



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 113038969 A

(43) 申请公布日 2021.06.25

(21) 申请号 201980072663.5

(22) 申请日 2019.09.06

(30) 优先权数据

18306172.0 2018.09.06 EP

62/727,691 2018.09.06 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2021.04.30

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/EP2019/073873 2019.09.06

(87) PCT国际申请的公布数据

W02020/049166 EN 2020.03.12

(71) 申请人 OP2药品公司

地址 法国佩萨克

(72) 发明人 尼古拉斯·皮诺

埃尔·穆斯塔法·贝尔格斯

弗雷德里克·特平

安妮-盖雷·富尼亚尔

阿斯温·德雷马克

娜塔莎·奥杜雷 伊内·德科克

(74) 专利代理机构 北京柏杉松知识产权代理事

务所(普通合伙) 11413

代理人 邱俊霞 王庆艳

(51) Int.Cl.

A61K 47/69 (2006.01)

C08B 37/16 (2006.01)

A61P 43/00 (2006.01)

权利要求书2页 说明书64页 附图3页

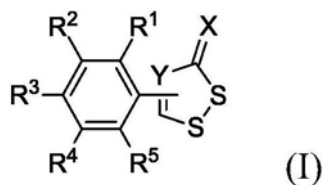
(54) 发明名称

包含茵三硫或其衍生物的环糊精复合物的
药物组合物

(57) 摘要

本发明涉及一种组合物,其包含式(I)的茵三硫或其衍生物、磺丁基醚-β-环糊精和任选的助溶剂,其中磺丁基醚-β-环糊精与式(I)的化合物的比为10至400,优选57至200。本发明还涉及本申请中所述组合物作为药物的用途,即用于治疗 and/或预防游离氧自由基相关的疾病。本发明还针对包含所述组合物的试剂盒和/或医疗装置。最后,本发明涉及一种在含水介质中溶解式(I)的化合物的方法。

1. 一种组合物,其包含磺丁基醚- β -环糊精和式(I)的化合物;



或其药学上可接受的互变异构体、盐或溶剂化物,其中:

X表示S、O或NHOH;优选地,X为S或O;更优选地,X为S;

Y表示CH、C或N;优选地,Y为CH或N;更优选地,Y为CH;

R^1 、 R^2 、 R^4 和 R^5 各自独立地表示氢、羟基、卤素、氨基、烷基磺酰基、氨基磺酰基、氰基、硝基、羧基、芳基、烷氧基、卤代烷基、烷基氨基、氨基烷基、硝基氧基烷基或羧基烷基;

R^3 为羟基或甲氧基;或 R^3 和 R^2 与它们所连接的碳原子一起形成5元杂芳基部分,其中 $-R^3-R^2-$ 表示 $-A-CR^6=B-$ 或 $-B=CR^6-A-$;其中:

A表示O、S或 NR^7 ;其中 R^7 表示氢、 C_1 至 C_8 烷基或烷氧基羰基;

B表示CH或N;和

R^6 表示氢、羟基、卤素、氨基、烷基磺酰基、氨基磺酰基、氰基、硝基、羧基、芳基、烷氧基、卤代烷基、烷基氨基、氨基烷基、硝基氧基烷基或羧基烷基;

其中磺丁基醚- β -环糊精与式(I)的化合物的摩尔比为10至400,优选57至200。

2. 根据权利要求1所述的组合物,其中所述式(I)的化合物选自:

5-(4-甲氧基苯基)-3H-1,2-二硫环戊烯-3-硫酮;

5-(4-羟苯基)-3H-1,2-二硫环戊烯-3-硫酮;

5-(4-羟苯基)-3H-1,2-二硫环戊烯-3-酮;

5-(4-羟苯基)-3H-1,2-二硫环戊烯-3-酮肟;

5-(4-羟苯基)-3H-1,2,4-二噻唑-3-硫酮;

4-(4-羟苯基)-3H-1,2-二硫环戊烯-3-硫酮;

5-(2-羟基苯并[d]噻唑-5-基)-3H-1,2-二硫环戊烯-3-硫酮;

5-(2-羟基苯并[d]噻唑-6-基)-3H-1,2-二硫环戊烯-3-硫酮;

5-(苯并呋喃-5-基)-3H-1,2-二硫环戊烯-3-硫酮;和

5-(3-硫代-3H-1,2-二硫环戊烯-5-基)-1H-吡啶-1-甲酸甲酯。

3. 根据权利要求1或2所述的组合物,其中式(I)的化合物的浓度为0.04mg/mL至1.2mg/mL,优选0.1mg/mL至1.0mg/mL,甚至更优选0.1mg/mL至0.7mg/mL。

4. 根据权利要求1至3中任一项所述的组合物,其中相对于组合物的总重量,磺丁基醚- β -环糊精的量为1重量%至40重量%,优选2.5重量%至30重量%,甚至更优选5重量%至20重量%。

5. 根据权利要求1至4中任一项所述的组合物,其还包含至少一种选自柠檬酸盐缓冲剂、乙酸盐缓冲剂、三(羟甲基)氨基甲烷或磷酸盐缓冲剂的缓冲剂,优选所述缓冲剂是磷酸盐缓冲剂。

6. 根据权利要求1至5中任一项所述的组合物,其中所述组合物的pH为6至7.8,优选6.5至7.5。

7. 根据权利要求1至5中任一项所述的组合物,其中所述组合物为固体组合物。
8. 根据权利要求1至6中任一项所述的组合物,其还包含至少一种药学上可接受的液体载体,优选地,液体载体是水溶液,更优选地,液体载体是水。
9. 根据权利要求1至8中任一项所述的组合物,其用作药物。
10. 根据权利要求1至8中任一项所述的组合物,其用作治疗和/或预防与游离氧自由基相关的疾病中的活性氧(ROS)产生的抑制剂。
11. 一种用于在含水介质中溶解权利要求1或2中所描述的式(I)的化合物的方法,其中所述方法包括混合式(I)的化合物和磺丁基醚- β -环糊精的步骤,其中磺丁基醚- β -环糊精与式(I)的化合物的摩尔比为10至400,优选57至200。
12. 根据权利要求11所述的方法,其中在20℃至35℃,优选20℃至30℃的温度下混合所述式(I)的化合物和磺丁基醚- β -环糊精。
13. 根据权利要求11或12所述的方法,其还包括添加选自柠檬酸盐缓冲剂、乙酸盐缓冲剂、三(羟甲基)氨基甲烷或磷酸盐缓冲剂的缓冲剂,优选添加的缓冲剂为磷酸盐缓冲剂。
14. 根据权利要求11至13中任一项所述的方法,其中所述方法包括以下步骤:
 - a) 混合式(I)的化合物和磺丁基醚- β -环糊精,其中磺丁基醚- β -环糊精与式(I)的化合物的摩尔比为10至400,优选57至200;然后
 - b) 将步骤(a)中获得的混合物冻干,以获得粉末;然后
 - c) 将步骤(b)的粉末在含水介质中重构。
15. 一种试剂盒或包含所述试剂盒的医疗装置,其中所述试剂盒包含根据权利要求1至8中任一项所述的组合物。

包含茴三硫或其衍生物的环糊精复合物的药物组合物

发明领域

[0001] 本发明涉及茴三硫及其衍生物的盖仑制剂。更具体地,本发明涉及导致茴三硫及其衍生物的水溶性增加的方法和制剂。申请人发现,根据本发明的溶解度增强方法和制剂保持了所得组合物的可注射性,同时它们增强了这类化合物在含水介质中的化学稳定性。因此,本发明引领了在含水介质中重构的可注射制剂,优选茴三硫或其衍生物的含水制剂或粉末制剂。

背景技术

[0002] 在本领域中众所周知,抑制活性氧(ROS)的产生是治疗大范围疾病的关键。

[0003] 关于ROS的生理和病理作用,已经测试了各种抗氧化剂。抗氧化剂研究已经提供了许多天然的和设计好的分子,这些分子可以对ROS的不同起源(生理学(细胞信号传导)或病理学)具有不同的选择性。然而,尽管ROS与多种疾病有关,并且抗氧化剂在许多临床前实验中已显示出希望,但几乎所有基于抗氧化剂的疗法的临床试验均显示出有限的功效(Orr等人,2013.Free Radic Biol Med.65:1047-59)。

[0004] 此外,一些研究还表明,细胞中ROS的过度降低是有害的,而且似乎ROS的产生足够平衡对于细胞功能是必需的(Goodman等人,2004.J Natl Cancer Inst.96(23):1743-50; Bjelakovic等人,2007.JAMA.297(8):842-57)。因此,人们对线粒体选择性抑制ROS产生的兴趣日益增长,而线粒体不会抑制细胞质ROS产生的细胞信号传导。

[0005] 国际专利申请W02017/042267和PCT/EP2018/055651显示了茴三硫(AOL,也称为ATT)、AOL衍生物,特别是其生物电子等排体对氧自由基(ROS)产生的选择性抑制。这类化合物主要作用于线粒体呼吸链复合物I的I_Q位点、ROS产生的主要线粒体位点和线粒体功能障碍的主要负责位点。

[0006] 然而,茴三硫及其衍生物呈现出有限的固有水溶性,这阻碍了这种位点选择性ROS抑制剂的治疗潜力。

[0007] 茴三硫的固有水溶性低于0.3mg/L。为了提高其有限的溶解度,已经提出了基于脂质的制剂(Han等人,2009.Int J Pharm.379(1):18-24;Yu等人,2011.JPharm Sci.100(11):5048-58)。然而,如Han等人描述的,茴三硫的溶解需要费力的程序(Han等人,2009.Int J Pharm.379(1):18-24)。此外,申请人已经表明茴三硫与脂质体系不相容。实际上,这些衍生物在基于脂质的制剂中迅速分解(参见下文实施例1)。不希望受理论束缚,茴香脑衍生物的还原/氧化性质使其与脂质制剂体系不相容。此外,中国专利申请CN1771938公开了茴三硫在脂质微乳剂中的增溶作用。然而,脂质微乳剂不适合静脉注射,即推注静脉注射(Sim等人,2009.BJCP 67(3):316-325)。

[0008] Dollo等人公开了羟丙基和磺丁基醚β环糊精与1,2-二硫环戊烯-3-硫酮,例如茴三硫的缔合(Dollo等人,1999.J Pharm Sci.88(9):889-895)。所获得的组合物是悬浮液,因此不适合静脉内注射。

[0009] 因此,仍然没有满足其中茴三硫及其衍生物表现出改善的溶解性和稳定性的制

剂。实际上,Do11o没有提供有关此类制剂中1,2-二硫环戊烯-3-硫酮的化学稳定性的任何数据。在根据Do11o等人重现了茴三硫的制剂后,发明人发现该活性化合物在本发明的制剂中明显更稳定。

[0010] 申请人开发的茴三硫制剂具有有利的溶解性和稳定性。这样的制剂为茴香脑衍生物的最佳生物利用度和制备这种难溶性和不稳定化合物的可注射药物的可能性提供了条件。

[0011] 有利地,根据本发明的制剂遵守赋形剂例如环糊精的最大阈值的欧洲药品管理局(EMA)指南。

[0012] 甚至更有利地,本发明的制剂具有使其适合于注射到对象体内的黏度。

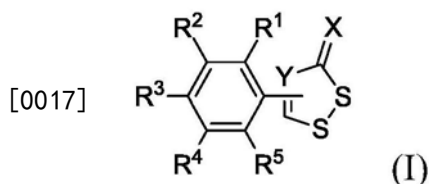
[0013] 本发明制剂的另一个优点是能够推注和输注这些亲脂性活性成分。

发明内容

[0014] 本发明涉及一种组合物,其包含活性氧(ROS)抑制剂,优选ROS的线粒体产生的选择性抑制剂。根据本发明的组合物包含增溶载体和抑制剂,因此可以增强所述抑制剂的水溶性和化学稳定性。

[0015] 在一个实施方案中,组合物包含磺丁基醚-β-环糊精和如下所述的式(I)化合物,其中磺丁基醚-β-环糊精与式(I)化合物的摩尔比为10至400,优选57至200。

[0016] 在一个实施方案中,式(I)的化合物为:



[0018] 或其药学上可接受的互变异构体、盐或溶剂化物,其中:

[0019] X表示S、O或NHOH;优选地,X是S或O;更优选地,X为S;

[0020] Y表示CH、C或N;优选地,Y为CH或N;更优选Y为CH;

[0021] R^1 、 R^2 、 R^4 和 R^5 各自独立地表示氢、羟基、卤素、氨基、烷基磺酰基、氨基磺酰基、氰基、硝基、羧基、芳基、烷氧基、卤代烷基、烷基氨基、氨基烷基、硝基氧基烷基或羧基烷基;

[0022] R^3 为羟基或甲氧基;或 R^3 和 R^2 与它们所连接的碳原子一起形成5元杂芳基部分,其中 $-R^3-R^2-$ 表示 $-A-CR^6=B-$ 或 $-B=CR^6-A-$;其中:

[0023] A表示O、S或 NR^7 ;其中 R^7 表示氢、 C_1-C_8 烷基或烷氧基羰基;

[0024] B表示CH或N;和

[0025] R^6 表示氢、羟基、卤素、氨基、烷基磺酰基、氨基磺酰基、氰基、硝基、羧基、芳基、烷氧基、卤代烷基、烷基氨基、氨基烷基、硝基氧基烷基或羧基烷基。

[0026] 在一个实施方案中,式(I)的化合物选自:5-(4-甲氧基苯基)-3H-1,2-二硫环戊烯-3-硫酮;5-(4-羟基苯基)-3H-1,2-二硫环戊烯-3-硫酮;5-(4-羟基苯基)-3H-1,2-二硫环戊烯-3-酮;5-(4-羟基苯基)-3H-1,2-二硫环戊烯-3-酮肟;5-(4-羟基苯基)-3H-1,2,4-二噻唑-3-硫酮;4-(4-羟基苯基)-3H-1,2-二硫环戊烯-3-硫酮;5-(2-羟基苯并[d]噻唑-5-基)-3H-1,2-二硫环戊烯-3-硫酮;5-(2-羟基苯并[d]噻唑-6-基)-3H-1,2-二硫环戊烯-3-硫酮;5-(苯

并呋喃-5-基)-3H-1,2-二硫环戊烯-3-硫酮;和5-(3-硫代-3H-1,2-二硫环戊烯-5-基)-1H-吡啶-1-甲酸甲酯。

[0027] 在根据本发明的组合物中,式(I)的化合物的浓度可以为0.04mg/mL至1.2mg/mL,优选为0.1mg/mL至1.0mg/mL,甚至更优选为0.1mg/mL至0.7mg/mL。

[0028] 在一个实施方案中,相对于组合物的总重量,磺丁基醚- β -环糊精的量为1重量%至40重量%,优选2.5重量%至30重量%,甚至更优选5重量%至20重量%。

[0029] 在一个实施方案中,组合物还包含至少一种选自柠檬酸盐缓冲剂、乙酸盐缓冲剂、三(羟甲基)氨基甲烷或磷酸盐缓冲剂的缓冲剂,优选缓冲剂是磷酸盐缓冲剂。

[0030] 在一个实施方案中,组合物的pH为6至7.8,优选6.5至7.5。

[0031] 根据一个实施方案,组合物为固体组合物。

[0032] 在一个实施方案中,组合物还包含至少一种药学上可接受的液体载体,优选地,液体载体是水溶液,更优选地,液体载体是水。

[0033] 在第二方面,本发明涉及如前所述的组合物作为药物的用途。

[0034] 在一个实施方案中,本发明涉及如前所述的组合物,其用作在治疗和/或预防氧自由基相关疾病中的活性氧(ROS)产生的抑制剂。

[0035] 在第三方面,本发明涉及在含水介质中增溶式(I)化合物的方法,所述方法包括混合式(I)化合物与磺丁基醚- β -环糊精的步骤,其中磺丁基醚- β -环糊精与式(I)化合物的摩尔比为10至400,优选57至200。

[0036] 在一个实施方案中,混合步骤的温度为20°C至35°C,优选20°C至30°C。

[0037] 在一个实施方案中,方法还可以包括添加选自柠檬酸盐缓冲剂、乙酸盐缓冲剂、三(羟甲基)氨基甲烷或磷酸盐缓冲剂的缓冲剂,优选磷酸盐缓冲剂。

[0038] 在一个实施方案中,方法包括以下步骤:

[0039] a) 混合式(I)的化合物与磺丁基醚- β -环糊精,其中磺丁基醚- β -环糊精与式(I)的化合物的摩尔比为10至400,优选57至200;然后

[0040] b) 将步骤(a)中获得的混合物冻干,获得粉末;然后

[0041] c) 将步骤(b)的粉末在含水介质中重构。

[0042] 在第四方面,本发明涉及试剂盒或包括所述试剂盒的医疗装置,其中所述试剂盒包含本发明的组合物。

[0043] 定义

[0044] 在本发明中,以下术语具有以下含义:

[0045] -在数字之前的术语“约”表示所述数字值的正负10%。

[0046] -如本文单独使用或作为另一取代基的一部分使用的术语“烷氧基”指基团-O-烷基,其中烷基如本文所定义。

[0047] -如本文单独使用或作为另一取代基的一部分使用的术语“烷基”指式 C_nH_{2n+1} 的烃基,其中n为大于或等于1的数。通常,本发明的烷基包含1个至8个碳原子,优选1个至6个碳原子,更优选1个至4个碳原子,更优选1个至3个碳原子。烷基可以是直链或带支链的。合适的烷基包括甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、庚基和辛基。

[0048] -如本文单独使用或作为另一取代基的一部分使用的术语“烷基氨基”指基团-NH-烷基,其中烷基如本文所定义。

- [0049] -如本文单独使用或作为另一取代基的一部分使用的术语“烷氧基羰基”指基团-C(=O)-O-烷基,其中烷基如本文所定义。优选的烷氧基羰基是甲氧基羰基。
- [0050] -如本文单独使用或作为另一取代基的一部分使用的术语“烷基磺酰基”指基团-SO₂-烷基,其中烷基如本文所定义。
- [0051] -如本文所使用的,术语“氨基”指基团-NH₂。
- [0052] -如本文单独使用或作为另一取代基的一部分使用的术语“氨基烷基”指基团-烷基-NH₂,其中烷基如本文所定义。
- [0053] -如本文单独或作为另一取代基的一部分使用的术语“氨基磺酰基”指基团-SO₂-NH₂。
- [0054] -本文单独或作为另一取代基的一部分使用的术语“芳基”指具有单环(即苯基)或稠合在一起的多个芳香环(例如萘基)的多不饱和芳香烃基,其通常含有5个至12个原子;优选6个至10个原子。芳基的非限制性实例包括苯基、萘基。
- [0055] -如本文所使用的,术语“生物电子等排体”指具有近似相等的分子形状和体积、近似相同的电子分布并且表现出相似的物理性质和相似的生物学活性的化合物或基团。
- [0056] -如本文所使用的,术语“羧基”是指基团-COOH。
- [0057] -如本文单独使用或作为另一取代基的一部分使用的术语“羧基烷基”指基团-烷基-COOH,其中烷基如本文所定义。
- [0058] -聚合物即取代的环糊精的术语“取代度”(“n”或DS)是每个碱基单元或每个单体单元连接的取代基的平均数目。在一个实施方案中,“取代度”表示为摩尔取代度(MS)。在一个实施方案中,单取代或多取代的环糊精的DS或MS表示为数值范围。在一个实施方案中,单取代或多取代的环糊精的DS或MS表示样品中环糊精群体中所测值范围的中值。
- [0059] -术语“卤代”或“卤素”指氟、氯、溴或碘。
- [0060] -术语“卤代烷基”本身或作为另一取代基的一部分指如本文定义的烷基,其中一个或多个氢被如本文定义的卤素取代。卤代烷基的非限制性实例包括氟甲基、二氟甲基和三氟甲基。
- [0061] -如本文单独使用或作为另一取代基的一部分使用的术语“杂芳基”指其中至少一个碳原子被杂原子取代的如本文所定义的芳基。换句话说,它指5个至12个碳原子的芳香单环或包含2个稠合在一起的环的环体系,其通常包含5个至6个原子;其中一个或多个碳原子被氧、氮和/或硫原子取代,其中氮和硫杂原子可任选地被氧化,并且氮杂原子可任选地被季铵化。这种杂芳基的非限制性实例包括:噁唑基、噻唑基、咪唑基、呋喃基和吡咯基。
- [0062] -术语“IC₅₀”或“半最大抑制浓度”表示体外50%抑制所需的抑制剂浓度。它相当于激动剂药物的“EC₅₀”或“半最大有效浓度”。“EC₅₀”还代表获得体内最大作用的50%所需的血浆浓度。
- [0063] -表述“药学上可接受的赋形剂”指当施用于动物,优选人时,不产生不利的、过敏的或其他不良反应的赋形剂。它包括任何和所有溶剂、分散介质、包被、抗细菌和抗真菌剂、等渗剂和吸收延迟剂等。对于人类施用,制剂应符合监管局(例如FDA局或EMA)所要求的无菌性、热原性、一般安全性和纯度标准。
- [0064] -如本文所使用的,术语“ROS”指活性氧。ROS是含有氧的化学反应性化学物质。实例包括但不限于过氧化物([O-O]²⁻和R-O-O-R,例如H₂O₂)、超氧化物(O₂•⁻)、羟基自由基(•

OH) 和单线态氧 ($^1\text{O}_2$)。在细胞中,ROS是氧代谢的副产物;但是,环境压力会导致细胞产生的ROS增多,称为“氧化应激”,从而导致细胞结构受到严重破坏。迄今为止,已经确定了几个不同的ROS产生位点,其中包括线粒体(特别是线粒体呼吸链的 I_Q 、 I_F 、 III_{Q0} 、SDH和mGPDH位点)、微粒体(例如细胞色素P450和二胺氧化酶)、过氧化物酶体和质膜中的一些酶(例如NADPH氧化酶和脂加氧酶)。根据细胞内释放和储存ROS的位置,可以进一步区分“胞质ROS”和“线粒体ROS”。例如,线粒体呼吸链的复合体I (I_Q 和 I_F 位点)和线粒体复合体II的SDH位点产生并向线粒体腔释放ROS,因此被认为是“线粒体ROS”;线粒体呼吸链的复合物III (III_{Q0} 位点)和mGPDH位点产生并向细胞质释放ROS,被认为是“胞质ROS”。

[0065] -如本文单独使用或作为另一取代基的一部分使用的术语“硝基氧基烷基”指基团-烷基- ONO_2 ,其中烷基如本文所定义。

[0066] -本发明的化合物的术语“盐”在本文中用于描述其酸加成盐和其碱盐。合适的酸加成盐是由形成无毒盐的酸形成的。非限制性实例包括乙酸盐、三氟乙酸盐、己二酸盐、天冬氨酸盐、苯甲酸盐、苯磺酸盐、碳酸氢盐/碳酸盐、硫酸氢盐/硫酸盐、硼酸盐、四氟硼酸盐、樟脑磺酸盐、柠檬酸盐、环磺酸盐、乙二磺酸盐、乙磺酸盐、甲酸盐、富马酸盐、葡庚糖酸盐、葡萄糖酸盐、葡糖醛酸盐、六氟磷酸盐、海苯酸盐、盐酸盐/氯化物、氢溴酸盐/溴化物、氢碘化物/碘化物、羟乙磺酸盐、乳酸盐、苹果酸盐、马来酸盐、丙二酸盐、甲磺酸盐、甲基硫酸盐、萘甲酸盐、2-萘磺酸盐、烟酸盐、硝酸盐、乳清酸盐、草酸盐、棕榈酸盐、双羟萘酸盐、磷酸盐/磷酸氢盐/磷酸二氢盐、焦谷氨酸盐、蔗糖酸盐、硬脂酸盐、琥珀酸盐、单宁酸盐、酒石酸盐、甲苯磺酸盐、三氟乙酸盐和昔萘酸盐。合适的碱盐是由形成无毒盐的碱形成的。非限制性实例包括铝盐、精氨酸盐、苜蓿、钙盐、胆碱、二乙胺盐、二乙醇胺盐、甘氨酸盐、赖氨酸盐、镁盐、葡甲胺盐、乙醇胺盐、钾盐、钠盐、三甲胺盐、2-(二乙氨基)乙醇、乙醇胺盐、吗啉、4-(2-羟乙基)吗啉和锌盐。还可形成酸和碱的半盐,例如半硫酸盐和半钙盐。优选的药学上可接受的盐包括盐酸盐/氯化物、氢溴酸盐/溴化物、硫酸氢盐/硫酸盐、硝酸盐、柠檬酸盐和乙酸盐。

[0067] -如本文所使用的,术语“ I_Q 位点”指NADH:泛醌氧化还原酶(也称为线粒体复合体I)的泛醌结合位点。 I_Q 位点产生的ROS在线粒体腔内释放。

[0068] -如本文所使用的,术语“ I_F 位点”指线粒体复合物I的黄素结合位点。 I_F 位点产生的ROS在线粒体腔内释放。

[0069] -如本文所使用的,术语“ III_{Q0} 位点”指细胞色素bc1复合物(也称为线粒体复合物III)的泛醌结合位点。 III_{Q0} 位点产生的ROS向细胞质释放。

[0070] -如本文所使用的,术语“SDH位点”指琥珀酸脱氢酶(也称为线粒体复合物II)。SDH位点产生的ROS在线粒体腔内释放。

[0071] -如本文所使用的,术语“mGPDH位点”指3-磷酸甘油酯脱氢酶。mGPDH位点产生的ROS向细胞质释放。

[0072] -术语“溶剂化物”在本文中用于描述本发明中的化合物,该化合物包含化学计量或亚化学计量的一种或多种药学上可接受的溶剂分子,例如乙醇或水。术语“水合物”指当所述溶剂是水时。

[0073] -术语“对象”指动物,包括人。在本发明的意义上,对象可以是患者,即接受医学护理、正在接受或已经接受医学治疗或被监测疾病发展的人。在一个实施方案中,对象是雄

性。在另一个实施方案中,对象是雌性。

[0074] -术语“互变异构体”指通过称为互变异构化的化学反应可相互转化的有机化合物。所述化学反应涉及氢原子或质子的迁移,其伴随单键和相邻双键的转换。

[0075] -术语“治疗有效量”指在不对目标造成明显负面或不利副作用的情况下,针对(1)延迟或预防与氧自由基有关的疾病、病症或病状的发作;(2)减慢或停止与氧自由基相关的疾病、病症或病状的一种或多于一种症状的进展、加重或恶化;(3)改善与氧自由基相关的疾病、病症或病状的症状;(4)降低与氧自由基相关的疾病、病症或病状的严重性或发生率;(5)治愈与氧自由基相关的疾病、病症或病状的药剂水平或剂量。可以在与氧自由基相关的疾病、病症或病状发作之前施用治疗有效量,以用于预防或阻止作用。可替代地或另外地,可以在与氧自由基相关的疾病、病症或病状开始之后施用治疗有效量,以用于治疗作用。

[0076] -术语“治疗”、“处理”或“缓解”指治疗性治疗和预防或防止性措施;其中目标被预防或减慢目标病理状况或疾病。需要治疗的对象包括已经患有该疾病的对象以及容易患该疾病的对象或将要预防该疾病的对象。如果在接受本发明的治疗后,对象或哺乳动物在以下一种或多于一种存在或不存在的条件下显示出可观察到和/或可测量的降低,则该对象或哺乳动物被成功地“治疗”了疾病、病状或病症:减少ROS的产生;和/或在某种程度上缓解了与特定疾病或病状相关的一种或多于一种症状;降低发病率和死亡率,并改善生活质量问题。可以通过医师熟悉的常规程序容易地测量用于评估疾病的成功治疗和改善的上述参数。

[0077] -如本文所使用的术语“选择性抑制剂”可以指能够抑制在复合物I的 I_Q 位上的ROS产生,同时对从其余位点产生的ROS以及对线粒体膜电位($\Delta \Psi_m$)和氧化磷酸化的影响最小的化合物。例如,在鱼藤酮(即当抑制 I_Q 位点的ROS产生)和抗霉素A(即当主要由复合物III产生ROS)存在的情况下,在分离的线粒体上,该化合物对ROS产生的抑制作用的 IC_{50} 约为不存在鱼藤酮的情况下的5倍、6倍、7倍、8倍、9倍、10倍、15倍、20倍。例如,在鱼藤酮存在下(即当抑制 I_Q 位点的ROS产生时),在分离的线粒体上,该化合物对ROS产生的抑制作用的 IC_{50} 约为在存在抗霉素A的情况下(即在添加鱼藤酮后,因此当ROS主要由复合物III产生时)的约5倍、6倍、7倍、8倍、9倍、10倍、15倍、20倍或高于20倍。在一个实施方案中,如本文所使用的,术语“选择性抑制剂”还可以排他性地或包含性地具有本文给出的任何定义,其指能够抑制复合物I的 I_Q 位点线粒体ROS产生的化合物,其 IC_{50} 为约0.1 μ M至约20 μ M,优选约10 μ M。在一个实施方案中,如本文所使用的,术语“选择性抑制剂”还可以排他性地或包含性地具有本文给出的任何一种定义的化合物,该化合物能够在复合物I的 I_Q 位点抑制线粒体ROS产生, IC_{50} 约为0.1 μ M、0.2 μ M、0.3 μ M、0.4 μ M、0.5 μ M、0.6 μ M、0.7 μ M、0.8 μ M、0.9 μ M、1.0 μ M、1.5 μ M、2.0 μ M、2.5 μ M、3.0 μ M、3.5 μ M、4.0 μ M、4.5 μ M、5.0 μ M、5.5 μ M、6.0 μ M、6.5 μ M、7.0 μ M、7.5 μ M、8.0 μ M、8.5 μ M、9.0 μ M、9.5 μ M、10.0 μ M、10.5 μ M、11.0 μ M、11.5 μ M、12.0 μ M、12.5 μ M、13.0 μ M、13.5 μ M、14.0 μ M、14.5 μ M、15.0 μ M、15.5 μ M、16.0 μ M、16.5 μ M、17.0 μ M、17.5 μ M、18.0 μ M、18.5 μ M、19.0 μ M、19.5 μ M、20 μ M。在另一个实施方案中,所述化合物在NAD(P)H氧化酶ROS产生的体外测定中不显著抑制胞质ROS产生。

[0078] 详细描述

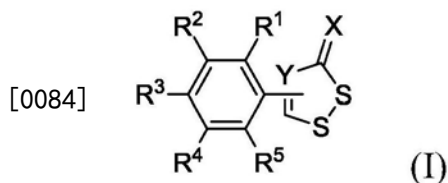
[0079] 本发明涉及一种组合物,其包含抗氧化剂、至少一种增溶载体和任选的至少一种赋形剂,所述抗氧化剂优选活性氧(ROS)的线粒体产生的抑制剂。

[0080] ROS产生的抑制剂

[0081] 在一个实施方案中,活性氧(ROS)的线粒体产生的抑制剂选自茴三硫(AOL)、其衍生物和其生物电子等排体。

[0082] 茴三硫对应于5-(4-甲氧基苯基)-3H-1,2-二硫环戊烯-3-硫酮。

[0083] 在一个实施方案中,抑制剂是式(I)的化合物



[0085] 或其药学上可接受的互变异构体、盐或溶剂化物,其中:

[0086] X表示S、O或NHOH;优选地,X是S或O;更优选地,X为S;

[0087] Y表示CH、C或N;优选地,Y为CH或N;更优选Y为CH;

[0088] R^1 、 R^2 、 R^4 和 R^5 各自独立地表示氢、羟基、卤素、氨基、烷基磺酰基、氨基磺酰基、氰基、硝基、羧基、芳基、烷氧基、卤代烷基、烷基氨基、氨基烷基、硝基氧基烷基或羧基烷基;

[0089] R^3 为羟基或甲氧基;或 R^3 和 R^2 与它们所连接的碳原子一起形成5元杂芳基部分,其中 $-R^3-R^2-$ 表示 $-A-CR^6=B-$ 或 $-B=CR^6-A-$;其中:

[0090] A表示O、S或 NR^7 ;其中 R^7 表示氢、 C_1 至 C_8 烷基或烷氧基羰基;

[0091] B表示CH或N;和

[0092] R^6 表示氢、羟基、卤素、氨基、烷基磺酰基、氨基磺酰基、氰基、硝基、羧基、芳基、烷氧基、卤代烷基、烷基氨基、氨基烷基、硝基氧基烷基或羧基烷基。

[0093] 根据一个优选的实施方案,在式(I)中:

[0094] X表示S、O或NHOH;优选地,X为S;

[0095] Y表示CH、C或N;优选地,Y为CH;

[0096] R^1 、 R^2 、 R^4 和 R^5 各自独立地表示氢、羟基、卤素、氨基、烷基磺酰基、氨基磺酰基、氰基、硝基、羧基、芳基、烷氧基、卤代烷基、烷基氨基、氨基烷基、硝基氧基烷基或羧基烷基;优选地, R^1 、 R^2 、 R^4 和 R^5 表示氢;

[0097] R^3 为羟基或甲氧基;或 R^3 和 R^2 与它们所连接的碳原子一起形成5元杂芳基部分,其中 $-R^3-R^2-$ 表示 $-A-CR^6=B-$;其中

[0098] A表示O、S或 NR^7 ;其中 R^7 表示氢或 C_1 至 C_8 烷基;

[0099] B表示CH或N;和

[0100] R^6 表示氢、羟基、卤素、氨基、烷基磺酰基、氨基磺酰基、氰基、硝基、羧基、芳基、烷氧基、卤代烷基、烷基氨基、氨基烷基、硝基氧基烷基或羧基烷基;

[0101] 根据一个优选的实施方案,X表示S。根据另一个优选的实施方案,X表示O。根据一个优选的实施方案,Y表示CH。根据另一个优选的实施方案,Y表示N。

[0102] 根据一个优选的实施方案, R^3 表示甲氧基。在另一个优选的实施方案中, R^3 表示羟基。

[0103] 根据一个优选的实施方案, R^3 和 R^2 与它们所连接的碳原子一起形成5元杂芳基部分,其中 $-R^3-R^2-$ 表示 $-A-CR^6=B-$;其中

[0104] A表示O、S或 NR^7 ;其中 R^7 表示氢、 C_1 至 C_8 烷基或烷氧基羰基;优选地, R^7 表示氢或烷氧

基羰基；

[0105] B表示CH或N；和

[0106] R^6 表示氢、羟基、卤素、氨基、烷基磺酰基、氨基磺酰基、氰基、硝基、羧基、芳基、烷氧基、卤代烷基、烷基氨基、氨基烷基、硝基氧基烷基或羧基烷基；优选地， R^6 表示氢或羟基。

[0107] 更优选地， $-R^3-R^2-$ 表示 $-O-C(OH)=N-$ 或 $-N(COOMe)-CH=CH-$ ，更优选 $-R^3-R^2-$ 表示 $-O-C(OH)=N-$ 。

[0108] 根据另一个优选的实施方式， R^3 和 R^2 与它们所连接的碳原子一起形成5元杂芳基部分，其中 $-R^3-R^2-$ 表示 $-B=CR^6-A-$ ；其中

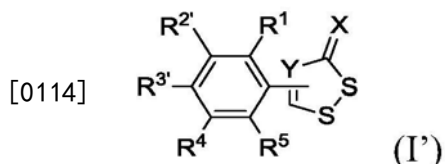
[0109] A表示O、S或 NR^7 ；其中 R^7 表示氢、 C_1 至 C_8 烷基或烷氧基羰基；优选地， R^7 表示氢或烷氧基羰基；

[0110] B表示CH或N；和

[0111] R^6 表示氢、羟基、卤素、氨基、烷基磺酰基、氨基磺酰基、氰基、硝基、羧基、芳基、烷氧基、卤代烷基、烷基氨基、氨基烷基、硝基氧基烷基或羧基烷基；优选地， R^6 表示氢或羟基。

[0112] 更优选地， $-R^3-R^2-$ 表示 $-N=C(OH)-S-$ 。

[0113] 根据一个优选的实施方式，本发明的抑制剂因此是式(I')的化合物



[0115] 或其药学上可接受的互变异构体、盐或溶剂化物，其中：

[0116] X表示S、O或 $NHOH$ ；优选地，X是S或O；更优选地，X为S；

[0117] Y表示CH、C或N；优选地，Y为CH或N；更优选Y为CH；

[0118] R^1 、 R^4 和 R^5 各自独立地表示氢、羟基、卤素、氨基、烷基磺酰基、氨基磺酰基、氰基、硝基、羧基、芳基、烷氧基、卤代烷基、烷基氨基、氨基烷基、硝基氧基烷基或羧基烷基；

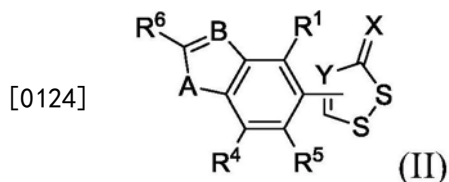
[0119] $R^{2'}$ 和 $R^{3'}$ 与它们所连接的碳原子一起形成5元杂芳基部分，其中 $-R^{3'}-R^{2'}-$ 表示 $-A-CR^6=B-$ 或 $-B=CR^6-A-$ ；其中：

[0120] A表示O、S或 NR^7 ；其中 R^7 表示氢、 C_1 至 C_8 烷基或烷氧基羰基；

[0121] B表示CH或N；和

[0122] R^6 表示氢、羟基、卤素、氨基、烷基磺酰基、氨基磺酰基、氰基、硝基、羧基、芳基、烷氧基、卤代烷基、烷基氨基、氨基烷基、硝基氧基烷基或羧基烷基。

[0123] 根据一个优选的实施方式，本发明的抑制剂是式(II)的化合物



[0125] 或其药学上可接受的互变异构体、盐或溶剂合物，其中X、Y、 R^1 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、A和B如式(I)所定义。

[0126] 根据一个实施方式，在式(II)中：

[0127] X表示S、O或 $NHOH$ ；优选地，X为S；

[0128] Y表示CH、C或N；优选地，Y为CH；

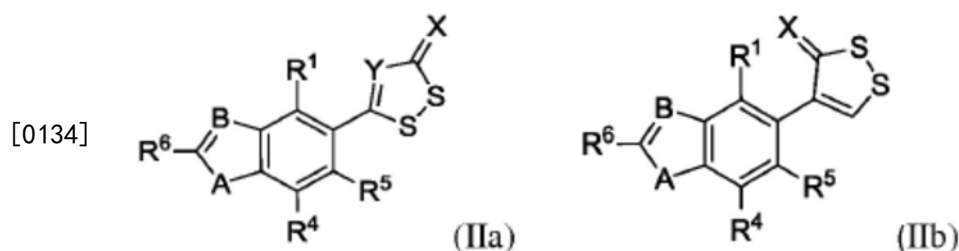
[0129] A表示O、S或NR⁷；其中R⁷表示氢或C₁至C₈烷基；

[0130] B表示CH或N；

[0131] R¹、R⁴和R⁵各自独立地表示氢、羟基、卤素、氨基、烷基磺酰基、氨基磺酰基、氰基、硝基、羧基、芳基、烷氧基、卤代烷基、烷基氨基、氨基烷基、硝基氧基烷基或羧基烷基；

[0132] R⁶表示氢、羟基、卤素、氨基、烷基磺酰基、氨基磺酰基、氰基、硝基、羧基、芳基、烷氧基、卤代烷基、烷基氨基、氨基烷基、硝基氧基烷基或羧基烷基。

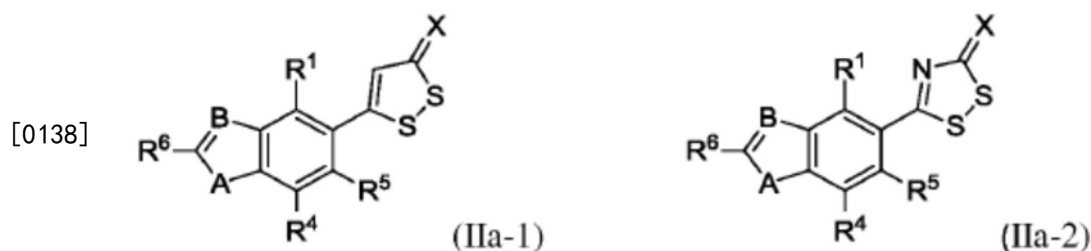
[0133] 根据一个优选的实施方案，式(II)化合物具有式(IIa)或式(IIb)



[0135] 或其药学上可接受的互变异构体、盐或溶剂合物，其中X、Y、A、B、R¹、R⁴、R⁵和R⁶如上文所定义。

[0136] 在一个优选的实施方案中，本发明的抑制剂具有式(IIa)。

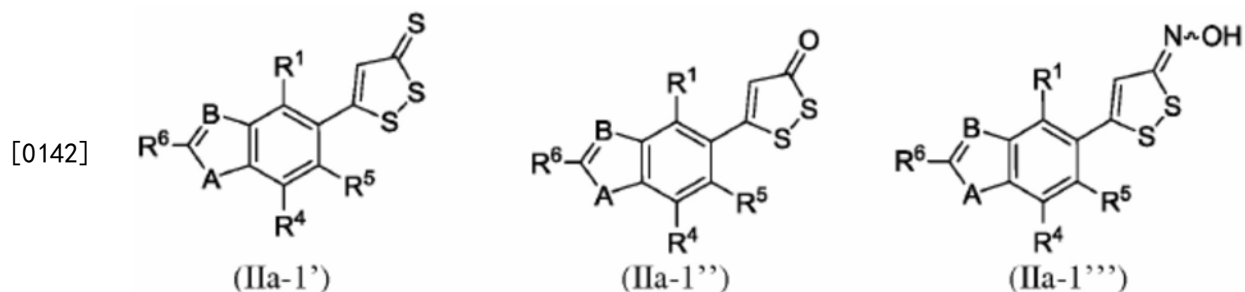
[0137] 在一个优选的实施方案中，式(IIa)的化合物具有式(IIa-1)或(IIa-2)



[0139] 或其药学上可接受的互变异构体、盐或溶剂合物，其中X、A、B、R¹、R⁴、R⁵和R⁶如上文所定义。

[0140] 在一个优选的实施方案中，本发明的抑制剂具有式(IIa-1)。在另一个优选的实施方案中，本发明的抑制剂具有式(IIa-2)。

[0141] 根据一个优选的实施方案，式(IIa-1)的化合物具有式(IIa-1')、(IIa-1'')或(IIa-1''')

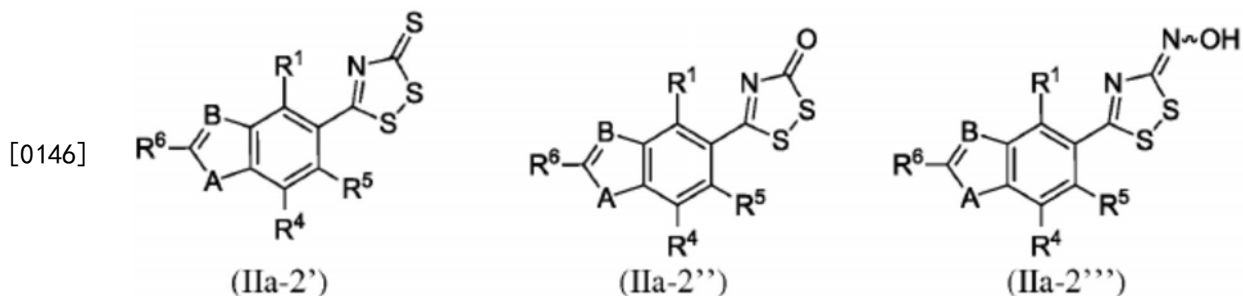


[0143] 或其药学上可接受的互变异构体、盐或溶剂合物，其中A、B、R¹、R⁴、R⁵和R⁶如上文所定义。

[0144] 在一个优选的实施方案中，本发明的抑制剂具有式(IIa-1')或(IIa-1'')，更优选

具有式 (IIa-1')。

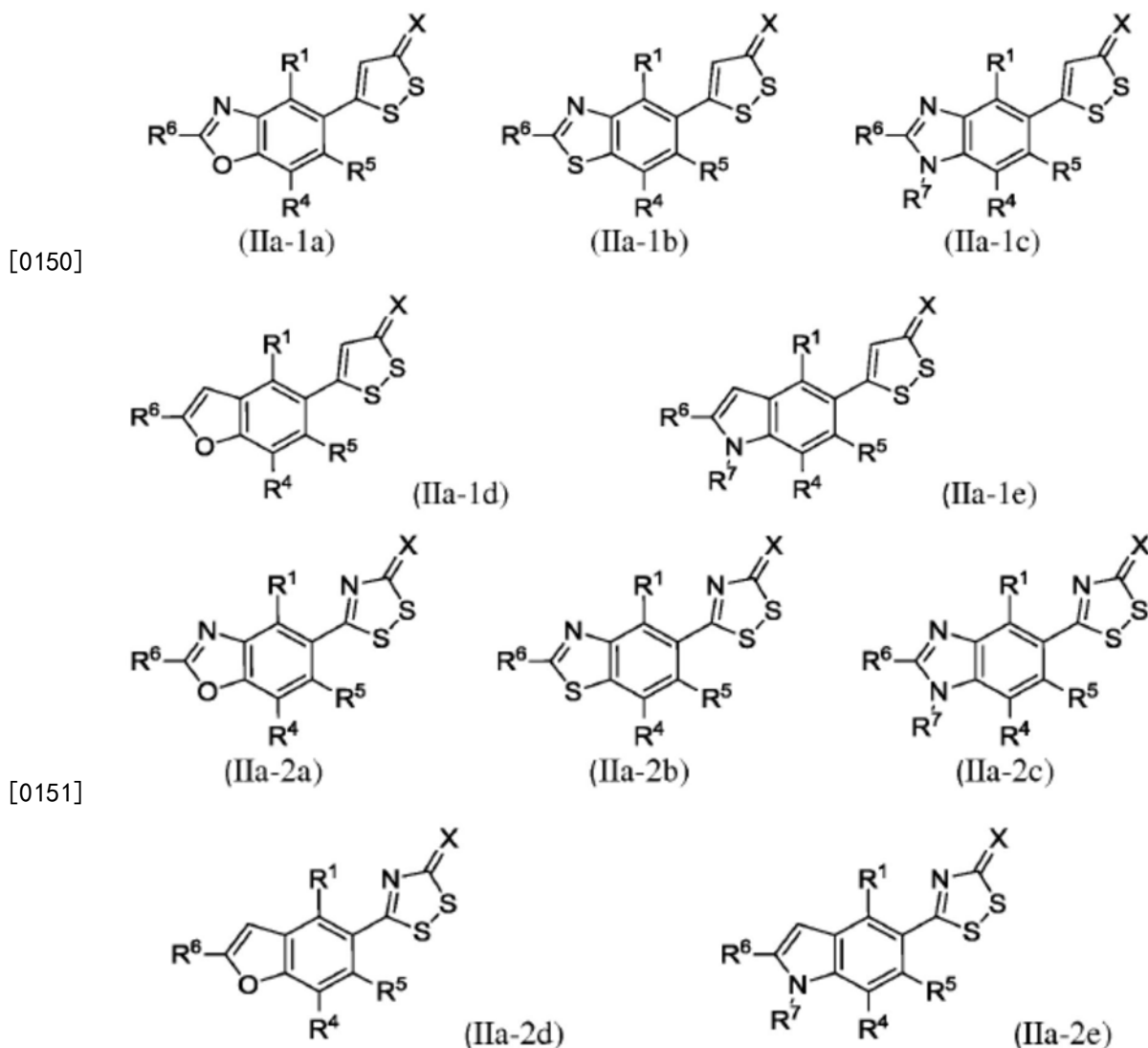
[0145] 根据一个优选的实施方案,式 (IIa-2) 的化合物具有式 (IIa-2')、(IIa-2'') 或 (IIa-2''')



[0147] 或其药学上可接受的互变异构体、盐或溶剂合物,其中A、B、R¹、R⁴、R⁵和R⁶如上文所定义。

[0148] 在一个优选的实施方案中,本发明的抑制剂具有式 (IIa-2') 或 (IIa-2'')。

[0149] 根据一个优选的实施方案,式 (IIa-1) 和 (IIa-2) 的化合物具有式 (IIa-1a)、(IIa-1b)、(IIa-1c)、(IIa-1d)、(IIa-1e)、(IIa-2a)、(IIa-2b)、(IIa-2c)、(IIa-2d) 或 (IIa-2e)

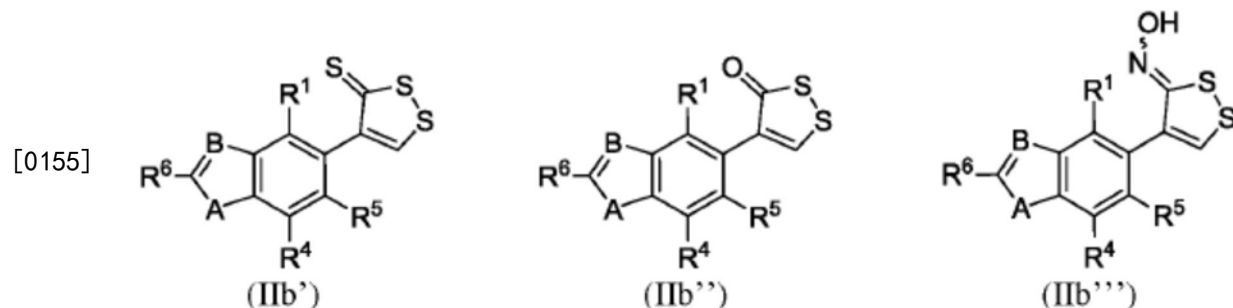


[0152] 或其药学上可接受的互变异构体、盐或溶剂合物,其中X、R¹、R⁴、R⁵、R⁶和R⁷如上文所

定义。

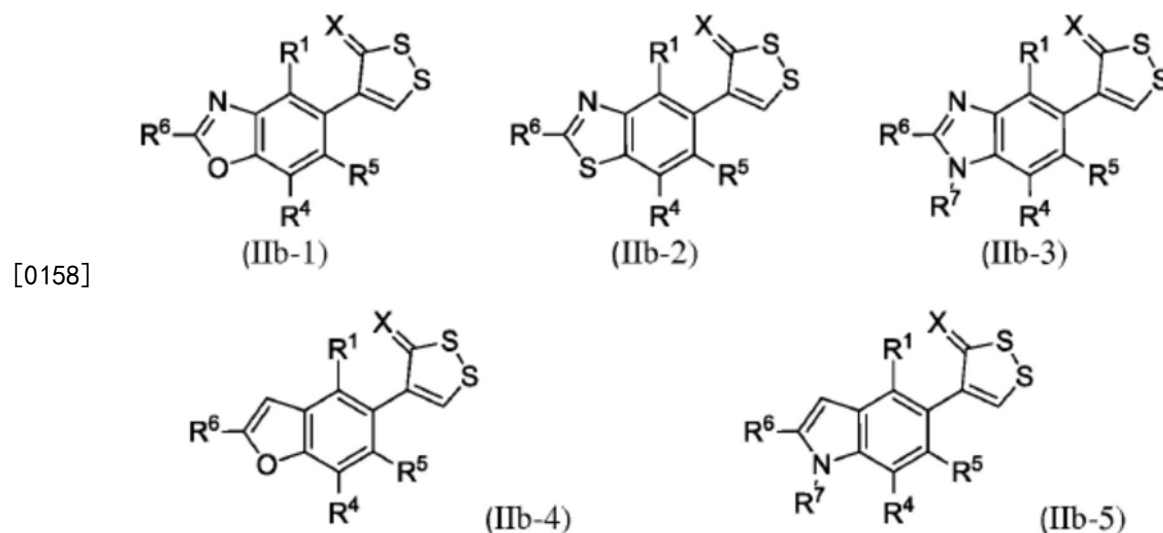
[0153] 在一个优选的实施方案中,本发明的抑制剂具有式 (IIa-1a)、(IIa-1b)、(IIa-1e)、(IIa-2a)、(IIa-2b) 或 (IIa-2e),更优选具有式 (IIa-1a) 或 (IIa-1e);更优选具有式 (IIa-1a)。

[0154] 根据一个优选的实施方案,式 (IIb) 的化合物具有式 (IIb')、(IIb'') 和 (IIb''')



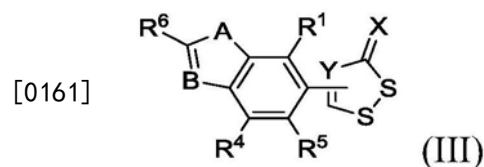
[0156] 或其药学上可接受的互变异构体、盐或溶剂合物,其中A、B、R¹、R⁴、R⁵和R⁶如上文所定义。

[0157] 根据一个优选的实施方案,式 (IIb) 的化合物具有式 (IIb-1)、(IIb-2)、(IIb-3)、(IIb-4) 或 (IIb-5)



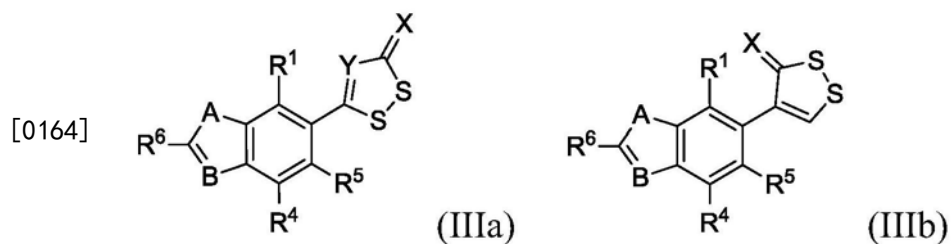
[0159] 或其药学上可接受的互变异构体、盐或溶剂合物,其中X、R¹、R⁴、R⁵、R⁶和R⁷如上文所定义。

[0160] 根据一个优选的实施方案,本发明的抑制剂是式 (III) 的化合物



[0162] 或其药学上可接受的互变异构体、盐或溶剂合物,其中X、Y、R¹、R⁴、R⁵、R⁶、A和B如式 (I) 所定义。

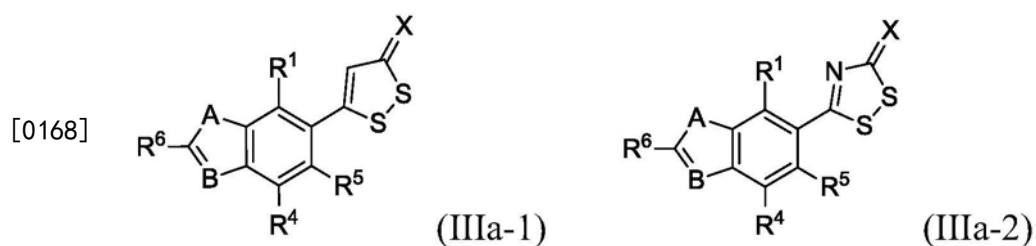
[0163] 在一个优选的实施方案中,式 (III) 的化合物具有式 (IIIa) 或 (IIIb)



[0165] 或其药学上可接受的互变异构体、盐或溶剂合物,其中X、Y、A、B、R¹、R⁴、R⁵和R⁶如上文所定义。

[0166] 在一个优选的实施方案中,本发明的抑制剂具有式(IIIa)。

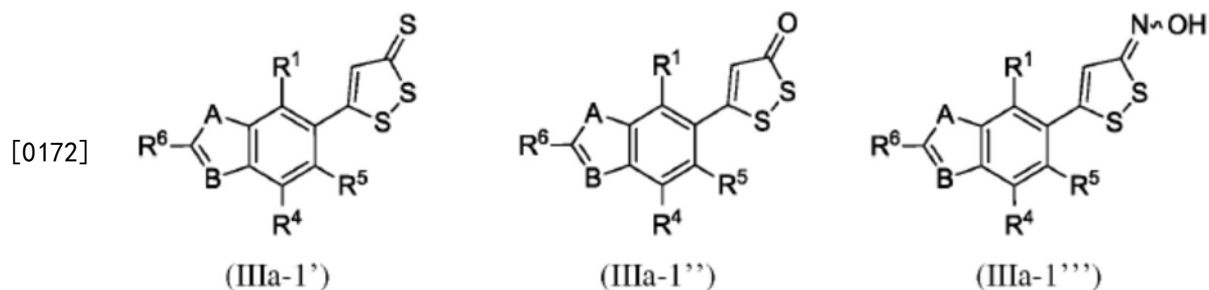
[0167] 在一个优选的实施方案中,式(IIIa)的化合物具有式(IIIa-1)或(IIIa-2)



[0169] 或其药学上可接受的互变异构体、盐或溶剂合物,其中X、A、B、R¹、R⁴、R⁵和R⁶如上文所定义。

[0170] 在一个优选的实施方案中,本发明的抑制剂具有式(IIIa-1)。在另一个优选的实施方案中,本发明的抑制剂具有式(IIIa-2)。

[0171] 根据一个优选的实施方案,式(IIIa-1)的化合物具有式(IIIa-1')、(IIIa-1'')或(IIIa-1''')

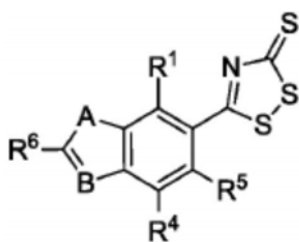


[0173] 或其药学上可接受的互变异构体、盐或溶剂合物,其中A、B、R¹、R⁴、R⁵和R⁶如上文所定义。

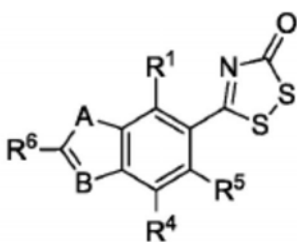
[0174] 在一个优选的实施方案中,本发明的抑制剂具有式(IIIa-1')或(IIIa-1''),更优选具有式(IIIa-1')。

[0175] 根据一个优选的实施方案,式(IIIa-2)的化合物具有式(IIIa-2')、(IIIa-2'')或(IIIa-2''')

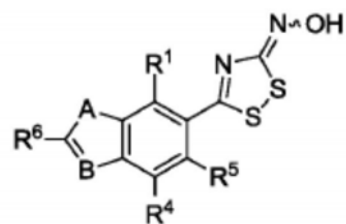
[0176]



(IIIa-2')



(IIIa-2'')

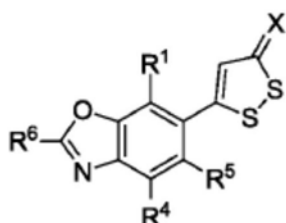


(IIIa-2''')

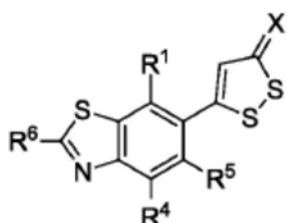
[0177] 或其药学上可接受的互变异构体、盐或溶剂合物,其中A、B、R¹、R⁴、R⁵和R⁶如上文所定义。

[0178] 在一个优选的实施方案中,本发明的抑制剂具有式(IIIa-2')或(IIIa-2'')。

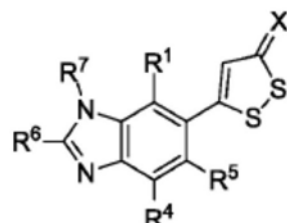
[0179] 根据一个优选的实施方案,式(IIIa-1)和(IIIa-2)的化合物具有式(IIIa-1a)、(IIIa-1b)、(IIIa-1c)、(IIIa-1d)、(IIIa-1e)、(IIIa-2a)、(IIIa-2b)、(IIIa-2c)、(IIIa-2d)或(IIIa-2e)



(IIIa-1a)

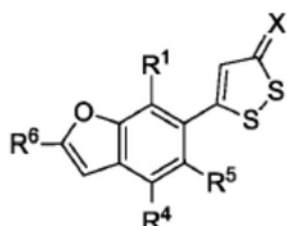


(IIIa-1b)

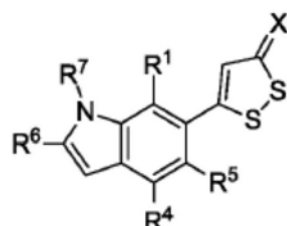


(IIIa-1c)

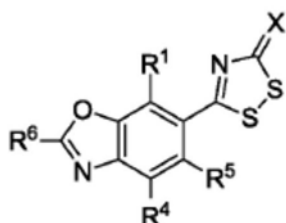
[0180]



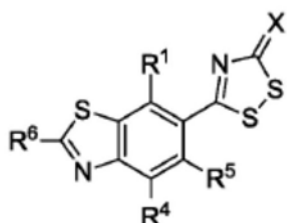
(IIIa-1d)



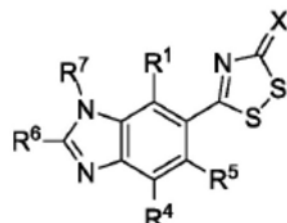
(IIIa-1e)



(IIIa-2a)

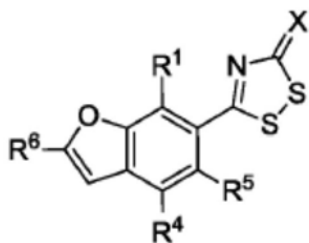


(IIIa-2b)

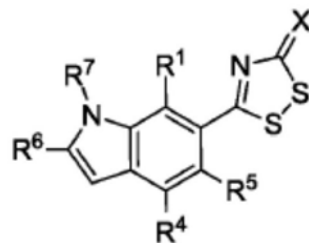


(IIIa-2c)

[0181]



(IIIa-2d)

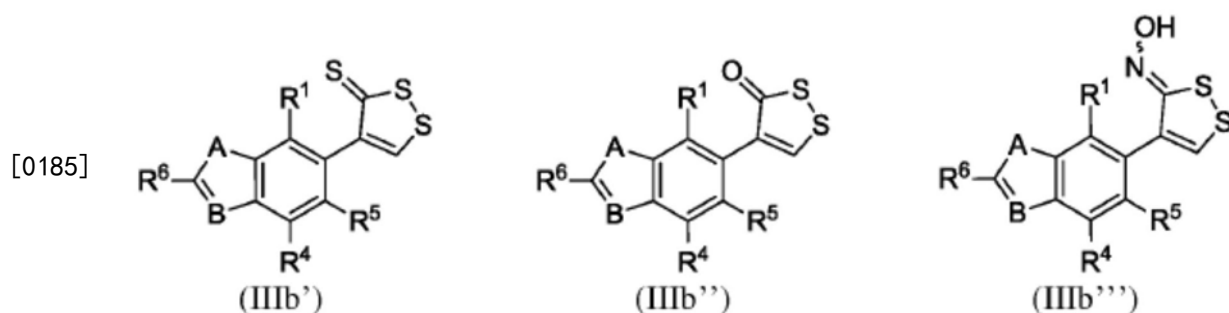


(IIIa-2e)

[0182] 或其药学上可接受的互变异构体、盐或溶剂合物,其中X、R¹、R⁴、R⁵、R⁶和R⁷如上文所定义。

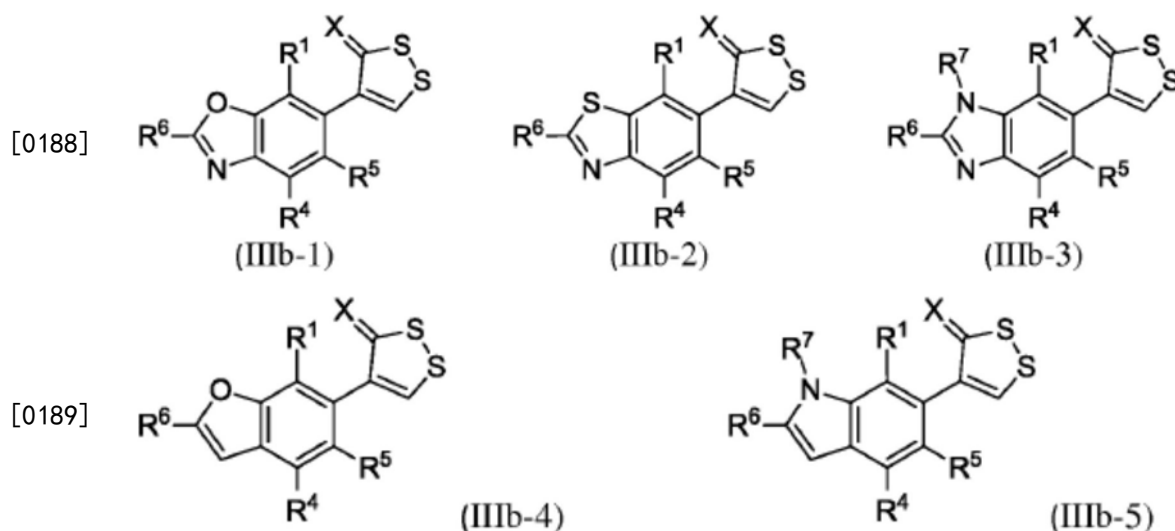
[0183] 在一个优选的实施方案中,本发明的抑制剂具有式(IIIa-1a)、(IIIa-1b)、(IIIa-1e)、(IIIa-2a)、(IIIa-2b)或(IIIa-2e),更优选具有式(IIIa-1b)。

[0184] 根据一个优选的实施方案,式(IIIb)的化合物具有式(IIIb')、(IIIb'')和(IIIb''')



[0186] 或其药学上可接受的互变异构体、盐或溶剂合物,其中A、B、R¹、R⁴、R⁵和R⁶如上文所定义。

[0187] 根据一个优选的实施方案,式(IIIb)的化合物具有式(IIIb-1)、(IIIb-2)、(IIIb-3)、(IIIb-4)或(IIIb-5)



[0190] 或其药学上可接受的互变异构体、盐或溶剂合物,其中X、R¹、R⁴、R⁵、R⁶和R⁷如上文所定义。

[0191] 根据一个优选的实施方案,本发明的抑制剂选自:

[0192] 5-(4-甲氧基苯基)-3H-1,2-二硫环戊烯-3-硫酮(A0L);

[0193] 5-(4-羟苯基)-3H-1,2-二硫环戊烯-3-硫酮(A0X);

[0194] 5-(4-羟苯基)-3H-1,2-二硫环戊烯-3-酮(Cp1);

[0195] 5-(4-羟苯基)-3H-1,2-二硫环戊烯-3-酮肟(Cp2);

[0196] 5-(4-羟苯基)-3H-1,2,4-二噻唑-3-硫酮(Cp3);

[0197] 4-(4-羟苯基)-3H-1,2-二硫环戊烯-3-硫酮(Cp4);

[0198] 5-(2-羟基苯并[d]噻唑-5-基)-3H-1,2-二硫环戊烯-3-硫酮(Cp5);

[0199] 5-(2-羟基苯并[d]噻唑-6-基)-3H-1,2-二硫环戊烯-3-硫酮(Cp6a);

[0200] 5-(苯并呋喃-5-基)-3H-1,2-二硫环戊烯-3-硫酮(Cp8);和

[0201] 5-(3-硫代-3H-1,2-二硫环戊烯-5-基)-1H-吡啶-1-甲酸甲酯(Cp9a)。

[0202] 根据一个优选的实施方案,本发明的抑制剂选自AOL、AOX、Cp1、Cp3、Cp4、Cp5、Cp6a和Cp9a。根据一个优选的实施方案,本发明的抑制剂选自AOL、AOX、Cp1、Cp3、Cp5和Cp6a。

[0203] 根据一个优选的实施方案,本发明的抑制剂选自AOL和AOX。

[0204] 根据一个优选的实施方案,本发明的抑制剂是AOL。

[0205] 根据一个优选的实施方案,本发明的抑制剂是AOX。根据一个优选的实施方案,本发明的抑制剂是Cp1。根据一个优选的实施方案,本发明的抑制剂是Cp3。根据一个优选的实施方案,本发明的抑制剂是Cp5。根据一个优选的实施方案,本发明的抑制剂是Cp6a。

[0206] 增溶载体

[0207] 活性氧(ROS)的线粒体产生的抑制剂是有利的,因为它们通过作用于选自线粒体的 I_Q 、 I_F 和SDH中的至少一个位点来选择性抑制活性氧(ROS)的线粒体产生。

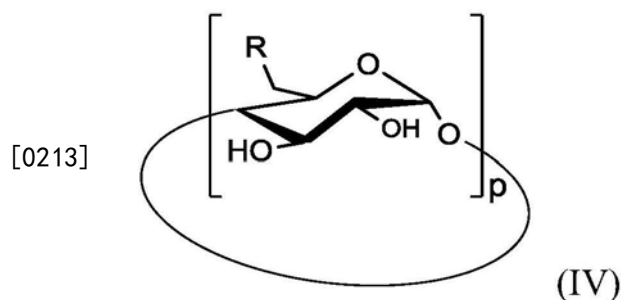
[0208] 然而,它们的治疗潜力因其有限的水溶性而受到阻碍。

[0209] 考虑到改善前述抑制剂的水溶性,申请人已经筛选了几种增溶载体,并且发现环糊精是特别有利的。

[0210] 根据第一实施方案,增溶载体因此是环糊精。

[0211] 在一个实施方案中,环糊精为 α -环糊精。在一个实施方案中,环糊精为 γ -环糊精。在一个优选的实施方案中,环糊精为 β -环糊精。

[0212] 根据第一实施方案,所述环糊精为式(IV)的环糊精。



[0214] 其中:

[0215] p是6、7或8;

[0216] R为-OH、2-羟丙基或 $-R_1$ 、 $-SO_3Na$;

[0217] R_1 选自短链烷基,优选地选自甲基、乙基、丙基和丁基,甚至更优选 R_1 为丁基;

[0218] 在一个实施方案中,环糊精可以是 α -环糊精、 β -环糊精或 γ -环糊精。在这样的实施方案中,p分别是6、7或8。优选地,环糊精为 β -环糊精,其中p=7。

[0219] 在一个优选的实施方案中,环糊精为式(IV)的环糊精,条件是至少一个R不是OH。

[0220] 根据第一实施方案,环糊精为具有一个R=2-羟丙基或 $-R_1$ 、 $-SO_3Na$ 的式(IV)的单取代的环糊精。这种环糊精的平均摩尔取代度为0.5至1.5,优选0.6至1。

[0221] 根据第二实施方案,环糊精为具有两个R=2-羟丙基或 $-R_1$ 、 $-SO_3Na$ 的式(IV)的双取代的环糊精。这种环糊精的平均摩尔取代度为1.6至2.5,优选1.7至2.5。

[0222] 根据第三实施方案,环糊精为具有三个R=2-羟丙基或 $-R_1$ 、 $-SO_3Na$ 的式(IV)的三取代的环糊精。这种环糊精的平均摩尔取代度为2.6至3.5,优选2.7至3.5。

[0223] 在另外的实施方案中,环糊精是具有至少四个、五个或六个R=2-羟丙基或 $-R_1$ 、

SO₃Na的多取代的环糊精。

[0224] 在一个实施方案中,环糊精为式(IV)的环糊精,其中p=6、7或8且至少一个R=2-羟丙基。

[0225] 在一个优选的实施方案中,环糊精为式(IV)的环糊精,其中p=7且至少一个R=2-羟丙基(羟丙基-β-环糊精,HP-β-CD)。在一个实施方案中,羟丙基-β-环糊精的摩尔取代比为0.4至1.5、0.6至1、0.6至0.95、0.6至0.7或0.8至0.9。在一个实施方案中,羟丙基-β-环糊精的平均取代度(n)为3至5.4。

[0226] 在另一个实施方案中,环糊精为羟丙基-α-环糊精。在另一个实施方案中,环糊精为羟丙基-γ-环糊精。

[0227] 在一个实施方案中,环糊精为式(IV)的环糊精,其中p=6、7或8且至少一个R=-R₁、-SO₃Na,R₁如前所述。在一个实施方案中,这种环糊精的摩尔取代比为0.4至5.5、0.6至4.5或0.6至3.5。

[0228] 在一个实施方案中,环糊精为式(IV)的环糊精,其中p=7或8且至少一个R=-R₁、-SO₃Na。在一个实施方案中,这种环糊精的摩尔取代比为0.4至5.5、0.6至4.5或0.6至3.5。

[0229] 在优选的实施方案中,环糊精为式(IV)的环糊精,其中p=7且至少一个R=-R₁、-SO₃Na(磺丁基醚-β-环糊精,SBE-β-CD)。在一个实施方案中,羟丙基-β-环糊精的摩尔取代比为0.4至1.5、0.6至1、0.6至0.95、0.6至0.7或0.8至0.9。

[0230] 在一个实施方案中,磺丁基醚-β-环糊精的平均取代度(n)为3.5至4.5或6.2至6.9。

[0231] 在另一个实施方案中,环糊精为磺丁基醚-α-环糊精。在另一个实施方案中,环糊精为磺丁基醚-γ-环糊精。

[0232] 在另一个方面,增溶载体可以是带有至少一个羟丙基或磺丁基醚部分的任何微分子或大分子化学实体。

[0233] 申请人出人意料地发现,增溶载体与活性氧(ROS)的线粒体产生的抑制剂的摩尔比特别令人感兴趣。在本发明的摩尔比中,抑制剂表现出有利的水溶性,其在化学上是稳定的,同时所获得的水溶液表现出有利的黏度。

[0234] 在一个实施方案中,增溶载体与抑制剂的摩尔比大于2,大于2.5,优选地大于10,甚至更优选地大于30。

[0235] 在一个实施方案中,增溶载体与抑制剂的摩尔比为2.5至400。在一个实施方案中,增溶载体与抑制剂的摩尔比为5至400。在一个实施方案中,增溶载体与抑制剂的摩尔比为10至400。在一个实施方案中,增溶载体与抑制剂的摩尔比为20至400。在一个实施方案中,增溶载体与抑制剂的摩尔比为30至400。在一个实施方案中,增溶载体与抑制剂的摩尔比为40至400。

[0236] 在一个实施方案中,增溶载体与抑制剂的摩尔比大于50。在一个实施方案中,增溶载体与抑制剂的摩尔比大于52。在一个实施方案中,增溶载体与抑制剂的摩尔比大于54。在一个实施方案中,增溶载体与抑制剂的摩尔比大于55。在一个实施方案中,增溶载体与抑制剂的摩尔比大于56。

[0237] 在一个实施方案中,增溶载体与抑制剂的摩尔比大于57。在一个实施方案中,增溶载体与抑制剂的摩尔比大于58。在一个实施方案中,增溶载体与抑制剂的摩尔比大于59。在

一个实施方案中,增溶载体与抑制剂的摩尔比大于60。

[0238] 在一个实施方案中,增溶载体与抑制剂的摩尔比为53至400。在一个实施方案中,增溶载体与抑制剂的摩尔比为54至400。在一个实施方案中,增溶载体与抑制剂的摩尔比为55至400。在一个实施方案中,增溶载体与抑制剂的摩尔比为56至400。在一个实施方案中,增溶载体与抑制剂的摩尔比为57至400。在一个实施方案中,增溶载体与抑制剂的摩尔比为58至400。在一个实施方案中,增溶载体与抑制剂的摩尔比为59至400。在一个实施方案中,增溶载体与抑制剂的摩尔比为60至400。在一个实施方案中,增溶载体与抑制剂的摩尔比为65至400。

[0239] 在一个实施方案中,增溶载体与抑制剂的摩尔比为2.5至200。在一个实施方案中,增溶载体与抑制剂的摩尔比为5至200。在一个实施方案中,增溶载体与抑制剂的摩尔比为10至200。在一个实施方案中,增溶载体与抑制剂的摩尔比为20至200。在一个实施方案中,增溶载体与抑制剂的摩尔比为30至200。在一个实施方案中,增溶载体与抑制剂的摩尔比为40至200。

[0240] 在一个实施方案中,增溶载体与抑制剂的摩尔比为53至200。在一个实施方案中,增溶载体与抑制剂的摩尔比为54至200。在一个实施方案中,增溶载体与抑制剂的摩尔比为55至200。在一个实施方案中,增溶载体与抑制剂的摩尔比为56至200。在一个实施方案中,增溶载体与抑制剂的摩尔比为57至200。在一个实施方案中,增溶载体与抑制剂的摩尔比为58至200。在一个实施方案中,增溶载体与抑制剂的摩尔比为59至200。在一个实施方案中,增溶载体与抑制剂的摩尔比为60至200。在一个实施方案中,增溶载体与抑制剂的摩尔比为65至200。

[0241] 在一个实施方案中,式(IV)的环糊精与式(I)的化合物的摩尔比为2.5至400。在一个实施方案中,式(IV)的环糊精与式(I)的化合物的摩尔比为5至400。在一个实施方案中,式(IV)的环糊精与式(I)的化合物的摩尔比为10至400。在一个实施方案中,式(IV)的环糊精与式(I)的化合物的摩尔比为20至400。在一个实施方案中,式(IV)的环糊精与式(I)的化合物的摩尔比为30至400。在一个实施方案中,式(IV)的环糊精与式(I)的化合物的摩尔比为40至400。在一个实施方案中,式(IV)的环糊精与式(I)的化合物的摩尔比为10至200。在一个实施方案中,式(IV)的环糊精与式(I)的化合物的摩尔比为30至200。在一个实施方案中,式(IV)的环糊精与抑制剂的摩尔比为50至200。在一个实施方案中,式(IV)的环糊精与抑制剂的摩尔比为51至200。在一个实施方案中,式(IV)的环糊精与抑制剂的摩尔比为52至200。在一个实施方案中,式(IV)的环糊精与抑制剂的摩尔比为53至200。在一个实施方案中,式(IV)的环糊精与抑制剂的摩尔比为54至200。在一个实施方案中,式(IV)的环糊精与抑制剂的摩尔比为55至200。在一个实施方案中,式(IV)的环糊精与抑制剂的摩尔比为56至200。在一个实施方案中,式(IV)的环糊精与抑制剂的摩尔比为57至200。在一个实施方案中,式(IV)的环糊精与抑制剂的摩尔比为58至200。在一个实施方案中,式(IV)的环糊精与抑制剂的摩尔比为59至200。在一个实施方案中,式(IV)的环糊精与抑制剂的摩尔比为60至200。在一个实施方案中,式(IV)的环糊精与抑制剂的摩尔比为65至200。

[0242] 在一个实施方案中,羟丙基- β -环糊精与式(I)化合物的摩尔比为60至300。在一个实施方案中,羟丙基- β -环糊精与式(I)化合物的摩尔比为60至250。在一个实施方案中,羟丙基- β -环糊精与式(I)化合物的摩尔比为70至250。在一个实施方案中,羟丙基- β -环糊精

与式(I)化合物的摩尔比为100至250。在一个实施方案中,羟丙基- β -环糊精与式(I)化合物的摩尔比为65至230。在一个实施方案中,羟丙基- β -环糊精与式(I)化合物的摩尔比为60至150。

[0243] 在一个实施方案中,磺丁基醚- β -环糊精与式(I)化合物的摩尔比为2.5至400,优选10至400,更优选30至200,更优选57至200。

[0244] 在一个实施方案中,磺丁基醚- β -环糊精与式(I)化合物的摩尔比为40至160。在一个实施方案中,磺丁基醚- β -环糊精与式(I)化合物的摩尔比为40至150。在一个实施方案中,磺丁基醚- β -环糊精与抑制剂的摩尔比为50至160。在一个实施方案中,磺丁基醚- β -环糊精与抑制剂的摩尔比为51至160。在一个实施方案中,磺丁基醚- β -环糊精与抑制剂的摩尔比为52至160。在一个实施方案中,磺丁基醚- β -环糊精与抑制剂的摩尔比为53至160。在一个实施方案中,磺丁基醚- β -环糊精与抑制剂的摩尔比为54至160。在一个实施方案中,磺丁基醚- β -环糊精与抑制剂的摩尔比为55至160。在一个实施方案中,磺丁基醚- β -环糊精与抑制剂的摩尔比为56至160。在一个实施方案中,磺丁基醚- β -环糊精与抑制剂的摩尔比为57至160。在一个实施方案中,磺丁基醚- β -环糊精与抑制剂的摩尔比为58至160。在一个实施方案中,磺丁基醚- β -环糊精与抑制剂的摩尔比为59至160。在一个实施方案中,磺丁基醚- β -环糊精与抑制剂的摩尔比为60至160。在一个实施方案中,磺丁基醚- β -环糊精与抑制剂的摩尔比为65至160。在一个实施方案中,磺丁基醚- β -环糊精与式(I)化合物的摩尔比为90至160。

[0245] 在一个实施方案中,磺丁基醚- β -环糊精与抑制剂的摩尔比为50至150,优选80至150。

[0246] 在一个实施方案中,磺丁基醚- β -环糊精与抑制剂的摩尔比为50至120或80至120。

[0247] 在一个实施方案中,磺丁基醚- β -环糊精与抑制剂的摩尔比为80至120。

[0248] 磺丁基醚- β -环糊精或羟丙基- β -环糊精与式(I)化合物的以下摩尔比范围是特别令人关注的。实际上,具有下列环糊精:抑制剂比率的式(I)化合物与磺丁基醚- β -环糊精或羟丙基- β -环糊精的组合物可导致相对于允许的每日暴露于环糊精的水溶液,其复溶于水溶液符合指导原则的粉末组合物(即,根据欧洲药品管理局的300mg/kg/天的剂量,磺丁基醚- β -环糊精或羟丙基- β -环糊精;Loftsson&Brewster,2010.JPharm Pharmacol.62(11):1607-21)。

[0249] 在一个实施方案中,羟丙基- β -环糊精与式(I)化合物的摩尔比为10至50。在一个实施方案中,羟丙基- β -环糊精与式(I)化合物的摩尔比为15至50。在一个实施方案中,羟丙基- β -环糊精与式(I)化合物的摩尔比为20至50。在一个实施方案中,羟丙基- β -环糊精与式(I)化合物的摩尔比为10至35。在一个实施方案中,羟丙基- β -环糊精与式(I)化合物的摩尔比为约10、约15、约20、约25或约35。

[0250] 在一个实施方案中,磺丁基醚- β -环糊精与式(I)化合物的摩尔比为55至150、56至150、57至150、58至150,优选57至140。

[0251] 在一个实施方案中,磺丁基醚- β -环糊精与式(I)化合物的摩尔比为约57、约58、约57、约59、约60、约65。

[0252] 在一个实施方案中,磺丁基醚- β -环糊精与式(I)化合物的摩尔比为约90、约95、约100、约105、约110、约115、约120、约125、约130、约135、约140、约145、约150、约155、约160或

约165。

[0253] 在一个实施方案中,磺丁基醚- β -环糊精与式(I)化合物的重量比为400至2000、500至2000、800至1500、900至1200,优选900至1100。在一个实施方案中,磺丁基醚- β -环糊精与式(I)化合物的重量比为约500、约600、约700、约800、约900、约1000或约1100。

[0254] 相对于允许的每天暴露于增溶载体例如环糊精的指导原则的限制,这种增溶载体的量在本发明的组合物中不超过60重量%。在一个实施方案中,这种增溶载体的量在本发明的组合物中不超过40重量%。

[0255] 在一个实施方案中,相对于组合物的总重量,羟丙基- β -环糊精的量为1重量%至40重量%,优选2.5重量%至30重量%,甚至更优选5重量%至20重量%。

[0256] 在一个实施方案中,相对于组合物的总重量,磺丁基醚- β -环糊精的量为1重量%至40重量%,优选2.5重量%至30重量%,甚至更优选5重量%至20重量%。在一个实施方案中,相对于组合物的总重量,磺丁基醚- β -环糊精的量为约2.5重量%、约5重量%、约10重量%、约15重量%、约20重量%、约25重量%、约30重量%、约35重量%或约40重量%。

[0257] 在一个实施方案中,相对于组合物的总重量,磺丁基醚- β -环糊精的量为约5重量%或约10重量%。

[0258] 在一个实施方案中,磺丁基醚- β -环糊精的量为10mg/mL至600mg/mL。在一个实施方案中,磺丁基醚- β -环糊精的量为40mg/mL至600mg/mL。在一个实施方案中,磺丁基醚- β -环糊精的量为60mg/mL至400mg/mL。在一个实施方案中,磺丁基醚- β -环糊精的量为80mg/mL至400mg/mL。在一个实施方案中,磺丁基醚- β -环糊精的量为100mg/mL至400mg/mL。

[0259] 待通过喷雾干燥或冷冻干燥(冻干)进一步处理的组合物的浓度优选包含60mg/mL至150mg/mL的磺丁基醚- β -环糊精。在一个实施方案中,磺丁基醚- β -环糊精的量为80mg/mL至150mg/mL。在一个实施方案中,磺丁基醚- β -环糊精的量为约80mg/mL、90mg/mL、100mg/mL、110mg/mL、120mg/mL、130mg/mL、140mg/mL或150mg/mL。

[0260] 赋形剂

[0261] 本发明的组合物还可以包含至少一种赋形剂,优选药学上可接受的赋形剂。

[0262] 在一个实施方案中,赋形剂选自助溶剂、缓冲剂、盐水、林格氏溶液、右旋糖溶液、乙醇溶液、葡萄糖、蔗糖、右旋糖酐、甘露糖、甘露醇、山梨糖醇、明胶、胶原蛋白、Carbopol®、植物油等。组合物可另外包含合适的防腐剂、稳定剂、抗氧化剂、抗微生物剂和缓冲剂,例如BHA、BHT、柠檬酸、抗坏血酸、四环素等。在一个实施方案中,组合物还包含至少一种渗透压调节赋形剂,例如蔗糖或甘露醇。

[0263] 在一个实施方案中,组合物包含选自柠檬酸盐缓冲剂、三(羟甲基)氨基甲烷(Tris)缓冲剂、4-(2-羟乙基)-1-哌嗪乙磺酸(HEPES)缓冲剂、硫酸铵、碳酸盐或乙酸盐缓冲剂的缓冲剂。

[0264] 在一个实施方案中,组合物包含选自柠檬酸盐缓冲剂、乙酸盐缓冲剂、Tris或磷酸盐缓冲剂的缓冲剂。在一个实施方案中,组合物包含选自Tris或磷酸盐缓冲剂的缓冲剂。

[0265] 在一个实施方案中,组合物包含缓冲剂,优选磷酸盐缓冲剂,其量为10mM至150mM、10mM至140mM、25mM至140mM、15mM至35mM或60mM至140mM。

[0266] 在一个实施方案中,含水组合物不包含缓冲剂。

[0267] 在一个实施方案中,含水组合物不包含磷酸缓冲剂。

[0268] 在一个实施方案中,水溶液的pH为5至8、5.5至7.8、6至7.8或6.5至7.5。在一个实施方案中,水溶液的pH为约5.0、约5.5、约5.8、约6.0、约6.2、约6.5、约6.8、约7.0、约7.2、约7.4、约7.5、约7.6或约7.8。

[0269] 可用于本发明的组合物中的药学上可接受的赋形剂的其他实例包括但不限于离子交换剂、氧化铝、硬脂酸铝、卵磷脂、血清蛋白,例如人血清白蛋白、缓冲物质,例如磷酸盐、甘氨酸、山梨酸、山梨酸钾、饱和植物脂肪酸的部分甘油酯混合物、水、盐或电解质,例如硫酸鱼精蛋白、磷酸氢二钠、磷酸氢钾、氯化钠、锌盐、胶体二氧化硅、三硅酸镁、聚乙烯吡咯烷酮、基于纤维素的物质、羧甲基纤维素钠、聚丙烯酸酯、蜡、聚乙烯-聚氧丙烯嵌段聚合物、聚乙二醇和羊毛脂。

[0270] 另外,一些赋形剂可以包括表面活性剂(例如羟丙基纤维素);合适的载体,例如溶剂和分散介质,其包含例如水、乙醇、多元醇(甘油、丙二醇和液体聚乙二醇等),其合适的混合物,以及植物油,例如花生油和芝麻油;等渗剂,例如糖或氯化钠;包衣剂,例如卵磷脂;延迟吸收的试剂,例如单硬脂酸铝和明胶;防腐剂,例如苯扎氯铵、苄索氯铵、氯丁醇、硫柳汞等;缓冲剂,例如硼酸、碳酸氢钠和碳酸氢钾、硼酸钠和硼酸钾、碳酸钠和碳酸钾、乙酸钠、磷酸氢钠等;张力剂,例如右旋糖酐40、右旋糖酐70、右旋糖、甘油、氯化钾、丙二醇、氯化钠;抗氧化剂和稳定剂,例如亚硫酸氢钠、偏亚硫酸氢钠、硫代亚硫酸钠、硫脲等;非离子润湿剂或澄清剂,例如聚山梨醇酯80、聚山梨醇酯20、泊洛沙姆282和泰洛沙泊;黏度调节剂,例如右旋糖酐40、右旋糖酐70、明胶、甘油、羟乙基纤维素、羟甲基丙基纤维素、羊毛脂、甲基纤维素、凡士林、聚乙二醇、聚乙烯醇、聚乙烯吡咯烷酮、羧甲基纤维素等。

[0271] 考虑到在含水且非高黏度组合物中获得式(I)的浓缩化合物,本发明的组合物还可以包含至少一种赋形剂。

[0272] 在一个实施方案中,至少一种药学上可接受的赋形剂是助溶剂。

[0273] 在一个实施方案中,至少一种助溶剂选自聚山梨醇酯、丙二醇、甘油、石蜡油、 α -生育酚、二甲基亚砷、N-甲基-2-吡咯烷酮、糖原质、Solketal、缩甲醛甘油、丙酮、乙醇、四氢糠醇、二甘醇二甲醚、二甲基乙酰胺、异山梨酸二甲酯、乳酸乙酯、Cremophor EL、Cremophor RH 40、Cremophor RH 60、Solutol HS 15、泊洛沙姆407、Labrasol、Gellucire 44/14、Softigen 767、PEG 200、PEG300、PEG 400、PEG 600、PEG 1750、PEG 2000至PEG 20000的单脂肪酸酯和双脂肪酸酯、PEG 1000琥珀酸酯;氢化大豆磷脂酰胆碱、二硬脂酰磷脂酰甘油、L- α -二肉豆蔻酰基磷脂酰胆碱和L- α -二肉豆蔻酰基磷脂酰甘油。

[0274] 在一个实施方案中,至少一种助溶剂选自聚山梨醇酯、丙二醇、甘油、石蜡油、 α -生育酚、二甲基亚砷、N-甲基-2-吡咯烷酮、糖原质、Solketal、缩甲醛甘油、丙酮、乙醇、四氢糠醇、二甘醇二甲醚、二甲基乙酰胺、异山梨酸二甲酯、乳酸乙酯、Cremophor RH 40、Cremophor RH 60、Solutol HS 15、泊洛沙姆407、Labrasol、Gellucire 44/14、Softigen 767、PEG 200、PEG 300、PEG400、PEG 600、PEG 1750、PEG 2000至PEG 20000的单脂肪酸酯和双脂肪酸酯、PEG 1000琥珀酸酯;氢化大豆磷脂酰胆碱、二硬脂酰磷脂酰甘油、L- α -二肉豆蔻酰基磷脂酰胆碱和L- α -二肉豆蔻酰基磷脂酰甘油。

[0275] 在一个实施方案中,至少一种助溶剂选自聚山梨醇酯、丙二醇、甘油、石蜡油、 α -生育酚、二甲基亚砷、N-甲基-2-吡咯烷酮、糖原质、Solketal、缩甲醛甘油、丙酮、乙醇、四氢糠醇、二甘醇二甲醚、二甲基乙酰胺、异山梨酸二甲酯、乳酸乙酯、Solutol HS 15、泊洛沙姆

407、Labrasol、Gellucire 44/14、Softigen 767、PEG 200、PEG 300、PEG 400、PEG 600、PEG 1750、PEG 2000至PEG 20000的单脂肪酸酯和双脂肪酸酯、PEG 1000琥珀酸酯；氢化大豆磷脂酰胆碱、二硬脂酰磷脂酰甘油、L- α -二肉豆蔻酰基磷脂酰胆碱和L- α -二肉豆蔻酰基磷脂酰甘油。

[0276] 在一个实施方案中，至少一种助溶剂选自聚山梨醇酯、丙二醇、甘油、石蜡油、 α -生育酚、二甲基亚砷、N-甲基-2-吡咯烷酮、糖原质、Solketal、缩甲醛甘油、丙酮、乙醇、四氢糠醇、二甘醇二甲醚、二甲基乙酰胺、异山梨酸二甲酯、乳酸乙酯、泊洛沙姆407、Labrasol、Gellucire 44/14、Softigen 767、PEG 200、PEG 300、PEG 400、PEG 600、PEG 1750、PEG 2000至PEG 20000的单脂肪酸酯和双脂肪酸酯、PEG 1000琥珀酸酯；氢化大豆磷脂酰胆碱、二硬脂酰磷脂酰甘油、L- α -二肉豆蔻酰基磷脂酰胆碱和L- α -二肉豆蔻酰基磷脂酰甘油。

[0277] 在一个实施方案中，至少一种助溶剂选自聚山梨醇酯、丙二醇、甘油、石蜡油、 α -生育酚、N-甲基-2-吡咯烷酮、糖原质、Solketal、缩甲醛甘油、丙酮、乙醇、四氢糠醇、二甘醇二甲醚、二甲基乙酰胺、异山梨酸二甲酯、乳酸乙酯、泊洛沙姆407、Labrasol、Gellucire 44/14、Softigen 767、PEG 200、PEG 300、PEG 400、PEG 600、PEG 1750、PEG 2000至PEG 20000的单脂肪酸酯和双脂肪酸酯、PEG 1000琥珀酸酯；氢化大豆磷脂酰胆碱、二硬脂酰磷脂酰甘油、L- α -二肉豆蔻酰基磷脂酰胆碱和L- α -二肉豆蔻酰基磷脂酰甘油。

[0278] 聚山梨醇酯可以选自聚山梨醇酯80、聚山梨醇酯20、聚山梨醇酯40、聚山梨醇酯60或聚山梨醇酯65。优选地，聚山梨醇酯为聚山梨醇酯80、聚山梨醇酯20及其混合物。

[0279] 在一个实施方案中，至少一种助溶剂选自聚山梨醇酯80、聚山梨醇酯20、聚山梨醇酯40、聚山梨醇酯60或聚山梨醇酯65、丙二醇、 α -生育酚、二甲基亚砷、N-甲基-2-吡咯烷酮、乙醇、四氢糠醇、二甘醇二甲醚、二甲基乙酰胺、异山梨酸二甲酯、聚乙二醇1000琥珀酸酯、泊洛沙姆407、PEG 300、PEG 400或PEG 1750的单脂肪酸酯和二脂肪酸酯。

[0280] 在一个实施方案中，至少一种助溶剂选自聚山梨醇酯80、聚山梨醇酯20、聚山梨醇酯40、聚山梨醇酯60或聚山梨醇酯65、丙二醇、 α -生育酚、N-甲基-2-吡咯烷酮、乙醇、四氢糠醇、二甘醇二甲醚、二甲基乙酰胺、异山梨酸二甲酯、聚乙二醇1000琥珀酸酯、泊洛沙姆407、PEG 300、PEG 400或PEG 1750的单脂肪酸酯和二脂肪酸酯。

[0281] 在一个实施方案中，至少一种助溶剂选自聚山梨醇酯80、聚山梨醇酯20、及其混合物、丙二醇、 α -生育酚、二甲基亚砷、乙醇、四氢糠醇、二甘醇二甲醚、聚乙二醇 (PEG) 1000琥珀酸酯、泊洛沙姆407、PEG 300、PEG 400或PEG 1750的单脂肪酸酯和二脂肪酸酯。

[0282] 在一个实施方案中，至少一种助溶剂选自聚山梨醇酯80、聚山梨醇酯20、及其混合物、丙二醇、 α -生育酚、乙醇、四氢糠醇、二甘醇二甲醚、聚乙二醇 (PEG) 1000琥珀酸酯、泊洛沙姆407、PEG 300、PEG 400或PEG 1750的单脂肪酸酯和二脂肪酸酯。

[0283] 在一个实施方案中，至少一种助溶剂选自乙醇、聚乙二醇 (PEG) 1000琥珀酸酯、PEG 300、PEG 400或PEG 1750的单脂肪酸酯和二脂肪酸酯。

[0284] 在一个实施方案中，至少一种助溶剂选自乙醇、PEG 300、PEG 400或PEG 1750。在一个实施方案中，至少一种助溶剂选自乙醇和PEG 400。

[0285] 在一个优选的实施方案中，至少一种药学上可接受的赋形剂是选自聚山梨醇酯的助溶剂。

[0286] 在一个优选的实施方案中，至少一种药学上可接受的赋形剂是选自聚山梨醇酯的

助溶剂,所述聚山梨醇酯选自聚山梨醇酯80、聚山梨醇酯20、聚山梨醇酯40、聚山梨醇酯60或聚山梨醇酯65及其混合物。

[0287] 在一个优选的实施方案中,至少一种药学上可接受的赋形剂是聚山梨醇酯80、聚山梨醇酯20或其混合物。

[0288] 在一个优选的实施方案中,至少一种药学上可接受的赋形剂是聚山梨醇酯80。

[0289] 增加助溶剂的量与本发明化合物的水溶性正相关。尽管如此,申请人发现,过量使用助溶剂会增加组合物的黏度,并可能使化合物的化学稳定性恶化。

[0290] 在一个实施方案中,根据本发明的组合物不包含助溶剂。

[0291] 在另一个实施方案中,根据本发明的组合物包含助溶剂。

[0292] 在一个实施方案中,相对于组合物的总重量,助溶剂的量为1重量%至40重量%、1重量%至30重量%、1重量%至20重量%,优选2重量%至15重量%,甚至更优选5重量%至10重量%。

[0293] 在一个实施方案中,相对于组合物的总重量,助溶剂的量为1重量%至20重量%,优选2重量%至15重量%,甚至更优选5重量%至10重量%。

[0294] 抑制剂的溶解度和浓度

[0295] 本发明的组合物可以增强式(I)化合物的水溶性。

[0296] 在一个实施方案中,根据本发明的组合物包含0.001mg/mL至2mg/mL,0.001mg/mL至1.3mg/mL的量的式(I)化合物。在一个实施方案中,根据本发明的组合物包含0.1mg/mL至0.6mg/mL的量的式(I)化合物。在一个实施方案中,根据本发明的组合物包含0.15mg/mL至0.56mg/mL的式(I)化合物。

[0297] 在一个实施方案中,根据本发明的组合物包含式(I)的化合物,其量为0.02mg/mL至2mg/mL、0.02mg/mL至1.2mg/mL、0.04mg/mL至1.2mg/mL,优选0.1mg/mL至1.0mg/mL,甚至更优选0.1mg/mL至0.7mg/mL。

[0298] 在一个实施方案中,根据本发明的组合物包含0.001mg/mL至1.3mg/mL的量的A0X。在一个实施方案中,根据本发明的组合物包含0.1mg/mL至0.6mg/mL的量的A0X。在一个实施方案中,根据本发明的组合物包含0.15mg/mL至0.56mg/mL的量的A0X。

[0299] 在一个实施方案中,根据本发明的组合物包含A0X,其量为0.02mg/mL至2mg/mL、0.02mg/mL至1.2mg/mL、0.04mg/mL至1.2mg/mL,优选0.1mg/mL至1.0mg/mL,甚至更优选0.1mg/mL至0.7mg/mL。

[0300] 在一个实施方案中,根据本发明的组合物包含0.001mg/mL至1.3mg/mL的量的A0L。在一个实施方案中,根据本发明的组合物包含0.1mg/mL至0.6mg/mL的量的A0L。在一个实施方案中,根据本发明的组合物包含0.15mg/mL至0.56mg/mL的量的A0L。

[0301] 在一个实施方案中,根据本发明的组合物包含A0L,其量为0.02mg/mL至2mg/mL、0.02mg/mL至1.2mg/mL、0.04mg/mL至1.2mg/mL,优选0.1mg/mL至1.0mg/mL,甚至更优选0.1mg/mL至0.7mg/mL。

[0302] 在一个实施方案中,组合物是固体组合物,优选粉末组合物。

[0303] 或者,组合物是液体组合物,优选是含水组合物。

[0304] 在一个实施方案中,组合物还包含至少一种药学上可接受的液体载体,优选地,液体载体是水溶液,更优选地,液体载体是水。

[0305] 在一个实施方案中,水溶液的黏度不超过7000mPa.s。在一个实施方案中,水溶液的黏度不超过5000mPa.s。在一个实施方案中,水溶液的黏度不超过4000mPa.s。在一个实施方案中,水溶液的黏度不超过2000mPa.s。在一个实施方案中,水溶液的黏度不超过1000mPa.s。

[0306] 在一个实施方案中,水溶液的黏度为2mPa.s至4000mPa.s。在一个实施方案中,水溶液的黏度为3mPa.s至900mPa.s。在一个实施方案中,水溶液的黏度为5mPa.s至800mPa.s。在一个实施方案中,水溶液的黏度为10mPa.s至800mPa.s。在一个实施方案中,水溶液的黏度为50mPa.s至1000mPa.s。在一个实施方案中,水溶液的黏度为80mPa.s至1000mPa.s。在25℃下测量黏度。

[0307] 本发明的组合物可以增强式(I)化合物的水溶性。

[0308] 组合物成分的数量和比例

[0309] 在一个实施方案中,本发明的组合物包含如前所述的式(IV)的环糊精和如前所述的式(I)的化合物;式(IV)的环糊精与式(I)的化合物的摩尔比为2.5至400、10至400,优选57至200。

[0310] 在一个实施方案中,本发明的组合物包含如前所述的式(IV)的环糊精和如前所述的式(I)的化合物;式(IV)的环糊精与式(I)的化合物的摩尔比为2.5至400、57至400、60至250,优选65至230,甚至更优选57至200。

[0311] 在一个实施方案中,本发明的组合物包含如前所述的羟丙基-β-环糊精和如前所述的式(I)化合物;羟丙基-β-环糊精与式(I)化合物的摩尔比为2.5至400、10至400,优选30至200。在一个实施方案中,本发明的组合物包含如前所述的羟丙基-β-环糊精和如前所述的式(I)化合物;羟丙基-β-环糊精与式(I)化合物的摩尔比为2.5至400、10至400、30至200、60至300、60至300、60至250。

[0312] 在一个实施方案中,本发明的组合物包含如前所述的磺丁基醚-β-环糊精和如前所述的式(I)的化合物;磺丁基醚-β-环糊精与式(I)化合物的摩尔比为2.5至400、57至400、60至250,优选65至230,甚至更优选57至200。在一个实施方案中,本发明的组合物包含如前所述的磺丁基醚-β-环糊精和如前所述的式(I)的化合物;磺丁基醚-β-环糊精与式(I)化合物的摩尔比为60至160,优选80至120。

[0313] 在一个实施方案中,本发明的组合物包含式(IV)的环糊精和式(I)的化合物,式(I)的化合物选自5-(4-甲氧基苯基)-3H-1,2-二硫环戊烯-3-硫酮;5-(4-羟苯基)-3H-1,2-二硫环戊烯-3-硫酮;5-(4-羟苯基)-3H-1,2-二硫环戊烯-3-酮;5-(4-羟苯基)-3H-1,2-二硫环戊烯-3-酮肟;5-(4-羟苯基)-3H-1,2,4-二噻唑-3-硫酮;4-(4-羟苯基)-3H-1,2-二硫环戊烯-3-硫酮;5-(2-羟基苯并[d]噁唑-5-基)-3H-1,2-二硫环戊烯-3-硫酮;5-(2-羟基苯并[d]噻唑-6-基)-3H-1,2-二硫环戊烯-3-硫酮;5-(苯并呋喃-5-基)-3H-1,2-二硫环戊烯-3-硫酮;和5-(3-硫代-3H-1,2-二硫环戊烯-5-基)-1H-吡啶-1-甲酸甲酯;式(IV)的环糊精与式(I)的化合物的摩尔比为2.5至400、10至400,优选30至200。

[0314] 在一个实施方案中,本发明的组合物包含羟丙基-β-环糊精和式(I)的化合物,式(I)的化合物选自5-(4-甲氧基苯基)-3H-1,2-二硫环戊烯-3-硫酮;5-(4-羟苯基)-3H-1,2-二硫环戊烯-3-硫酮;5-(4-羟苯基)-3H-1,2-二硫环戊烯-3-酮;5-(4-羟苯基)-3H-1,2-二硫环戊烯-3-酮肟;5-(4-羟苯基)-3H-1,2,4-二噻唑-3-硫酮;4-(4-羟苯基)-3H-1,2-二硫

环戊烯-3-硫酮;5-(2-羟基苯并[d]噻唑-5-基)-3H-1,2-二硫环戊烯-3-硫酮;5-(2-羟基苯并[d]噻唑-6-基)-3H-1,2-二硫环戊烯-3-硫酮;5-(苯并呋喃-5-基)-3H-1,2-二硫环戊烯-3-硫酮;和5-(3-硫代-3H-1,2-二硫环戊烯-5-基)-1H-吡啶-1-甲酸甲酯;羟丙基-β-环糊精与式(I)化合物的摩尔比为2.5至400、5至400、10至400、60至300、60至250或30至200。

[0315] 在一个实施方案中,本发明的组合物包含磺丁基醚-β-环糊精和式(I)的化合物,式(I)的化合物选自5-(4-甲氧基苯基)-3H-1,2-二硫环戊烯-3-硫酮;5-(4-羟基苯基)-3H-1,2-二硫环戊烯-3-硫酮;5-(4-羟基苯基)-3H-1,2-二硫环戊烯-3-酮;5-(4-羟基苯基)-3H-1,2-二硫环戊烯-3-酮肟;5-(4-羟基苯基)-3H-1,2,4-二噻唑-3-硫酮;4-(4-羟基苯基)-3H-1,2-二硫环戊烯-3-硫酮;5-(2-羟基苯并[d]噻唑-5-基)-3H-1,2-二硫环戊烯-3-硫酮;5-(2-羟基苯并[d]噻唑-6-基)-3H-1,2-二硫环戊烯-3-硫酮;5-(苯并呋喃-5-基)-3H-1,2-二硫环戊烯-3-硫酮;和5-(3-硫代-3H-1,2-二硫环戊烯-5-基)-1H-吡啶-1-甲酸甲酯;磺丁基醚-β-环糊精与式(I)化合物的摩尔比为2.5至400、57至400、60至160,优选80至150,甚至更优选90至120。

[0316] 在一个实施方案中,本发明的组合物包含式(IV)的环糊精和式(I)的化合物,式(I)的化合物选自5-(4-甲氧基苯基)-3H-1,2-二硫环戊烯-3-硫酮和5-(4-羟基苯基)-3H-1,2-二硫环戊烯-3-硫酮;式(IV)的环糊精与式(I)的化合物的摩尔比为2.5至400、10至400,优选30至200。

[0317] 在一个实施方案中,本发明的组合物包含羟丙基-β-环糊精和式(I)的化合物,式(I)的化合物选自5-(4-甲氧基苯基)-3H-1,2-二硫环戊烯-3-硫酮和5-(4-羟基苯基)-3H-1,2-二硫环戊烯-3-硫酮;羟丙基-β-环糊精与式(I)化合物的摩尔比为2.5至400、60至300、60至250或30至200。

[0318] 在一个实施方案中,本发明的组合物包含磺丁基醚-β-环糊精和式(I)的化合物,式(I)的化合物选自5-(4-甲氧基苯基)-3H-1,2-二硫环戊烯-3-硫酮和5-(4-羟基苯基)-3H-1,2-二硫环戊烯-3-硫酮;磺丁基醚-β-环糊精与式(I)化合物的摩尔比为2.5至400、57至400、60至160,优选80至120,甚至更优选90至120。

[0319] 在一个实施方案中,本发明的组合物包含式(IV)的环糊精和5-(4-甲氧基苯基)-3H-1,2-二硫环戊烯-3-硫酮;式(IV)的环糊精与5-(4-甲氧基苯基)-3H-1,2-二硫环戊烯-3-硫酮的摩尔比为2.5至400、10至400,优选30至200。

[0320] 在一个实施方案中,本发明的组合物包含羟丙基-β-环糊精和5-(4-甲氧基苯基)-3H-1,2-二硫环戊烯-3-硫酮;羟丙基-β-环糊精与5-(4-甲氧基苯基)-3H-1,2-二硫环戊烯-3-硫酮的摩尔比为2.5至400、5至400、10至400、60至300、60至250或30至200。

[0321] 在一个实施方案中,本发明的组合物包含磺丁基醚-β-环糊精和5-(4-甲氧基苯基)-3H-1,2-二硫环戊烯-3-硫酮;磺丁基醚-β-环糊精与5-(4-甲氧基苯基)-3H-1,2-二硫环戊烯-3-硫酮的摩尔比为约2.5至约400、约57至约400、约57至约200,优选约57至约170、甚至更优选约57至约160。

[0322] 在一个实施方案中,本发明的组合物包含磺丁基醚-β-环糊精和5-(4-甲氧基苯基)-3H-1,2-二硫环戊烯-3-硫酮;磺丁基醚-β-环糊精与5-(4-甲氧基苯基)-3H-1,2-二硫环戊烯-3-硫酮的摩尔比为约2.5至约400、约57至约400、约57至约200,优选约57至约170、

甚至更优选约57至约160。

[0323] 在一个实施方案中,本发明的组合物包含磺丁基醚- β -环糊精和5-(4-甲氧基苯基)-3H-1,2-二硫环戊烯-3-硫酮;磺丁基醚- β -环糊精与5-(4-甲氧基苯基)-3H-1,2-二硫环戊烯-3-硫酮的摩尔比为2.5至400、57至400、60至160,优选80至120、甚至更优选90至110。

[0324] 在一个实施方案中,本发明的组合物包含磺丁基醚- β -环糊精和5-(4-甲氧基苯基)-3H-1,2-二硫环戊烯-3-硫酮;磺丁基醚- β -环糊精与5-(4-甲氧基苯基)-3H-1,2-二硫环戊烯-3-硫酮的摩尔比为57至约160。

[0325] 在一个实施方案中,本发明的组合物包含磺丁基醚- β -环糊精和5-(4-甲氧基苯基)-3H-1,2-二硫环戊烯-3-硫酮;磺丁基醚- β -环糊精与5-(4-甲氧基苯基)-3H-1,2-二硫环戊烯-3-硫酮的摩尔比为约70至约160。

[0326] 在一个实施方案中,本发明的组合物包含磺丁基醚- β -环糊精和5-(4-甲氧基苯基)-3H-1,2-二硫环戊烯-3-硫酮;磺丁基醚- β -环糊精与5-(4-甲氧基苯基)-3H-1,2-二硫环戊烯-3-硫酮的摩尔比为约80至约120。

[0327] 在一个实施方案中,本发明的组合物包含磺丁基醚- β -环糊精和5-(4-甲氧基苯基)-3H-1,2-二硫环戊烯-3-硫酮;磺丁基醚- β -环糊精与5-(4-甲氧基苯基)-3H-1,2-二硫环戊烯-3-硫酮的摩尔比为约90至约120。

[0328] 在一个实施方案中,本发明的组合物包含磺丁基醚- β -环糊精和5-(4-甲氧基苯基)-3H-1,2-二硫环戊烯-3-硫酮;磺丁基醚- β -环糊精与5-(4-甲氧基苯基)-3H-1,2-二硫环戊烯-3-硫酮的摩尔比为约100。

[0329] 在一个实施方案中,本发明的组合物包含式(IV)的环糊精,选自柠檬酸盐缓冲剂、三(羟甲基)氨基甲烷(Tris)缓冲剂、4-(2-羟乙基)-1-哌嗪乙磺酸(HEPES)缓冲剂、硫酸铵缓冲剂、碳酸盐缓冲剂或乙酸盐缓冲剂的缓冲剂,和5-(4-甲氧基苯基)-3H-1,2-二硫环戊烯-3-硫酮;式(IV)的环糊精与5-(4-甲氧基苯基)-3H-1,2-二硫环戊烯-3-硫酮的摩尔比为2.5至400、10至400,优选30至200。

[0330] 在一个实施方案中,本发明的组合物包含羟丙基- β -环糊精,选自柠檬酸盐缓冲剂、三(羟甲基)氨基甲烷(Tris)缓冲剂、4-(2-羟乙基)-1-哌嗪乙磺酸(HEPES)缓冲剂、硫酸铵缓冲剂、碳酸盐缓冲剂或乙酸盐缓冲剂的缓冲剂,和5-(4-甲氧基苯基)-3H-1,2-二硫环戊烯-3-硫酮;羟丙基- β -环糊精与5-(4-甲氧基苯基)-3H-1,2-二硫环戊烯-3-硫酮的摩尔比为2.5至400、5至400、10至400、60至300、60至250或30至200。

[0331] 在一个实施方案中,本发明的组合物包含磺丁基醚- β -环糊精,选自柠檬酸盐缓冲剂、三(羟甲基)氨基甲烷(Tris)缓冲剂、4-(2-羟乙基)-1-哌嗪乙磺酸(HEPES)缓冲剂、硫酸铵缓冲剂、碳酸盐缓冲剂或乙酸盐缓冲剂的缓冲剂,和5-(4-甲氧基苯基)-3H-1,2-二硫环戊烯-3-硫酮;磺丁基醚- β -环糊精与5-(4-甲氧基苯基)-3H-1,2-二硫环戊烯-3-硫酮的摩尔比为约2.5至约400、约57至约400、约57至约200,优选约57至约170,甚至更优选约57至约160。

[0332] 在一个实施方案中,本发明的组合物包含磺丁基醚- β -环糊精,选自柠檬酸盐缓冲剂、三(羟甲基)氨基甲烷(Tris)缓冲剂、4-(2-羟乙基)-1-哌嗪乙磺酸(HEPES)缓冲剂、硫酸铵缓冲剂、碳酸盐缓冲剂或乙酸盐缓冲剂的缓冲剂,和5-(4-甲氧基苯基)-3H-1,2-二硫环

戊烯-3-硫酮;磺丁基醚- β -环糊精与5-(4-甲氧基苯基)-3H-1,2-二硫环戊烯-3-硫酮的摩尔比为2.5至400、57至400、60至160,优选80至120,甚至更优选90至120。

[0333] 在一个实施方案中,本发明的组合物包含磺丁基醚- β -环糊精,选自柠檬酸盐缓冲剂、三(羟甲基)氨基甲烷(Tris)缓冲剂、4-(2-羟乙基)-1-哌嗪乙磺酸(HEPES)缓冲剂、硫酸铵缓冲剂、碳酸盐缓冲剂或乙酸盐缓冲剂的缓冲剂,和5-(4-甲氧基苯基)-3H-1,2-二硫环戊烯-3-硫酮;磺丁基醚- β -环糊精与5-(4-甲氧基苯基)-3H-1,2-二硫环戊烯-3-硫酮的摩尔比为57至约160。

[0334] 在一个实施方案中,本发明的组合物包含磺丁基醚- β -环糊精,选自柠檬酸盐缓冲剂、三(羟甲基)氨基甲烷(Tris)缓冲剂、4-(2-羟乙基)-1-哌嗪乙磺酸(HEPES)缓冲剂、硫酸铵缓冲剂、碳酸盐缓冲剂或乙酸盐缓冲剂的缓冲剂,和5-(4-甲氧基苯基)-3H-1,2-二硫环戊烯-3-硫酮;磺丁基醚- β -环糊精与5-(4-甲氧基苯基)-3H-1,2-二硫环戊烯-3-硫酮的摩尔比为约70至约160。

[0335] 在一个实施方案中,本发明的组合物包含磺丁基醚- β -环糊精,选自柠檬酸盐缓冲剂、三(羟甲基)氨基甲烷(Tris)缓冲剂、4-(2-羟乙基)-1-哌嗪乙磺酸(HEPES)缓冲剂、硫酸铵缓冲剂、碳酸盐缓冲剂或乙酸盐缓冲剂的缓冲剂,和5-(4-甲氧基苯基)-3H-1,2-二硫环戊烯-3-硫酮;磺丁基醚- β -环糊精与5-(4-甲氧基苯基)-3H-1,2-二硫环戊烯-3-硫酮的摩尔比为约80至约120。

[0336] 在一个实施方案中,本发明的组合物包含磺丁基醚- β -环糊精,选自柠檬酸盐缓冲剂、三(羟甲基)氨基甲烷(Tris)缓冲剂、4-(2-羟乙基)-1-哌嗪乙磺酸(HEPES)缓冲剂、硫酸铵缓冲剂、碳酸盐缓冲剂或乙酸盐缓冲剂的缓冲剂,和5-(4-甲氧基苯基)-3H-1,2-二硫环戊烯-3-硫酮;磺丁基醚- β -环糊精与5-(4-甲氧基苯基)-3H-1,2-二硫环戊烯-3-硫酮的摩尔比为约90至约120。

[0337] 在一个实施方案中,本发明的组合物包含式(IV)的环糊精和5-(4-羟苯基)-3H-1,2-二硫环戊烯-3-硫酮;式(IV)的环糊精与5-(4-羟苯基)-3H-1,2-二硫环戊烯-3-硫酮的摩尔比为2.5至400、10至400,优选30至200。

[0338] 在一个实施方案中,本发明的组合物包含羟丙基- β -环糊精和5-(4-羟苯基)-3H-1,2-二硫环戊烯-3-硫酮;羟丙基- β -环糊精与5-(4-羟苯基)-3H-1,2-二硫环戊烯-3-硫酮的摩尔比为约2.5至约400、约10至约400、约60至约300、约60至约250。

[0339] 在一个实施方案中,本发明的组合物包含羟丙基- β -环糊精和5-(4-羟苯基)-3H-1,2-二硫环戊烯-3-硫酮;羟丙基- β -环糊精与5-(4-羟苯基)-3H-1,2-二硫环戊烯-3-硫酮的摩尔比为约2.5至约400、约10至约400、约60至约300、约60至约250。

[0340] 在一个实施方案中,本发明的组合物包含磺丁基醚- β -环糊精和5-(4-羟苯基)-3H-1,2-二硫环戊烯-3-硫酮;磺丁基醚- β -环糊精与5-(4-羟苯基)-3H-1,2-二硫环戊烯-3-硫酮的摩尔比为约2.5至约400、约10至约400、约30至约200、约10至约170,优选约40至约170、甚至更优选约40至约160。

[0341] 在一个实施方案中,本发明的组合物包含磺丁基醚- β -环糊精和5-(4-羟苯基)-3H-1,2-二硫环戊烯-3-硫酮;磺丁基醚- β -环糊精与5-(4-羟苯基)-3H-1,2-二硫环戊烯-3-硫酮的摩尔比为2.5至400、10至400、30至200、10至170,优选40至170、甚至更优选40至160。

[0342] 在一个实施方案中,本发明的组合物包含磺丁基醚- β -环糊精和5-(4-羟苯基)-

3H-1,2-二硫环戊烯-3-硫酮;磺丁基醚- β -环糊精与5-(4-羟苯基)-3H-1,2-二硫环戊烯-3-硫酮的摩尔比为2.5至400、57至400、60至160,优选80至120、甚至更优选90至120。

[0343] 在一个实施方案中,本发明的组合物包含如前所述的式(IV)的环糊精,如前所述的式(I)的化合物;如前所述的至少一种赋形剂,优选赋形剂是助溶剂;式(IV)的环糊精与式(I)的化合物的摩尔比为2.5至400、10至400,优选30至200。

[0344] 在一个实施方案中,本发明的组合物包含:

[0345] -如前所述的式(IV)的环糊精;

[0346] -如前所述的式(I)的化合物;

[0347] -至少一种助溶剂,其选自聚山梨醇酯、丙二醇、甘油、石蜡油、 α -生育酚、二甲基亚砷、N-甲基-2-吡咯烷酮、糖原质、Solketal、缩甲醛甘油、丙酮、乙醇、四氢糠醇、二甘醇二甲醚、二甲基乙酰胺、异山梨酸二甲酯、乳酸乙酯、Cremophor EL、Cremophor RH 40、Cremophor RH 60、Solutol HS 15、泊洛沙姆407、Labrasol、Gellucire 44/14、Softigen 767、PEG 200、PEG 300、PEG 400、PEG 600、PEG 1750、PEG 2000至PEG 20000的单脂肪酸酯和双脂肪酸酯、PEG 1000琥珀酸酯;氢化大豆磷脂酰胆碱、二硬脂酰磷脂酰甘油、L- α -二肉豆蔻酰基磷脂酰胆碱、L- α -二肉豆蔻酰基磷脂酰甘油及其混合物;

[0348] 式(IV)的环糊精与式(I)的化合物的摩尔比为2.5至400、10至400,优选30至200。

[0349] 在一个实施方案中,本发明的组合物包含:

[0350] -如前所述的式(IV)的环糊精;

[0351] -如前所述的式(I)的化合物;

[0352] -至少一种助溶剂,其选自聚山梨醇酯80、聚山梨醇酯20、及其混合物、丙二醇、 α -生育酚、二甲基亚砷、乙醇、四氢糠醇、二甘醇二甲醚、聚乙二醇(PEG) 1000琥珀酸酯、泊洛沙姆407、PEG 300、PEG 400或PEG 1750的单脂肪酸酯和二脂肪酸酯;

[0353] 式(IV)的环糊精与式(I)的化合物的摩尔比为2.5至400、10至400,优选57至200。

[0354] 在一个实施方案中,本发明的组合物包含:

[0355] -羟丙基- β -环糊精;

[0356] -如前所述的式(I)的化合物;

[0357] -至少一种助溶剂,其选自聚山梨醇酯80、聚山梨醇酯20、及其混合物,丙二醇、 α -生育酚、二甲基亚砷、乙醇、四氢糠醇、二甘醇二甲醚、聚乙二醇(PEG) 1000琥珀酸酯、泊洛沙姆407、PEG 300、PEG 400或PEG 1750的单脂肪酸酯和二脂肪酸酯;

[0358] 羟丙基- β -环糊精与式(I)化合物的摩尔比为2.5至400、60至300、60至250。

[0359] 在一个实施方案中,本发明的组合物包含:

[0360] -磺丁基醚- β -环糊精;

[0361] -如前所述的式(I)的化合物;和任选地

[0362] -至少一种助溶剂,其选自聚山梨醇酯、丙二醇、甘油、石蜡油、 α -生育酚、二甲基亚砷、N-甲基-2-吡咯烷酮、糖原质、Solketal、缩甲醛甘油、丙酮、乙醇、四氢糠醇、二甘醇二甲醚、二甲基乙酰胺、异山梨酸二甲酯、乳酸乙酯、Cremophor EL、Cremophor RH 40、Cremophor RH 60、Solutol HS 15、泊洛沙姆407、Labrasol、Gellucire 44/14、Softigen 767、PEG 200、PEG 300、PEG 400、PEG 600、PEG 1750、PEG 2000至PEG 20000的单脂肪酸酯和双脂肪酸酯、PEG 1000琥珀酸酯;氢化大豆磷脂酰胆碱、二硬脂酰磷脂酰甘油、L- α -二肉

豆蔻酰基磷脂酰胆碱、L- α -二肉豆蔻酰基磷脂酰甘油及其混合物；

[0363] 磺丁基醚- β -环糊精与式 (I) 化合物的摩尔比为2.5至400、57至400、60至160，优选80至120，甚至更优选90至120。

[0364] 在一个实施方案中，本发明的组合物包含：

[0365] -磺丁基醚- β -环糊精；

[0366] -如前所述的式 (I) 的化合物；和任选地

[0367] -至少一种助溶剂，其选自聚山梨醇酯80、聚山梨醇酯20、及其混合物、丙二醇、 α -生育酚、二甲基亚砷、乙醇、四氢糠醇、二甘醇二甲醚、聚乙二醇 (PEG) 1000琥珀酸酯、泊洛沙姆407、PEG 300、PEG 400或PEG 1750的单脂肪酸酯和二脂肪酸酯；

[0368] 磺丁基醚- β -环糊精与式 (I) 化合物的摩尔比为2.5至400、57至400、60至160，优选80至120，甚至更优选90至120。

[0369] 在一个实施方案中，本发明的组合物包含：

[0370] -磺丁基醚- β -环糊精；

[0371] -如前所述的式 (I) 的化合物；和任选地

[0372] -至少一种助溶剂，其选自聚山梨醇酯80、聚山梨醇酯20及其混合物；

[0373] 磺丁基醚- β -环糊精与式 (I) 化合物的摩尔比为2.5至400、57至400、60至160，优选80至120，甚至更优选90至120。

[0374] 在一个实施方案中，本发明的组合物包含：

[0375] -磺丁基醚- β -环糊精；

[0376] -式 (I) 化合物，其选自5-(4-甲氧基苯基)-3H-1,2-二硫环戊烯-3-硫酮；5-(4-羟苯基)-3H-1,2-二硫环戊烯-3-硫酮；5-(4-羟苯基)-3H-1,2-二硫环戊烯-3-酮；5-(4-羟苯基)-3H-1,2-二硫环戊烯-3-酮肟；5-(4-羟苯基)-3H-1,2,4-二噻唑-3-硫酮；4-(4-羟苯基)-3H-1,2-二硫环戊烯-3-硫酮；5-(2-羟基苯并[d]噻唑-5-基)-3H-1,2-二硫环戊烯-3-硫酮；5-(2-羟基苯并[d]噻唑-6-基)-3H-1,2-二硫环戊烯-3-硫酮；5-(苯并呋喃-5-基)-3H-1,2-二硫环戊烯-3-硫酮；和5-(3-硫代-3H-1,2-二硫环戊烯-5-基)-1H-吡啶-1-甲酸甲酯；和任选地

[0377] -至少一种助溶剂，其选自聚山梨醇酯、丙二醇、甘油、石蜡油、 α -生育酚、二甲基亚砷、N-甲基-2-吡咯烷酮、糖原质、Solketal、缩甲醛甘油、丙酮、乙醇、四氢糠醇、二甘醇二甲醚、二甲基乙酰胺、异山梨酸二甲酯、乳酸乙酯、Cremophor EL、Cremophor RH 40、Cremophor RH 60、Solutol HS 15、泊洛沙姆407、Labrasol、Gellucire 44/14、Softigen 767、PEG 200、PEG 300、PEG 400、PEG 600、PEG 1750、PEG 2000至PEG 20000的单脂肪酸酯和双脂肪酸酯、PEG 1000琥珀酸酯；氢化大豆磷脂酰胆碱、二硬脂酰磷脂酰甘油、L- α -二肉豆蔻酰基磷脂酰胆碱、L- α -二肉豆蔻酰基磷脂酰甘油及其混合物；

[0378] 磺丁基醚- β -环糊精与式 (I) 化合物的摩尔比为2.5至400、57至400、60至160，优选80至120，甚至更优选90至120。

[0379] 在一个实施方案中，本发明的组合物包含：

[0380] -磺丁基醚- β -环糊精；

[0381] -式 (I) 的化合物，其选自5-(4-甲氧基苯基)-3H-1,2-二硫环戊烯-3-硫酮；5-(4-羟苯基)-3H-1,2-二硫环戊烯-3-硫酮；5-(4-羟苯基)-3H-1,2-二硫环戊烯-3-酮；5-(4-羟

苯基)-3H-1,2-二硫环戊烯-3-酮肟;5-(4-羟苯基)-3H-1,2,4-二噻唑-3-硫酮;4-(4-羟苯基)-3H-1,2-二硫环戊烯-3-硫酮;5-(2-羟基苯并[d]噻唑-5-基)-3H-1,2-二硫环戊烯-3-硫酮;5-(2-羟基苯并[d]噻唑-6-基)-3H-1,2-二硫环戊烯-3-硫酮;5-(苯并呋喃-5-基)-3H-1,2-二硫环戊烯-3-硫酮;和5-(3-硫代-3H-1,2-二硫环戊烯-5-基)-1H-吡啶-1-甲酸甲酯;

[0382] -缓冲剂,其选自柠檬酸盐缓冲剂、磷酸盐缓冲剂三(羟甲基)-氨基甲烷(Tris)缓冲剂、4-(2-羟乙基)-1-哌嗪乙磺酸(HEPES)缓冲剂、硫酸铵缓冲剂、碳酸盐缓冲剂或乙酸盐缓冲剂,优选缓冲剂为磷酸盐缓冲剂;和

[0383] -任选的至少一种助溶剂,其选自聚山梨醇酯、丙二醇、甘油、石蜡油、 α -生育酚、二甲基亚砜、N-甲基-2-吡咯烷酮、糖原质、Solketal、缩甲醛甘油、丙酮、乙醇、四氢糠醇、二甘醇二甲醚、二甲基乙酰胺、异山梨酸二甲酯、乳酸乙酯、PEG 200、PEG 300、PEG 400、PEG 600、PEG 1750、PEG 2000至PEG 20000的单脂肪酸酯和双脂肪酸酯,PEG 1000琥珀酸酯;氢化大豆磷脂酰胆碱、二硬脂酰磷脂酰甘油、L- α -二肉豆蔻酰基磷脂酰胆碱、L- α -二肉豆蔻酰基磷脂酰甘油及其混合物;

[0384] 磺丁基醚- β -环糊精与式(I)化合物的摩尔比为2.5至400、57至400、60至160,优选80至120,甚至更优选90至120。

[0385] 在一个实施方案中,本发明的组合物包含:

[0386] -磺丁基醚- β -环糊精;

[0387] -式(I)的化合物,其选自5-(4-甲氧基苯基)-3H-1,2-二硫环戊烯-3-硫酮;5-(4-羟苯基)-3H-1,2-二硫环戊烯-3-硫酮;5-(4-羟苯基)-3H-1,2-二硫环戊烯-3-酮;5-(4-羟苯基)-3H-1,2-二硫环戊烯-3-酮肟;5-(4-羟苯基)-3H-1,2,4-二噻唑-3-硫酮;4-(4-羟苯基)-3H-1,2-二硫环戊烯-3-硫酮;5-(2-羟基苯并[d]噻唑-5-基)-3H-1,2-二硫环戊烯-3-硫酮;5-(2-羟基苯并[d]噻唑-6-基)-3H-1,2-二硫环戊烯-3-硫酮;5-(苯并呋喃-5-基)-3H-1,2-二硫环戊烯-3-硫酮;和5-(3-硫代-3H-1,2-二硫环戊烯-5-基)-1H-吡啶-1-甲酸甲酯;

[0388] -缓冲剂,其选自柠檬酸盐缓冲剂、磷酸盐缓冲剂三(羟甲基)-氨基甲烷(Tris)缓冲剂、4-(2-羟乙基)-1-哌嗪乙磺酸(HEPES)缓冲剂、硫酸铵缓冲剂、碳酸盐缓冲剂或乙酸盐缓冲剂,优选缓冲剂为磷酸盐缓冲剂;和

[0389] -任选的至少一种助溶剂,其选自聚山梨醇酯80、聚山梨醇酯20及其混合物;

[0390] 磺丁基醚- β -环糊精与式(I)化合物的摩尔比为2.5至400、57至400、60至160,优选80至120,甚至更优选90至120。

[0391] 在一个实施方案中,本发明的组合物包含:

[0392] -磺丁基醚- β -环糊精;

[0393] -式(I)的化合物,其选自5-(4-甲氧基苯基)-3H-1,2-二硫环戊烯-3-硫酮;5-(4-羟苯基)-3H-1,2-二硫环戊烯-3-硫酮;5-(4-羟苯基)-3H-1,2-二硫环戊烯-3-酮;5-(4-羟苯基)-3H-1,2-二硫环戊烯-3-酮肟;5-(4-羟苯基)-3H-1,2,4-二噻唑-3-硫酮;4-(4-羟苯基)-3H-1,2-二硫环戊烯-3-硫酮;5-(2-羟基苯并[d]噻唑-5-基)-3H-1,2-二硫环戊烯-3-硫酮;5-(2-羟基苯并[d]噻唑-6-基)-3H-1,2-二硫环戊烯-3-硫酮;5-(苯并呋喃-5-基)-

3H-1,2-二硫环戊烯-3-硫酮;和5-(3-硫代-3H-1,2-二硫环戊烯-5-基)-1H-吡啶-1-甲酸甲酯;

[0394] -缓冲剂,其选自柠檬酸盐缓冲剂、磷酸盐缓冲剂三(羟甲基)-氨基甲烷(Tris)缓冲剂、4-(2-羟乙基)-1-哌嗪乙磺酸(HEPES)缓冲剂、硫酸铵缓冲剂、碳酸盐缓冲剂或乙酸盐缓冲剂,优选缓冲剂为磷酸盐缓冲剂;和

[0395] -任选的至少一种助溶剂,其选自聚山梨醇酯80、聚山梨醇酯20及其混合物;

[0396] 磺丁基醚- β -环糊精与式(I)化合物的摩尔比为2.5至400、57至400、60至160,优选80至120,甚至更优选90至120。

[0397] 在一个优选的实施方案中,本发明的组合物包含:

[0398] -磺丁基醚- β -环糊精;

[0399] -式(I)的化合物,其选自5-(4-甲氧基苯基)-3H-1,2-二硫环戊烯-3-硫酮和5-(4-羟苯基)-3H-1,2-二硫环戊烯-3-硫酮;和

[0400] -任选的至少一种助溶剂,其选自聚山梨醇酯、丙二醇、甘油、石蜡油、 α -生育酚、二甲基亚砷、N-甲基-2-吡咯烷酮、糖原质、Solketal、缩甲醛甘油、丙酮、乙醇、四氢糠醇、二甘醇二甲醚、二甲基乙酰胺、异山梨酸二甲酯、乳酸乙酯、Cremophor EL、Cremophor RH 40、Cremophor RH 60、Solutol HS 15、泊洛沙姆407、Labrasol、Gellucire 44/14、Softigen 767、PEG 200、PEG 300、PEG 400、PEG 600、PEG 1750、PEG 2000至PEG 20000的单脂肪酸酯和双脂肪酸酯、PEG 1000琥珀酸酯;氢化大豆磷脂酰胆碱、二硬脂酰磷脂酰甘油、L- α -二肉豆蔻酰基磷脂酰胆碱、L- α -二肉豆蔻酰基磷脂酰甘油及其混合物;

[0401] 磺丁基醚- β -环糊精与式(I)化合物的摩尔比为2.5至400、57至400、60至160,优选80至120,甚至更优选90至120。

[0402] 在一个优选的实施方案中,本发明的组合物包含:

[0403] -磺丁基醚- β -环糊精;

[0404] -式(I)的化合物,其选自5-(4-甲氧基苯基)-3H-1,2-二硫环戊烯-3-硫酮和5-(4-羟苯基)-3H-1,2-二硫环戊烯-3-硫酮;

[0405] -缓冲剂,其选自柠檬酸盐缓冲剂、磷酸盐缓冲剂三(羟甲基)-氨基甲烷(Tris)缓冲剂、4-(2-羟乙基)-1-哌嗪乙磺酸(HEPES)缓冲剂、硫酸铵缓冲剂、碳酸盐缓冲剂或乙酸盐缓冲剂,优选缓冲剂为磷酸盐缓冲剂;和

[0406] -任选的至少一种助溶剂,其选自聚山梨醇酯80、聚山梨醇酯20、及其混合物,丙二醇、 α -生育酚、二甲基亚砷、乙醇、四氢糠醇、二甘醇二甲醚、聚乙二醇(PEG) 1000琥珀酸酯、泊洛沙姆407、PEG 300、PEG 400或PEG 1750的单脂肪酸酯和二脂肪酸酯;

[0407] 磺丁基醚- β -环糊精与式(I)化合物的摩尔比为2.5至400、57至400、60至160,优选80至120,甚至更优选90至120。

[0408] 在一个实施方案中,本发明的组合物包含:

[0409] -磺丁基醚- β -环糊精;

[0410] -5-(4-甲氧基苯基)-3H-1,2-二硫环戊烯-3-硫酮;

[0411] -缓冲剂,其选自柠檬酸盐缓冲剂、磷酸盐缓冲剂三(羟甲基)-氨基甲烷(Tris)缓冲剂、4-(2-羟乙基)-1-哌嗪乙磺酸(HEPES)缓冲剂、硫酸铵缓冲剂、碳酸盐缓冲剂或乙酸盐缓冲剂,优选缓冲剂为磷酸盐缓冲剂;和任选地

[0412] -至少一种助溶剂,其选自聚山梨醇酯80、聚山梨醇酯20、及其混合物,丙二醇、 α -生育酚、二甲基亚砷、乙醇、四氢糠醇、二甘醇二甲醚、聚乙二醇(PEG) 1000琥珀酸酯、泊洛沙姆407、PEG 300、PEG 400或PEG 1750的单脂肪酸酯和二脂肪酸酯;

[0413] 磺丁基醚- β -环糊精与5-(4-甲氧基苯基)-3H-1,2-二硫代-3-硫酮的摩尔比为2.5至400、57至200、60至160,优选80至120,甚至更优选90至120。

[0414] 在一个优选的实施方案中,本发明的组合物包含:

[0415] -磺丁基醚- β -环糊精;

[0416] -5-(4-甲氧基苯基)-3H-1,2-二硫环戊烯-3-硫酮;和

[0417] -至少一种助溶剂,其选自聚山梨醇酯80、聚山梨醇酯20及其混合物,优选助溶剂为聚山梨醇酯80;

[0418] 磺丁基醚- β -环糊精与5-(4-甲氧基苯基)-3H-1,2-二硫环戊烯-3-硫酮的摩尔比为2.5至400、57至200、60至160,优选80至120,甚至更优选90至120。

[0419] 在一个实施方案中,本发明的组合物包含:

[0420] -相对于组合物的总重量,1重量%至40重量%,优选2.5重量%至30重量%,甚至更优选5重量%至20重量%的磺丁基醚- β -环糊精。

[0421] -浓度为0.004mg/mL至1.2mg/mL,优选0.1mg/mL至1.0mg/mL,甚至更优选0.1mg/mL至0.7mg/mL的5-(4-甲氧基苯基)-3H-1,2-二硫环戊烯-3-硫酮;和任选地

[0422] -至少一种选自聚山梨醇酯80、聚山梨醇酯20及其混合物的助溶剂,优选聚山梨醇酯80中的助溶剂;相对于组合物的总重量,至少一种助溶剂的重量为1重量%至40重量%、1重量%至30重量%、1重量%至20重量%,优选2重量%至15重量%;

[0423] 磺丁基醚- β -环糊精与5-(4-甲氧基苯基)-3H-1,2-二硫环戊烯-3-硫酮的摩尔比为约2.5至约400、约57至约200、约60至约160,优选约80至约120,甚至更优选约90至约120。

[0424] 在一个实施方案中,本发明的组合物包含:

[0425] -相对于组合物的总重量,1重量%至40重量%,优选2.5重量%至30重量%,甚至更优选5重量%至20重量%的磺丁基醚- β -环糊精。

[0426] -浓度为0.02mg/mL至2mg/mL、0.02mg/mL至1.2mg/mL、0.04mg/mL至1.2mg/mL,优选0.1mg/mL至1.0mg/mL,甚至更优选0.1mg/mL至0.7mg/mL的5-(4-甲氧基苯基)-3H-1,2-二硫环戊烯-3-硫酮;和任选地

[0427] -至少一种选自聚山梨醇酯80、聚山梨醇酯20及其混合物的助溶剂,优选聚山梨醇酯80中的助溶剂;相对于组合物的总重量,至少一种助溶剂的重量为1重量%至40重量%、1重量%至30重量%、1重量%至20重量%,优选2重量%至15重量%;

[0428] 磺丁基醚- β -环糊精与5-(4-甲氧基苯基)-3H-1,2-二硫环戊烯-3-硫酮的摩尔比为2.5至400、57至200、60至160,优选80至120,甚至更优选90至120。

[0429] 在一个实施方案中,本发明的组合物包含:

[0430] -相对于组合物的总重量,1重量%至40重量%,优选2.5重量%至30重量%,甚至更优选5重量%至20重量%的磺丁基醚- β -环糊精。

[0431] -浓度为0.02mg/mL至2mg/mL、0.02mg/mL至1.2mg/mL、0.04mg/mL至1.2mg/mL,优选0.1mg/mL至1.0mg/mL,甚至更优选0.1mg/mL至0.7mg/mL的5-(4-甲氧基苯基)-3H-1,2-二硫环戊烯-3-硫酮;

- [0432] -10mM至150mM的量的磷酸盐缓冲剂;和任选地
- [0433] -至少一种选自聚山梨醇酯80、聚山梨醇酯20及其混合物的助溶剂,优选聚山梨醇酯80中的助溶剂;相对于组合物的总重量,至少一种助溶剂的重量为1重量%至40重量%、1重量%至30重量%、1重量%至20重量%,优选2重量%至15重量%;
- [0434] 磺丁基醚- β -环糊精与5-(4-甲氧基苯基)-3H-1,2-二硫环戊烯-3-硫酮的摩尔比为2.5至400、57至200、60至160,优选80至120,甚至更优选90至120。
- [0435] 在一个实施方案中,本发明的组合物包含:
- [0436] -相对于组合物的总重量,5重量%至20重量%的磺丁基醚- β -环糊精;
- [0437] -浓度为0.1mg/mL至1.0mg/mL,优选0.1mg/mL至0.7mg/mL的5-(4-甲氧基苯基)-3H-1,2-二硫环戊烯-3-硫酮;
- [0438] -10mM至150mM的量的磷酸盐缓冲剂;
- [0439] 磺丁基醚- β -环糊精与5-(4-甲氧基苯基)-3H-1,2-二硫环戊烯-3-硫酮的摩尔比为60至160,优选80至120,甚至更优选90至120。
- [0440] 在一个实施方案中,本发明的组合物包含:
- [0441] -相对于组合物的总重量,约5重量%或约10重量%的磺丁基醚- β -环糊精;
- [0442] -浓度为0.1mg/mL至0.7mg/mL的5-(4-甲氧基苯基)-3H-1,2-二硫环戊烯-3-硫酮;
- [0443] -25mM至100mM的量的磷酸盐缓冲剂;
- [0444] 磺丁基醚- β -环糊精与5-(4-甲氧基苯基)-3H-1,2-二硫代-3-硫酮的摩尔比为90至120。
- [0445] 在一个实施方案中,本发明的组合物包含:
- [0446] -相对于组合物的总重量,约20重量%的磺丁基醚- β -环糊精;
- [0447] -浓度为0.1mg/mL至0.7mg/mL的5-(4-甲氧基苯基)-3H-1,2-二硫环戊烯-3-硫酮;
- [0448] -25mM至100mM的磷酸盐缓冲剂;
- [0449] 磺丁基醚- β -环糊精与5-(4-甲氧基苯基)-3H-1,2-二硫环戊烯-3-硫酮的摩尔比为90至120,优选地,磺丁基醚- β -环糊精与5-(4-甲氧基苯基)-3H-1,2-二硫环戊烯-3-硫酮的摩尔比为约115或约100。
- [0450] 在一个实施方案中,本发明的组合物包含:
- [0451] -相对于组合物的总重量,约10重量%的磺丁基醚- β -环糊精;
- [0452] -浓度为0.1mg/mL至0.7mg/mL的5-(4-甲氧基苯基)-3H-1,2-二硫环戊烯-3-硫酮;
- [0453] -25mM至100mM的量的磷酸盐缓冲剂;
- [0454] 磺丁基醚- β -环糊精与5-(4-甲氧基苯基)-3H-1,2-二硫环戊烯-3-硫酮的摩尔比为90至120,优选地,磺丁基醚- β -环糊精与5-(4-甲氧基苯基)-3H-1,2-二硫环戊烯-3-硫酮的摩尔比为约115或约100。
- [0455] 组合物的用途/治疗方法
- [0456] 组合物可以进一步配制为药物组合物的形式。
- [0457] 因此,本发明还涉及包含本发明的组合物的药物组合物。
- [0458] 在第三方面,本发明涉及如前所述的组合物作为药物的用途。
- [0459] 在一个实施方案中,组合物在治疗和/或预防游离氧自由基相关的疾病中用作活性氧(ROS)产生的抑制剂。

[0460] 在第三方面,本发明涉及预防和/或治疗游离氧自由基相关的疾病的方法。本发明的方法包括将治疗有效剂量的根据本发明的组合物施用至有此需要的对象的步骤。

[0461] 在一个实施方案中,方法包括通过推注注射施用有效剂量的根据本发明的组合物。

[0462] 在一个实施方案中,方法包括通过连续输注施用有效剂量的根据本发明的组合物。

[0463] 在一个实施方案中,该方法包括(a)通过推注施用本发明的有效剂量的组合物以治疗疾病的急性阶段,然后(b)以连续的方式施用根据本发明的有效剂量的组合物。

[0464] 在一个实施方案中,推注注射在疾病的急性表现部位。在一个实施方案中,部位是心肌。在一个实施方案中,部位靠近心肌。在一个实施方案中,通过导管,优选地用于血管造影的导管推注注射。

[0465] 在一个实施方案中,连续输注至少一天、至少两天或至少三天。

[0466] 与游离氧自由基相关的疾病涉及氧化应激失衡和线粒体功能障碍。特别地,与线粒体功能障碍相关的疾病是由线粒体ROS的产生引起的。

[0467] 在一个实施方案中,与游离氧自由基相关的疾病选自心血管疾病;衰老疾病;自身免疫疾病;早衰样综合征;帕金森综合征;神经疾病;缺血性和再灌注损伤;传染性疾病;肌肉疾病;辐射效应,特别是电离辐射效应;和肺病、肾病和肝病。

[0468] 心血管疾病

[0469] 与氧自由基相关的心血管疾病包括但不限于高血压、心脏毒性(包括蒽环类药物的心脏毒性、抗癌药物的心脏毒性、喹诺酮类药物的心脏毒性和抗病毒药毒性)、无论起因如何的心力衰竭、缺血、缺血再灌注损伤、心肌梗塞、心脏病发作、中风、动脉粥样硬化、心脏房颤、高血压、血栓栓塞,过敏/炎症病症例如支气管哮喘、类风湿性关节炎、炎症性肠病、II型糖尿病、糖尿病和耳聋(DAD,也称为鲍林华莱士综合征)、炎症性疾病、风湿热、肺动脉高压、综合征心肌病(例如巴氏症、可斯洛氏症、弗里德赖希共济失调、LEOPARD综合征、努南综合征、心脸皮肤综合征、心肌病(cardioencephalomyopathy)和阿尔斯特雷姆综合征)、天生免疫应答和心肺疾病例如慢性阻塞性肺病、肺栓塞、心包炎、主动脉缩窄、法洛四联症、主动脉狭窄、二尖瓣狭窄、主动脉反流、二尖瓣流动、肺炎、支气管扩张、心肌病、外周动脉疾病(如动脉硬化、狭窄、主阴性接触性疾病、恶性萎缩性丘疹病、红斑性肢痛症、纤维肌发育不良和雷诺现象)和/或内皮硝酸甘油耐受性。

[0470] 衰老疾病

[0471] 与氧自由基相关的衰老疾病包括但不限于老年性黄斑变性(AMD)、皮肤衰老、紫外线损伤皮肤、稀疏、下垂、皱纹、出现老年斑、血管破裂和干燥区域、脂溢性角化病、日光性角化症、肢端角化性皮肤异色综合征、鲍温病、皮肤癌、关节炎、强直性脊柱炎、炎症性多关节病、膝关节关节炎、流行性多关节炎、银屑病关节炎、白内障、耳聋、癌症、瘤转移、预防瘤转移过程、肝脏疾病、移植、肿瘤、抗肿瘤或免疫抑制剂和化学物质的毒性、骨质疏松症、皮肤异色病、肢端早老症、遗传性硬化性皮肤异色症、先天性角化不良、着色性干皮病、布卢姆综合征、范科尼贫血、科凯恩综合征和污染导致的疾病。

[0472] 自身免疫性疾病

[0473] 与氧自由基相关的自身免疫性疾病包括但不限于,多发性硬化、类风湿性关节炎、

系统性红斑狼疮、I型糖尿病、克罗恩病；重症肌无力、格雷夫氏病、硬皮病、干燥综合征、溃疡性结肠炎、原发性胆汁性肝硬化、自身免疫性肝炎、桥本甲状腺炎、强直性脊柱炎、银屑病。

[0474] 自身免疫性疾病可以是与血液疾病相关的自身免疫性疾病，如自身免疫性溶血性贫血、可生性贫血和自身免疫性血小板减少症。

[0475] 自身免疫性疾病也可以是颞动脉炎、抗磷脂综合征、血管炎，如韦格纳肉芽肿病和白塞病。

[0476] 其他自身免疫性疾病包括多发性肌炎、皮肌炎、脊椎关节病例如强直性脊柱炎、抗磷脂综合征和多发性肌囊炎。

[0477] 早衰样综合征

[0478] 与氧自由基相关的早衰样综合症包括但不限于早衰症、布卢姆综合征、科凯恩综合征、德巴西综合症、先天性角化病、限制性皮肤病、罗特蒙德-汤姆森综合症、毛发硫代营养不良、沃纳氏综合症、维德曼-劳滕斯特拉赫综合症和着色性干皮病。

[0479] 帕金森综合症

[0480] 与氧自由基相关的帕金森综合症包括但不限于帕金森病 (PD)、进行性核上性麻痹、多系统萎缩、皮质基底肌变性或路易氏体痴呆、毒素诱导的帕金森病和PD的早发变异，例如常染色体隐性PARK6关联的帕金森病或常染色体隐性PINK1关联的帕金森病。

[0481] 神经系统疾病

[0482] 与氧自由基相关的神经系统疾病包括但不限于痴呆、阿尔茨海默氏病、帕金森病和衰老、亨廷顿氏病、弗里德里希共济失调、威尔逊氏病、利氏综合征、凯恩斯-塞尔综合征、Leber遗传性视神经病变、认知障碍、情绪障碍、运动障碍、迟发性运动障碍、脑损伤、细胞凋亡、痴呆、癫痫、癫痫性痴呆、早老性痴呆、创伤后痴呆、老年性痴呆、血管性痴呆、HIV-1相关性痴呆、中风后痴呆、精神分裂症、唐氏综合症、运动神经元疾病、淀粉样变性、与II型糖尿病相关的淀粉样蛋白、痉挛性假硬化、坏死细胞死亡、格斯特曼综合症、库鲁病和动物瘙痒病、与长期血液透析有关的淀粉样蛋白、老年心脏淀粉样蛋白和家族性淀粉样变性多发性神经病、脑病、神经痉挛性疾病、记忆力减退、铝中毒、活体对象细胞中铁含量的降低、哺乳动物的自由过渡金属离子水平的降低、人体或某些部位中有毒金属的患者、多发性硬化症、肌萎缩性侧索硬化症、运动障碍、酒精相关性痴呆、原发性年龄相关性蛋白病、失语症、病感失认症、失用症、言语失用症、听觉言语失语症、额颞叶痴呆、额颞叶大叶变性、低位进行性失语症、神经原纤维缠结、声音失调、匹克病、原发性进行性失语症、进行性非流利性失语症、语义性痴呆、类固醇性痴呆综合征、视觉空间障碍、氨基糖苷的耳毒性继发作用和可卡因毒性。

[0483] 缺血和再灌注损伤

[0484] 与氧自由基相关的缺血和再灌注损伤包括但不限于中风、脑缺血、脑干中风综合征、颈动脉内膜切除术、小脑中风综合征、皮质性色盲、脑出血、脑梗死、脑静脉窦血栓形成、实质内出血、颅内出血、腔隙性中风、外侧延髓综合征、桥脑外侧综合征、部分前循环梗塞、后循环梗塞、无声中风、中风联想、中风带、中风恢复、短暂性脑缺血发作、分水岭梗死、韦伯综合症、肥胖症、器官移植保存、局部缺血和再灌注损伤。

[0485] 传染性疾病

[0486] 与氧自由基有关的感染性疾病包括但不限于丙型肝炎、败血症、感染性肌病和败血性休克。

[0487] 肌肉疾病

[0488] 与氧自由基相关的肌肉疾病包括但不限于肌病、线粒体肌病、面肩胛肌营养不良、面肩胛肌营养不良1型、面肩胛肌营养不良2型、与雷诺丁受体1 (RYR1) 相关的肌病、与硒蛋白1 (SEPN1) 相关的肌病卡恩斯-塞尔综合征、心肌病、运动障碍、固定化引起的肌肉萎缩、骨骼肌烧伤和掌腱膜挛缩。

[0489] 肺病、肾病和肝病

[0490] 与氧自由基相关的肺病、肾病和肝病包括但不限于囊性纤维化、哮喘、污染引起的疾病、心肺疾病、肺动脉高压、慢性阻塞性肺疾病、肺栓塞、尘肺、支气管扩张、支气管哮喘、呼吸机诱发的隔膜功能障碍、肺癌、酒精性脂肪肝疾病、非酒精性脂肪肝疾病、糖尿病、离体肾脏保存、丙型肝炎肝炎、I型糖尿病的肾脏损害和肝硬化。

[0491] 辐射效应

[0492] 在一个实施方案中，与游离氧自由基相关的疾病对应于辐射效应，特别是电离辐射效应。

[0493] 辐射，特别是电离辐射，被分类为电磁或粒子。X射线和 γ 射线属于电磁辐射，而高能电子、质子、中子、 α 粒子和重电荷粒子是粒子辐射的不同形式。在受辐照的细胞中，这种能量沉积会在辐射轨迹内和周围以及细胞间基质中引起内源性ROS爆发。

[0494] 暴露于电离辐射中可分为3种暴露情况。首先，有计划的暴露情况是由于出于特定目的故意引入和操作放射源所导致的，例如在医学上将放射线用于诊断或治疗患者，或者在工业或研究中使用放射线就是这种情况。第二种情况，即现有暴露，是指已经存在辐射暴露，必须作出控制决定的情况-例如，在家中或工作场所接触氡，或接触来自环境的自然本底辐射。最后一种情况是紧急暴露情况，是由需要迅速响应的意外事件引起的，例如核事故或恶意行为。

[0495] 辐射的医学用途占所有人工来源的总暴露量的98%，占总暴露量的20%。(WHO, fact sheets 2016)

[0496] 电离辐射效应包括但不限于辐射损伤、皮肤损伤、皮肤发红、脱发、辐射烧伤或急性辐射综合症。急性辐射综合症包括恶心、呕吐、腹泻、头痛、认知障碍、嗜睡、共济失调、震颤、癫痫发作、白细胞减少症、疲劳、紫癜和出血的症状。

[0497] 优选的待治疗的疾病清单

[0498] 在一个实施方案中，本发明中特别待治疗的疾病是年龄相关性黄斑变性、帕金森病、阿尔茨海默病、缺血和再灌注损伤、肺动脉高压、硬皮病、动脉粥样硬化、心力衰竭、心肌梗塞、关节炎、肺毒性、心肺疾病、炎性疾病、癌症、转移瘤、心脏毒性(包括蒽环类药物的心脏毒性、抗癌药的心脏毒性、喹诺酮类药物的心脏毒性和抗病毒药的心脏毒性)、无论起因如何的心力衰竭、局部缺血、心脏病发作、中风、血栓形成和栓塞、哮喘、过敏/炎症、支气管哮喘、类风湿关节炎、炎症性肠病、亨廷顿舞蹈病、认知障碍、早衰、早衰综合征、癫痫性痴呆、老年性痴呆、创伤后痴呆、老年性痴呆、血管性痴呆、HIV-1相关性痴呆、中风后痴呆、唐氏综合症、运动神经元疾病、淀粉样变性、与2型糖尿病相关的淀粉样蛋白、痉挛性假硬化、坏死细胞死亡、格斯特曼综合症、库鲁病和动物瘙痒病、与长期血液透析有关的淀粉样

蛋白、老年性心脏淀粉样蛋白和家族性淀粉样变性多发性神经病、脑病、神经痉挛性疾病、记忆力减退、铝中毒、活体细胞中铁含量的降低、哺乳动物的自由过渡金属离子含量的降低、人体或某些部位中有毒金属的患者、多发性硬化症、肌萎缩性侧索硬化症、白内障、糖尿病、癌症、肝脏疾病、皮肤老化、移植、氨基糖苷的耳毒性继发作用、肿瘤或抗肿瘤或免疫抑制剂和化学药品的毒性、先天性免疫反应以及弗里德里希共济失调。

[0499] 在一个实施方案中,本发明中特别待治疗的疾病是与游离氧自由基相关的心血管疾病,其选自心肌梗塞、缺血和再灌注损伤、心脏毒性(包括蒽环类药物的心脏毒性、抗癌药的心脏毒性、喹诺酮类药物的心脏毒性和抗病毒药物的心脏毒性,优选蒽环类药物的心脏毒性)、肺动脉高压、心力衰竭、心脏纤颤、心肺疾病、局部缺血、心脏病发作、中风、血栓形成和栓塞、高血压和心肌病。

[0500] 在一个实施方案中,本发明中特别待治疗的疾病是衰老疾病、AMD、皮肤衰老、心血管疾病例如蒽环类药物的心脏毒性、早衰和早衰综合症、帕金森病、阿尔茨海默病、弗里德里希共济失调、局部缺血再灌注、心肺疾病、哮喘、癌症、转移和/或污染引起的疾病。

[0501] 在一个实施方案中,本发明中待特别预防和/或治疗的疾病是心脏毒性,优选蒽环类药物的心脏毒性。引起蒽环类药物毒性的机制涉及ROS的产生和位点特异的DNA损伤。氧化应激诱导确实通过诱导DNA损伤、肌节损伤、线粒体功能障碍和促生存信号丢失,介导心肌细胞的死亡和生存,在蒽环类药物的心脏毒性中发挥作用(Valcovici等人,2016.Arch Med Sci.12(2):428-35)。

[0502] 在一个实施方案中,本发明中待特别预防和/或治疗的疾病是肺动脉高压。实际上,促进活性氧生成的药物对肺血管系统的有害作用已经被证明,相反,抗氧化剂的有益作用在肺动脉高压的动物模型中。因此,ROS的产生直接与肺血管重构、内皮功能障碍、血管收缩反应改变、炎症和细胞外基质修饰有关,这些都是肺动脉高压病理生理学的重要特征(Freund-Michel等人,2013.Ther Adv Respir Dis.7(3):175-200)。

[0503] 在一个实施方案中,本发明中待特别预防和/或治疗的疾病是缺血性和再灌注损伤。实际上,过量生产ROS是再灌注损伤成因的关键因素(Granger等人,2015.Redox Biol.6:524-51)。

[0504] 在一个实施方案中,本发明中特别待治疗的疾病是与氧自由基相关的肝病,选自糖尿病、酒精性脂肪肝、非酒精性脂肪肝、丙型肝炎和肝硬化。

[0505] 在一个实施方案中,在本发明中特别要预防和/或治疗的疾病是糖尿病。实际上,慢性高血糖症和随后增加的活性氧(ROS)会恶化细胞功能并增加胰岛素抵抗,从而导致2型糖尿病(Kaneto等人,2010.Mediators Inflamm.2010:453892)以及其他类型的糖尿病例如MODY(年青人成年型糖尿病)加重。

[0506] 在一个实施方案中,如前所述,组合物用于在有需要的对象中增加胰岛素分泌,特别是用于例如在患有胰岛素分泌缺乏症的对象中,例如在如上所述患有与氧自由基相关的肝病的对象中增加葡萄糖刺激的胰岛素分泌(GSIS)。

[0507] 在一个实施方案中,如前所述,组合物用于在有需要的对象中减少体重和/或食物摄入,特别是用于例如在患有如上所述的与氧自由基相关的肝病的对象中和/或在饮食肥胖症的对象中降低体重包括降低有需要的对象的脂肪量和/或血糖水平。

[0508] 在一个实施方案中,本发明中待特别预防和/或治疗的疾病是帕金森病。实际上,

导致ROS生产增加的线粒体功能障碍和氧化损伤是帕金森病的受损脑区中发现的病症(Muñoz等人,2016.Parkinsons Dis.2016:7049108)。

[0509] 在一个实施方案中,本发明中待特别预防和/或治疗的疾病是黄斑变性。实际上,过量的ROS生产和积累以及氧化应激,特别是视网膜颜料上皮细胞,在黄斑变性发病机制中起作用。衰老视网膜的ROS水平增加,导致氧化应激并导致凋亡过程中光受体、视网膜色素上皮细胞和脉络膜血管层的损伤(Nita等人,2016.Oxid Med Cell Longev.2016:3164734)。

[0510] 在一个实施方案中,在本发明中特别要预防和/或治疗的疾病是硬皮病。实际上,NADPH氧化酶对ROS的重要来源,已被证明在硬皮病成纤维细胞中上调,导致ROS的大累积,这反过来在细胞活化和DNA损伤中发挥着关键作用(Spadoni等人,2015.Arthritis Rheumatol.67(6):1611-22)。

[0511] 在一个实施方案中,在本发明中特别要预防和/或治疗的疾病是转移瘤。实际上,ROS生产涉及肿瘤生长和转移的机制:肿瘤细胞迁移、侵袭、克隆形成、转移和自然转移是通过与ROS产生和异常TCA循环活性相关的线粒体表型的自然选择,称为“转移性线粒体开关”(Porporato等人,2014.Cell Reports.8(3):754-766)。ROS过量的产生也会促进血管生成,而抑制ROS产生的则是抗血管生成产品。

[0512] 在一个优选的实施方案中,氧自由基相关疾病选自心血管疾病。

[0513] 在一个实施方案中,心血管疾病选自心肌梗塞、缺血和再灌注损伤、心脏毒性(包括蒽环类药物的心脏毒性、抗癌药的心脏毒性、喹诺酮类药物的心脏毒性和抗病毒药物的心脏毒性,优选蒽环类药物的心脏毒性)、肺动脉高压、心力衰竭、心脏纤颤、心肺疾病、局部缺血、心脏病发作、中风、血栓形成和栓塞、高血压和心脏病。

[0514] 在一个具体实施方案中,待预防和/处理的氧自由基相关疾病是心肌梗塞。在一个具体实施方案中,待预防和/处理的氧自由基相关疾病是心力衰竭。在一个具体的实施方案中,待预防和/处理的氧自由基相关疾病是心脏毒性,优选蒽环类药物的心脏毒性、抗癌药物的心脏毒性、喹诺酮类药物的心脏毒性和/或抗病毒药物的心脏毒性,更优选蒽环类药物的心脏毒性。在一个具体实施方案中,待预防和/处理的氧自由基相关疾病是肺动脉高压。在一个具体实施方案中,待预防和/处理的氧自由基相关疾病是缺血性再灌注损伤。在一个具体实施方案中,待预防和/处理的氧自由基相关疾病是中风。

[0515] 在一个实施方案中,预防和/或治疗氧自由基相关疾病是通过抑制线粒体复合体I位点I_Q的线粒体ROS的产生来实现的。

[0516] 在一个实施方案中,预防和/或治疗氧自由基相关疾病是驱动而不是抑制细胞内ROS的产生。

[0517] 在一个实施方案中,预防和/或治疗氧自由基相关疾病是通过抗氧化作用来中和ROS。

[0518] 保存介质

[0519] 本发明的另一个目的是一种保存介质或储存介质,其包含或组成为或基本组成为本发明的组合物。

[0520] 在一个实施方案中,保护介质用于保存器官、生物组织和/或活细胞。在一个实施方案中,所述器官包括但不限于心脏、肝、肾、肺、胰腺、肠、皮肤和角膜。在一个实施方案中,

所述器官用于移植,即将任何或身体组织从其起源部位转移至接受部位。具体地说,在同种异体移植过程中,移植的起始部位在供体个体中,受体部位在另一个受体个体中。

[0521] 一如既往,本发明的另一个目的是一种保存器官、生物组织和/或活细胞的方法,优选在移植程序之前,包括将所述器官、生物组织和/或活细胞与本发明的保存介质或保存介质联系。

[0522] 化妆品组合物/药品组合物

[0523] 本发明还涉及包含本发明的组合物的化妆品组合物。

[0524] 本发明还涉及包含本发明的组合物的药妆组合物。

[0525] 施用方式

[0526] 在一个实施方案中,本发明的组合物、药物组合物或药物将全身施用或局部施用。

[0527] 在一个实施方案中,本发明的组合物、药物组合物或药物将通过注射、口服、局部、鼻腔、颊部、直肠、阴道、气管内、内镜、经黏膜或经皮施用。在优选的实施方案中,本发明的药物组合物或药物将注射施用。

[0528] 注射

[0529] 在一个实施方案中,本发明的组合物、药物组合物、药物、化妆品组合物或药妆组合物将被注射,优选全身注射。适用于全身注射的制剂的实例包括但不限于液体溶液或悬浮液,适于在注射之前溶解成溶液或悬浮液的固体形式。全身注射的实例包括但不限于静脉注射、皮下注射、肌肉注射、皮内注射和腹腔注射以及灌注。

[0530] 在另一个实施方案中,当注射时,本发明的组合物、药物组合物、药物、化妆品组合物或药妆组合物是无菌的。获得无菌药物组合物的方法包括但不限于GMP合成(GMP表示“良好生产规范”)。

[0531] 在一个实施方案中,本发明的组合物、药物组合物或药物将被注射施用。在一个实施方案中,注射是推注注射。在一个实施方案中,注射是连续输注。

[0532] 口服施用

[0533] 在另一个实施方案中,本发明的组合物、药物组合物或药物将口服施用。适用于口服施用的制剂的实例包括但不限于固体形式、液体形式和凝胶。适用于口服施用的固体形式的实例包括但不限于丸剂、片剂、胶囊、软胶囊、硬胶囊、囊片、压制片、扁囊剂、圆片、糖衣丸、糖衣片或分散/或崩解片、粉末、适用于在口服施用之前制成溶液或悬浮液的固体形式和泡腾片。适用于口服的液体形式包括但不限于:溶液、悬浮液、可饮用溶液、酏剂、密封瓶、药水、浸剂、糖浆和白酒。

[0534] 局部施用

[0535] 在另一个实施方案中,本发明的组合物、药物组合物或药物将局部施用。适用于局部施用的制剂的实例包括但不限于霜、凝胶、免洗洗液等。

[0536] 局部施用的特征在于本发明的组合物、药物组合物或药物的递送、施用或应用是例如使用手、手指或各种各样的涂抹器(卷起式、走珠式或其他棒状容器、试管容器、棉球、粉扑、Q形针尖、泵、刷子、垫子、布和/或类似物)直接到达感兴趣部位以产生局部作用(通常在一个或多于一个暴露的表面或其外表面上,例如表皮的最外层,该表面是暴露的并且在视觉上可观察到的)。可以例如通过在皮肤内或皮肤上放置、安置、摩擦、擦拭、倾倒、铺展和/或按摩到皮肤内或皮肤上,或通过任何其他方便或合适的方法来进行施加。

[0537] 透皮施用

[0538] 在一个实施方案中,本发明的组合物、药物组合物或药物可以作为透皮贴剂,更具体地,作为缓释透皮贴剂施用。透皮贴片可以包括任何常规形式,例如,黏合基质、聚合物基质、储层贴片、基质或整体型层压结构,通常由一个或多于一个背衬层,黏合剂,渗透促进剂,任选的速率控制膜和离型衬层组成,在使用之前先将其除去以暴露至黏合剂。聚合物基质贴剂还包含聚合物基质形成材料。合适的透皮贴片在美国专利第5262165、5948433、6010715和6071531号中有更详细的描述,其中每一项的披露都完整地包含在本文中。

[0539] 适用于透皮施用的制剂示例包括但不限于:软膏、膏剂、乳膏、膜剂、药膏、贴剂,例如透皮贴剂、凝胶、脂质体形式等。

[0540] 在一个实施方案中,透皮组合物是贴剂,例如透皮贴剂、凝胶等。

[0541] 眼部施用

[0542] 在另一个实施方案中,一个特定的施用途径可以是眼内施用。在另一个实施方案中,施用途径可以是局部眼部施用,例如眼药水的施用或通过包含本发明的抑制剂的眼科溶液中洗眼来进行。

[0543] 眼科溶液是指无菌液体、半固体或固体制剂,其旨在在眼球和/或结膜上施用,或插入结膜囊中或施用到眼后段。如在本文中所使用的,术语“眼后段”指的是眼睛的后三分之二,包括前透明膜和其后的结构(玻璃体液、视网膜、脉络膜、视神经)。特别地,可以例如通过玻璃体内注射将眼科组合物施用于玻璃体内。眼科组合物的实例包括但不限于滴眼剂、洗剂、用于滴眼剂的粉末和用于洗剂的粉末以及注射入结膜囊或玻璃体的组合物。

[0544] 载体的实例包括但不限于水;缓冲盐水;天然聚合物,例如黄原胶、明胶、纤维素、胶原蛋白、淀粉或阿拉伯胶;合成聚合物;醇;多元醇等。

[0545] 递送系统

[0546] 在一个实施方案中,本发明的组合物、药物组合物或药物可与有利于将药剂递送至中枢神经系统的递送系统结合使用。例如,各种血脑屏障(BBB)的渗透性增强剂可用于暂时和可逆地增加血脑屏障对治疗剂的渗透性。这样的BBB渗透性增强剂包括但不限于白三烯、缓激肽激动剂、组胺、紧密连接破坏剂(例如zonulin,zot)、高渗溶液(例如甘露醇)、细胞骨架收缩剂和短链烷基甘油(例如1-0-戊基甘油)。口服、舌下、肠胃外、植入、经鼻和吸入途径可将活性剂输送至中枢神经系统。在一些实施方案中,本发明的化合物可以对中枢神经系统施用,而对周围神经系统的影响最小。

[0547] 血脑屏障(BBB)是中枢神经系统(CNS)血管与CNS本身大部分区域之间的物理屏障和细胞运输机制系统。BBB通过限制血液中潜在有害化学物质的进入并允许必需营养素的进入来维持体内平衡。但是,BBB可能对将药物输送到中枢神经系统以治疗疾病或维持或增强正常和理想的大脑功能(例如认知、学习和记忆)构成巨大的障碍。

[0548] 缓释施用

[0549] 在一个实施方案中,本发明的组合物、药物组合物、药物、化妆品组合物或药妆组合物将以缓释形式施用。在另一个实施方案中,组合物、药物组合物或药物包括控制本发明组合物释放的递送系统。

[0550] 在一个实施方案中,组合物的释放由电子注射器控制。

[0551] 给药方案

[0552] 在一个实施方案中,本发明的组合物、药物组合物、药物、化妆品组合物或药妆组合物将以本领域熟练技术人员所确定的依个人适应于每个对象的剂量施用。

[0553] 应该理解,本发明的组合物、药物组合物、药物、化妆品组合物或药妆组合物的每日总用量将由主治医师在合理的医学判断范围内决定。对于任何特定患者而言,特定的治疗有效量将取决于多种因素,包括正在治疗的疾病和疾病的严重程度;所用的具体成分、对象的年龄、体重、总体健康状况、性别和饮食状况;施用时间、施用途径、治疗时间;与本发明的组合物、药物组合物、药物、化妆品组合物或药妆组合物组合或同时使用的药物;以及医学领域众所周知的因素。例如,这是完全在本领域技术人员能力范围内,开始剂量的治疗复方低于所需的水平,以达到预期的治疗效果,并逐步增加剂量,直到达到预期的效果;但是,相反地,从负荷剂量开始也同样有用,负荷剂量可以更快地达到稳态血浆浓度,然后再计算维持剂量,以精确补偿消除过程的影响。

[0554] 在一个实施方案中,将本发明的组合物、药物组合物、药物、化妆品组合物或药妆组合物的治疗有效剂量至少每日一次、每日两次、每日至少三次施用。

[0555] 在另一个实施方案中,将本发明的组合物、药物组合物、药物、化妆品组合物或药妆组合物的治疗有效剂量每2天、3天、4天、5天、6天施用一次。

[0556] 在另一个实施方案中,将本发明的组合物、药物组合物、药物、化妆品组合物或药妆组合物的治疗有效剂量每周两次、每周一次、每两周一次、每月一次施用。

[0557] mg/天

[0558] 在一个实施方案中,待施用至对象的本发明的组合物、药物组合物、药物、化妆品组合物或药妆组合物的日用量为约1 μ g/天至约100mg/天、约1 μ g/天至约50mg/天、约1 μ g/天至约10mg/天、约1 μ g/天至约9mg/天、约1 μ g/天至约8mg/天、约1 μ g/天至约7mg/天、约1 μ g/天至约6mg/天、约1 μ g/天至约5mg/天、约1 μ g/天至约4mg/天、约1 μ g/天至约3mg/天、约1 μ g/天至约2mg/天、约1 μ g/天至约1mg/天、约1 μ g/天至约100 μ g/天。

[0559] 在一个实施方案中,待施用至对象的本发明的组合物、药物组合物、药物、化妆品组合物或药妆组合物的日用量为约1 μ g/天至约10mg/天、约5 μ g/天至约10mg/天、约10 μ g/天至约7.5mg/天、约10 μ g/天至约5mg/天、约10 μ g/天至约2.5mg/天、约10 μ g/天至约2mg/天、约10 μ g/天至约1mg/天、约10 μ g/天至约0.75mg/天、约10 μ g/天至约0.5mg/天、约10 μ g/天至约0.25mg/天。

[0560] 在一个实施方案中,待施用至对象的本发明的组合物、药物组合物、药物、化妆品组合物或药妆组合物的日用量为约0.1mg/天至约2000mg/天、约0.1mg/天至约1500mg/天、约0.1mg/天至约1000mg/天、约0.1mg/天至约500mg/天、约0.1mg/天至约200mg/天、约0.5mg/天至约2000mg/天、约0.5mg/天至约1500mg/天、约0.5mg/天至约1000mg/天、约0.5mg/天至约500mg/天、约0.5mg/天至约200mg/天、约1mg/天至约2000mg/天、约1mg/天至约1500mg/天、约1mg/天至约1000mg/天、约1mg/天至约500mg/天、约1mg/天至约200mg/天。

[0561] 在一个实施方案中,待施用至对象的本发明的组合物、药物组合物、药物、化妆品组合物或药妆组合物的日用量为约1 μ g/天、约2 μ g/天、约4 μ g/天、约6 μ g/天、约8 μ g/天、约10 μ g/天、约15 μ g/天、约20 μ g/天、约25 μ g/天、约30 μ g/天、约35 μ g/天、约40 μ g/天、约45 μ g/天、约50 μ g/天、约55 μ g/天、约60 μ g/天、约65 μ g/天、约70 μ g/天、约75 μ g/天、约80 μ g/天、约85 μ g/天、约90 μ g/天、约95 μ g/天、约100 μ g/天、约150 μ g/天、约200 μ g/天、约250 μ g/天、约300 μ g/天。

天、约350 μ g/天、约400 μ g/天、约450 μ g/天、约500 μ g/天。

[0562] 在一个实施方案中,待施用至对象的本发明的组合物、药物组合物、药物、化妆品组合物或药妆组合物的日用量为0.1mg/天、0.2mg/天、0.3mg/天、0.4mg/天、0.5mg/天、0.6mg/天、0.7mg/天、0.8mg/天、0.9mg/天、1mg/天、2mg/天、4mg/天、6mg/天、8mg/天、10mg/天、15mg/天、20mg/天、25mg/天、30mg/天、35mg/天、40mg/天、45mg/天、50mg/天、75mg/天、100mg/天、125mg/天、150mg/天、175mg/天、200mg/天、300mg/天、400mg/天、500mg/天、600mg/天、700mg/天、800mg/天、900mg/天、1000mg/天、1200mg/天、1400mg/天、1600mg/天、1800mg/天、2000mg/天。

[0563] mg/kg/天

[0564] 在一个实施方案中,待施用至对象的本发明的组合物、药物组合物、药物、化妆品组合物或药妆组合物的日用量为约0.1 μ g/kg/天至约10mg/kg/天、约0.1 μ g/kg/天至约5mg/kg/天、约0.1 μ g/kg/天至约1mg/kg/天、约0.1 μ g/kg/天至约0.9mg/kg/天、约0.1 μ g/kg/天至约0.8mg/kg/天、约0.1 μ g/kg/天至约0.7mg/kg/天、约0.1 μ g/kg/天至约0.6mg/kg/天、约0.1 μ g/kg/天至约0.5mg/kg/天、约0.1 μ g/kg/天至约0.4mg/kg/天、约0.1 μ g/kg/天至约0.3mg/kg/天、约0.1 μ g/kg/天至约0.2mg/kg/天、约0.1 μ g/kg/天至约0.1mg/kg/天、约0.1 μ g/kg/天至约10 μ g/kg/天。

[0565] 在一个实施方案中,待施用至对象的本发明的组合物、药物组合物、药物、化妆品组合物或药妆组合物的日用量为约0.1 μ g/kg/天至约1mg/kg/天、约0.5 μ g/kg/天至约1mg/kg/天、约1 μ g/kg/天至约0.75mg/kg/天、约1 μ g/kg/天至约0.5mg/kg/天、约1 μ g/kg/天至约0.25mg/kg/天、约1 μ g/kg/天至约0.2mg/kg/天、约1 μ g/kg/天至约0.1mg/kg/天、约1 μ g/kg/天至约0.075mg/kg/天、约1 μ g/kg/天至约0.05mg/kg/天、约1 μ g/kg/天至约0.025mg/kg/天。

[0566] 在一个实施方案中,待施用至对象的本发明的组合物、药物组合物、药物、化妆品组合物或药妆组合物的日用量为约0.01mg/kg/天至约20mg/kg/天、约0.01mg/kg/天至约15mg/kg/天、约0.01mg/kg/天至约12mg/kg/天、约0.01mg/kg/天至约10mg/kg/天、约0.01mg/kg/天至约9mg/kg/天、约0.01mg/kg/天至约8mg/kg/天、约0.01mg/kg/天至约7mg/kg/天、约0.01mg/kg/天至约6mg/kg/天、约0.01mg/kg/天至约5mg/kg/天、约0.01mg/kg/天至约4mg/kg/天、约0.01mg/kg/天至约3mg/kg/天、约0.01mg/kg/天至约2mg/kg/天、约0.01mg/kg/天至约1mg/kg/天。

[0567] 在一个实施方案中,待施用至对象的本发明的组合物、药物组合物、药物、化妆品组合物或药妆组合物的日用量为约0.1 μ g/kg/天、约0.2 μ g/kg/天、约0.4 μ g/kg/天、约0.6 μ g/kg/天、约0.8 μ g/kg/天、约1 μ g/kg/天、约1.5 μ g/kg/天、约2.0 μ g/kg/天、约2.5 μ g/kg/天、约3.0 μ g/kg/天、约3.5 μ g/kg/天、约4.0 μ g/kg/天、约4.5 μ g/kg/天、约5.0 μ g/kg/天、约5.5 μ g/kg/天、约6.0 μ g/kg/天、约6.5 μ g/kg/天、约7.0 μ g/kg/天、约7.5 μ g/kg/天、约8.0 μ g/kg/天、约8.5 μ g/kg/天、约9.0 μ g/kg/天、约9.5 μ g/kg/天、约10.0 μ g/kg/天、约15.0 μ g/kg/天、约20.0 μ g/kg/天、约25.0 μ g/kg/天、约30.0 μ g/kg/天、约35.0 μ g/kg/天、约40.0 μ g/kg/天、约45.0 μ g/kg/天、约50.0 μ g/kg/天。

[0568] 在一个实施方案中,待施用至对象的本发明的组合物、药物组合物、药物、化妆品组合物或药妆组合物的日用量为0.01mg/kg/天、约0.02mg/kg/天、约0.03mg/kg/天、约0.04mg/kg/天、约0.05mg/kg/天、约0.06mg/kg/天、约0.07mg/kg/天、约0.08mg/kg/天、约

0.09mg/kg/天、约0.1mg/kg/天、约0.2mg/kg/天、约0.3mg/kg/天、约0.4mg/kg/天、约0.5mg/kg/天、约0.6mg/kg/天、约0.7mg/kg/天、约0.8mg/kg/天、约0.9mg/kg/天、约1mg/kg/天、约1.5mg/kg/天、约2mg/kg/天、约2.5mg/kg/天、约3mg/kg/天、约3.5mg/kg/天、约4mg/kg/天、约4.5mg/kg/天、约5mg/kg/天、约6mg/kg/天、约7mg/kg/天、约8mg/kg/天、约9mg/kg/天、约10mg/kg/天、约12mg/kg/天、约14mg/kg/天、约16mg/kg/天、约18mg/kg/天、约20mg/kg/天。

[0569] mg

[0570] 在一个实施方案中,本发明的组合物、药物组合物、药物、化妆品组合物或药妆组合物以约1 μ g至约100mg、约1 μ g至约50mg、约1 μ g至约10mg、约1 μ g至约9mg、约1 μ g至约8mg、约1 μ g至约7mg、约1 μ g至约6mg、约1 μ g至约5mg、约1 μ g至约4mg、约1 μ g至约3mg、约1 μ g至约2mg、约1 μ g至约1mg、约1 μ g至约100 μ g的量施用。

[0571] 在一个实施方案中,本发明的组合物、药物组合物、药物、化妆品组合物或药妆组合物以约1 μ g至约10mg、约5 μ g至约10mg、约10 μ g至约7.5mg、约10 μ g至约5mg、约10 μ g至约2.5mg、约10 μ g至约2mg、约10 μ g至约1mg、约10 μ g至约0.75mg、约10 μ g至约0.5mg、约10 μ g至约0.25mg的量施用。

[0572] 在一个实施方案中,本发明的组合物、药物组合物、药物、化妆品组合物或药妆组合物以约0.02mg至约2000mg、约0.02mg至约1500mg、约0.02mg至约1000mg、约0.02mg至约500mg、约0.02mg至约200mg、约0.02mg至约100mg、约0.02mg至约50mg、约0.02mg至约25mg、约0.02mg至约10mg、约0.02mg至约5mg的量施用。

[0573] 在另一个实施方案中,本发明的组合物、药物组合物、药物、化妆品组合物或药妆组合物以约0.02mg、0.04mg、0.06mg、0.08mg、0.1mg、0.2mg、0.3mg、0.4mg、0.5mg、0.6mg、0.7mg、0.8mg、0.9mg、1mg、1.5mg、2mg、2.5mg、3mg、3.5mg、4mg、4.5mg、5mg、5.5mg、6mg、6.5mg、7mg、7.5mg、8mg、8.5mg、9mg、9.5mg、10mg、15mg、20mg、25mg、30mg、35mg、40mg、45mg、50mg、75mg、100mg、125mg、150mg、175mg、200mg、300mg、400mg、500mg、600mg、700mg、800mg、900mg、1000mg、1200mg、1400mg、1600mg、1800mg、2000mg的量施用。

[0574] 在一个实施方案中,本发明的方法用于慢性治疗。在另一个实施方案中,本发明的方法用于急性治疗。

[0575] 对象

[0576] 在一个实施方案中,对象诊断为患有氧自由基相关疾病。在另一个实施方案中,对象有发展为患氧自由基相关疾病的风险。

[0577] 在一个实施方案中,所述对象是成年人、少年、儿童、幼儿或新生婴儿。

[0578] 试剂盒/装置

[0579] 在另一方面,本发明涉及包含本发明的试剂盒。

[0580] 在一个实施方案中,试剂盒包括第一容器和第二容器,所述第一容器包含前述的本发明的组合物,所述第二容器包含药学上可接受的赋形剂和/或载体。

[0581] 在一个实施方案中,所述试剂盒包含第一容器和第二容器,所述第一容器包含本发明的组合物,所述组合物包含式(I)的化合物和式(IV)的环糊精;所述第二容器包含药学上可接受的含水赋形剂和/或载体。

[0582] 在一个实施方案中,所述试剂盒包含第一容器和第二容器,所述第一容器包含本发明的组合物,所述组合物包含式(I)的化合物和式(IV)的环糊精;所述第二容器包含药学

上可接受的含水赋形剂和/或载体。

[0583] 在一个实施方案中,试剂盒包含第一容器和第二容器,所述第一容器包含本发明的组合物,所述组合物包含式(I)的化合物,式(I)的化合物选自5-(4-甲氧基苯基)-3H-1,2-二硫环戊烯-3-硫酮;5-(4-羟苯基)-3H-1,2-二硫环戊烯-3-硫酮;5-(4-羟苯基)-3H-1,2-二硫环戊烯-3-酮;5-(4-羟苯基)-3H-1,2-二硫环戊烯-3-酮肟;5-(4-羟苯基)-3H-1,2,4-二噻唑-3-硫酮;4-(4-羟苯基)-3H-1,2-二硫环戊烯-3-硫酮;5-(2-羟基苯并[d]噻唑-5-基)-3H-1,2-二硫环戊烯-3-硫酮;5-(2-羟基苯并[d]噻唑-6-基)-3H-1,2-二硫环戊烯-3-硫酮;5-(苯并呋喃-5-基)-3H-1,2-二硫环戊烯-3-硫酮;和5-(3-硫代-3H-1,2-二硫环戊烯-5-基)-1H-吡啶-1-甲酸甲酯和式(IV)的环糊精;所述第二容器包含药学上可接受的含水赋形剂和/或载体。

[0584] 在一个实施方案中,试剂盒包含第一容器和第二容器,所述第一容器包含本发明的组合物,所述组合物包括:

[0585] -式(I)的化合物,其选自5-(4-甲氧基苯基)-3H-1,2-二硫环戊烯-3-硫酮;5-(4-羟苯基)-3H-1,2-二硫环戊烯-3-硫酮;5-(4-羟苯基)-3H-1,2-二硫环戊烯-3-酮;5-(4-羟苯基)-3H-1,2-二硫环戊烯-3-酮肟;5-(4-羟苯基)-3H-1,2,4-二噻唑-3-硫酮;4-(4-羟苯基)-3H-1,2-二硫环戊烯-3-硫酮;5-(2-羟基苯并[d]噻唑-5-基)-3H-1,2-二硫环戊烯-3-硫酮;5-(2-羟基苯并[d]噻唑-6-基)-3H-1,2-二硫环戊烯-3-硫酮;5-(苯并呋喃-5-基)-3H-1,2-二硫环戊烯-3-硫酮;和5-(3-硫代-3H-1,2-二硫环戊烯-5-基)-1H-吡啶-1-甲酸甲酯,和

[0586] -羟丙基-β-环糊精;

[0587] 所述第二容器包含药学上可接受的含水赋形剂和/或载体。

[0588] 在一个实施方案中,试剂盒包含第一容器和第二容器,所述第一容器包含本发明的组合物,所述组合物包括:

[0589] -式(I)的化合物,其选自5-(4-甲氧基苯基)-3H-1,2-二硫环戊烯-3-硫酮;5-(4-羟苯基)-3H-1,2-二硫环戊烯-3-硫酮;5-(4-羟苯基)-3H-1,2-二硫环戊烯-3-酮;5-(4-羟苯基)-3H-1,2-二硫环戊烯-3-酮肟;5-(4-羟苯基)-3H-1,2,4-二噻唑-3-硫酮;4-(4-羟苯基)-3H-1,2-二硫环戊烯-3-硫酮;5-(2-羟基苯并[d]噻唑-5-基)-3H-1,2-二硫环戊烯-3-硫酮;5-(2-羟基苯并[d]噻唑-6-基)-3H-1,2-二硫环戊烯-3-硫酮;5-(苯并呋喃-5-基)-3H-1,2-二硫环戊烯-3-硫酮;和5-(3-硫代-3H-1,2-二硫环戊烯-5-基)-1H-吡啶-1-甲酸甲酯,和

[0590] -磺丁基醚-β-环糊精;磺丁基醚-β-环糊精与式(I)的化合物的摩尔比为2.5至400,优选10至400,更优选57至200,更优选60至160;

[0591] 所述第二容器包含药学上可接受的含性赋形剂和/或载体。

[0592] 在一个实施方案中,试剂盒包含第一容器和第二容器,所述第一容器包含本发明的组合物,所述组合物包括:

[0593] -式(I)的化合物,其选自5-(4-甲氧基苯基)-3H-1,2-二硫环戊烯-3-硫酮和5-(4-羟苯基)-3H-1,2-二硫环戊烯-3-硫酮,和

[0594] -磺丁基醚-β-环糊精;磺丁基醚-β-环糊精与式(I)的化合物的摩尔比为2.5至

400, 优选10至400, 优选57至200, 甚至更优选60至160;

[0595] 所述第二容器包含药学上可接受的含水赋形剂和/或载体。

[0596] 在一个实施方案中, 试剂盒包括第一容器和第二容器, 所述第一容器包含本发明的组合物, 所述组合物包括:

[0597] -5-(4-羟苯基)-3H-1,2-二硫环戊烯-3-硫酮; 和

[0598] -磺丁基醚- β -环糊精; 磺丁基醚- β -环糊精与式(I)的化合物的摩尔比为2.5至400, 优选10至400, 优选57至200, 甚至更优选60至160;

[0599] 所述第二容器包含药学上可接受的含水赋形剂和/或载体。

[0600] 在一个实施方案中, 试剂盒包括第一容器和第二容器, 所述第一容器包含本发明的组合物, 所述组合物包括:

[0601] -5-(4-甲氧基苯基)-3H-1,2-二硫环戊烯-3-硫酮, 和

[0602] -磺丁基醚- β -环糊精; 磺丁基醚- β -环糊精与式(I)的化合物的摩尔比为2.5至400, 优选10至400, 优选57至200, 甚至更优选60至160;

[0603] 所述第二容器包含药学上可接受的含水赋形剂和/或载体。

[0604] 在一个实施方案中, 第二容器的药学上可接受的含水赋形剂是水溶液。

[0605] 在一个实施方案中, 药学上可接受的含水赋形剂包含选自聚山梨醇酯80、聚山梨醇酯20及其混合物的聚山梨醇酯或基本上由其组成。

[0606] 在一个实施方案中, 相对于总的含水赋形剂组合物, 选自聚山梨醇酯80、聚山梨醇酯20及其混合物的聚山梨醇酯的聚山梨醇酯为1重量%至40重量%, 1重量%至30重量%, 1重量%至20重量%, 优选2重量%至15重量%。

[0607] 在一个实施方案中, 第一容器和第二容器的组合物均为液体组合物。

[0608] 在一个实施方案中, 第一容器的组合物是固体, 优选是粉末组合物, 第二容器的组合物是液体含水组合物。

[0609] 两个容器可以通过中间的可伸缩分离表面物理隔离或互连。因此, 操作者可以在第三容器或输送装置中手动地混合第一容器和第二容器的组合物。或者, 操作者可以通过移除可伸缩的分离表面在互连的容器系统内混合第一容器和第二容器的组合物。

[0610] 在另一方面, 本发明涉及一种装置, 优选地是递送装置, 其包括根据本发明的组合物、药物组合物或试剂盒。因此, 该装置可以是递送装置, 例如预填充的注射器。在一个实施方案中, 预填充的注射器包括本发明的组合物或药物组合物。在一个实施方案中, 预填充的注射器包括本发明的试剂盒的两个容器。在递送装置运行之前, 将两个容器的组合物混合。

[0611] 溶解式(I)的化合物的方法

[0612] 在最后一方面, 本发明涉及在含水介质中增溶式(I)的化合物的方法。

[0613] 在一个实施方案中, 该方法包括将式(I)的化合物与式(IV)的环糊精混合的步骤, 其中环糊精与式(I)的化合物的摩尔比为10至400, 优选为30至200。

[0614] 在一个实施方案中, 该方法包括将式(I)的化合物与磺丁基醚- β -环糊精混合的步骤, 其中环糊精与式(I)的化合物的摩尔比为10至400, 优选为57至200。

[0615] 在一个实施方案中, 该方法包括将式(I)的化合物与羟丙基- β -环糊精混合的步骤, 其中环糊精与式(I)的化合物的摩尔比为10至400, 优选为30至200。

[0616] 在一个实施方案中, 该方法还任选地包括添加选自聚山梨醇酯的助溶剂, 优选选

自聚山梨醇酯80和聚山梨醇酯20的聚山梨醇酯,甚至更优选地,该助溶剂是聚山梨醇酯80。在一个实施方案中,助溶剂的量如前所述。

[0617] 在一个实施方案中,该方法包括以下步骤:

[0618] a) 混合式 (I) 的化合物和式 (IV) 的环糊精,其中环糊精:式 (I) 的化合物的摩尔比为10至400,优选30至200;然后

[0619] b) 冷冻干燥或喷雾干燥,优选冷冻干燥步骤 (a) 中获得的混合物,以获得粉末;然后

[0620] c) 将步骤 (b) 的粉末在含水介质中重构。

[0621] 在一个实施方案中,步骤 (a) 的混合是在喷雾干燥相容的溶剂体系中进行的。在另一个实施方案中,步骤 (a) 的混合是在冷冻干燥相容的溶剂体系中进行的。

[0622] 在一个实施方案中,式 (I) 的化合物和式 (IV) 的环糊精在20℃至80℃,优选20℃至70℃,更优选20℃至35℃,优选20℃至30℃的温度下混合。

[0623] 在一个实施方案中,将式 (I) 的化合物和式 (IV) 的环糊精在20℃至35℃,优选20℃至30℃的温度下混合1小时至96小时、3小时至72小时、6小时至48小时、4小时至40小时、3小时至36小时、3小时至30小时、3小时至24小时或3小时至20小时。

[0624] 在一个实施方案中,将式 (I) 的化合物和式 (IV) 的环糊精在约70℃的温度下混合3小时。在一个实施方案中,将式 (I) 的化合物和式 (IV) 的环糊精在约70℃的温度下混合1小时。在一个实施方案中,将式 (I) 的化合物和式 (IV) 的环糊精在室温 (约25℃) 下混合约1小时至约3小时的混合时间。

[0625] 混合可以通过本领域已知的任何混合方式进行。在一个实施方案中,混合是磁力搅拌。在一个实施方案中,混合是磨碎。

[0626] 在一个实施方案中,混合步骤 (a) 通过磁力搅拌、高剪切混合或超声处理进行。

[0627] 在一个实施方案中,混合步骤 (a) 是在惰性气体环境下进行的。在一个实施方案中,惰性气体为N₂。在一个实施方案中,混合步骤 (a) 是在N₂气流下进行的。

[0628] 在一个实施方案中,步骤 (c) 的含水介质是纯水。

[0629] 在一个实施方案中,步骤 (c) 的含水介质是注射用盐水 (即0.9重量/体积%的NaCl,优选0.9重量/体积%的无菌NaCl)。

[0630] 在一个实施方案中,粉末 (c) 的重构是在含水介质中进行的,该介质任选地包含至少一种选自聚山梨醇酯的助溶剂,优选选自聚山梨醇酯80和聚山梨醇酯20的聚山梨醇酯,甚至更优选地,至少一种助溶剂为聚山梨醇酯80。

[0631] 本发明还涉及可由本发明的增溶方法获得的组合物。

[0632] 在一个实施方案中,该组合物是直接由本发明的增溶方法获得的。

附图说明

[0633] 图1是HPLC色谱图,其显示了保留时间分别为2.92分钟、3.75分钟、5.71分钟和6.56分钟的AOL、5-(4-羟苯基)二硫环戊烯-3-硫酮、硫代酰胺和反式茴香脑的分离。该检测在230nm的波长下进行。

[0634] 图2是比较HPLC色谱图,其显示了AOL在AOL/SBE-β-CD溶液中的化学稳定性 (上图)。AOL/HP-β-CD溶液的HPLC分析 (中间) 显示在保留时间4.13分钟和5.5分钟处的杂质与

化合物AOL、5-(4-羟苯基)二硫环戊烯-3-硫酮、硫代酰胺和反式茴香脑的标准混合物无关(底部)。

[0635] 图3是显示用于AOL溶解的20重量%的SBE- β -CD相容助溶剂的筛选的图。

[0636] 图4是显示在浓度分别为2.5重量%、5重量%、10重量%、20重量%、30重量%和40重量%的SBE- β -CD和Tween 80存在下AOL的比较溶解度图。

[0637] 图5是显示在25℃下,10重量%的Tween80;10重量%的SBE- β -CD;10重量%的Tween 80和10重量%的SBE- β -CD;20重量%的Tween 80;20重量%的SBE- β -CD;和20重量%的Tween 80和20重量%的SBE- β -CD对AOL的增溶作用的图。

[0638] 图6是显示在AOL/SBE- β -CD制剂中,ABE摩尔比为1/1、2/1、10/1、50/1、80/1、115.3/1、150/1、200/1、410/1的AOL/SBE- β -CD制剂中AOL分解产物、AOL-S-氧化物和AOL-3-酮的比例。AOL分解产物的比例由冷冻干燥的粉末的重构溶液的色谱HPLC-UV分析计算得出,其表示在室温下保存的相应摩尔比,避光72小时。

实施例

[0639] 通过以下实施例进一步说明本发明。

[0640] 缩写

[0641] AOL: 茴三硫

[0642] AOL/HP- β -CD: 茴三硫与羟丙基- β -环糊精的混合物

[0643] AOL/SBE- β -CD: 茴三硫与磺丁基醚- β -环糊精的混合物

[0644] CD: 环糊精

[0645] DCM: 二氯甲烷

[0646] EtOH: 乙醇

[0647] H(U)PLC: 高效(超)液相色谱

[0648] HP- β -CD: 羟丙基- β -环糊精

[0649] m/z: 质谱片段的质量数/电荷数

[0650] Me₂CO: 丙酮

[0651] MeOH: 甲醇

[0652] min: 分钟

[0653] R_M: 表示溶液中环糊精与溶解的溶质的摩尔比

[0654] R_m: 表示溶液中环糊精与溶解的溶质的重量比

[0655] s 表示秒

[0656] S/S₀: 表示AOL溶解度相对于AOL在水中的固有溶解度的比率

[0657] SBE- β -CD: 磺丁基醚- β -环糊精(也称为SBE)

[0658] T_R: 化合物在色谱柱中的保留时间

[0659] v/v: 相对于包含所述化合物/溶剂的组合物的总体积,化合物/溶剂的体积浓度

[0660] w/w: 相对于包含所述化合物/溶剂的组合物的总重量,化合物/溶剂的重量浓度

[0661] α -CD: α -环糊精

[0662] β -CD: β -环糊精

[0663] γ -CD: γ -环糊精

[0664] 材料和方法

[0665] 材料

[0666] 提供的标准化合物如下:茴香脑三硫酮(AOL,M2I;Ref.0000032766;批次IL97A81-1或0P2 Drugs SAS批次GIG201747)、5-(4-羟苯基)二硫环戊烯-3-硫酮(M2I;Ref.0000032781;批次JJ15C168-A)、硫代酰胺(M2I;Ref.0000032782;批次SDM-140-015)、反式茴香脑(Sigma;Ref.PHR1218-2,2ML;批次LRAA9031)。

[0667] 提供的制剂载剂如下:Captisol β -环糊精SBE磺丁基醚(CYDEX;批次NC-04A-11071,DS 6.4)、Kleptose HPB羟丙基 β -环糊精(ROQUETTE;Ref.772607)、丙二醇(COOPER;批次11060089/M)、聚乙二醇,PEG 200(ACROS;Ref.19221;批次A0227337)、聚乙二醇,PEG 400(ACROS;Ref.19223;批次A0210931001)、聚乙二醇,PEG 600(ACROS;Ref.19224;批次A0222645)、聚乙二醇,PEG 20000(SIGMA;Ref.81275;批次BCBS2337V)、聚山梨醇酯20(ACROS;Ref.23336;批次A0204618001)、聚山梨醇酯80(ACROS;Ref.27863;批次A0245809)。

[0668] 溶剂:通过MERCK MILLIPORE Milli-Q[®] Gradient模型获得的超纯水;甲醇(FISHER;Ref.M/4058/17;批次1417312);二氯甲烷化学实验室22.4522701;乙醇化学实验室23.5652406;乙酸乙酯Sigma Aldrich SZBF135MV;NaOH颗粒Acros 1414713;磷酸二氢钾VWR 17C164123;

[0669] 方法

[0670] HPLC-系统

[0671] 配备有LPG-3400-RS泵的DIONEX Ultimate 3000U(H) PLC;自动喷油器WPS-3000-RS;加热柱室TCC-3000-SD;和二极阵列紫外可见探测器。

[0672] HPLC系统由Chromeleon[™] 6.8版软件监测。

[0673] HPLC条件

[0674] 柱: PHENOMENEX Prodigy[®] ODS (3), 3 μ 米, 150x 2.00mm;流动相: 甲醇/水(80:20体积/体积;温度:30 $^{\circ}$ C;流量:0.2mL/min;进样量:1 μ L;紫外线检测:230nm和350nm;运行时间:8分钟。

[0675] 喷雾干燥溶剂中的溶解度测试

[0676] 首先,在七种溶剂组合中目测确定SBE- β -CD的溶解度:

[0677] -甲醇/二氯甲烷90/10(重量/重量);

[0678] -甲醇/乙酸乙酯90/10(重量/重量);

[0679] -乙醇/水10/90(重量/重量);

[0680] -丙酮/水50/50和75/25(重量/重量);和

[0681] -乙腈/水50/50和75/25(重量/重量)。

[0682] 对于溶剂/水混合物,将0.2g SBE- β -CD以10g的比例添加到介质中,起始浓度为2重量%。如果SBE- β -CD完全溶解(目测),则逐步添加更多的SBE- β -CD,直到测试介质的浓度达到10重量%或目测饱和。

[0683] 对于溶剂混合物,将0.1g SBE- β -CD以10g的比例添加到介质中,起始浓度为1重量%。如果SBE- β -CD完全溶解(目测),则逐步添加更多的SBE- β -CD,直到测试介质的浓度达到20重量%或目测饱和。

[0684] 然后,通过向介质中逐步添加AOL,评估AOL在选定的含有溶剂和SBE- β -CD的介质中的溶解度。使用电磁搅拌器在封闭的SEPAC透明瓶中混合样品。批次规模取决于所使用的溶剂混合物组成:

[0685] -50g含10% SBE- β -CD的EtOH/H₂O混合物和含10% SBE- β -CD的丙酮/H₂O混合物

[0686] -100g含4% SBE- β -CD的ACN/H₂O混合物

[0687] -200g含2% SBE- β -CD的ACN/H₂O混合物,含1.5% SBE- β -CD的MeOH/DCM混合物和含1.5% SBE- β -CD的MeOH/乙酸乙酯混合物

[0688] 溶解度通过目测确定。这些实验是在室温下在黄光下进行的。每种介质仅在单个样品中进行测试(n=1)。

[0689] 喷雾干燥

[0690] 固体分散体是通过使用实验室规模的喷雾干燥器B 290型惰性回路(Buchi, Flawil,瑞士)对进料溶液进行喷雾干燥而制备的。进料溶液通过520U型蠕动泵(Watson Marlow,Cornwall,UK)进料到喷雾干燥器顶部的双流体喷嘴(孔直径:0.7m)。喷雾干燥器以并流气流模式操作。为了限制氧化降解,使用压缩氮气代替空气作为雾化气体。表1总结了所应用的工艺参数。在与旋风分离器相连的储槽中收集喷雾干燥的颗粒,并将其冷却至室温。

工艺参数	AOL / SBE喷雾干燥过程中的设置/读数:		
	丙酮/H ₂ O	MeOH/DCM	H ₂ O
入口干燥氮气温度(°C)	97-103	87-95	97-103
出口干燥氮气温度(°C)	48-53	46-49	51,53
[0691] 冷凝器温度(°C)	10	-20	NA
干燥氮气吸气器(%)	100	100	100
雾化氮气压力(巴)	0.3	0.3	0.3
进料喷雾速度(g/min)	5.5-5.8	6.0-6.3	2.5-2.6
氧气浓度(%)	<6	<6	NA

[0692] 表1:喷雾干燥条件

[0693] 将喷雾干燥的粉末收集到琥珀色的玻璃小瓶中,由于时间问题,在转移至贺利氏VT6060M型真空烘箱(Thermo Fisher Scientific Inc.,MA,USA)中以除去残留的溶剂之前,应先将其在2°C至8°C下保存至少48小时。使用氮气冲洗将粉末在真空(<300mbar)下在25°C的温度下干燥16小时。

[0694] 如前所述,使用HPLC测定喷雾干燥粉末的含量和纯度。

[0695] 喷雾干燥粉末的水重构

[0696] 制备获得的粉末的水溶液。为了评估含AOL的固体分散体对纯净水中溶解度的影响,将不同量的固体分散体添加到10mL的玻璃小瓶中,其中装有2.5mL或3.3mL的水或Tween 80(10重量%和20重量%)水溶液,以获得不同的目标比例。

[0697] 通过视觉检查在48小时内评价溶液的稳定性随时间的变化。

[0698] 冷冻干燥

[0699] 10ml Adelphi®小瓶中装入5ml AOL溶液。使用20mm冷冻干燥瓶塞(Gray RTS Silicone A)进行冻干过程中的水分提取。冻干操作使用Telstar Lyobeta 6PL冷冻干燥机进行,该干燥机配备316L不锈钢室,最低温度低于-80°C的冷凝器,30kg冰的冷凝能力以及

可达到<20mbar。Telstar 6PL配备了外部Julabo FL4003冷却装置。

[0700] 使用Lyobeta Lyosuitelab 3.0软件监测冻干运行。样品在20℃的架温度下装入冷冻干燥器中。为了开始冷冻步骤,将架以1℃/min的升温速率冷却至-40℃。保持该温度6小时后,将干燥室中的压力从大气压降低至100μbar。通过将温度升高至-20℃并在该温度下保持40小时来执行初步干燥阶段。在第二干燥阶段,压力降低到20μbar以下,架温度升高到25℃。将这些条件保持20小时,然后给小瓶加塞。在真空中封闭小瓶后,将室充气直至大气压。将小瓶从干燥室中取出,并用铝制完整撕裂密封盖(Adelphi®)盖上。

[0701] 测定干饼的重构时间

[0702] 通过添加一定量的I型纯净水或0.9%NaCl溶液至AOL的某一最终浓度来确定重构时间(即,将固体滤饼分散到其重构溶液中所需的时间)。跟踪获得澄清溶液所需的时间。

[0703] 结论

[0704] 实施例1:AOL与脂质载体不相容

[0705] 将100mg AOL成功溶解在20mL聚甘油-3二油酸酯(Plerol®Oleique)中。在少于5分钟的磁力搅拌下获得均匀的鲜艳橙色溶液。

[0706] 在室温下24小时后,目视检查所得溶液,发现强烈的颜色变化。所得溶液变为绿色,外观明显,气味变臭。

[0707] 将100mg AOL成功溶解在20mL 2-[2,3-双(2-羟基乙氧基)丙氧基]乙醇;十六烷酸;十八烷酸(Labrafil®M1944)中。在少于5分钟的磁力搅拌下获得均匀的橙色溶液。

[0708] 在室温下24小时后,目视检查所得溶液,发现强烈的颜色变化。所得溶液变为深绿色。

[0709] 在Labrafil®M1944中加入5mg/mL AOL的新溶液,并储存在密闭的容器中。在室温下24小时后,目视检查所得溶液,发现相同的稳定性问题。

[0710] 因此,氧的存在不干扰脂质载体中AOL的稳定性。

[0711] 在不到5分钟的温和搅拌下,用脂质载体溶解AOL是有效的。然而,如通过目测所获得的溶液所证明的,AOL在这样的载体内是不稳定的,并且在24小时内降解。

[0712] 实施例2:AOL定量分析方法

[0713] 在甲醇中制备AOL、5-(4-羟苯基)二硫环戊烯-3-硫酮、硫代酰胺和反式茴香脑的标准溶液。

[0714] 然后,3种溶液分别含有0.4mg/mL、1.0mg/mL和2.0mg/mL标准溶液的混合物。这种混合物的色谱分析如图1所示。

[0715] 在所用的HPLC条件下,AOL、5-(4-羟苯基)二硫环戊烯-3-硫酮、硫代酰胺和反式茴香脑的保留时间分别为2.92分钟、3.75分钟、5.71分钟和6.56分钟。所用色谱条件的分离度使它们符合化合物分析的要求。

[0716] 分别以10mg/mL、25mg/mL和50mg/mL的浓度制备4种参考标准品的三种对照溶液,并在相同的HPLC条件下进行分析。

[0717] 回归线和相关系数的计算如下:

[0718] -茴香脑三硫酮: $y=0.2546x-0.1165$; R^2 0.9999

[0719] -5-(4-羟苯基)二硫环戊烯-3-硫酮: $y=0.2455x-0.202$; R^2 1.0000

[0720] -硫代酰胺: $y=0.1971x+0.2431$; R^2 1.0000

[0721] -反式茴香脑: $y=0.1229x-0.0083$; R^2 1.0000

[0722] 所有相关系数均优于0.999,并且在10mg/mL至50mg/mL的浓度范围内,对标准化化合物的响应呈线性关系。

[0723] 定量分析的准确性是在已知浓度测试溶液与基于计算得出的回归线的理论计算之间的重叠处进行测量的。

[0724] 各个化合物在99.5%至100.8%之间重叠。因此,定量分析方法是准确的。

[0725] 实施例3:环糊精增强AOL的溶解度

[0726] 该测定法评估了不同环糊精增溶AOL的潜力。用选自 α -CD、 γ -CD、HP- β -CD和SBE- β -CD的四种环糊精(CD)进行增溶筛选。

[0727] 在纯水中制备含有100mM环糊精的水溶液。将过量的AOL(约5mg/mL)悬浮在2mL的每种环糊精溶液中。将每个重复的样品在25°C下摇动3小时和20小时(涡旋至1400rpm)。将每个样品离心(12500g),然后通过0.45 μ m膜过滤。如先前所述(实施例2),通过HPLC对AOL的溶解度进行定量。结果列于

[0728] 表2中。

[0729]

CD	搅拌时间	AOL溶解度(mg/L)	R_M^a	R_m^b	S/S_0^c
无 H ₂ O	3 h	0.22	-	-	-
	20 h	0.16	-	-	-
α -CD	3 h	8.83	2721	11010	41
	20 h	13.51	1779	7198	87
γ -CD	3 h	2.86	8399	45316	13
	20 h	1.67	14405	77723	11
HP- β -CD	3 h	110.19	218	1270	510
	20 h	95.52	252	1465	617
SBE- β -CD	3 h	142.3	169	1575	659
	20 h	160.74	150	1395	1038

[0730] 表2环糊精增溶筛选的结果。 ^aR_M 表示溶液中环糊精与溶解的溶质的摩尔比。 ^bR_m 表示溶液中环糊精与溶解的溶质的重量比。 $^cS/S_0$ 表示AOL溶解度相对于AOL在水中的固有溶解度的比。

[0731] 似乎很快便达到了溶解平衡,因为搅拌3小时和20小时后的结果是相当的。

[0732] 在25°C下AOL在水中的固有溶解度估计约为0.2mg/L。似乎具有足以溶解AOL的亲力的两种环糊精是HP- β -CD和SBE- β -CD。

[0733] HP- β -CD时AOL的溶解度增大至600倍,SBE- β -CD时的溶解度增大1000倍。

[0734] 不希望受理论的束缚,为这两种环糊精计算出的相对较大的摩尔比值表明与AOL的相互作用较弱。溶质的增溶可优先通过络合物缔合的形成(空腔外部的相互作用)以不利于夹杂物(空腔内部的相互作用)的形成。环糊精将与AOL一起作为溶剂使用,而不是稳定的复合物,后者可以显著改变AOL的理化性质和生物利用度。

[0735] 实施例4:环糊精-AOL溶解度图

[0736] 环糊精-AOL溶解度图将显示AOL溶解度曲线的轮廓,具体取决于环糊精的浓度。该方法的原理是向浓度不断增加的环糊精溶液中添加过量的AOL,然后测量溶解的AOL的量。

该方法确认了增溶作用,并更精确地评估了环糊精的增溶能力,从而确定了所研究浓度范围内复合物的化学计量(摩尔比和质量比),并估计了溶解度极限和混合物的稳定性。

[0737] 用HP- β -CD和SBE- β -CD在20℃、25℃和30℃下,浓度2.5质量%至40质量%下进行增溶。为了检查溶液的稳定性,使用先前在20℃下制备的溶液在4℃下进行48小时的储存测试。

[0738] 在纯水中制备重量百分比为2.5%、5%、10%、20%、30%和40%的环糊精水溶液。将过量的AOL悬浮在2mL的每种溶液中。将每个样品在20℃、25℃和30℃下摇动4小时(以1400rpm涡旋)。将每个样品离心(12500g),并通过0.45 μ m膜过滤。

[0739] 如实施例2中详述的,通过HPLC对AOL在每种测试溶液中的溶解度进行定量。结果列于表3和表4中。

[0740]

增溶T°	CD	CD % (重量%)	AOL溶解度		CD/AOL比	
			mg/L	S/S ₀	R _m	R _M
20℃	无	0	0	-	-	-
	HP- β -CD	2,5	13.4	34	1866	200
		5	27.3	68	1832	196
		10	61.3	153	1631	175
		20	144.8	362	1381	148
		30	243	608	1235	132
		40	344.2	861	1162	124
25℃	无	0	-	-	-	-
	HP- β -CD	2,5	19.5	49	1282	137
		5	40.1	100	1247	133
		10	83.9	210	1192	128
		20	184.2	461	1086	116
		30	287.4	719	1044	112
		40	417.5	1044	958	103
30℃	无	0	-	-	-	-
	HP- β -CD	2,5	26.1	65	958	103
		5	51.4	129	973	104
		10	114.4	286	874	94
		20	255.1	638	784	84
		30	457.7	1144	655	70
		40	644.3	1611	621	66
20℃, 然后在 4℃下48小时	无	0	-	-	-	-
	HP- β -CD	2,5	11.6	29	2155	231
		5	25.1	63	1992	213
		10	52.7	132	1898	203
		20	108.7	272	1840	197
		30	186.7	467	1607	172
		40	270	675	1481	159

[0741] 表3:相对于HP- β -环糊精(HP- β -CD)和温度的AOL的溶解度。 R_M 表示溶液中环糊精与溶解的溶质的摩尔比。 R_m 表示溶液中环糊精与溶解的溶质的重量比。 S/S_0 表示AOL溶解度相对于AOL在水中的固有溶解度的比。

[0742]

增溶 T°	CD	CD % (重量%)	AOL溶解度		CD/AOL比	
			mg/L	S/S_0	R_m	R_M
20°C	无	0	0	-	-	-
	SBE- β -CD	2.5	29.3	73	853	91
		5	59.7	149	838	90
		10	125.3	313	798	85
		20	277.2	693	722	77
		30	461.6	1154	650	70
		40	666.8	1667	600	64
25°C	无	0	-	-	-	-
	SBE- β -CD	2.5	35.8	90	698	75
		5	74.9	187	668	71
		10	156.5	391	639	68
		20	340.5	851	587	63
		30	575.2	1438	522	56
		40	843.6	2109	474	51
30°C	无	0	-	-	-	-
	SBE- β -CD	2.5	44.7	112	559	60
		5	96.2	241	520	56
		10	197.3	493	507	54
		20	426.8	1067	469	50
		30	720.2	1801	417	45
		40	1043.7	2609	383	41
20°C, 然后在 4°C下48小时	无	0	-	-	-	-
	SBE- β -CD	2.5	16.9	42	1479	158
		5	34.6	87	1445	155
		10	70.7	177	1414	151
		20	165.2	413	1211	130
		30	286.1	715	1049	112
		40	456.7	1142	876	94

[0743] 表4:AOL相对于SBE- β -环糊精(SBE- β -CD)和温度的溶解度。 R_M 表示溶液中环糊精与溶解的溶质的摩尔比。 R_m 表示溶液中环糊精与溶解的溶质的重量比。 S/S_0 表示AOL溶解度相对于AOL在水中的固有溶解度的比。

[0744] 在30°C下使用相对于组合物的总重量为40重量%的HP- β -CD,AOL的最高溶解度为650mg/L。AOL的溶解度增大1600倍。

[0745] 在30°C下使用具有40%的SBE- β -CD,AOL的溶解度超过1.0g/L。溶解度增大2600倍。

[0746] 这些值大约表示了这两种环糊精可以达到的溶解度上限。

[0747] 此外,用SBE- β -CD溶解AOL不会改变初始SBE- β -CD溶液的渗透压。因此,可以使用AOL/SBE- β -CD制剂,而不会出现与注射制剂的高渗性有关的不利影响的风险。

[0748] 实施例5:在含有缓冲剂的介质中进行溶解度测试

[0749] 在室温下以各种浓度和pH值测试了AOL在HP- β -CD和SBE- β -CD含水介质中的溶解度。一些最初的测试仅通过添加HCl或NaOH溶液来调节制剂的pH值,这些测试确实证明了pH值的高变化和达到目标pH值的困难。因此,决定制备含有缓冲剂的样品以得到稳定的pH并促进制剂的制备。

[0750] 在pH 5.5下使用柠檬酸盐缓冲剂,在pH 6.5和7.5下使用磷酸盐缓冲剂。表5和表6给出了在添加AOL之前和之后的溶解度结果和被测介质的测量pH。

[0751] 溶解度(mg/mL)是2个独立重复样品的平均值。

[0752]

CD	CD% (重量%)	缓冲剂 (100 μ M)	添加AOL 之前的pH	AOL溶解 后的pH	AOL溶解度 mg/ML	SD
HP- β -CD	10.0	柠檬酸盐	5.61	5.61	0.079	± 0.000
	10.0	磷酸盐 6.5	6.64	6.62	0.111	± 0.002
	10.0	磷酸盐 7.5	7.66	7.64	0.112	± 0.000
	20.0	柠檬酸盐	5.56	5.54	0.212	± 0.005
	20.0	磷酸盐 6.5	6.61	6.59	0.274	± 0.000
	20.0	磷酸盐 7.5	7.69	7.66	0.283	± 0.001
	30.0	柠檬酸盐	5.59	5.57	0.505	± 0.001
	30.0	磷酸盐 6.5	6.54	6.45	0.480	± 0.016
	30.0	磷酸盐 7.5	7.70	7.67	0.540	± 0.002
	40.0	柠檬酸盐	5.68	5.63	0.721	± 0.006
	40.0	磷酸盐 6.5	6.75	6.72	0.676	± 0.001
	40.0	磷酸盐 7.5	7.85	7.77	0.723	± 0.029

[0753] 表5:AOL在不同的HP- β -CD缓冲溶液中的增溶作用。

[0754]

CD	CD% (重量%)	缓冲剂 (100 μ M)	添加AOL 之前的pH	AOL溶解 后的pH	AOL溶解度 mg/ML	SD
SBE- β -CD	10.0	柠檬酸盐	5.40	5.63	0.165	± 0.001
	10.0	磷酸盐 6.5	6.45	6.67	0.168	± 0.001
	10.0	磷酸盐 7.5	7.50	7.68	0.170	± 0.002
	20.0	柠檬酸盐	5.41	5.63	0.369	± 0.002
	20.0	磷酸盐 6.5	6.47	6.72	0.382	± 0.002
	20.0	磷酸盐 7.5	7.45	7.63	0.375	± 0.002
	30.0	柠檬酸盐	5.57	5.27	0.675	± 0.048
	30.0	磷酸盐 6.5	6.56	6.27	0.676	± 0.005
	30.0	磷酸盐 7.5	7.49	7.26	0.685	± 0.001
	40.0	柠檬酸盐	5.55	5.26	1.136	± 0.004
	40.0	磷酸盐 6.5	6.54	6.30	1.207	± 0.055
	40.0	磷酸盐 7.5	7.52	7.32	1.183	± 0.005

[0755] 表6:AOL在不同的HP- β -CD缓冲溶液中的增溶作用。

[0756] HP- β -环糊精和SBE- β -环糊精在40%环糊精和pH分别为7.5和6.5时(均使用磷酸盐缓冲剂)的溶解度最高,分别为0.723mg/mL和1.207mg/mL。

[0757] 清楚地观察到,随着环糊精浓度的增加,所测试的环糊精的AOL溶解度也增加。未观察到不同缓冲剂在不同pH值下的影响。在AOL溶解并在介质中达到最大溶解度后,与纯SBE- β -环糊精介质相比,pH值保持在 ± 0.4 的范围内,而对于所有其他环糊精介质,pH值则在 ± 0.2 的范围内。这表明介质的缓冲容量足够。

[0758] 实施例6:SBE- β -CD增强AOL的化学稳定性

[0759] 在实施例4的实验条件下,如图2所示的HPLC分析所证实,AOL与HP- β -CD结合时表现出化学不稳定性。

[0760] AOL/HP- β -CD溶液的HPLC分析表明,杂质的保留时间($T_R=4.1$ 分钟和5.5分钟)不对应于标准混合物中的任何一种化合物(实施例2)。

[0761] 相反,AOL/SBE- β -CD的HPLC分析表明没有杂质。

[0762] 因此,SBE- β -CD不仅增强了AOL在含水介质中的溶解度,还确保了其化学稳定性。实施例11中提供了关于SBE- β -CD对AOL的化学稳定性的影响的进一步证据。

[0763] 实施例7:助溶剂的添加

[0764] 评估了SBE- β -CD相容性赋形剂,即聚乙二醇和聚山梨醇酯(Tween)的AOL水溶性。筛选在与环糊精增溶筛选相同的条件下进行(参见实施例3)。

[0765] 简而言之,制备每种赋形剂的20重量%溶液。搅拌4小时后,加入过量的AOL,并通过HPLC分析溶液。结果如图3所示。

[0766] 如图4所示,在相同的温度和赋形剂浓度下,AOL在Tween 80(聚山梨醇酯80)中的溶解度高于在SBE- β -CD溶液中的溶解度。

[0767] 然而,溶液黏度的增加阻碍了Tween 80浓度的增加。

[0768] 此外,当AOL以20重量%的含水介质存储在Tween 80中时,还表现出化学稳定性问题。

[0769] 在比较试验中,通过将AOL分别溶解在10重量%的(A) Tween 80; (B) 10重量%的SBE- β -CD; (C) 10重量%的Tween 80和10重量%的SBE- β -CD; (D) 20重量%的Tween 80; (E) 20重量%的SBE- β -CD; 和(F) Tween 80和20重量%的SBE- β -CD中,测量SBE- β -CD和Tween 80的组合效果。结果呈现在图5中。

[0770] 这类不同类型的赋形剂的组合可能导致不相容性,例如导致沉淀和/或也可能导致对AOL溶解度的有害影响。出人意料地,Tween 80/SBE- β -CD的组合的增溶作用具有每种赋形剂的累积作用,并且未发现不相容性。

[0771] 在表7和表8中的进一步测定证实,Tween 80/SBE- β -CD是增溶AOL的有前途的赋形剂混合物。

[0772] PVP 12PF对AOL的溶解度没有任何影响。Cremophor ELP增加了制剂的黏度,导致难以搅拌和处理溶液。因此,其中一些包含Cremophor ELP的样品无法进一步处理。

CD		助溶剂		AOL 溶解度	
类型	% (重量%)	类型2	% (重量%)	mg/mL	SD
[0773]	20	PVP 12PF	0	0.283	± 0.001
	20		0.5	0.296	± 0.003
	20		2.0	0.291	± 0.001
	30		0	0.540	± 0.002
	30		0.5	0.532	± 0.001
	30		2.0	0.517	± 0.001
	20	Cremophor	0	0.283	± 0.001
	20		10	0.545	± 0.001
	20		20	0.814	± 0.002
	30		0	0.540	± 0.002
	30		10	0.642	± 0.001
	30		20	*	
	20	Tween 80	0	0.283	± 0.001
	20		2	0.329	± 0.000
	20		10	0.396	± 0.001
	20		20	0.660	± 0.009
	30		0	0.540	± 0.002
	30		2	0.426	± 0.003
	30		10	0.439	± 0.007
	30		20	1.685	± 0.018

[0774] 表7:通过在HP-β-环糊精介质中添加PVP 12PF、Cremophor ELP和Tween80来提高AOL溶解度的结果。

[0775] *:样品的黏度不允许处理和定量AOL。

[0776] 对于Tween 80,黏度也很高,但是可以正确制备和分析所有样品。从表7中可以看出,较高的Tween 80浓度会导致AOL在SBE- β -环糊精介质中的溶解度较高。在AOL溶解并在介质中达到最大溶解度后,与纯SBE- β -环糊精介质相比,pH保持在 ± 0.3 的范围内。

[0777]

CD		助溶剂		AOL 溶解度	
类型	% (重量%)	类型2	% (重量%)	mg/mL	SD
SBE-β-CD	20	PVP 12PF	0	0.375	± 0.002
	20		0.5	0.389	± 0.001
	20		2.0	0.371	± 0.001
	30		0	0.685	± 0.001
	30		0.5	0.668	± 0.002
	30		2.0	0.670	± 0.001
	20	Cremophor	0	0.375	± 0.002
	20		10	0.644	± 0.016
	20		20	*	
	30		0	0.685	± 0.001
	30		10	0.814	± 0.080
	30		20	*	
	20	Tween 80	0	0.375	± 0.002
	20		2	0.374	± 0.001
	20		10	0.587	± 0.002
	20		20	0.829	± 0.002
	30		0	0.685	± 0.001
	30		2	0.630	± 0.003
	30		10	0.616	± 0.018
	30		20	1.285	± 0.112

[0778] 表8:通过在SBE-β-环糊精介质中添加PVP 12PF、Cremophor ELP和Tween80来提高AOL溶解度的结果。

[0779] *:样品的黏度不允许处理和定量AOL。

[0780] 实施例8:喷雾干燥

[0781] 准备五种(5)介质以评估AOL在经常用于喷雾干燥的溶剂中的溶解度。为确保快速制备以及SBE-β-CD的完全溶解,通过降低某些物质的SBE-β-CD浓度(就评估的最大溶解度而言)为制备介质预留了余地。使用以下组合物。

[0782] -含1.5% SBE-β-CD的MeOH/DCM (90/10) ;

[0783] -含10% SBE-β-CD的乙醇/水 (10/90) ;

[0784] -含4% SBE-β-CD的ACN/水 (50/50) ;

[0785] -含10% SBE-β-CD的丙酮/水 (50/50) ;和

[0786] -含1.5% SBE-β-CD的MeOH/乙酸乙酯 (90/10) 。

[0787] 选择了两种介质进行喷雾干燥:

[0788] -含1.5% SBE-β-CD的MeOH/DCM (90/10)

[0789] -含10% SBE-β-CD的丙酮/水 (50/50)

[0790]

粉末 批次	R _M	R _m	AOL (g)	SBE- β-CD (g)	溶剂比	进料 介质(g)	喷雾干 燥时间 (min)	工艺 收率 (%)
044	32	300	0.0117	3.5000	Me ₂ CO/H ₂ O 50/50	35.0117	6.33	91.1
045	22	200	0.0175	3.5000	Me ₂ CO/H ₂ O 50/50	35.0165	6.50	89.7
046	17	160	0.0218	3.5000	Me ₂ CO/H ₂ O 50/50	35.0218	5.97	91.9
047	32	300	0.0118	3.5250	MeOH/DCM 90/10	235.0118	39.43	84.8
048	22	200	0.0176	3.5250	MeOH/DCM 90/10	235.0176	39.48	91.0
049	11	100	0.0353	3.5250	MeOH/DCM 90/10	235.0352	39.33	88.4
050	43	400	0.0100	4.0000	H ₂ O	40.0000	15.35	72.0

[0791] 表9:通过喷雾干燥制备的AOL固体分散体的所有组成和生产特性的总结。批次050从SBE-β-CD溶液中以40%的浓度在100mM和pH 7.5的磷酸盐缓冲剂中稀释四倍,达到喷雾干燥可接受的黏度。

[0792] 使用HPLC确定测定和纯度。用有机溶剂作为进料介质制备的喷雾干燥粉末的测定值相当高,值接近100%(98.36%至103.02%),但批次046的测定值略低,约为93%。对于由水溶液制备的喷雾干燥的粉末(批次050),获得了令人满意的测定值(约77%)。

[0793] 就纯度而言,从有机溶剂中获得的六种粉末在m/z 257.2(质谱分析)下显示出与降解有关的片段的面积%的低值。

[0794] 结论是在喷雾干燥过程中获得了良好的加工收率并且没有增加降解。

[0795] 实施例9:喷雾干燥的粉末的水重构

[0796] 在纯净水、10重量%的Tween 80和20重量%的Tween 80含水介质中对实施例8中得到的批次进行重构测试。

[0797] 将喷雾干燥的1克粉末装入10mL玻璃小瓶中。加入3.3mL(即3.3g)含水介质。因此,将小瓶手动摇晃(剧烈)最多30秒,以确保粉末具有良好的溶解度。

[0798] 在重构后的1小时、4小时、20小时和48小时后进行视觉评估。

[0799] 重构测试不会导致沉淀,也不会随着时间的推移而演变。

[0800] 实施例10:AOL/SBE-β-CD冷冻干燥/冻干

[0801] 如前所述(实施例4)在20℃下获得的40重量%的AOL/SBE-β-CD溶液进行冷冻干燥(也称为冻干),得到无定形粉末。

[0802] 将无定形粉末溶解在水中,导致[AOL/SBE-β-CD]浓度为715g/L,对应于AOL浓度为1.54g/L。

[0803] 制备另外的AOL/SBE-β-CD水溶液,其包含0.081mg/mL至0.250mg/mL的AOL和5重

量%或10重量%的SBE- β -CD(表10)。

[0804] 将含有5重量%和10重量%的SBE- β -CD的样品冻干,因为在先前的筛选中,这些样品导致了最佳的冻干饼。重构速度很快,对于含10%的SBE- β -环糊精的样品,只需少量摇晃即可。

[0805] 将冻干饼在两种不同体积的盐溶液中重构。目的是达到起始溶液或更高浓度溶液的浓度。

[0806] 表11中列出了重构溶液的组成及其在5℃和25℃下1天后的稳定性。

[0807] 显然,样品208-188BA、BB、DA和DB的SBE- β -CD/AOL比值太低,导致重构溶液中出现颗粒。对于具有较高SBE/AOL比值的样品,在25℃下放置1天后未观察到颗粒。

[0808] 具有柠檬酸盐缓冲剂的样品与具有磷酸盐缓冲剂的样品显示出相同的结果。

[0809]

批次	AOL (mg/mL)	SBE (w/v)	重量比 SBE/AOL	摩尔比 SBE/AOL	缓冲液	重构时间
237-006AA	0.163	10	615	66	25mM 磷酸盐 pH 7.5	快速重构 (2秒), 有些摇晃
237-006AB	0.081	5	615	66	12.5mM 磷酸盐 pH 7.5	快速重构 (2秒), 不摇晃
237-006BA	0.250	10	400	43	25mM 磷酸盐 pH 7.5	快速重构 (2秒), 有些摇晃
237-006BB	0.125	5	400	43	12.5mM 磷酸盐 pH 7.5	快速重构 (2秒), 不摇晃
237-006CA	0.163	10	615	66	25mM 柠檬酸盐 pH 6.5	快速重构 (2秒), 有些摇晃
237-006CB	0.081	5	615	66	12.5mM 柠檬酸盐 pH 6.5	快速重构 (2秒), 不摇晃
237-006DA	0.250	10	400	43	25mM 柠檬酸盐 pH 6.5	快速重构 (2秒), 有些摇晃
237-006DB	0.125	5	400	43	12.5mM 柠檬酸盐 pH 6.5	快速重构 (2秒), 不摇晃
210-188AC	0.188	10	533	57	25mM 柠檬酸盐 pH 6.5	重构良好 (5秒), 摇晃
210-188AD	0.094	5	533	57	12.5mM 柠檬酸盐 pH 6.5	快速重构 (2秒), 不摇晃

表10: 冻干的起始溶液的组成和冻干饼重构时间的评估

[0810]

批号	在0.9%的NaCl 中重构 (mL)	AOL, (mg/mL)	SBE % (w/v)	重量比 SBE/AOL	摩尔比 SBE/AOL	视觉评价		
						To	T _{1d} (5°C)	T _{1d} (25°C)
237-006AA	5.000	0.163	10.00	613	66	0	0/+	0
	1.250	0.650	40.00	615	66	0	0	0
237-006AB	5.000	0.081	5.00	617	66	0	0/+	-
	0.625	0.650	40.00	615	66	0	0	-
237-006BA	5.000	0.250	10.00	400	43	+	+	+
	1.250	1.000	40.00	400	43	+	+	+
237-006BB	5.000	0.125	5.00	400	43	+	+	+
	5.000	0.163	10.00	613	66	0	0/+	0
237-006CA	1.250	0.650	40.00	615	66	0	0	0
	5.000	0.081	5.00	617	66	0	0/+	0
237-006CB	0.625	0.650	40.00	615	66	0	0	-
	5.000	0.250	10.00	400	43	+	+	+
237-006DA	1.250	1.000	40.00	400	43	+	+	+
	5.000	0.125	5.00	400	43	+	+	+
210-188AC	4.000	0.235	12.5	533	57	0	0	0
	5.000	0.188	10.00	533	57	0	0	0
210-188AD	4.000	0.177	6.25	533	57	0	0	0
	5.000	0.094	5.00	533	57	0	0	0

表11：重构溶液在不同时间点的组成和外观。0：没有颗粒；0/+极少量的颗粒；+：少量颗粒。

[0811] 实施例11：SBE-β-CD-AOL制剂的对比例

[0812] 该实施例进一步突出了呈现根据本发明的SBE-β-CD/AOL摩尔比的AOL制剂的有利的溶解性和化学稳定性。

[0813] 在250mL规模的容量瓶中制备评估的制剂。

[0814] 加入所需量的浓缩增溶介质(由20重量/体积%的SBE- β -CD和50mM磷酸盐缓冲剂组成)和所需量的纯净水,以获得具有表12中所列的SBE- β -CD/AOL摩尔比的制剂。将获得的溶液磁力搅拌过夜。目视评估不溶颗粒的存在。

[0815] 目视检查所获得的制剂显示出根据本发明的AOL有效溶解,这与具有未溶解的颗粒的低SBE- β -CD/AOL摩尔比的分散体相反。

[0816] SBE- β -CD/AOL摩尔比低于50的制剂呈现出增加的未溶颗粒量,SBE- β -CD/AOL摩尔比低于10的制剂显然不适合静脉内施用。

[0817] 存在未溶解颗粒的制剂通过0.2 μ m RC过滤器过滤。

[0818] 将所有获得的制剂转移至III型玻璃瓶中,并在15分钟内用氮气冲洗。

[0819] 取每种溶液的等分试样用于UPLC-UV分析和pH测量。所有制剂的pH为7.3-7.5。

[0820] 在346nm处监测HPLC-UV色谱图,重点是AOL降解产物AOL-S-氧化物(RRT 0.58:RRF 0.58)和AOL-3-酮(RRT 0.84:RRF 0.62)。

[0821]

摩尔比 SBE/AOL	HPLC-UV信号面积%			测得的ATT浓度 (mg/mL)
	AOL-S-氧化物	AOL-3-酮	AOL	
1/1	0.06	0.01	1.43	0.1649
2/1	0.06	0.02	2.41	0.1388
10/1	0.13	0.03	12.89	0.1487
50/1	0.31	0.03	67.37	0.1554
80/1	0.43	0.03	99.73	0.1438
115.3/1	0.83	0.04	96.64	0.0966
150/1	0.55	0.05	102.64	0.0789
200/1	1.06	0.10	100.99	0.0583
410/1	0.77	0.15	98.59	0.0277

[0822] 表12给出了实施例11的对比例和HPLC-UV色谱分析结果。

[0823] HPLC-UV分析显示在本发明的制剂中AOL的化学稳定性显著增强。

[0824] 表12的结果在表13中以化学降解为AOL-S-氧化物和AOL-3-酮的AOL的百分比表示。实际上,与其中SBE- β -CD/AOL摩尔比小于10的制剂相比,本发明的制剂显示出AOL降解为AOL-S-氧化物和AOL-3-酮的比例显著降低。

[0825]

摩尔比 SBE/AOL	HPLC-UV信号面积%			AOL-S-氧化物 /AOL (%)	AOL-3-酮 /AOL (%)
	AOL-S-氧化物	AOL-3-酮	AOL		
1/1	0.06	0.01	1.43	4.2	0.70
2/1	0.06	0.02	2.41	2.5	0.83
10/1	0.13	0.03	12.89	1.0	0.23
50/1	0.31	0.03	67.37	0.5	0.04
80/1	0.43	0.03	99.73	0.4	0.03
115.3/1	0.83	0.04	96.64	0.9	0.04
150/1	0.55	0.05	102.64	0.5	0.05
200/1	1.06	0.10	100.99	1.0	0.10
410/1	0.77	0.15	98.59	0.8	0.15

[0826] 表13显示了在制备后和冷冻干燥之前,所得制剂中AOL化学降解为AOL-S-氧化物和AOL-3-酮的比例。

[0827] 然后,将每种溶液5mL装入10mL I型玻璃小瓶中,然后按照表14中的规程冻干。

[0828]

时间 (hh:mm)	T (°C)	P (μbar)	温度斜坡
	20	大气压	
2:30	-40	大气压	斜坡: 0.4°C/min
6:00	-40	大气压	稳定温度
0:25	-20	100	斜坡: 0.8°C/min
30:00	-20	100	稳定温度
0:13	-10	100	斜坡: 0.8°C/min
30:00	-10	100	稳定温度
0:44	25	< 100	斜坡: 0.8°C/min
30:00	25	< 100	稳定温度

[0829] 表14给出了实施例11的冻干条件。

[0830] 将每种冷冻干燥的制剂在4.7mL的纯净水中重构。

[0831] 将获得的每种溶液的等分试样用于U (H) PLC-UV分析,重构后进行化学稳定性评估。结果呈现在表15中。

[0832] 剩余量的重构溶液在室温下保存,避光保存72小时,重构后72小时后通过HPLC-UV分析化学稳定性。结果呈现在表16中。结果直观地显示在图6的图表中。

[0833]

摩尔比	HPLC-UV信号面积%			AOL-S-氧化物 /AOL (%)	AOL-3-酮 /AOL (%)
	AOL-S-氧化物	AOL-3-酮	AOL		
1/1	0.061	0.014	1.4565	4.2	0.96
2/1	0.0815	0.0215	2.8645	2.8	0.75
10/1	0.1705	0.044	13.522	1.3	0.33
50/1	0.47	0.07	67.21	0.7	0.10
80/1	0.64	0.08	100.11	0.6	0.08
115.3/1	1	0.12	95.96	1.0	0.13
150/1	1.03	0.22	102.41	1.0	0.21
200/1	1.41	0.24	99.99	1.4	0.24
410/1	1.8	0.23	97.78	1.8	0.24

[0834] 表15显示了在从冷冻干燥的制剂中重构之后,所获得的溶液中AOL化学降解为AOL-S-氧化物和AOL-3-酮的比例。

[0835]

摩尔比 SBE/AOL	HPLC-UV信号面积%			AOL-S-氧化物 /AOL (%)	AOL-3-酮 /AOL (%)
	AOL-S-氧化物	AOL-3-酮	AOL		
1/1	0.0625	0.0175	1.427	4.4	1.23
2/1	0.087	0.028	2.799	3.1	1.00
10/1	0.216	0.0765	13.2775	1.6	0.58
50/1	0.6	0.14	65.68	0.9	0.21
80/1	0.86	0.19	98.31	0.9	0.19
115.3/1	1.07	0.21	94.58	1.1	0.22
150/1	1.28	0.41	100.87	1.3	0.41
200/1	1.53	0.39	98.53	1.6	0.40
410/1	1.87	0.53	96.35	1.9	0.55

[0836] 表16显示了在从冷冻干燥的制剂中重构72小时后,所获得的溶液中AOL化学降解为AOL-S-氧化物和AOL-3-酮的比例。

[0837] 一般结论

[0838] 在测试的一组环糊精中,发现SBE-β-CD是AOL最有效的增溶剂(实施例3至实施例5)。此外,SBE-β-CD保持了AOL的化学稳定性,而HP-β-CD不是这种情况(实施例6)。

[0839] 通过SBE-β-CD可以达到令人满意的AOL增溶。但是,根据EMA指南,可以耐受每天可

注射的SBE- β -CD量有限。

[0840] 冷冻干燥时,AOL/SBE- β -CD制剂特别有利。含水重构的冷冻干燥粉末中的AOL显示出有利的溶解度和理化稳定性(批号210-188AC和210-188AD,实施例10)。

[0841] 此外,考虑使用补充赋形剂(实施例7)。几种SBE- β -CD相容助溶剂的筛选显示Tween 80是有前途的助溶剂候选物。

[0842] 然而,高浓度的Tween 80影响了AOL的化学稳定性。此外,所获得的AOL-Tween 80溶液是高黏性的,阻碍了这种AOL制剂的可注射性,因此阻碍了它们以可注射形式的应用。

[0843] 使用优化的AOL/SBE- β -CD摩尔比使申请人能够克服所有上述缺点。实际上,可以在不超过每日环糊精施用阈值的情况下注射获得的制剂,增溶AOL而不会出现抑制黏度。通过这样的制剂可以维持AOL的化学稳定性。在SBE- β -CD/AOL摩尔比超过29的条件下观察到了最佳的增溶作用。不希望受理论的束缚,当将制剂施用于需要的对象时,复杂的缔合(环糊精在腔外的相互作用)提高了其溶解度,而没有阻碍其生物利用度。

[0844] 另外,制备了喷雾干燥的AOL/SBE- β -CD粉末,当在含水介质(优选包含Tween 80的含水介质)中重构时,得到具有上述有利的可注射性、黏度、化学稳定性和生物利用度方面的可注射组合物。

[0845] 如前所述,本发明的式(I)的化合物/SBE- β -CD制剂确保了式(I)的化合物的完全溶解。就静脉内施用形式的安全性和质量而言,这种有效的溶解特别有利。实际上,注射制剂中不溶性颗粒的存在可能给对象带来风险。此外,在注射制剂之前,需要对制剂进行充分过滤。这种过滤将影响产品的质量,因为不同批次的活性成分的数量将在不同批次的产品之间出现波动。最后,由于所施用的式(I)的化合物的确切量,这种剂量波动将给对象带来进一步的风险。

[0846] 此外,根据本发明的式(I)的化合物/SBE- β -CD的摩尔比的缔合,在其增溶后,在其冷冻干燥和在含水介质中重构后,甚至在这种介质中冻干粉末重新形成72小时后,产生了一种出人意料的化学稳定的化合物(I)。因此,通过阻止降解产物的形成,确保了式(I)的化合物的治疗效果,而没有由降解产物引起的副作用的风险。

[0847] 总之,根据本发明的式(I)的化合物的制剂确实适合于静脉内施用,这不仅是因为有效的增溶作用,而且由于式(I)的化合物的化学稳定。

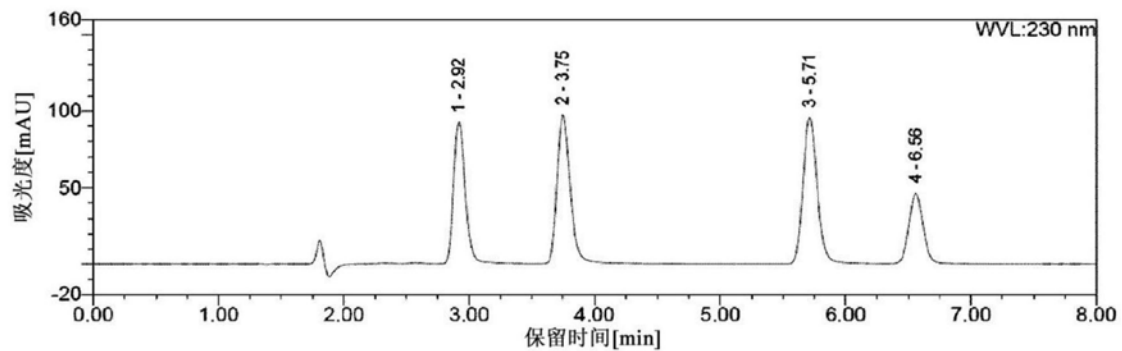


图1

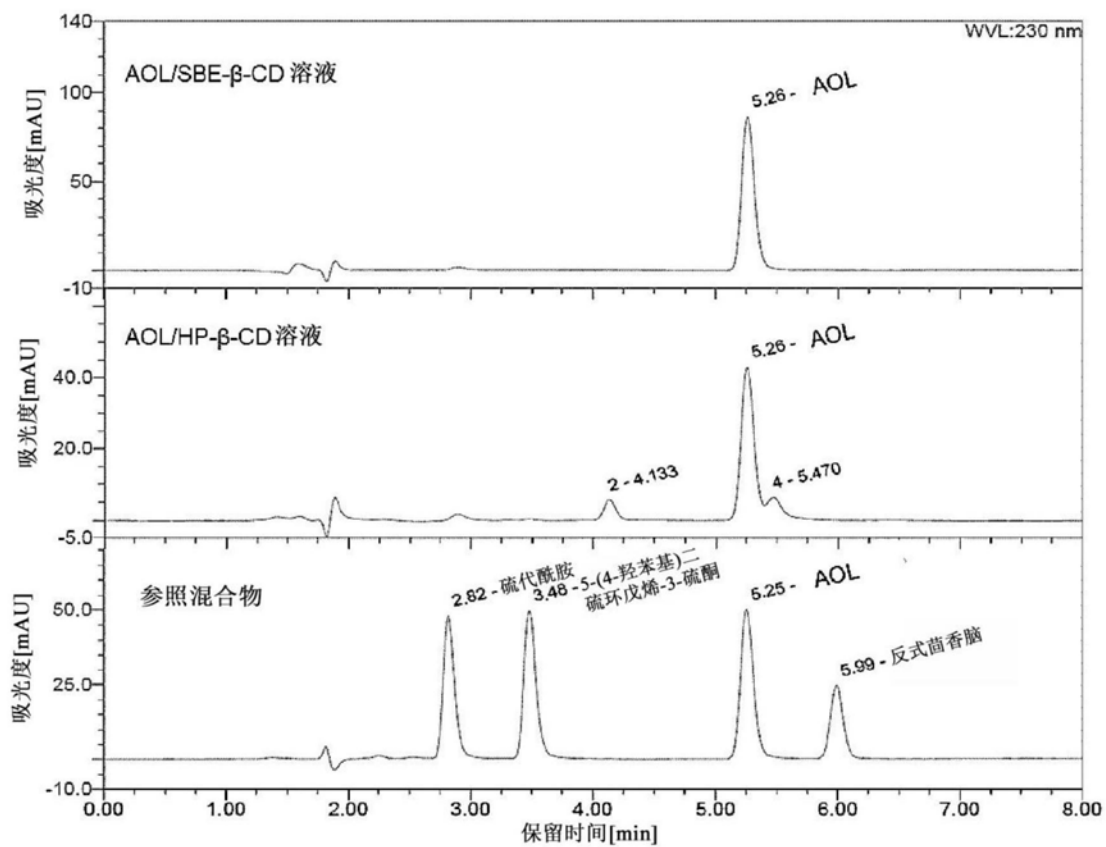


图2

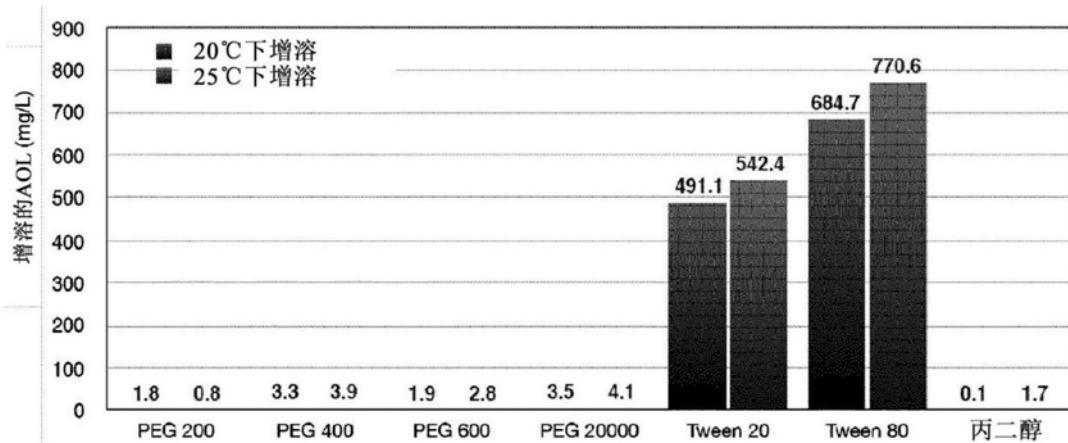


图3

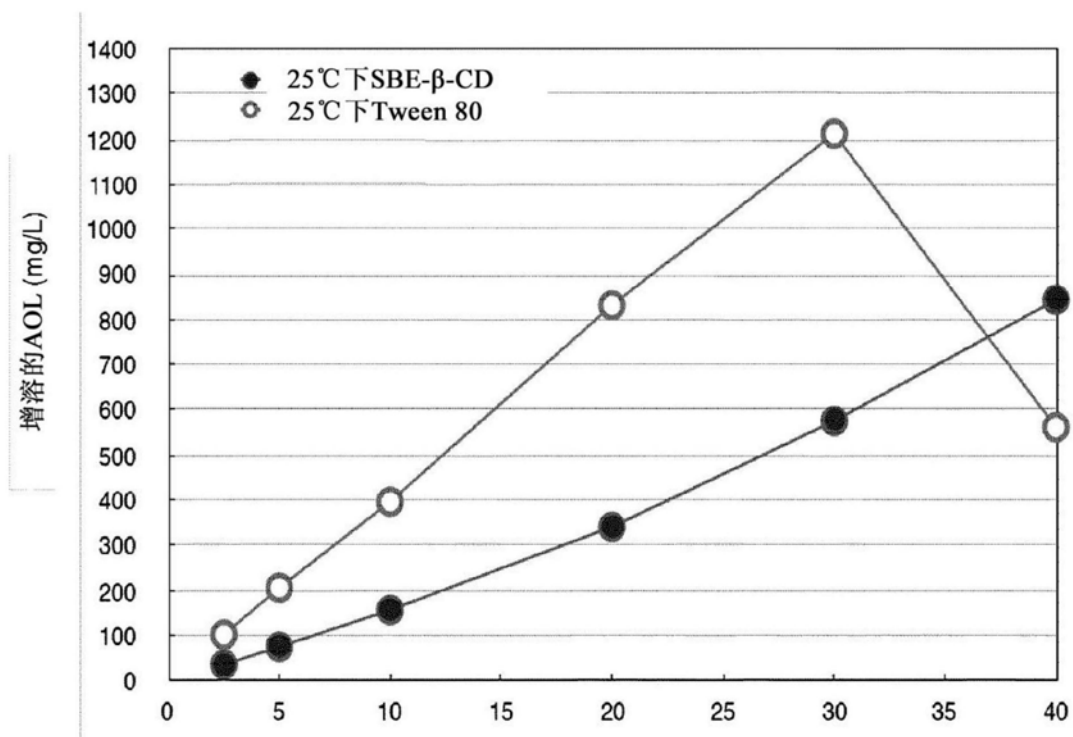


图4

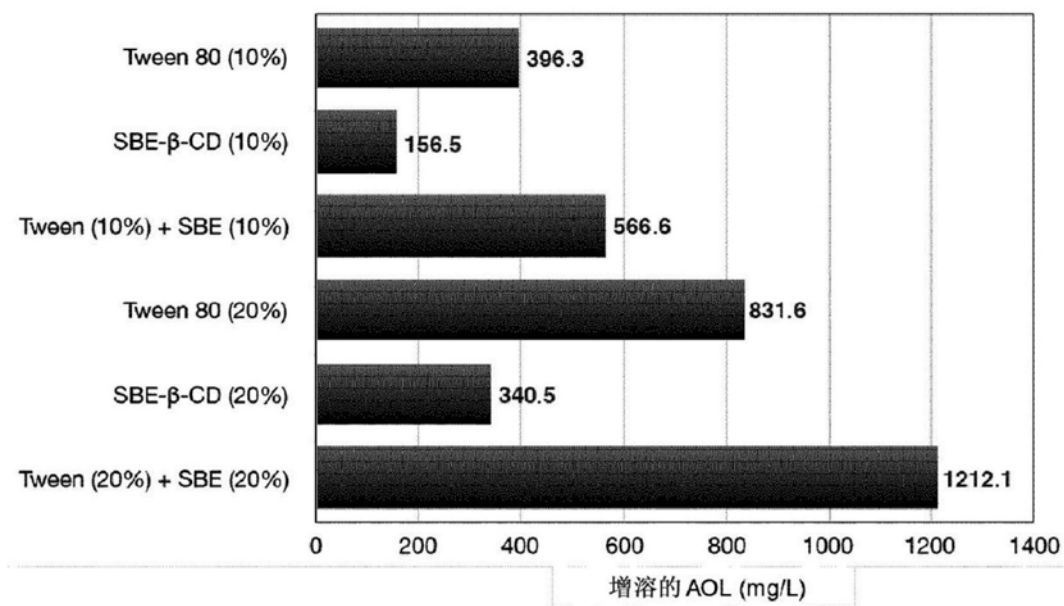


图5

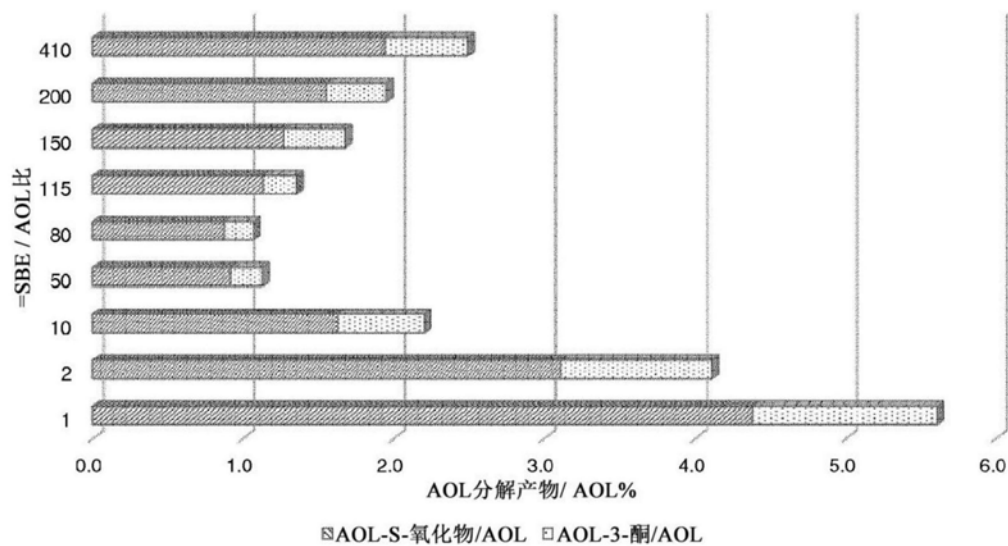


图6