

【公報種別】特許法第17条の2の規定による補正の掲載

【部門区分】第3部門第2区分

【発行日】令和3年11月4日(2021.11.4)

【公開番号】特開2021-147392(P2021-147392A)

【公開日】令和3年9月27日(2021.9.27)

【年通号数】公開・登録公報2021-046

【出願番号】特願2021-35929(P2021-35929)

【国際特許分類】

| | | |
|--------|--------|-----------|
| C 07 D | 339/04 | (2006.01) |
| A 61 K | 31/385 | (2006.01) |
| A 61 P | 27/02 | (2006.01) |
| A 61 P | 27/10 | (2006.01) |
| A 61 K | 47/40 | (2006.01) |
| A 61 K | 47/10 | (2006.01) |
| A 61 K | 47/38 | (2006.01) |
| A 61 K | 47/02 | (2006.01) |
| A 61 K | 47/26 | (2006.01) |
| A 61 K | 47/12 | (2006.01) |
| A 61 K | 47/18 | (2006.01) |
| A 61 K | 47/24 | (2006.01) |
| A 61 P | 27/12 | (2006.01) |
| A 61 K | 9/08 | (2006.01) |
| C 07 C | 309/30 | (2006.01) |
| C 07 C | 309/29 | (2006.01) |
| C 07 C | 303/42 | (2006.01) |
| C 07 C | 303/32 | (2006.01) |
| C 07 C | 65/03 | (2006.01) |
| C 07 C | 51/41 | (2006.01) |

【F I】

| | | |
|--------|--------|-------|
| C 07 D | 339/04 | C S P |
| A 61 K | 31/385 | |
| A 61 P | 27/02 | |
| A 61 P | 27/10 | |
| A 61 K | 47/40 | |
| A 61 K | 47/10 | |
| A 61 K | 47/38 | |
| A 61 K | 47/02 | |
| A 61 K | 47/26 | |
| A 61 K | 47/12 | |
| A 61 K | 47/18 | |
| A 61 K | 47/24 | |
| A 61 P | 27/12 | |
| A 61 K | 9/08 | |
| C 07 C | 309/30 | |
| C 07 C | 309/29 | |
| C 07 C | 303/42 | |
| C 07 C | 303/32 | |
| C 07 C | 65/03 | D |
| C 07 C | 51/41 | |

【手続補正書】

【提出日】令和3年8月17日(2021.8.17)

【手続補正1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

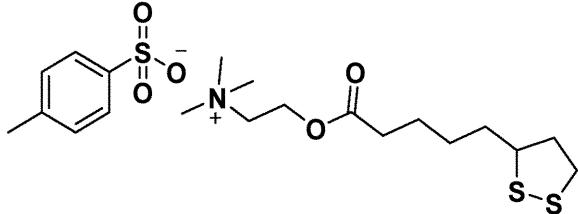
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

約0.5%w/v～約5%w/v(リポ酸コリンエステルカチオンに基づく)の、下記の構造：

【化1】



を有するリポ酸コリンエステル塩、

約2%w/v～約25%w/vのヒドロキシプロピル- - -シクロデキストリン、

最大150mMの等張化剤または最大300mMの等張化剤、

0.01%w/v～約20%w/vの粘度調整剤、及び

0.01%w/v～約1%w/vの緩衝剤

を含む医薬組成物であって、

前記医薬組成物は、防腐剤を含まず、

前記医薬組成物は、生化学的エネルギー源を含まない、

医薬組成物。

【請求項2】

前記リポ酸コリンエステル塩が、実質的に全て(R)-リポ酸コリンエステル塩である、請求項1に記載の医薬組成物。

【請求項3】

約0.5%w/v、約1%w/v、約1.1%w/v、約1.2%w/v、約1.3%w/v、約1.4%w/v、約1.5%w/v、約2.0%w/v、約2.3%w/v、約2.5%w/v、約3.0%w/v、約3.5%w/v、約4.0%w/v、約4.5%w/v、または約5%w/vのリポ酸コリンエステルカチオンを含む、請求項1または2に記載の医薬組成物。

【請求項4】

約0.5%w/v、約1.3%w/v、約1.4%w/v、約2.3%w/v、約3.0%w/v、または約4.0%w/vのリポ酸コリンエステルカチオンを含む、請求項1～3のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項5】

約2.5%w/v、約3.2%w/v、約3.3%w/v、約6.3%w/v、約6.7%w/v、約11.2%w/v、約11.5%w/v、約15.0%w/v、又は約19.6%w/vのヒドロキシプロピル- - -シクロデキストリンを含む、請求項1～4のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項6】

塩化ナトリウム、塩化カリウム、及びそれらの混合物からなる群から選択される、約1mM～約150mMのイオン性等張化剤、又はマンニトール、デキストロース、及びそれらの混合物からなる群から選択される、約1mM～約300mMの非イオン性等張化剤を含む、請求項1～5のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項7】

前記イオン性等張化剤または非イオン性等張化剤が、塩化ナトリウム、塩化カリウム、マンニトール、デキストロース、グリセリン、プロピレングリコール及びそれらの混合物からなる群から選択される、請求項6に記載の医薬組成物。

【請求項8】

前記イオン性等張化剤が、塩化ナトリウムを含むか、実質的に全て塩化ナトリウムである、請求項7に記載の医薬組成物。

【請求項9】

約0.1%w/v、約0.2%w/v、約0.3%w/v、約0.4%w/v、約0.5%w/v、約1%w/v、約2%w/v、約3%w/v、約4%w/v、約5%w/v、約8%w/v、約10%w/v、約12%w/v、約14%w/v、約16%w/v、約18%w/v、若しくは約20%w/vの粘度調整剤を含む、請求項1～8のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項10】

前記粘度調整剤が、ポリエチレングリコール、セルロース剤、及びそれらの混合物からなる群から選択される、請求項1～9のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項11】

前記粘度調整剤が、セルロース剤からなる群から選択され、約0.01%w/v～約1%w/vの量で存在する、請求項10に記載の医薬組成物。

【請求項12】

前記粘度調整剤が、ヒドロキシプロピルメチルセルロースを含むか、又は実質的に全てヒドロキシプロピルメチルセルロースである、請求項11に記載の医薬組成物。

【請求項13】

前記緩衝剤が、リン酸緩衝剤、酢酸緩衝剤、クエン酸緩衝剤、ホウ酸緩衝剤、及びハンクス平衡塩溶液(HBSS)からなる群から選択される、請求項1～12のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項14】

前記緩衝剤が、酢酸緩衝剤を含むか、実質的に全て酢酸緩衝剤である、請求項13に記載の医薬組成物。

【請求項15】

約4～約5のpHを有する、請求項1～14のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項16】

前記医薬組成物が、無菌水溶液である、請求項1～15のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項17】

前記医薬組成物が、無菌非経口複数回投与組成物に関する米国薬局方の保存基準を満たす、請求項1～16のいずれか一項に記載の医薬組成物。

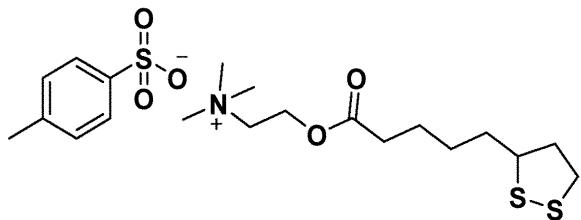
【請求項18】

約200mOsM/kg～約450mOsM/kgの浸透圧を有する、請求項1～17のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項19】

約0.5%w/v、約1.3%w/v、約2.3%w/v、約3%w/v、又は約4%w/v(リポ酸コリンエステルカチオンに基づく)の、下記の構造：

【化1】



を有するリボ酸コリンエステルトシレート、

約1.5%w/v、約2.5%w/v、約3.3%w/v、約6.7%w/v、約11.5%w/v、約15.0%w/v、又は約19.6%w/vのヒドロキシプロピル-シクロデキストリン、

約0.1%w/v～約1%w/vの塩化ナトリウム、

約0.1%w/v～約0.75%w/vのヒドロキシプロピルメチルセルロース、及び約0.01%w/v～約0.5%w/vの酢酸緩衝剤、

を含む、医薬組成物であって、

前記医薬組成物が、約4.3～約4.7のpHを有し、

前記医薬組成物が、約250mOs m～約425mOs mの浸透圧を有し、

前記医薬組成物が、防腐剤を含まず、アラニンを含まず、

前記医薬組成物が、無菌非経口複数回投与組成物に関する米国薬局方の保存基準を満たす、

医薬組成物。

【請求項20】

前記医薬組成物が、無菌水溶液である、請求項19に記載の医薬組成物。

【請求項21】

前記リボ酸コリンエステル塩が、実質的に全て(R)-リボ酸コリンエステル塩である、請求項19または20に記載の医薬組成物。

【請求項22】

約0.5%w/v、約1.3%w/v、約2.3%w/v、約3%w/v、又は約4%w/v(リボ酸コリンエステルカチオンに基づく)のリボ酸コリンエステルトシレート、

約1.5%w/v、約2.5%w/v、約3.3%w/v、約6.7%w/v、約11.5%w/v、約15.0%w/v、又は約19.6%w/vのヒドロキシプロピル-シクロデキストリン、

約0.1%w/v～約1%w/vの塩化ナトリウム、

約0.1%w/v～約0.75%w/vのヒドロキシプロピルメチルセルロース、

約0.01%w/v～約0.5%w/vの酢酸緩衝剤、

約4.3～約4.7のpHに調整するのに適量の水酸化ナトリウム、

約4.3～約4.7のpHに調整するのに適量の塩酸、および

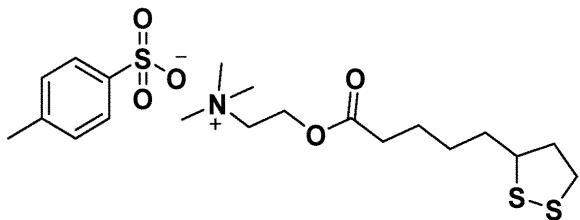
適量の水

を含む、請求項19～21のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項23】

構造：

【化1】

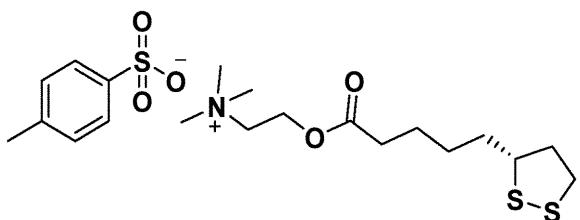


を有する、リポ酸コリンエステルトシレート。

【請求項24】

構造：

【化2】

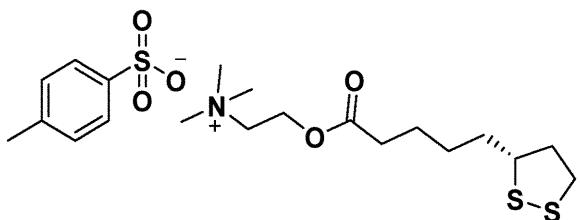


を有し、少なくとも90%の鏡像体過剩率のR異性体を有する、請求項23に記載のリポ酸コリンエステルトシレート。

【請求項25】

21.9、24.9、25.9、26.7、27.1、30.4、及び32.1±0.2°から選択される2値に3つ以上のピークを有するX線回折パターンを特徴とする、構造：

【化2】



を有し、少なくとも90%の鏡像体過剩率のR異性体を有する、リポ酸コリンエステル(LACE)トシレートの結晶形A。

【請求項26】

11.4、15.2、18.4、19.0、19.4、19.8、21.9、22.9、24.9、25.9、26.7、27.1、29.6、30.4、32.1±0.2°から選択される2値に4つ、5つ、6つ、又は7つのピークを有するX線回折パターンを特徴とする、請求項25に記載のLACEトシレートの結晶形A。

【請求項27】

約0.5%w/vのリポ酸コリンエステルカチオンを含む、請求項19～22のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項28】

約 1 . 3 % w / v のリポ酸コリンエステルカチオンを含む、請求項 1 9 ~ 2 2 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 2 9】

約 2 . 3 % w / v のリポ酸コリンエステルカチオンを含む、請求項 1 9 ~ 2 2 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 3 0】

約 3 . 0 % w / v のリポ酸コリンエステルカチオンを含む、請求項 1 9 ~ 2 2 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【手続補正 2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0 3 3 6

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0 3 3 6】

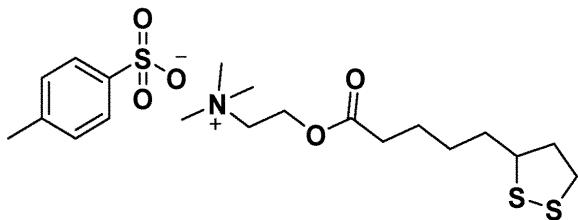
本明細書で引用される全ての出版物及び特許文献は、そのような各出版物又は文書が参考により本明細書に組み込まれることが具体的且つ個別に示されているごとく、参考により本明細書に組み込まれる。本発明及びその実施形態は、詳細に説明されてきた。しかし、本発明の範囲は、本明細書に記載されている任意のプロセス、製造、物質の組成、化合物、手段、方法、及び / 又はステップの特定の実施形態に限定されることを意図するものではない。本発明の精神及び / 又は本質的な特徴から逸脱することなく、開示された材料に対して様々な改変、置換、及び変形を行うことができる。したがって、当業者は、本発明から、本明細書に記載の実施形態と実質的に同じ機能を示す、又は実質的に同じ結果を達成する、後の改変、置換、及び / 又は変形は、本発明のそのような関連する実施形態に従って利用され得ることを容易に理解するであろう。したがって、以下の特許請求の範囲は、本明細書に開示されるプロセス、製造、物質の組成、化合物、手段、方法、及び / 又はステップに対する改変、置換、及び変形をその範囲内に包含することを意図している。特許請求の範囲は、その趣旨で述べられていない限り、記載された順序又は要素に限定されるものとして読まれるべきではない。添付の特許請求の範囲から逸脱することなく、形態及び詳細の様々な変更を行うことができるることを理解されたい。

本発明は、以下の態様を含む。

< 1 >

構造：

【化 1】

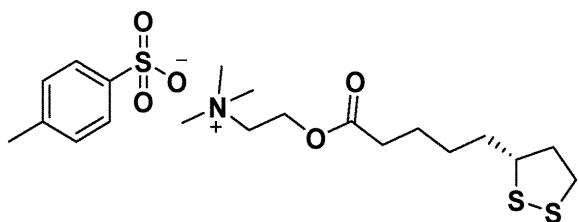


を有する、リポ酸コリンエステルトシレート。

< 2 >

構造：

【化2】

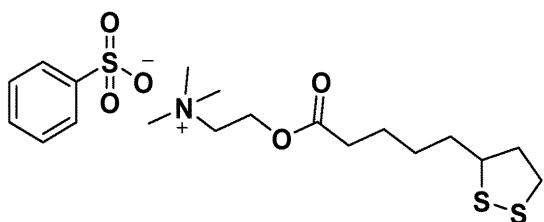


を有し、少なくとも 90 % の鏡像体過剰率の R 異性体を有する、(R) リポ酸コリンエス
テルトシレート。

<3>

構造：

【化3】

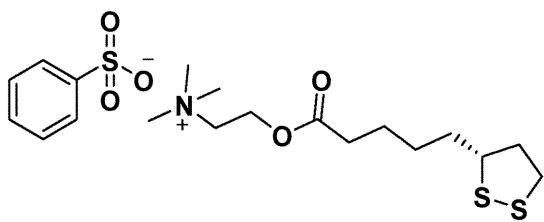


を有する、リポ酸コリンエステルベシレート。

<4>

構造：

【化4】

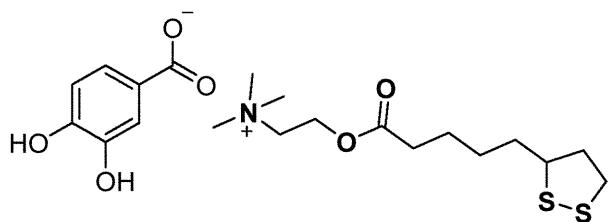


を有し、少なくとも 90 % の鏡像体過剰率の R 異性体を有する、(R) リポ酸コリンエス
テルベシレート。

<5>

構造：

【化5】

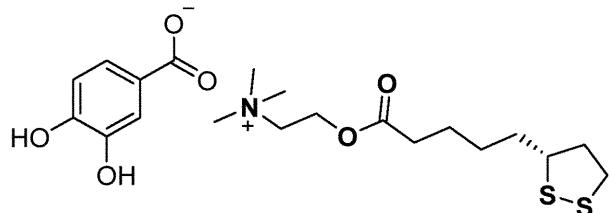


を有する、リポ酸コリンエステル 3,4-ジヒドロキシベンゾエート。

< 6 >

構造 :

【化 6】



を有し、少なくとも 90 % の鏡像体過剰率の R 異性体を有する、(R) リポ酸コリンエステル 3,4-ジヒドロキシベンゾエート。

< 7 >

21.9、24.9、25.9、26.7、27.1、30.4、及び 32.1 ± 0.2 ° から選択される 2 値に 3 つ以上のピークを有する X 線回折パターンを特徴とする、リポ酸コリンエステル (LACE) トシレートの結晶形 A。

< 8 >

11.4、15.2、18.4、19.0、19.4、19.8、21.9、22.9、24.9、25.9、26.7、27.1、29.6、30.4、32.1 ± 0.2 ° から選択される 2 値に 4 つ、5 つ、6 つ、又は 7 つのピークを有する X 線回折パターンを特徴とする、< 7 > に記載の LACE トシレートの結晶形 A。

< 9 >

図 4 に示される X 線粉末回折パターンと実質的に同じ X 線回折パターンを有する、LACE トシレートの結晶形 A。

< 10 >

7.7、20.7、21.4、24.3、及び 25.37 ± 0.2 ° から選択される 2 値に 3 つ以上のピークを有する X 線回折パターンを特徴とする、リポ酸コリンエステル (LACE) トシレートの結晶形 B。

< 11 >

7.7、20.7、21.4、24.3、及び 25.37 ± 0.2 ° から選択される 2 値に 4 つ又は 5 つのピークを有する X 線回折パターンを特徴とする、< 10 > に記載の LACE トシレートの結晶形 B。

< 12 >

図 8 に示される X 線粉末回折パターンと実質的に同じ X 線回折パターンを有する、LACE トシレートの結晶形 B。

< 13 >

組成物の重量に基づいて、少なくとも 90 重量 % の、< 10 > ~ < 12 > のいずれかに記載の結晶形 B を含む、リポ酸コリントシレート組成物。

< 14 >

LACE トシレートの溶液に貧溶媒を添加して、LACE トシレートを結晶形 A として結晶化することを含む、< 7 > ~ < 9 > のいずれかに記載の LACE トシレートの結晶形 A を調製する方法。

< 15 >

前記 LACE トシレートの溶液が約 25 である、< 14 > に記載の方法。

< 16 >

LACE トシレートの溶液に貧溶媒を添加して、LACE トシレートを結晶形 A として

結晶化することによって作製され、任意選択により、前記 L A C E トシレートの溶液が約 25 である、L A C E トシレートの結晶形 A。

< 17 >

L A C E トシレートの溶液又は懸濁液を 10 未満に冷却して、L A C E トシレートを結晶形 B として結晶化することを含む、< 10 > ~ < 12 > のいずれかに記載の L A C E トシレートの結晶形 B を調製する方法。

< 18 >

L A C E トシレートの溶液又は懸濁液を 4 未満に冷却して、L A C E トシレートを結晶形 B として結晶化することを含む、< 17 > に記載の方法。

< 19 >

L A C E トシレートの溶液又は懸濁液を 4 未満に冷却することによって作製される、L A C E トシレートの結晶形 B。

< 20 >

4 . 3 、 12 . 7 、 18 . 4 、 19 . 0 、 19 . 9 、 20 . 6 、 20 . 8 、 21 . 3 、
23 . 3 、 24 . 2 、 25 . 5 、 27 . 6 、 31 . 4 、 33 . 2 、 35 . 0 、 35 . 4 ±
0 . 2 ° 2 から選択される 2 値に 3 つ以上のピークを有する X 線回折パターンを特徴とする、リポ酸コリンエステルベシレートの結晶形。

< 21 >

6 . 2 、 10 . 8 、 12 . 5 、 14 . 5 、 15 . 5 、 16 . 7 、 17 . 4 、 18 . 0 、
18 . 6 、 19 . 6 、 19 . 9 、 21 . 9 、 24 . 2 、 25 . 1 、 25 . 8 、 26 . 8 、
27 . 4 、 31 . 7 ± 0 . 2 ° 2 から選択される 2 値に 3 つ以上のピークを有する X 線回折パターンを特徴とする、リポ酸コリンエステル 3 , 4 - ジヒドロキシベンゾエートの結晶形。

< 22 >

塩化 L A C E を酸のアルカリ金属塩と反応させることを含む、リポ酸コリンエステル (L A C E) 塩を調製する方法。

< 23 >

前記アルカリ金属塩が、ナトリウム塩又はカリウム塩である、< 22 > に記載の方法。

< 24 >

前記酸が、ベンゼンスルホン酸、トルエンスルホン酸、及び 3 , 4 - ジヒドロキシ安息香酸からなる群から選択される有機酸である、< 22 > に記載の方法。

< 25 >

前記反応が、適切な溶媒中で実施される、< 22 > ~ < 24 > のいずれかに記載の方法。

。

< 26 >

前記溶媒が、アセトン、アセトニトリル、エタノール、及びメタノールからなる群から選択される、< 25 > に記載の方法。

< 27 >

前記反応が、約 0 ~ 約 30 、又は略室温、又は約 23 ~ 約 25 の温度で実施される、< 22 > ~ < 26 > のいずれかに記載の方法。

< 28 >

無水アセトン、無水メタノール、及び無水アセトニトリルからなる群から選択される無水溶媒中で塩化 L A C E をトシレートナトリウムと反応させることを含む、リポ酸コリンエステル (L A C E) トシレートを調製する方法。

< 29 >

前記無水溶媒が、無水アセトンであり、前記反応が、25 で少なくとも 24 時間、又は少なくとも 2 、 3 、 4 、又は 5 日間維持される、< 28 > に記載の方法。

< 30 >

リポ酸を、任意選択により溶媒中で、任意選択により塩基の存在下で、活性化剤と反応させて活性化リポ酸中間体を生成すること、及び

前記活性化リポ酸中間体を、任意選択により溶媒中で、任意選択により塩基の存在下で、コリントシレートと反応させて LACE トシレートを生成することを含む、リポ酸コリンエステル (LACE) トシレートを調製する方法。

< 3 1 >

以下の 1 つ以上を伴う：

前記活性化剤が、カルボニルジイミダゾールである；

リポ酸の前記活性化剤との反応が、溶媒中及び塩基の存在下で実施される；

リポ酸の活性化剤との反応が、25 未満の温度で実施される；

活性化リポ酸中間体の前記コリントシレートとの反応が、溶媒中及び塩基の存在下で実施される；並びに

活性化リポ酸中間体のコリントシレートとの反応が、25 未満、又は 30 未満の温度で実施される、< 3 0 > に記載の方法。

< 3 2 >

リポ酸イミダゾール中間体が、貧溶媒の添加によって反応物から沈殿され、前記コリントシレートとの反応の前にさらに単離される、< 3 0 > 又は < 3 1 > に記載の方法。

< 3 3 >

以下の 1 つ以上を伴う：

リポ酸の前記活性化剤との反応が、2-メチルテトラヒドロフラン中、及び N, N-ジイソプロピルエチルアミンの存在下で実施される；並びに

活性化リポ酸中間体の前記コリントシレートとの反応が、アセトン、アセトニトリル、又はそれらの混合物からなる群から選択される溶媒中、及び N, N-ジイソプロピルエチルアミンの存在下で実施される、< 3 0 > ~ < 3 2 > のいずれかに記載の方法。

< 3 4 >

前記 LACE トシレートを活性炭で処理することをさらに含み、任意選択により、前記 LACE トシレートが前記溶媒に溶解される、< 3 0 > ~ < 3 3 > のいずれかに記載の方法。

< 3 5 >

LACE トシレートを第 1 の溶媒に溶解すること、

前記第 1 の溶媒中の LACE トシレートの溶液に第 2 の溶媒を添加すること、

LACE トシレート、第 1 の溶媒、及び第 2 の溶媒の混合物を 10 未満の温度に冷却すること、

LACE トシレートの結晶形 B を結晶化すること

を含む、LACE トシレートの結晶形 B を調製する方法。

< 3 6 >

前記第 1 の溶媒が、アセトニトリル、エタノール、水、又はそれらの混合物であり、前記第 2 の溶媒が、アセトン、2-ブタノン、メチルテルト-ブチルケトン、テトラヒドロフラン、又はそれらの混合物である、< 3 5 > に記載の方法。

< 3 7 >

< 2 2 > ~ < 2 7 > のいずれかに記載の方法によって調製される、LACE 塩。

< 3 8 >

< 2 2 > ~ < 3 6 > のいずれかに記載の方法によって調製される、LACE トシレート。

< 3 9 >

無水アセトン、無水メタノール、及び無水アセトニトリルからなる群から選択される溶媒中で塩化 LACE をベシレートナトリウムと反応させることを含む、LACE ベシレートを調製する方法。

< 4 0 >

無水アセトン、無水メタノール、又は無水アセトニトリルからなる群から選択される溶媒中で塩化 LACE を 3,4-ジヒドロキシベンゾエートナトリウムと反応させることを含む、LACE 3,4-ジヒドロキシベンゾエートを調製する方法。

< 4 1 >

前記反応が、25で少なくとも24時間、又は少なくとも2、3、4、若しくは5日間実施される、<39>又は<40>に記載の方法。

< 4 2 >

有効量の、<1>～<4>のいずれかに記載のリポ酸コリンエステルトシレート又はリポ酸コリンエステルベシレート、及び薬学的に許容される賦形剤を含む、医薬組成物。

< 4 3 >

実質的に純粋な形態の前記リポ酸コリンエステルトシレートを含む、<42>に記載の医薬組成物。

< 4 4 >

前記リポ酸コリンエステルトシレートが、前記組成物中の全LACE塩の少なくとも90%、少なくとも92%、又は少なくとも95%の量で存在する、<43>に記載の医薬組成物。

< 4 5 >

実質的に純粋な形態の前記リポ酸コリンエステルベシレートを含む、<42>に記載の医薬組成物。

< 4 6 >

前記リポ酸コリンエステルベシレートが、前記組成物中の全LACE塩の少なくとも90%、少なくとも92%、又は少なくとも95%の量で存在する、<45>に記載の医薬組成物。

< 4 7 >

眼用に製剤化された、<42>～<45>のいずれかに記載の医薬組成物。

< 4 8 >

リポ酸コリンエステルが溶液中にある、<42>～<47>のいずれかに記載の医薬組成物。

< 4 9 >

老眼の処置における使用のための、<42>～<48>のいずれかに記載の医薬組成物。

< 5 0 >

リポ酸コリンエステル塩、

ヒドロキシプロピル- - -シクロデキストリン、

任意選択により、等張化剤、

任意選択により、粘度調整剤、

任意選択により、緩衝剤、及び

任意選択により、防腐剤

を含む、医薬組成物。

< 5 1 >

約0.5%w/v～約5%w/v(リポ酸コリンエステルカチオンに基づく)のリポ酸コリンエステル塩、

約1.5%w/v～約25%w/vのヒドロキシプロピル- - -シクロデキストリン、
最大300mMの等張化剤、

0%w/v～約20%w/vの粘度調整剤、

0%w/v～約1%w/vの緩衝剤、及び

0%w/v～約0.5%w/vの防腐剤

を含む、<50>に記載の医薬組成物。

< 5 2 >

前記リポ酸コリンエステル塩が、リポ酸コリンエステルトシレート、ヨウ化リポ酸コリンエステル、リポ酸コリンエステルベシレート又は塩化リポ酸コリンエステルである、<50>又は<51>に記載の医薬組成物。

< 5 3 >

前記リポ酸コリンエステル塩が、リポ酸コリンエステルトシレートである、<50>～<52>のいずれかに記載の医薬組成物。

<54>

約0.01%w/v～約20%w/vの粘度調整剤を含む、<50>～<53>のいずれかに記載の医薬組成物。

<55>

前記粘度調整剤が、ポリエチレングリコール、セルロース剤、及びそれらの混合物からなる群から選択される、<54>に記載の医薬組成物。

<56>

前記粘度調整剤が、セルロース剤からなる群から選択され、約0.01%w/v～約1%w/vの量で存在する、<55>に記載の医薬組成物。

<57>

前記粘度調整剤が、ヒドロキシプロピルメチルセルロースを含むか、又は実質的に全てヒドロキシプロピルメチルセルロースである、<56>に記載の医薬組成物。

<58>

イオン性等張化剤、非イオン性等張化剤、及びそれらの混合物からなる群から選択される、約1mM～約300mMの等張化剤を含む、<50>～<57>のいずれかに記載の医薬組成物。

<59>

塩化ナトリウム、塩化カリウム、及びそれらの混合物からなる群から選択される、約1mM～約150mMの等張化剤、又はマンニトール、デキストロース、及びそれらの混合物からなる群から選択される、約1mM～約300mMの等張化剤を含む、<58>に記載の医薬組成物。

<60>

前記等張化剤が、塩化ナトリウム、塩化カリウム、マンニトール、デキストロース、グリセリン、プロピレングリコール及びそれらの混合物からなる群から選択される、<58>に記載の医薬組成物。

<61>

前記等張化剤が、塩化ナトリウムを含むか、実質的に全て塩化ナトリウムである、<60>に記載の医薬組成物。

<62>

約0.01%w/v～約1%w/vの緩衝剤を含む、<50>～<61>のいずれかに記載の医薬組成物。

<63>

前記緩衝剤が、リン酸緩衝剤（例えば、リン酸ナトリウム一塩基性一水和物、リン酸ナトリウム二塩基性無水物）、酢酸緩衝剤、クエン酸緩衝剤、ホウ酸緩衝剤、及びH B S S（ハンクス平衡塩溶液）からなる群から選択される、<61>に記載の医薬組成物。

<64>

前記緩衝剤が、酢酸緩衝剤を含むか、実質的に全て酢酸緩衝剤である、<63>に記載の医薬組成物。

<65>

塩化ベンザルコニウム、ソルビン酸、ホウ酸、及びそれらの混合物からなる群から選択される、0%w/v～約0.5%w/vの防腐剤を含む、<50>～<64>のいずれかに記載の医薬組成物。

<66>

約4.3～約4.7のpHを有する、<50>～<65>のいずれかに記載の医薬組成物。

<67>

前記医薬組成物が、生化学的エネルギー源を含まない、<50>～<65>のいずれかに記載の医薬組成物。

< 6 8 >

前記医薬組成物が、塩化ベンザルコニウムを含まない、< 5 0 > ~ < 6 7 > のいずれかに記載の医薬組成物。

< 6 9 >

前記医薬組成物が、防腐剤を含まず、前記医薬組成物が、無菌非経口複数回投与組成物に関する米国薬局方の保存基準を満たす、< 5 0 > ~ < 6 8 > のいずれかに記載の医薬組成物。

< 7 0 >

前記リポ酸コリンエステル塩と略等モル量のヒドロキシプロピル - - シクロデキストリン、又は約 1 . 5 % w / v、約 2 . 5 % w / v、約 3 . 2 % w / v、約 3 . 3 % w / v、約 6 . 3 % w / v、約 6 . 7 % w / v、約 1 1 . 2 % w / v、約 1 1 . 5 % w / v、約 1 5 . 0 % w / v、若しくは約 1 9 . 6 % w / v のヒドロキシプロピル - - シクロデキストリンを含む、< 5 0 > ~ < 6 9 > のいずれかに記載の医薬組成物。

< 7 1 >

約 2 5 0 m O s m ~ 約 4 2 5 m O s m の浸透圧を有する、< 5 0 > ~ < 7 0 > のいずれかに記載の医薬組成物。

< 7 2 >

約 0 . 5 % w / v、約 1 . 3 % w / v、約 2 . 3 % w / v、約 3 % w / v、又は約 4 % w / v (リポ酸コリンエステルカチオンに基づく) のリポ酸コリンエステルトシレート、前記リポ酸コリンエステルと略等モル量のヒドロキシプロピル - - シクロデキストリン

、

約 0 . 1 % w / v ~ 約 1 % w / v の塩化ナトリウム、

約 0 . 1 % w / v ~ 約 0 . 7 5 % w / v のヒドロキシプロピルメチルセルロース、及び

約 0 . 0 1 % w / v ~ 約 0 . 5 % w / v の酢酸緩衝剤、

を含む、医薬組成物であつて、

前記医薬組成物が、約 4 . 3 ~ 約 4 . 7 の pH を有し、

前記医薬組成物が、約 2 5 0 m O s m ~ 約 4 2 5 m O s m の浸透圧を有し、

前記医薬組成物が、防腐剤を含まず、アラニンを含まず、

前記医薬組成物が、無菌非経口複数回投与組成物に関する米国薬局方の保存基準を満たす

、

医薬組成物。

< 7 3 >

約 1 . 5 % w / v、約 2 . 5 % w / v、約 3 . 2 % w / v、約 3 . 3 % w / v、約 6 . 3 % w / v、約 6 . 7 % w / v、約 1 1 . 2 % w / v、約 1 1 . 5 % w / v、約 1 5 . 0 % w / v、又は約 1 9 . 6 % w / v のヒドロキシプロピル - - シクロデキストリンを含む、< 7 2 > に記載の医薬組成物。

< 7 4 >

前記医薬組成物が、無菌水溶液である、< 5 0 > ~ < 7 3 > のいずれかに記載の医薬組成物。

< 7 5 >

前記リポ酸コリンエステル塩が、実質的に全て (R) - リポ酸コリンエステル塩である、< 5 0 > ~ < 7 4 > のいずれかに記載の医薬組成物。

< 7 6 >

ある量のリポ酸コリンエステル塩及びヒドロキシプロピル - ベータ - シクロデキストリンを水に添加して、リポ酸コリンエステル及びヒドロキシプロピル - ベータ - シクロデキストリンの溶液を調製するプロセス、

任意選択により、等張化剤、粘度調整剤、緩衝剤、及び防腐剤を、リポ酸コリンエステル及びヒドロキシプロピル - ベータ - シクロデキストリンの前記溶液に添加するプロセス

、

酸又は塩基で pH を調整するプロセス、

任意選択により、水を添加して L A C E 塩の濃度を最終濃度に調整するプロセス、並びに

任意選択により、前記溶液を滅菌して医薬組成物を提供するプロセスを含む、< 50 > ~ < 75 > のいずれかに記載の医薬組成物を調製する方法。

< 77 >

< 76 > に記載のプロセスによって調製された、医薬組成物。

< 78 >

< 50 > ~ < 75 > のいずれかに記載の医薬組成物を患者に眼投与することを含む、酸化的損傷に関連する、疾患又は障害を処置又は予防するための方法。

< 79 >

約 0 . 1 m g ~ 約 5 m g のリポ酸コリンエステル、約 0 . 2 m g ~ 約 3 m g のリポ酸コリンエステル、約 0 . 4 m g ~ 約 2 . 5 m g のリポ酸コリンエステル、又は約 0 . 2 m g 、約 0 . 4 m g 、約 0 . 5 m g 、約 0 . 8 m g 、約 0 . 9 m g 、約 1 m g 、約 1 . 1 m g 、約 1 . 2 m g 、約 1 . 4 m g 、約 1 . 5 m g 、約 1 . 6 m g 、約 2 . 1 m g 、約 2 . 4 m g 、約 2 . 8 m g 、若しくは約 3 . 2 m g のリポ酸コリンエステルの 1 日総用量で、リポ酸コリンエステル塩を患者に眼投与することを含む、酸化的損傷に関連する疾患又は障害を処置又は予防するための方法であって、

前記リポ酸コリンエステルが、リポ酸コリンエステルトシレート、リポ酸コリンエステルベシレート、塩化リポ酸コリンエステル又はヨウ化リポ酸コリンエステルからなる群から選択される塩形態である、方法。

< 80 >

前記リポ酸コリンエステルが、< 50 > ~ < 75 > のいずれかに記載の医薬組成物の形態で前記患者に投与される、< 79 > に記載の方法。

< 81 >

約 0 . 2 m g ~ 約 7 m g 、又は約 0 . 5 m g ~ 約 5 m g 、又は約 0 . 7 m g ~ 約 3 . 5 m g 、又は約 0 . 3 m g 、約 0 . 6 m g 、約 0 . 8 m g 、約 1 . 0 m g 、約 1 . 5 m g 、約 1 . 7 m g 、約 2 . 0 m g 、約 2 . 2 m g 、約 2 . 3 m g 、約 2 . 5 m g 、約 2 . 6 m g 、約 3 . 0 m g 、約 3 . 4 m g 、約 3 . 9 m g 、約 4 . 5 m g 、約 5 . 0 m g 、約 6 . 0 m g 、又は約 6 . 7 m g のリポ酸コリンエステルトシレートの 1 日総用量を前記患者に眼投与することを含む、< 78 > に記載の方法。

< 82 >

有効量の、< 50 > ~ < 75 > のいずれかに記載の医薬組成物を、対象に眼投与することを含む、それを必要とする前記対象における距離補正近見視力 (D C N V A) を改善する方法。

< 83 >

前記 D C N V A が、少なくとも 1 文字、少なくとも 2 文字、少なくとも 3 文字、少なくとも 4 文字、又は少なくとも 5 文字で改善される、< 82 > に記載の方法。

< 84 >

有効量の、< 50 > ~ < 75 > のいずれかに記載の医薬組成物を、対象に眼投与することを含む、それを必要とする前記対象における水晶体の調節幅を少なくとも 0 . 1 ジオブトリー (D) 増加させる方法。

< 85 >

前記水晶体の前記調節幅が、少なくとも 0 . 2 、 0 . 5 、 1 、 1 . 2 、 1 . 5 、 1 . 8 、 2 、 2 . 5 、 3 、又は 5 ジオブトリー増加する、< 84 > に記載の方法。

< 86 >

前記対象が、酸化的損傷に関連する疾患又は障害に罹患している、< 82 > ~ < 85 > のいずれかに記載の方法。

< 87 >

酸化的損傷に関連する前記疾患又は障害が、老眼又は白内障である、< 78 > ~ < 81 > 又は < 86 > のいずれかに記載の方法。

< 8 8 >

以下の条件の1つ以上を満たす：

前記医薬組成物は、25で10週間の保存後、リポ酸コリンエステルの初期量の少なくとも95%、少なくとも96%、少なくとも97%、若しくは少なくとも98%を含む；前記医薬組成物は、25で13週間の保存後、リポ酸コリンエステルの初期量の少なくとも95%、少なくとも96%、少なくとも97%、若しくは少なくとも98%を含む；又は

前記医薬組成物は、40で13週間の保存後、リポ酸コリンエステルの初期量の少なくとも80%、少なくとも85%、少なくとも86%、少なくとも87%、若しくは少なくとも88%を含む、<50>～<75>のいずれかに記載の医薬組成物。

< 8 9 >

ウサギに投与した場合、粘度調整剤を含まない医薬組成物の房水リポ酸濃度の少なくとも2倍、少なくとも2.5倍、少なくとも3倍、少なくとも3.5倍、少なくとも4倍、少なくとも5倍、少なくとも6倍、少なくとも7倍、少なくとも8倍、少なくとも9倍、又は少なくとも10倍である、最大房水リポ酸濃度(Cmax)をもたらす、<53>～<54>、<58>～<71>、<74>、及び<75>のいずれかに記載の医薬組成物。

。

< 9 0 >

ウサギに投与した場合、粘度調整剤を含む医薬組成物の房水リポ酸濃度の少なくとも2倍、少なくとも2.5倍、少なくとも3倍、少なくとも3.5倍、少なくとも4倍、少なくとも5倍、少なくとも6倍、少なくとも7倍、少なくとも8倍、少なくとも9倍、又は少なくとも10倍である、最大角膜リポ酸濃度(Cmax)をもたらす、<50>～<75>のいずれかに記載の医薬組成物。

< 9 1 >

LACEに関するHPLCピーク面積で測定した場合、約2%未満、約1%未満、約0.5%未満、約0.4%未満、約0.3%未満、約0.2%未満、又は約0.1%未満のLACEの結合種を含む、<50>～<75>のいずれかに記載の医薬組成物。