0.04。在第3天(术后48小时),与用媒剂治疗的眼相比,在用化合物I治疗的眼中观察到的3级充血更少。没有观察被归为不良事件。

[0696] 裂隙灯检查上皮缺损的大小:为了评估在施用化合物I之后伤口愈合的速率,测量了在化合物I和媒剂治疗的群体中上皮缺损的大小。上皮伤口大小的椭圆面积计算如下:面积(mm²)=宽度×高度×pi,由在裂隙灯处测量的上皮缺损的宽度和高度得出。化合物I和媒剂之间的上皮伤口面积的差异在任何时间点都没有显著差异,除了在PRK手术后第2天(面积差异的所有p值均>0.35)。在第2天(术后24小时),化合物I与媒剂治疗的患者之间的

平均上皮缺损面积之差为 11.23mm^2 (p 值=0.034)。这种差异在术后即刻期间没有临床意义。到第3天(术后48小时),用化合物I治疗的眼和用媒剂治疗的眼之间没有区别,并且伤口面积很小。在第4天(手术后48小时),几乎所有的眼都愈合了,用化合物I治疗的和用媒剂治疗的眼之间没有差异。与媒剂相比,化合物I显示伤口愈合没有延迟。

[0697] 图9和表31提供了化合物I处理的眼与媒剂处理的眼的上皮缺损大小的比较。

[0698] 表31. 上皮缺损大小的统计分析(安全性分析集)

参数(单位)上皮伤口大小(mm) 子类别: 面积(mm^2) 原始平均值(SD)				
随访	化合物 I	媒剂	差异 化合物 I-媒剂	p 值*
[0699] 第 1 天	220.15 (32.26)	217.16 (34.72)	2.98 (27.33)	0.494
第 2 天	83.02 (32.08)	71.79 (26.96)	11.23 (32.30)	0.034
第 3 天	6.75 (12.66)	5.73 (9.73)	1.02 (8.78)	0.467
第 4 天	0.39 (2.04)	0.08 (0.50)	0.31 (2.11)	0.352
第 8 天	0.00 (0.00)	0.00 (0.00)	0.00 (0.00)	

[0700] *从配对t检验获得

[0701] 通过裂隙灯检查计算上皮缺损的大小,作为从上皮缺损中心的最大水平和垂直距离计算出的椭圆面积。

[0702] 面积(mm^2) = 宽度*高度*pi

[0703] 裂隙灯生物显微镜检查:裂隙灯生物显微镜检查由以下组成:眼结构(眼睑/结膜,角膜,虹膜/前房,晶状体,房水闪光和房水炎症细胞等级)的检查。跨预定时间点,化合物I和媒剂治疗的患者的房水闪光和房水炎症细胞等级、虹膜/前房和晶状体的眼部结构未见异常。

[0704] 眨眼率:平均眨眼率有波动;然而,在整个研究过程中,在化合物I和媒剂处理后,未观察到跨预定时间点的趋势或眨眼率之间的明显差异。在研究结束时,与基线相比,未观察到眨眼率的临床相关变化。

[0705] 角膜染色:在基线,第8天和EOS随访时,大多数患者的染色正常(0级)。在基线或第8天或EOS随访时,未观察到用化合物I与媒剂治疗的眼之间的角膜染色的临床差异。

[0706] 与安全性有关的生命体征、身体检查和其他观察结果:研究期间所有患者的生命体征参数(收缩压和舒张压,脉搏率和体温)均在正常范围内。没有观察到与生命体征有关的AE。未进行心电图检查和特殊安全性主题检查(根据方案)。

[0707] 安全性结果总结

[0708] • 在该研究中没有死亡,严重或重度AE,治疗中止或研究中止的报道。

[0709] • 没有评估与研究药物(化合物I或媒剂)相关的AE。在化合物I和媒剂治疗后,分别有40名患者中的八名和40名患者中的五名出现了AE。所有的眼AE都很温和,且在化合物I和媒剂之间保持平衡,其中绝大多数是与PRK手术有关的众所周知的AE。

[0710] • 在化合物I和媒剂之间没有观察到临床上有意义的安全性差异。

- [0711] • 与媒剂相比,化合物I显示伤口愈合没有延迟。
- [0712] • 与媒剂治疗的眼相比,更少的用化合物I治疗的眼在第2天(术后24小时)显示出重度结膜充血。
- [0713] • 与媒剂相比,在施用化合物I后,未观察到BCVA、IOP、裂隙灯生物显微镜检查、散瞳检查、眨眼率、泪液产生、角膜染色或生命体征的临床相关变化。
- [0714] 表32列出了按首选术语表示的AE发生率。

[0715]

表 32. 按首选术语表示的 AE 发生率-患者的 n(百分比)(安全性分析集)

	化合物 I 2.5% N = 40 n (%)			媒剂 N = 40 n (%)			无药物(药物之前)* N = 40 n (%)			总计 N = 40 n (%)
	n (%)	严重程度	手术相关	n (%)	严重程度	手术相关	n (%)	严重程度	手术相关	
按首选术语的 AE										
具有至少一种 AE 的患者	8 (20.0)			5 (12.5)			1 (2.5)			10 (25)
眼	0			1 (2.5)	轻度	是	0			1 (2.5)
AE	1 (2.5)	轻度	是	1 (2.5)	轻度	是	0			1 (2.5)
点状角膜炎	1 (2.5)	轻度	是	1 (2.5)	轻度	是	0			1 (2.5)
玻璃体后脱离	1 (2.5)	轻度	否	0			0			1 (2.5)
头痛	1 (2.5)	轻度	否	1 (2.5)	中度	否	1 (2.5)	轻度	否	3 (7.5)
关节痛	1 (2.5)	轻度	否	0			0			1 (2.5)
鼻咽炎	2 (5.0)	轻度, 轻度	否	0			0			2 (5.0)
口咽痛	1 (2.5)	轻度	否	0			0			1 (2.5)
耳鸣	0			1 (2.5)	轻度	否	0			1 (2.5)
鼻窦阻塞	1 (2.5)	中度	否	0			0			1 (2.5)
鼻窦炎	1 (2.5)	中度	否	0			0			1 (2.5)
发烧	1 (2.5)	中度	否	0			0			1 (2.5)
呕吐	1 (2.5)	中度	否	0			0			1 (2.5)

[0716] 从一个时期开始并持续到下一个时期的不良事件仅在发作期间进行计数。

[0717] N = 研究的患者数量。

[0718] n = 具有类别中的至少有一种AE的患者数量。

[0719] *无药物或基线出现的AE: 在征得知情同意后且施用任何研究药物 (化合物I或媒介) 之前遇到的AE。

[0720] 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方法、制成品、物质组合物、化合物、手段、方法和/或步骤的具体实施例。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。

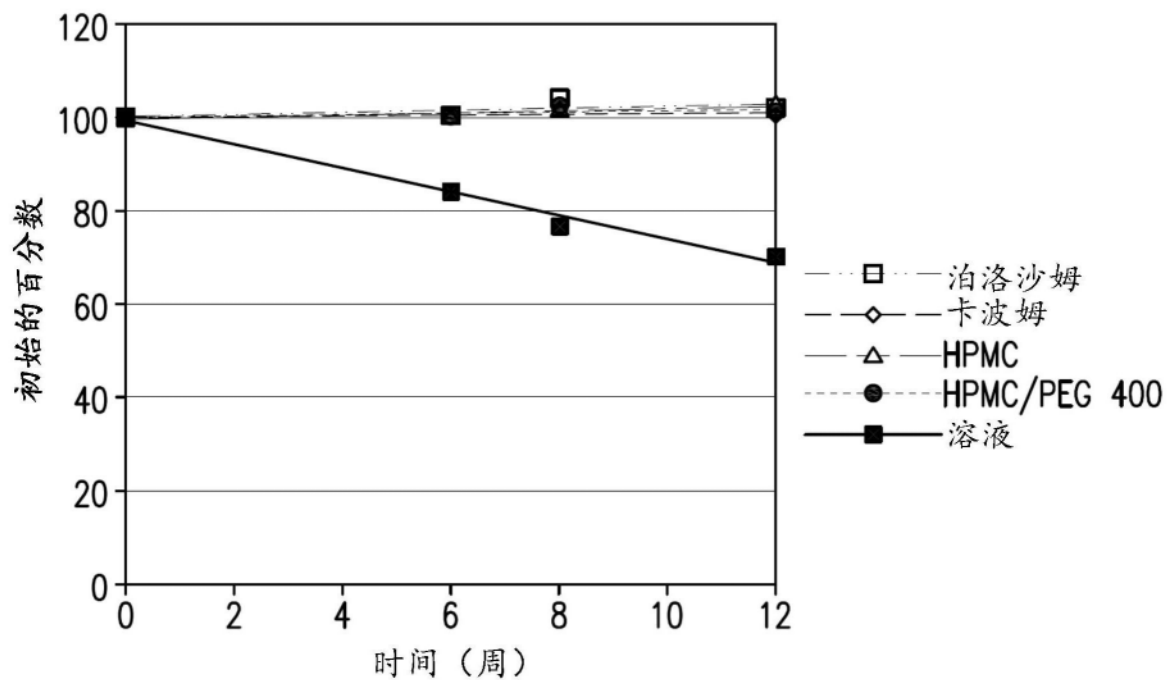


图1A

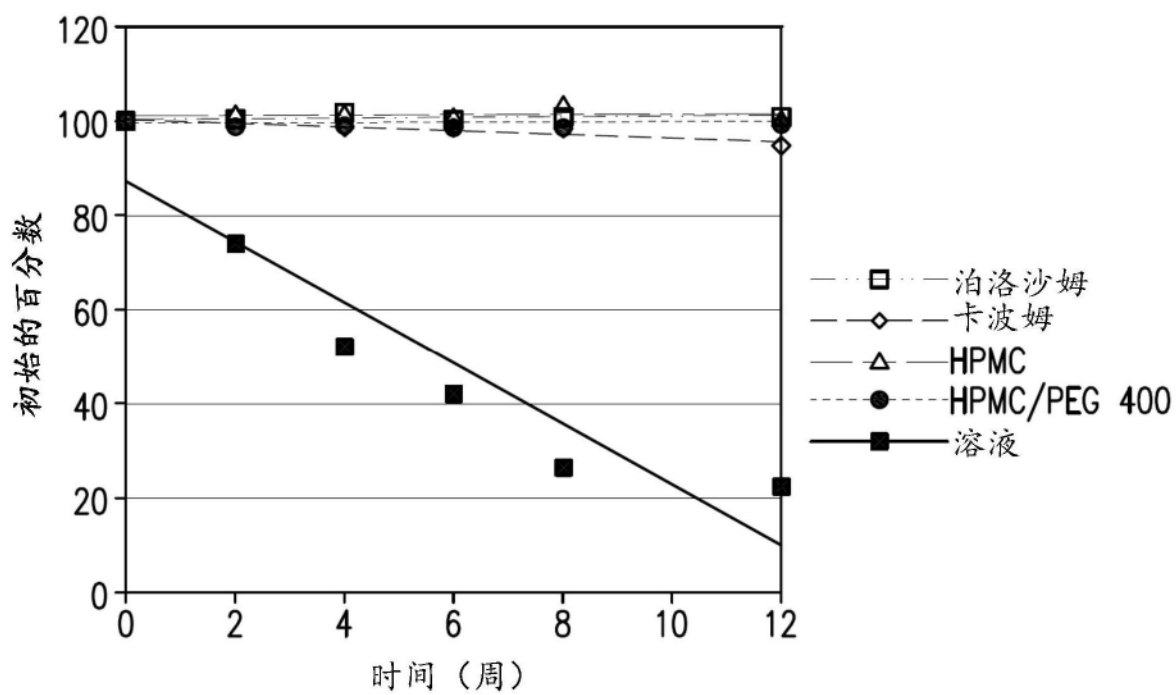


图1B

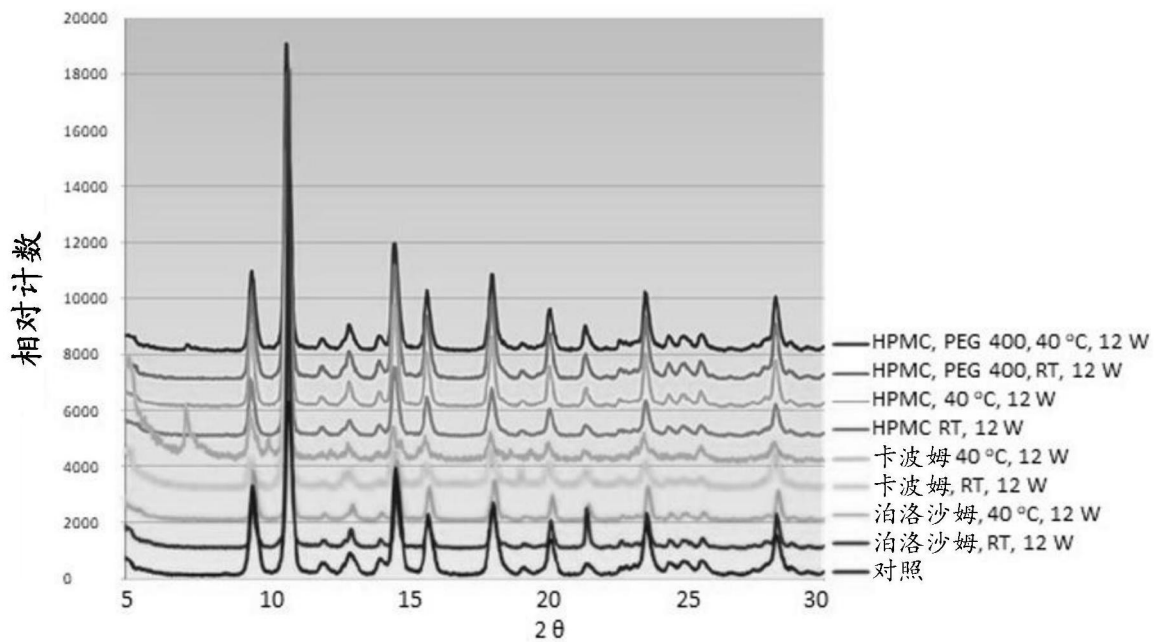


图2

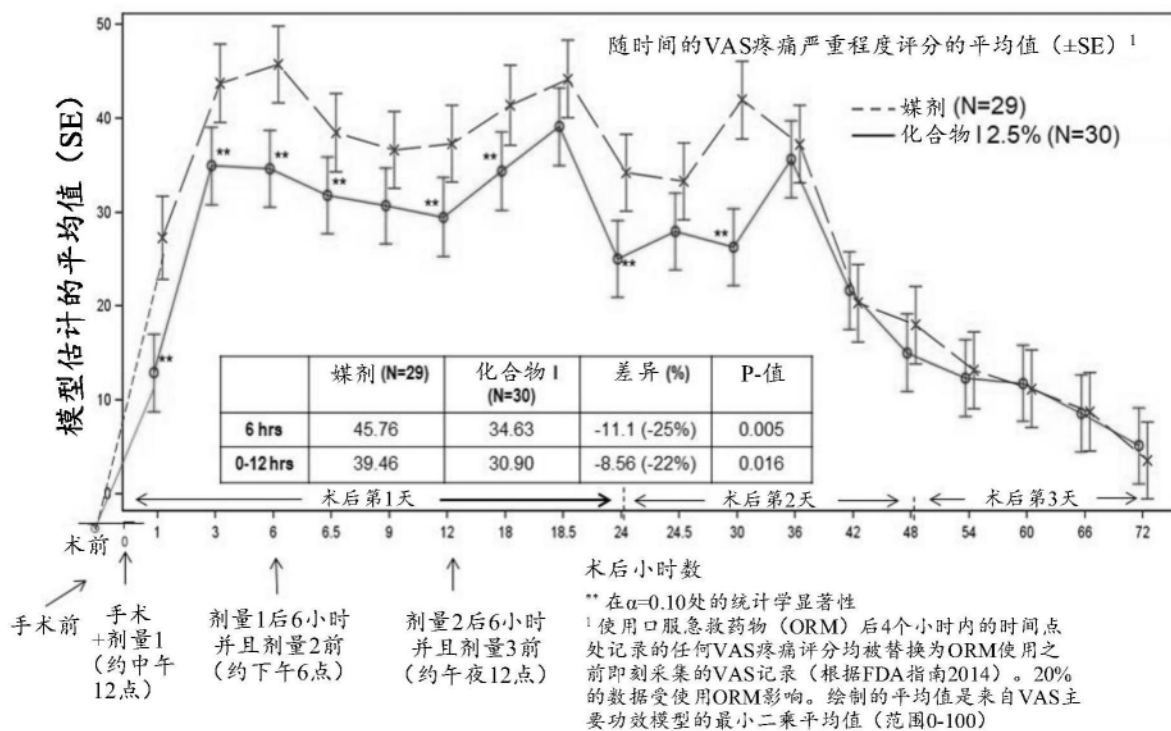


图3

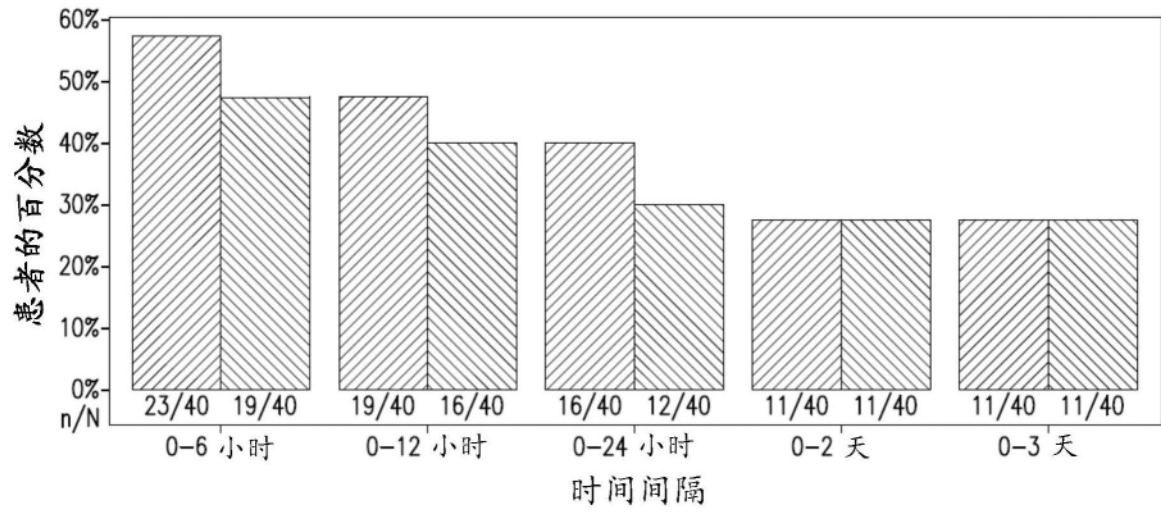


图4

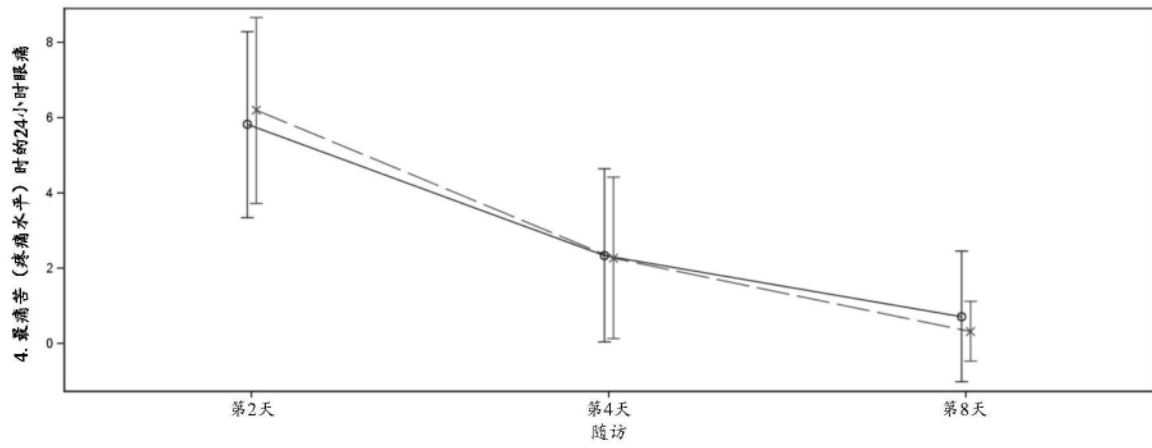


图5A

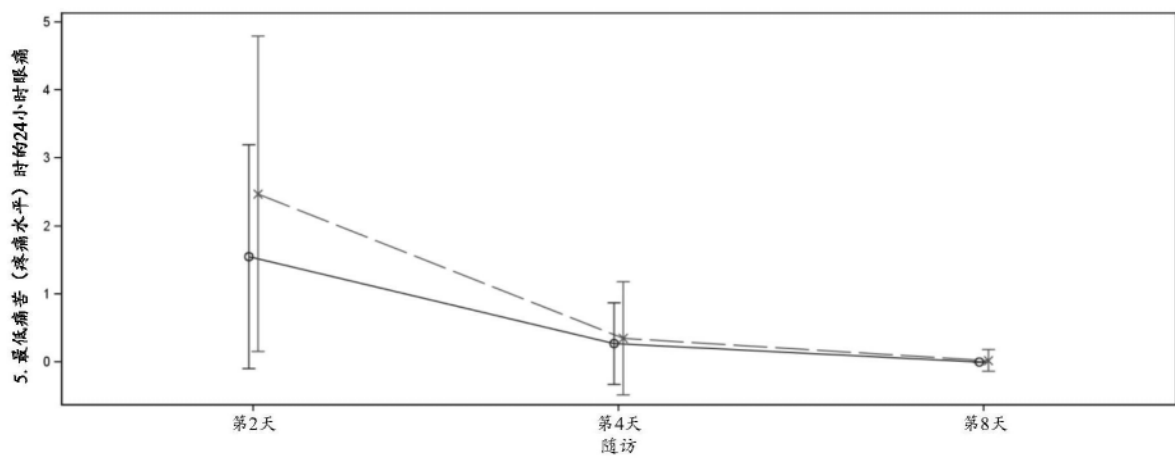


图5B

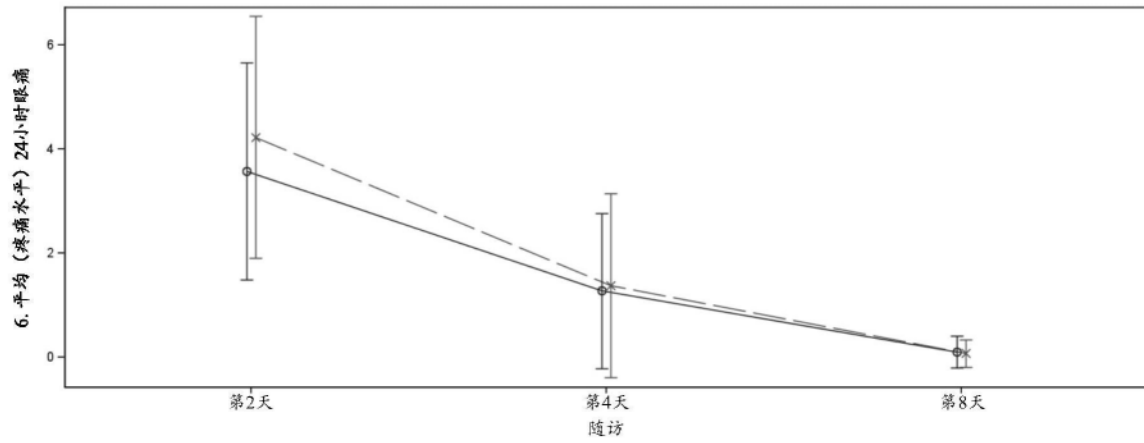


图5C

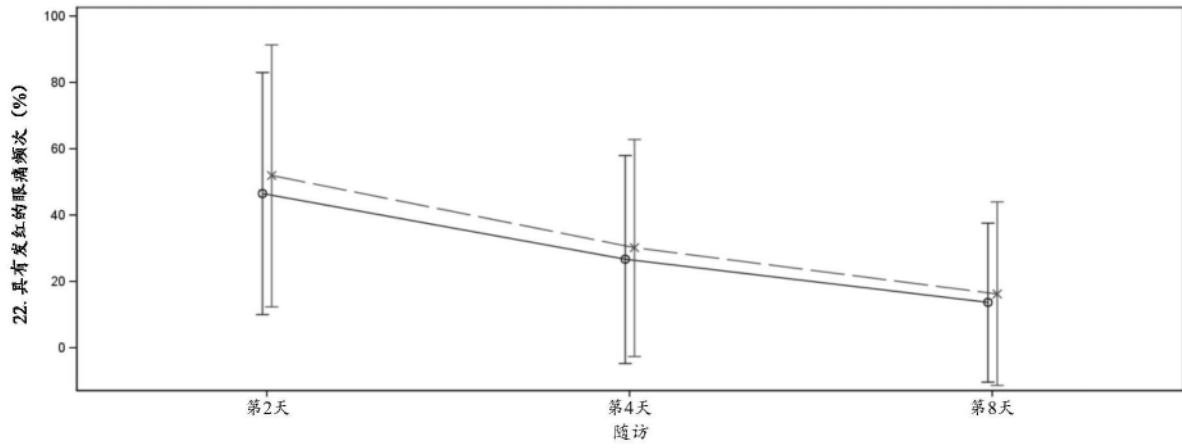


图6A

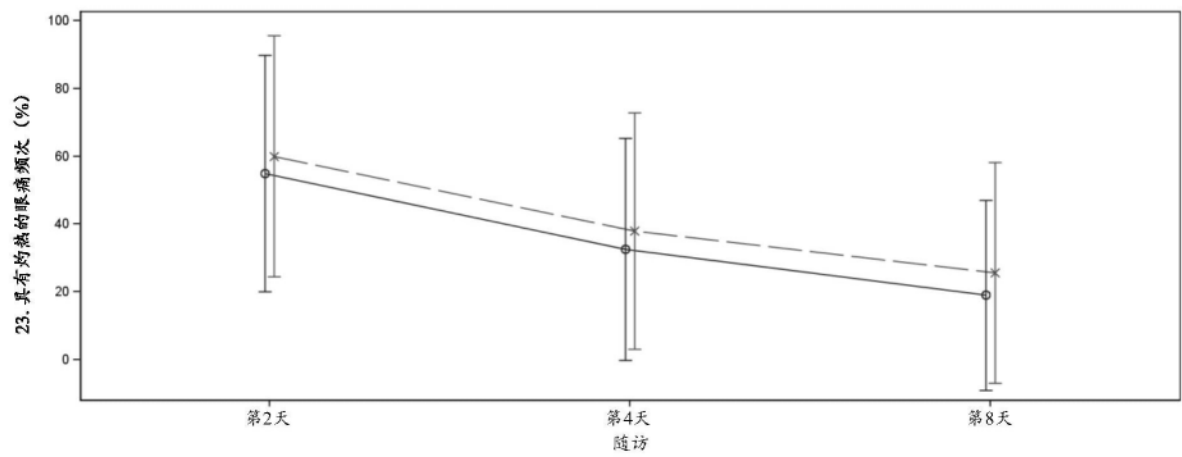


图6B

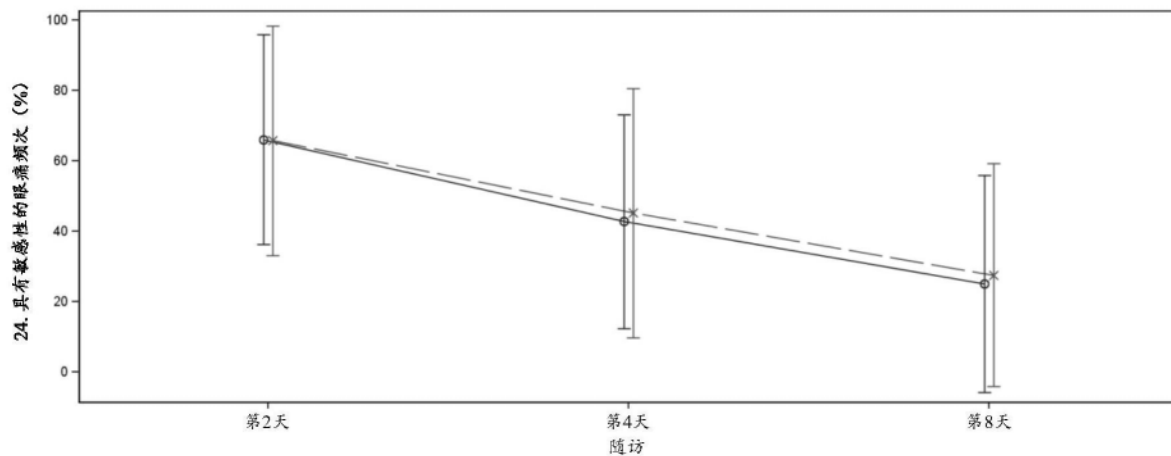


图6C

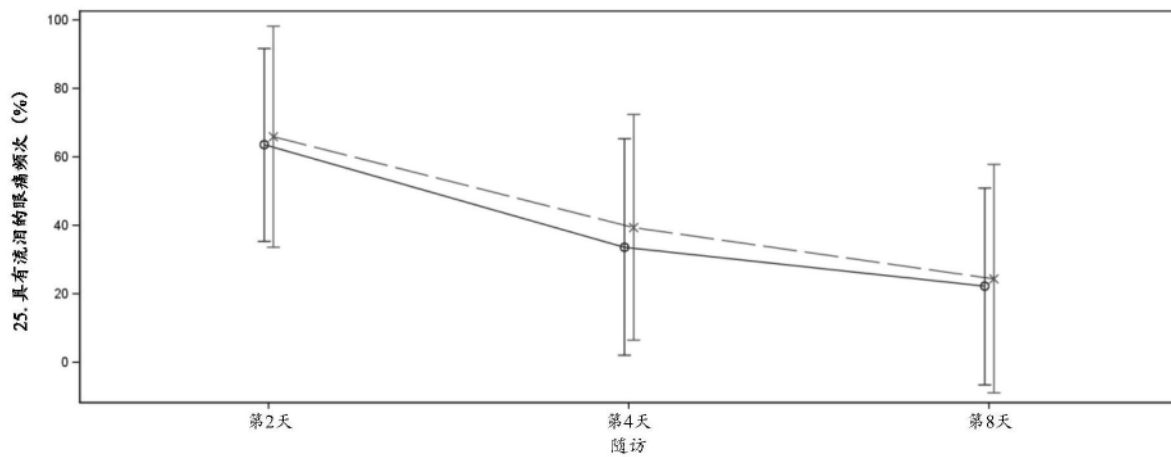


图6D

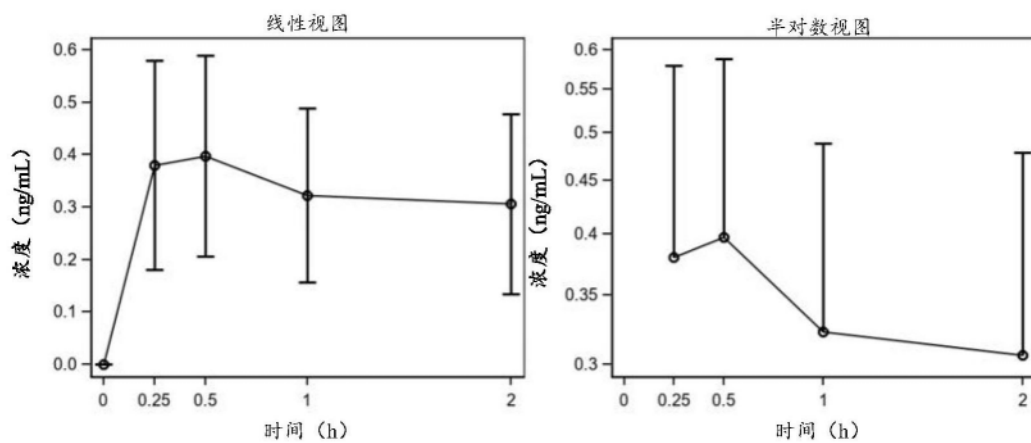


图7A

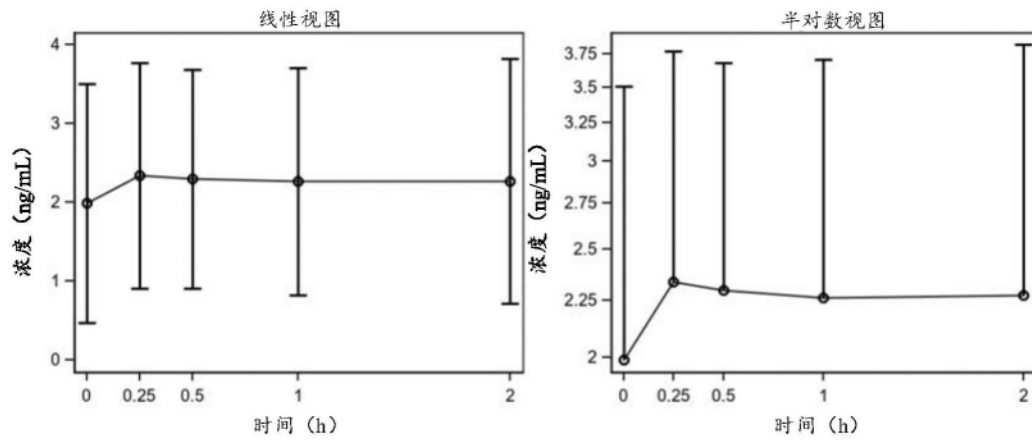


图7B

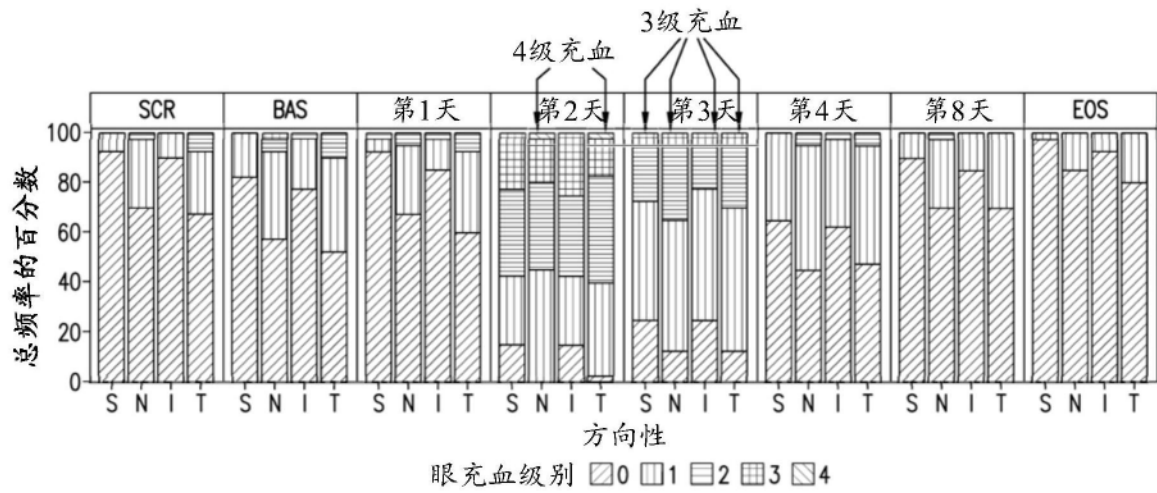


图8A

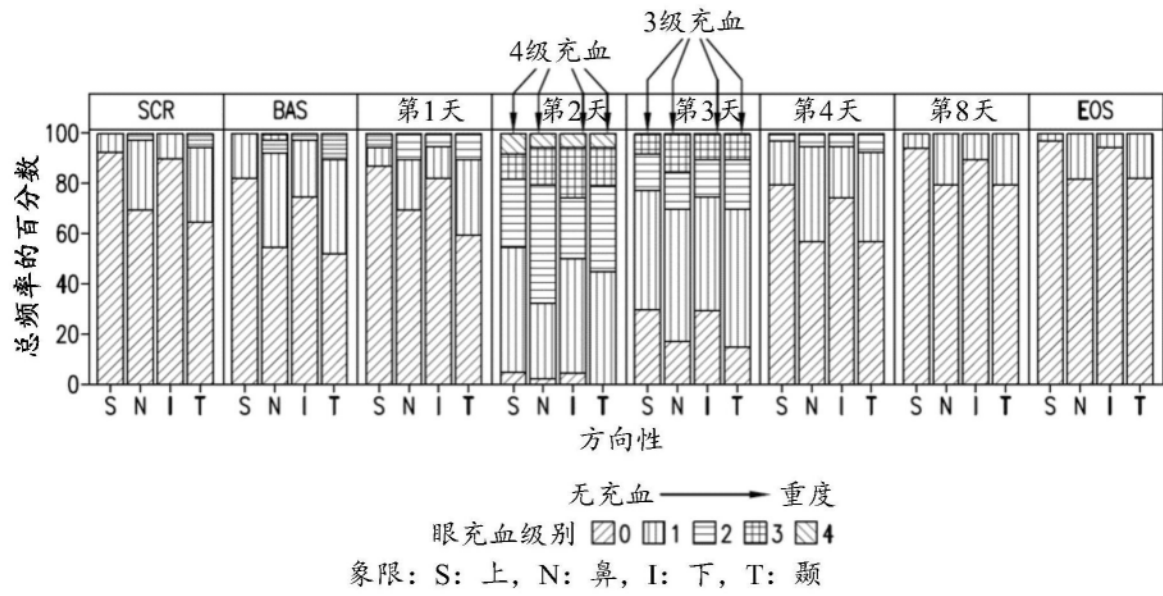


图8B

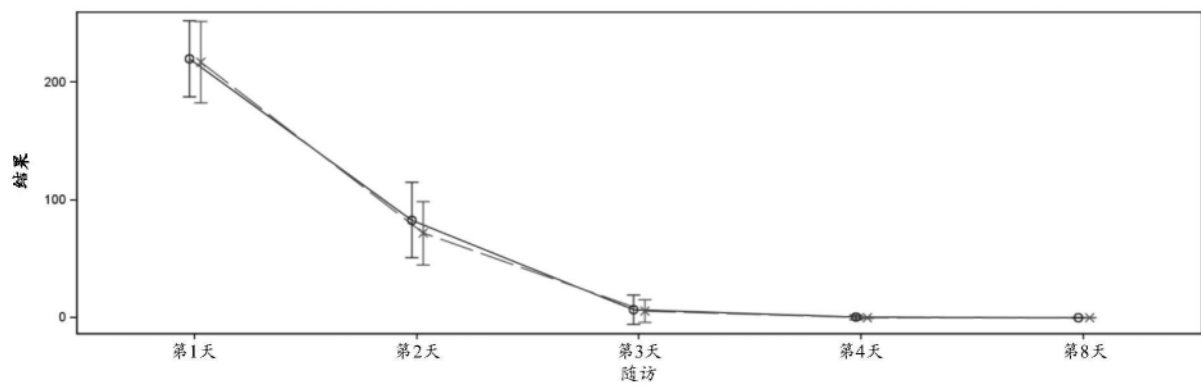


图9