



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公告本

(11)證書號數：TW I768760 B

(45)公告日：中華民國 111 (2022) 年 06 月 21 日

(21)申請案號：110108635

(22)申請日：中華民國 110 (2021) 年 03 月 11 日

(51)Int. Cl.：

C07D339/04 (2006.01)**A61K31/385 (2006.01)****A61K9/08 (2006.01)****A61P27/02 (2006.01)**

(30)優先權：2020/03/13

世界智慧財產權組織

PCT/CN2020/079271

2020/04/22

美國

63/013,836

(71)申請人：瑞士商諾華公司 (瑞士) NOVARTIS AG (CH)

瑞士

(72)發明人：李在興 LI, ZAIXING (CN)；維柯爾 利蘭哈爾 暮利哈爾 WAYKOLE, LILADHAR MURLIDHAR (US)；朱汀滢 ZHU, TINGYING (CN)；布查 克里斯多福 BUCHER, CHRISTOPH (CH)；福如巴喬 黛特梅 FLUBACHER, DIETMAR (DE)；克盧格 約翰尼斯 法蘭茲 KLUGE, JOHANNES FRANZ (CH)；沃特曼 詹斯 索倫 WORTHMANN, JENS SOREN (DE)；葛歐許 馬雷 GHOSH, MALAY (US)；福奇 杰雷米亞 道格拉斯 FOUTCH, JEREMIAH DOUGLAS (US)；麥卡利斯特 凱爾 利 MCALISTER, CALE RY (US)

(74)代理人：陳長文

(56)參考文獻：

TW I363759B

US 10039743B2

US 2016/0354340A1

審查人員：蔡榮哲

申請專利範圍項數：30 項 圖式數：16 共 136 頁

(54)名稱

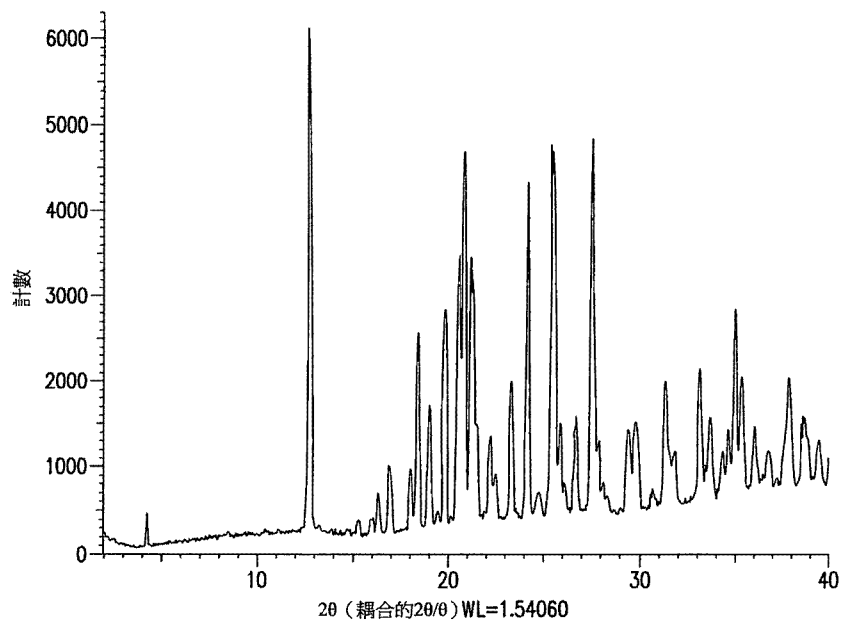
硫辛酸膽鹼酯鹽的藥物組成物及使用其之治療方法

(57)摘要

本揭露提供了硫辛酸膽鹼酯(LACE)的鹽、其結晶形式，以及其使用方法。本揭露進一步提供了 LACE 鹽的藥物組成物及其使用方法。

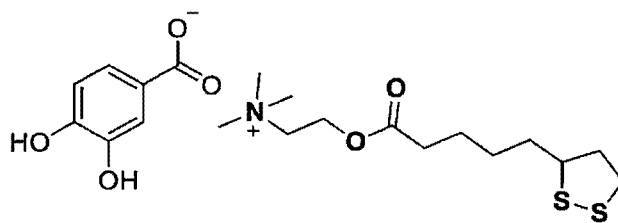
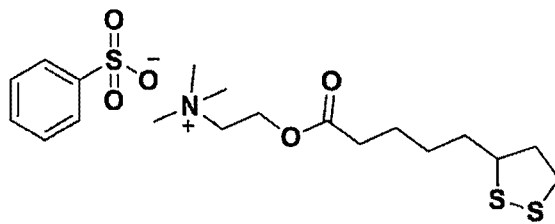
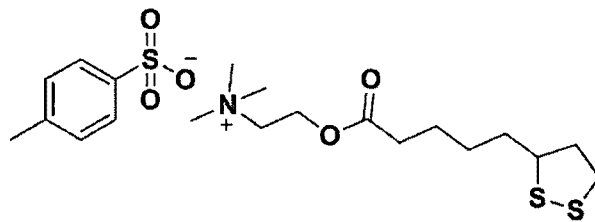
The present disclosure provides salts of lipoic acid choline ester (LACE), crystalline forms thereof, and methods of use thereof. The present disclosure further provides pharmaceutical compositions of LACE salts and methods of use thereof.

指定代表圖：



【圖1】

特徵化學式：



【發明摘要】

【中文發明名稱】 硫辛酸膽鹼酯鹽的藥物組成物及使用其之治療方法

【英文發明名稱】 PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS OF LIPOIC
ACID CHOLINE ESTER SALTS AND METHODS OF TREATMENT USING
SAME

【中文】

本揭露提供了硫辛酸膽鹼酯（LACE）的鹽、其結晶形式，以及其使用方法。本揭露進一步提供了 LACE 鹽的藥物組成物及其使用方法。

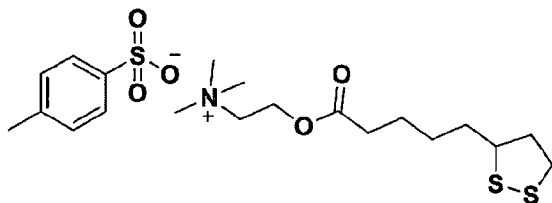
【英文】

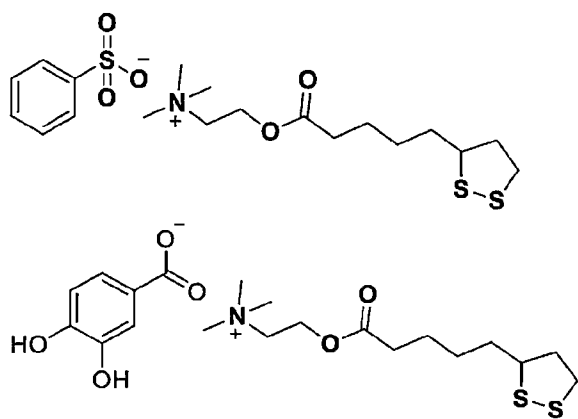
The present disclosure provides salts of lipoic acid choline ester (LACE), crystalline forms thereof, and methods of use thereof. The present disclosure further provides pharmaceutical compositions of LACE salts and methods of use thereof.

【指定代表圖】 圖1

【代表圖之符號簡單說明】 無

【特徵化學式】





【發明說明書】

【中文發明名稱】 硫辛酸膽鹼酯鹽的藥物組成物及使用其之治療方法

【英文發明名稱】 PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS OF LIPOIC

ACID CHOLINE ESTER SALTS AND METHODS OF TREATMENT USING
SAME

優先權要求

本申請要求 2020 年 3 月 13 日提交的國際專利申請案號 PCT/CN 2020/079271 和 2020 年 4 月 22 日提交的美國申請案序號 63/013836 的優先權，它們每一者藉由援引以其全文併入本文。

【技術領域】

【0001】 本揭露關於辛酸膽鹼酯（LACE）的鹽形式、其結晶形式，以及其製造製程和方法。本發明還關於LACE的藥物組成物以及用於使用其治療眼部障礙之方法。

【先前技術】

【0002】 硫辛酸（Lipoic acid），也稱為硫辛酸（thioctic acid），係具有二硫鍵的八碳脂肪酸，該二硫鍵連接碳6和8以形成1,2-二硫戊環的環。該酸形成光學異構物，其中異構物R- α -硫辛酸係天然存在的異構物。

【0003】 LACE 係硫辛酸的膽鹼酯。據信膽鹼基團用於幫助硫辛酸滲透到眼睛中。在投與滴眼劑之後，硫辛酸與膽鹼之間的鍵被淚膜和角膜中的酯酶水解。

【0004】 老花眼係與年齡相關的無法聚焦近物體；這種病症係由晶狀體微觀結構的生理學變化引起的，導致使視覺對象處於聚焦下的晶狀體的焦距和曲率的自動調節失去靈活性。這種病症典型地藉由使用矯正鏡片來矯正。據報導，硫辛酸膽鹼酯（「LACE」）（參見例如美國專利案號 8,410,462）可以恢復近視力。

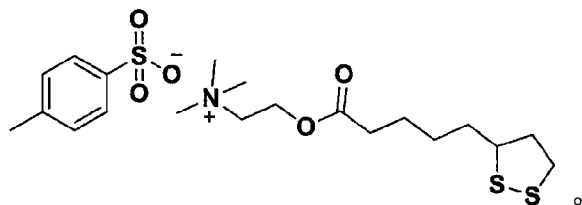
【0005】 離體研究已經證明可以使用蛋白質二硫化物還原劑二硫蘇糖醇（DTT）在人供體晶狀體中和用硫辛酸在小鼠晶狀體中藥理學誘導晶狀體軟化。不受理論的約束，據信這一作用機理允許治療多種眼部疾病和障礙。該等障礙包括但不限於老花眼、年齡相關性黃斑點退化、白內障和乾眼症。

【0006】 國際申請公開案號 WO 2018/055572 描述了 LACE 氯化物和 LACE 碘化物的藥物組成物。然而，如本文所示，LACE 氯化物、LACE 碘化物或二者可能對大規模生產具有挑戰性，可能展現出不穩定性或其組合。例如，LACE 氯化物具有無定形特性和高吸濕性。結果係，LACE 氯化物鹽需要在低水分和惰性氣氛下的特殊處理條件。LACE 碘化物鹽具有以下風險：其可能催化對氧化還原敏感的分子像硫辛酸的氧化。因此，需要更穩定的 LACE 的鹽形式，例如，該鹽形式可以形成結晶形式，例如，該結晶形式在化學製備製程中以及還有在製備藥物配製物時甚至更容易控制。

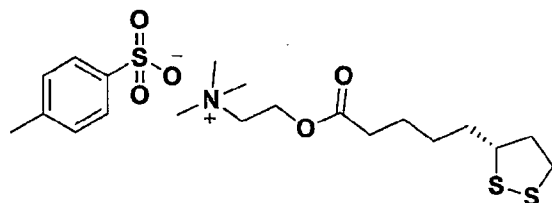
【發明內容】

【0007】 本發明關於硫辛酸膽鹼酯的鹽形式、其結晶形式，及其製造製程和方法，以及LACE的藥物組成物及用於使用其治療眼部障礙之方法。

【0008】 在一個實施方式中，本發明提供了一種硫辛酸膽鹼酯甲苯磺酸鹽，其具有以下結構：

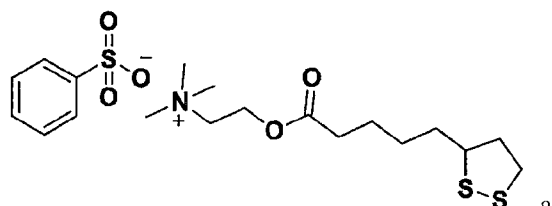


【0009】 在一些實施方式中，本發明提供了一種(R) 硫辛酸膽鹼酯甲苯磺酸鹽，其具有以下結構：

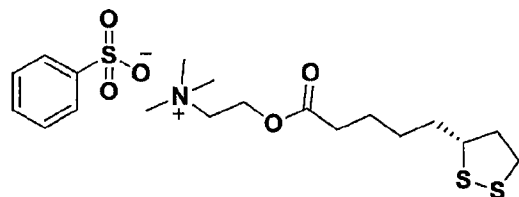


具有至少約 90%、至少約 95%、至少約 96%、至少約 97%、至少約 98%、或至少約 99%鏡像異構物過量的 R 異構物。

【0010】 在一個實施方式中，本發明提供了一種硫辛酸膽鹼酯苯磺酸鹽，其具有以下結構：

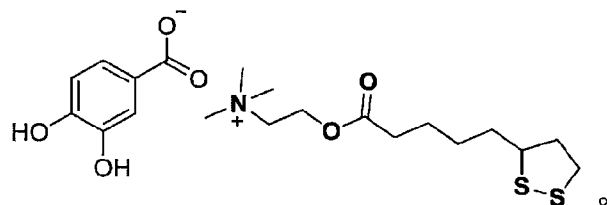


【0011】 在一些實施方式中，本發明提供了一種(R) 硫辛酸膽鹼酯苯磺酸鹽，其具有以下結構：

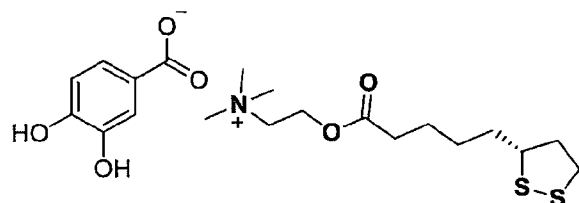


具有至少約 90%、至少約 95%、至少約 96%、至少約 97%、至少約 98%、或至少約 99%鏡像異構物過量的 R 異構物。

【0012】 在一個實施方式中，本發明提供了一種硫辛酸膽鹼酯 3,4-二羥基苯甲酸鹽，其具有以下結構：



【0013】 在一些實施方式中，本發明提供了一種 (R) 硫辛酸膽鹼酯 3,4-二羥基苯甲酸鹽，其具有以下結構：



具有至少約 90%、至少約 95%、至少約 96%、至少約 97%、至少約 98%、或至少約 99%鏡像異構物過量的 R 異構物。

【0014】 在一些實施方式中，本發明提供了一種硫辛酸膽鹼酯（LACE）甲苯磺酸鹽的晶體形式 A，其特徵在於，X 射線繞射圖在選自 21.9、24.9、25.9、26.7、27.1、30.4、和 $32.1 \pm 0.2^\circ 2\theta$ 的 2θ 值處具有三個或更多個峰。在一些實施方式中，該 LACE 甲苯磺酸鹽的晶體形式 A 的特徵在於 X 射線繞射圖在選自 11.4、15.2、18.4、19.0、19.4、19.8、21.9、22.9、24.9、25.9、26.7、27.1、29.6、30.4、 $32.1 \pm 0.2^\circ 2\theta$ 的 2θ 值處具有四個、五個、六個、或七個峰。在一些實施方式中，該 LACE 甲苯磺酸鹽的晶體形式 A 具有與圖 4 中所示的 X 射線粉末繞射圖基本上相同的 X 射線繞射圖。在一些實施方式中，該 LACE 甲苯磺酸鹽的晶體形式 A 具有與圖 7 中所示基本上相同的 FTIR 光譜。

【0015】 在一些實施方式中，本發明提供了一種硫辛酸膽鹼酯（LACE）
甲苯磺酸鹽的晶體形式 B，其特徵在於，X 射線繞射圖在選自 7.7、20.7、21.4、
24.3、和 $25.37 \pm 0.2^\circ 2\theta$ 的 2θ 值處具有三個或更多個峰。在一些實施方式中，該
LACE 甲苯磺酸鹽的晶體形式 B 的特徵在於 X 射線繞射圖在選自 7.7、20.7、
21.4、24.3、和 $25.37 \pm 0.2^\circ 2\theta$ 的 2θ 值處具有四個或五個峰。在一些實施方式中，
該 LACE 甲苯磺酸鹽的晶體形式 B 具有與圖 8 中所示的 X 射線粉末繞射圖基本
上相同的 X 射線繞射圖。在一些實施方式中，該 LACE 甲苯磺酸鹽的晶體形式
B 具有與圖 9 中所示基本上相同的 FTIR 光譜。

【0016】 在一些實施方式中，本發明提供了一種硫辛酸膽鹼甲苯磺酸鹽組
成物，該組成物包含基於組成物的重量至少 90 重量%的 LACE 甲苯磺酸鹽結晶
形式 B。

【0017】 在一些實施方式中，本發明提供了一種製備 LACE 甲苯磺酸鹽
的晶體形式 A 之方法，該方法包括將抗溶劑添加到 LACE 甲苯磺酸鹽的溶液中，
以使 LACE 甲苯磺酸鹽結晶為晶體形式 A。在一些實施方式中，該 LACE 甲苯
磺酸鹽的溶液處於約 25°C 。

【0018】 在一些實施方式中，本發明提供了一種製備 LACE 甲苯磺酸鹽
的晶體形式 B 之方法，該方法包括將 LACE 甲苯磺酸鹽的溶液或懸浮液冷卻至
低於約 10°C ，以使 LACE 甲苯磺酸鹽結晶為晶體形式 B。在一些實施方式中，
該方法包括將 LACE 甲苯磺酸鹽的溶液或懸浮液冷卻至低於 4°C ，以使 LACE 甲
苯磺酸鹽結晶為晶體形式 B。

【0019】 在一些實施方式中，本發明提供了一種硫辛酸膽鹼酯苯磺酸鹽的
晶體形式，其特徵在於，X 射線繞射圖在選自 4.3、12.7、18.4、19.0、19.9、20.6、
20.8、21.3、23.3、24.2、25.5、27.6、31.4、33.2、35.0、 $35.4 \pm 0.2^\circ 2\theta$ 的 2θ 值處

具有三個、四個、五個、六個、或更多個峰。在一些實施方式中，LACE 苯磺酸鹽具有與圖 1 中所示的 X 射線粉末繞射圖基本上相同的 X 射線繞射圖。

【0020】 在一些實施方式中，本發明提供了一種硫辛酸膽鹼酯 3,4-二羥基苯甲酸鹽的晶體形式，其特徵在於，X 射線繞射圖在選自 6.2、10.8、12.5、14.5、15.5、16.7、17.4、18.0、18.6、19.6、19.9、21.9、24.2、25.1、25.8、26.8、27.4、 $31.7 \pm 0.2^\circ 2\theta$ 的 2θ 值處具有三個、四個、五個、六個、或更多個峰。在一些實施方式中，LACE 3,4-二羥基苯甲酸鹽具有與圖 13 中所示的 X 射線粉末繞射圖基本上相同的 X 射線繞射圖。

【0021】 在一些實施方式中，本發明提供了一種製備硫辛酸膽鹼酯（LACE）鹽之方法，該方法包括使 LACE 氯化物與酸的鹼金屬鹽反應。在一些實施方式中，該鹼金屬鹽係鈉鹽或鉀鹽。在一些實施方式中，該酸係選自由以下組成之群組的有機酸：苯磺酸、甲苯磺酸、和 3,4-二羥基苯甲酸。在特定實施方式中，該反應在合適的溶劑中進行。在另外的特定實施方式中，該溶劑選自由以下組成之群組：丙酮、乙腈、乙醇、和甲醇。在製備 LACE 鹽之方法的一些實施方式中，LACE 氯化物與酸的鹼金屬鹽的反應在 0°C 至約 30°C 、或約室溫、或約 20°C 至約 25°C 的溫度下進行。

【0022】 在一些實施方式中，本發明提供了一種製備硫辛酸膽鹼酯（LACE）甲苯磺酸鹽之方法，該方法包括使 LACE 氯化物與甲苯磺酸鈉在無水溶劑中反應，該無水溶劑選自由以下組成之群組：無水丙酮、無水甲醇、和無水乙腈。在一些實施方式中，該無水溶劑係無水丙酮。在替代性實施方式中，該反應在 25°C 下維持至少 24 小時，或至少 2、3、4、或 5 天。

【0023】 在一些實施方式中，本發明提供了一種製備硫辛酸膽鹼酯（LACE）甲苯磺酸鹽之方法，該方法包括：

使硫辛酸與活化劑視需要在溶劑中並且視需要在鹼的存在下反應，以產生活化的硫辛酸中間體，

使該活化的硫辛酸中間體與膽鹼甲苯磺酸鹽視需要在溶劑中並且視需要在鹼的存在下反應，以產生 LACE 甲苯磺酸鹽。

【0024】 在一些實施方式中，該活化劑係羰基二咪唑。在一些實施方式中，硫辛酸與活化劑的反應在溶劑中並且在鹼的存在下進行。在一些實施方式中，硫辛酸與活化劑的反應在低於 25°C 的溫度下進行。在一些實施方式中，活化的硫辛酸中間體與膽鹼甲苯磺酸鹽的反應在溶劑中並且在鹼的存在下進行。在一些實施方式中，活化的硫辛酸中間體與膽鹼甲苯磺酸鹽的反應在低於 25°C、或低於 30°C 的溫度下進行。

【0025】 在一些實施方式中，藉由添加抗溶劑從反應中沈澱出硫辛酸咪唑中間體，並且將其在與膽鹼甲苯磺酸鹽反應之前進一步分離。

【0026】 在特定實施方式中，硫辛酸與活化劑的反應在 2-甲基四氫呋喃中並且在 N,N-二異丙基乙胺的存在下進行。在一些實施方式中，活化的硫辛酸中間體與膽鹼甲苯磺酸鹽的反應在選自由丙酮、乙腈、或其混合物組成之群組的溶劑中並且在 N,N-二異丙基乙胺的存在下進行。

【0027】 在一些實施方式中，該方法進一步包括用活性炭處理 LACE 甲苯磺酸鹽，視需要其中將 LACE 甲苯磺酸鹽溶解在溶劑中。

【0028】 在一些實施方式中，本發明提供了一種製備 LACE 甲苯磺酸鹽的結晶形式 B 之方法，該方法包括

將 LACE 甲苯磺酸鹽溶解在第一溶劑中，

將第二溶劑添加到 LACE 甲苯磺酸鹽在該第一溶劑中的溶液中，

將 LACE 甲苯磺酸鹽、第一溶劑和第二溶劑的混合物冷卻至低於 10°C 的溫度，

以使 LACE 甲苯磺酸鹽的結晶形式 B 結晶。

【0029】 在一些實施方式中，該第一溶劑係乙腈、乙醇、水、或其混合物，並且該第二溶劑係丙酮、2-丁酮、甲基三級丁基酮、四氫呋喃、或其混合物。

【0030】 在一些實施方式中，本發明提供了一種製備 LACE 苯磺酸鹽之方法，該方法包括使 LACE 氯化物與苯磺酸鈉在選自由以下組成之群組的溶劑中反應：無水丙酮、無水甲醇、和無水乙腈。

【0031】 在一些實施方式中，本發明提供了一種製備 LACE 3,4-二羥基苯甲酸鹽之方法，該方法包括使 LACE 氯化物與 3,4-二羥基苯甲酸鈉在選自由以下組成之群組的溶劑中反應：無水丙酮、無水甲醇、或無水乙腈。

【0032】 在一些實施方式中，該反應在 25°C 下進行至少 24 小時，或至少 2、3、4、或 5 天。

【0033】 在一些實施方式中，本發明提供了一種藥物組成物，其包含有效量的硫辛酸膽鹼酯甲苯磺酸鹽或硫辛酸膽鹼酯苯磺酸鹽、以及藥學上可接受的賦形劑。在一些實施方式中，該藥物組成物包含呈基本上純的形式的硫辛酸膽鹼酯甲苯磺酸鹽。在一些實施方式中，藥物組成物包含呈基本上純的形式的硫辛酸膽鹼酯苯磺酸鹽。

【0034】 在一些實施方式中，將該藥物組成物配製成用於眼部用途。

【0035】 在一些實施方式中，本發明提供了一種藥物組成物，其中硫辛酸膽鹼酯係呈溶液。

【0036】 在一些實施方式中，本發明提供了一種如本文所述之藥物組成物，該藥物組成物用於治療老花眼。

【0037】 在一些實施方式中，本發明提供了一種藥物組成物，其包含：

硫辛酸膽鹼酯鹽，

羥丙基-β-環糊精，

視需要張力劑，

視需要黏度調節劑，

視需要緩衝劑，

視需要防腐劑。

【0038】 在一些實施方式中，該藥物組成物包含：

約 0.5% w/v 至約 5% w/v（基於硫辛酸膽鹼酯）的該硫辛酸膽鹼酯鹽，

約 1.5% w/v 至約 25% w/v 的羥丙基- β -環糊精，

0% w/v 至約 1% w/v 的張力劑，

0% w/v 至約 1% w/v 的黏度調節劑，

0% w/v 至約 1% w/v 的緩衝劑，

0% w/v 至約 0.5% w/v 的防腐劑。

【0039】 在一些實施方式中，該硫辛酸膽鹼酯鹽係硫辛酸膽鹼酯甲苯磺酸鹽、硫辛酸膽鹼酯碘化物、硫辛酸膽鹼酯苯磺酸鹽或硫辛酸膽鹼酯氯化物。在特定實施方式中，該硫辛酸膽鹼酯鹽係硫辛酸膽鹼酯甲苯磺酸鹽。在本文所述之任一實施方式中，硫辛酸膽鹼酯基本上係 (R)-硫辛酸膽鹼酯。

【0040】 在一些實施方式中，該藥物組成物包含約 0.01% w/v 至約 20% w/v 的黏度調節劑。在一些實施方式中，該黏度調節劑選自由以下組成之群組：聚乙二醇、纖維素劑、及其混合物。在特定實施方式中，該黏度調節劑選自由纖維素劑組成之群組。在另外的特定實施方式中，該黏度調節劑包含羥丙基甲基纖維素。在特定實施方式中，該黏度調節劑基本上皆為羥丙基甲基纖維素。

【0041】 在一些實施方式中，該藥物組成物包含約 1 mM 至約 300 mM 的張力劑，該張力劑選自由以下組成之群組：離子張力劑、非離子張力劑、及其混合物。在特定實施方式中，該張力劑係以約 1 mM 至約 150 mM 的量存在的氯化鈉、氯化鉀、或其混合物，或者係以約 1 mM 至約 300 mM 的量的選自由以下組

成之群組的張力劑：甘露醇、右旋糖、及其混合物。在特定實施方式中，該張力劑選自由以下組成之群組：氯化鈉、氯化鉀、甘露醇、右旋糖、甘油、丙二醇及其混合物。在另外的特定實施方式中，該張力劑包含從 0.01% w/v 至約 1% w/v 的量的氯化鈉或氯化鉀。在另外的特定實施方式中，該張力劑基本上皆為從 0.01% w/v 至約 1% w/v 的量的氯化鈉。

【0042】 在一些實施方式中，該藥物組成物包含約 0.01% w/v 至約 1% w/v 的緩衝劑。在特定實施方式中，該緩衝劑選自由以下組成之群組：磷酸鹽緩衝劑（例如，磷酸二氫鈉一水合物、無水磷酸氫二鈉）、乙酸鹽緩衝劑、檸檬酸鹽緩衝劑、硼酸鹽緩衝劑、以及 HBSS（漢克平衡鹽溶液（Hank's Balanced Salt Solution））。在特定實施方式中，該緩衝劑包含乙酸鹽，例如，乙酸钠。在另外的特定實施方式中，該緩衝劑基本上皆為乙酸鹽緩衝劑。

【0043】 在一些實施方式中，該藥物組成物具有約 4.3 至約 4.7 的 pH。

【0044】 在一些實施方式中，該藥物組成物包含 0% w/v 至約 0.5% w/v 的防腐劑。在特定實施方式中，該防腐劑選自由以下組成之群組：苯紫氯銨、山梨酸、硼酸、及其混合物。在特定實施方式中，該藥物組成物不包含苯紫氯銨。在另外的特定實施方式中，該藥物組成物不包含任何防腐劑。

【0045】 在一些實施方式中，該藥物組成物不包含生物化學能量源，例如，丙胺酸。

【0046】 在一些實施方式中，本文所述之藥物組成物不包含苯紫氯銨。在特定實施方式中，該藥物組成物不包含防腐劑，並且其中該藥物組成物滿足用於無菌腸胃外多劑量組成物的美國藥典防腐標準（US Pharmacopoeia preservation standards）。

【0047】 在一些實施方式中，該藥物組成物包含硫辛酸膽鹼酯鹽的約 1-2 莫耳當量的量的羥丙基- β -環糊精。在特定實施方式中，該藥物組成物包含與硫辛酸膽鹼酯鹽等莫耳的量的羥丙基- β -環糊精。

【0048】 在一些實施方式中，本文所述之藥物組成物具有約 250 mOsm 至約 425 mOsm、或約 250 mOsm 至約 330 mOsm 的滲透壓莫耳濃度。

【0049】 在特定實施方式中，本發明提供了一種藥物組成物，其包含：
約 0.5% w/v、約 1.3% w/v、約 2.3% w/v、約 3% w/v、約 4% w/v、或約 5% w/v（基於硫辛酸膽鹼酯）的硫辛酸膽鹼酯甲苯磺酸鹽，
約與該硫辛酸膽鹼酯等莫耳的量的羥丙基- β -環糊精，
約 0.1% w/v 至約 1% w/v 的氯化鈉，
約 0.1% w/v 至約 0.75% w/v 的羥丙基甲基纖維素，以及
約 0.01% w/v 至約 0.5% w/v 的乙酸鹽緩衝劑，
其中該藥物組成物具有約 4.3 至約 4.7 的 pH，
其中該藥物組成物具有約 250 mOsm 至約 425 mOsm 的滲透壓莫耳濃度，
其中該藥物組成物不包含防腐劑並且不包含丙胺酸，並且
其中該藥物組成物滿足用於無菌腸胃外多劑量組成物的美國藥典防腐標準。

【0050】 在一些實施方式中，該藥物組成物包含約 1.5% w/v、約 2.5% w/v、約 3.2% w/v、約 3.3% w/v、約 6.3% w/v、約 6.7% w/v、約 11.2% w/v、約 11.5% w/v、約 15.0% w/v、或約 19.6% w/v 的羥丙基- β -環糊精。

【0051】 在一些實施方式中，本文所述之藥物組成物係無菌水溶液。

【0052】 在本文所述之任何藥物組成物中，硫辛酸膽鹼酯鹽基本上皆為 (R)-硫辛酸膽鹼酯鹽。

【0053】 在一些實施方式中，本發明提供了一種藉由以下過程製造藥物組成物之方法：

將一定量的硫辛酸膽鹼酯鹽和羥丙基- β -環糊精添加到水中以製備硫辛酸膽鹼酯和羥丙基- β -環糊精的溶液，

視需要將張力劑、黏度調節劑、緩衝劑、和防腐劑添加到該硫辛酸膽鹼酯和羥丙基- β -環糊精的溶液中，

用酸或鹼調節 pH，

視需要添加水以將 LACE 鹽的濃度調節至最終濃度，以及

視需要對該溶液進行滅菌以提供該藥物組成物。

【0054】 在一些實施方式中，本文提供了一種藉由以下過程製備的藥物組成物：

將一定量的硫辛酸膽鹼酯鹽和羥丙基- β -環糊精添加到水中以製備硫辛酸膽鹼酯和羥丙基- β -環糊精的溶液，

視需要將張力劑、黏度調節劑、緩衝劑、和防腐劑添加到該硫辛酸膽鹼酯和羥丙基- β -環糊精的溶液中，

用酸或鹼調節 pH，

視需要添加水以將 LACE 鹽的濃度調節至最終濃度，以及

視需要對該溶液進行滅菌以提供該藥物組成物。

【0055】 在一些實施方式中，本發明提供了一種用於治療或預防與氧化損傷相關的疾病或障礙之方法，該方法包括向患者眼投與根據本文所述之任一實施方式的藥物組成物。

【0056】 在一些實施方式中，本發明提供了一種用於治療或預防與氧化損傷相關的疾病或障礙之方法，該方法包括向患者眼投與以下總日劑量的硫辛酸膽鹼酯鹽：約 0.1 mg 至約 5 mg 的硫辛酸膽鹼酯、約 0.2 mg 至約 3 mg 的硫辛酸

膽鹼酯、約 0.4 mg 至約 2.5 mg 的硫辛酸膽鹼酯，或約 0.2 mg、約 0.4 mg、約 0.5 mg、約 0.8 mg、約 0.9 mg、約 1 mg、約 1.1 mg、約 1.2 mg、約 1.4 mg、約 1.5 mg、約 1.6 mg、約 2.1 mg、約 2.4 mg、約 2.8 mg、或約 3.2 mg 的硫辛酸膽鹼酯，

其中該硫辛酸膽鹼酯呈鹽形式，該鹽形式選自由以下組成之群組：硫辛酸膽鹼酯甲苯磺酸鹽、硫辛酸膽鹼酯苯磺酸鹽、硫辛酸膽鹼酯氯化物或硫辛酸膽鹼酯碘化物。

【0057】 在一些實施方式中，向該患者投與該硫辛酸膽鹼酯，該硫辛酸膽鹼酯呈根據本文所述之任一實施方式的藥物組成物的形式。在一些實施方式中，該方法包括向該患者眼投與以下總日劑量的硫辛酸膽鹼酯甲苯磺酸鹽：約 0.2 mg 至約 7 mg、或約 0.5 mg 至約 5 mg、或約 0.7 mg 至約 3.5 mg、或約 0.3 mg、約 0.6 mg、約 0.8 mg、約 1.0 mg、約 1.5 mg、約 1.7 mg、約 2.0 mg、約 2.2 mg、約 2.3 mg、約 2.5 mg、約 2.6 mg、約 3.0 mg、約 3.4、約 3.9、約 4.5、約 5.0、約 6.0、或約 6.7 mg。

【0058】 在一些實施方式中，本發明提供了一種提高有需要的受試者的遠矯正下的近視力（DCNVA）之方法，該方法包括眼投與有效量的根據本文所述之任一實施方式的藥物組成物。在一些實施方式中，評估了受試者的雙眼 DCNVA 自基線的變化。在一些實施方式中，評估了受試者的單眼 DCNVA 自基線的變化。在特定實施方式中，該 DCNVA 提高至少 1 個字母、至少 2 個字母、至少 3 個字母、至少 4 個字母、或至少 5 個字母。

【0059】 在一些實施方式中，本發明提供了一種將有需要的受試者的晶狀體的調節幅度增加至少 0.1 屈光度（D）之方法，該方法包括眼投與有效量的根據本文所述之任一實施方式的藥物組成物。在特定實施方式中，該晶狀體的調節幅度增加至少 0.2、0.5、1、1.2、1.5、1.8、2、2.5、3、或 5 屈光度。

【0060】 在本文所述之任何方法中，受試者患有與氧化損傷相關的疾病或障礙。在特定實施方式中，該與氧化損傷相關的疾病或障礙係老花眼或白內障，例如，早期白內障或幼年白內障。

【0061】 在一些實施方式中，本文所述之藥物組成物滿足以下條件中的一種或多種：

其中該藥物組成物在 25°C 下儲存 10 週之後包含至少 95%、至少 96%、至少 97%、或至少 98% 的初始量的硫辛酸膽鹼酯；

其中該藥物組成物在 25°C 下儲存 13 週之後包含至少 95%、至少 96%、至少 97%、或至少 98% 的初始量的硫辛酸膽鹼酯；或

其中該藥物組成物在 40°C 下儲存 13 週之後包含至少 80%、至少 85%、至少 86%、至少 87%、或至少 88% 的初始量的硫辛酸膽鹼酯。

【0062】 在一些實施方式中，本文所述之藥物組成物，當投與於兔子時，產生為不包含黏度調節劑的藥物組成物的房水硫辛酸濃度的至少 2 倍、至少 2.5 倍、至少 3 倍、至少 3.5 倍、至少 4 倍、至少 5 倍、至少 6 倍、至少 7 倍、至少 8 倍、至少 9 倍、或至少 10 倍的最大房水硫辛酸濃度（C_{max}）。

【0063】 在一些實施方式中，本文所述之藥物組成物，當投與於兔子時，產生為包含黏度調節劑的藥物組成物的房水硫辛酸濃度的至少 2 倍、至少 2.5 倍、至少 3 倍、至少 3.5 倍、至少 4 倍、至少 5 倍、至少 6 倍、至少 7 倍、至少 8 倍、至少 9 倍、或至少 10 倍的最大角膜硫辛酸濃度（C_{max}）。在特定實施方式中，該黏度調節劑係羥丙基甲基纖維素。

【0064】 在特定實施方式中，當以相對於 LACE 的 HPLC 峰面積測量時，本文所述之藥物組成物包含小於約 2%、小於約 1%、小於約 0.5%、小於約 0.4%、小於約 0.3%、小於約 0.2% 或小於約 0.1% 的 LACE 的締合物種。

【0065】 本發明之具體實施方式將因以下某些具體實施方式和申請專利範圍的更詳細的描述而變得顯而易見。

【圖式簡單說明】

【0066】 [圖1]提供了硫辛酸膽鹼酯苯磺酸鹽的結晶形式之XRPD圖。

【0067】 [圖 2]提供了硫辛酸膽鹼酯苯磺酸鹽之差示掃描量熱法熱分析圖。

【0068】 [圖 3]提供了硫辛酸膽鹼酯苯磺酸鹽之熱重量分析法熱分析圖。

【0069】 [圖 4]提供了硫辛酸膽鹼酯甲苯磺酸鹽結晶形式 A 之 x 射線繞射圖。

【0070】 [圖 5]提供了 LACE 甲苯磺酸鹽形式 A 之差示掃描量熱法熱分析圖。

【0071】 [圖 6]提供了 LACE 甲苯磺酸鹽形式 A 之熱重量分析法熱分析圖。

【0072】 [圖 7]提供了 LACE 甲苯磺酸鹽形式 A 之傅立葉轉換紅外(FTIR)光譜。

【0073】 [圖 8]提供了硫辛酸膽鹼酯甲苯磺酸鹽形式 B 之 x 射線繞射圖。

【0074】 [圖 9]提供了 LACE 甲苯磺酸鹽形式 B 之傅立葉轉換紅外(FTIR)光譜。

【0075】 [圖 10]提供了 LACE 甲苯磺酸鹽形式 B 之差示掃描量熱法熱分析圖。

【0076】 [圖 11]提供了 LACE 甲苯磺酸鹽形式 B 之熱重量分析法熱分析圖。

【0077】 [圖 12]提供了在不同條件下和在可變溫度 XRPD 分析中硫辛酸膽鹼甲苯磺酸鹽的兩種多晶形式之間之關係。

【0078】 [圖 13]提供了硫辛酸膽鹼酯 3,4-二羥基苯甲酸鹽的結晶形式之 x 射線繞射圖。

【0079】 [圖 14]提供了硫辛酸膽鹼酯碘化物的結晶形式之 x 射線繞射圖。

【0080】 [圖 15]提供了從 LACE 甲苯磺酸鹽、BAC、和 NaCl 配製物分離的晶體，以及來自包含甲苯磺酸鈉、0.02% BAC、和 0.5% NaCl 的參考配製物的那些晶體之 X 射線繞射圖。

【0081】 [圖 16]提供了藉由示例性方法製備的硫辛酸膽鹼酯甲苯磺酸鹽之 HPLC 層析圖並且對比了 (R) 和 (S) 異構物的量。

【實施方式】

【0082】 本文所述化合物的語言「有效量」係指在哺乳動物（例如人類）中實現其預期功能所必需或足以實現其預期功能的治療化合物的量。治療化合物的有效量可根據以下因素而變化，如哺乳動物中已存在的病原體的量，哺乳動物的年齡、性別和體重，以及本揭露的治療化合物在哺乳動物中治療眼表障礙和/或其症狀的能力。

【0083】 術語「眼科相容的」係指適用於與人類和動物的眼組織接觸而沒有過度毒性、刺激、過敏反應或其他問題或併發症（與合理的益處/風險比相稱）的配製物、聚合物和其他材料和/或劑型。

【0084】 如本文所用，關於疾病或障礙，術語「治療（treat、treating 或 treatment）」在一些實施方式中，係指減輕疾病或障礙（即，減慢或阻止或減少疾病或其至少一種臨床症狀的發展）。在另一個實施方式中，「治療（treat、treating

或 treatment)」係指減輕或改善至少一種身體參數，包括不能被患者辨別的那些。在又另一個實施方式中，「治療 (treat、treating 或 treatment)」係指在身體上（例如，可辨別的症狀的穩定化）、在生理上（例如，身體參數的穩定化）或二者調節疾病或障礙。在又另一個實施方式中，「治療 (treat、treating 或 treatment)」係指預防或延遲疾病或障礙或其症狀的發病或發展或進展。

【0085】 如本文所用，術語「受試者」或「患者」係指人和非人哺乳動物，包括但不限於靈長類動物、兔、豬、馬、狗、貓、綿羊和牛。在特定實施方式中，受試者或患者係人。在一些實施方式中，術語「患者」或「受試者」係指患有本文所述病症（即疾病或障礙）並且將從治療中受益的人。如本文所用，如果此類受試者（患者）會在生物學上、醫學上或生活品質方面從此類治療中受益，那麼該受試者係對治療「有需要的」。在特定實施方式中，受試者係至少約 18 歲的成年人。在一些實施方式中，受試者係從約 40 歲至約 85 歲、約 45 至約 65 歲、約 45 至約 55 歲、約 55 至約 65 歲、或約 65 至約 75 歲的成年人。

【0086】 如本文所用，「眼表」係指眼的外表面，其在解剖學上包含角膜（具有上皮、前彈力層 (bowman layer)、基質、後彈力層 (descement membrane)、內皮）、結膜、結膜囊 (cul de sac)、和角膜-鞏膜接合處（即角膜緣）。

【0087】 如本文所用，眼投與與眼科投與同義並且包括對眼的所有部分投與，包括眼表的所有部分，如角膜、結膜、結膜囊和角膜-鞏膜接合處（即角膜緣）。

【0088】 如本文所用，「安慰劑」係指眼用配製物，其包括所投與的藥物組成物的所有組分而不含藥物。在一些實施方式中，安慰劑可以包含除藥物之外的附加組分，如防腐劑、pH 調節劑、張度調節劑等。

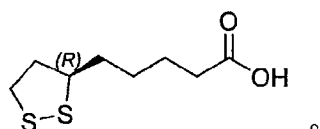
【0089】 如本文所用，術語「約」係指值的範圍為指定值的 + 10%。

【0090】 如本文所用，「多晶型物」係指具有相同化學組成但形成晶體的分子、原子、和/或離子的不同空間排列的晶型。

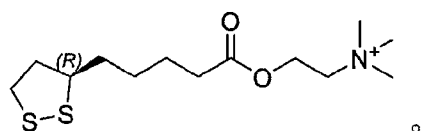
【0091】 如本文所用，「溶劑化物」係指進一步包含結合到晶格結構中的一種或多種溶劑的分子的分子、原子、和/或離子的晶型。溶劑化物中的溶劑分子可以規則排列和/或無序排列存在。溶劑化物可包含化學計量量或非化學計量量的溶劑分子。例如，具有非化學計量量的溶劑分子的溶劑化物可能由溶劑化物中溶劑的部分損失而產生。溶劑化物可能作為包含多於一個 LACE 分子的二聚物或低聚物在晶格結構中出現。

【0092】 如本文所用，「共晶體」係指為包含兩個或更多個不同的分子和/或既非溶劑化物亦非鹽的離子化合物的中性結晶單相材料的固體。該兩個或更多個不同的分子和/或離子化合物通常處於一定的化學計量比。例如，LACE : 3,4-二羥基苯甲酸鹽可以是具有 Na-3,4-二羥基苯甲酸鹽和 NaCl 的共晶體。

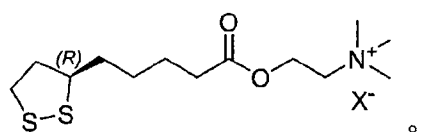
【0093】 如本文所用， α -r-硫辛酸 (R)-硫辛酸係指具有以下結構的 α -r-硫辛酸：



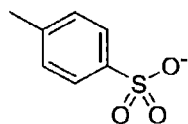
【0094】 如本文所用，(R)-硫辛酸膽鹼酯係指具有下式的 α -r-硫辛酸膽鹼酯或 α -r-硫辛酸鹽膽鹼酯：



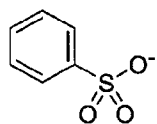
【0095】 如本文所用，(R)-硫辛酸膽鹼酯鹽係指具有下式的 α -r-硫辛酸膽鹼酯鹽或 α -r-硫辛酸鹽膽鹼酯鹽，其中 X-係抗衡離子：



【0096】 如本文所用，「甲苯磺酸鹽 (tosylate)」係指 4-甲苯磺酸鹽 (4-toluenesulfonate) 並且「苯磺酸鹽 (besylate)」係指苯磺酸鹽 (benzenesulfonate)，具有作為陰離子的以下結構：



甲苯磺酸根



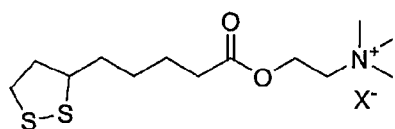
苯磺酸根。

【0097】 如本文所用，「無定形」係指沒有結晶的分子、原子、和/或離子的固體形式。無定形固體不顯示限定的 X 射線繞射圖。

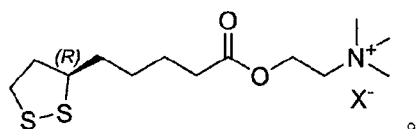
【0098】 如本文所用，當關於形式使用時，「基本上純的」意指如下形式，該形式基於化合物的重量具有大於 90 重量%，包括大於 90、91、92、93、94、95、96、97、98 和 99 重量%，並且還包括等於約 100 重量%的 LACE 的純度。其餘的材料包含化合物的一種或多種其他形式、和/或反應雜質和/或由其製備產生的加工雜質。例如，LACE 鹽的結晶形式可以被認為係基本上純的，因為其具有如藉由本領域此時已知和普遍接受的手段所測量的大於 90 重量%的純度，其中其餘的小於 10 重量%的材料包含 LACE 的一種或多種其他形式和/或反應雜質和/或加工雜質。

【0099】 如本文所用，「基本上都」當關於組分或組成物使用時意指組分占組成物的至少 90 重量%，包括大於 90、91、92、93、94、95、96、97、98、和 99 重量%。

【0100】 如本文所用，呈大寫或小寫的「晶體形式」、「結晶形式」、「改性物 (modification)」、「多晶型物」或「多晶形式」可互換地使用並且是指具有下面示出的結構的硫辛酸膽鹼酯 (LACE) 鹽的結晶形式或多晶形式，其中 X 係陰離子抗衡離子。



【0101】 在特定實施方式中，LACE 具有 R 鏡像異構物形式，其具有以下結構：



【0102】 LACE 鹽可以呈無定形或結晶形式。如本文所用，「多晶形式」、「多晶型物」或「共晶體」旨在涵蓋 LACE 鹽的結晶水合物或其他結晶溶劑化物。

【0103】 關於 X 射線繞射峰位置的術語「基本上相同」意指考慮典型的峰位置和強度變異性。例如，熟悉該項技術者將理解，峰位置 (2θ) 將示出某些裝置間變異性，通常多達 0.2° 。此外，熟悉該項技術者將理解，相對峰強度將示出裝置間變異性以及由於結晶度、較佳取向、製備的樣本表面和其他熟悉該項技術者已知的因素的變異性，並且應該僅作為定性測量。

【0104】 本文給出的任何化學式還旨在表示未經標記的形式以及化合物的同位素標記形式。同位素標記的化合物具有由本文給出的式表示的結構，除了一個或多個原子被具有所選原子質量或質量數的原子代替。可以摻入本揭露的化合物中的同位素包括例如氫、碳、氮、和氧的同位素，如 ^3H 、 ^{11}C 、 ^{13}C 、 ^{14}C 和 ^{15}N 。因此，應當理解，本發明之方法能夠或可以關於摻入一種或多種任何上述同位素（包括例如放射性同位素（如 ^3H 和 ^{14}C ））的化合物或其中存在非放射性同位素（如 ^2H 和 ^{13}C ）的化合物。此類同位素標記的化合物可用於代謝研究（用 ^{14}C ）、反應動力學研究（例如用 ^2H 或 ^3H ）、檢測或成像技術（如正電子發射斷層掃描（PET）或單光子發射電腦斷層掃描（SPECT），包括藥物或底物組織分佈測定），或用於患者的放射性治療。同位素標記的化合物通常可以藉由熟悉該

項技術者已知的常規技術，例如使用適當的同位素標記的試劑代替未標記的先前使用的試劑來製備。

【0105】 如本文使用的短語「藥學上可接受的」係指在合理醫學判斷範圍內的那些化合物、材料、組成物和/或劑型，該等係適合用於與人類和動物組織接觸使用而沒有過多的毒性、刺激、過敏反應或其他問題或併發症，與合理的益處/風險比相稱。

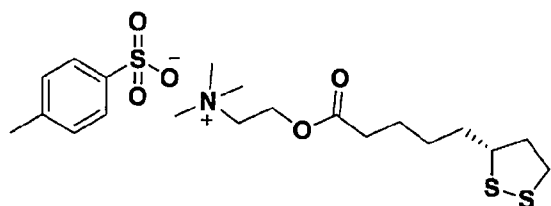
【0106】 熟悉該項技術者將理解，本文所述之藥物組成物中的任一組分的相同濃度可以以不同單位表示，例如，重量百分比/體積（% w/v）、毫克/毫升（mg/ml）、莫耳（M）或毫莫耳（mM）。

硫辛酸膽鹼酯的固體形式

【0107】 LACE 氯化物的固體形式係無定形的、高度吸濕的、熱不穩定且對氧高度敏感的。這導致在正常的製造和儲存條件下難以處理的活性藥物成分。本揭露中描述的新穎的鹽形式克服了該等挑戰以提供具有如本文所述之良好處理特性的鹽形式。

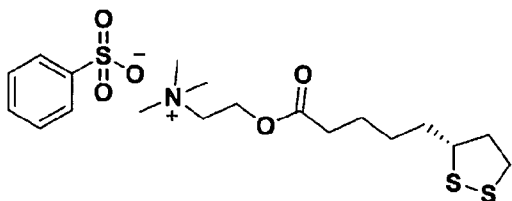
【0108】 因此，在一方面，本發明關於硫辛酸膽鹼酯的鹽。在一方面，本發明關於硫辛酸膽鹼酯鹽，該硫辛酸膽鹼酯鹽在最高達 60% RH 的條件下吸收小於約 5%、小於約 4%、小於約 3%或小於約 2%的水分和/或在 40°C 下 1 週之後展現出小於 2%的降解。在特定實施方式中，該硫辛酸膽鹼酯鹽係硫辛酸膽鹼酯甲苯磺酸鹽。

【0109】 在一些實施方式中，本發明關於硫辛酸膽鹼酯的結晶鹽。在一些實施方式中，本發明關於一種硫辛酸膽鹼酯甲苯磺酸鹽。在特定實施方式中，本發明關於一種結晶硫辛酸膽鹼酯甲苯磺酸鹽。在特定實施方式中，硫辛酸膽鹼酯甲苯磺酸鹽呈基本上純的形式。在特定實施方式中，硫辛酸膽鹼酯甲苯磺酸鹽係具有以下結構的 (R) 硫辛酸膽鹼酯甲苯磺酸鹽：



具有至少約 90%、至少約 95%、至少約 96%、至少約 97%、至少約 98%、或至少約 99%鏡像異構物過量的 R 異構物。在特定實施方式中，硫辛酸膽鹼酯甲苯磺酸鹽基本上皆為 (R)-硫辛酸膽鹼酯甲苯磺酸鹽。

【0110】 在一些實施方式中，本發明關於一種硫辛酸膽鹼酯苯磺酸鹽。在特定實施方式中，本發明關於一種結晶硫辛酸膽鹼酯苯磺酸鹽。在特定實施方式中，硫辛酸膽鹼酯苯磺酸鹽呈基本上純的形式。在特定實施方式中，硫辛酸膽鹼酯苯磺酸鹽係具有以下結構的 (R) 硫辛酸膽鹼酯苯磺酸鹽：



具有至少約 90%、至少約 95%、至少約 96%、至少約 97%、至少約 98%、或至少約 99%鏡像異構物過量的 R 異構物。在特定實施方式中，硫辛酸膽鹼酯苯磺酸鹽基本上皆為 (R)-硫辛酸膽鹼酯苯磺酸鹽。

【0111】 在一些實施方式中，本發明關於一種硫辛酸膽鹼酯碘化物或基本上皆為 (R)-硫辛酸膽鹼酯碘化物。在特定實施方式中，本發明關於硫辛酸膽鹼酯碘化物的結晶鹽。在一些實施方式中，本發明關於一種硫辛酸膽鹼酯 3,4-二羟基苯甲酸鹽或基本上皆為 (R)- 硫辛酸膽鹼酯 3,4-二羟基苯甲酸鹽。在特定實施方式中，本發明關於硫辛酸膽鹼酯 3,4-二羟基苯甲酸鹽的結晶形式。

【0112】 在一些實施方式中，本發明提供了一種硫辛酸膽鹼酯 (LACE) 甲苯磺酸鹽的晶體形式 A，其特徵在於，X 射線繞射圖在選自 21.9、24.9、25.9、26.7、27.1、30.4、和 $32.1 \pm 0.2^\circ 2\theta$ 的 2θ 值處具有三個或更多個峰。在一些實施

方式中，本發明提供了一種 LACE 甲苯磺酸鹽的晶體形式 A，其特徵在於，X 射線繞射圖在選自 11.4、15.2、18.4、19.0、19.4、19.8、21.9、22.9、24.9、25.9、26.7、27.1、29.6、30.4、 $32.1 \pm 0.2^\circ 2\theta$ 的 2θ 值處具有三個、四個、五個、六個、七個或更多個峰。在一些實施方式中，本發明提供了一種 LACE 甲苯磺酸鹽的晶體形式 A，其具有與圖 4 中所示的 X 射線繞射圖基本上相同的 X 射線繞射圖。在一些實施方式中，該 LACE 甲苯磺酸鹽的晶體形式 A 具有與圖 7 中所示基本上相同的 FTIR 光譜。

【0113】 在一些實施方式中，本發明提供了一種硫辛酸膽鹼酯（LACE）甲苯磺酸鹽的晶體形式 B，其特徵在於，X 射線繞射圖在選自 7.7、20.7、21.4、24.3、和 $25.37 \pm 0.2^\circ 2\theta$ 的 2θ 值處具有三個或更多個峰。在一些實施方式中，本發明提供了一種 LACE 甲苯磺酸鹽的晶體形式 B，其特徵在於，X 射線繞射圖在選自 7.7、20.7、21.4、24.3、和 $25.37 \pm 0.2^\circ 2\theta$ 的 2θ 值處具有四個或五個峰。在一些實施方式中，本發明提供了一種硫辛酸膽鹼酯（LACE）甲苯磺酸鹽的晶體形式 B，其特徵在於，X 射線繞射圖在選自 7.7、11.5、15.4、18.5、18.8、19.2、20.7、21.4、23.0、24.3、25.4、29.6、30.9、32.7 的 2θ 值處具有三個、四個、五個、六個、七個或更多個峰。在一些實施方式中，本發明提供了一種 LACE 甲苯磺酸鹽的晶體形式 B，其具有與圖 8 中所示的 X 射線繞射圖基本上相同的 X 射線繞射圖。在一些實施方式中，該 LACE 甲苯磺酸鹽的晶體形式 B 具有與圖 9 中所示基本上相同的 FTIR 光譜。

【0114】 在一些實施方式中，本發明提供了一種硫辛酸膽鹼酯苯磺酸鹽的晶體形式，其特徵在於，X 射線繞射圖在選自 4.3、12.7、18.4、19.0、19.9、20.6、20.8、21.3、23.3、24.2、25.5、27.6、31.4、33.2、35.0、 $35.4 \pm 0.2^\circ 2\theta$ 的 2θ 值處具有三個、四個、五個、六個、七個或更多個峰。在一些實施方式中，LACE 苯磺酸鹽具有與圖 1 中所示的 X 射線粉末繞射圖基本上相同的 X 射線繞射圖。

【0115】 在一些實施方式中，本發明提供了一種硫辛酸膽鹼酯碘化物的晶體形式，其特徵在於，X 射線繞射圖在選自 4.9、18.3、19.5、20.6、22.1、24.0、24.4、27.4、29.4、30.2、31.5、31.9、33.6、34.4、 $36.2 \pm 0.2^\circ 2\theta$ 的 2θ 值處具有三個、四個、五個、六個、七個或更多個峰。在一些實施方式中，LACE 碘化物具有與圖 14 中所示的 X 射線粉末繞射圖基本上相同的 X 射線繞射圖。

【0116】 在一些實施方式中，本發明提供了一種硫辛酸膽鹼酯 3,4-二羥基苯甲酸鹽的晶體形式，其特徵在於，X 射線繞射圖在選自 6.2、10.8、12.5、14.5、15.5、16.7、17.4、18.0、18.6、19.6、19.9、21.9、24.2、25.1、25.8、26.8、27.4、 $31.7 \pm 0.2^\circ 2\theta$ 的 2θ 值處具有三個、四個、五個、六個、七個或更多個峰。在一些實施方式中，LACE 3,4-二羥基苯甲酸鹽具有與圖 13 中所示的 X 射線粉末繞射圖基本上相同的 X 射線繞射圖。

製造 LACE 的固體形式之方法

【0117】 在一些實施方式中，本發明提供了一種製備 LACE 甲苯磺酸鹽的晶體形式 A 之方法，該方法包括將抗溶劑添加到 LACE 甲苯磺酸鹽的溶液中，以使 LACE 結晶為晶體形式 A。在一些實施方式中，該 LACE 甲苯磺酸鹽的溶液處於約 25°C 。在一些實施方式中，本發明提供了一種 LACE 甲苯磺酸鹽晶體形式 A，其藉由將抗溶劑添加到 LACE 甲苯磺酸鹽的溶液中，以使 LACE 結晶為晶體形式 A 而製得。

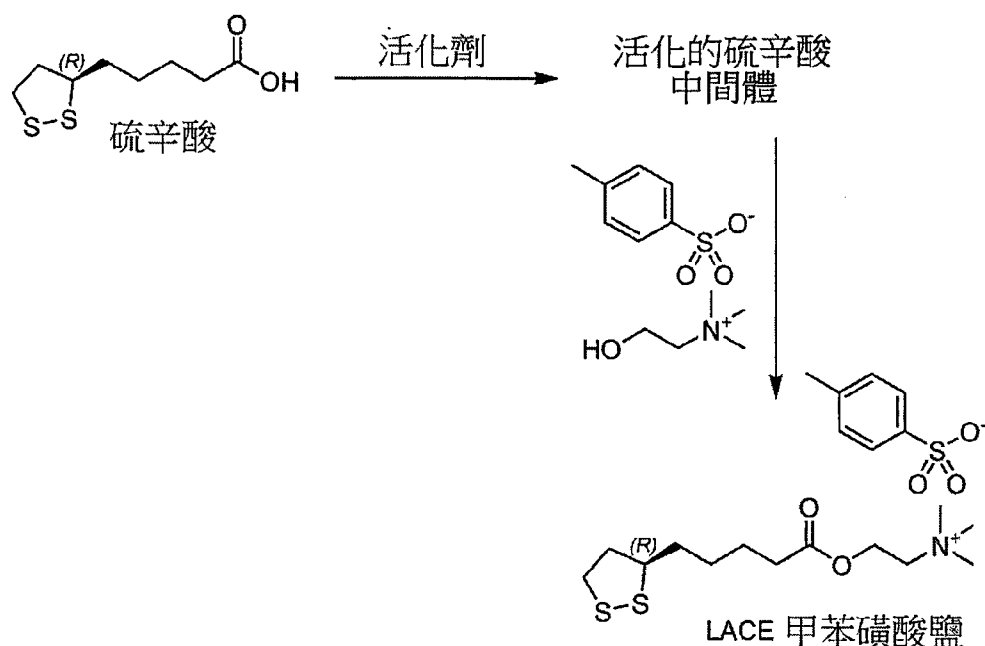
【0118】 在一些實施方式中，本發明提供了一種製備 LACE 甲苯磺酸鹽的晶體形式 B 之方法，該方法包括將 LACE 甲苯磺酸鹽的溶液或懸浮液冷卻至低於 10°C ，以使 LACE 結晶為晶體形式 B。在一些實施方式中，該方法包括將 LACE 甲苯磺酸鹽的溶液或懸浮液冷卻至低於 4°C ，以使 LACE 甲苯磺酸鹽結晶為晶體形式 B。在一些實施方式中，本發明提供了一種 LACE 甲苯磺酸鹽晶體

形式 B，其藉由將 LACE 甲苯磺酸鹽的溶液或懸浮液冷卻至低於 10°C、或低於 4°C 而製得。

【0119】 在一些實施方式中，本發明提供了一種製備 LACE 鹽之方法，該方法包括使 LACE 氯化物與酸的鹼金屬鹽反應。在一些實施方式中，本發明提供了一種 LACE 鹽，其藉由使 LACE 氯化物與酸的鹼金屬鹽反應而製得。在一些實施方式中，該鹼金屬鹽係鈉鹽或鉀鹽。在一些實施方式中，該酸係有機酸，如苯磺酸、甲苯磺酸、或 3,4-二羥基苯甲酸。在特定實施方式中，本發明提供了一種製備 LACE 甲苯磺酸鹽、LACE 苯磺酸鹽、或 LACE 3,4-二羥基苯甲酸鹽之方法，該方法包括使 LACE 氯化物與苯磺酸鈉（苯磺酸鹽）、甲苯磺酸鈉（甲苯磺酸鹽）、或 3,4-二羥基苯甲酸鈉反應，以分別提供 LACE 甲苯磺酸鹽、LACE 苯磺酸鹽、或 LACE 3,4-二羥基苯甲酸鹽。在一些實施方式中，該反應在合適的溶劑中進行。在特定實施方式中，該溶劑選自丙酮、乙腈、乙醇、或甲醇。在特定實施方式中，該反應在約 0°C 至約 30°C、更特別地約室溫、或約 20°C 至約 25°C 的溫度下進行。

【0120】 在特定實施方式中，本發明提供了一種製備 LACE 甲苯磺酸鹽之方法，該方法包括使 LACE 氯化物與甲苯磺酸鈉在合適的溶劑中反應。在一些實施方式中，本發明提供了一種 LACE 甲苯磺酸鹽，其藉由使 LACE 氯化物與甲苯磺酸鈉在合適的溶劑中反應而製得。在特定實施方式中，該反應在無水溶劑，如無水丙酮、無水甲醇、或無水乙腈中進行。在特定實施方式中，該溶劑係無水丙酮，並且該反應在 25°C 下維持至少 24 小時，或至少 2、3、4、或 5 天。

【0121】 在一些實施方式中，LACE 甲苯磺酸鹽如下面方案中所示進行製備。在特定實施方式中，本揭露提供了一種藉由下面示出之方法製成的 LACE 甲苯磺酸鹽。



【0122】 在一些實施方式中，LACE 甲苯磺酸鹽藉由以下方法製備：

使硫辛酸與活化劑反應以產生活化的硫辛酸中間體，以及

使該活化的硫辛酸中間體與膽鹼甲苯磺酸鹽反應以產生 LACE 甲苯磺酸鹽。

【0123】 在一些實施方式中，在與膽鹼甲苯磺酸鹽反應之前分離該活化的硫辛酸中間體。在其他實施方式中，在與膽鹼甲苯磺酸鹽反應之前不分離該活化的硫辛酸中間體。

【0124】 在一些實施方式中，硫辛酸與活化劑的反應在合適的溶劑中進行。在特定實施方式中，該溶劑係四氫呋喃或 2-甲基四氫呋喃。在一些實施方式中，硫辛酸與活化劑的反應在低於 25°C、或低於 10°C 的溫度下進行。在特定實施方式中，硫辛酸與活化劑的反應在低於 0°C 的溫度下進行，或持續約 5 小時、約 4 小時、約 3 小時、約 2 小時、或約 1 小時的時間段。在一些實施方式中，硫辛酸與活化劑的比率為約 1 : 0.8 - 約 1 : 1.3、或約 1 : 1.2。在特定實施方式中，該活化劑係碳二亞胺，如 N,N'-二環己基碳二亞胺、乙基(二甲基胺基丙基)碳二亞胺或 N,N'-二異丙基碳二亞胺。在一些實施方式中，該活化劑係羰基二咪唑。

在一些實施方式中，硫辛酸與活化劑的反應在鹼的存在下進行。在特定實施方式中，該鹼係非親核鹼。在一些實施方式中，該鹼係，例如，二甲基胺基吡啶、1,8-二氮雜二環十一碳-7-烯、1,5-二氮雜二環(4.3.0)壬-5-烯、2,6-二-三級丁基吡啶、或 N,N-二異丙基乙胺。在特定實施方式中，該鹼係 N,N-二異丙基乙胺。在特定實施方式中，硫辛酸與羰基二咪唑在 2-甲基四氫呋喃中、在 N,N-二異丙基乙胺的存在下、在低於 25°C 的溫度下反應約 2-3 小時以產生硫辛酸咪唑中間體。在特定實施方式中，藉由添加抗溶劑從反應中沈澱出該硫辛酸咪唑中間體，視需要在冷卻至低於 0°C 的情況下。在特定實施方式中，該抗溶劑係三級丁基甲基醚。在特定實施方式中，藉由合適之方法如離心或過濾從反應中分離該硫辛酸咪唑中間體。

【0125】 在一些實施方式中，該活化的硫辛酸中間體與膽鹼甲苯磺酸鹽在合適的溶劑中、視需要在鹼的存在下反應，以產生 LACE 甲苯磺酸鹽。在一些實施方式中，該溶劑係 2-丁酮、丙酮、乙腈、2-甲基四氫呋喃、四氫呋喃、或其混合物。在一些實施方式中，活化的硫辛酸中間體與膽鹼甲苯磺酸鹽的反應在低於 25°C、或低於 30°C 的溫度下進行，或持續約 12 小時、約 1 天、約 2 天、或最高達 5 天。在一些實施方式中，活化的硫辛酸中間體與膽鹼甲苯磺酸鹽的比率為約 1 : 0.8 - 約 1 : 1.3、或約 1 : 1。在特定實施方式中，該活化的硫辛酸中間體係硫辛酸咪唑中間體並且用於與膽鹼甲苯磺酸鹽的反應的溶劑係丙酮、乙腈、或其混合物。在一些實施方式中，藉由添加抗溶劑從反應中沈澱出該 LACE 甲苯磺酸鹽。在特定實施方式中，該抗溶劑係三級丁基甲基醚。在特定實施方式中，藉由合適之方法如離心或過濾從反應中分離該 LACE 甲苯磺酸鹽。

【0126】 在一些實施方式中，在合適的溶劑中用活性炭進一步處理該 LACE 甲苯磺酸鹽。在一些實施方式中，在溶劑中溶解該 LACE 甲苯磺酸鹽。在一些實施方式中，該溶劑係 2-丁酮、丙酮、乙腈、水、或其混合物。在特定實施

方式中，在用活性炭處理期間，溫度維持低於 30°C。在一些實施方式中，用活性炭處理的時間係最高達 5 小時、約 1-3 小時、約 1 小時、約 2 小時、約 3 小時、約 4 小時、或約 5 小時。在一些實施方式中，藉由合適之方法如過濾或離心從混合物中分離該活性炭。

【0127】 在一些實施方式中，本揭露提供了一種藉由以下方式製備 LACE 甲苯磺酸鹽的結晶形式 B 之方法：將 LACE 甲苯磺酸鹽溶解在第一溶劑中並且添加第二溶劑以從溶液中結晶 LACE 甲苯磺酸鹽形式 B。視需要，將 LACE 甲苯磺酸鹽、第一溶劑和第二溶劑的混合物冷卻至低於 10°C、或低於 0°C 的溫度。在特定實施方式中，該第一溶劑係乙腈、乙醇、水、或其混合物。在特定實施方式中，該第二溶劑係丙酮、2-丁酮、甲基三級丁基酮、四氫呋喃、或其混合物。在特定實施方式中，該第一溶劑係 2-丁酮和水的混合物，並且該第二溶劑係 2-丁酮。在其他特定實施方式中，該第一溶劑係乙腈並且該第二溶劑係丙酮。

【0128】 在一些實施方式中，本揭露提供了一種 LACE 甲苯磺酸鹽，其具有小於約 10%、小於約 9%、小於約 8%、小於約 7%、小於約 6%、小於約 5%、小於約 4%、小於約 3%、小於約 2%、小於約 1%、或小於約 0.5% 的 LACE 的締合物種。

【0129】 在一些實施方式中，本揭露提供了一種 LACE 甲苯磺酸鹽，其具有小於約 1%、小於約 0.9%、小於約 0.8%、小於約 0.7%、小於約 0.6%、小於約 0.5%、小於約 0.4%、小於約 0.3%、小於約 0.2%、小於約 0.1%、小於約 0.05%、小於約 0.02% 的遺傳毒性雜質。在特定實施方式中，該遺傳毒性雜質係甲苯磺酸甲基酯。

【0130】 在特定實施方式中，本發明提供了一種製備 LACE 苯磺酸鹽之方法，該方法包括使 LACE 氯化物與苯磺酸鈉在合適的溶劑中反應。在特定實施方式中，該反應在無水溶劑，如無水丙酮、無水甲醇、或無水乙腈中進行。在

特定實施方式中，該溶劑係無水乙腈，並且該反應在 25°C 下維持最高達 24 小時。

【0131】 在特定實施方式中，本發明提供了一種製備 LACE 3,4-二羥基苯甲酸鹽之方法，該方法包括使 LACE 氯化物與 3,4-二羥基苯甲酸鈉在合適的溶劑中反應。在特定實施方式中，該反應在無水溶劑，如無水丙酮、無水甲醇、或無水乙腈中進行。在特定實施方式中，該溶劑係無水甲醇，並且該反應在 25°C 下維持至少 24 小時，或至少 2、3、4、或 5 天。在又特定實施方式中，3,4-二羥基苯甲酸鈉藉由 3,4-二羥基苯甲酸和有機酸（如 2-乙基己酸）的鈉鹽的反應原位產生。

LACE 鹽的藥物組成物

【0132】 在一些實施方式中，本文提供了硫辛酸膽鹼酯鹽的藥物組成物。在特定實施方式中，該硫辛酸膽鹼酯鹽係硫辛酸膽鹼酯甲苯磺酸鹽、硫辛酸膽鹼酯苯磺酸鹽、硫辛酸膽鹼酯碘化物、或硫辛酸膽鹼酯氯化物。在特定實施方式中，本文提供了硫辛酸膽鹼酯甲苯磺酸鹽的藥物組成物。

【0133】 在一些實施方式中，硫辛酸酯鹽在藥物組成物中的濃度為基於硫辛酸膽鹼酯陽離子約 0.1% w/v 至 10% w/v、約 1% w/v 至約 5% w/v、或約 0.5% w/v、1% w/v、約 1.1% w/v、約 1.2% w/v、約 1.3% w/v、約 1.4% w/v、約 1.5% w/v、約 2.0% w/v、約 2.3% w/v、約 2.5% w/v、約 3.0% w/v、約 3.5% w/v、約 4.0% w/v、約 4.5% w/v、約 5% w/v、約 6% w/v、約 7% w/v、約 8% w/v、約 9% w/v、或約 10% w/v。將理解，鹽的實際百分比量將取決於所使用的鹽形式。例如，2.2% w/v 的硫辛酸膽鹼酯甲苯磺酸鹽對應於 1.3% w/v 的硫辛酸膽鹼酯。除非另外指出，否則本文的百分比以重量/體積的單位表示，即，% w/v。將理解，% w/v 可以可替代地表示為 mg/ml。因此，1.3% w/v 對應於 13 mg/ml。在特定實施方式中，該藥物組成物包含約 0.8% w/v、約 2.1% w/v、約 2.2% w/v、約 3.7%

w/v、約 4.8% w/v、或約 6.4% w/v 的濃度的硫辛酸膽鹼酯甲苯磺酸鹽，這對應於約 0.5% w/v、約 1.3% w/v、約 1.4% w/v、約 2.3% w/v、約 3.0% w/v、和約 4.0% w/v 的硫辛酸膽鹼酯陽離子。

【0134】 在一些實施方式中，該藥物組成物包含環糊精。在一些實施方式中，環糊精係羟丙基 β -環糊精（HPBCD）。在特定實施方式中，環糊精以約 1% w/v 至約 30% w/v、或約 2.5% w/v、約 5% w/v、約 6% w/v、約 10% w/v、約 15% w/v、約 19% w/v、約 20% w/v、約 25% w/v、或約 30% w/v 的量存在。在特定實施方式中，該藥物組成物包含硫辛酸膽鹼酯的約 1 至約 2 莫耳當量、或約 1 至約 1.5 莫耳當量的量的 HPBCD。在特定實施方式中，該藥物組成物包含約 1.5% w/v、2.5% w/v、6.5% w/v、約 15% w/v、或約 19.6% w/v 的 HPBCD。在一些實施方式中，該藥物組成物包含約 1.5% w/v、約 2.5% w/v、約 3.3% w/v、約 6.7% w/v、約 11.5% w/v、約 15.0% w/v、或約 19.6% w/v 的 HPBCD。

【0135】 在一些實施方式中，該藥物組成物包含黏度調節劑。在一些實施方式中，黏度調節劑係卡伯波（carbopol）凝膠、纖維素劑（例如，羟丙基甲基纖維素、羟乙基纖維素）、聚卡波非、聚乙烯醇、右旋糖酐、明膠、甘油、聚乙二醇、泊洛沙姆 407、聚乙烯醇和聚乙烯吡咯啉酮或其混合物。黏度調節劑的合適量可以在 0.1% w/v 至 20% w/v 的範圍內，或約 0.1% w/v、約 0.2% w/v、約 0.3% w/v、約 0.4% w/v、約 0.5% w/v、約 1% w/v、約 2% w/v、約 3% w/v、約 4% w/v、約 5% w/v、約 8% w/v、約 10% w/v、約 12% w/v、約 14% w/v、約 16% w/v、約 18% w/v、或約 20% w/v。在特定實施方式中，黏度調節劑係為羟丙基甲基纖維素（HPMC）或羟乙基纖維素或其混合物的纖維素劑，其量為從 0.1% w/v 至約 1% w/v、或約 0.5% w/v。在特定實施方式中，黏度調節劑係 HPMC。在其他實施方式中，黏度調節劑係聚乙二醇，其量為約 2% w/v、約 3% w/v、約 4% w/v、約 5% w/v、約 6% w/v、約 7% w/v、約 8% w/v、或約 9% w/v、或約

10% w/v、約 11% w/v、約 12% w/v、約 13% w/v、約 14% w/v、約 15% w/v、約 16% w/v、約 17% w/v、約 18% w/v、約 19% w/v、或約 20% w/v。在特定實施方式中，聚乙二醇係 PEG300 或 PEG400。在特定實施方式中，黏度調節劑基本上皆為 HPMC 或者基本上皆為 PEG 300。

【0136】 在一些實施方式中，本文所述之藥物組成物具有至少 1 cP、至少 5 cP、至少 10 cP、至少 20 cP 至至多約 200 cP 的黏度。

【0137】 在一些實施方式中，該藥物組成物包含緩衝劑。合適的緩衝劑可以是本領域已知的可以達到配製物期望 pH（例如，本文所述）的那些緩衝劑中的任一種。非限制性實例包括磷酸鹽緩衝劑（例如，磷酸二氫鈉一水合物、無水磷酸氫二鈉）、乙酸鹽緩衝劑、檸檬酸鹽緩衝劑、硼酸鹽緩衝劑、以及 HBSS（漢克平衡鹽溶液）。可以基於期望 pH 容易地計算緩衝劑的合適量。在特定實施方式中，緩衝劑係乙酸鹽緩衝劑。然而，在一些實施方式中，該藥物組成物不包含緩衝劑。在一些實施方式中，用酸（例如，鹽酸）或鹼（例如，氫氧化鈉）將水溶液或最終藥物組成物的 pH 調節至期望的 pH 範圍（例如，如本文所述）。

【0138】 在一些實施方式中，該藥物組成物具有 4 至 8 的 pH。在一些實施方式中，該藥物組成物具有約 4 至約 5、約 4 至約 6、約 4.2 至約 4.8、約 4.3 至約 4.7、或約 4.25 至約 4.75 的 pH。在特定實施方式中，該藥物組成物具有約 4.5 的 pH。在一些實施方式中，用酸（例如，鹽酸）或鹼（例如，氫氧化鈉）將水溶液或最終藥物組成物的 pH 調節至期望的 pH 範圍（例如，如本文所述）。

【0139】 在一些實施方式中，該藥物組成物包含張力劑。合適的張力劑可以是本領域已知的那些張力劑中的任一種並且可以包括離子或非離子張力劑。離子張力劑的非限制性實例包括氯化鈉、氯化鉀、和其他藥學上可接受的鹽、及其混合物。非離子張力劑的非限制性實例包括甘露醇、右旋糖、甘油、丙二醇、聚乙二醇、及其混合物。在特定實施方式中，張力劑係以最高達 150 mM、或約

5 至約 150 mM、約 50 至約 150 mM、約 100 至約 150 mM、或約 50 至約 100 mM 的量存在的離子張力劑，或以最高達 100 mM、最高達 150 mM、最高達 200 mM、最高達 250 mM、或最高達 300 mM 的量存在的非離子張力劑。在一些實施方式中，張力劑係氯化鈉或氯化鉀，其量為從約 0.01% w/v 至約 1% w/v、或約 0.1% w/v、約 0.2% w/v、約 0.3% w/v、約 0.4% w/v、約 0.5% w/v、約 0.6% w/v、約 0.7% w/v、約 0.8% w/v、約 0.9% w/v、或約 1% w/v。熟悉該項技術者將理解以 % w/v 計的濃度也可以以 mM 表示。在特定實施方式中，張力劑係氯化鈉。在具體實施方式中，氯化鈉以從約 0.01% w/v 至約 1% w/v、約 0.1% w/v 至約 0.5% w/v、或約 0.1% w/v、約 0.2% w/v、約 0.3% w/v、約 0.4% w/v、約 0.5% w/v、約 0.6% w/v、約 0.7% w/v、約 0.8% w/v、約 0.9% w/v、或約 1% w/v 的量存在。在具體實施方式中，氯化鈉以約 0.1% w/v、約 0.2% w/v、或約 0.5% w/v 的量存在。在具體實施方式中，氯化鈉以約 0.25% w/v、約 0.5% w/v、或約 0.6% w/v 的量存在。在具體實施方式中，氯化鈉以約 0.1% w/v、約 0.28% w/v、或約 0.53% w/v 的量存在。

【0140】 在一些實施方式中，本文所述之藥物組成物具有約 200 至約 450 毫滲莫耳/千克 (mOsm/kg) 的滲透壓莫耳濃度。在特定實施方式中，本文所述之藥物組成物係等滲的，或者具有約 250 至約 425 mOsm/kg、或約 250 至約 330 mOsm/kg、或約 260 至約 300 mOsm/kg 的滲透壓莫耳濃度。

【0141】 在一些實施方式中，該藥物組成物包含防腐劑。合適的防腐劑可以是本領域已知的那些防腐劑中的任一種。非限制性實例包括苯紮氯銨 (BAC)、山梨酸、硼酸、十六烷基三甲銨 (cetrimonium)、氯丁醇、乙二胺四乙酸二鈉 (EDTA)、聚季銨鹽-1 (Polyquad®)、聚六亞甲基雙胍 (PHMB)、穩定的氧氯錯合物 (PURITE®)、過硼酸鈉、SofZia®、或其組合。防腐劑在該藥物組成物中的合適量可以是約 0.005% w/v 至 0.1% w/v、約 0.005% w/v、約 0.01% w/v、

約 0.02% w/v、約 0.05% w/v、或約 0.1% w/v 的量。在一些實施方式中，防腐劑係苯紮氯銨。在一些實施方式中，苯紮氯銨處於約 0.003% w/v 至約 0.1% w/v、或 0.003% w/v、0.01% w/v、0.02% w/v、0.05% w/v、0.1% w/v 的量。在一些實施方式中，苯紮氯銨處於約 0.01% w/v 或 0.02% w/v 的量。在一些實施方式中，該藥物組成物包含硼酸或山梨酸，其量為約 0.1% w/v 至約 0.5% w/v、或約 0.1% w/v 至約 0.4% w/v、或約 0.1% w/v、約 0.2% w/v、約 0.3% w/v、約 0.4% w/v、或約 0.5% w/v。在一些實施方式中，該藥物組成物包含以上所述之量的硼酸和苯紮氯銨的混合物。在一些實施方式中，該藥物組成物包含約 0.1% w/v 的量的山梨酸，或約 0.3% w/v 的量的硼酸。在本文所述之任一實施方式中，防腐劑處於眼用可接受的量。在一些實施方式中，該藥物組成物不含防腐劑。

【0142】 在一些實施方式中，本文揭露的藥物組成物可包含表面活性劑。合適的表面活性劑可以是本領域已知的那些表面活性劑中的任一種，包括離子表面活性劑和非離子表面活性劑。非離子表面活性劑的非限制性實例包括聚氧乙烯脂肪酯（例如，聚山梨醇酯 80 [聚(氧乙烯)脫水山梨糖醇單油酸酯]、聚山梨醇酯 60 [聚(氧乙烯)脫水山梨糖醇單硬脂酸酯]、聚山梨醇酯 40 [聚(氧乙烯)脫水山梨糖醇單棕櫚酸酯]、聚(氧乙烯)脫水山梨糖醇單月桂酸酯、聚(氧乙烯)脫水山梨糖醇三油酸酯或聚山梨醇酯 65 [聚(氧乙烯)脫水山梨糖醇三硬脂酸酯]）、聚氧乙烯氫化蓖麻油（例如，聚氧乙烯氫化蓖麻油 10、聚氧乙烯氫化蓖麻油 40、聚氧乙烯氫化蓖麻油 50 或聚氧乙烯氫化蓖麻油 60）、聚氧乙烯聚氧丙烯二醇（例如，聚氧乙烯（160）聚氧丙烯（30）二醇 [Pluronic F681]、聚氧乙烯（42）聚氧丙烯（67）二醇 [Pluronic P123]、聚氧乙烯（54）聚氧丙烯（39）二醇 [Pluronic P85]、聚氧乙烯（196）聚氧丙烯（67）二醇 [Pluronic F1271] 或聚氧乙烯（20）聚氧丙烯（20）二醇 [Pluronic L-441]）、聚氧乙烯 40 硬脂酸酯、蔗糖脂肪酸酯、及其組合。在一些實施方式中，表面活性劑係聚山梨醇酯 80。表面活性劑在該

藥物組成物中的合適量可以在約 0.01% w/v 至約 5% w/v 的範圍內（例如，約 0.05% w/v、約 0.1% w/v、約 0.2% w/v、約 0.5% w/v、約 1% w/v、約 2% w/v、約 3% w/v、約 4% w/v、或約 5% w/v，或基於該等指定數值的任何範圍）。在一些實施方式中，按組成物的重量計，表面活性劑係聚山梨醇酯 80，並且聚山梨醇酯 80 的量在 0.05% 至 5% 的範圍內（例如，0.05%、0.1%、0.2%、0.5%、1%、2%、3%、4%、5%，或基於該等指定數值的任何範圍）。在一些實施方式中，按組成物的重量計，聚山梨醇酯 80 的量為 0.5%。在本文所述之任一實施方式中，表面活性劑處於眼用可接受的量。在一些實施方式中，該藥物組成物不含表面活性劑。

【0143】 在一些實施方式中，該藥物組成物含有抗氧化劑。在一些實施方式中，抗氧化劑由抗壞血酸鹽構成。在另一個實施方式中，抗氧化劑含有麩胱甘肽。合適的抗氧化劑可以是本領域已知的那些抗氧化劑中的任一種。非限制性實例包括抗壞血酸、L-抗壞血酸硬脂酸酯、 α -硫代甘油、乙二胺四乙酸、異抗壞血酸、半胱胺酸鹽酸鹽、N-乙醯半胱胺酸、L-肉鹼、檸檬酸、生育酚乙酸酯、二氯異氰尿酸鉀、二丁基羥基甲苯、2,6-二-三級丁基-4-甲基苯酚、大豆卵磷脂、硫代硫酸鈉、巰基乙酸鈉、硫代蘋果酸鈉、天然維生素 E、生育酚、棕櫚酸抗壞血酸酯（ascorbyl pauthyminate）、焦亞硫酸鈉、丁基羥基茴香醚、1,3-丁二醇、四[3-(3,5-二-三級丁基-4-羥基苯基)]丙酸新戊四醇酯、沒食子酸丙酯，2-巰基苯并咪唑和硫酸羥喹啉。按組成物的重量計，抗氧化劑的合適量可以在約 0.1% 至約 5% 的範圍內（例如，約 0.1%、約 0.5%、約 1%、約 2%、約 3%、約 4%、或約 5%，或基於該等指定數值的任何範圍）。在本文所述之任一實施方式中，抗氧化劑處於眼用可接受的量。在一些實施方式中，該藥物組成物不包含抗氧化劑。

【0144】 在一些實施方式中，該藥物組成物含有生物化學能量源。合適的生物化學上可接受的能量源可以是本領域已知的那些中的任一種。例如，生物化

學可接受的能量源可以是可藉由參與作為能量代謝途徑（特別是葡萄糖代謝途徑）的中間體，而促進還原的那些中的任一種。合適的生物化學上可接受的能量源的非限制性實例包括胺基酸或其衍生物（例如，丙胺酸、甘胺酸、纈胺酸、白胺酸、異白胺酸、2-側氧基戊二酸、麩胺酸和麩醯胺酸等），糖或其代謝物（例如，葡萄糖、葡萄糖-6-磷酸（G6P）、丙酮酸酯（例如，丙酮酸乙酯）、乳糖、乳酸鹽或其衍生物），脂質（例如，脂肪酸或其衍生物，例如單-、二-和三-甘油酯和磷脂）等（例如，NADH）。生物化學上可接受的能量源的合適量可以在 0.01% w/v 至 5% w/v 的範圍內（例如，0.05% w/v、0.1% w/v、0.2% w/v、0.5% w/v、1% w/v、2% w/v、3% w/v、4% w/v、或 5% w/v）。在一些實施方式中，生物化學能量源係丙酮酸乙酯。在一些實施方式中，生物化學能量源係丙胺酸。在一些實施方式中，丙酮酸乙酯或丙胺酸的量在 0.05% w/v 至 5% w/v 的範圍內（例如，0.05% w/v、0.1% w/v、0.2% w/v、0.5% w/v、1% w/v、2% w/v、3% w/v、4% w/v、或 5% w/v）。在一些實施方式中，按組成物的重量計，丙胺酸的量為 0.5%。在本文所述之任一實施方式中，本文所述之藥物組成物不包含生物化學能量源。

【0145】 在一些實施方式中，本文提供了藥物組成物，該藥物組成物包含
 硫辛酸膽鹼酯鹽，
 經丙基-β-環糊精，
 視需要張力劑，
 視需要黏度調節劑，
 視需要緩衝劑，以及
 視需要防腐劑。

【0146】 在一些實施方式中，該藥物組成物係水性的。

【0147】 在一些實施方式中，本文提供了藥物組成物，該藥物組成物包含
 約 0.5% w/v 至約 5% w/v（基於硫辛酸膽鹼酯）的硫辛酸膽鹼酯鹽，

約 2% w/v 至約 25% w/v 的羥丙基- β -環糊精，

最高達 300 mM 的張力劑，

0% w/v 至約 20% w/v 的黏度調節劑，

0% w/v 至約 1% w/v 的緩衝劑，以及

0% w/v 至約 0.5% w/v 的防腐劑。

【0148】 在一些實施方式中，本文提供了藥物組成物，該藥物組成物包含約 0.5% w/v 至約 5% w/v（基於硫辛酸膽鹼酯）的硫辛酸膽鹼酯鹽，

約 2% w/v 至約 25% w/v 的羥丙基- β -環糊精，

最高達 300 mM 的張力劑，該張力劑選自由以下組成之群組：離子張力劑、非離子張力劑、及其混合物，

0% w/v 至約 20% w/v 的黏度調節劑，

0% w/v 至約 1% w/v 的緩衝劑，以及

0% w/v 至約 0.5% w/v 的防腐劑。

【0149】 在一些實施方式中，本文提供了藥物組成物，該藥物組成物包含約 0.5% w/v 至約 5% w/v（基於硫辛酸膽鹼酯）的硫辛酸膽鹼酯甲苯磺酸

鹽，

約 2% w/v 至約 25% w/v 的羥丙基- β -環糊精，

最高達 150 mM 的離子張力劑或最高達 300 mM 的非離子張力劑，

0% w/v 至約 20% w/v 的黏度調節劑，

0% w/v 至約 1% w/v 的緩衝劑，以及

0% w/v 至約 0.5% w/v 的防腐劑。

【0150】 在一些實施方式中，本文提供了藥物組成物，該藥物組成物包含約 0.5% w/v 至約 5% w/v（基於硫辛酸膽鹼酯）的硫辛酸膽鹼酯碘化物，

約 2% w/v 至約 25% w/v 的羥丙基- β -環糊精，

最高達 150 mM 的離子張力劑或最高達 300 mM 的非離子張力劑，
0% w/v 至約 20% w/v 的黏度調節劑，
0% w/v 至約 1% w/v 的緩衝劑，以及
0% w/v 至約 0.5% w/v 的防腐劑。

【0151】 在一些實施方式中，本文提供了藥物組成物，該藥物組成物包含約 0.5% w/v 至約 5% w/v（基於硫辛酸膽鹼酯）的硫辛酸膽鹼酯苯磺酸鹽，約 2% w/v 至約 25% w/v 的羥丙基-β-環糊精，最高達 150 mM 的離子張力劑或最高達 300 mM 的非離子張力劑，0% w/v 至約 20% w/v 的黏度調節劑，0% w/v 至約 1% w/v 的緩衝劑，以及 0% w/v 至約 0.5% w/v 的防腐劑。

【0152】 在一些實施方式中，本文提供了藥物組成物，該藥物組成物包含約 0.5% w/v 至約 5% w/v（基於硫辛酸膽鹼酯）的硫辛酸膽鹼酯氯化物，約 2% w/v 至約 25% w/v 的羥丙基-β-環糊精，最高達 150 mM 的離子張力劑或最高達 300 mM 的非離子張力劑，0% w/v 至約 20% w/v 的黏度調節劑，0% w/v 至約 1% w/v 的緩衝劑，以及 0% w/v 至約 0.5% w/v 的防腐劑。

【0153】 在一些實施方式中，本文提供了藥物組成物，該藥物組成物包含約 0.5% w/v 至約 5% w/v（基於硫辛酸膽鹼酯）的硫辛酸膽鹼酯甲苯磺酸鹽，約 2% w/v 至約 25% w/v 的羥丙基-β-環糊精，最高達 150 mM 的離子張力劑或最高達 300 mM 的非離子張力劑，0% w/v 至約 20% w/v 的黏度調節劑，

0.01% w/v 至約 1% w/v 的緩衝劑，以及
0% w/v 至約 0.5% w/v 的防腐劑。

【0154】 在一些實施方式中，本文提供了藥物組成物，該藥物組成物包含約 0.5% w/v 至約 5% w/v（基於硫辛酸膽鹼酯）的硫辛酸膽鹼酯甲苯磺酸鹽，

約 2% w/v 至約 25% w/v 的羥丙基-β-環糊精，

最高達 150 mM 的離子張力劑或最高達 300 mM 的非離子張力劑，

0.01% w/v 至約 20% w/v 的黏度調節劑，

0.01% w/v 至約 1% w/v 的緩衝劑，以及

0% w/v 至約 0.5% w/v 的防腐劑，該防腐劑選自由以下組成之群組：苯紫氯銨、山梨酸、硼酸、及其混合物。

【0155】 在一些實施方式中，本文提供了藥物組成物，該藥物組成物包含約 0.5% w/v 至約 5% w/v（基於硫辛酸膽鹼酯）的硫辛酸膽鹼酯甲苯磺酸鹽，

約 2% w/v 至約 25% w/v 的羥丙基-β-環糊精，

最高達 150 mM 的離子張力劑或最高達 300 mM 的非離子張力劑，

0% w/v 至約 20% w/v 的黏度調節劑，

0% w/v 至約 1% w/v 的緩衝劑，以及

0% w/v 至約 0.5% w/v 的防腐劑，該防腐劑選自由以下組成之群組：山梨酸、硼酸、及其混合物，

其中該藥物組成物不包含生物化學能量源。

【0156】 在一些實施方式中，本文提供了藥物組成物，該藥物組成物包含約 0.5% w/v 至約 5% w/v（基於硫辛酸膽鹼酯）的硫辛酸膽鹼酯甲苯磺酸鹽，

約 2% w/v 至約 25% w/v 的羥丙基- β -環糊精，
最高達 150 mM 的離子張力劑或最高達 300 mM 的非離子張力劑，
0% w/v 至約 20% w/v 的黏度調節劑，
0% w/v 至約 1% w/v 的緩衝劑，以及
0% w/v 至約 0.5% w/v 的防腐劑，
其中該藥物組成物不包含苯紮氯銨並且不包含生物化學能量源。

【0157】 在一些實施方式中，本文提供了藥物組成物，該藥物組成物包含約 0.5% w/v 至約 5% w/v（基於硫辛酸膽鹼酯）的硫辛酸膽鹼酯甲苯磺酸鹽，

約 2% w/v 至約 25% w/v 的羥丙基- β -環糊精，

約 1 mM 至約 150 mM 的選自由氯化鈉、氯化鉀、及其混合物組成之群組的張力劑，或約 1 mM 至約 300 mM 的選自由甘露醇、右旋糖、甘油、丙二醇及其混合物組成之群組的張力劑，

約 0.01% w/v 至約 20% w/v 的黏度調節劑，該黏度調節劑選自由以下組成之群組：聚乙二醇、纖維素劑、及其混合物，

約 0.01% w/v 至約 1% w/v 的緩衝劑，該緩衝劑選自由以下組成之群組：磷酸鹽緩衝劑（例如，磷酸二氫鈉一水合物、無水磷酸氫二鈉）、乙酸鹽緩衝劑、檸檬酸鹽緩衝劑、硼酸鹽緩衝劑、以及 HBSS（漢克平衡鹽溶液），

其中該藥物組成物具有約 4.3 至約 4.7 的 pH，以及

0% w/v 至約 0.5% w/v 的防腐劑，

其中該藥物組成物不包含苯紮氯銨並且不包含生物化學能量源，例如，丙胺酸。

【0158】 在一些實施方式中，本文提供了藥物組成物，該藥物組成物包含

約 0.5% w/v 至約 5% w/v (基於硫辛酸膽鹼酯) 的硫辛酸膽鹼酯甲苯磺酸鹽，

約 2% w/v 至約 25% w/v 的羥丙基- β -環糊精，

約 1 mM 至約 150 mM 的選自由氯化鈉、氯化鉀、及其混合物組成之群組的張力劑，或約 1 mM 至約 300 mM 的選自由甘露醇、右旋糖、及其混合物組成之群組的張力劑，

約 0.01% w/v 至約 20% w/v 的黏度調節劑，該黏度調節劑選自由以下組成之群組：聚乙二醇、纖維素劑、及其混合物，

約 0.01% w/v 至約 1% w/v 的緩衝劑，該緩衝劑選自由以下組成之群組：磷酸鹽緩衝劑（例如，磷酸二氫鈉一水合物、無水磷酸氫二鈉）、乙酸鹽緩衝劑、及其混合物，

其中該藥物組成物具有約 4.3 至約 4.7 的 pH，以及

0% w/v 至約 0.5% w/v 的防腐劑，

其中該藥物組成物不包含苯紮氯銨並且不包含生物化學能量源，例如，丙胺酸。

【0159】 在一些實施方式中，本文提供了藥物組成物，該藥物組成物包含

約 0.5% w/v 至約 5% w/v (基於硫辛酸膽鹼酯) 的硫辛酸膽鹼酯甲苯磺酸鹽，

與該硫辛酸膽鹼酯甲苯磺酸鹽等莫耳的量的羥丙基- β -環糊精，

約 0.2% w/v 至約 1% w/v 的選自由氯化鈉和氯化鉀組成之群組的張力劑，或約 1 mM 至約 300 mM 的選自由甘露醇、右旋糖、及其混合物組成之群組的張力劑，

約 0.01% w/v 至約 1% w/v 的黏度調節劑，該黏度調節劑選自由纖維素劑組成之群組，以及

約 0.01% w/v 至約 0.5% w/v 的緩衝劑，該緩衝劑選自由以下組成之群組：磷酸鹽緩衝劑（例如，磷酸二氫鈉一水合物、無水磷酸氫二鈉）、乙酸鹽緩衝劑、及其混合物，

其中該藥物組成物具有約 4.3 至約 4.7 的 pH，

其中該藥物組成物不包含防腐劑並且不包含生物化學能量源，例如，丙胺酸，並且

其中該藥物組成物滿足用於無菌腸胃外多劑量組成物的美國藥典防腐標準。

【0160】 在一些實施方式中，本文提供了藥物組成物，該藥物組成物包含約 0.5% w/v 至約 5% w/v（基於硫辛酸膽鹼酯）的硫辛酸膽鹼酯甲苯磺酸鹽，

與該硫辛酸膽鹼酯甲苯磺酸鹽等莫耳的量的羥丙基- β -環糊精，

約 0.2% w/v 至約 1% w/v 的選自由氯化鈉和氯化鉀組成之群組的張力劑，或約 1 mM 至約 300 mM 的選自由甘露醇、右旋糖、及其混合物組成之群組的張力劑，

約 0.01% w/v 至約 1% w/v 的黏度調節劑，該黏度調節劑選自由纖維素劑組成之群組，以及

約 0.01% w/v 至約 0.5% w/v 的緩衝劑，該緩衝劑選自由以下組成之群組：磷酸鹽緩衝劑（例如，磷酸二氫鈉一水合物、無水磷酸氫二鈉）、乙酸鹽緩衝劑、及其混合物，

其中該藥物組成物具有約 4.3 至約 4.7 的 pH，

其中該藥物組成物不包含防腐劑並且不包含生物化學能量源，例如，丙胺酸，並且

其中該藥物組成物滿足用於無菌腸胃外多劑量組成物的歐洲藥典防腐標準（European Pharmacopoeia preservation standards）。

【0161】 在一些實施方式中，本文提供了藥物組成物，該藥物組成物包含約 0.5% w/v 至約 5% w/v（基於硫辛酸膽鹼酯）的硫辛酸膽鹼酯甲苯磺酸鹽，

約與該硫辛酸膽鹼酯甲苯磺酸鹽等莫耳的量的羥丙基-β-環糊精，

約 0.2% w/v 至約 1% w/v 的選自由氯化鈉、氯化鉀組成之群組的張力劑，或約 1 mM 至約 300 mM 的選自由甘露醇、右旋糖、及其混合物組成之群組的張力劑，

約 0.01% w/v 至約 1% w/v 的黏度調節劑，該黏度調節劑選自由纖維素劑組成之群組，以及

約 0.01% w/v 至約 0.5% w/v 的緩衝劑，該緩衝劑選自由以下組成之群組：磷酸鹽緩衝劑（例如，磷酸二氫鈉一水合物、無水磷酸氫二鈉）、乙酸鹽緩衝劑、及其混合物，

其中該藥物組成物具有約 4.3 至約 4.7 的 pH。

【0162】 在一些實施方式中，本文提供了藥物組成物，該藥物組成物包含約 0.5% w/v、約 1.3% w/v、約 2.3% w/v、約 3% w/v、或約 4% w/v（基於硫辛酸膽鹼酯）的硫辛酸膽鹼酯甲苯磺酸鹽，

約與該硫辛酸膽鹼酯甲苯磺酸鹽等莫耳的量的羥丙基-β-環糊精，

約 0.1% w/v 至約 1% w/v 的張力劑，該張力劑選自由以下組成之群組：氯化鈉和氯化鉀，

約 0.1% w/v 至約 0.75% w/v 的黏度調節劑，該黏度調節劑選自由纖維素劑組成之群組，以及

約 0.01% w/v 至約 0.5% w/v 的緩衝劑，該緩衝劑選自由以下組成之群組：磷酸鹽緩衝劑（例如，磷酸二氫鈉一水合物、無水磷酸氫二鈉）、乙酸鹽緩衝劑、及其混合物，

其中該藥物組成物具有約 4.3 至約 4.7 的 pH，

其中該藥物組成物不包含防腐劑並且不包含丙胺酸，並且

其中該藥物組成物滿足用於無菌腸胃外多劑量組成物的美國藥典防腐標準。

【0163】 在一些實施方式中，本文提供了藥物組成物，該藥物組成物包含約 0.5% w/v、約 1.3% w/v、約 2.3% w/v、約 3% w/v、或約 4% w/v（基於硫辛酸膽鹼酯）的硫辛酸膽鹼酯甲苯磺酸鹽，

約 1.5% w/v、約 2.5% w/v、約 3.2% w/v、約 6.3% w/v、約 11.2% w/v、約 15% w/v、或約 19.6% w/v 的羥丙基-β-環糊精，

約 0.1% w/v 至約 1% w/v 的張力劑，該張力劑選自由以下組成之群組：氯化鈉和氯化鉀，

約 0.1% w/v 至約 0.75% w/v 的黏度調節劑，該黏度調節劑選自由纖維素劑組成之群組，以及

約 0.01% w/v 至約 0.5% w/v 的緩衝劑，該緩衝劑選自由以下組成之群組：磷酸鹽緩衝劑（例如，磷酸二氫鈉一水合物、無水磷酸氫二鈉）、乙酸鹽緩衝劑、及其混合物，

其中該藥物組成物具有約 4.3 至約 4.7 的 pH，

其中該藥物組成物不包含防腐劑並且不包含丙胺酸，並且

其中該藥物組成物滿足用於無菌腸胃外多劑量組成物的美國藥典防腐標準。

【0164】 在一些實施方式中，本文提供了藥物組成物，該藥物組成物包含約 0.5% w/v、約 1.3% w/v、約 2.3% w/v、約 3% w/v、或約 4% w/v（基於硫辛酸膽鹼酯）的硫辛酸膽鹼酯甲苯磺酸鹽，

約 1.5% w/v、約 2.5% w/v、約 3.3% w/v、約 6.7% w/v、約 11.5% w/v、約 15.0% w/v、或約 19.6% w/v 的羥丙基- β -環糊精，

約 0.1% w/v 至約 1% w/v 的張力劑，該張力劑選自由以下組成之群組：氯化鈉和氯化鉀，

約 0.1% w/v 至約 0.75% w/v 的黏度調節劑，該黏度調節劑選自由纖維素劑組成之群組，以及

約 0.01% w/v 至約 0.5% w/v 的緩衝劑，該緩衝劑選自由以下組成之群組：磷酸鹽緩衝劑（例如，磷酸二氫鈉一水合物、無水磷酸氫二鈉）、乙酸鹽緩衝劑、及其混合物，

其中該藥物組成物具有約 4.3 至約 4.7 的 pH，

其中該藥物組成物不包含防腐劑並且不包含丙胺酸，並且

其中該藥物組成物滿足用於無菌腸胃外多劑量組成物的美國藥典防腐標準。

【0165】 在一些實施方式中，本文提供了藥物組成物，該藥物組成物包含約 0.5% w/v、約 1.3% w/v、約 2.3% w/v、約 3% w/v、或約 4% w/v（基於硫辛酸膽鹼酯）的硫辛酸膽鹼酯甲苯磺酸鹽，

約與該硫辛酸膽鹼酯等莫耳的量的羥丙基- β -環糊精，

約 0.1% w/v 至約 1% w/v 的氯化鈉，

約 0.1% w/v 至約 0.75% w/v 的羥丙基甲基纖維素或羥乙基纖維素，以及

約 0.01% w/v 至約 0.5% w/v 的乙酸鹽緩衝劑，
其中該藥物組成物具有約 4.3 至約 4.7 的 pH，
其中該藥物組成物具有約 250 mOsm 至約 425 mOsm 的滲透壓莫耳濃度，
其中該藥物組成物不包含防腐劑並且不包含丙胺酸，並且
其中該藥物組成物滿足用於無菌腸胃外多劑量組成物的美國藥典防腐標準。

【0166】 在一些實施方式中，本文提供了藥物組成物，該藥物組成物包含約 0.5% w/v、約 1.3% w/v、約 2.3% w/v、約 3% w/v、或約 4% w/v（基於硫辛酸膽鹼酯）的硫辛酸膽鹼酯甲苯磺酸鹽，

約 1.5% w/v、約 2.5% w/v、約 3.2% w/v、約 6.3% w/v、約 11.2% w/v、約 15% w/v、或約 19.6% w/v 的羥丙基-β-環糊精，

約 0.1% w/v 至約 1% w/v 的氯化鈉，

約 0.1% w/v 至約 0.75% w/v 的羥丙基甲基纖維素，

約 0.01% w/v 至約 0.5% w/v 的乙酸鹽緩衝劑，

其中該藥物組成物具有約 4.3 至約 4.7 的 pH，

其中該藥物組成物具有約 250 mOsm 至約 425 mOsm 的滲透壓莫耳濃度，

其中該藥物組成物不包含防腐劑並且不包含丙胺酸，並且

其中該藥物組成物滿足用於無菌腸胃外多劑量組成物的美國藥典防腐標準。

【0167】 在一些實施方式中，本文提供了藥物組成物，該藥物組成物包含約 0.5% w/v、約 1.3% w/v、約 2.3% w/v、約 3% w/v、或約 4% w/v（基於硫辛酸膽鹼酯）的硫辛酸膽鹼酯甲苯磺酸鹽，

約 1.5% w/v、約 2.5% w/v、約 3.3% w/v、約 6.7% w/v、約 11.5% w/v、約 15.0% w/v、或約 19.6% w/v 的羥丙基-β-環糊精，

約 0.1% w/v 至約 1% w/v 的氯化鈉，
約 0.1% w/v 至約 0.75% w/v 的羥丙基甲基纖維素，
約 0.01% w/v 至約 0.5% w/v 的乙酸鹽緩衝劑，
其中該藥物組成物具有約 4.3 至約 4.7 的 pH，
其中該藥物組成物具有約 250 mOsm 至約 425 mOsm 的滲透壓莫耳濃度，
其中該藥物組成物不包含防腐劑並且不包含丙胺酸，並且
其中該藥物組成物滿足用於無菌腸胃外多劑量組成物的美國藥典防腐標準。

【0168】 用於無菌腸胃外多劑量組成物的 US、EP、或 JP 藥典防腐標準係熟悉該項技術者已知的並且描述於，例如，Moser, CL 等人, *AAPS PharmSciTech*. [AAPS 製藥科技] 2011 年 3 月; 12(1): 222-226 中。在一些實施方式中，該藥物組成物滿足用於無菌腸胃外多劑量組成物的歐洲（EP）藥典防腐標準。在一些實施方式中，該藥物組成物滿足用於無菌腸胃外多劑量組成物的日本（JP）藥典防腐標準。

【0169】 在一些實施方式中，本文所述之藥物組成物在用細菌挑戰生物體溫育時，實現了在 7 天時從挑戰生物體的初始計算計數不小於 1.0 log 的減少，和/或在 14 天時從挑戰生物體的初始計數不小於 3.0 log 的減少，和/或在 28 天時從挑戰生物體的 14 天計數的無增加。在一些實施方式中，本文所述之藥物組成物在用酵母或黴菌挑戰生物體溫育時，實現了在 7 天、14 天、和 28 天時從挑戰生物體的初始計算計數的無增加。

【0170】 在附加或替代性實施方式中，本文所述之藥物組成物在用細菌挑戰生物體溫育時，實現了在 24 小時時從挑戰生物體的初始計算計數不小於 1 log 的減少，和/或在 7 天時從挑戰生物體的初始計數不小於 3 log 的減少，和/或在 28 天時從挑戰生物體的 14 天計數的無增加。在特定實施方式中，本文所述之藥

物組成物在用細菌挑戰生物體溫育時，實現了在 6 小時時從挑戰生物體的初始計算計數不小於 2 log 的減少，和/或在 24 小時時從挑戰生物體的初始計數不小於 3 log 的減少，和/或在 28 天時挑戰生物體的細菌計數未恢復。在一些實施方式中，本文所述之藥物組成物在用酵母或黴菌挑戰生物體溫育時，實現了在 14 天時從挑戰生物體的初始計算計數不小於 1 log 的減少和/或在 28 天時從挑戰生物體的 14 天計數的無增加。在一些實施方式中，本文所述之藥物組成物在用酵母或黴菌挑戰生物體溫育時，實現了在 7 天時從挑戰生物體的初始計算計數不小於 2 log 的減少和/或在 28 天時從挑戰生物體的 14 天計數的無增加。

【0171】 在附加或替代性實施方式中，本文所述之藥物組成物在用細菌挑戰生物體溫育時，實現了在 14 天時接種物計數的 0.1%或更低的減少，以及在 28 天時與在 14 天之後的水平相同或小於其的細菌計數。在附加或替代性實施方式中，本文所述之藥物組成物在用酵母或黴菌挑戰生物體溫育時，實現了在 28 天時與在 14 天之後的水平相同或小於其的微生物計數。

【0172】 在本文所述之微生物體挑戰測試中的任一者中，細菌挑戰生物體係金黃色葡萄球菌、銅綠假單胞菌、大腸桿菌、或其組合。在特定實施方式中，酵母和黴菌挑戰生物體係白色念珠菌、巴西麴黴、或其組合。在本文所述之微生物體挑戰測試中的任一者中，挑戰生物體在 10^5 至 10^6 菌落形成單位/ml 的濃度下溫育。如本文所述，微生物計數中的「無增加」意指高於先前的測量水平不超過 0.5 log。

【0173】 在一些實施方式中，本文所述之藥物組成物在 25°C 下儲存 10 週之後含有至少 95%、至少 96%、至少 97%、或至少 98% 的初始量的硫辛酸膽鹼酯。在一些實施方式中，本文所述之藥物組成物在 25°C 下儲存 13 週之後含有至少 95%、至少 96%、至少 97%、或至少 98% 的初始量的硫辛酸膽鹼酯。在一些實施方式中，本文所述之藥物組成物在 25°C 下儲存至少 10 週（包括，例如，

10 週、3 個月、13 週、6 個月、9 個月、12 個月、15 個月、18 個月、21 個月、和 24 個月) 之後含有至少 95%、至少 96%、至少 97%、或至少 98% 的初始量的硫辛酸膽鹼酯。在一些實施方式中，本文所述之藥物組成物在 40°C 下儲存 13 週之後含有至少 80%、至少 85%、至少 86%、至少 87%、或至少 88% 的初始量的硫辛酸膽鹼酯。在一些實施方式中，本文所述之藥物組成物在 40°C 下儲存至少 10 週(包括，例如，10 週、3 個月、13 週、6 個月、9 個月、12 個月、15 個月、18 個月、21 個月、和 24 個月) 之後含有至少 80%、至少 85%、至少 86%、至少 87%、或至少 88% 的初始量的硫辛酸膽鹼酯。

【0174】 在替代性或附加實施方式中，本文所述之藥物組成物，當投與於兔子時，產生為不包含黏度調節劑的藥物組成物的房水硫辛酸濃度的至少 2 倍、至少 2.5 倍、至少 3 倍、至少 3.5 倍、至少 4 倍、至少 5 倍、至少 6 倍、至少 7 倍、至少 8 倍、至少 9 倍、或至少 10 倍的最大房水硫辛酸濃度(C_{max})。在特定實施方式中，該黏度調節劑係經丙基甲基纖維素。

【0175】 在一些實施方式中，本文所述之藥物組成物，當投與於兔子時，產生為不包含黏度調節劑的藥物組成物的房水硫辛酸濃度的至少 2 倍、至少 2.5 倍、至少 3 倍、至少 3.5 倍、至少 4 倍、至少 5 倍、至少 6 倍、至少 7 倍、至少 8 倍、至少 9 倍、或至少 10 倍的最大角膜硫辛酸濃度(C_{max})。在特定實施方式中，該黏度調節劑係經丙基甲基纖維素。

【0176】 在一些實施方式中，本文所述之藥物組成物適於眼部投與。例如，本文所述之藥物組成物不引起眼部刺激或引起最低水平的眼部刺激。在特定實施方式中，當以相對於 LACE 的 HPLC 峰面積測量時，本文所述之藥物組成物包含小於約 2%、小於約 1%、小於約 0.5%、小於約 0.4%、小於約 0.3%、小於約 0.2% 或小於約 0.1% 的 LACE 的締合物種。

製造 LACE 鹽配製物之方法

【0177】 在一些實施方式中，本文描述了藉由以下方法製備的 LACE 鹽藥物組成物：

將一定量的硫辛酸膽鹼酯鹽和羥丙基- β -環糊精添加到水中以製備硫辛酸膽鹼酯和羥丙基- β -環糊精的溶液，

視需要將張力劑、黏度調節劑、緩衝劑、和防腐劑添加到該硫辛酸膽鹼酯和羥丙基- β -環糊精的溶液中，

用酸或鹼調節 pH，

視需要添加水以將 LACE 鹽的濃度調節至最終濃度，以及

視需要對該溶液進行滅菌以提供最終配製物。

【0178】 在一些實施方式中，LACE 鹽係 LACE 甲苯磺酸鹽。在一些實施方式中，添加黏度調節劑、LACE 鹽、和/或羥丙基- β -環糊精作為儲備溶液。在一些實施方式中，將硫辛酸膽鹼酯和羥丙基- β -環糊精混合的溫度低於 30°C、或在 20°C-25°C 之間。在一些實施方式中，混合在惰性氣體（例如，氮氣）氣氛中進行。在一些實施方式中，使用濃氫氧化鈉或濃鹽酸調節 pH。在特定實施方式中，藉由無菌過濾對藥物組成物進行滅菌。在另外的實施方式中，藉由無菌過濾對硫辛酸膽鹼酯和羥丙基- β -環糊精的儲備溶液和/或溶液進行滅菌。在特定實施方式中，水係注射用水。

【0179】 在一些實施方式中，最終的藥物組成物被灌裝入眼用瓶中。在一些實施方式中，眼用瓶選自由以下組成之群組：1 型藥用玻璃、高密度聚乙烯（HDPE）、聚丙烯（PP）、低密度聚乙烯（LDPE）、聚對苯二甲酸乙二醇酯（PET）、和聚四氟乙烯（PTFE）。在一些實施方式中，眼用瓶係吹瓶-灌裝-封口（blow-fill-seal）裝置。在一些實施方式中，眼用瓶係多劑量裝置。在一些實施方式中，眼用瓶被進一步包裝到不透氣材料的袋中。在另外的實施方式中，不透氣材料係箔。在另外的實施方式中，袋進一步包括氧氣清除劑。

使用方法

【0180】 硫辛酸膽鹼酯鹽形式（例如，如本文所述）可用於治療或預防與氧化損傷相關的疾病或障礙之方法中。已知與氧化損傷相關的疾病或障礙。

【0181】 在一些實施方式中，本發明提供了一種治療有需要的受試者的眼部疾病之方法，該方法包括向受試者的眼睛投與治療有效量的本文所述之任何 LACE 鹽形式。

【0182】 在一些實施方式中，眼部疾病係老花眼、乾眼症、白內障、黃斑點退化（包括年齡相關性黃斑點退化）、視網膜病（包括糖尿病性視網膜病）、青光眼或眼部炎症。在特定實施方式中，眼部疾病係老花眼。

【0183】 在一些實施方式中，本發明提供了一種治療有需要的受試者的眼部疾病之方法，該方法包括投與藥物組成物，該藥物組成物包含濃度為如使用 LACE 陽離子而不考慮陰離子所測量的按組成物的重量計約 0.1% 至 10%（例如，0.1%、1.0%、1.5%、3%、4%、5%、或指定數值之間的任何範圍）的硫辛酸膽鹼酯鹽。例如，1.5% w/v 的 LACE 氯化物對應於 1.3% LACE。在特定實施方式中，本發明提供了一種治療有需要的受試者的眼部疾病之方法，該方法包括投與藥物組成物，該藥物組成物包含濃度為如使用 LACE 陽離子而不考慮陰離子所測量的按組成物的重量計約 0.1% 至 10%（例如，0.1%、1.0%、1.5%、3%、4%、5%、或指定數值之間的任何範圍）的硫辛酸膽鹼酯甲苯磺酸鹽。在特定實施方式中，眼部疾病係老花眼。

【0184】 在一些實施方式中，本發明提供了一種藉由向受試者投與有效量的 LACE 甲苯磺酸鹽將該受試者的遠矯正下的近視力（DCNVA）提高至少 1 個字母、至少 2 個字母、至少 3 個字母、至少 4 個字母、或至少 5 個字母之方法。在一些實施方式中，評估了受試者的雙眼 DCNVA 自基線的變化。在一些實施方式中，評估了受試者的單眼 DCNVA 自基線的變化。

【0185】 在一些實施方式中，本發明提供了一種藉由向受試者投與有效量的 LACE 甲苯磺酸鹽將該受試者的晶狀體的調節幅度增加至少 0.1 屈光度（D）（例如，0.1、0.2、0.5、1、1.2、1.5、1.8、2、2.5、3、或 5 屈光度）之方法。在一些實施方式中，本發明提供了一種藉由使細胞與有效量的 LACE 甲苯磺酸鹽接觸來治療對該細胞的氧化損傷之方法。在一些實施方式中，本發明提供了一種藉由向有需要的受試者投與有效量的 LACE 甲苯磺酸鹽來還原該受試者的眼部晶狀體中的二硫鍵之方法。

劑量

【0186】 在一些實施方式中，本文提供了一種用於治療或預防與氧化損傷相關的疾病或障礙例如老花眼之方法，該方法包括向患者投與約 0.001 mg 至約 50 mg 總日劑量的硫辛酸膽鹼酯，該硫辛酸膽鹼酯呈鹽形式，例如，硫辛酸膽鹼酯甲苯磺酸鹽、硫辛酸膽鹼酯苯磺酸鹽、硫辛酸膽鹼酯氯化物或硫辛酸膽鹼酯碘化物。在另外的實施方式中，本文提供了一種用於治療或預防與氧化損傷相關的疾病或障礙例如老花眼之方法，該方法包括向患者眼投與總日劑量為約 0.1 mg 至約 5 mg 的硫辛酸膽鹼酯、約 0.2 mg 至約 3 mg 的硫辛酸膽鹼酯、約 0.4 mg 至約 2.5 mg 的硫辛酸膽鹼酯，該硫辛酸膽鹼酯呈鹽形式，例如，硫辛酸膽鹼酯甲苯磺酸鹽、硫辛酸膽鹼酯苯磺酸鹽、硫辛酸膽鹼酯氯化物或硫辛酸膽鹼酯碘化物。在另外的實施方式中，本文提供了一種用於治療或預防與氧化損傷相關的疾病或障礙例如老花眼之方法，該方法包括向患者眼投與約 0.2 mg、0.4 mg、約 0.5 mg、約 0.8 mg、約 0.9 mg、約 1 mg、約 1.1 mg、約 1.2 mg、約 1.4 mg、約 1.5 mg、約 1.6 mg、約 2.1 mg、約 2.4 mg、約 2.8 mg、或約 3.2 mg 總日劑量的硫辛酸膽鹼酯，該硫辛酸膽鹼酯呈鹽形式，例如，硫辛酸膽鹼酯甲苯磺酸鹽、硫辛酸膽鹼酯苯磺酸鹽、硫辛酸膽鹼酯氯化物或硫辛酸膽鹼酯碘化物。在一些實施方式中，該硫辛酸膽鹼酯鹽係硫辛酸膽鹼酯甲苯磺酸鹽。在特定實施方式中，該硫辛

酸膽鹼酯包含 (R)-硫辛酸膽鹼酯鹽。在另外的實施方式中，該硫辛酸膽鹼酯鹽包含基本上所有 (R)-硫辛酸膽鹼酯甲苯磺酸鹽。在特定實施方式中，本文提供了一種用於治療或預防與氧化損傷相關的疾病或障礙例如老花眼之方法，該方法包括向患者眼投與以下總日劑量的硫辛酸膽鹼酯甲苯磺酸鹽：約 0.2 mg 至約 7 mg、或約 0.5 mg 至約 5 mg、或約 0.7 mg 至約 3.5 mg、或約 0.3 mg、約 0.8 mg、約 0.6 mg、約 1.0 mg、約 1.5 mg、約 1.7 mg、約 2.0 mg、約 2.2 mg、約 2.3 mg、約 2.5 mg、約 2.6 mg、約 3.0 mg、約 3.4、約 3.9、約 4.5、約 5.0、約 6.0、或約 6.7 mg。在另外的實施方式中，該硫辛酸膽鹼酯鹽包含基本上所有 (R)-硫辛酸膽鹼酯甲苯磺酸鹽。技術人員將理解總日劑量將除以每天的總劑量數，以得到每劑量的量。

投與途徑和劑量方案

【0187】 在特定實施方式中，將該硫辛酸膽鹼酯鹽投與於患者的眼睛。在另外的實施方式中，該投與係向眼表例如角膜、結膜、結膜囊、或角膜-鞏膜接合處（即角膜緣）的。

【0188】 在一些實施方式中，該硫辛酸膽鹼酯鹽，例如，硫辛酸膽鹼酯甲苯磺酸鹽、硫辛酸膽鹼酯苯磺酸鹽、硫辛酸膽鹼酯氯化物或硫辛酸膽鹼酯碘化物可以按每天一個、二個、三個、四個、或五個分次劑量投與於受試者。在特定實施方式中，該 LACE 鹽每日投與一次、兩次、或三次。在一些實施方式中，該 LACE 鹽每日投與兩次。在特定實施方式中，該 LACE 鹽可以每一天、二天、三天、四天、五天、六天、或七天投與於受試者一次。在一些實施方式中，該 LACE 鹽可以投與最多達約 12 週、或大於約 12 週，例如，至少四個月、至少五個月、至少 6 個月、至少 9 個月、或至少 1 年。

【0189】 在一些實施方式中，藥物假期之後是 LACE 鹽的投與週期。在一些實施方式中，藥物假期係持續至少約兩週，包括，例如，約兩週、約三週、約

一個月、約兩個月、約三個月、約四個月、約五個月、約 6 個月、約 9 個月、約 12 個月、約 18 個月、或約 24 個月。

使用方法

【0190】 在一些實施方式中，本文提供了一種用於治療或預防與氧化損傷相關的疾病或障礙例如老花眼之方法，該方法包括向患者眼投與藥物組成物，該藥物組成物包含：

硫辛酸膽鹼酯鹽，

羥丙基- β -環糊精，

視需要張力劑，

視需要黏度調節劑，

視需要緩衝劑，

視需要防腐劑。

【0191】 在一些實施方式中，該藥物組成物係水性的。

【0192】 在一些實施方式中，本文提供了一種用於治療或預防與氧化損傷相關的疾病或障礙例如老花眼之方法，該方法包括向患者眼投與藥物組成物，該藥物組成物包含：

約 0.5% w/v 至約 5% w/v（基於硫辛酸膽鹼酯）的硫辛酸膽鹼酯鹽，

約 2% w/v 至約 25% w/v 的羥丙基- β -環糊精，

最高達 300 mM 的張力劑，

0% w/v 至約 20% w/v 的黏度調節劑，

0% w/v 至約 1% w/v 的緩衝劑，以及

0% w/v 至約 0.5% w/v 的防腐劑。

【0193】 在一些實施方式中，本文提供了一種用於治療或預防與氧化損傷相關的疾病或障礙例如老花眼之方法，該方法包括向患者眼投與藥物組成物，該藥物組成物包含：

約 0.5% w/v 至約 5% w/v（基於硫辛酸膽鹼酯）的硫辛酸膽鹼酯鹽，

約 2% w/v 至約 25% w/v 的羥丙基-β-環糊精，

最高達 300 mM 的張力劑，該張力劑選自由以下組成之群組：離子張力劑、非離子張力劑、及其混合物，

0% w/v 至約 20% w/v 的黏度調節劑，

0% w/v 至約 1% w/v 的緩衝劑，以及

0% w/v 至約 0.5% w/v 的防腐劑。

【0194】 在一些實施方式中，本文提供了一種用於治療或預防與氧化損傷相關的疾病或障礙例如老花眼之方法，該方法包括向患者眼投與藥物組成物，該藥物組成物包含：

約 0.5% w/v 至約 5% w/v（基於硫辛酸膽鹼酯）的硫辛酸膽鹼酯甲苯磺酸鹽，

約 1.5% w/v 至約 25% w/v 的羥丙基-β-環糊精，

最高達 150 mM 的離子張力劑或最高達 300 mM 的非離子張力劑，

0% w/v 至約 20% w/v 的黏度調節劑，

0% w/v 至約 1% w/v 的緩衝劑，以及

0% w/v 至約 0.5% w/v 的防腐劑。

【0195】 在一些實施方式中，本文提供了一種用於治療或預防與氧化損傷相關的疾病或障礙例如老花眼之方法，該方法包括向患者眼投與藥物組成物，該藥物組成物包含：

約 0.5% w/v 至約 5% w/v（基於硫辛酸膽鹼酯）的硫辛酸膽鹼酯碘化物，

約 2% w/v 至約 25% w/v 的羥丙基- β -環糊精，
最高達 150 mM 的離子張力劑或最高達 300 mM 的非離子張力劑，
0% w/v 至約 20% w/v 的黏度調節劑，
0% w/v 至約 1% w/v 的緩衝劑，以及
0% w/v 至約 0.5% w/v 的防腐劑。

【0196】 在一些實施方式中，本文提供了一種用於治療或預防與氧化損傷相關的疾病或障礙例如老花眼之方法，該方法包括向患者眼投與藥物組成物，該藥物組成物包含：

約 0.5% w/v 至約 5% w/v（基於硫辛酸膽鹼酯）的硫辛酸膽鹼酯苯磺酸鹽，
約 2% w/v 至約 25% w/v 的羥丙基- β -環糊精，
最高達 150 mM 的離子張力劑或最高達 300 mM 的非離子張力劑，
0% w/v 至約 20% w/v 的黏度調節劑，
0% w/v 至約 1% w/v 的緩衝劑，以及
0% w/v 至約 0.5% w/v 的防腐劑。

【0197】 在一些實施方式中，本文提供了一種用於治療或預防與氧化損傷相關的疾病或障礙例如老花眼之方法，該方法包括向患者眼投與藥物組成物，該藥物組成物包含：

約 0.5% w/v 至約 5% w/v（基於硫辛酸膽鹼酯）的硫辛酸膽鹼酯氯化物，
約 2% w/v 至約 25% w/v 的羥丙基- β -環糊精，
最高達 150 mM 的離子張力劑或最高達 300 mM 的非離子張力劑，
0% w/v 至約 20% w/v 的黏度調節劑，
0% w/v 至約 1% w/v 的緩衝劑，以及
0% w/v 至約 0.5% w/v 的防腐劑。

【0198】 在一些實施方式中，本文提供了一種用於治療或預防與氧化損傷相關的疾病或障礙例如老花眼之方法，該方法包括向患者眼投與藥物組成物，該藥物組成物包含：

約 0.5% w/v 至約 5% w/v（基於硫辛酸膽鹼酯）的硫辛酸膽鹼酯甲苯磺酸鹽，

約 2% w/v 至約 25% w/v 的羥丙基- β -環糊精，

最高達 150 mM 的離子張力劑或最高達 300 mM 的非離子張力劑，

0% w/v 至約 20% w/v 的黏度調節劑，

0.01% w/v 至約 1% w/v 的緩衝劑，以及

0% w/v 至約 0.5% w/v 的防腐劑，該防腐劑選自由以下組成之群組：苯紮氯銨、山梨酸、硼酸、及其混合物。

【0199】 在一些實施方式中，本文提供了一種用於治療或預防與氧化損傷相關的疾病或障礙例如老花眼之方法，該方法包括向患者眼投與藥物組成物，該藥物組成物包含：

約 0.5% w/v 至約 5% w/v（基於硫辛酸膽鹼酯）的硫辛酸膽鹼酯甲苯磺酸鹽，

約 2% w/v 至約 25% w/v 的羥丙基- β -環糊精，

最高達 150 mM 的離子張力劑或最高達 300 mM 的非離子張力劑，

0.01% w/v 至約 20% w/v 的黏度調節劑，

0.01% w/v 至約 1% w/v 的緩衝劑，以及

0% w/v 至約 0.5% w/v 的防腐劑，該防腐劑選自由以下組成之群組：苯紮氯銨、山梨酸、硼酸、及其混合物。

【0200】 在一些實施方式中，本文提供了一種用於治療或預防與氧化損傷相關的疾病或障礙例如老花眼之方法，該方法包括向患者眼投與藥物組成物，該藥物組成物包含：

約 0.5% w/v 至約 5% w/v（基於硫辛酸膽鹼酯）的硫辛酸膽鹼酯甲苯磺酸鹽，

約 2% w/v 至約 25% w/v 的羥丙基-β-環糊精，

最高達 150 mM 的離子張力劑或最高達 300 mM 的非離子張力劑，

0% w/v 至約 20% w/v 的黏度調節劑，

0% w/v 至約 1% w/v 的緩衝劑，以及

0% w/v 至約 0.5% w/v 的防腐劑，該防腐劑選自由以下組成之群組：山梨酸、硼酸、及其混合物，

其中該藥物組成物不包含生物化學能量源。

【0201】 在一些實施方式中，本文提供了一種用於治療或預防與氧化損傷相關的疾病或障礙例如老花眼之方法，該方法包括向患者眼投與藥物組成物，該藥物組成物包含：

約 0.5% w/v 至約 5% w/v（基於硫辛酸膽鹼酯）的硫辛酸膽鹼酯甲苯磺酸鹽，

約 2% w/v 至約 25% w/v 的羥丙基-β-環糊精，

最高達 150 mM 的離子張力劑或最高達 300 mM 的非離子張力劑，

0% w/v 至約 20% w/v 的黏度調節劑，

0% w/v 至約 1% w/v 的緩衝劑，以及

0% w/v 至約 0.5% w/v 的防腐劑，

其中該藥物組成物不包含苯紮氯銨並且不包含生物化學能量源。

【0202】 在一些實施方式中，本文提供了一種用於治療或預防與氧化損傷相關的疾病或障礙例如老花眼之方法，該方法包括向患者眼投與藥物組成物，該藥物組成物包含：

約 0.5% w/v 至約 5% w/v（基於硫辛酸膽鹼酯）的硫辛酸膽鹼酯甲苯磺酸鹽，

約 2% w/v 至約 25% w/v 的羥丙基- β -環糊精，

約 1 mM 至約 150 mM 的選自由氯化鈉、氯化鉀、及其混合物組成之群組的張力劑，或約 1 mM 至約 300 mM 的選自由甘露醇、右旋糖、甘油、丙二醇及其混合物組成之群組的張力劑，

約 0.01% w/v 至約 20% w/v 的黏度調節劑，該黏度調節劑選自由以下組成之群組：聚乙二醇、纖維素劑、及其混合物，

約 0.01% w/v 至約 1% w/v 的緩衝劑，該緩衝劑選自由以下組成之群組：磷酸鹽緩衝劑（例如，磷酸二氫鈉一水合物、無水磷酸氫二鈉）、乙酸鹽緩衝劑、檸檬酸鹽緩衝劑、硼酸鹽緩衝劑、以及 HBSS（漢克平衡鹽溶液），以及

0% w/v 至約 0.5% w/v 的防腐劑，

其中該藥物組成物具有約 4.3 至約 4.7 的 pH，並且

其中該藥物組成物不包含苯紮氯銨並且不包含生物化學能量源。

【0203】 在一些實施方式中，本文提供了一種用於治療或預防與氧化損傷相關的疾病或障礙例如老花眼之方法，該方法包括向患者眼投與藥物組成物，該藥物組成物包含：

約 0.5% w/v 至約 5% w/v（基於硫辛酸膽鹼酯）的硫辛酸膽鹼酯甲苯磺酸鹽，

約 1.5% w/v 至約 25% w/v 的羥丙基- β -環糊精，

約 1 mM 至約 150 mM 的選自由氯化鈉、氯化鉀、及其混合物組成之群組的張力劑，或約 1 mM 至約 300 mM 的選自由甘露醇、右旋糖、及其混合物組成之群組的張力劑，

約 0.01% w/v 至約 20% w/v 的黏度調節劑，該黏度調節劑選自由以下組成之群組：聚乙二醇、纖維素劑、及其混合物，

約 0.01% w/v 至約 1% w/v 的緩衝劑，該緩衝劑選自由以下組成之群組：磷酸鹽緩衝劑（例如，磷酸二氫鈉一水合物、無水磷酸氫二鈉）、乙酸鹽緩衝劑、及其混合物，以及

0% w/v 至約 0.5% w/v 的防腐劑，

其中該藥物組成物具有約 4.3 至約 4.7 的 pH，並且

其中該藥物組成物不包含苯紫氯銨並且不包含生物化學能量源。

【0204】 在一些實施方式中，本文提供了一種用於治療或預防與氧化損傷相關的疾病或障礙例如老花眼之方法，該方法包括向患者眼投與藥物組成物，該藥物組成物包含：

約 0.5% w/v 至約 5% w/v（基於硫辛酸膽鹼酯）的硫辛酸膽鹼酯甲苯磺酸鹽，

與該硫辛酸膽鹼酯甲苯磺酸鹽等莫耳的量的羥丙基- β -環糊精，

約 0.2% w/v 至約 1% w/v 的選自由氯化鈉和氯化鉀組成之群組的張力劑，或約 1 mM 至約 300 mM 的選自由甘露醇、右旋糖、及其混合物組成之群組的張力劑，

約 0.01% w/v 至約 1% w/v 的黏度調節劑，該黏度調節劑選自由纖維素劑組成之群組，以及

約 0.01% w/v 至約 0.5% w/v 的緩衝劑，該緩衝劑選自由以下組成之群組：
磷酸鹽緩衝劑（例如，磷酸二氫鈉一水合物、無水磷酸氫二鈉）、乙酸鹽緩衝劑、
及其混合物，

其中該藥物組成物具有約 4.3 至約 4.7 的 pH，

其中該藥物組成物不包含防腐劑並且不包含生物化學能量源，並且

其中該藥物組成物滿足用於無菌腸胃外多劑量組成物的美國藥典防腐標準。

【0205】 在一些實施方式中，本文提供了一種用於治療或預防與氧化損傷相關的疾病或障礙例如老花眼之方法，該方法包括向患者眼投與藥物組成物，該藥物組成物包含：

約 0.5% w/v 至約 5% w/v（基於硫辛酸膽鹼酯）的硫辛酸膽鹼酯甲苯磺酸鹽，

約與該硫辛酸膽鹼酯甲苯磺酸鹽等莫耳的量的羥丙基-β-環糊精，

約 0.2% w/v 至約 1% w/v 的選自由氯化鈉、氯化鉀組成之群組的張力劑，
或約 1 mM 至約 300 mM 的選自由甘露醇、右旋糖、及其混合物組成之群組的張力劑，

約 0.01% w/v 至約 1% w/v 的黏度調節劑，該黏度調節劑選自由纖維素劑組成之群組，

約 0.01% w/v 至約 0.5% w/v 的緩衝劑，該緩衝劑選自由以下組成之群組：
磷酸鹽緩衝劑（例如，磷酸二氫鈉一水合物、無水磷酸氫二鈉）、乙酸鹽緩衝劑、
及其混合物，以及

0% w/v 至約 0.5% w/v 的防腐劑，該防腐劑選自由以下組成之群組：山梨酸、硼酸、及其混合物，

其中該藥物組成物具有約 4.3 至約 4.7 的 pH。

【0206】 在一些實施方式中，本文提供了一種用於治療或預防與氧化損傷相關的疾病或障礙例如老花眼之方法，該方法包括向患者眼投與藥物組成物，該藥物組成物包含：

約 0.5% w/v、約 1.3% w/v、約 2.3% w/v、約 3% w/v、或約 4% w/v（基於硫辛酸膽鹼酯）的硫辛酸膽鹼酯甲苯磺酸鹽，

約與該硫辛酸膽鹼酯甲苯磺酸鹽等莫耳的量的羥丙基- β -環糊精，

約 0.1% w/v 至約 1% w/v 的張力劑，該張力劑選自由以下組成之群組：氯化鈉和氯化鉀，

約 0.1% w/v 至約 0.75% w/v 的黏度調節劑，該黏度調節劑選自由纖維素劑組成之群組，以及

約 0.01% w/v 至約 0.5% w/v 的緩衝劑，該緩衝劑選自由以下組成之群組：磷酸鹽緩衝劑（例如，磷酸二氫鈉一水合物、無水磷酸氫二鈉）、乙酸鹽緩衝劑、及其混合物，

其中該藥物組成物具有約 4.3 至約 4.7 的 pH，

其中該藥物組成物不包含防腐劑並且不包含丙胺酸，並且

其中該藥物組成物滿足用於無菌腸胃外多劑量組成物的美國藥典防腐標準。

【0207】 在一些實施方式中，本文提供了一種用於治療或預防與氧化損傷相關的疾病或障礙例如老花眼之方法，該方法包括向患者眼投與藥物組成物，該藥物組成物包含：

約 0.5% w/v、約 1.3% w/v、約 2.3% w/v、約 3% w/v、或約 4% w/v（基於硫辛酸膽鹼酯）的硫辛酸膽鹼酯甲苯磺酸鹽，

約 1.5% w/v、約 2.5% w/v、約 3.2% w/v、約 6.3% w/v、約 11.2% w/v、約 15% w/v、或約 19.6% w/v 的羥丙基- β -環糊精，

約 0.1% w/v 至約 1% w/v 的張力劑，該張力劑選自由以下組成之群組：氯化鈉和氯化鉀，

約 0.1% w/v 至約 0.75% w/v 的黏度調節劑，該黏度調節劑選自由纖維素劑組成之群組，以及

約 0.01% w/v 至約 0.5% w/v 的緩衝劑，該緩衝劑選自由以下組成之群組：磷酸鹽緩衝劑（例如，磷酸二氫鈉一水合物、無水磷酸氫二鈉）、乙酸鹽緩衝劑、及其混合物，

其中該藥物組成物具有約 4.3 至約 4.7 的 pH，

其中該藥物組成物不包含防腐劑並且不包含丙胺酸，並且

其中該藥物組成物滿足用於無菌腸胃外多劑量組成物的美國藥典防腐標準。

【0208】 在一些實施方式中，本文提供了一種用於治療或預防與氧化損傷相關的疾病或障礙例如老花眼之方法，該方法包括向患者眼投與藥物組成物，該藥物組成物包含：

約 0.5% w/v、約 1.3% w/v、約 2.3% w/v、約 3% w/v、或約 4% w/v（基於硫辛酸膽鹼酯）的硫辛酸膽鹼酯甲苯磺酸鹽，

約 1.5% w/v、約 2.5% w/v、約 3.3% w/v、約 6.7% w/v、約 11.5% w/v、約 15.0% w/v、或約 19.6% w/v 的羥丙基-β-環糊精，

約 0.1% w/v 至約 1% w/v 的張力劑，該張力劑選自由以下組成之群組：氯化鈉和氯化鉀，

約 0.1% w/v 至約 0.75% w/v 的黏度調節劑，該黏度調節劑選自由纖維素劑組成之群組，以及

約 0.01% w/v 至約 0.5% w/v 的緩衝劑，該緩衝劑選自由以下組成之群組：
磷酸鹽緩衝劑（例如，磷酸二氫鈉一水合物、無水磷酸氫二鈉）、乙酸鹽緩衝劑、
及其混合物，

其中該藥物組成物具有約 4.3 至約 4.7 的 pH，

其中該藥物組成物不包含防腐劑並且不包含丙胺酸，並且

其中該藥物組成物滿足用於無菌腸胃外多劑量組成物的美國藥典防腐標準。

【0209】 在一些實施方式中，本文提供了一種用於治療或預防與氧化損傷相關的疾病或障礙例如老花眼之方法，該方法包括向患者眼投與藥物組成物，該藥物組成物包含：

約 0.5% w/v、約 1.3% w/v、約 2.3% w/v、約 3% w/v、或約 4% w/v（基於硫辛酸膽鹼酯）的硫辛酸膽鹼酯甲苯磺酸鹽，

約 1.5% w/v、約 2.5% w/v、約 3.2% w/v、約 6.3% w/v、約 11.2% w/v、約 15% w/v、或約 19.6% w/v 的羥丙基-β-環糊精，

約 0.1% w/v 至約 1% w/v 的氯化鈉，

約 0.1% w/v 至約 0.75% w/v 的羥丙基甲基纖維素或羥乙基纖維素，以及

約 0.01% w/v 至約 0.5% w/v 的乙酸鹽緩衝劑，

其中該藥物組成物具有約 4.3 至約 4.7 的 pH，

其中該藥物組成物具有約 250 mOsm 至約 425 mOsm 的滲透壓莫耳濃度，

其中該藥物組成物不包含防腐劑並且不包含丙胺酸，並且

其中該藥物組成物滿足用於無菌腸胃外多劑量組成物的美國藥典防腐標準。

【0210】 在一些實施方式中，本文提供了一種用於治療或預防與氧化損傷相關的疾病或障礙例如老花眼之方法，該方法包括向患者眼投與藥物組成物，該藥物組成物包含：

約 0.5% w/v、約 1.3% w/v、約 2.3% w/v、約 3% w/v、或約 4% w/v（基於硫辛酸膽鹼酯）的硫辛酸膽鹼酯甲苯磺酸鹽，

約 1.5% w/v、約 2.5% w/v、約 3.3% w/v、約 6.7% w/v、約 11.5% w/v、約 15.0% w/v、或約 19.6% w/v 的羥丙基- β -環糊精，

約 0.1% w/v 至約 1% w/v 的氯化鈉，

約 0.1% w/v 至約 0.75% w/v 的羥丙基甲基纖維素或羥乙基纖維素，以及

約 0.01% w/v 至約 0.5% w/v 的乙酸鹽緩衝劑，

其中該藥物組成物具有約 4.3 至約 4.7 的 pH，

其中該藥物組成物具有約 250 mOsm 至約 425 mOsm 的滲透壓莫耳濃度，

其中該藥物組成物不包含防腐劑並且不包含丙胺酸，並且

其中該藥物組成物滿足用於無菌腸胃外多劑量組成物的美國藥典防腐標準。

實例

縮寫

ACN = 乙腈

MeOH = 甲醇

EtOH = 乙醇

EtOAc = 乙酸乙酯

Boc = 三級丁基氧基羰基

DCM = 二氯甲烷

DCE = 1,2-二氯乙烷

DMA = N,N-二甲基乙醯胺

DMF = N,N-二甲基甲醯胺

DMSO = 二甲基亞砜

DTT = 二硫蘇糖醇

MEK = 甲基乙基酮

MTBE = 甲基三級丁基醚

TFA = 三氟乙酸

THF = 四氫呋喃

EDC 或 EDCI = 1-(3-二甲基胺基丙基)-3-乙基碳二亞胺鹽酸鹽

DIPEA = 二異丙基乙胺

HOBt = 1-羥基苯并三唑水合物

m-CPBA = 間氯過氧苯甲酸

NaOH = 氫氧化鈉

Pd = 鈀

Pd/C = 鈀碳

min = 分鐘

μ l = 微升

ng = 納克

μ M = 微莫耳

nM = 納莫耳

mM = 毫莫耳

L = 升

ml 或 mL = 毫升

μ L 或 μ l = 微升

g = 克

mg = 毫克

mol = 莫耳

mmol = 毫莫耳

meq = 毫當量

RT 或 rt = 室溫

ret. t. = HPLC 保留時間（分鐘）

TLC = 薄層層析法

HPLC = 高效液相層析法

RP HPLC = 反相 HPLC

LC/MS = 高效液相層析法/質譜法

MS = 質譜法

NMR = 核磁共振

XRPD = X 射線粉末繞射

PLM = 偏光顯微鏡

TGA = 熱重量分析

DVS = 差分蒸氣吸附

mp = 熔點

RH = 相對濕度

SEM = 掃描電子顯微鏡

包括以下實例以證明本發明之非限制性實施方式。

【0211】 實例 1-3 證明了製備 LACE 氯化物的結晶形式和在環境條件下處理 LACE 氯化物的困難。

實例 1. LACE 氯化物在溶劑中的平衡

【0212】 為了測試 LACE 氯化物在多種極性和非極性溶劑中的溶解性，將 LACE-Cl (100 mg) 稱量到 4 mL 玻璃小瓶中並添加 1 mL 溶劑。使混合物平衡 7 天，其中在第 1、2、和 7 天進行目視觀察。如果產生漿料，則將其過濾並將澄清溶液冷卻或蒸發。結果呈現在下表 1 中。

[表 1]. 在 25°C 下平衡 7 天

溶劑	注解
MeOH	在 7 天之後的澄清溶液
丙酮	初始懸浮液，其中顆粒在 7 天之後黏在壁上
ACN	在 7 天之後的澄清溶液
二噁咄	初始懸浮液，其中顆粒在 7 天之後黏在壁上
水	在 7 天之後的澄清溶液
EtOAc	懸浮液
THF	初始懸浮液變為黏性的
DCM	在 7 天之後的澄清溶液
MEK	初始懸浮液，其中顆粒在 7 天之後黏在壁上
MTBE	初始懸浮液，其中顆粒在 7 天之後黏在壁上
茴香醚	黏性固體
乙酸	幾乎溶解
苯甲醇	在 7 天之後的澄清溶液
氯仿	溶劑蒸發之後產生油的澄清溶液
異丙苯	在 7 天之後未溶解的固體
環己烷	在 7 天之後未溶解的固體
EtOH	在 7 天之後的澄清溶液
甲酸乙酯	懸浮液
IPAc	在 7 天之後未溶解的固體
硝基甲烷	在 7 天之後的澄清溶液
甲苯	黏性固體
吡啶	幾乎溶解
二甲苯	在 7 天之後未溶解的固體
2 甲基 2 丁酮	在 7 天之後的澄清溶液
2-Me-THF	黏性固體
石油醚	在 7 天之後未溶解的固體
二乙醚	在 7 天之後未溶解的固體
丙二醇	在 7 天之後的澄清溶液

【0213】 如表 1 所見，LACE 氯化物在大多數極性溶劑中是可溶的並且在許多非極性溶劑中不溶解。進一步地，LACE 氯化物在多種溶劑中產生黏性固體。

實例 2. 藉由添加抗溶劑使 LACE 氯化物結晶

【0214】 藉由在室溫下將足夠量的 LACE-Cl 溶解在溶劑中來製備 LACE-Cl 的濃縮溶液。向該等溶液中添加足夠體積的選定抗溶劑直至混濁，發生了層分離或沈澱。該等實驗結果總結在下表 2 中。

[表 2]. 抗溶劑添加結果

溶劑	抗溶劑	觀察結果	注解
水	丙酮	混濁	-
ACN		混濁	-
MeOH		澄清	-
DCM		混濁	-
水		懸浮液，然後油分離出來	
MeOH	EtOAc	混濁	-
ACN		沈澱物	PLM：當在 0% RH 下時的 LACE-Cl
DCM	環己烷	分離的層	-
MeOH		分離的層	-
DMF		分離的層	-
DMF	己烷	分離的層	-

【0215】 如表 2 所見，LACE 氯化物結晶固體僅在 0% RH 下在 ACN/EtOAc 中形成。

實例 3. 用水使 LACE 氯化物結晶

【0216】 為了確定是否可以分離 LACE 氯化物的任何穩定的結晶水合物形式，使用 5 當量水在有機溶劑中進行 LACE 的結晶實驗。將 LACE 氯化物溶解在 5 當量水中，並且將溶劑添加到 LACE 氯化物水溶液中。該等實驗結果總結在下表 3 中。如從該等結果所見，沒有獲得 LACE 氯化物的固體形式。

[表 3]. 用 5 當量水在有機溶劑中的結晶

溶劑	1 天後的觀察結果	14 天後的觀察結果
丙酮/EtOH (75 mg/mL)	澄清	澄清
ACN	澄清	澄清
IPA	澄清	澄清
EtOH	澄清	澄清
丙酮	懸浮液	出油
MEK	澄清	澄清
EtOAc	油在底部	出油

實例 4. 陰離子交換篩選

【0217】 使用陰離子的鈉鹽使 LACE 氯化物經受與多種陰離子的陰離子交換。由於 LACE-Cl 和所得產物的穩定性，反應以 100 mg 規模在不同溶劑中並在室溫下在黑暗中進行。溶劑係乙醇、水性異丙醇、丙酮/乙醇、水性乙腈。使 LACE 氯化物經受與以下項的陰離子交換：乙酸鈉、馬來酸鈉、馬來酸氫鈉、酒石酸氫鈉、富馬酸鈉、富馬酸氫鈉、檸檬酸單鈉、檸檬酸二鈉、檸檬酸三鈉、琥珀酸鈉、琥珀酸氫鈉、磷酸鈉 (Na₃PO₄)、磷酸氫二鈉 (Na₂HPO₄)、磷酸二氫鈉 (NaH₂PO₄)、硫酸鈉 (Na₂SO₄)、和抗壞血酸鈉。藉由漿化 24 小時至 7 天，使相同當量的 LACE 氯化物和所測試陰離子的鈉鹽在不同溶劑中平衡。評估漿料以確定混合物是否形成懸浮液。NaCl 的形成指示反應完成。將懸浮液過濾並濃縮以分離 LACE 鹽產物。下表 4 中示出的結果指示該等實驗都沒有導致結晶鹽形成。

[表 4]. 鹽篩選

所期望的 LACE 鹽形式 (所用的試 劑)	EtOH	異丙醇 添加 20 μL 水	丙酮 /EtOH (3 : 1 v/v)	ACN 添加 20 μL 水	LACE- Cl : 鹼 的比率
LACE-乙酸鹽 (Na-乙酸 鹽)	NaCl	乙酸鈉 + NaCl	乙酸鈉 + NaCl	乙酸鈉 + NaCl	1 : 1
LACE-馬來酸 氫鹽	NaCl	NaCl	NaCl	NaCl	1 : 1

所期望的 LACE 鹽形式 (所用的試 劑)	EtOH	異丙醇 添加 20 μL 水	丙酮 /EtOH (3 : 1 v/v)	ACN 添加 20 μL 水	LACE- Cl : 鹼 的比率
(Na-馬來酸 氫鹽)					
LACE-酒石酸 鹽 (Na-酒石酸 鹽)	酒石酸二鈉	酒石酸二 鈉	酒石酸二 鈉	酒石酸二鈉	2 : 1
LACE-酒石酸 氫鹽 (Na-酒石酸 氫鹽)	懸浮液 XRPD : Na- 酸式酒石酸 鹽 (bitartrate)	懸浮液 XRPD : Na-酸式酒 石酸鹽	懸浮液 XRPD : Na-酸式酒 石酸鹽	懸浮液 XRPD : Na- 酸式酒石酸 鹽	1 : 1
LACE-富馬酸 鹽 (Na-富馬酸 鹽)	富馬酸二鈉	富馬酸二 鈉	富馬酸二 鈉	富馬酸二鈉	2 : 1
LACE-富馬酸 氫鹽	富馬酸氫鈉	富馬酸氫 鈉	富馬酸氫 鈉	富馬酸氫鈉	1 : 1
LACE-檸檬酸 鹽 (單-Na-檸檬 酸鹽)	單-Na-檸檬 酸鹽	單-Na-檸 檬酸鹽	單-Na-檸 檬酸鹽	單-Na-檸檬 酸鹽	1 : 1
LACE-檸檬酸 鹽 (二-Na-檸檬 酸鹽)	二-Na-檸檬 酸鹽	凝膠狀	二-Na-檸 檬酸鹽	二-Na-檸檬 酸鹽	2 : 1
LACE-檸檬酸 鹽 (三-Na-檸檬 酸鹽)	懸浮液 (少量的固 體) XRPD : 三- Na 檸檬酸鹽	三-Na 檸檬 酸鹽	三-Na 檸檬 酸鹽	三-Na 檸檬 酸鹽	3 : 1
LACE-琥珀酸 鹽 (Na-琥珀酸 鹽)	琥珀酸二鈉	琥珀酸二 鈉	琥珀酸二 鈉	琥珀酸二鈉	2 : 1

所期望的 LACE 鹽形式 (所用的試 劑)	EtOH	異丙醇 添加 20 μ L 水	丙酮 /EtOH (3 : 1 v/v)	ACN 添加 20 μ L 水	LACE- Cl : 鹼 的比率
LACE-琥珀酸 氫鹽 (Na-琥珀酸 氫鹽)	琥珀酸氫鈉 + 痕量的 NaCl	琥珀酸氫 鈉 + 痕量 的 NaCl	琥珀酸氫 鈉 + 痕量 的 NaCl	琥珀酸氫鈉 + NaCl	1 : 1
LACE-磷酸鹽 (Na ₃ PO ₄)	Na ₃ PO ₄ + 痕 量的 NaCl	Na ₃ PO ₄ + 痕量的 NaCl	Na ₃ PO ₄ + 痕量的 NaCl	Na ₃ PO ₄	3 : 1
LACE-磷酸氫 鹽 (Na ₂ HPO ₄)	Na ₂ HPO ₄	Na ₂ HPO ₄	Na ₂ HPO ₄	凝膠狀	2 : 1
LACE-磷酸二 氫鹽 (NaH ₂ PO ₄)	無 NaCl	無 NaCl	無 NaCl	無 NaCl	1 : 1
LACE-硫酸鹽 (Na ₂ SO ₄)	Na ₂ SO ₄	無定形	Na ₂ SO ₄	Na ₂ SO ₄	2 : 1
LACE-抗壞血 酸鹽 (抗壞血酸 鈉)	抗壞血酸鈉	懸浮液 XRPD : 抗 壞血酸鈉	抗壞血酸 鈉	懸浮液 + 150 μ l 水 黏性的 XRPD : 抗 壞血酸鈉	1 : 1

【0218】 除了上述實驗，使 100 mg LACE 氯化物經受與溴化鈉、碘化鈉、苯磺酸鈉、和甲苯磺酸鈉在以下無水溶劑中的陰離子交換：乙醇、丙酮、乙腈。藉由 XRPD 監測反應的殘餘氯化鈉的形成和試劑的不存在。表 5 中示出的結果指示在一週之後，僅形成 LACE 溴化物和 LACE 甲苯磺酸鹽，但發現 LACE 溴化物係吸濕的並且不適於進一步開發。

[表 5]. 無水溶劑中的鹽篩選結果

LACE 鹽形式 (所用的試劑)	EtOH	丙酮	ACN	LACE : 鹼的比率
LACE-Br (溴化鈉)	懸浮液，固體 NaCl，溶液 LACE-Br : XRPD，由於吸 濕性未進一步進 行	未進行	未進行	1 : 1
LACE-I (碘化鈉)	懸浮液，固體 NaCl，溶液 LACE-I : XRPD	懸浮液丙 酮 : XRPD : LACE-I	未進行	1 : 1
LACE-OBs (苯磺酸鈉)	未進行	未進行	NaCl 和產物	1 : 1
LACE-OTs (甲苯磺酸鈉)	未進行	未進行	產物、 甲苯磺酸鈉 和 NaCl 的混 合物； 在 1 週之後， 僅產物	1 : 1

【0219】 LACE 氯化物的進一步陰離子交換實驗用以下項在丙酮、甲醇和水中進行：酒石酸二鈉、酒石酸氫鈉、富馬酸鈉、檸檬酸單鈉、檸檬酸三鈉、琥珀酸鈉、琥珀酸氫鈉、抗壞血酸鈉、和甲苯磺酸鈉。結果示出在表 6 中。

[表 6]. 不同溶劑中的附加鹽篩選

LACE-鹽形式 (所用的試劑)	丙酮	MeOH	水	比率 : LACE : 鹼
LACE 酒石酸鹽 (二 Na-酒石酸 鹽)	未進行	未進行	200 μ L 水 + 抗衡離子 + 1 mL ACN 無反應	2 : 1
LACE-酒石酸氫 鹽 (Na-酒石酸氫 鹽)	未進行	懸浮液 抗衡離子	漿料在水中 持續 1 天， 添加丙酮作 為抗溶劑， 白色沈澱物	1 : 1

LACE-鹽形式 (所用的試劑)	丙酮	MeOH	水	比率： LACE： 鹼
			XRPD：新形式 NMR：主要是抗衡離子。	
LACE-富馬酸鹽 (Na-富馬酸鹽)	懸浮液，固體 XRPD：LACE-CL 和 Na-富馬酸鹽的混合物	未進行	未進行	1 : 1
LACE-檸檬酸鹽 (單-Na-檸檬酸鹽)	懸浮液 XRPD：單-Na-檸檬酸鹽	未進行	未進行	1 : 1
LACE-檸檬酸鹽 (三-Na-檸檬酸鹽)	懸浮液 XRPD：LACE-CL 和三-Na-檸檬酸鹽的混合物	未進行	未進行	3 : 1
LACE-琥珀酸鹽 (Na-琥珀酸鹽)	未進行	懸浮液 XRPD：抗衡離子	未進行	2 : 1
LACE-琥珀酸氫鹽	未進行	懸浮液 XRPD：抗衡離子	未進行	1 : 1
LACE-抗壞血酸鹽 (抗壞血酸鈉)	懸浮液，黏性材料	懸浮液， XRPD：抗衡離子 + 100 μ L 水 顏色改變	200 μ L 水 + 抗衡離子 + 1 mL ACN 固體：抗壞血酸鈉 + 少量 NaCl 油部分： NMR：痕量的 LACE	1 : 1
LACE-抗壞血酸鹽 (抗壞血酸鈉)	未進行	未進行	LACE-Cl 和 L-抗壞血酸 Na + 200 μ L 水，漿化 4 h，添加丙	1 : 1

LACE-鹽形式 (所用的試劑)	丙酮	MeOH	水	比率： LACE： 鹼
			酮，黏性沈 澱物出油	
甲苯磺酸鈉	未完全反應	未進行	未進行	1 : 1

【0220】 除了上述鹽，將 LACE 氯化物用芳香族羧化物菸酸鈉、苯甲酸鈉、和 3,4-二羥基苯甲酸鈉處理以獲得 LACE 菸酸、LACE 的苯甲酸鹽或 3,4-二羥基苯甲酸鹽。鹽篩選在甲醇中在 20°C-25°C 下在氮氣下並且在黑暗中進行。

【0221】 來自該等實驗的結果表明菸酸鈉導致 LACE 氯化物分解。與苯甲酸鈉和 3,4-二羥基苯甲酸鈉的陰離子交換產生油，其不是期望產物。另外，與 3,4-二羥基苯甲酸鈉的反應產生 LACE 3,4-二羥基苯甲酸鹽、殘餘 3,4-二羥基苯甲酸鈉和 NaCl 的複雜產物混合物，其係吸濕的。

【0222】 基於各種鹽篩選實驗，僅獲得作為結晶材料的 LACE 甲苯磺酸鹽、LACE 苯磺酸鹽和 LACE 碘化物並且被選擇用於進行進一步穩定性測試。

【0223】 關於用於穩定性測試之方法、儀器和標準的詳細資訊如下。

TGA (熱重量分析) 方法	
儀器	TA Discovery
溫度範圍	30°C 至 300°C
掃描速率	10°C/min
氮氣流量	20 mL/min
樣本質量	約 2-10 mg
DSC (差示掃描量熱法) 方法	
儀器	TA Discovery
溫度範圍	30°C 至 250°C 或 300°C
掃描速率	10°C/min
氮氣流量	50 mL/min
樣本質量	約 2 mg
XRPD (X 射線粉末繞射) 方法 1 (透射模式)	
儀器	Bruker D8 Advance
檢測器	LYNXEYE (1D 模式)，開角：1.597°，狹縫開口：5.0 mm

輻射	CuK α (0.15406 nm)
X 射線發生器功率	40 kV、40 mA
步長、解析度	0.020 度
掃描範圍	2°至 45° (2 θ 值)
狹縫	初級索勒狹縫：2.5°，次級索勒狹縫：2.5°

XRPD 方法 2 (反射模式)

儀器	Bruker D8 Advance
檢測器	LYNXEYE (1D 模式)，開角：1.198°，狹縫開口：5.0 mm
輻射	CuK α (0.15406 nm)
X 射線發生器功率	40 kV、40 mA
步長、解析度	0.020 度
掃描範圍	2°至 45° (2 θ 值)
狹縫	初級索勒狹縫：2.5°，次級索勒狹縫：2.5°

DVS (差分蒸氣吸附)

儀器	Advantage
樣本質量	約 10 mg
溫度 25°C 或 60°C	
dm/dt	0.002%/min

NMR (核磁共振)

儀器	Bruker AVANCE III 400MHZ
探針	5 mm PABBO BB-1H/D Z-GRD Z108618/0226
溫度	295.7 K
弛豫延遲	1 秒

UPLC (超高效液相層析法) 方法

儀器	Water Acquity UPLC
柱化學	Agilent Poroshell
柱製造	安捷倫公司 (Agilent)
粒度 (um)	1.7
尺寸 (mm)	2.1 × 100
柱溫 (°C)	45
流速 (mL/分鐘)	0.50
注射體積 (uL)	1
樣本溶劑	5 mL 的乙腈，添加 10 mL 100 mM 甲磺酸 (流動相 A) 和 10 mL 20 mM 四甲基氯化銨。
樣本濃度 (ug/mL)	800
波長 (nm)	210
流動相 A	100 mM 甲磺酸 (pH 2.3)

流動相 B	乙腈	
執行時間 (分鐘)	13	
梯度	分鐘	%B
	0.00	10.0
	11.25	70.0
	12.50	70.0
	13.00	10.0

【0224】 熟悉該項技術者應理解，可以獲得 X 射線繞射圖，其具有取決於所採用的測量條件的測量誤差。特別地，通常已知 X 射線繞射圖中的強度可以取決於所採用的測量條件而波動。應進一步理解，相對強度還可以取決於實驗條件、樣本構造和使用的 X 射線輻射的波長而變化。對於相同的晶體形式，樣本與參考之間的 2- θ 繞射角的一致性在 0.2° 以內，並且應考慮與上述繞射角有關的這種測量誤差程度。因此，應當理解本發明之晶體形式不限於提供與本文所揭露的附圖中描繪的 X 射線繞射圖完全相同的 X 射線繞射圖的晶體形式。提供與附圖中所揭露的 X 射線繞射圖基本相同的 X 射線繞射圖的任何晶體形式都落入本發明之範圍內。確定 X 射線繞射圖的實質特徵的能力在熟悉該項技術者的能力範圍內。

實例 5. LACE-苯磺酸鹽 (LACE-OBs) 的製備

【0225】 在 EasyMax 工作站反應器中，向 4153.0 mg (MW 327.93，12.66 mmol) 的 LACE-Cl 中添加 2350.2 mg 苯磺酸鈉 (MW 180.16，純度 97%，13.05 mmol)。向固體中添加 50 mL 的乙腈 (經分子篩乾燥)。將所得混合物在 25°C 下攪拌 20 小時，產生懸浮液。

【0226】 過濾懸浮液的等分試樣。將濾餅藉由 XRPD 檢查。它被證實僅僅是氯化鈉，表明陰離子交換反應完成。過濾反應混合物並且將濾液在旋轉蒸發器上濃縮，提供黃色固體。向此混合物中添加如上表 5 中描述獲得的約 10 mg 的晶種。蒸發溶液直至它變成更深黃的更黏稠的混合物。將約 50 mL 的丙酮 (無水) 緩慢添加到混合物中，並且將混合物濃縮，重複此過程兩次以獲得黃色固體。將

約 50 mL 的無水丙酮添加到固體中以獲得漿料，將其保持在 4°C 下持續 3 天。將混合物過濾，並且將濾餅用 10 mL 無水丙酮洗滌。將固體在室溫下真空乾燥過夜。獲得了呈黃色固體的 LACE-苯磺酸鹽 3.673 g（64.53%）。LACE 苯磺酸鹽的 x 射線繞射峰呈現在下表 7 中。

[表 7].LACE 苯磺酸鹽的 X 射線繞射峰

角度	d 值
4.3	20.76
12.7	6.95
18.4	4.81
19.0	4.66
19.9	4.47
20.6	4.31
20.8	4.26
21.3	4.18
23.3	3.81
24.2	3.68
25.5	3.49
27.6	3.23
31.4	2.85
33.2	2.70
35.0	2.56
35.4	2.54

實例 6. LACE-甲苯磺酸鹽（LACE-OTs）的製備

【0227】 向玻璃瓶中的 500 mg（1.52 mmol）的 LACE-Cl 中添加 329 mg 的甲苯磺酸鈉（1.52 mmol）和 10 mL 的無水丙酮。將所得混合物在 25°C 下攪拌 5 天並離心。向所得固體中添加 10 mL 的無水乙腈，並將所得混合物在 25°C 下攪拌 6 小時。過濾懸浮液，將濾餅藉由 XRPD 檢查，以表明它僅僅是氯化鈉。過濾懸浮液，並且將濃縮液在旋轉蒸發器上過濾。

【0228】 當溶液沈澱出黃色固體時，添加 10 mL 丙酮，並且將所得懸浮液在室溫下在丙酮中攪拌 1 天。過濾黃色固體並且將固體在室溫下在真空烘箱中乾燥過夜。獲得了大約 300 mg 的呈形式 A 的 LACE-甲苯磺酸鹽。

實例 7. LACE 甲苯磺酸鹽從飽和溶液中結晶

【0229】 將大約 100-300 mg 的 LACE 甲苯磺酸鹽（或適當量至確保飽和）溶解在最少量的溶劑中直至沒有剩餘的晶體可見。使溶液經受環境溫度以在攪拌下緩慢冷卻。

【0230】 選擇八種溶劑或溶劑混合物，取決於 LACE 甲苯磺酸鹽的溶解性。如果在冷卻至室溫之後沒有獲得懸浮液或者懸浮液太少而無法收集足夠的材料進行分析，則將小瓶在 5°C 儲存至少 5 天或在 -20°C 儲存至少 72 h。

【0231】 過濾所得懸浮液並且藉由 XRPD 檢查剩餘的固體。

[表 8].LACE 甲苯磺酸鹽從飽和溶劑中結晶

溶劑	XRPD	注解
丙酮	形式 A	沈澱析出 SEM：薄片狀
乙腈	//	澄清溶液
苯甲醇	//	澄清溶液
水	//	澄清溶液
2-丁酮	形式 A	沈澱析出 薄片狀
甲基異丁基酮	形式 A	沈澱析出
丙酮：乙腈（4：1，v/v）	形式 A	沈澱析出 薄片狀
2-丁酮：乙腈（4：1，v/v）	形式 A	沈澱析出

說明 「//」：由於物質在溶劑中過於可溶而沒有進行

【0232】 如表 8 所見，從丙酮、2-丁酮、丙酮/乙腈混合物、和 2-丁酮/乙腈混合物中結晶產生 LACE 甲苯磺酸鹽的結晶形式 A。

實例 8. 藉由添加抗溶劑使 LACE 甲苯磺酸鹽沈澱

【0233】 基於溶解性研究，確定了四種用於 LACE 甲苯磺酸鹽的良好溶劑。為了確定是否可以獲得 LACE 甲苯磺酸鹽的結晶形式，將 LACE 甲苯磺酸

鹽的接近飽和溶液在 25°C 下在劇烈的攪拌下直接添加到過量的抗溶劑中。如果沒有立即沈澱/結晶，則將混合物保持在攪拌下在室溫下持續最多 24 小時。

【0234】 過濾所得懸浮液並且藉由 XRPD 檢查剩餘的固體。如果 XRPD 與起始材料不同，則藉由 DSC 和 TGA 進一步分析該固體。

[表 9]. 藉由添加抗溶劑使 LACE 甲苯磺酸鹽沈澱

良好溶劑	抗溶劑	XRPD	注解
乙腈	EtOAc	形式 A	在 10 min 之後針狀晶體
	丙酮	澄清溶液	
	甲苯	澄清溶液	
苯甲醇	EtOAc	澄清溶液	
	庚烷	澄清溶液	
DCM	EtOAc	形式 A	
	庚烷	形式 A	
EtOH	MTBE	形式 A	
	EtOAc	澄清溶液	
	庚烷	澄清溶液	

【0235】 如表 9 所見，在 25°C 下的抗溶劑添加產生 LACE 甲苯磺酸鹽的結晶形式 A。

實例 9. 在 4°C 下用溶劑平衡 24 天

【0236】 將約 50 mg 的 LACE 甲苯磺酸鹽懸浮在 1.0 mL 的溶劑（或一定量以確保飽和溶液）中並在 4°C 下振動 7 天和 24 天。

【0237】 過濾所得懸浮液並且藉由 XRPD 檢查剩餘的固體。如果 XRPD 與起始材料不同，則藉由 DSC 和 TGA 進一步分析該固體。如表 10 所見，在較低溫度下平衡後，確定了第二結晶形式（形式 B）。

[表 10]. 在 4°C 下用溶劑平衡 7 天和 24 天

溶劑	7 天		24 天	
	XRPD	注解	XRPD	注解
丙酮	+	形式 B NMR：無分解	+	形式 B + 少量的形式 A
乙腈	//		//	//

	7 天		24 天	
溶劑	XRPD	注解	XRPD	注解
苯甲醇	//		//	//
二氯甲烷	//		//	//
乙醇	//		+	在 4°C 下的懸浮液 在室溫下轉變為澄清溶液， 溶液蒸發在 10 min 內產生形式 A
乙酸乙酯	-		+	形式 B
庚烷	-		-	形式 A，差的溶解性
乙酸異丙酯	-		-	形式 A，差的溶解性
甲醇	//		//	
MTBE	+	形式 B	+	形式 B
甲苯	+	形式 B	+	形式 B
四氫呋喃	+	形式 B+ NMR：無分解	+	形式 B + 形式 A
水	//		//	//
丙酮：庚烷，1：1 v/v	-		+	形式 B
丙酮：水，95：5 v/v	//		//	//
丙酮：水，90：10 v/v	//		//	//
乙腈：水，95：5 v/v	//		//	//
乙腈：水，90：10 v/v	//		//	//
2-丁酮	-		-	形式 A
甲基異丁基酮	-		-	形式 A
丙酮：乙腈（4：1，v/v）	+	形式 B	+	形式 B + 痕量的形式 A
2-丁酮：乙腈（4：1，v/v）	+	形式 B	+	形式 B + 痕量的形式 A

	7 天		24 天	
溶劑	XRPD	注解	XRPD	注解
MIBK：乙腈 (4：1，v/v)	+	形式 B	+	形式 B
丙酮：水 (99：1 v/v)	+	形式 B	+	形式 B
2-丁酮：水 (99：1 v/v)	-	形式 A	+	形式 A + 形式 B
MIBK：水 (99：1 v/v)	-	形式 A	+	形式 B
說明 「-」：沒有檢測到變化 「+」：檢測到變化 「//」：由於物質在溶劑中過於可溶而沒有進行 「空白」未進行				

【0238】 可變溫度 XRPD 示出形式 B 在 100°C 下轉變為形式 A。相反地，在 -20°C 下儲存 3 個月期間，在固體狀態下還觀察到形式 A 到形式 B 的轉變。

【0239】 除了在低溫下形成，還觀察到在將 LACE 甲苯磺酸鹽懸浮在 1.0 ml 的以下溶劑中接著在 25°C 下振動 7 天或 21 天時形成形式 B。結果示出在下表 11 中。未示出 LACE 甲苯磺酸鹽在其中高度可溶的溶劑的結果，因為化合物沒有從溶液中結晶出來。

[表 11]. 在 25°C 下用溶劑平衡 7 天或 21 天

溶劑	7 天	21 天
1,4-二噁咻		形式 B
丙酮		形式 B + 痕量形式 A
乙酸乙酯		形式 B
庚烷		形式 A
乙酸異丙酯	形式 A + 痕量的形式 B	形式 B + 少量的形式 A
MTBE	形式 A + 痕量的形式 B	形式 B + 形式 A
甲苯		形式 B + 形式 A
四氫呋喃		形式 A
丙酮：庚烷 (1：1 v/v)		形式 B
2-丁酮		形式 B
甲基異丁基酮		形式 A

溶劑	7 天	21 天
		低溶解性
丙酮：乙腈（4：1，v/v）	形式 B	形式 B
2-丁酮：乙腈（4：1，v/v）		形式 B
MIBK：乙腈（4：1，v/v）		形式 A 低溶解性
丙酮：水（99：1 v/v）		形式 B
2-丁酮：水（99：1 v/v）		形式 A
MIBK：水（99：1 v/v）		形式 A 低溶解性
說明 「空白」未進行		

【0240】 形式 A 和形式 B 的特性總結示出在表 12 中。

[表 12]. 形式 A 和形式 B 的表徵

參數	方法	形式 A	形式 B
DSC 熔融開始	DSC，10 K/min	110.9°C，88.5 J/g	80.8°C，17 J/g 110.7°C，79 J/g
X 射線繞射	2°-40°（2 θ ）	高	高
熱重法	TGA，20 K/min	在 97.6°C 下 0.13%	在 96.7°C 下 0.16%
形態	SEM	不規則	不規則，小顆粒
吸濕性	DVS	0.64%吸水率直至 70% RH > 70% RH 時潮解	0.55%吸水率直至 70% RH > 70% RH 時潮解
	在 DVS 之後的 XRPD	潮解導致了在解吸 階段期間發生的形 式 A 的溶解和(部 分)重結晶	潮解導致了在解吸 階段期間發生的形 式 A 的溶解和(部分) 重結晶

【0241】 LACE 甲苯磺酸鹽形式 A 的 x 射線繞射峰示出在表 13 中。

[表 13]. LACE 甲苯磺酸鹽形式 A 的 X 射線繞射峰

角度	d 值
11.4	7.75
15.2	5.82
18.4	4.83
19.0	4.66
19.4	4.57
19.8	4.48
21.9	4.05

22.9	3.89
24.9	3.57
25.9	3.44
26.7	3.33
27.1	3.29
29.6	3.01
30.4	2.94
32.1	2.79

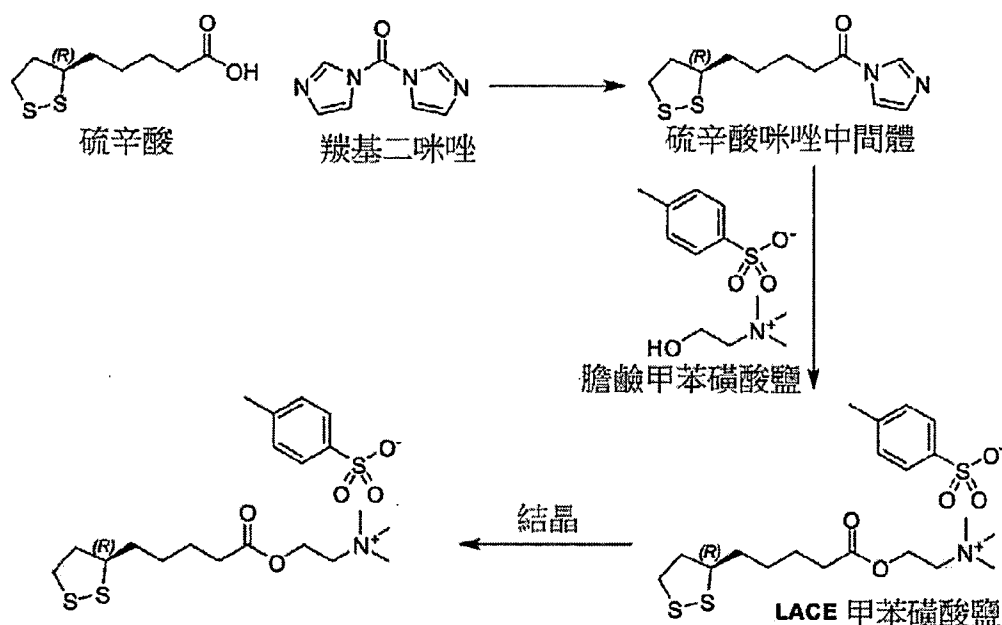
【0242】 LACE 甲苯磺酸鹽形式 B 的 x 射線繞射峰示出在表 14 中。

[表 14]. LACE 甲苯磺酸鹽形式 B 的 X 射線繞射峰

角度	d 值
7.7	11.49
11.5	7.69
15.4	5.77
18.5	4.79
18.8	4.71
19.2	4.63
20.7	4.28
21.4	4.15
23.0	3.86
24.3	3.66
25.4	3.51
29.6	3.02
30.9	2.90
32.7	2.74

實例 10. LACE 甲苯磺酸鹽的替代合成

【0243】 在替代程序中，如下面合成方案中描繪的製備 LACE 甲苯磺酸鹽。



【0244】 反應程序如下。

【0245】 硫辛酸咪唑中間體的製備：在 20°C 下向 2 升反應器中裝入 68.0 g (419.4 mmol) 1,1'-羰基二咪唑，添加 225 mL 的 2-甲基四氫呋喃，並且將所得懸浮液冷卻至 -10°C 並添加 2.37 g (18.32 mmol) 胡寧氏鹼 (Hunig's Base) (N,N-二異丙基乙胺)。接下來，在 60 min 內連續添加 75.0 g (363.5 mmol) (R)-硫辛酸在 375 mL 2-甲基四氫呋喃中的溶液，並且用附加的 2-甲基四氫呋喃沖洗滴液漏斗。將反應混合物在 60 min 內升溫至 0°C，攪拌 30 min 並在 30 min 內升溫至 25°C。經 K900 濾板過濾所獲得的懸浮液，並且用 2-甲基四氫呋喃洗滌過濾器。向所得澄清黃色溶液中添加 75 mL 的三級丁基甲基醚 (TBME)，並且將溶液攪拌 30 min。在 12 h 內將溶液冷卻至 -15°C，產生懸浮液，將其在 -15°C 下攪拌 4.5 h。藉由過濾收集產物，並且在 -15°C 下用 TBME 洗滌濾餅三次。將產物在 25°C 下真空乾燥以產生 96.4 g (85%) 的呈黃色結晶材料的硫辛酸咪唑中間體。

【0246】 膽鹼甲苯磺酸鹽的製備：在 25°C 下向 500 mL 反應器中裝入 50 g (268.5 mmol) 甲苯磺酸甲基酯和 100 mL 丙酮，在 25°C 下在 3 h 內向其中連續添加 25.1 g (281.6 mmol) N,N-二甲基乙醇胺在 50.3 g 丙酮中的溶液。用附加

丙酮沖洗滴液漏斗。將反應混合物在 25°C 下攪拌 20 h，並藉由 HPLC 監測反應進程。當甲苯磺酸甲基酯的水平低於 500 ppm 時，在 150 min 內將所得懸浮液冷卻至 0°C，並且將懸浮液在 0°C 下攪拌 60 min。將產物藉由過濾收集，用 175 mL 丙酮洗滌兩次並在 25°C 下真空乾燥以獲得 73.1 g (99%) 呈白色結晶固體的膽鹼甲苯磺酸鹽。

【0247】 LACE 甲苯磺酸鹽的製備：在 25°C 下向 500 mL 反應器中裝入 61.0 g (221.5 mmol) 膽鹼甲苯磺酸鹽、70.8 g (227.5 mmol) 硫辛酸咪唑中間體、300 mL 乙腈和 300 mL 丙酮。在 25°C 下將胡寧氏鹼 (2.81 g, 21.8 mmol) 添加到懸浮液中，並將反應混合物在 25°C 下攪拌 27 h，同時藉由 HPLC 監測反應進程。在反應完成之後，添加 6.0 g 活性炭並將混合物在 25°C 下攪拌 30 min。經 K900 濾板過濾懸浮液，並且用 120 mL 丙酮/乙腈 (1 : 1) 洗滌過濾器。將所獲得的澄清溶液升溫至 30°C 並且在 1 h 內添加 1200 mL TMBE。將所得懸浮液在 30°C 下攪拌 1 h 接著在 12 h 內將混合物冷卻至 -15°C。在 4 h 內將所得懸浮液升溫至 30°C 並在 12 h 內再冷卻至 -15°C 並維持在 -15°C 持續 12 h。藉由過濾收集產物並將其於 -15°C 下用 300 mL 丙酮洗滌三次。在 25°C 下將產物真空乾燥以產生 90.7 g (88%) LACE 甲苯磺酸鹽。

LACE 甲苯磺酸鹽的重結晶：

使用 2-丁酮/水的結晶

【0248】 活性炭處理：製備了 450.0 g 2-丁酮和 18.0 g 水的混合物。在單獨的玻璃瓶中，將 5.0 g 的活性炭懸浮在一小部分的 2-丁酮/水混合物中。向 750 ml 的含有 50.0 g 粗 LACE 甲苯磺酸鹽的反應器中添加剩餘部分的 2-丁酮/水混合物 (444.6 g)，同時在 20°C 下攪拌。在攪拌大約 100 min 之後，獲得了黃色且略微不透明的溶液，並且將其與活性炭懸浮液一起裝入容器中，由此產生黑色懸浮液。在攪拌 80 分鐘之後，過濾懸浮液，用附加的 2-丁酮沖洗玻璃瓶和濾餅。

【0249】 結晶：將澄清且黃色的溶液轉移到 3500 mL 反應器中並在攪拌下加熱至 30°C，並且在 120 min 內連續添加 2-丁酮（1225.0 g）。在 4 小時內開始冷卻至 -5°C 之前，將溶液攪拌額外的 30 min。在約 18.5°C 觀察到結晶的開始。將懸浮液保持在 -5°C 下持續 30 min，在 2 小時內加熱至 30°C，保持在 30°C 下持續 30 min，在 10 小時內冷卻至 -15°C，並在 -15°C 下攪拌 3 小時。將懸浮液過濾（4-7 μm 孔徑的過濾器），用冷丙酮（-20°C）洗滌濾餅 3 次，洗滌時間小於 1 分鐘。在過濾和洗滌期間，將過濾器保持在氮氣流下。將產物在 25°C 和 2 毫巴下在真空烘箱中乾燥 18.5 小時。在乾燥之後，回收了 42.65 g 的 LACE 甲苯磺酸鹽（85%產率）。將 LACE 甲苯磺酸鹽用手動篩（1 mm 篩孔尺寸）手動篩分以便使團聚體解聚，產生輕微凝聚直至易流動的 LACE 甲苯磺酸鹽的粉末。

使用乙腈/丙酮的替代結晶

【0250】 活性炭處理：在 250 mL FlexyLAB 反應器中，將 6.5 g 的粗 LACE 甲苯磺酸鹽和 0.65 g 的活性炭藉由攪拌以固體狀態混合，在攪拌的同時向其中添加 43.4 g 的乙腈。使所獲得的黑色懸浮液達到 30°C 並攪拌 145 分鐘。過濾懸浮液，產生澄清且黃色的溶液。

【0251】 結晶：在另一個 250 mL FlexyLAB 反應器中，使經過濾的溶液在攪拌下達到 30°C，在 60 min 內藉由連續配料向其中添加丙酮（83.7 g）。將所得澄清且黃色的溶液攪拌額外的 60 min 並在 10.5 h 內冷卻至 0°C。在約 17.8°C 觀察到結晶的開始。將所得略微黃色的懸浮液在 0°C 下攪拌額外的 8 小時。過濾懸浮液（S&S 過濾器，4-7 μm 孔徑的過濾器），並且將濾餅用 2 份冷丙酮（0°C）洗滌。在過濾和洗滌期間，將過濾器保持在氮氣流下。將產物在 25°C 和 2 毫巴下在真空烘箱中在玻璃過濾器夾持件上乾燥 45 小時。在乾燥之後，從過濾器回收 4.2 g 的 LACE 甲苯磺酸鹽（部分團聚的），即，此過程步驟的產率係 64%。

【0252】 上述合成途徑和重結晶程序具有以下優勢：

硫辛酸咪唑中間體係穩定的並且可以分離。分離減少了由下一步驟中 CDI 與膽鹼的反應形成的雜質的形成的風險。

【0253】 鏡像異構物純度 諸位發明人出人意料地觀察到，中間體合成時有 S 異構物消耗，從而提高期望的 (R) 異構物的濃度。結果係，S 異構物在最終活性藥物成分中的量低於 2%。

【0254】 在製備膽鹼甲苯磺酸鹽期間，僅使用一種溶劑，並且反應在更濃縮的條件下進行。反應未使用升高的溫度或蒸餾，降低了能耗，並且使用環保溶劑。最後，反應方案在最後一步未引入甲苯磺酸甲基酯，降低了最終產物中遺傳毒性試劑甲苯磺酸甲基酯的可能性。

【0255】 在使用 2-丁酮/水的結晶期間，嚴格控制溫度並將最高溫度限制到 30°C 能夠為締合物種的生成提供良好的控制，已知締合物種引起眼部刺激。此外，使用活性炭減少了任何締合物種的形成。另外，該等措施導致形成形式 B，其在低於 25°C 的溫度下係穩定形式。在替代重結晶程序期間，在結晶期間的附加的加熱/冷卻循環減少了懸浮液過濾和洗滌所需的時間。整個過程係基於具有低潛在毒性的溶劑，即，根據 ICH 指南第 3 類。

【0256】 以下示例性分析方法用於定量硫辛酸膽鹼酯甲苯磺酸鹽和 (R)-硫辛酸膽鹼酯甲苯磺酸鹽的純度。

硫辛酸膽鹼酯甲苯磺酸鹽分析的分析條件

在以下層析條件下對 LACE 甲苯磺酸鹽進行分析：

裝置	具有梯度洗脫和UV檢測器的HPLC系統， 例如，Agilent 1260
柱：	Poroshell Phenyl Hexyl 粒度：2.7 μm，供應商：例如，安捷倫公司 長度：100 mm，內徑：4.6 mm
柱溫：	15°C 自動進樣器溫度：5°C

流動相： A：例如藉由將13.8 g的KPF₆與1 L的水混合、添加1 mL磷酸、並攪拌直至KPF₆溶解而製得的在水中的75 mM六氟磷酸鉀（KPF₆）。藉由0.2 μm尼龍膜濾器過濾。
B：乙腈

梯度：	時間 [min]	初始	20	25	25.1	30
	% B	25	75	75	25	25

流速：1.2 mL/min 執行時間：30 min
注射體積：15 μL
檢測 UV 波長：210 nm

硫辛酸膽鹼酯甲苯磺酸鹽分析的分析條件

【0257】 藉由將 LACE 水解成硫辛酸和膽鹼，並測量硫辛酸的鏡像異構物純度來測量 LACE 鹽例如 LACE 甲苯磺酸鹽的鏡像異構物純度。用於水解 LACE 鹽的示例性方法如下：將 25 mg LACE 鹽（例如，LACE 甲苯磺酸鹽）溶解在 12 mL 的乙腈和 12 mL 的水中，向此溶液中添加 250 μL 的 1 N NaOH。將溶液保持在室溫下持續 30（±5）分鐘，這足以將 LACE 水解成硫辛酸。將溶液用 250 μL 的 10%甲磺酸中和並用水稀釋至適當體積。現在使用以下示例性 HPLC 方法分析此硫辛酸溶液的鏡像異構物純度。

裝置 HPLC系統和UV檢測器，例如Agilent 1260
柱： CHIRALPAK AY-3R
 粒度：3 μm，供應商：例如，大賽璐株式會社（Daicel）
 長度：100 mm，內徑：4.6 mm
柱溫：30°C 自動進樣器溫度：室溫
流動相： A：例如藉由將6.5 mL的MSA與1 L的水混合並添加4.5 mL
 的50%氫氧化鈉而製備的100 mM甲磺酸（MSA）。
 B：乙腈

等度：	%A	70
	% B	30

流速：1 mL/min 執行時間：20 min
注射體積：15 μL
檢測 UV 波長：210 nm

【0258】 圖 16 提供了藉由上述方法製備的硫辛酸膽鹼酯的 HPLC 層析圖並且示出 (S) 異構物的量（如在水解成硫辛酸之後測量的）低於 (R) 異構物的 2%。

參考以下參考文獻：

【0259】 Belyaev, A. A.; Radina, L. B.; Novoselova, A. A., Bulletin of the Academy of Sciences of the USSR Division of Chemical Science [蘇聯科學院化學科學部公報], **1988**, 37, 2293 - 2296 以及 Izvestiya Akademii Nauk SSSR, Seriya Khimicheskaya, **1988**, 11, 2542 - 2545。

【0260】 Lukac, Milos; Mojzis, Jan; Mojzisova, Gabriela; Mrva, Martin; Ondrisk, Frantisek; Valentova, Jindra; Lacko, Ivan; Bukovsky, Marian; Devinsky, Ferdinand; Karlovska, Janka, European Journal of Medicinal Chemistry [歐洲藥物化學雜誌], **2009**, 44, 4970 - 4977。

【0261】 National Institute Of Advanced Industrial Science And Technology [國立先進工業科學和技術研究院]; Tanaka, Mutsuo; Yoshioka, Kyoko; Satou, Yukari; Niwa, Osamu; Fujimaki, Makoto; Mizutani, Wataru; Yoshida, Yasukazu, JP5751578 B2。

【0262】 Tanaka, Mutsuo; Sawaguchi, Takahiro; Sato, Yukari; Yoshioka, Kyoko; Niwa, Osamu, Tetrahedron Letters [四面體快報], **2009**, 50, 4092 - 4095。

【0263】 Klykov; Serebrennikova, Russian Chemical Bulletin [俄羅斯化學公報], **1998**, 47, 1547 - 1549。

實例 11. LACE-3,4-DHBz (鹽/共晶體) 的製備

【0264】 在 100 mL 反應器中，向 308 mg 的 3,4-二羥基苯甲酸和 365.2 mg 的 2-乙基己酸鈉中添加 50 ml 的甲醇（試劑等級）。將所得漿料在 25°C 下攪拌約 20 小時。在 2 小時內將含有溶解在 20 mL 甲醇中的 658 mg 的 LACE-Cl 的溶

液滴加到所得混合物中。在添加完成之後，觀察到幾乎澄清的溶液。將所得混合物在 25°C 下攪拌 20 小時。將反應混合物過濾，並將濾液作為澄清溶液收集。將濾液在 25°C 下在真空下在 10 毫巴下在旋轉蒸發器上濃縮。將無水丙酮 (50 mL) 添加到殘餘材料中。將所得混合物在 25°C 下平衡 20 小時。將漿料過濾，並且將餅用 5 mL 無水丙酮洗滌。將濾餅在 25°C 下真空乾燥 6-8 小時以獲得 835 mg 的灰白色固體。產物的 H-NMR 分析指示 LACE : 3,4-二羥基苯甲酸鹽的化學計量比為 1 : 2 並且 IC 分析指示 LACE : Na 的比率為 1 : 2。

【0265】 注意：在此過程中，反應中產生的 NaCl 沒有從期望產物中除去。諸位發明人假設產物為陰離子交換產物並且可以是具有 Na-3,4-二羥基苯甲酸鹽和 NaCl 的共晶體或摻合物。

【0266】 LACE 3,4-二羥基苯甲酸鹽的 x 射線繞射峰示出在表 15 中。

[表 15]. LACE 3,4-二羥基苯甲酸鹽的 XRPD 峰

角度	d 值
6.2	14.23
10.8	8.18
12.5	7.09
14.5	6.10
15.5	5.70
16.7	5.31
17.4	5.10
18.0	4.93
18.5	4.78
19.6	4.53
19.9	4.45
21.9	4.06
24.2	3.68
25.1	3.55
25.8	3.45
26.8	3.32
27.4	3.25
31.7	2.82

實例 12. 硫辛酸膽鹼酯碘化物的結晶形式

【0267】 硫辛酸膽鹼酯碘化物可以藉由例如美國專利申請公開案號 2010/0317725 中描述的程序來製備。簡略地，將 (R)-硫辛酸用 N,N-二甲基乙醇胺在合適的偶合劑（如二環己基碳二亞胺（DCC））的存在下，視需要在鹼（如二甲基胺基吡啶（DMAP））的存在下處理，以產生 (R)-2-(二甲基胺基)乙基-5-(1,2-二硫戊環-3-基)戊酸酯。使 (R)-2-(二甲基胺基)乙基-5-(1,2-二硫戊環-3-基)戊酸酯與甲基碘在合適的溶劑中進一步反應以產生 LACE 碘化物，可使其從合適的溶劑中結晶以提供結晶形式。LACE 碘化物具有以下 x 射線繞射圖。

[表 16]. LACE 碘化物的 XRPD 圖

角度	d 值
4.9	18.03
18.3	4.84
19.5	4.55
20.6	4.30
22.1	4.02
24.0	3.70
24.4	3.64
27.4	3.25
29.4	3.04
30.2	2.95
31.5	2.84
31.9	2.81
33.6	2.66
34.4	2.61
36.2	2.48

實例 13. 選定的 LACE 鹽的對比穩定性測試

【0268】 水溶液或懸浮液中的穩定性：在 40°C 下持續 1 週，LACE-Cl、LACE-I 和 LACE-OBs 在酸性以及鹼性 pH 緩衝水溶液中以及還在水中示出了極差的穩定性（10%-99%降解）。在 pH 4.7 緩衝溶液中，觀察到約 4%降解。LACE-OTs 的穩定性與 LACE-OBs 的穩定性類似。

【0269】 有機溶液或懸浮液中的穩定性：在 40°C 下持續 1 週，LACE-Cl、LACE-I、LACE-OBs 和 LACE-OTs 示出在甲醇和乙醇中完全降解，在其他溶劑

(EtOAC、丙酮、IPA 和 THF) 中嚴重降解。在相同條件下，它們作為 0.1% 在乙腈中的溶液和 0.1% 在庚烷中的懸浮液係穩定的 (< 2% 降解)。

【0270】 固態穩定性：LACE-Cl 示出大約 7% 的降解並且在 40°C 下持續 1 週以及在 40°C 75% RH 下持續 1 週變為黏性團塊。LACE-I、LACE-OBs 和 LACE-OTs 在 40°C 下持續 1 週係穩定的，而沒有物理形態的變化。然而，在 40°C 75% RH 下持續 1 週，LACE-OBs 和 LACE-OTs 變成黏性的並且僅 LACE-I 形式保持相同；它們都示出 4%-7% 的降解。

【0271】 光穩定性：在透明小瓶中，LACE-Cl、LACE-I、LACE-OBs 和 LACE-OTs 都示出嚴重降解和顏色變化。LACE-Cl 變成黏性的，而 LACE-I 保持不變。LACE-OBs 示出結晶度的降低。LACE-OTs 示出一些無定形內含物。在琥珀色小瓶中，LACE-I、LACE-OBs 和 LACE-OTs 係穩定的，除了 LACE-Cl，其具有約 5% 降解並且變成黏性的。對於 LACE-I、LACE-OBs 和 LACE-OTs，物理形態保持相同。

【0272】 賦形劑相容性：5% 的 LACE-Cl、LACE-I 和 LACE-OBs 的溶液在水性賦形劑中在 40°C 下持續 2 週示出約 5% 的降解。將 LACE 鹽溶解在以下賦形劑中的每一種中：0.01% 苯紫氯銨、20 mM 乙酸鹽緩衝劑、20 mM 檸檬酸鹽緩衝劑、1% Na-羧甲基纖維素、1% 羥丙基甲基纖維素和 0.01% Na-乙二胺四乙酸。在同一賦形劑相容性測試中，5% 的 LACE-OTs 溶液在 40°C 下持續 1 週示出約 1%-3% 的降解。所有候選物在 1% 丙胺酸和 1% 組胺酸溶液中在 40°C 下持續 2 週都示出嚴重降解。

【0273】 在 25°C 下持續 1 週的賦形劑相容性研究中，LACE-Cl 分別在 HPMC 和 HPβCD 的情況下示出約 8% 和 3.35% 的降解以及在 Na-CMC、丙胺酸和組胺酸中示出 2%-3% 的降解。LACE-I 和 LACE-OBs 在相同條件下具有 < 2% 的降解。在 40°C 下持續 2 週，LACE-Cl，LACE-I 和 LACE-OBs 具有較高的降

解，而 LACE-OTs 在 40°C 下持續 1 週具有 < 2% 的降解，除了在 HPMC 中，在其中所有候選物都具有 4%-6% 的降解。在相同賦形劑的情況下在 40°C/75% RH 下持續 2 週，LACE-Cl、LACE-I 和 LACE-OBs 具有高的嚴重降解，而 LACE-OTs 在 40°C 下在 1 週時具有高降解。

實例 14. 化學特性和物理-化學特性

【0274】 **熱特性：**LACE-Cl 在 DSC 中示出多個熱事件。第一事件係在 79.4°C，其中焓為 17.8 J/g，並且第二事件係在 131.7°C，其中焓為 43.7 J/g。LACE 氯化物藉由 TGA 展現出在 64.2°C 下 1.1% 的重量損失、在 131.7°C 下 1.1% 的重量損失和在 197.8°C 下 2.0% 的重量損失。

【0275】 LACE-I 示出在 112.4°C 下的單熔點和 82.3 J/g 的熔融焓。它藉由 TGA 展現出在 152.6°C 下 0.2% 的重量損失。

【0276】 LACE-OBs 示出在 80.3°C 下的單熔點和 90.6 J/g 的熔融焓。它藉由 TGA 展現出在 139.4°C 下 0.3% 的重量損失。

【0277】 LACE-OTs 示出在 T 開始 107.0°C 下的單熔點和 75.9 J/g 的熔融焓。它藉由 TGA 展現出在 88.3°C 下 0.16% 的重量損失。

【0278】 在加熱/冷卻/加熱循環 DSC 中，所有的 4 種候選物在冷卻期間熔融和再結晶，然後在第二個加熱循環中熔融。LACE-Cl 在 DSC 循環期間展現出形式改變。

實例 15. 形態學特性

【0279】 **吸濕性：**LACE-Cl 在環境條件下係高度吸濕的。它在暴露於 58% RH 一天後係潮解的。在 DVS 測量中，LACE 氯化物從 0% RH 到 50% RH 吸收了 18.6% 的水分。DVS 等溫線係不可逆的。它在周圍環境中是無定形的，但在 0% RH 下藉由 Cryo-XRPD 係結晶的。

【0280】 在 58% RH 下暴露一天後並藉由 DVS，LACE-I 係非吸濕的。在 DVS 之後形式不變。它係高度結晶固體但在暴露於環境條件後改變顏色。

【0281】 LACE-OBs 鹽形式係高度結晶但吸濕的。它在 58% RH 下暴露一天後係潮解的但不吸濕最高達 6 小時。在 DVS 中，從 50% RH 至 90% RH 它係潮解的，但在 DVS 研究之後由於在 DVS 循環的解吸階段的重結晶而恢復了初始形式。

【0282】 LACE-OTs 係高度結晶的並且在 58% RH 下持續一天係非吸濕的。在 DVS 中，最高達 60% RH 它吸收小於 2% 水分並且在 DVS 研究之後形式保持不變。

【0283】 晶體改性：在不溶於其中的溶劑中平衡後，LACE-Cl 變成潮解的黏性固體。在 DSC 和可變溫度 XRPD 研究期間，觀察到形式變化。在溶劑中平衡 24 小時後或在 DSC 分析期間，LACE-I 和 LACE-OBs 沒有示出多晶行為。

【0284】 基於鹽選擇和多態性研究的結果，可見的是 LACE-Cl 係吸濕的，對氧、光和水分敏感，並且不適於在正常條件下處理。LACE-I 在環境條件下在固體狀態下展現出變色以及可能地緩慢降解。LACE 苯磺酸鹽和 LACE 甲苯磺酸鹽均可以在環境條件下處理，而沒有任何降解。

實例 16. LACE 甲苯磺酸鹽藥物組成物的開發

【0285】 發現 LACE 鹽在水中自發聚合，形成締合物種。發現 LACE 的締合物種係眼部刺激物。締合物種的形成取決於許多因素，包括 LACE 的濃度、製造過程、溫度、和時間。此外，發現締合物種的形成係不可逆的。因此，在 API 合成和配製物製備期間，必須控制締合物種的形成。

【0286】 研究了多種賦形劑以確定哪些賦形劑將減少締合物種的形成。進行了快速兔子眼部耐受性研究，以測試 LACE 甲苯磺酸鹽與不同賦形劑的眼部耐受性。研究設計涉及每組三隻公兔。將兔子左眼以每次一滴給藥 6 次，相隔約

1 小時，每滴投與約 30 微升。右眼未給藥並用作對照。如表 17 中的兔子眼部耐受性的結果所見，確定包含等莫耳量的羥丙基 β 環糊精減少或防止了締合物種的形成。

[表 17]. 用不同配方賦形劑的快速兔子耐受性結果		
賦形劑	基本原理	是否耐受
丙二醇	陽性對照	否
0.7% LACE-OTs (0.44% LACE) 與 HP- β -CD	HP- β -CD 防止締合物種的形成的測試	是
2.2% LACE-OTs (1.38% LACE) 與 HP- β -CD		是
6.2% LACE-OTs (3.9% LACE) 與 HP- β -CD		是， 最小刺激
1.9% LACE-I (1.33% LACE) 與 HP- β -CD 和羥丙基甲基纖維素 (HPMC)	HPMC 作為黏度調節劑的測試	是
媒介物與 30%聚乙二醇 (PEG) 300 (無 HP- β -CD)	PEG 作為 HP- β -CD 的替代物的測試	是
2.2% LACE-OTs (1.3%) 與 10% PEG 300 (無 HP- β -CD)		否
1.3% LACE (Cl)，1.5%甘油，0.5%丙胺酸，0.005% BAC	陰性對照和對比物	是

【0287】 如上所見，使用 HP- β -CD 防止締合物種的形成，並且從而導致沒有刺激或具有最小刺激的可耐受眼部形成物。

【0288】 基於來自快速兔子耐受性研究的數據，製備原型 LACE 甲苯磺酸鹽藥物組成物，並將其 在兔子眼部生物利用度研究中進行測試。它們的組成示出在表 18 中。

[表 18]. LACE 甲苯磺酸鹽配製物的組成	
組分	量 (w/v%)
LACE-OTs	0.7%至 6.4%
乙酸鈉三水合物 (緩衝劑)	0.07%
羥丙基- β -環糊精 (HP- β -CD)	2%至 25%

	(LACE-OTs 的莫耳當量)
甘油	0 - 1.5%
羥丙基甲基纖維素 (HPMC)	0 - 1%
鹽 (例如, 作為張力劑的 NaCl)	0-1%
氫氧化鈉/鹽酸	適量至 pH 4.5
純化水	適量至 100%
防腐劑 (視需要的)	0% - 0.1%
滲透壓莫耳濃度	108-510 mOsm
表面張力	35-60 mN/m
pH	4.25-4.75
黏度 (cps), CP52, 在 60 rpm 下	1-90

【0289】 製備以下具體藥物組成物，以進行穩定性、毒理學、和眼部生物利用度研究。

[表19]. LACE鹽眼用配製物的組成

組分	百分比(w/v)																			
	1.5	1.5	3.3	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
LACE CI	—	—	—	0.79	0.81	2.2	2.2	2.2	2.2	2.2	2.2	2.2	2.2	2.2	2.2	2.2	2.2	2.2	2.2	—
LACE 甲磺酸鹽	1.3	1.3	3	0.5	0.50	1.3	1.3	1.3	1.3	1.3	1.3	1.3	1.3	1.3	1.3	1.3	1.3	1.3	1.3	4.8
LACE 等效物	—	—	6.3	15	2.5	6.3	3.15	6.3	6.3	6.3	6.3	6.3	6.3	6.3	6.3	6.3	6.3	6.3	6.3	3
HP-β-CD	—	—	—	0.5	0.5	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	3.00
HPMC	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
苯氧氣鉍 (防腐劑)	0.005	0.02	0.02	—	—	0.02	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
山梨酸	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
NaCl	—	0.5	0.25	0.75	0.6	0.5	0.5	—	—	0.5	1.0	0.5	0.5	0.53	0.27	0.28	0.25	—	0.5	0.10
甘油	1.4	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
PEG 300	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
丙胺酸	0.5	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
NaOAc (緩衝劑)	—	0.07	0.07	0.07	0.07	0.07	—	—	—	0.07	0.07	0.07	0.07	0.07	0.07	0.07	0.07	0.07	0.07	0.07
NaOH / HCL (pH調節)	pH 4.5	pH 4.5	pH 4.5	pH 4.5	pH 4.5	pH 4.5	pH 4.5	pH 4.5	pH 4.5	pH 4.5	pH 4.5	pH 4.5	pH 4.5	pH 4.5	pH 4.5	pH 4.5	pH 4.5	pH 4.5	pH 4.5	pH 4.5
純化水	適量至 100	適量至 100	適量至 100	適量至 100	適量至 100	適量至 100	適量至 100	適量至 100	適量至 100	適量至 100	適量至 100	適量至 100	適量至 100	適量至 100	適量至 100	適量至 100	適量至 100	適量至 100	適量至 100	適量至 100

實例 17. 不同賦形劑對硫辛酸的眼部生物利用度的影響

【0290】 為了測試不同賦形劑對硫辛酸的眼部生物利用度的影響，製備了 2.1% LACE 甲苯磺酸鹽（1.3% LACE）的各種藥物組成物，並將其兔子中進行測試。

【0291】 使用以下程序進行測試：在給藥期期間，將劑量配製物容器保持在濕冰上，並且在劑量投與之前，使單獨劑量平衡至環境溫度持續幾分鐘。動物的兩隻眼睛都接受單次局部眼劑量。局部劑量以固定基準（35 μ L/眼）藉由外置活塞式移液器投與到右眼和左眼角膜的中心、上部，並允許擴散到眼表面。在投與劑量之後，允許眼睛自然閉合。每隻動物被約束大約 1 分鐘，以防止揉眼睛。

【0292】 在每個時間點（0.25、.5、1、2 小時）處死兩隻動物，將雙眼摘出，並且收集右眼和左眼的適當組織。在確定組織樣本的重量之後，將組織樣本在液氮中快速冷凍，並且然後儲存在乾冰上直至儲存在大約 -80°C。

【0293】 為了製備角膜樣本，藉由將 3 g 乾牛乳用 100 mL 水復原來製備在 Milli-Q 水中的 3%（w/v）牛乳。在 OmniPrep 2-mL 預裝載管中，將角膜樣本和冰冷的 3% 牛乳以 9 mL 乳與 1 g 組織（稀釋係數 = 10）的比率組合。將樣本在 BeadRuptor 中以 6 m/s 珠磨均化 1 分鐘，停留 30 秒，共進行 4 次循環（管夾持件在乾冰上預冷）。

【0294】 根據預定義的設計，將每種樣本（校準用標準樣本、品質控制樣本、空白樣本和研究樣本）的 10- μ L 等分試樣轉移到 96 孔提取板中。將內部標準加標溶液（100 ng/mL 的花生四烯乙醇胺-d4、阿替洛爾、卡馬西平、白楊素、格拉非寧（glyburide）、地塞米松、胺磺丁脲、和格列苯脲在乙腈中的每一種）的 80- μ L 等分試樣添加到所有孔中，除了基質空白的孔，向其中每個孔中添加乙腈的 80- μ L 等分試樣。將板覆蓋，渦流混合，並且然後在 > 3000 rpm（2103 x g）下在 4°C 下離心 5 分鐘。將上清液（70 μ L）轉移到乾淨的 96 孔板的相應孔中，並

且然後在大約 40°C 下在氮氣流下蒸發至乾燥。使乾燥的殘餘物在 100 µL 在水中的 0.1% (v/v) 甲酸中復原。將板覆蓋，渦流混合，並在大約 4°C 下儲存直至被注射。

【0295】 硫辛酸儀器條件：

柱：ACE Excel SuperC18 (50 × 2.1 mm，1.7 µm)

柱溫箱：50°C

溶劑 A：5：95：0.1 (v:v:v) 乙腈：水：甲酸

溶劑 B：50：50：0.1 (v:v:v) 甲醇：乙腈：甲酸

注射體積：15 µL

流速：0.9 mL/min

在 0.20 min 至 1.80 min 之間的柱流出物轉移到 MS 源

LC 梯度如下：

時間 (min)	%A	%B
0.00	60	40
0.20	60	40
1.80	55	45
1.90	5	95
2.40	5	95
2.50	60	40
2.70	60	40

硫辛酸膽鹼酯儀器條件：

柱：ACE Excel SuperC18 (50 × 2.1 mm，1.7 µm)

柱溫箱：50°C

溶劑 A：100：0.1 (v:v) 水：甲酸

溶劑 B：100：0.1 (v:v) 乙腈：甲酸

注射體積：2 µL

流速：0.9 mL/min

在 0.20 min 至 1.20 min 之間的柱流出物轉移到 MS 源

LC 溶劑梯度如下：

時間 (min)	%A	%B
0.00	80	20
0.20	80	20
1.10	30	70
1.20	5	95
1.70	5	95
1.80	80	20
2.00	80	20

【0296】 眼部組織中硫辛酸水平的結果示出在表 20 中。

[表 20]. 在投與包含 2.1% LACE 甲苯磺酸鹽 (1.3% LACE) 的藥物組成物之後兔子眼部組織中的硫辛酸水平

所測試的賦形劑	配製物	AUC 房水 (hr*ng/ml)	AUC 角膜 (hr*ng/ml)	AUC 結膜 (hr*ng/ml)	Cmax 房水 (ng/ml)	結論 (房水)
氯離子抗衡離子的影響	6.3% HPbCD , 0.0% NaCl	66	140	2804	211	氯離子對眼部生物利用度無影響
	6.3% HPbCD , 0.5% NaCl	92*	327	2916	333	
	6.3% HPbCD , 1.0% NaCl	43	224	2373	124	
添加 BAK (還用作於 HPMC 和丙	6.3% HPbCD , 0.5% NaCl, 0.02% BAC	99	290	2141	381	BAK 對硫辛酸眼部利用度無影響

胺酸 影響 的對 比 物)						
添加 HPMC	6.3% HPbCD ， 0.5% NaCl， 0.02% BAC， 0.5% HPMC	57	373	4709	192	在 1.3% LACE 下使 用 HPMC 的硫 辛酸 生物 利用 度無 增加
添加 丙胺 酸	6.3% HPbCD ， 0.5% NaCl， 0.02% BAC， 0.5%丙 胺酸	36	226	1347	83	丙胺 酸沒 有增 加硫 辛酸 生物 利用 度
添加 山梨 酸	6.3% HPbCD ， 0.5% NaCl， 0.01% BAC， 0.5% HPMC ， 0.1% 山梨酸	114*	165	3202	326	含 HPMC 的配 製物 中山 梨酸 對硫 辛酸 生物 利用 度影 響不 明顯
HPbC D +	6.3% HPbCD	92	327	2916	333	

PEG 400	， 0.5% NaCl					
	3.1% HPbCD ， 5.3% PEG400	100*	1039	5719	257	減少的 HPbC D 的 影響 不明 顯
LACE 氯化 物配 製物	1.3% LACE (Cl) ， 1.5% 甘油， 0.5%丙 胺酸， 0.005% BAC	59	398	6021	88	對照

【0297】 接下來，使用以上所述之方法評估具有更高 LACE 濃度的 LACE 甲苯磺酸鹽藥物組成物的兔子眼部硫辛酸生物利用度。結果示出在下表 21 中。

[表21]. 在較高濃度LACE甲苯磺酸鹽配製物下硫辛酸的局部生物利用度

原理	配製物	AUC 房水 (hr ⁻¹ ng/ml)	Cmax 房水 (ng/ml)	AUC 角膜 (hr ⁻¹ ng/ml)	Cmax 角膜 (ng/ml)	AUC 結膜 (hr ⁻¹ ng/ml)	Cmax 結膜 (ng/ml)
不含HPMC 的配製物	2.2% LACE-OTs, 6.3% HPbCD, 0.5% NaCl, 0.02% BAC	99	381	290	970	2141	5080
包含 HPMC	2.2% LACE-OTs, 6.3% HPbCD, 0.50% NaCl, 0.02% BAC, 0.5% HPMC	57	192	373	1156	4609	8075
	4.8% LACE-OTs, 15% HPbCD, 0.25% NaCl, 0.02% BAC, 0.5% HPMC	220	702	1019	3045	6048	13960
	6.4 % LACE-OTs, 19.6% HPbCD, 0.0% NaCl, 0.02% BAC, 0.5% HPMC	743	1640	1431	3695	9264	12465
	2.2% LACE-OTs, 6.3% HPbCD, 0.50% NaCl, 0.01% BAC, 0.5% HPMC, 0.1% 山梨酸	114	326	165	288	3202	5008
LACE 氯化物 配製物	4.8 % LACE-OTs, 15% HPbCD, 0.25% NaCl, 0.01% BAC, 0.5% HPMC, 0.1% 山梨酸	410	1409	920	2150	6173	9247
	1.5 % LACE-Cl, 1.5% 甘油, 0.5% 丙胺酸, 0.005% BAC	59	88	398	349	6021	10955
	1.5% LACE-Cl, 6.3% HPbCD, 0.07% NaOAc, 0.02% BAC	19	42	389	309	8660	4871
	3.3% LACE-Cl, 15% HPbCD, 0.07% NaOAc, 0.02% BAC	235	134	3540	1621	11580	5582

【0298】 如從表21的結果所見，HPMC在較低濃度的LACE-甲苯磺酸鹽和LACE氯化物下作用有限，但在較高濃度的LACE-甲苯磺酸鹽和LACE氯化物下以非線性方式增加了眼部硫辛酸生物利用度。

【0299】 為了評估 HPMC 的影響，使用以上所述之方法製備了含 HPMC 和不含其的藥物組成物，並比較了在角膜和房水中 LACE 和硫辛酸的生物利用度。結果（作為四次測量的平均值報告）示出在表 22 中。

[表 22]. 對於含 HPMC 和不含其的不同藥物組成物在房水和角膜中硫辛酸和 LACE 的藥物動力學參數

	1.5% LACE-Cl, 1.5% 甘油, 0.5%丙胺酸, 0.005% BAC	2.2% LACE-OTs, 6.3% HPbCD, 0.5% NaCl, 0.02% BAC		4.8% LACE-OTs, 15% HPbCD, 0.25% NaCl, 0.02% BAC		6.4% LACE-OTs, 19.6% HPbCD, 0.0% NaCl, 0.02% BAC	
		不含 0.5% HPMC	含 0.5% HPMC	不含 0.5% HPMC	含 0.5% HPMC	不含 0.5% HPMC	含 0.5% HPMC
房水（硫辛酸）							
AUClast (h*ng/ml)	60	44.8	57.9	41.9	217	125	1030
Cmax (ng/ml)	220	181	126	39.8	1150	301	3310
Tmax (小時)	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25
房水（LACE）							
AUClast (h*ng/ml)	0.382	0.144	1.17	19.1	3.28	0.504	15.9
Cmax (ng/ml)	0.449	0.415	2.35	74.8	11.3	0.892	66.7
Tmax (小時)	0.25	0.25	0.50	1.0	0.25	0.25	0.25
角膜（硫辛酸）							

AUClast (h*ng/ml)	395	264	645	567	1260	729	3720
Cmax (ng/ml)	859	667	1530	649	5940	1670	15300
Tmax (小時)	0.25	0.25	0.25	1.0	0.25	0.25	0.25
角膜 (LACE)							
AUClast (h*ng/ml)	92.9	32.3	77.4	48.2	150	492	693
Cmax (ng/ml)	129	82.5	178	96.3	653	802	3230
Tmax (小時)	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25

【0300】 如上表 22 所見，包含 HPMC 非線性地增加了所測試的配製物中在更高的 LACE 濃度下硫辛酸和 LACE 的生物利用度。

實例 18. LACE 甲苯磺酸鹽配製物的穩定性測試

【0301】 在不同的溫度和時間段條件下和在加速測試條件下，對各種 LACE 甲苯磺酸鹽藥物組成物的穩定性進行測試。結果示出在下表 23 中，作為配製物中 LACE 初始量的百分比。出於比較的目的，提供了 LACE 氯化物配製物的穩定性。如下所見，在加速穩定性測試（在 40°C 下 13 週）中，LACE 甲苯磺酸鹽藥物組成物比 LACE 氯化物配製物更穩定。含 HPMC 和不含其的藥物組成物均維持了穩定性。

[表23]. 配製物穩定性數據 - 10週測定

樣品	5°C持續10週				25°C持續10週				40°C持續10週			
	%初始	硫辛酸 (%面積)	其他降解物 (%面積)		%初始	硫辛酸 (%面積)	其他降解物 (%面積)		%初始	硫辛酸 (%面積)	其他降解物 (%面積)	
1.5%LACE-Cl, 0.5%丙胺酸, 1.4% 甘油, 0.005%BAC pH 4.5	99.23%	0.12%	1.17%		96.87%	1.12%	2.48%		82.09%	6.21%	13.65%	
2.2%LACE-OTs, 0.07%乙胺鹽, 3.15% HPbCD, 5.3% PEG-300 pH 4.5	96.27%	0.28%	-		97.80%	0.93%	-		86.47%	6.08%	0.91%	
2.2%LACE-OTs, 0.07%乙胺鹽, 6.3% HPbCD, 0.5% NaCl pH 4.5	99.43%	0.20%	-		98.00%	0.00%	-		89.73%	5.70%	0.48%	
2.2%LACE-OTs, 0.07%乙胺鹽, 6.3% HPbCD pH 4.5	99.70%	0.24%	-		98.36%	1.00%	-		89.00%	6.54%	0.59%	
2.2% LACE-OTs, 0.07%乙胺鹽, 6.3% HPbCD, 0.5%NaCl, 0.02% BAC pH 4.5	99.97%	0.26%	-		98.75%	0.93%	-		90.28%	5.64%	0.46%	
2.2% LACE-OTs, 6.3% HPbCD, 0.5% 丙胺酸, 0.02% BAC pH 4.5	100.98%	0.28%	-		99.48%	0.95%	-		91.42%	6.01%	0.52%	
2.2% LACE-OTs, 0.07%乙胺鹽, 6.3% HPbCD, 1.0%NaCl, pH 4.5	99.41%	0.32%	-		98.19%	1.01%	-		89.89%	5.95%	0.49%	
2.2% LACE-OTs, 0.07%乙胺鹽, 6.3% HPbCD, 0.5%NaCl, 0.5% HPMC, 0.02% BAC pH 4.5	99.03%	0.24%	-		97.83%	0.92%	-		87.74%	5.73%	0.50%	
4.8%LACE-OTs, 0.07%乙胺鹽, 15% HPbCD, 0.5% HPMC, 0.25% NaCl, 0.02% BAC pH 4.5	98.27%	0.26%	-		96.31%	0.91%	-		90.00%	5.37%	0.34%	
6.4%LACE-OTs, 0.07%乙胺鹽, 19.6% HPbCD, 0.5% HPMC, 0.02%BAC pH 4.5	96.95%	0.32%	-		97.47%	0.86%	-		91.47%	5.17%	0.30%	

[表23]. 配製物穩定性數據 - 10週測定

樣品	5°C持續10週				25°C持續10週				40°C持續10週			
	%初始	硫辛酸 (%面積)	其他降解物 (%面積)		%初始	硫辛酸 (%面積)	其他降解物 (%面積)		%初始	硫辛酸 (%面積)	其他降解物 (%面積)	
2.2% LACE-OTs, 0.07% 乙酸鹽, 6.3% HPBCD, 0.5% HPMC, 0.1% 山梨酸, 0.5% NaCl, 0.01% BAC pH 4.5	97.68%	0.36%	0.67%		97.09%	1.20%	1.22%		87.15%	6.47%	3.48%	
4.8% LACE-OTs, 0.07% 乙酸鹽, 15% HPBCD, 0.5% HPMC, 0.25% NaCl, 0.1% 山梨酸, 0.01% BAC pH 4.5	95.52%	0.41%	0.25%		94.34%	1.19%	0.69%		85.87%	6.42%	2.22%	
1.5% LACE-Cl, 0.07% 乙酸鹽, 6.3% HPBCD, 0.5% NaCl, 0.02% BAC pH 4.5	99.07%	0.37%	0.28%		98.12%	1.01%	1.13%		90.30%	5.40%	5.23%	
3.3% LACE-Cl, 0.07% 乙酸鹽, 15% HPBCD, 0.25% NaCl, 0.02% BAC pH 4.5	98.52%	0.40%	0.24%		97.96%	1.00%	1.00%		89.41%	5.09%	4.58%	

【0302】 對選定配製物的進一步穩定性研究示出在下表 24 中。

[表 24]. 在 13 週研究中 LACE 甲苯磺酸鹽藥物組成物的穩定性

樣本	在 5°C 下 13 週 初始的%	在 25°C 下 13 週 初始的%	在 40°C 下 13 週 初始的%
1.5% LACE-Cl, 0.5%丙胺酸, 1.4%甘油, 0.005% BAC pH 4.5	99%	95%	76%
2.2% LACE-OTs, 0.07%乙酸鹽, 6.3% HPbCD, 0.5%NaCl, 0.02% BAC, pH 4.5	100%	98%	88%
2.2% LACE-OTs, 0.07%乙酸鹽, 6.3% HPbCD, 0.5%NaCl, 0.5% HPMC, 0.02% BAC, pH 4.5	100%	97%	87%
4.8% LACE-OTs, 0.07%乙酸鹽, 15% HPbCD, 0.25% NaCl, 0.5% HPMC, 0.02% BAC pH 4.5	99%	98%	88%
6.4% LACE-OTs, 0.07%乙酸鹽, 19.6% HPbCD, 0.5% HPMC, 0.02% BAC pH 4.5	97%	97%	88%

【0303】 如表 23 和表 24 中所見，含有 LACE 甲苯磺酸鹽和 HPBCD 的藥物組成物在加速穩定性條件下示出穩定性，從而能夠在環境或冷藏條件下長期儲存。穩定性數據連同 LACE 甲苯磺酸鹽的可製造性和使用 HPMC 的增加了的生物利用度使得諸位發明人得出結論，含 HPMC 和 HPBCD 的 LACE 甲苯磺酸鹽藥物組成物適於臨床研究。

實例 19. BAC 與甲苯磺酸鹽和氯化鈉的影響

【0304】 本發明諸位發明人觀察到，含苯紫氯銨(BAC)和氯化鈉的 LACE 甲苯磺酸鹽藥物組成物形成長度約 200-400 微米的小結晶顆粒。當使配製物升溫到室溫時，晶體再溶解。如表 25 中所見，包含 LACE 甲苯磺酸鹽、苯紫氯銨、和氯化鈉的藥物組成物在冷藏後形成了結晶顆粒。

【0305】 為了確定結晶顆粒的結構，製備了含甲苯磺酸鈉、0.02%BAC、和 0.5% NaCl 的媒介物配製物。此配製物在冷藏後也形成了結晶顆粒。在藥物產品中觀察到的晶體的拉曼分析（圖 15）與來自媒介物甲苯磺酸鈉配製物的晶體重疊，並確認該等顆粒含有 BAC 和甲苯磺酸鹽且不含有 LACE。

[表25]. LACE藥物組成物展現出微粒結晶物質

組分	百分比w/v															
LACE-Cl	1.5	1.5	3.3	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
LACE-OTs	—	—	—	2.2	2.2	2.2	2.2	2.2	2.2	2.2	4.8	6.4	2.2	4.8	4.8	—
HP-β-CD	—	6.3	15	6.3	6.3	3.15	6.3	6.3	6.3	6.3	15	19.6	6.3	15	15	—
HPMC	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	—
BAC	0.005	0.02	0.02	0.02	0.02	—	—	—	—	—	0.02	0.02	0.02	0.01	0.01	—
山梨酸	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	0.1	—
NaCl	—	0.5	0.25	0.5	0.5	—	—	0.5	1.0	0.5	0.25	—	0.5	0.25	—	—
甘油	1.4	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
PEG 300	—	—	—	—	—	5.3	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
丙胺酸	0.5	—	—	—	0.5	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
NaOAc	—	0.07	0.07	0.07	—	0.07	0.07	0.07	0.07	0.07	0.07	0.07	0.07	0.07	0.07	—
HCl	pH 4.5	pH 4.5	pH 4.5	pH 4.5	pH 4.5	pH 4.5	pH 4.5	pH 4.5	pH 4.5	pH 4.5	pH 4.5	pH 4.5	pH 4.5	pH 4.5	pH 4.5	pH 4.5
純化水	適量至 100	適量至 100	適量至 100	適量至 100	適量至 100	適量至 100	適量至 100	適量至 100	適量至 100	適量至 100	適量至 100	適量至 100	適量至 100	適量至 100	適量至 100	適量至 100
微粒	否	否	否	是	是	否	否	否	否	否	是	否	否	否	否	否

實例 20. 防腐和未防腐的 LACE 甲苯磺酸鹽配製物的抗微生物效果
測試

【0306】 如上所述，含有 LACE 甲苯磺酸鹽、苯紫氯銨、和氯化鈉的藥物組成物在冷藏後形成了結晶顆粒。相比之下，不包含 BAC 的藥物組成物沒有形成結晶顆粒。因此，本發明之諸位發明人研究了 LACE 甲苯磺酸鹽配製物中的其他防腐劑。評估作為防腐劑的雙胍，但由於與環糊精結合，未發現其有效。因此，對於配製物的抗微生物效果，在美國藥典標準下對包含硼酸或山梨酸或者不包含任何防腐劑的藥物組成物進行測試。

【0307】 使用以下程序進行測試：對於每種測試配製物，評估五種不同的挑戰生物體（金黃色葡萄球菌、銅綠假單胞菌、大腸桿菌、白色念珠菌、和巴西麴黴），並接種至 10⁶ 菌落形成單位/ml（CFU/ml）的濃度。溫育微生物懸浮液並在第 7、14、21、和 28 天取樣。在取樣的時候，將樣本稀釋 10 倍到類胰蛋白酶大豆肉湯培養基中，並將 100 µl 接種於生長瓊脂板中計數存活者。存活者計數用於確定 log 減少。在美國藥典標準下，多劑量藥物組成物的防腐效果測試標準如下。

PET標準		Log減少				
		6小時	24小時	7天	14天	28天
細菌	USP/JP	-	-	1	3	無增加（從第14天）
酵母/真菌	USP/JP	-	-	NI	NI	NI（從初始）
NI = 無增加						

【0308】 來自未防腐的 LACE 甲苯磺酸鹽藥物組成物的防腐效果測試的結果示出在表 26 中。

[表 26]. LACE 甲苯磺酸鹽藥物組成物防腐效果測試結果

組分 (%w/v)									
Lace-OTs	0.79	2.2	4.8	0 (安慰劑)	0 (安慰劑)	6.4	2.2	2.2	0.8
乙酸钠 (三水合物)	0.07	0.07	0.07	0.07	0.07	0.07	0.07	-	0.07
羟丙基- β -環糊精	2.5	6.3	15	19.6	-	19.6	6.3	6.3	2.5
HPMC	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	-	0.5	-	0.5
氯化鈉	0.75	0.5	0.1	0.5	0.85	-	-	0.5	0.5
山梨酸	-	-	-	-	-	-	0.1	0.1	0.1
硼酸	-	-	-	-	-	0.3	-	-	-
BAC	-	-	-	-	0.02	-	-	-	-
pH	4.5	4.5	4.5	4.5	4.5	4.5	4.5	4.5	4.5
USP防腐	藉由	藉由	藉由	失敗	藉由	藉由	藉由	藉由	藉由

【0309】 如表 26 中所見，LACE 甲苯磺酸鹽藥物組成物出乎意料地滿足 USP 防腐要求而無需防腐劑或防腐劑助劑。相比之下，未防腐的安慰劑不滿足 USP 防腐要求，而用苯紫氯銨防腐的安慰劑滿足 USP 要求。

實例 21. 製造 LACE 甲苯磺酸鹽配製物之方法

【0310】 使用以下一般程序製備以上所述之 LACE 甲苯磺酸鹽藥物組成物。製備了 HPMC 在注射用水中的儲備溶液以及 LACE 甲苯磺酸鹽與等莫耳量的羟丙基- β -環糊精在注射用水中的儲備溶液，並將其藉由過濾進行滅菌。根據最終配製物混合適當量的本體溶液，添加附加組分（乙酸钠）作為儲備溶液，並且使用濃氫氧化鈉或濃鹽酸調節最終 pH。向最終體積添加注射用水。將配製物灌裝入適當的包裝並進行最終滅菌。在製造期間觀察以下預防措施以便防止形成締合物種：

- LACE 甲苯磺酸鹽必須在強烈混合下快速溶解到儲備溶液中
- 將 LACE 甲苯磺酸鹽添加到注射用水中必須緩慢進行，允許每次添加快速且完全溶解，然後添加下一批等分試樣
- LACE 甲苯磺酸鹽必須添加到水中，並且不是相反的順序。

【0311】 本文引用的所有出版物和專利文檔都藉由引用併入本文，就好像每個此類出版物或文檔均被明確地和單獨地指出藉由引用併入本文。已經詳細地描述了本發明及其實施方式。然而，本發明之範圍不意圖限於本說明書中描述的任何過程、製成品、物質組成物、化合物、手段、方法和/或步驟的具體實施方式。可在不脫離本發明之精神和/或本質特徵的情況下對所揭露的材料做出各種修改、替換和變化。因此，熟悉該項技術者將容易地從本發明瞭解，可根據本發明之此類相關實施方式，利用與本文所述之實施方式執行基本上相同的功能或實現基本上相同結果的隨後的修改、替換和/或變化。因此，以下申請專利範圍意圖在其範圍內涵蓋對本文揭露的過程、製成品、物質組成物、化合物、手段、方法和/或步驟的修改、替換和變化。除非對其另有說明，否則不應將申請專利範圍理解為限於所描述的順序或要素。應當理解的是，在不脫離所附申請專利範圍的範圍的情況下，可以在形式和細節上進行各種改變。

【符號說明】

【0312】 無

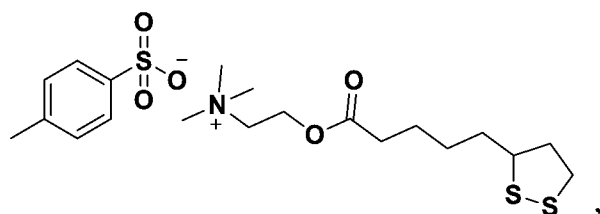
【生物材料寄存】

【0313】 無

【發明申請專利範圍】

【請求項 1】 一種藥物組成物，其包含

約 0.5% w/v 至約 5% w/v（基於硫辛酸膽鹼酯陽離子）的該硫辛酸膽鹼酯甲
苯磺酸鹽，其具有以下結構



約 2% w/v 至約 25% w/v 的羥丙基-β-環糊精，

從 0 mM 到 150 mM 的離子張力劑或從 0 mM 到 300 mM 的非離子張力劑，

0.01% w/v 至約 20% w/v 的黏度調節劑，及

0.01% w/v 至約 1% w/v 的緩衝劑，

其中該藥物組成物不包含防腐劑且不包含生物化學能量源。

【請求項 2】 如請求項 1 之藥物組成物，其中該硫辛酸膽鹼酯甲苯磺酸鹽基本上皆為(R)-硫辛酸膽鹼酯甲苯磺酸鹽。

【請求項 3】 如請求項 1 之藥物組成物，其包含約 0.5% w/v、約 1% w/v、約 1.1% w/v、約 1.2% w/v、約 1.3% w/v、約 1.4% w/v、約 1.5% w/v、約 2.0% w/v、約 2.3% w/v、約 2.5% w/v、約 3.0% w/v、約 3.5% w/v、約 4.0% w/v、約 4.5% w/v、或約 5% w/v 之該硫辛酸膽鹼酯陽離子。

【請求項 4】 如請求項 1 之藥物組成物，其包含約 0.5% w/v、約 1.3% w/v、約 1.4% w/v、約 2.3% w/v、約 3.0% w/v、或約 4.0% w/v 之該硫辛酸膽鹼酯陽離子。

【請求項 5】 如請求項 1 之藥物組成物，其包含約 2.5% w/v、約 3.2% w/v、約 3.3% w/v、約 6.3% w/v、約 6.7% w/v、約 11.2% w/v、約 11.5% w/v、約 15.0% w/v、或約 19.6% w/v 的羥丙基-β-環糊精。

【請求項 6】 如請求項 1 之藥物組成物，其包含約 1 mM 至約 150 mM 的選自由氯化鈉、氯化鉀、及其混合物組成之群組的離子張力劑，或約 1 mM 至約 300 mM 的選自由甘露醇、右旋糖、及其混合物組成之群組的非離子張力劑。

【請求項 7】 如請求項 1 之藥物組成物，其中該離子張力劑或該非離子張力劑選自由以下組成之群組：氯化鈉、氯化鉀、甘露醇、右旋糖、甘油、丙二醇及其混合物。

【請求項 8】 如請求項 1 之藥物組成物，其中該離子張力劑包含氯化鈉或基本上皆為氯化鈉。

【請求項 9】 如請求項 1 之藥物組成物，其包含約 0.1% w/v、約 0.2% w/v、約 0.3% w/v、約 0.4% w/v、約 0.5% w/v、約 1% w/v、約 2% w/v、約 3% w/v、約 4% w/v、約 5% w/v、約 8% w/v、約 10% w/v、約 12% w/v、約 14% w/v、約 16% w/v、約 18% w/v、或約 20% w/v 之黏度調節劑。

【請求項 10】 如請求項 1 之藥物組成物，其中該黏度調節劑選自由以下組成之群組：聚乙二醇、纖維素劑、及其混合物。

【請求項 11】 如請求項 1 之藥物組成物，其中該黏度調節劑選自由纖維素劑組成之群組並且以約 0.01% w/v 至約 1% w/v 的量存在。

【請求項 12】 如請求項 1 之藥物組成物，其中該黏度調節劑包含羥丙基甲基纖維素或基本上皆為羥丙基甲基纖維素。

【請求項 13】 如請求項 1 之藥物組成物，其中該緩衝劑選自由以下組成之群組：磷酸鹽緩衝劑、乙酸鹽緩衝劑、檸檬酸鹽緩衝劑、硼酸鹽緩衝劑、以及漢克平衡鹽溶液（HBSS）。

【請求項 14】 如請求項 1 之藥物組成物，其中該緩衝劑包含乙酸鹽緩衝劑或基本上皆為乙酸鹽緩衝劑。

【請求項 15】 如請求項 1 之藥物組成物，其具有約 4 至約 5 的 pH。

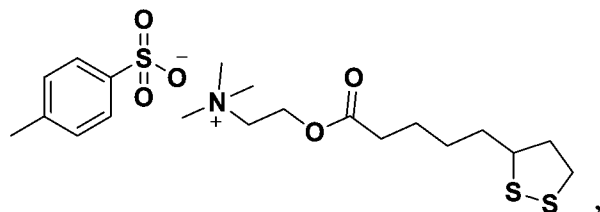
【請求項 16】如請求項 1 之藥物組成物，其中該藥物組成物係無菌水溶液。

【請求項 17】如請求項 1 之藥物組成物，其中該藥物組成物滿足用於無菌腸胃外多劑量組成物的美國藥典防腐標準。

【請求項 18】如請求項 1 之藥物組成物，其具有約 200 mOsm/kg 至約 450 mOsm/kg 的滲透壓莫耳濃度。

【請求項 19】一種藥物組成物，其包含：

約 0.5% w/v、約 1.3% w/v、約 2.3% w/v、約 3% w/v、或約 4% w/v（基於硫辛酸膽鹼酯陽離子）的硫辛酸膽鹼酯甲苯磺酸鹽，其具以下結構



約 1.5% w/v、約 2.5% w/v、約 3.3% w/v、約 6.7% w/v、約 11.5% w/v、約 15.0% w/v、或約 19.6% w/v 的羥丙基-β-環糊精，

約 0.1% w/v 至約 1% w/v 的氯化鈉，

約 0.1% w/v 至約 0.75% w/v 的羥丙基甲基纖維素，以及

約 0.01% w/v 至約 0.5% w/v 的乙酸鹽緩衝劑，

其中該藥物組成物具有約 4.3 至約 4.7 的 pH，

其中該藥物組成物具有約 250 mOsm 至約 425 mOsm 的滲透壓莫耳濃度，

其中該藥物組成物不包含防腐劑並且不包含丙胺酸，並且

其中該藥物組成物滿足用於無菌腸胃外多劑量組成物的美國藥典防腐標準。

【請求項 20】如請求項 19 之藥物組成物，其中該藥物組成物係無菌水溶液。

【請求項 21】如請求項 19 之藥物組成物，其中該硫辛酸膽鹼酯甲苯磺酸鹽基本上皆為(R)-硫辛酸膽鹼酯甲苯磺酸鹽。

【請求項 22】如請求項 19 之藥物組成物，其由以下所組成：

約 0.5% w/v、約 1.3% w/v、約 2.3% w/v、約 3% w/v、或約 4% w/v（基於硫辛酸膽鹼酯陽離子）的該硫辛酸膽鹼酯甲苯磺酸鹽，

約 1.5% w/v、約 2.5% w/v、約 3.3% w/v、約 6.7% w/v、約 11.5% w/v、約 15.0% w/v、或約 19.6% w/v 的羥丙基-β-環糊精，

約 0.1% w/v 至約 1% w/v 的氯化鈉，

約 0.1% w/v 至約 0.75% w/v 的羥丙基甲基纖維素，

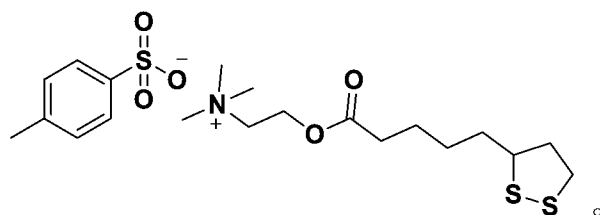
約 0.01% w/v 至約 0.5% w/v 的乙酸鹽緩衝劑，

約 4.3 至約 4.7 的經氫氧化鈉調節之 pH，

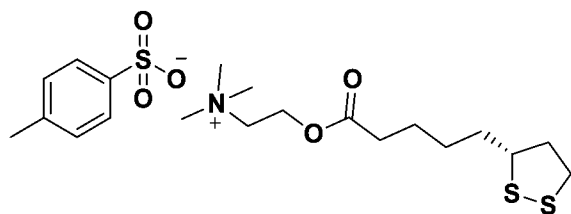
約 4.3 至約 4.7 的經鹽酸調節之 pH，及

水。

【請求項 23】一種硫辛酸膽鹼酯甲苯磺酸鹽之化合物，其具有以下結構：

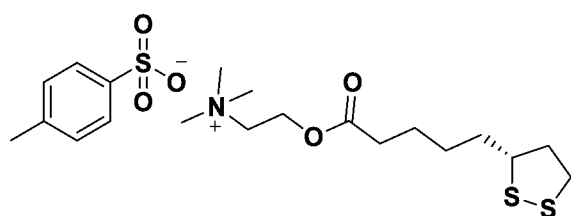


【請求項 24】如請求項 23 之化合物，其中該硫辛酸膽鹼酯甲苯磺酸鹽具有以下結構：



且具有至少 90% 鏡像異構物過量的 R 異構物。

【請求項 25】一種硫辛酸膽鹼酯（LACE）甲苯磺酸鹽的晶體形式 A，其具有以下結構：



其具有至少 90% 鏡像異構物過量的 R 異構物且特徵在於，X 射線繞射圖在選自 21.9、24.9、25.9、26.7、27.1、30.4、和 $32.1 \pm 0.2^\circ 2\theta$ 的 2θ 值處具有三個或更多個峰。

【請求項 26】如請求項 25 之 LACE 甲苯磺酸鹽的晶體形式 A，其特徵在於，X 射線繞射圖在選自 11.4、15.2、18.4、19.0、19.4、19.8、21.9、22.9、24.9、25.9、26.7、27.1、29.6、30.4、 $32.1 \pm 0.2^\circ 2\theta$ 的 2θ 值處具有四個、五個、六個、或七個峰。

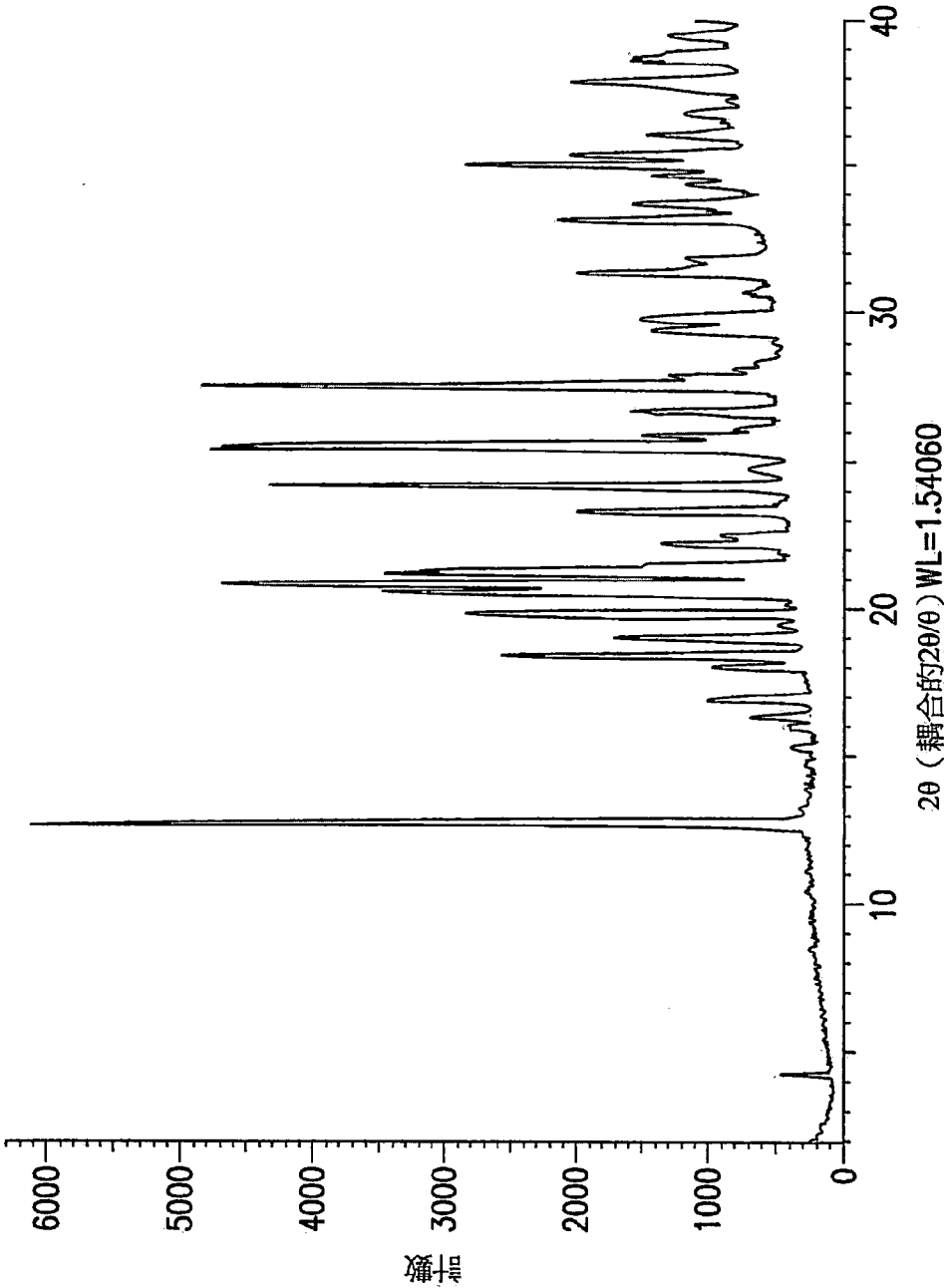
【請求項 27】如請求項 19 之藥物組成物，其包含約 0.5% w/v 的硫辛酸膽鹼酯陽離子。

【請求項 28】如請求項 19 之藥物組成物，其包含約 1.3% w/v 的硫辛酸膽鹼酯陽離子。

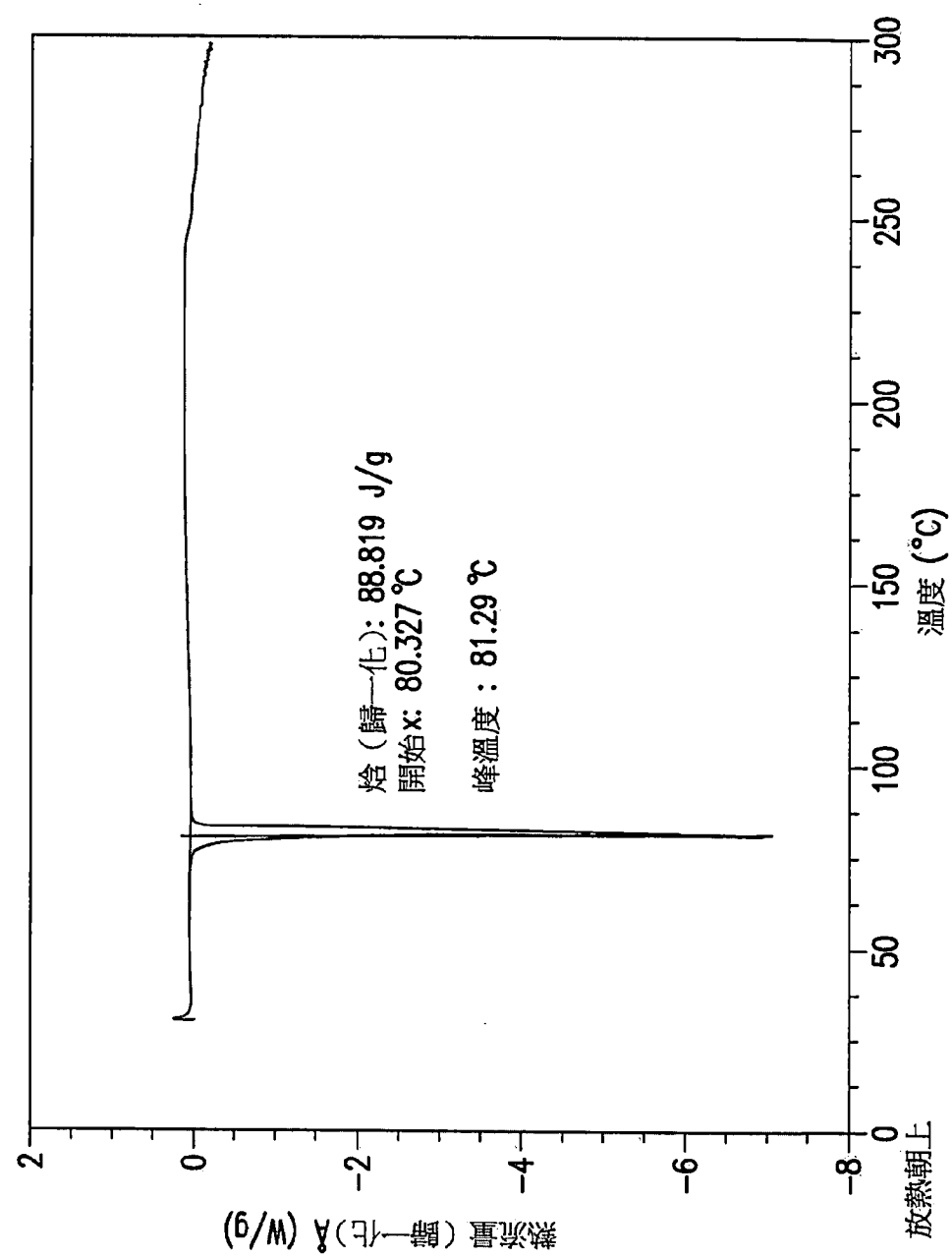
【請求項 29】如請求項 19 之藥物組成物，其包含約 2.3% w/v 的硫辛酸膽鹼酯陽離子。

【請求項 30】如請求項 19 之藥物組成物，其包含約 3.0% w/v 的硫辛酸膽鹼酯陽離子。

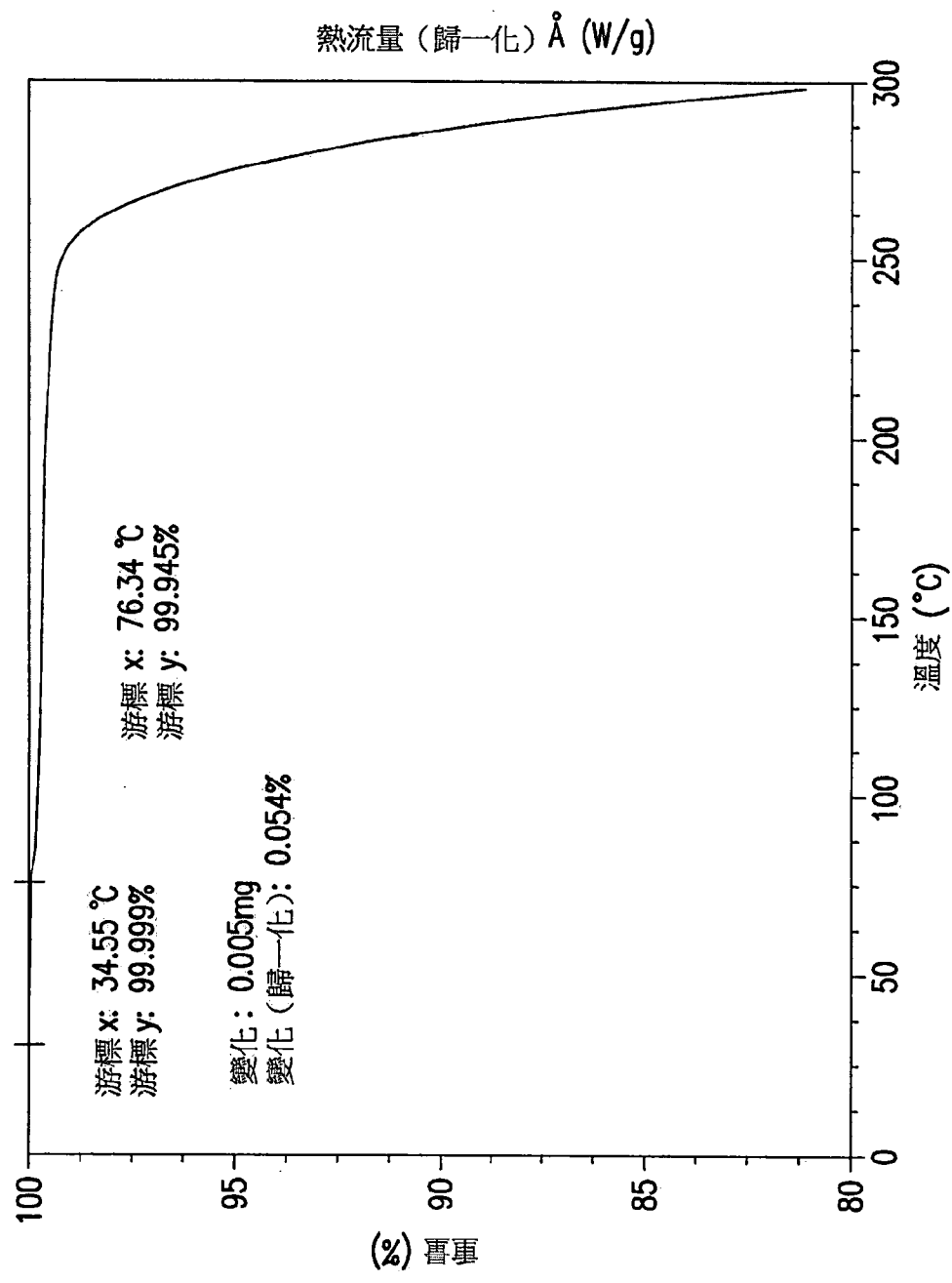
【發明圖式】



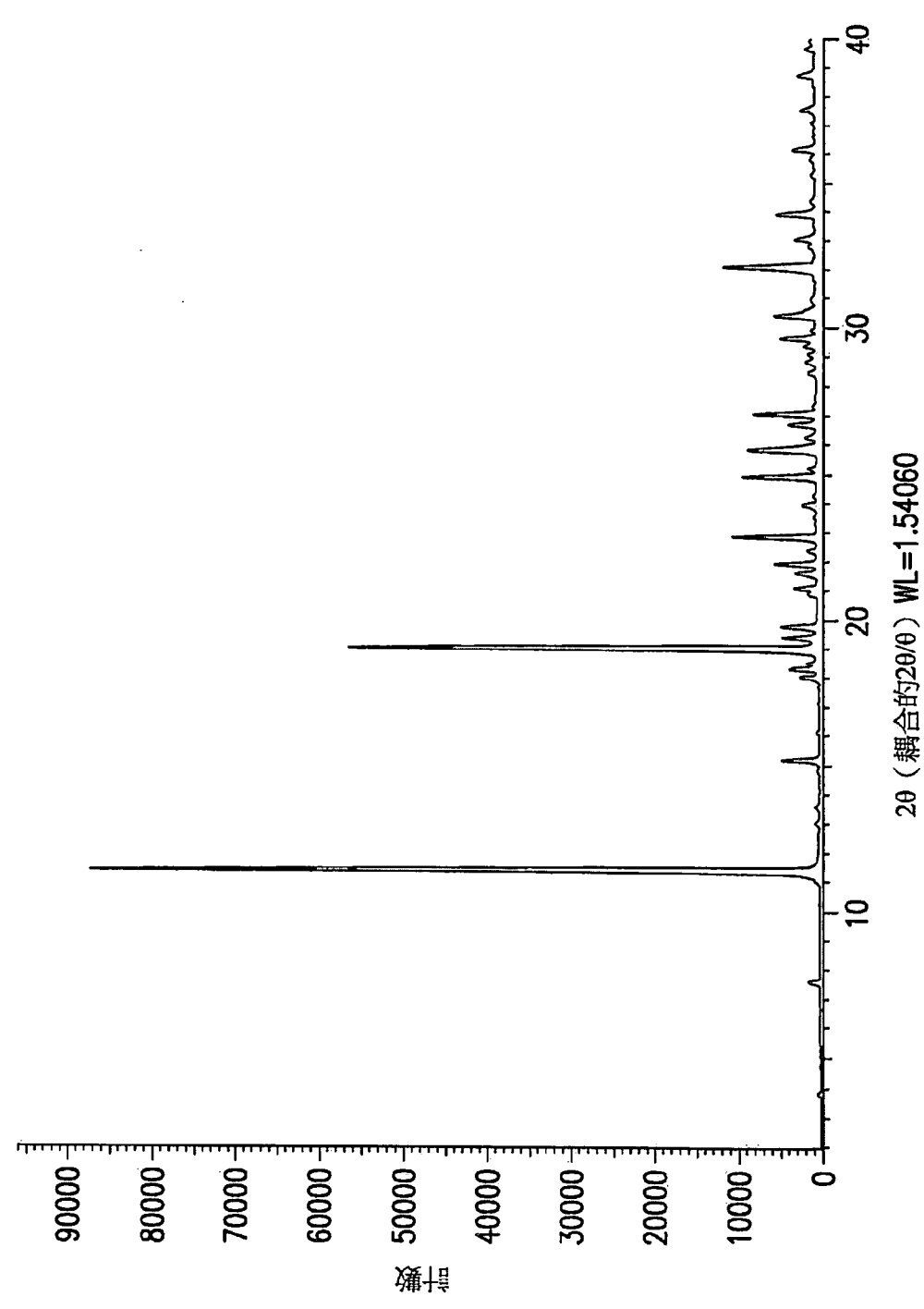
【圖1】



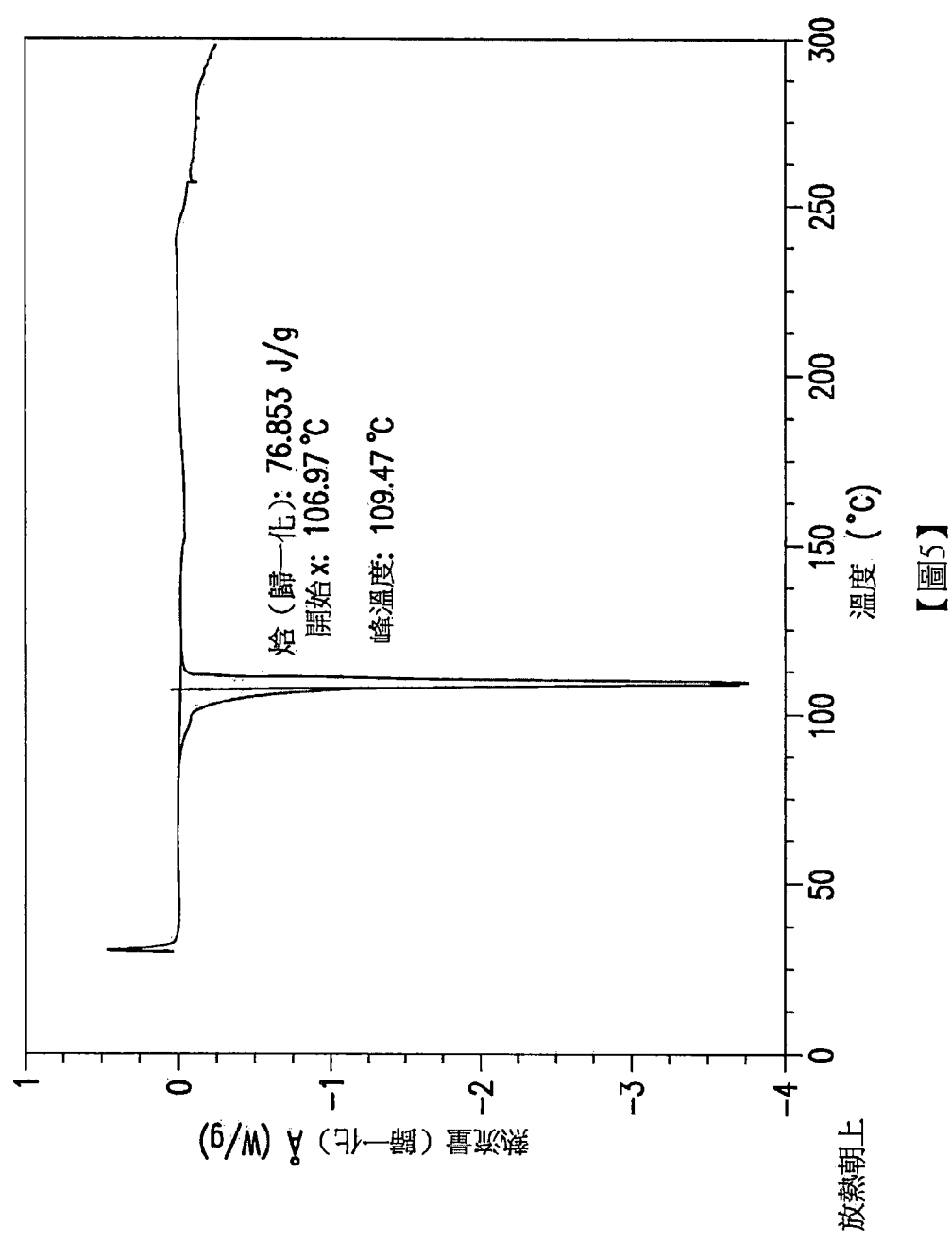
【圖2】

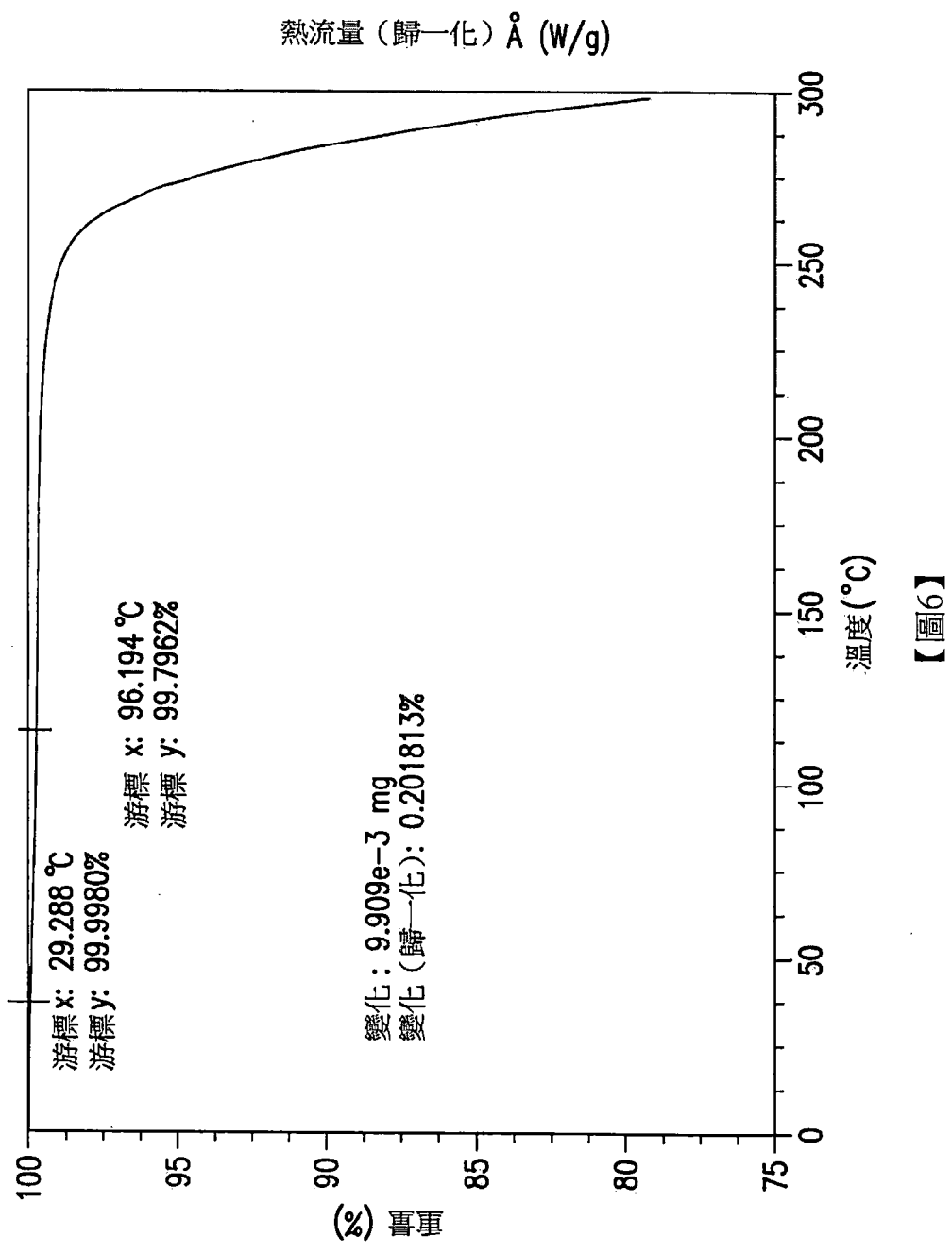


【圖3】

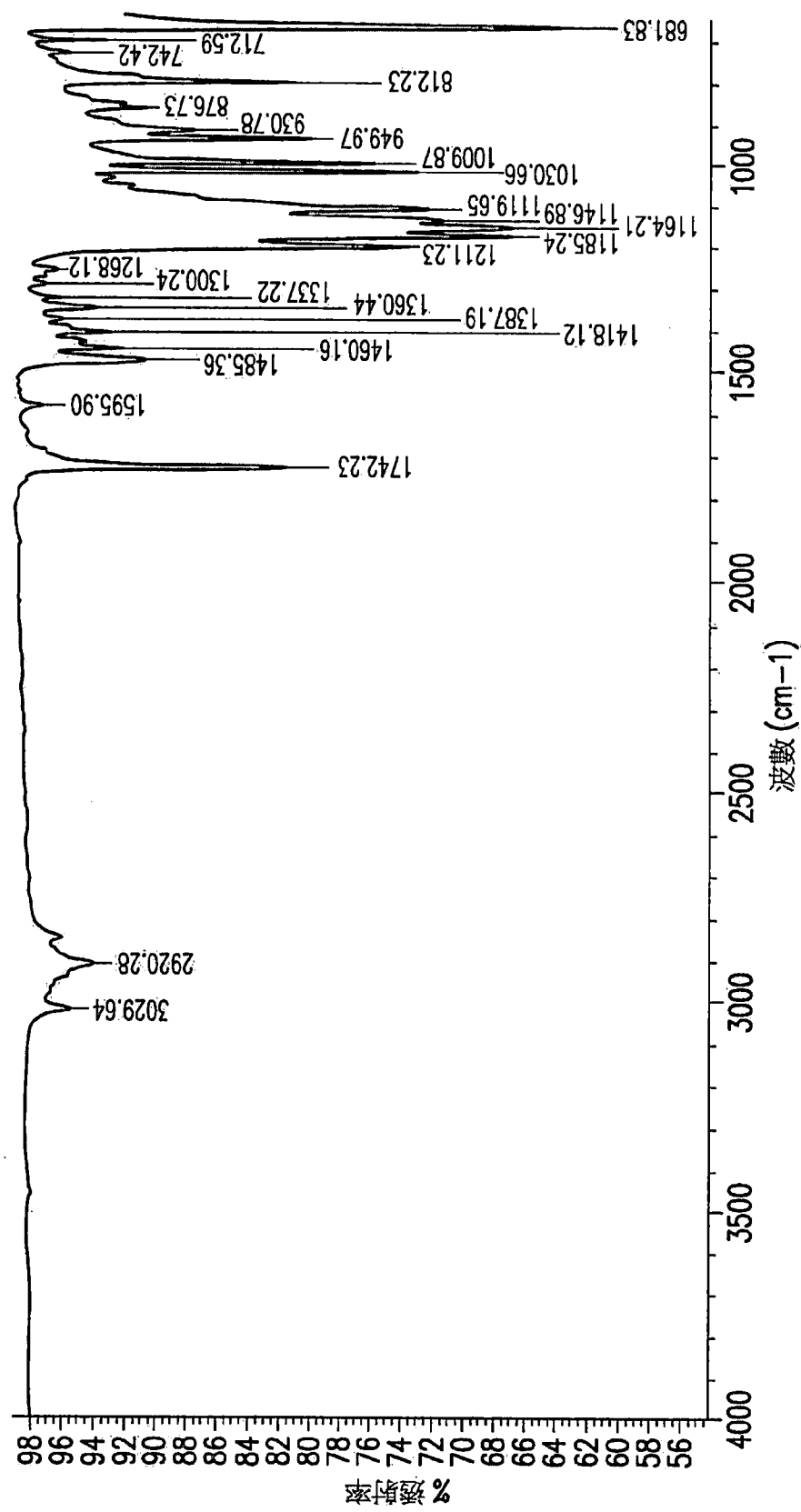


【圖4】

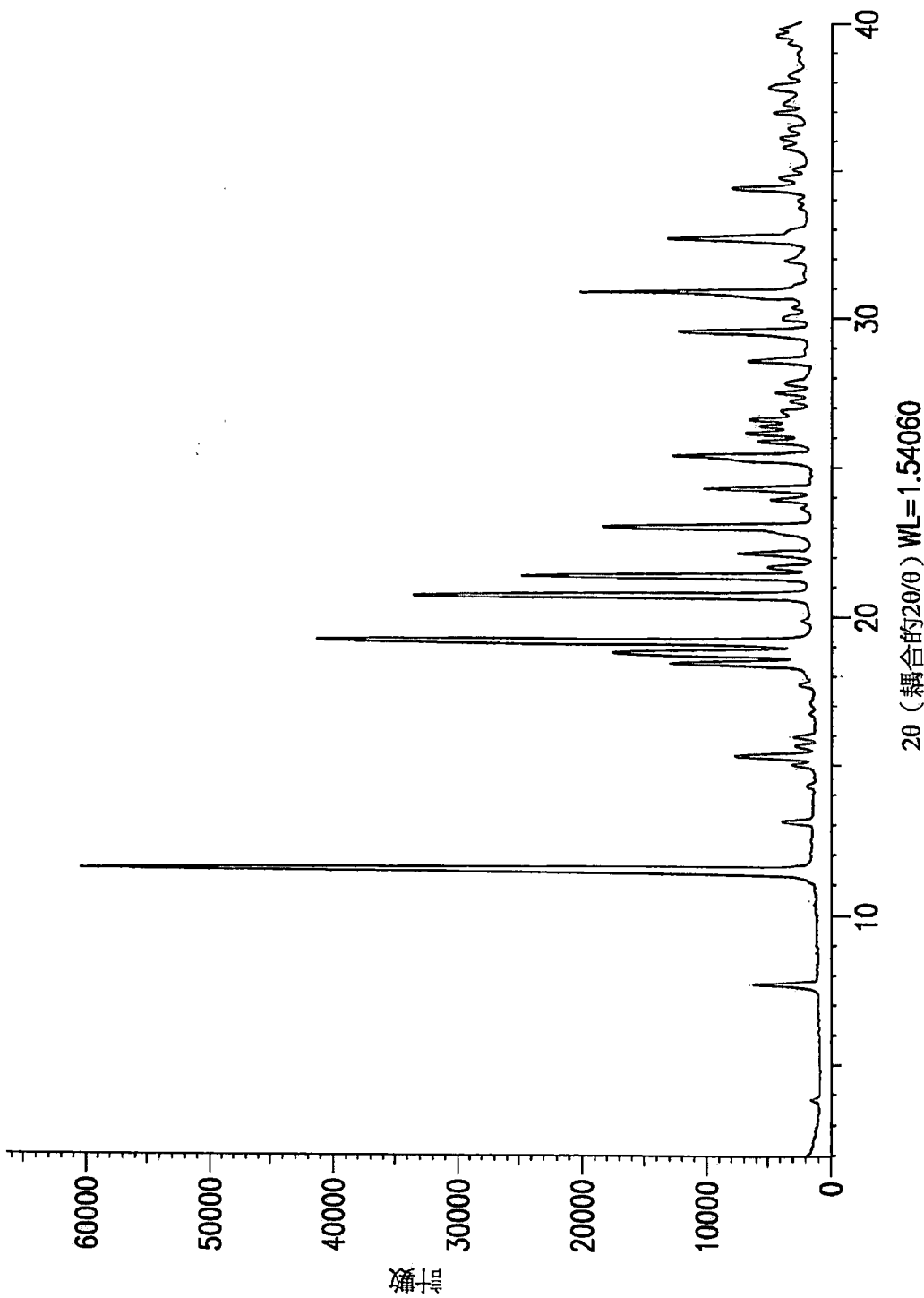




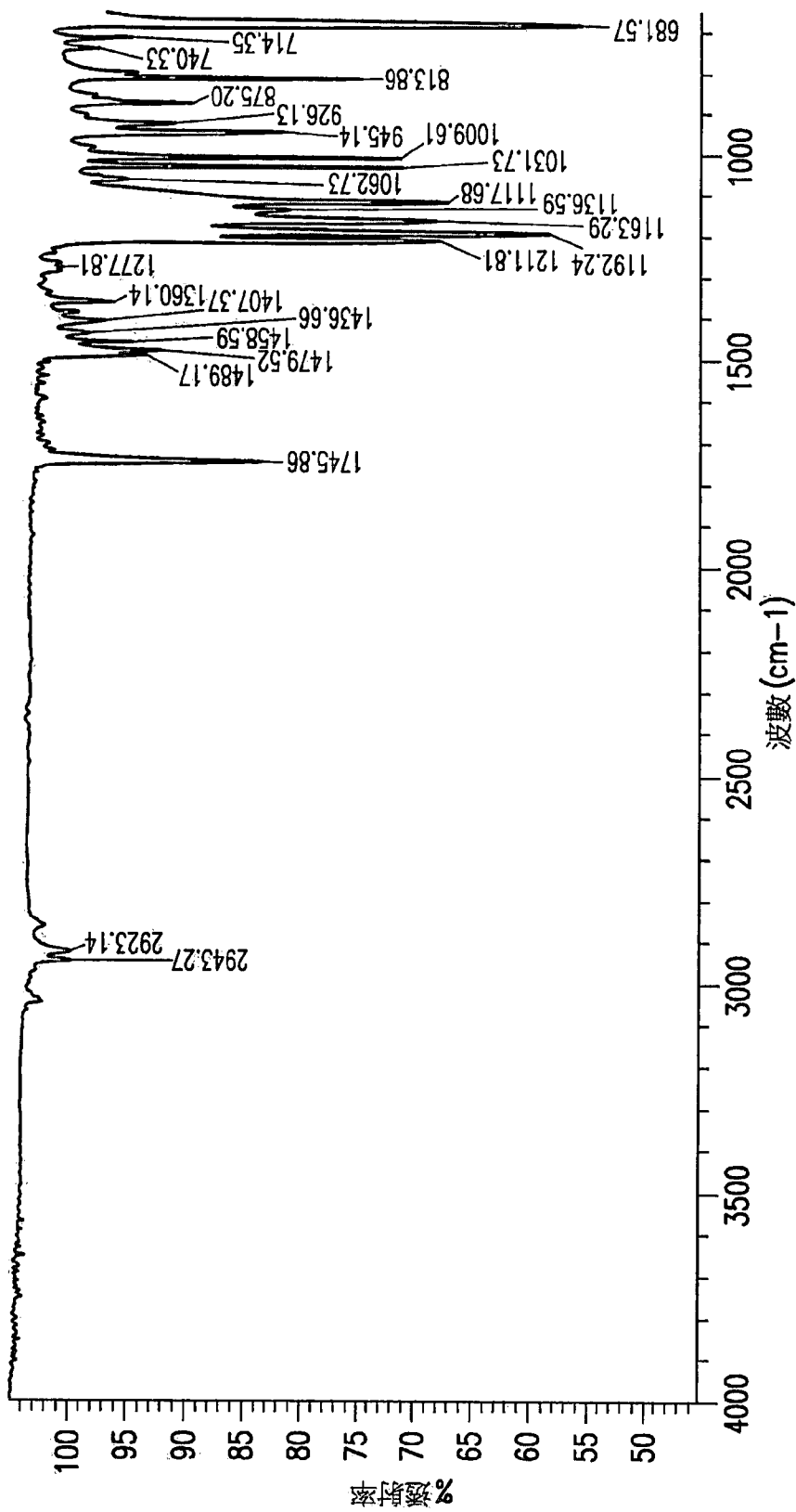
【圖6】



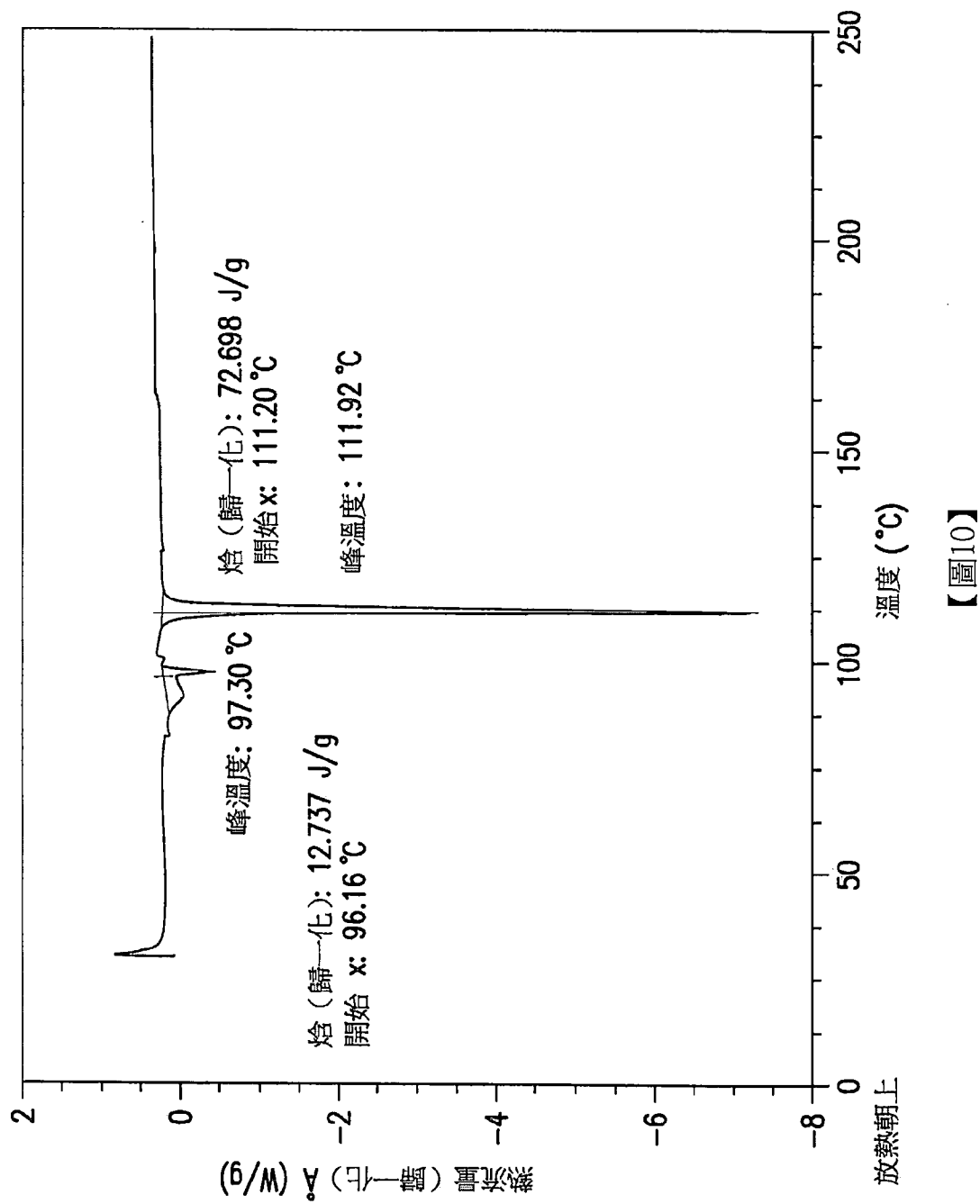
【圖7】

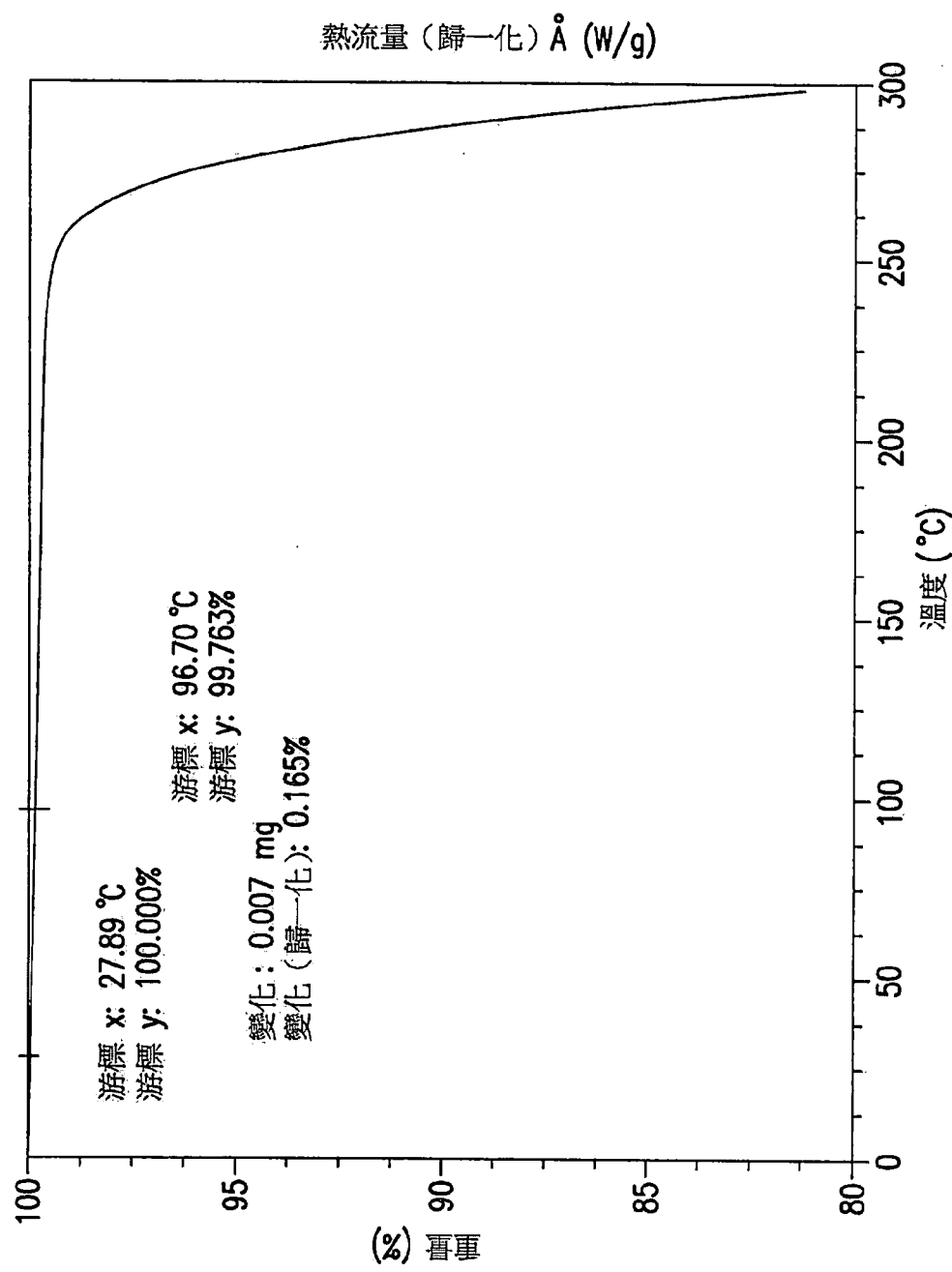


【圖8】

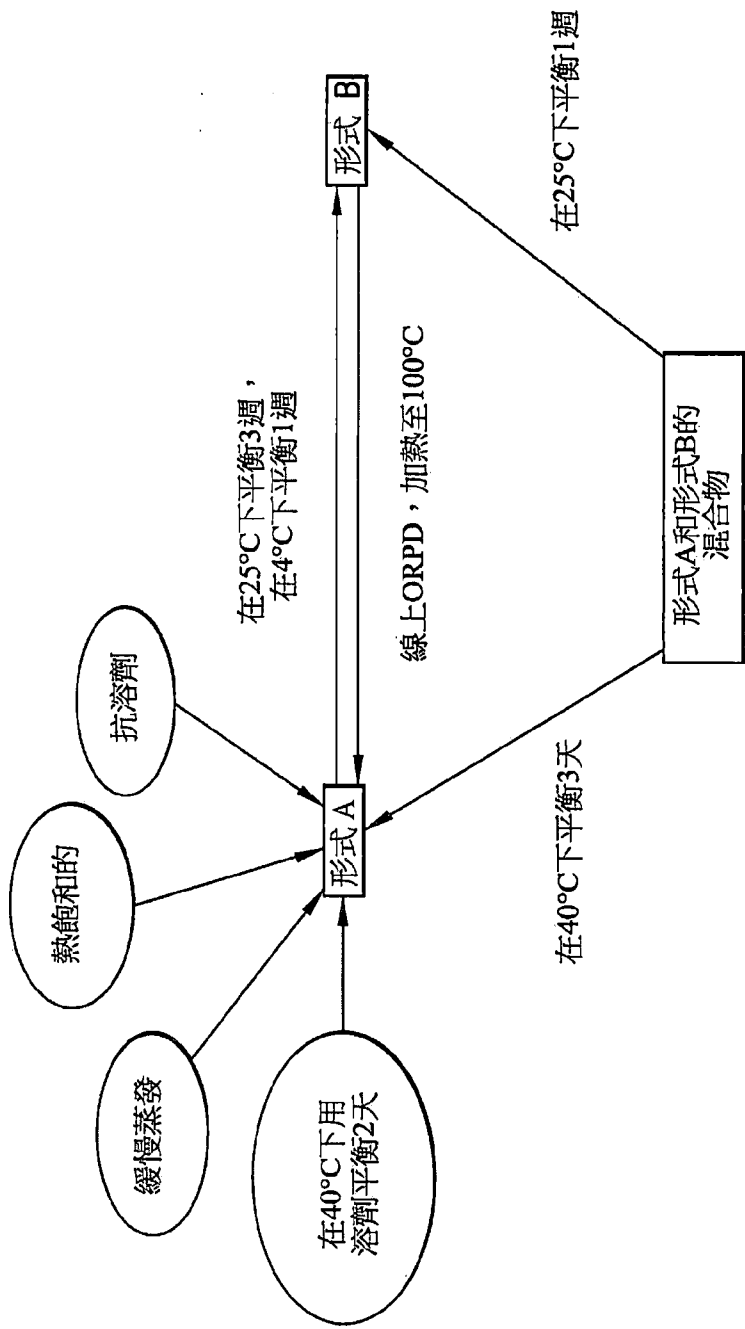


【圖9】

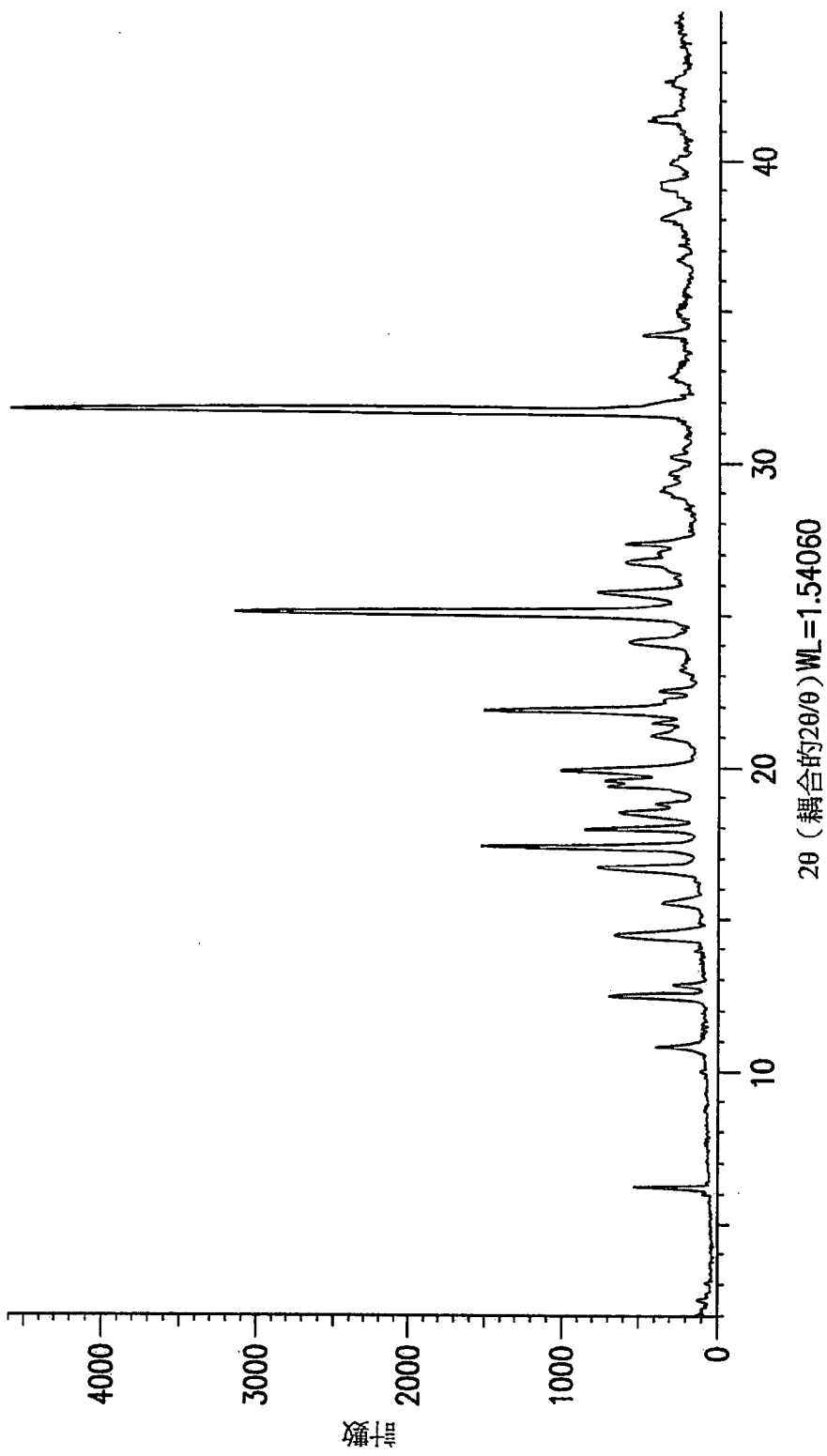




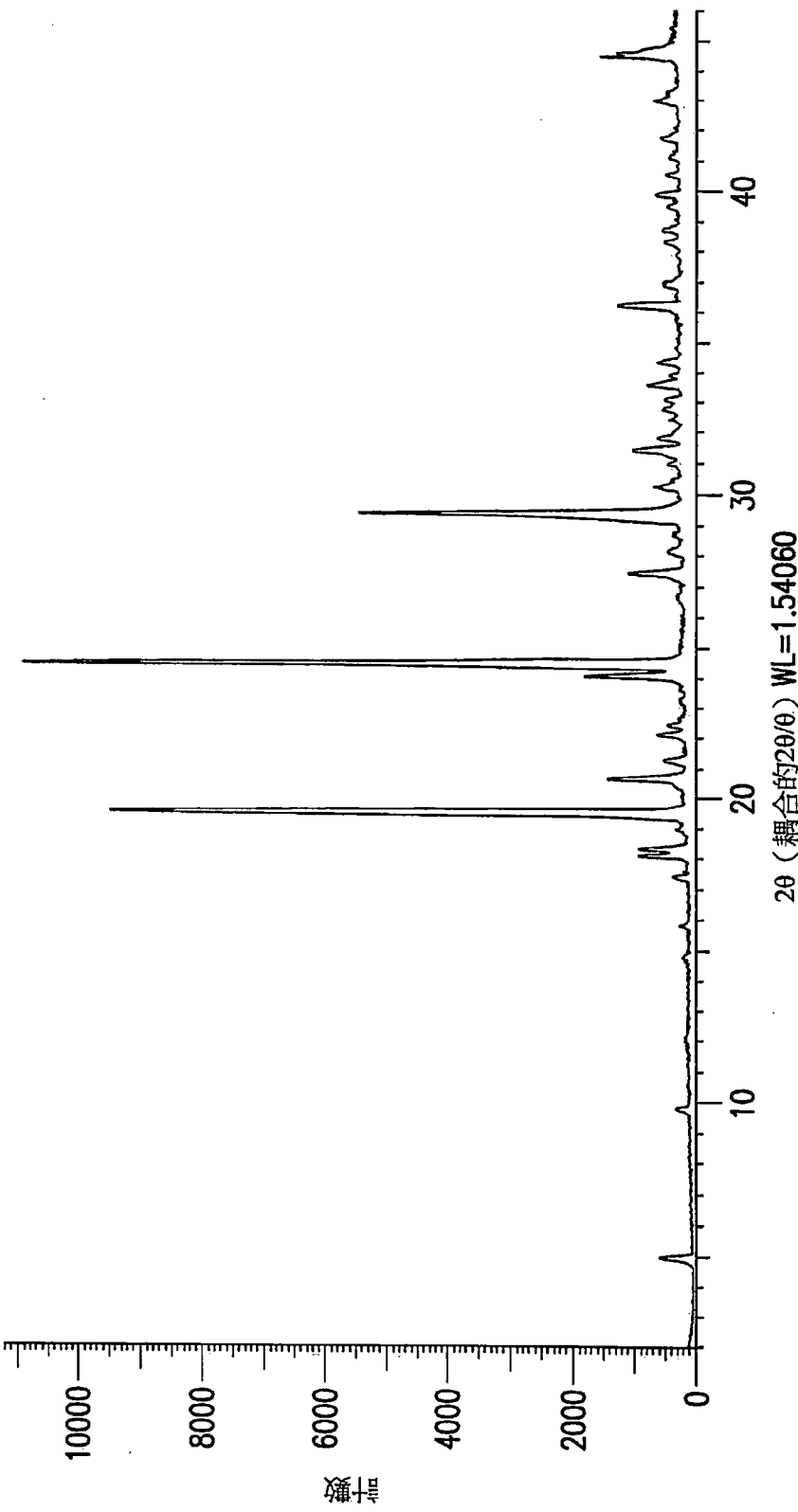
【圖11】



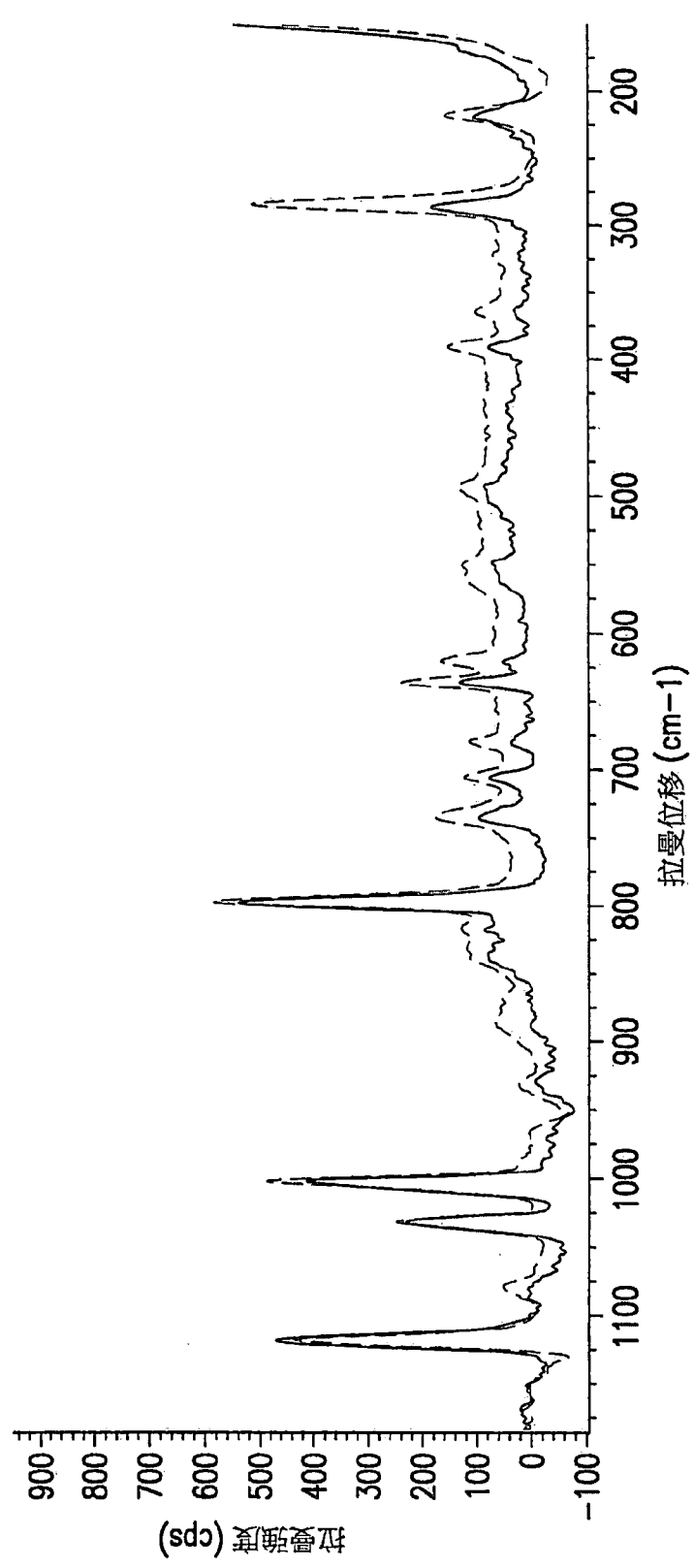
【圖12】



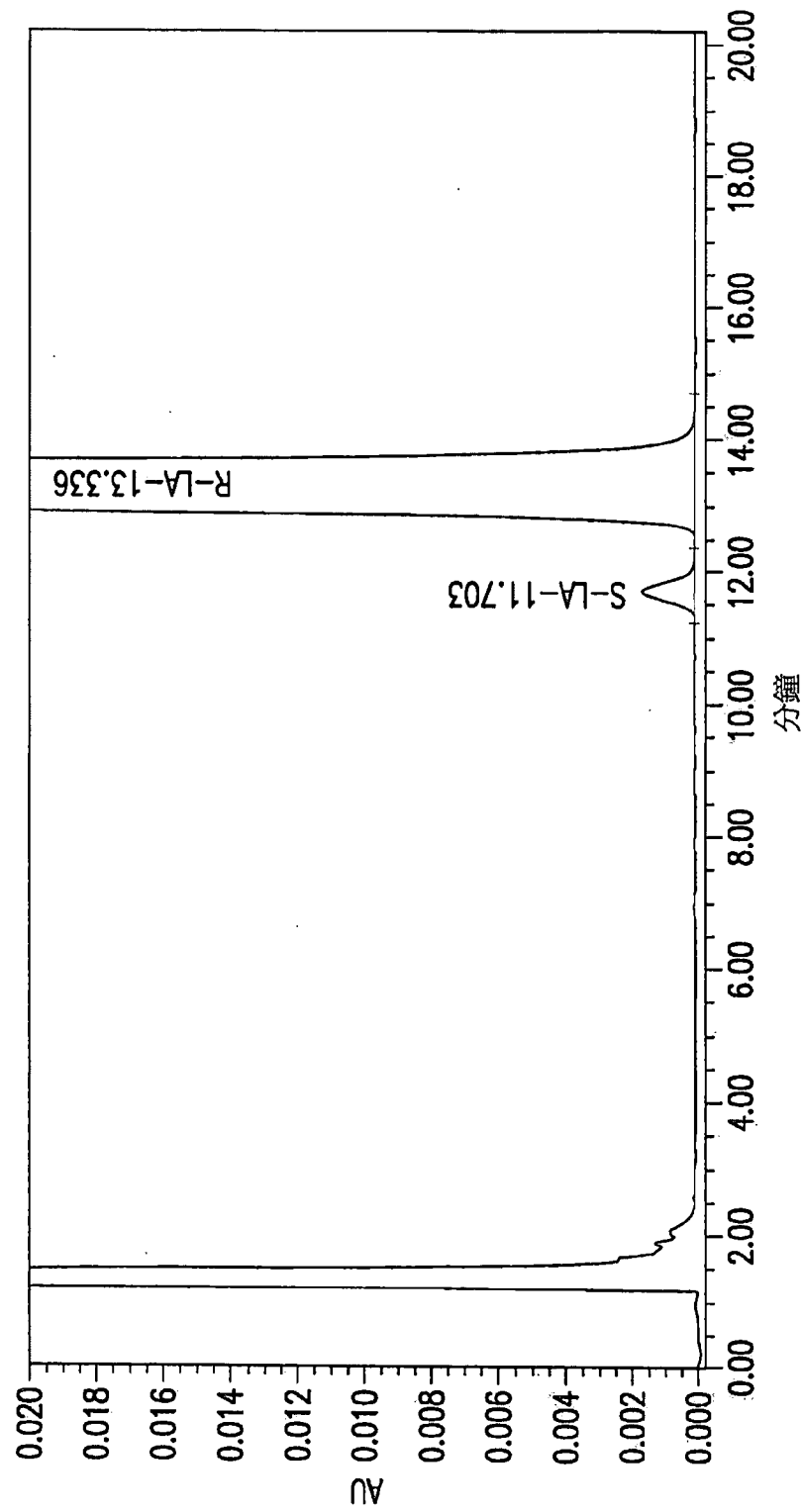
【圖13】



【圖14】



【圖15】



【圖16】