



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 113387923 A

(43) 申请公布日 2021.09.14

(21) 申请号 202110237490.7

(22) 申请日 2021.03.03

(30) 优先权数据

63/013836 2020.04.22 US

(66) 本国优先权数据

PCT/CN2020/079271 2020.03.13 CN

(71) 申请人 诺华股份有限公司

地址 瑞士巴塞尔

(72) 发明人 李在兴 L·M·维科尔 朱汀滢

C·布赫尔 D·弗卢巴彻尔

J·F·克鲁格 J·S·沃特曼

M·戈什 J·D·福奇

C·R·麦卡利斯特

(74) 专利代理机构 北京市中咨律师事务所
11247

代理人 贾士聪 黄革生

(51) Int.Cl.

C07D 339/04 (2006.01)

A61K 31/385 (2006.01)

A61P 27/02 (2006.01)

A61P 27/12 (2006.01)

C07C 303/32 (2006.01)

C07C 309/30 (2006.01)

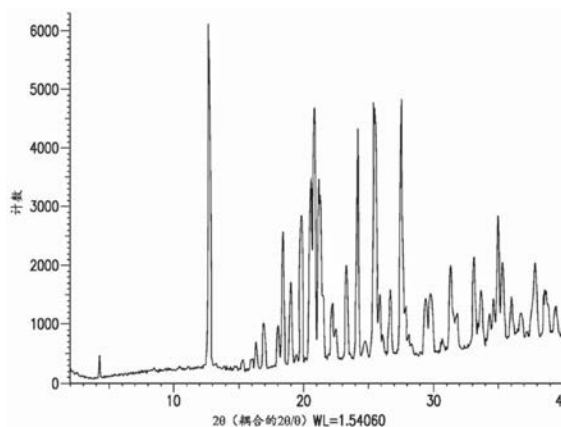
权利要求书7页 说明书74页 附图16页

(54) 发明名称

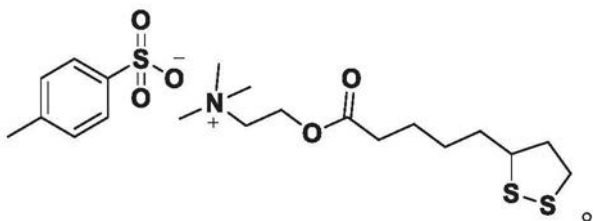
硫辛酸胆碱酯盐的药物组合物及使用其的治疗方法

(57) 摘要

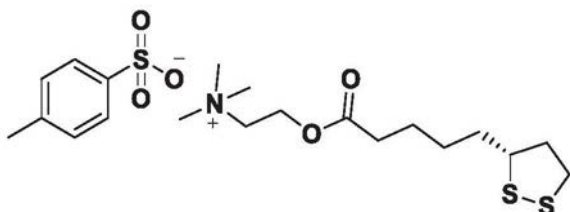
本披露提供了硫辛酸胆碱酯(LACE)的盐、其结晶形式,以及其使用方法。本披露进一步提供了LACE盐的药物组合物及其使用方法。



1. 一种硫辛酸胆碱酯甲苯磺酸盐,其具有以下结构:

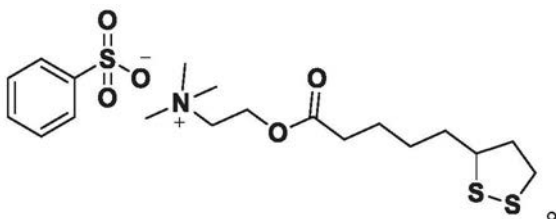


2. 一种 (R) 硫辛酸胆碱酯甲苯磺酸盐,其具有以下结构:

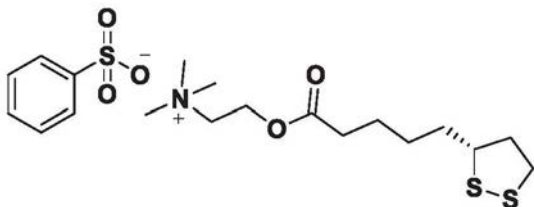


具有至少90%对映体过量的R异构体。

3. 一种硫辛酸胆碱酯苯磺酸盐,其具有以下结构:

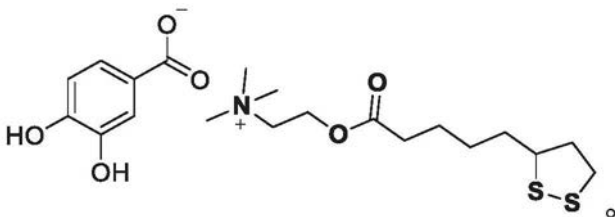


4. 一种 (R) 硫辛酸胆碱酯苯磺酸盐,其具有以下结构:

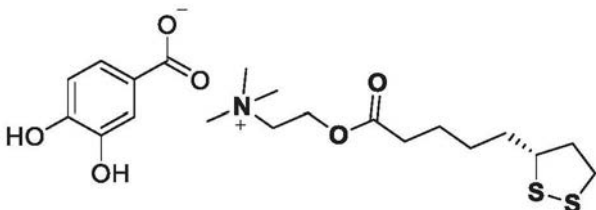


具有至少90%对映体过量的R异构体。

5. 一种硫辛酸胆碱酯3,4-二羟基苯甲酸盐,其具有以下结构:



6. 一种 (R) 硫辛酸胆碱酯3,4-二羟基苯甲酸盐,其具有以下结构:



具有至少90%对映体过量的R异构体。

7. 一种硫辛酸胆碱酯 (LACE) 甲苯磺酸盐的晶体形式A, 其特征在于, X射线衍射图在选自21.9、24.9、25.9、26.7、27.1、30.4、和32.1 \pm 0.2°2 θ 的2 θ 值处具有三个或更多个峰。

8. 根据权利要求7所述的LACE甲苯磺酸盐的晶体形式A, 其特征在于, X射线衍射图在选自11.4、15.2、18.4、19.0、19.4、19.8、21.9、22.9、24.9、25.9、26.7、27.1、29.6、30.4、32.1 \pm 0.2°2 θ 的2 θ 值处具有四个、五个、六个、或七个峰。

9. 一种LACE甲苯磺酸盐的晶体形式A, 其具有与图4中所示的X射线粉末衍射图基本上相同的X射线衍射图。

10. 一种硫辛酸胆碱酯 (LACE) 甲苯磺酸盐的晶体形式B, 其特征在于, X射线衍射图在选自7.7、20.7、21.4、24.3、和25.37 \pm 0.2°2 θ 的2 θ 值处具有三个或更多个峰。

11. 根据权利要求10所述的LACE甲苯磺酸盐的晶体形式B, 其特征在于, X射线衍射图在选自7.7、20.7、21.4、24.3、和25.37 \pm 0.2°2 θ 的2 θ 值处具有四个或五个峰。

12. 一种LACE甲苯磺酸盐的晶体形式B, 其具有与图8中所示的X射线粉末衍射图基本上相同的X射线衍射图。

13. 一种硫辛酸胆碱甲苯磺酸盐组合物, 其包含基于所述组合物的重量至少90重量%的根据权利要求10-12中任一项所述的结晶形式B。

14. 一种制备根据权利要求7-9所述的LACE甲苯磺酸盐的晶体形式A的方法, 所述方法包括将抗溶剂添加到LACE甲苯磺酸盐的溶液中, 以使LACE甲苯磺酸盐结晶为晶体形式A。

15. 根据权利要求14所述的方法, 其中, 所述LACE甲苯磺酸盐的溶液处于约25°C。

16. 一种LACE甲苯磺酸盐的晶体形式A, 其通过将抗溶剂添加到LACE甲苯磺酸盐的溶液中, 以使LACE甲苯磺酸盐结晶为晶体形式A而制得, 任选地, 其中所述LACE甲苯磺酸盐的溶液处于约25°C。

17. 一种制备根据权利要求10-12所述的LACE甲苯磺酸盐的晶体形式B的方法, 所述方法包括将LACE甲苯磺酸盐的溶液或悬浮液冷却至低于10°C, 以使LACE甲苯磺酸盐结晶为晶体形式B。

18. 根据权利要求17所述的方法, 所述方法包括将LACE甲苯磺酸盐的溶液或悬浮液冷却至低于4°C, 以使LACE甲苯磺酸盐结晶为晶体形式B。

19. 一种LACE甲苯磺酸盐的晶体形式B, 其通过将LACE甲苯磺酸盐的溶液或悬浮液冷却至低于4°C而制得。

20. 一种硫辛酸胆碱酯苯磺酸盐的晶体形式, 其特征在于, X射线衍射图在选自4.3、12.7、18.4、19.0、19.9、20.6、20.8、21.3、23.3、24.2、25.5、27.6、31.4、33.2、35.0、35.4 \pm 0.2°2 θ 的2 θ 值处具有三个或更多个峰。

21. 一种硫辛酸胆碱酯3,4-二羟基苯甲酸盐的晶体形式, 其特征在于, X射线衍射图在选自6.2、10.8、12.5、14.5、15.5、16.7、17.4、18.0、18.6、19.6、19.9、21.9、24.2、25.1、25.8、26.8、27.4、31.7 \pm 0.2°2 θ 的2 θ 值处具有三个或更多个峰。

22. 一种制备硫辛酸胆碱酯 (LACE) 盐的方法, 所述方法包括使LACE氯化物与酸的碱金属盐反应。

23. 根据权利要求22所述的方法, 其中, 所述碱金属盐是钠盐或钾盐。

24. 根据权利要求22所述的方法, 其中, 所述酸是选自以下组成的组的有机酸: 苯磺酸、甲苯磺酸、和3,4-二羟基苯甲酸。

25. 根据权利要求22-24中任一项所述的方法,其中,所述反应在合适的溶剂中进行。

26. 根据权利要求25所述的方法,其中,所述溶剂选自自由以下组成的组:丙酮、乙腈、乙醇、和甲醇。

27. 根据权利要求22-26中任一项所述的方法,其中,所述反应在约0℃至约30℃、或约室温、或约23℃至约25℃的温度下进行。

28. 一种制备硫辛酸胆碱酯 (LACE) 甲苯磺酸盐的方法,所述方法包括使LACE氯化物与甲苯磺酸钠在无水溶剂中反应,所述无水溶剂选自自由以下组成的组:无水丙酮、无水甲醇、和无水乙腈。

29. 根据权利要求28所述的方法,其中,所述无水溶剂是无水丙酮,并且所述反应在25℃下维持至少24小时,或至少2、3、4、或5天。

30. 一种制备硫辛酸胆碱酯 (LACE) 甲苯磺酸盐的方法,所述方法包括:

使硫辛酸与活化剂任选地在溶剂中并且任选地在碱的存在下反应,以产生活化的硫辛酸中间体,以及

使所述活化的硫辛酸中间体与胆碱甲苯磺酸盐任选地在溶剂中并且任选地在碱的存在下反应,以产生LACE甲苯磺酸盐。

31. 根据权利要求30所述的方法,其具有以下中的一项或多项:

所述活化剂是羰基二咪唑;

所述硫辛酸与所述活化剂的反应在溶剂中并且在碱的存在下进行;

所述硫辛酸与活化剂的反应在低于25℃的温度下进行;

所述活化的硫辛酸中间体与所述胆碱甲苯磺酸盐的反应在溶剂中并且在碱的存在下进行;以及

所述活化的硫辛酸中间体与胆碱甲苯磺酸盐的反应在低于25℃、或低于30℃的温度下进行。

32. 根据权利要求30-31中任一项所述的方法,其中,通过添加抗溶剂从所述反应中沉淀出硫辛酸咪唑中间体,并且将其在与所述胆碱甲苯磺酸盐反应之前进一步分离。

33. 根据权利要求30-32中任一项所述的方法,其具有以下中的一项或多项:

所述硫辛酸与所述活化剂的反应在2-甲基四氢呋喃中并且在N,N-二异丙基乙胺的存在下进行;以及

所述活化的硫辛酸中间体与所述胆碱甲苯磺酸盐的反应在选自由丙酮、乙腈、或其混合物组成的组的溶剂中并且在N,N-二异丙基乙胺的存在下进行。

34. 根据权利要求30-33中任一项所述的方法,所述方法进一步包括用活性炭处理所述LACE甲苯磺酸盐,任选地其中将所述LACE甲苯磺酸盐溶解在所述溶剂中。

35. 一种制备LACE甲苯磺酸盐的结晶形式B的方法,所述方法包括

将LACE甲苯磺酸盐溶解在第一溶剂中,

将第二溶剂添加到LACE甲苯磺酸盐在所述第一溶剂中的溶液中,

将LACE甲苯磺酸盐、第一溶剂和第二溶剂的混合物冷却至低于10℃的温度,

以使LACE甲苯磺酸盐的结晶形式B结晶。

36. 根据权利要求35所述的方法,其中,所述第一溶剂是乙腈、乙醇、水、或其混合物,并且所述第二溶剂是丙酮、2-丁酮、甲基叔丁基酮、四氢呋喃、或其混合物。

37. 一种LACE盐,其通过根据权利要求22-27中任一项所述的方法制备。
38. 一种LACE甲苯磺酸盐,其通过根据权利要求22-36中任一项所述的方法制备。
39. 一种制备LACE苯磺酸盐的方法,所述方法包括使LACE氯化物与苯磺酸钠在选自以下组成的组的溶剂中反应:无水丙酮、无水甲醇、和无水乙腈。
40. 一种制备LACE 3,4-二羟基苯甲酸盐的方法,所述方法包括使LACE氯化物与3,4-二羟基苯甲酸钠在选自以下组成的组的溶剂中反应:无水丙酮、无水甲醇、或无水乙腈。
41. 根据权利要求39或40所述的方法,其中,所述反应在25℃下进行至少24小时,或至少2、3、4、或5天。
42. 一种药物组合物,其包含有效量的根据权利要求1-4中任一项所述的硫辛酸胆碱酯甲苯磺酸盐或硫辛酸胆碱酯苯磺酸盐,以及药学上可接受的赋形剂。
43. 根据权利要求42所述的药物组合物,其包含呈基本上纯的形式的所述硫辛酸胆碱酯甲苯磺酸盐。
44. 根据权利要求43所述的药物组合物,其中,所述硫辛酸胆碱酯甲苯磺酸盐以总LACE盐的至少90%、至少92%、或至少95%的量存在于所述组合物中。
45. 根据权利要求42所述的药物组合物,其包含呈基本上纯的形式的所述硫辛酸胆碱酯苯磺酸盐。
46. 根据权利要求45所述的药物组合物,其中,所述硫辛酸胆碱酯苯磺酸盐以总LACE盐的至少90%、至少92%、或至少95%的量存在于所述组合物中。
47. 根据权利要求42-45中任一项所述的药物组合物,其被配制成用于眼部用途。
48. 根据权利要求42-47中任一项所述的药物组合物,其中,所述硫辛酸胆碱酯是呈溶液。
49. 根据权利要求42-48中任一项所述的药物组合物,其用于治疗老花眼。
50. 一种药物组合物,其包含:
硫辛酸胆碱酯盐,
羟丙基-β-环糊精,
任选地张度剂,
任选地粘度调节剂,
任选地缓冲剂,以及
任选地防腐剂。
51. 根据权利要求50所述的药物组合物,其包含
约0.5%w/v至约5%w/v (基于硫辛酸胆碱酯)的所述硫辛酸胆碱酯盐,
约1.5%w/v至约25%w/v的羟丙基-β-环糊精,
最高达300mM的张度剂,
0%w/v至约20%w/v的粘度调节剂,
0%w/v至约1%w/v的缓冲剂,以及
0%w/v至约0.5%w/v的防腐剂。
52. 根据权利要求50或51所述的药物组合物,其中,所述硫辛酸胆碱酯盐是硫辛酸胆碱酯甲苯磺酸盐、硫辛酸胆碱酯碘化物、硫辛酸胆碱酯苯磺酸盐或硫辛酸胆碱酯氯化物。
53. 根据权利要求50-52中任一项所述的药物组合物,其中,所述硫辛酸胆碱酯盐是硫

辛酸胆碱酯甲苯磺酸盐。

54. 根据权利要求50-53中任一项所述的药物组合物,其包含约0.01%w/v至约20%w/v的粘度调节剂。

55. 根据权利要求54所述的药物组合物,其中,所述粘度调节剂选自由以下组成的组:聚乙二醇、纤维素剂、及其混合物。

56. 根据权利要求55所述的药物组合物,其中,所述粘度调节剂选自由纤维素剂组成的组并且以约0.01%w/v至约1%w/v的量存在。

57. 根据权利要求56所述的药物组合物,其中,所述粘度调节剂包含羟丙基甲基纤维素或基本上都是羟丙基甲基纤维素。

58. 根据权利要求50-57中任一项所述的药物组合物,其包含约1mM至约300mM的张度剂,所述张度剂选自由以下组成的组:离子张度剂、非离子张度剂、及其混合物。

59. 根据权利要求58所述的药物组合物,其包含约1mM至约150mM的选自由氯化钠、氯化钾、及其混合物组成的组的张度剂,或约1mM至约300mM的选自由甘露醇、右旋糖、及其混合物组成的组的张度剂。

60. 根据权利要求58所述的药物组合物,其中,所述张度剂选自由以下组成的组:氯化钠、氯化钾、甘露醇、右旋糖、甘油、丙二醇及其混合物。

61. 根据权利要求60所述的药物组合物,其中,所述张度剂包含氯化钠或基本上都是氯化钠。

62. 根据权利要求50-61中任一项所述的药物组合物,其包含约0.01%w/v至约1%w/v的缓冲剂。

63. 根据权利要求61所述的药物组合物,其中,所述缓冲剂选自由以下组成的组:磷酸盐缓冲剂(例如,磷酸二氢钠一水合物、无水磷酸氢二钠)、乙酸盐缓冲剂、柠檬酸盐缓冲剂、硼酸盐缓冲剂、以及HBSS(汉克平衡盐溶液)。

64. 根据权利要求63所述的药物组合物,其中,所述缓冲剂包含乙酸盐缓冲剂或基本上都是乙酸盐缓冲剂。

65. 根据权利要求50-64中任一项所述的药物组合物,其包含0%w/v至约0.5%w/v的防腐剂,所述防腐剂选自由以下组成的组:苯扎氯铵、山梨酸、硼酸、及其混合物。

66. 根据权利要求50-65中任一项所述的药物组合物,其具有约4.3至约4.7的pH。

67. 根据权利要求50-65中任一项所述的药物组合物,其中,所述药物组合物不包含生物化学能量源。

68. 根据权利要求50-67中任一项所述的药物组合物,其中,所述药物组合物不包含苯扎氯铵。

69. 根据权利要求50-68中任一项所述的药物组合物,其中,所述药物组合物不包含防腐剂,并且其中所述药物组合物满足用于无菌肠胃外多剂量组合物的美国药典防腐标准。

70. 根据权利要求50-69中任一项所述的药物组合物,其包含约与所述疏辛酸胆碱酯盐等摩尔的量的羟丙基-β-环糊精,或约1.5%w/v、约2.5%w/v、约3.2%w/v、约3.3%w/v、约6.3%w/v、约6.7%w/v、约11.2%w/v、约11.5%w/v、约15.0%w/v、或约19.6%w/v的羟丙基-β-环糊精。

71. 根据权利要求50-70中任一项所述的药物组合物, 其具有约250mOsm至约425mOsm的渗透压摩尔浓度。

72. 一种药物组合物, 其包含:

约0.5%w/v、约1.3%w/v、约2.3%w/v、约3%w/v、或约4%w/v (基于硫辛酸胆碱酯) 的硫辛酸胆碱酯甲苯磺酸盐,

约与所述硫辛酸胆碱酯等摩尔的量的羟丙基- β -环糊精,

约0.1%w/v至约1%w/v的氯化钠,

约0.1%w/v至约0.75%w/v的羟丙基甲基纤维素, 以及

约0.01%w/v至约0.5%w/v的乙酸盐缓冲剂,

其中所述药物组合物具有约4.3至约4.7的pH,

其中所述药物组合物具有约250mOsm至约425mOsm的渗透压摩尔浓度,

其中所述药物组合物不包含防腐剂并且不包含丙氨酸, 并且

其中所述药物组合物满足用于无菌肠胃外多剂量组合物的美国药典防腐标准。

73. 根据权利要求72所述的药物组合物, 其包含约1.5%w/v、约2.5%w/v、约3.2%w/v、约3.3%w/v、约6.3%w/v、约6.7%w/v、约11.2%w/v、约11.5%w/v、约15.0%w/v、或约19.6%w/v的羟丙基- β -环糊精。

74. 根据权利要求50-73中任一项所述的药物组合物, 其中, 所述药物组合物是无菌水溶液。

75. 根据权利要求50-74中任一项所述的药物组合物, 其中, 所述硫辛酸胆碱酯盐基本上都是(R)-硫辛酸胆碱酯盐。

76. 一种制备根据权利要求50-75中任一项所述的药物组合物的方法, 所述方法包括:

将一定量的硫辛酸胆碱酯盐和羟丙基- β -环糊精添加到水中以制备硫辛酸胆碱酯和羟丙基- β -环糊精的溶液,

任选地将张度剂、粘度调节剂、缓冲剂、和防腐剂添加到所述硫辛酸胆碱酯和羟丙基- β -环糊精的溶液中,

用酸或碱调节pH,

任选地添加水以将LACE盐的浓度调节至最终浓度, 以及

任选地对所述溶液进行灭菌以提供所述药物组合物。

77. 一种药物组合物, 其通过根据权利要求76所述的方法制备。

78. 一种用于治疗或预防与氧化损伤相关的疾病或障碍的方法, 所述方法包括向患者眼施用根据权利要求50-75中任一项所述的药物组合物。

79. 一种用于治疗或预防与氧化损伤相关的疾病或障碍的方法, 所述方法包括向患者眼施用以下总日剂量的硫辛酸胆碱酯盐: 约0.1mg至约5mg的硫辛酸胆碱酯、约0.2mg至约3mg的硫辛酸胆碱酯、约0.4mg至约2.5mg的硫辛酸胆碱酯, 或约0.2mg、约0.4mg、约0.5mg、约0.8mg、约0.9mg、约1mg、约1.1mg、约1.2mg、约1.4mg、约1.5mg、约1.6mg、约2.1mg、约2.4mg、约2.8mg、或约3.2mg的硫辛酸胆碱酯,

其中所述硫辛酸胆碱酯呈盐形式, 所述盐形式选自由以下组成的组: 硫辛酸胆碱酯甲苯磺酸盐、硫辛酸胆碱酯苯磺酸盐、硫辛酸胆碱酯氯化物或硫辛酸胆碱酯碘化物。

80. 根据权利要求79所述的方法, 其中, 向所述患者施用所述硫辛酸胆碱酯, 所述硫辛

酸胆碱酯呈根据权利要求50-75中任一项所述的药物组合物的形式。

81. 根据权利要求78所述的方法, 所述方法包括向所述患者眼施用以下总日剂量的硫辛酸胆碱酯甲苯磺酸盐: 约0.2mg至约7mg、或约0.5mg至约5mg、或约0.7mg至约3.5mg、或约0.3mg、约0.6mg、约0.8mg、约1.0mg、约1.5mg、约1.7mg、约2.0mg、约2.2mg、约2.3mg、约2.5mg、约2.6mg、约3.0mg、约3.4、约3.9、约4.5、约5.0、约6.0、或约6.7mg。

82. 一种提高有需要的受试者的远矫正下的近视力(DCNVA)的方法, 所述方法包括向所述受试者眼施用有效量的根据权利要求50-75中任一项所述的药物组合物。

83. 根据权利要求82所述的方法, 其中, 所述DCNVA提高至少1个字母、至少2个字母、至少3个字母、至少4个字母、或至少5个字母。

84. 一种将有需要的受试者的晶状体的调节幅度增加至少0.1屈光度(D)的方法, 所述方法包括向所述受试者眼施用有效量的根据权利要求50-75中任一项所述的药物组合物。

85. 根据权利要求84所述的方法, 其中, 所述晶状体的调节幅度增加至少0.2、0.5、1、1.2、1.5、1.8、2、2.5、3、或5屈光度。

86. 根据权利要求82-85中任一项所述的方法, 其中, 所述受试者患有与氧化损伤相关的疾病或障碍。

87. 根据权利要求78-81或86中任一项所述的方法, 其中, 所述与氧化损伤相关的疾病或障碍是老花眼或白内障。

88. 根据权利要求50-75中任一项所述的药物组合物, 其满足以下条件中的一种或多种:

其中所述药物组合物在25℃下储存10周之后包含至少95%、至少96%、至少97%、或至少98%的初始量的硫辛酸胆碱酯;

其中所述药物组合物在25℃下储存13周之后包含至少95%、至少96%、至少97%、或至少98%的初始量的硫辛酸胆碱酯; 或

其中所述药物组合物在40℃下储存13周之后包含至少80%、至少85%、至少86%、至少87%、或至少88%的初始量的硫辛酸胆碱酯。

89. 根据权利要求54-53、58-71、74和75中任一项所述的药物组合物, 当施用于兔子时, 所述药物组合物产生为不包含粘度调节剂的药物组合物的房水硫辛酸浓度的至少2倍、至少2.5倍、至少3倍、至少3.5倍、至少4倍、至少5倍、至少6倍、至少7倍、至少8倍、至少9倍、或至少10倍的最大房水硫辛酸浓度(C_{max})。

90. 根据权利要求50-75中任一项所述的药物组合物, 当施用于兔子时, 所述药物组合物产生为包含粘度调节剂的药物组合物的房水硫辛酸浓度的至少2倍、至少2.5倍、至少3倍、至少3.5倍、至少4倍、至少5倍、至少6倍、至少7倍、至少8倍、至少9倍、或至少10倍的最大角膜硫辛酸浓度(C_{max})。

91. 根据权利要求50-75中任一项所述的药物组合物, 当以相对于LACE的HPLC峰面积测量时, 所述药物组合物包含小于约2%、小于约1%、小于约0.5%、小于约0.4%、小于约0.3%、小于约0.2%或小于约0.1%的LACE的缔合物种。

硫辛酸胆碱酯盐的药物组合物及使用其的治疗方法

[0001] 优先权要求

[0002] 本申请要求2020年3月13日提交的国际专利申请号 PCT/CN2020/079271和2020年4月22日提交的美国申请序列号 63/013836的优先权,它们每一者通过援引以其全文并入本文。

技术领域

[0003] 本披露涉及硫辛酸胆碱酯(LACE)的盐形式、其结晶形式,以及其制造工艺和方法。本发明还涉及LACE的药物组合物以及用于使用其治疗眼部障碍的方法。

背景技术

[0004] 硫辛酸(Lipoic acid),也称为硫辛酸(thioctic acid),是具有二硫键的八碳脂肪酸,所述二硫键连接碳6和8以形成1,2-二硫戊环的环。所述酸形成光学异构体,其中异构体R- α -硫辛酸是天然存在的异构体。

[0005] LACE是硫辛酸的胆碱酯。据信胆碱基团用于帮助硫辛酸渗透到眼睛中。在施用滴眼剂之后,硫辛酸与胆碱之间的键被泪膜和角膜中的酯酶水解。

[0006] 老花眼是与年龄相关的无法聚焦近物体;这种病症是由晶状体微观结构的生理学变化引起的,导致使视觉对象处于聚焦下的晶状体的焦距和曲率的自动调节失去灵活性。这种病症典型地通过使用矫正镜片来矫正。据报道,硫辛酸胆碱酯("LACE")(参见例如美国专利号8,410,462)可以恢复近视力。

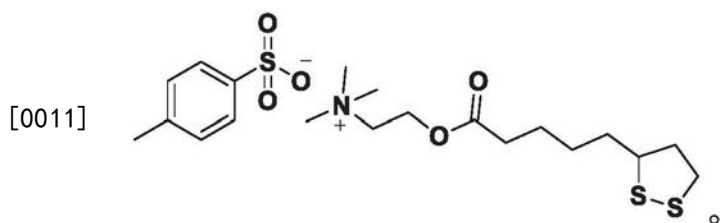
[0007] 离体研究已经证明可以使用蛋白质二硫化物还原剂二硫苏糖醇(DTT)在人供体晶状体中和用硫辛酸在小鼠晶状体中药理学诱导晶状体软化。不受理论的约束,据信这一作用机理允许治疗多种眼部疾病和障碍。这些障碍包括但不限于老花眼、年龄相关性黄斑变性、白内障和干眼症。

[0008] 国际申请公开号WO 2018/055572描述了LACE氯化物和LACE碘化物的药物组合物。然而,如本文所示,LACE氯化物、LACE碘化物或二者可能对大规模生产具有挑战性,可能展现出不稳定性或其组合。例如,LACE氯化物具有无定形特性和高吸湿性。结果是,LACE氯化物盐需要在低水分和惰性气氛下的特殊处理条件。LACE碘化物盐具有以下风险:其可能催化对氧化还原敏感的分子像硫辛酸的氧化。因此,需要更稳定的LACE的盐形式,例如,所述盐形式可以形成结晶形式,例如,所述结晶形式在化学制备工艺中以及还有在制备药物配制品时甚至更容易控制。

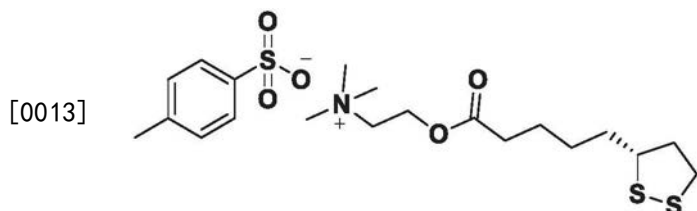
发明内容

[0009] 本发明涉及硫辛酸胆碱酯的盐形式、其结晶形式,及其制造工艺和方法,以及LACE的药物组合物及用于使用其治疗眼部障碍的方法。

[0010] 在一个实施例中,本发明提供了一种硫辛酸胆碱酯甲苯磺酸盐,其具有以下结构:

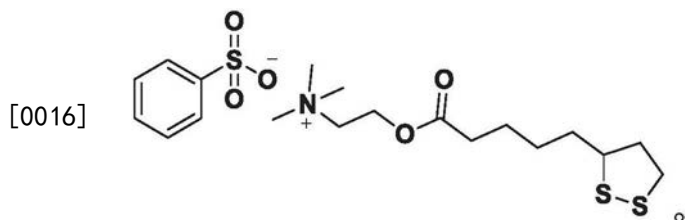


[0012] 在一些实施例中,本发明提供了一种(R)硫辛酸胆碱酯甲苯磺酸盐,其具有以下结构:

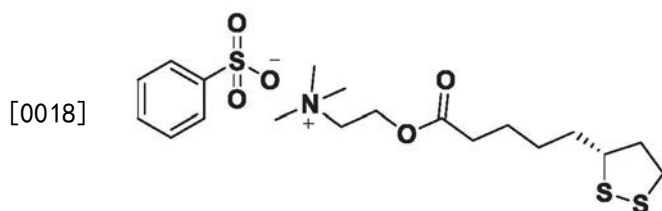


[0014] 具有至少约90%、至少约95%、至少约96%、至少约97%、至少约98%、或至少约99%对映体过量的R异构体。

[0015] 在一个实施例中,本发明提供了一种硫辛酸胆碱酯苯磺酸盐,其具有以下结构:

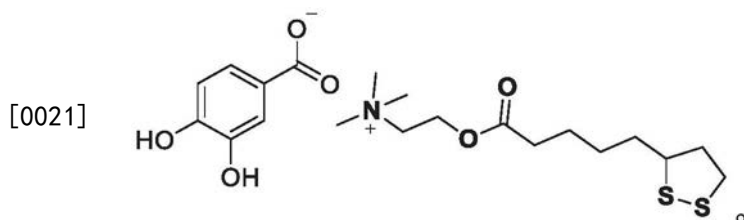


[0017] 在一些实施例中,本发明提供了一种(R)硫辛酸胆碱酯苯磺酸盐,其具有以下结构:

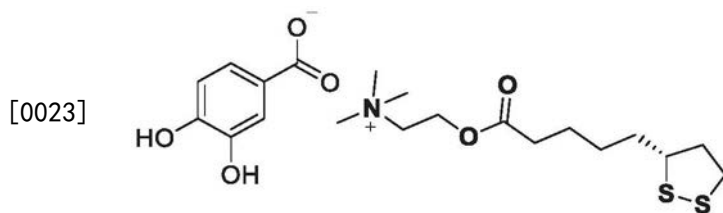


[0019] 具有至少约90%、至少约95%、至少约96%、至少约97%、至少约98%、或至少约99%对映体过量的R异构体。

[0020] 在一个实施例中,本发明提供了一种硫辛酸胆碱酯3,4-二羟基苯甲酸盐,其具有以下结构:



[0022] 在一些实施例中,本发明提供了一种(R)硫辛酸胆碱酯3,4-二羟基苯甲酸盐,其具有以下结构:



[0024] 具有至少约90%、至少约95%、至少约96%、至少约97%、至少约 98%、或至少约 99%对映体过量的R异构体。

[0025] 在一些实施例中,本发明提供了一种硫辛酸胆碱酯(LACE) 甲苯磺酸盐的晶体形式A,其特征在于,X射线衍射图在选自 21.9 、 24.9 、 25.9 、 26.7 、 27.1 、 30.4 、和 $32.1 \pm 0.2^\circ 2\theta$ 的 2θ 值处具有三个或更多个峰。在一些实施例中,所述LACE甲苯磺酸盐的晶体形式A的特征在于 X射线衍射图在选自 11.4 、 15.2 、 18.4 、 19.0 、 19.4 、 19.8 、 21.9 、 22.9 、 24.9 、 25.9 、 26.7 、 27.1 、 29.6 、 30.4 、 $32.1 \pm 0.2^\circ 2\theta$ 的 2θ 值处具有四个、五个、六个、或七个峰。在一些实施例中,所述LACE甲苯磺酸盐的晶体形式A具有与图4中所示的X射线粉末衍射图基本上相同的X射线衍射图。在一些实施例中,所述LACE甲苯磺酸盐的晶体形式A具有与图7中所示基本上相同的FTIR光谱。

[0026] 在一些实施例中,本发明提供了一种硫辛酸胆碱酯(LACE) 甲苯磺酸盐的晶体形式B,其特征在于,X射线衍射图在选自 7.7 、 20.7 、 21.4 、 24.3 、和 $25.37 \pm 0.2^\circ 2\theta$ 的 2θ 值处具有三个或更多个峰。在一些实施例中,所述LACE甲苯磺酸盐的晶体形式B的特征在于X射线衍射图在选自 7.7 、 20.7 、 21.4 、 24.3 、和 $25.37 \pm 0.2^\circ 2\theta$ 的 2θ 值处具有四个或五个峰。在一些实施例中,所述LACE甲苯磺酸盐的晶体形式B具有与图8 中所示的X射线粉末衍射图基本上相同的X射线衍射图。在一些实施例中,所述LACE甲苯磺酸盐的晶体形式B具有与图9中所示基本上相同的FTIR光谱。

[0027] 在一些实施例中,本发明提供了一种硫辛酸胆碱甲苯磺酸盐组合物,所述组合物包含基于组合物的重量至少90重量%的LACE甲苯磺酸盐结晶形式B。

[0028] 在一些实施例中,本发明提供了一种制备LACE甲苯磺酸盐的晶体形式A的方法,所述方法包括将抗溶剂添加到LACE甲苯磺酸盐的溶液中,以使LACE甲苯磺酸盐结晶为晶体形式A。在一些实施例中,所述 LACE甲苯磺酸盐的溶液处于约 25°C 。

[0029] 在一些实施例中,本发明提供了一种制备LACE甲苯磺酸盐的晶体形式B的方法,所述方法包括将LACE甲苯磺酸盐的溶液或悬浮液冷却至低于约 10°C ,以使LACE甲苯磺酸盐结晶为晶体形式B。在一些实施例中,所述方法包括将LACE甲苯磺酸盐的溶液或悬浮液冷却至低于 4°C ,以使LACE甲苯磺酸盐结晶为晶体形式B。

[0030] 在一些实施例中,本发明提供了一种硫辛酸胆碱酯苯磺酸盐的晶体形式,其特征在于,X射线衍射图在选自 4.3 、 12.7 、 18.4 、 19.0 、 19.9 、 20.6 、 20.8 、 21.3 、 23.3 、 24.2 、 25.5 、 27.6 、 31.4 、 33.2 、 35.0 、 $35.4 \pm 0.2^\circ 2\theta$ 的 2θ 值处具有三个、四个、五个、六个、或更多个峰。在一些实施例中,LACE苯磺酸盐具有与图1中所示的X射线粉末衍射图基本上相同的X射线衍射图。

[0031] 在一些实施例中,本发明提供了一种硫辛酸胆碱酯3,4-二羟基苯甲酸盐的晶体形式,其特征在于,X射线衍射图在选自 6.2 、 10.8 、 12.5 、 14.5 、 15.5 、 16.7 、 17.4 、 18.0 、 18.6 、 19.6 、 19.9 、 21.9 、 24.2 、 25.1 、 25.8 、 26.8 、 27.4 、 $31.7 \pm 0.2^\circ 2\theta$ 的 2θ 值处具有三个、四个、五

个、六个、或更多个峰。在一些实施例中，LACE 3,4-二羟基苯甲酸盐具有与图13中所示的X射线粉末衍射图基本上相同的X射线衍射图。

[0032] 在一些实施例中，本发明提供了一种制备硫辛酸胆碱酯(LACE)盐的方法，所述方法包括使LACE氯化物与酸的碱金属盐反应。在一些实施例中，所述碱金属盐是钠盐或钾盐。在一些实施例中，所述酸是选自由以下组成的组的有机酸：苯磺酸、甲苯磺酸、和3,4-二羟基苯甲酸。在特定实施例中，所述反应在合适的溶剂中进行。在另外的特定实施例中，所述溶剂选自由以下组成的组：丙酮、乙腈、乙醇、和甲醇。在制备LACE盐的方法的一些实施例中，LACE氯化物与酸的碱金属盐的反应在0℃至约30℃、或约室温、或约20℃至约25℃的温度下进行。

[0033] 在一些实施例中，本发明提供了一种制备硫辛酸胆碱酯(LACE)甲苯磺酸盐的方法，所述方法包括使LACE氯化物与甲苯磺酸钠在无水溶剂中反应，所述无水溶剂选自由以下组成的组：无水丙酮、无水甲醇、和无水乙腈。在一些实施例中，所述无水溶剂是无水丙酮。在替代性实施例中，所述反应在25℃下维持至少24小时，或至少2、3、4、或5天。

[0034] 在一些实施例中，本发明提供了一种制备硫辛酸胆碱酯(LACE)甲苯磺酸盐的方法，所述方法包括：

[0035] 使硫辛酸与活化剂任选地在溶剂中并且任选地在碱的存在下反应，以产生活化的硫辛酸中间体，

[0036] 使所述活化的硫辛酸中间体与胆碱甲苯磺酸盐任选地在溶剂中并且任选地在碱的存在下反应，以产生LACE甲苯磺酸盐。

[0037] 在一些实施例中，所述活化剂是羰基二咪唑。在一些实施例中，硫辛酸与活化剂的反应在溶剂中并且在碱的存在下进行。在一些实施例中，硫辛酸与活化剂的反应在低于25℃的温度下进行。在一些实施例中，活化的硫辛酸中间体与胆碱甲苯磺酸盐的反应在溶剂中并且在碱的存在下进行。在一些实施例中，活化的硫辛酸中间体与胆碱甲苯磺酸盐的反应在低于25℃、或低于30℃的温度下进行。

[0038] 在一些实施例中，通过添加抗溶剂从反应中沉淀出硫辛酸咪唑中间体，并且将其在与胆碱甲苯磺酸盐反应之前进一步分离。

[0039] 在特定实施例中，硫辛酸与活化剂的反应在2-甲基四氢呋喃中并且在N,N-二异丙基乙胺的存在下进行。在一些实施例中，活化的硫辛酸中间体与胆碱甲苯磺酸盐的反应在选自由丙酮、乙腈、或其混合物组成的组的溶剂中并且在N,N-二异丙基乙胺的存在下进行。

[0040] 在一些实施例中，所述方法进一步包括用活性炭处理LACE甲苯磺酸盐，任选地其中将LACE甲苯磺酸盐溶解在溶剂中。

[0041] 在一些实施例中，本发明提供了一种制备LACE甲苯磺酸盐的结晶形式B的方法，所述方法包括

[0042] 将LACE甲苯磺酸盐溶解在第一溶剂中，

[0043] 将第二溶剂添加到LACE甲苯磺酸盐在所述第一溶剂中的溶液中，

[0044] 将LACE甲苯磺酸盐、第一溶剂和第二溶剂的混合物冷却至低于10℃的温度，

[0045] 以使LACE甲苯磺酸盐的结晶形式B结晶。

[0046] 在一些实施例中，所述第一溶剂是乙腈、乙醇、水、或其混合物，并且所述第二溶剂是丙酮、2-丁酮、甲基叔丁基酮、四氢呋喃、或其混合物。

[0047] 在一些实施例中,本发明提供了一种制备LACE苯磺酸盐的方法,所述方法包括使LACE氯化物与苯磺酸钠在选自以下组成的组的溶剂中反应:无水丙酮、无水甲醇、和无水乙腈。

[0048] 在一些实施例中,本发明提供了一种制备LACE 3,4-二羟基苯甲酸盐的方法,所述方法包括使LACE氯化物与3,4-二羟基苯甲酸钠在选自以下组成的组的溶剂中反应:无水丙酮、无水甲醇、或无水乙腈。

[0049] 在一些实施例中,所述反应在25℃下进行至少24小时,或至少2、3、4、或5天。

[0050] 在一些实施例中,本发明提供了一种药物组合物,其包含有效量的硫辛酸胆碱酯甲磺酸盐或硫辛酸胆碱酯苯磺酸盐、以及药学上可接受的赋形剂。在一些实施例中,所述药物组合物包含呈基本上纯的形式的硫辛酸胆碱酯甲磺酸盐。在一些实施例中,药物组合物包含呈基本上纯的形式的硫辛酸胆碱酯苯磺酸盐。

[0051] 在一些实施例中,将所述药物组合物配制用于眼部用途。

[0052] 在一些实施例中,本发明提供了一种药物组合物,其中硫辛酸胆碱酯是呈溶液。

[0053] 在一些实施例中,本发明提供了一种如本文所述的药物组合物,所述药物组合物用于治疗老花眼。

[0054] 在一些实施例中,本发明提供了一种药物组合物,其包含:

[0055] 硫辛酸胆碱酯盐,

[0056] 羟丙基-β-环糊精,

[0057] 任选地张度剂,

[0058] 任选地粘度调节剂,

[0059] 任选地缓冲剂,

[0060] 任选地防腐剂。

[0061] 在一些实施例中,所述药物组合物包含:

[0062] 约0.5%w/v至约5%w/v (基于硫辛酸胆碱酯) 的所述硫辛酸胆碱酯盐,

[0063] 约1.5%w/v至约25%w/v的羟丙基-β-环糊精,

[0064] 0%w/v至约1%w/v的张度剂,

[0065] 0%w/v至约1%w/v的粘度调节剂,

[0066] 0%w/v至约1%w/v的缓冲剂,

[0067] 0%w/v至约0.5%w/v的防腐剂。

[0068] 在一些实施例中,所述硫辛酸胆碱酯盐是硫辛酸胆碱酯甲磺酸盐、硫辛酸胆碱酯碘化物、硫辛酸胆碱酯苯磺酸盐或硫辛酸胆碱酯氯化物。在特定实施例中,所述硫辛酸胆碱酯盐是硫辛酸胆碱酯甲磺酸盐。在本文所述的任一实施例中,硫辛酸胆碱酯基本上是(R)-硫辛酸胆碱酯。

[0069] 在一些实施例中,所述药物组合物包含约0.01%w/v至约20%w/v 的粘度调节剂。在一些实施例中,所述粘度调节剂选自以下组成的组:聚乙二醇、纤维素剂、及其混合物。在特定实施例中,所述粘度调节剂选自纤维素剂组成的组。在另外的特定实施例中,所述粘度调节剂包含羟丙基甲基纤维素。在特定实施例中,所述粘度调节剂基本上都是羟丙基甲基纤维素。

[0070] 在一些实施例中,所述药物组合物包含约1mM至约300mM的张度剂,所述张度剂选

自由以下组成的组：离子张度剂、非离子张度剂、及其混合物。在特定实施例中，所述张度剂是以约1mM至约150mM 的量存在的氯化钠、氯化钾、或其混合物，或者是以约1mM至约300mM 的量的选自自由以下组成的组的张度剂：甘露醇、右旋糖、及其混合物。在特定实施例中，所述张度剂选自自由以下组成的组：氯化钠、氯化钾、甘露醇、右旋糖、甘油、丙二醇及其混合物。在另外的特定实施例中，所述张度剂包含从0.01%w/v至约1%w/v的量的氯化钠或氯化钾。在另外的特定实施例中，所述张度剂基本上都是从0.01%w/v至约1%w/v的量的氯化钠。

[0071] 在一些实施例中，所述药物组合物包含约0.01%w/v至约1%w/v的缓冲剂。在特定实施例中，所述缓冲剂选自自由以下组成的组：磷酸盐缓冲剂（例如，磷酸二氢钠一水合物、无水磷酸氢二钠）、乙酸盐缓冲剂、柠檬酸盐缓冲剂、硼酸盐缓冲剂、以及HBSS（汉克平衡盐溶液（Hank's Balanced Salt Solution））。在特定实施例中，所述缓冲剂包含乙酸盐，例如，乙酸钠。在另外的特定实施例中，所述缓冲剂基本上都是乙酸盐缓冲剂。

[0072] 在一些实施例中，所述药物组合物具有约4.3至约4.7的pH。

[0073] 在一些实施例中，所述药物组合物包含0%w/v至约0.5%w/v的防腐剂。在特定实施例中，所述防腐剂选自自由以下组成的组：苯扎氯铵、山梨酸、硼酸、及其混合物。在特定实施例中，所述药物组合物不包含苯扎氯铵。在另外的特定实施例中，所述药物组合物不包含任何防腐剂。

[0074] 在一些实施例中，所述药物组合物不包含生物化学能量源，例如，丙氨酸。

[0075] 在一些实施例中，本文所述的药物组合物不包含苯扎氯铵。在特定实施例中，所述药物组合物不包含防腐剂，并且其中所述药物组合物满足用于无菌肠胃外多剂量组合物的美国药典防腐标准（US Pharmacopoeia preservation standards）。

[0076] 在一些实施例中，所述药物组合物包含硫辛酸胆碱酯盐的约1-2摩尔当量的量的羟丙基-β-环糊精。在特定实施例中，所述药物组合物包含与硫辛酸胆碱酯盐等摩尔的量的羟丙基-β-环糊精。

[0077] 在一些实施例中，本文所述的药物组合物具有约250mOsm至约425 mOsm、或约250mOsm至约330mOsm的渗透压摩尔浓度。

[0078] 在特定实施例中，本发明提供了一种药物组合物，其包含：

[0079] 约0.5%w/v、约1.3%w/v、约2.3%w/v、约3%w/v、约4%w/v、或约5%w/v（基于硫辛酸胆碱酯）的硫辛酸胆碱酯甲苯磺酸盐，

[0080] 约与所述硫辛酸胆碱酯等摩尔的量的羟丙基-β-环糊精，

[0081] 约0.1%w/v至约1%w/v的氯化钠，

[0082] 约0.1%w/v至约0.75%w/v的羟丙基甲基纤维素，以及

[0083] 约0.01%w/v至约0.5%w/v的乙酸盐缓冲剂，

[0084] 其中所述药物组合物具有约4.3至约4.7的pH，

[0085] 其中所述药物组合物具有约250mOsm至约425mOsm的渗透压摩尔浓度，

[0086] 其中所述药物组合物不包含防腐剂并且不包含丙氨酸，并且

[0087] 其中所述药物组合物满足用于无菌肠胃外多剂量组合物的美国药典防腐标准。

[0088] 在一些实施例中，所述药物组合物包含约1.5%w/v、约2.5%w/v、约3.2%w/v、约3.3%w/v、约6.3%w/v、约6.7%w/v、约11.2%w/v、约11.5%w/v、约15.0%w/v、或约19.6%w/v的羟丙基-β-环糊精。

- [0089] 在一些实施例中,本文所述的药物组合物是无菌水溶液。
- [0090] 在本文所述的任何药物组合物中,硫辛酸胆碱酯盐基本上都是(R)-硫辛酸胆碱酯盐。
- [0091] 在一些实施例中,本发明提供了一种通过以下过程制造药物组合物的方法:
- [0092] 将一定量的硫辛酸胆碱酯盐和羟丙基- β -环糊精添加到水中以制备硫辛酸胆碱酯和羟丙基- β -环糊精的溶液,
- [0093] 任选地将张度剂、粘度调节剂、缓冲剂、和防腐剂添加到所述硫辛酸胆碱酯和羟丙基- β -环糊精的溶液中,
- [0094] 用酸或碱调节pH,
- [0095] 任选地添加水以将LACE盐的浓度调节至最终浓度,以及
- [0096] 任选地对所述溶液进行灭菌以提供所述药物组合物。
- [0097] 在一些实施例中,本文提供了一种通过以下过程制备的药物组合物:
- [0098] 将一定量的硫辛酸胆碱酯盐和羟丙基- β -环糊精添加到水中以制备硫辛酸胆碱酯和羟丙基- β -环糊精的溶液,
- [0099] 任选地将张度剂、粘度调节剂、缓冲剂、和防腐剂添加到所述硫辛酸胆碱酯和羟丙基- β -环糊精的溶液中,
- [0100] 用酸或碱调节pH,
- [0101] 任选地添加水以将LACE盐的浓度调节至最终浓度,以及
- [0102] 任选地对所述溶液进行灭菌以提供所述药物组合物。
- [0103] 在一些实施例中,本发明提供了一种用于治疗或预防与氧化损伤相关的疾病或障碍的方法,所述方法包括向患者眼施用根据本文所述的任一实施例的药物组合物。
- [0104] 在一些实施例中,本发明提供了一种用于治疗或预防与氧化损伤相关的疾病或障碍的方法,所述方法包括向患者眼施用以下总日剂量的硫辛酸胆碱酯盐:约0.1mg至约5mg的硫辛酸胆碱酯、约0.2mg至约3mg的硫辛酸胆碱酯、约0.4mg至约2.5mg的硫辛酸胆碱酯,或约0.2mg、约0.4mg、约0.5mg、约0.8mg、约0.9mg、约1mg、约1.1mg、约1.2mg、约1.4mg、约1.5mg、约1.6mg、约2.1mg、约2.4mg、约2.8mg、或约3.2mg的硫辛酸胆碱酯,
- [0105] 其中所述硫辛酸胆碱酯呈盐形式,所述盐形式选自由以下组成的组:硫辛酸胆碱酯甲苯磺酸盐、硫辛酸胆碱酯苯磺酸盐、硫辛酸胆碱酯氯化物或硫辛酸胆碱酯碘化物。
- [0106] 在一些实施例中,向所述患者施用所述硫辛酸胆碱酯,所述硫辛酸胆碱酯呈根据本文所述的任一实施例的药物组合物的形式。在一些实施例中,所述方法包括向所述患者眼施用以下总日剂量的硫辛酸胆碱酯甲苯磺酸盐:约0.2mg至约7mg、或约0.5mg至约5mg、或约0.7mg至约3.5mg、或约0.3mg、约0.6mg、约0.8mg、约1.0mg、约1.5mg、约1.7mg、约2.0mg、约2.2mg、约2.3mg、约2.5mg、约2.6mg、约3.0mg、约3.4、约3.9、约4.5、约5.0、约6.0、或约6.7mg。
- [0107] 在一些实施例中,本发明提供了一种提高有需要的受试者的远矫正下的近视力(DCNVA)的方法,所述方法包括眼施用有效量的根据本文所述的任一实施例的药物组合物。在一些实施例中,评估了受试者的双眼DCNVA自基线的变化。在一些实施例中,评估了受试者的单眼DCNVA自基线的变化。在特定实施例中,所述DCNVA提高至少1个字母、至少2个字母、至少3个字母、至少4个字母、或至少5个字母。

[0108] 在一些实施例中,本发明提供了一种将有需要的受试者的晶状体的调节幅度增加至少0.1屈光度(D)的方法,所述方法包括眼施用有效量的根据本文所述的任一实施例的药物组合物。在特定实施例中,所述晶状体的调节幅度增加至少0.2、0.5、1、1.2、1.5、1.8、2、2.5、3、或5 屈光度。

[0109] 在本文所述的任何方法中,受试者患有与氧化损伤相关的疾病或障碍。在特定实施例中,所述与氧化损伤相关的疾病或障碍是老花眼或白内障,例如,早期白内障或幼年白内障。

[0110] 在一些实施例中,本文所述的药物组合物满足以下条件中的一种或多种:

[0111] 其中所述药物组合物在25℃下储存10周之后包含至少95%、至少 96%、至少 97%、或至少98%的初始量的硫辛酸胆碱酯;

[0112] 其中所述药物组合物在25℃下储存13周之后包含至少95%、至少 96%、至少 97%、或至少98%的初始量的硫辛酸胆碱酯;或

[0113] 其中所述药物组合物在40℃下储存13周之后包含至少80%、至少 85%、至少 86%、至少87%、或至少88%的初始量的硫辛酸胆碱酯。

[0114] 在一些实施例中,本文所述的药物组合物,当施用于兔子时,产生为不包含粘度调节剂的药物组合物的房水硫辛酸浓度的至少2倍、至少 2.5倍、至少3倍、至少3.5倍、至少4倍、至少5倍、至少6倍、至少 7倍、至少8倍、至少9倍、或至少10倍的最大房水硫辛酸浓度(C_{max})。

[0115] 在一些实施例中,本文所述的药物组合物,当施用于兔子时,产生为包含粘度调节剂的药物组合物的房水硫辛酸浓度的至少2倍、至少2.5 倍、至少3倍、至少3.5倍、至少4倍、至少5倍、至少6倍、至少7 倍、至少8倍、至少9倍、或至少10倍的最大角膜硫辛酸浓度(C_{max})。在特定实施例中,所述粘度调节剂是羟丙基甲基纤维素。

[0116] 在特定实施例中,当以相对于LACE的HPLC峰面积测量时,本文所述的药物组合物包含小于约2%、小于约1%、小于约0.5%、小于约 0.4%、小于约0.3%、小于约0.2%或小于约0.1%的LACE的缔合物种。

[0117] 本发明的具体实施例将因以下某些具体实施例和权利要求书的更详细的描述而变得显而易见。

附图说明

[0118] 图1提供了硫辛酸胆碱酯苯磺酸盐的结晶形式的XRPD图。

[0119] 图2提供了硫辛酸胆碱酯苯磺酸盐的差示扫描量热法热分析图。

[0120] 图3提供了硫辛酸胆碱酯苯磺酸盐的热重量分析法热分析图。

[0121] 图4提供了硫辛酸胆碱酯甲磺酸盐结晶形式A的x射线衍射图。

[0122] 图5提供了LACE甲磺酸盐形式A的差示扫描量热法热分析图。

[0123] 图6提供了LACE甲磺酸盐形式A的热重量分析法热分析图。

[0124] 图7提供了LACE甲磺酸盐形式A的傅立叶变换红外 (FTIR) 光谱。

[0125] 图8提供了硫辛酸胆碱酯甲磺酸盐形式B的x射线衍射图。

[0126] 图9提供了LACE甲磺酸盐形式B的傅立叶变换红外 (FTIR) 光谱。

[0127] 图10提供了LACE甲磺酸盐形式B的差示扫描量热法热分析图。

- [0128] 图11提供了LACE甲苯磺酸盐形式B的热重量分析法热分析图。
- [0129] 图12提供了在不同条件下和在可变温度XRPD分析中硫辛酸胆碱甲苯磺酸盐的两种多晶形式之间的关系。
- [0130] 图13提供了硫辛酸胆碱酯3,4-二羟基苯甲酸盐的结晶形式的x射线衍射图。
- [0131] 图14提供了硫辛酸胆碱酯碘化物的结晶形式的x射线衍射图。
- [0132] 图15提供了从LACE甲苯磺酸盐、BAC、和NaCl配制品分离的晶体,以及来自包含甲苯磺酸钠、0.02%BAC、和0.5%NaCl的参考配制品的那些晶体的X射线衍射图。
- [0133] 图16提供了通过示例性方法制备的硫辛酸胆碱酯甲苯磺酸盐的 HPLC色谱图并且对比了(R)和(S)异构体的量。

具体实施方式

[0134] 本文所述化合物的语言“有效量”是指在哺乳动物(例如人类)中实现其预期功能所必需或足以实现其预期功能的治疗化合物的量。治疗化合物的有效量可根据以下因素而变化,如哺乳动物中已存在的病原体的量,哺乳动物的年龄、性别和体重,以及本披露的治疗化合物在哺乳动物中治疗眼表障碍和/或其症状的能力。

[0135] 术语“眼科相容的”是指适用于与人类和动物的眼组织接触而没有过度毒性、刺激、过敏反应或其他问题或并发症(与合理的益处/风险比相称)的配制品、聚合物和其他材料和/或剂型。

[0136] 如本文所用,关于疾病或障碍,术语“治疗(treat、treating或 treatment)”在一些实施例中,是指减轻疾病或障碍(即,减慢或阻止或减少疾病或其至少一种临床症状的发展)。在另一个实施例中,“治疗(treat、treating或treatment)”是指减轻或改善至少一种身体参数,包括不能被患者辨别的那些。在又一个实施例中,“治疗(treat、treating 或 treatment)”是指在身体上(例如,可辨别的症状的稳定化)、在生理上(例如,身体参数的稳定化)或二者调节疾病或障碍。在又一个实施例中,“治疗(treat、treating或 treatment)”是指预防或延迟疾病或障碍或其症状的发病或发展或进展。

[0137] 如本文所用,术语“受试者”或“患者”是指人和非人哺乳动物,包括但不限于灵长类动物、兔、猪、马、狗、猫、绵羊和牛。在特定实施例中,受试者或患者是人。在一些实施例中,术语“患者”或“受试者”是指患有本文所述病症(即疾病或障碍)并且将从治疗中受益的人。如本文所用,如果此类受试者(患者)会在生物学上、医学上或生活质量方面从此类治疗中受益,那么所述受试者是对治疗“有需要的”。在特定实施例中,受试者是至少约18岁的成年人。在一些实施例中,受试者是从约40岁至约85岁、约45至约65岁、约45至约55岁、约55至约65岁、或约65至约75岁的成年人。

[0138] 如本文所用,“眼表”是指眼的外表面,其在解剖学上包含角膜(具有上皮、前弹力层(bowman layer)、基质、后弹力层(descement membrane)、内皮)、结膜、结膜囊(cul de sac)、和角膜-巩膜接合处(即角膜缘)。

[0139] 如本文所用,眼施用与眼科施用同义并且包括对眼的所有部分施用,包括眼表的所有部分,如角膜、结膜、结膜囊和角膜-巩膜接合处(即角膜缘)。

[0140] 如本文所用,“安慰剂”是指眼用配制品,其包括所施用的药物组合物的所有组分而不含药物。在一些实施例中,安慰剂可以包含除药物之外的附加组分,如防腐剂、pH调节

剂、张度调节剂等。

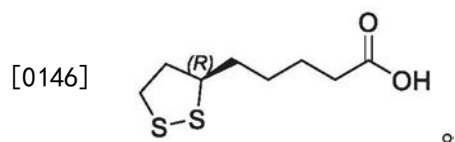
[0141] 如本文所用,术语“约”是指值的范围为指定值的+10%。

[0142] 如本文所用,“多晶型物”是指具有相同化学组成但形成晶体的分子、原子、和/或离子的不同空间排列的晶型。

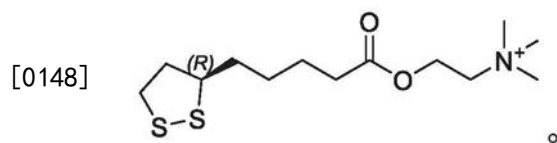
[0143] 如本文所用,“溶剂化物”是指进一步包含结合到晶格结构中的一种或多种溶剂的分子的分子、原子、和/或离子的晶型。溶剂化物中的溶剂分子可以规则排列和/或无序排列存在。溶剂化物可包含化学计量量或非化学计量量的溶剂分子。例如,具有非化学计量量的溶剂分子的溶剂化物可能由溶剂化物中溶剂的部分损失而产生。溶剂化物可能作为包含多于一个LACE分子的二聚物或低聚物在晶格结构中出现。

[0144] 如本文所用,“共晶体”是指为包含两个或更多个不同的分子和/或既非溶剂化物亦非盐的离子化合物的中性结晶单相材料的固体。所述两个或更多个不同的分子和/或离子化合物通常处于一定的化学计量比。例如,LACE:3,4-二羟基苯甲酸盐可以是具有Na-3,4-二羟基苯甲酸盐和 NaCl的共晶体。

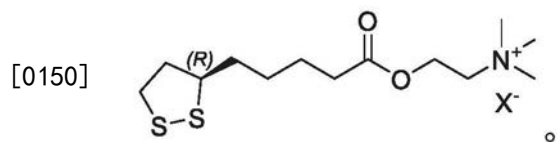
[0145] 如本文所用, α -r-硫辛酸(R)-硫辛酸是指具有以下结构的 α -r-硫辛酸:



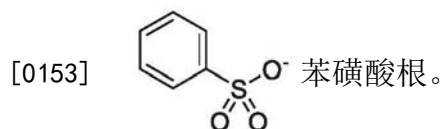
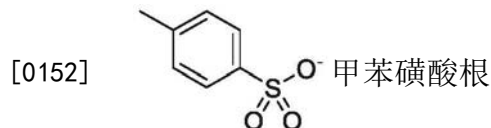
[0147] 如本文所用,(R)-硫辛酸胆碱酯是指具有下式的 α -r-硫辛酸胆碱酯或 α -r-硫辛酸盐胆碱酯:



[0149] 如本文所用,(R)-硫辛酸胆碱酯盐是指具有下式的 α -r-硫辛酸胆碱酯盐或 α -r-硫辛酸盐胆碱酯盐,其中X⁻是抗衡离子:



[0151] 如本文所用,“甲苯磺酸盐(tosylate)”是指4-甲苯磺酸盐(4-toluenesulfonate)并且“苯磺酸盐(besylate)”是指苯磺酸盐(benzenesulfonate),具有作为阴离子的以下结构:

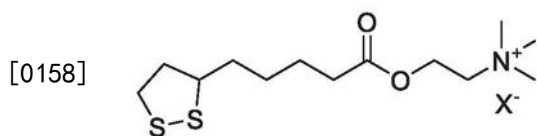


[0154] 如本文所用,“无定形”是指没有结晶的分子、原子、和/或离子的固体形式。无定形固体不显示限定的X射线衍射图。

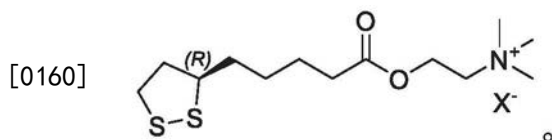
[0155] 如本文所用,当关于形式使用时,“基本上纯的”意指如下形式,所述形式基于化合物的重量具有大于90重量%,包括大于90、91、92、93、94、95、96、97、98和99重量%,并且还包括等于约100重量%的 LACE的纯度。其余的材料包含化合物的一种或多种其他形式、和/或反应杂质和/或由其制备产生的加工杂质。例如,LACE盐的结晶形式可以被认为是基本上纯的,因为其具有如通过本领域此时已知和普遍接受的手段所测量的大于90重量%的纯度,其中其余的小于10重量%的材料包含LACE的一种或多种其他形式和/或反应杂质和/或加工杂质。

[0156] 如本文所用,“基本上都”当关于组分或组合物使用时意指组分占组合物的至少90重量%,包括大于90、91、92、93、94、95、96、97、98、和99重量%。

[0157] 如本文所用,呈大写或小写的“晶体形式”、“结晶形式”、“改性物(modification)”、“多晶型物”或“多晶形式”可互换地使用并且是指具有下面示出的结构的硫辛酸胆碱酯(LACE)盐的结晶形式或多晶形式,其中X是阴离子抗衡离子。



[0159] 在特定实施例中,LACE具有R对映体形式,其具有以下结构:



[0161] LACE盐可以呈无定形或结晶形式。如本文所用,“多晶形式”、“多晶型物”或“共晶体”旨在涵盖LACE盐的结晶水合物或其他结晶溶剂化物。

[0162] 关于X射线衍射峰位置的术语“基本上相同”意指考虑典型的峰位置和强度变异性。例如,本领域技术人员将理解,峰位置(2θ)将示出某些装置间变异性,通常多达0.2°。此外,本领域技术人员将理解,相对峰强度将示出装置间变异性以及由于结晶度、优选取向、制备的样品表面和其他本领域技术人员已知的因素的变异性,并且应该仅作为定性测量。

[0163] 本文给出的任何化学式还旨在表示未经标记的形式以及化合物的同位素标记形式。同位素标记的化合物具有由本文给出的式表示的结构,除了一个或多个原子被具有所选原子质量或质量数的原子代替。可以掺入本披露的化合物中的同位素包括例如氢、碳、氮、和氧的同位素,如³H、¹¹C、¹³C、¹⁴C和¹⁵N。因此,应当理解,本发明的方法能够或可以涉及掺入一种或多种任何上述同位素(包括例如放射性同位素(如³H和¹⁴C))的化合物或其中存在非放射性同位素(如²H和¹³C)的化合物。此类同位素标记的化合物可用于代谢研究(用¹⁴C)、反应动力学研究(例如用²H或³H)、检测或成像技术(如正电子发射断层扫描(PET)或单光子发射计算机断层扫描(SPECT),包括药物或底物组织分布测定),或用于患者的放射性治疗。同位素标记的化合物通常可以通过本领域技术人员已知的常规技术,例如使用适当的同位素标记的试剂代替未标记的先前使用的试剂来制备。

[0164] 如本文使用的短语“药学上可接受的”是指在合理医学判断范围内的那些化合物、材料、组合物和/或剂型,这些是适合用于与人类和动物组织接触使用而没有过多的毒性、刺激、过敏反应或其他问题或并发症,与合理的益处/风险比相称。

[0165] 本领域技术人员将理解,本文所述的药物组合物中的任一组分的相同浓度可以以

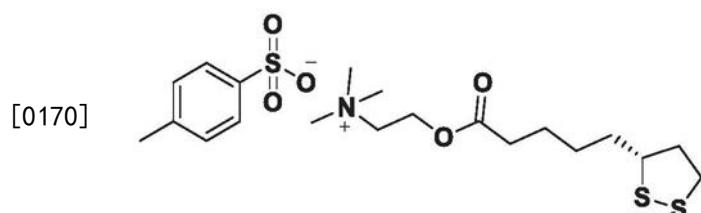
不同单位表示,例如,重量百分比/体积(%w/v)、毫克/毫升(mg/ml)、摩尔(M)或毫摩尔(mM)。

[0166] 硫辛酸胆碱酯的固体形式

[0167] LACE氯化物的固体形式是无定形的、高度吸湿的、热不稳定且对氧高度敏感的。这导致在正常的制造和储存条件下难以处理的活性药物成分。本披露中描述的新颖的盐形式克服了这些挑战以提供具有如本文所述的良好处理特性的盐形式。

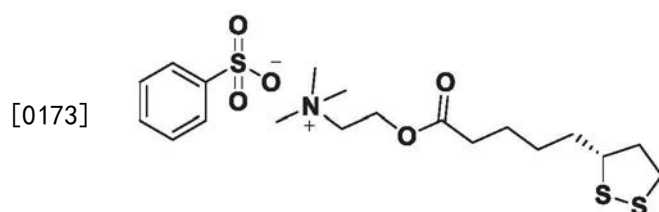
[0168] 因此,在一方面,本发明涉及硫辛酸胆碱酯的盐。在一方面,本发明涉及硫辛酸胆碱酯盐,所述硫辛酸胆碱酯盐在最高达60%RH的条件下吸收小于约5%、小于约4%、小于约3%或小于约2%的水分和/或在 40℃下1周之后展现出小于2%的降解。在特定实施例中,所述硫辛酸胆碱酯盐是硫辛酸胆碱酯甲苯磺酸盐。

[0169] 在一些实施例中,本发明涉及硫辛酸胆碱酯的结晶盐。在一些实施例中,本发明涉及一种硫辛酸胆碱酯甲苯磺酸盐。在特定实施例中,本发明涉及一种结晶硫辛酸胆碱酯甲苯磺酸盐。在特定实施例中,硫辛酸胆碱酯甲苯磺酸盐呈基本上纯的形式。在特定实施例中,硫辛酸胆碱酯甲苯磺酸盐是具有以下结构的(R)硫辛酸胆碱酯甲苯磺酸盐:



[0171] 具有至少约90%、至少约95%、至少约96%、至少约97%、至少约98%、或至少约99%对映体过量的R异构体。在特定实施例中,硫辛酸胆碱酯甲苯磺酸盐基本上都是(R)-硫辛酸胆碱酯甲苯磺酸盐。

[0172] 在一些实施例中,本发明涉及一种硫辛酸胆碱酯苯磺酸盐。在特定实施例中,本发明涉及一种结晶硫辛酸胆碱酯苯磺酸盐。在特定实施例中,硫辛酸胆碱酯苯磺酸盐呈基本上纯的形式。在特定实施例中,硫辛酸胆碱酯苯磺酸盐是具有以下结构的(R)硫辛酸胆碱酯苯磺酸盐:



[0174] 具有至少约90%、至少约95%、至少约96%、至少约97%、至少约 98%、或至少约99%对映体过量的R异构体。在特定实施例中,硫辛酸胆碱酯苯磺酸盐基本上都是(R)-硫辛酸胆碱酯苯磺酸盐。

[0175] 在一些实施例中,本发明涉及一种硫辛酸胆碱酯碘化物或基本上都是(R)-硫辛酸胆碱酯碘化物。在特定实施例中,本发明涉及硫辛酸胆碱酯碘化物的结晶盐。在一些实施例中,本发明涉及一种硫辛酸胆碱酯3,4-二羟基苯甲酸盐或基本上都是(R)-硫辛酸胆碱酯3,4-二羟基苯甲酸盐。在特定实施例中,本发明涉及硫辛酸胆碱酯3,4-二羟基苯甲酸盐的结晶形式。

[0176] 在一些实施例中,本发明提供了一种硫辛酸胆碱酯(LACE) 甲苯磺酸盐的晶体形式A,其特征在于,X射线衍射图在选自21.9、24.9、25.9、26.7、27.1、30.4、和 $32.1 \pm 0.2^\circ 2\theta$ 的 2θ 值处具有三个或更多个峰。在一些实施例中,本发明提供了一种LACE甲苯磺酸盐的晶体形式A,其特征在于,X射线衍射图在选自11.4、15.2、18.4、19.0、19.4、19.8、21.9、22.9、24.9、25.9、26.7、27.1、29.6、30.4、 $32.1 \pm 0.2^\circ 2\theta$ 的 2θ 值处具有三个、四个、五个、六个、七个或更多个峰。在一些实施例中,本发明提供了一种LACE甲苯磺酸盐的晶体形式A,其具有与图4中所示的X射线衍射图基本上相同的X射线衍射图。在一些实施例中,所述LACE甲苯磺酸盐的晶体形式A具有与图7中所示基本上相同的FTIR光谱。

[0177] 在一些实施例中,本发明提供了一种硫辛酸胆碱酯(LACE) 甲苯磺酸盐的晶体形式B,其特征在于,X射线衍射图在选自7.7、20.7、21.4、24.3、和 $25.37 \pm 0.2^\circ 2\theta$ 的 2θ 值处具有三个或更多个峰。在一些实施例中,本发明提供了一种LACE甲苯磺酸盐的晶体形式B,其特征在于,X射线衍射图在选自7.7、20.7、21.4、24.3、和 $25.37 \pm 0.2^\circ 2\theta$ 的 2θ 值处具有四个或五个峰。在一些实施例中,本发明提供了一种硫辛酸胆碱酯(LACE) 甲苯磺酸盐的晶体形式B,其特征在于,X射线衍射图在选自7.7、11.5、15.4、18.5、18.8、19.2、20.7、21.4、23.0、24.3、25.4、29.6、30.9、32.7的 2θ 值处具有三个、四个、五个、六个、七个或更多个峰。在一些实施例中,本发明提供了一种LACE甲苯磺酸盐的晶体形式B,其具有与图8中所示的X射线衍射图基本上相同的X射线衍射图。在一些实施例中,所述LACE甲苯磺酸盐的晶体形式B具有与图9中所示基本上相同的FTIR光谱。

[0178] 在一些实施例中,本发明提供了一种硫辛酸胆碱酯苯磺酸盐的晶体形式,其特征在于,X射线衍射图在选自4.3、12.7、18.4、19.0、19.9、20.6、20.8、21.3、23.3、24.2、25.5、27.6、31.4、33.2、35.0、 $35.4 \pm 0.2^\circ 2\theta$ 的 2θ 值处具有三个、四个、五个、六个、七个或更多个峰。在一些实施例中,LACE苯磺酸盐具有与图1中所示的X射线粉末衍射图基本上相同的X射线衍射图。

[0179] 在一些实施例中,本发明提供了一种硫辛酸胆碱酯碘化物的晶体形式,其特征在于,X射线衍射图在选自4.9、18.3、19.5、20.6、22.1、24.0、24.4、27.4、29.4、30.2、31.5、31.9、33.6、34.4、 $36.2 \pm 0.2^\circ 2\theta$ 的 2θ 值处具有三个、四个、五个、六个、七个或更多个峰。在一些实施例中,LACE碘化物具有与图14中所示的X射线粉末衍射图基本上相同的X射线衍射图。

[0180] 在一些实施例中,本发明提供了一种硫辛酸胆碱酯3,4-二羟基苯甲酸盐的晶体形式,其特征在于,X射线衍射图在选自6.2、10.8、12.5、14.5、15.5、16.7、17.4、18.0、18.6、19.6、19.9、21.9、24.2、25.1、25.8、26.8、27.4、 $31.7 \pm 0.2^\circ 2\theta$ 的 2θ 值处具有三个、四个、五个、六个、七个或更多个峰。在一些实施例中,LACE 3,4-二羟基苯甲酸盐具有与图13中所示的X射线粉末衍射图基本上相同的X射线衍射图。

[0181] 制造LACE的固体形式的方法

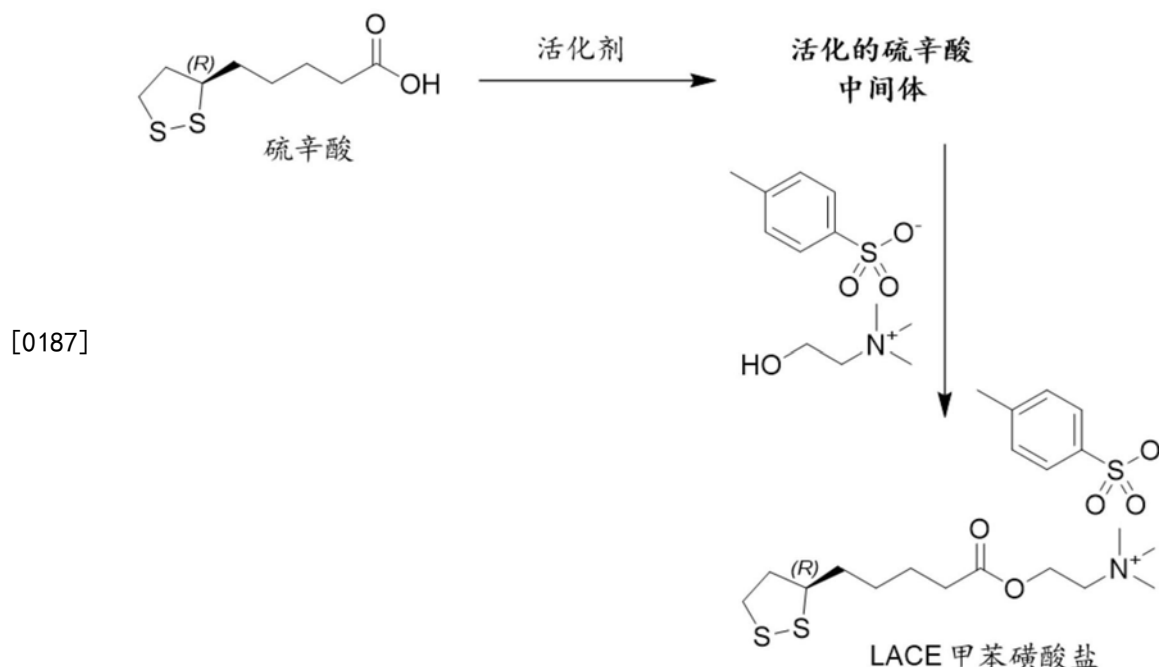
[0182] 在一些实施例中,本发明提供了一种制备LACE甲苯磺酸盐的晶体形式A的方法,所述方法包括将抗溶剂添加到LACE甲苯磺酸盐的溶液中,以使LACE结晶为晶体形式A。在一些实施例中,所述LACE甲苯磺酸盐的溶液处于约25℃。在一些实施例中,本发明提供了一种LACE 甲苯磺酸盐晶体形式A,其通过将抗溶剂添加到LACE甲苯磺酸盐的溶液中,以使LACE结晶为晶体形式A而制得。

[0183] 在一些实施例中,本发明提供了一种制备LACE甲苯磺酸盐的晶体形式B的方法,所述方法包括将LACE甲苯磺酸盐的溶液或悬浮液冷却至低于10℃,以使LACE结晶为晶体形式B。在一些实施例中,所述方法包括将LACE甲苯磺酸盐的溶液或悬浮液冷却至低于4℃,以使LACE 甲苯磺酸盐结晶为晶体形式B。在一些实施例中,本发明提供了一种 LACE甲苯磺酸盐晶体形式B,其通过将LACE甲苯磺酸盐的溶液或悬浮液冷却至低于10℃、或低于4℃而制得。

[0184] 在一些实施例中,本发明提供了一种制备LACE盐的方法,所述方法包括使LACE氯化物与酸的碱金属盐反应。在一些实施例中,本发明提供了一种LACE盐,其通过使LACE氯化物与酸的碱金属盐反应而制得。在一些实施例中,所述碱金属盐是钠盐或钾盐。在一些实施例中,所述酸是有机酸,如苯磺酸、甲苯磺酸、或3,4-二羟基苯甲酸。在特定实施例中,本发明提供了一种制备LACE甲苯磺酸盐、LACE苯磺酸盐、或LACE 3,4-二羟基苯甲酸盐的方法,所述方法包括使LACE氯化物与苯磺酸钠(苯磺酸盐)、甲苯磺酸钠(甲苯磺酸盐)、或3,4-二羟基苯甲酸钠反应,以分别提供LACE甲苯磺酸盐、LACE苯磺酸盐、或LACE 3,4-二羟基苯甲酸盐。在一些实施例中,所述反应在合适的溶剂中进行。在特定实施例中,所述溶剂选自丙酮、乙腈、乙醇、或甲醇。在特定实施例中,所述反应在约0℃至约30℃、更特别地约室温、或约20℃至约25℃的温度下进行。

[0185] 在特定实施例中,本发明提供了一种制备LACE甲苯磺酸盐的方法,所述方法包括使LACE氯化物与甲苯磺酸钠在合适的溶剂中反应。在一些实施例中,本发明提供了一种LACE甲苯磺酸盐,其通过使LACE氯化物与甲苯磺酸钠在合适的溶剂中反应而制得。在特定实施例中,所述反应在无水溶剂,如无水丙酮、无水甲醇、或无水乙腈中进行。在特定实施例中,所述溶剂是无水丙酮,并且所述反应在25℃下维持至少24 小时,或至少2、3、4、或5天。

[0186] 在一些实施例中,LACE甲苯磺酸盐如下面方案中所示进行制备。在特定实施例中,本披露提供了一种通过下面示出的方法制成的LACE 甲苯磺酸盐。



[0188] 在一些实施例中,LACE甲苯磺酸盐通过以下方法制备:

[0189] 使硫辛酸与活化剂反应以产生活化的硫辛酸中间体,以及

[0190] 使所述活化的硫辛酸中间体与胆碱甲苯磺酸盐反应以产生 LACE甲苯磺酸盐。

[0191] 在一些实施例中,在与胆碱甲苯磺酸盐反应之前分离所述活化的硫辛酸中间体。在其他实施例中,在与胆碱甲苯磺酸盐反应之前不分离所述活化的硫辛酸中间体。

[0192] 在一些实施例中,硫辛酸与活化剂的反应在合适的溶剂中进行。在特定实施例中,所述溶剂是四氢呋喃或2-甲基四氢呋喃。在一些实施例中,硫辛酸与活化剂的反应在低于25℃、或低于10℃的温度下进行。在特定实施例中,硫辛酸与活化剂的反应在低于0℃的温度下进行,或持续约5小时、约4小时、约3小时、约2小时、或约1小时的时间段。在一些实施例中,硫辛酸与活化剂的比率为约1:0.8-约1:1.3、或约1:1.2。在特定实施例中,所述活化剂是碳二亚胺,如N,N'-二环己基碳二亚胺、乙基(二甲基氨基丙基)碳二亚胺或N,N'-二异丙基碳二亚胺。在一些实施例中,所述活化剂是羰基二咪唑。在一些实施例中,硫辛酸与活化剂的反应在碱的存在下进行。在特定实施例中,所述碱是非亲核碱。在一些实施例中,所述碱是,例如,二甲基氨基吡啶、1,8-二氮杂二环十一碳-7-烯、1,5-二氮杂二环(4.3.0)壬-5-烯、2,6-二-叔丁基吡啶、或N,N'-二异丙基乙胺。在特定实施例中,所述碱是N,N'-二异丙基乙胺。在特定实施例中,硫辛酸与羰基二咪唑在2-甲基四氢呋喃中、在N,N'-二异丙基乙胺的存在下、在低于25℃的温度下反应约2-3小时以产生硫辛酸咪唑中间体。在特定实施例中,通过添加抗溶剂从反应中沉淀出所述硫辛酸咪唑中间体,任选地在冷却至低于0℃的情况下。在特定实施例中,所述抗溶剂是叔丁基甲基醚。在特定实施例中,通过合适的方法如离心或过滤从反应中分离所述硫辛酸咪唑中间体。

[0193] 在一些实施例中,所述活化的硫辛酸中间体与胆碱甲苯磺酸盐在合适的溶剂中、任选地在碱的存在下反应,以产生LACE甲苯磺酸盐。在一些实施例中,所述溶剂是2-丁酮、丙酮、乙腈、2-甲基四氢呋喃、四氢呋喃、或其混合物。在一些实施例中,活化的硫辛酸中间体与胆碱甲苯磺酸盐的反应在低于25℃、或低于30℃的温度下进行,或持续约12小时、约1天、约2天、或最高达5天。在一些实施例中,活化的硫辛酸中间体与胆碱甲苯磺酸盐的比率为约1:0.8-约1:1.3、或约1:1。在特定实施例中,所述活化的硫辛酸中间体是硫辛酸咪唑中间体并且用于与胆碱甲苯磺酸盐的反应的溶剂是丙酮、乙腈、或其混合物。在一些实施例中,通过添加抗溶剂从反应中沉淀出所述LACE甲苯磺酸盐。在特定实施例中,所述抗溶剂是叔丁基甲基醚。在特定实施例中,通过合适的方法如离心或过滤从反应中分离所述LACE甲苯磺酸盐。

[0194] 在一些实施例中,在合适的溶剂中用活性炭进一步处理所述LACE甲苯磺酸盐。在一些实施例中,在溶剂中溶解所述LACE甲苯磺酸盐。在一些实施例中,所述溶剂是2-丁酮、丙酮、乙腈、水、或其混合物。在特定实施例中,在用活性炭处理期间,温度维持低于30℃。在一些实施例中,用活性炭处理的时间是最高达5小时、约1-3小时、约1小时、约2小时、约3小时、约4小时、或约5小时。在一些实施例中,通过合适的方法如过滤或离心从混合物中分离所述活性炭。

[0195] 在一些实施例中,本披露提供了一种通过以下方式制备LACE甲苯磺酸盐的结晶形式B的方法:将LACE甲苯磺酸盐溶解在第一溶剂中并且添加第二溶剂以从溶液中结晶LACE甲苯磺酸盐形式B。任选地,将LACE甲苯磺酸盐、第一溶剂和第二溶剂的混合物冷却至低于10℃、或低于0℃的温度。在特定实施例中,所述第一溶剂是乙腈、乙醇、水、或其混合物。在特定实施例中,所述第二溶剂是丙酮、2-丁酮、甲基叔丁基酮、四氢呋喃、或其混合物。在特定实施例中,所述第一溶剂是2-丁酮和水的混合物,并且所述第二溶剂是2-丁酮。在其他

特定实施例中,所述第一溶剂是乙腈并且所述第二溶剂是丙酮。

[0196] 在一些实施例中,本披露提供了一种LACE甲苯磺酸盐,其具有小于约10%、小于约9%、小于约8%、小于约7%、小于约6%、小于约5%、小于约4%、小于约3%、小于约2%、小于约1%、或小于约0.5%的LACE的缔合物种。

[0197] 在一些实施例中,本披露提供了一种LACE甲苯磺酸盐,其具有小于约1%、小于约0.9%、小于约0.8%、小于约0.7%、小于约0.6%、小于约0.5%、小于约0.4%、小于约0.3%、小于约0.2%、小于约0.1%、小于约0.05%、小于约0.02%的遗传毒性杂质。在特定实施例中,所述遗传毒性杂质是甲苯磺酸甲基酯。

[0198] 在特定实施例中,本发明提供了一种制备LACE苯磺酸盐的方法,所述方法包括使LACE氯化物与苯磺酸钠在合适的溶剂中反应。在特定实施例中,所述反应在无水溶剂,如无水丙酮、无水甲醇、或无水乙腈中进行。在特定实施例中,所述溶剂是无水乙腈,并且所述反应在25℃下维持最高达24小时。

[0199] 在特定实施例中,本发明提供了一种制备LACE 3,4-二羟基苯甲酸盐的方法,所述方法包括使LACE氯化物与3,4-二羟基苯甲酸钠在合适的溶剂中反应。在特定实施例中,所述反应在无水溶剂,如无水丙酮、无水甲醇、或无水乙腈中进行。在特定实施例中,所述溶剂是无水甲醇,并且所述反应在25℃下维持至少24小时,或至少2、3、4、或5天。在又特定实施例中,3,4-二羟基苯甲酸钠通过3,4-二羟基苯甲酸和有机酸(如2-乙基己酸)的钠盐的反应原位产生。

[0200] LACE盐的药物组合物

[0201] 在一些实施例中,本文提供了硫辛酸胆碱酯盐的药物组合物。在特定实施例中,所述硫辛酸胆碱酯盐是硫辛酸胆碱酯甲苯磺酸盐、硫辛酸胆碱酯苯磺酸盐、硫辛酸胆碱酯氯化物、或硫辛酸胆碱酯氯化物。在特定实施例中,本文提供了硫辛酸胆碱酯甲苯磺酸盐的药物组合物。

[0202] 在一些实施例中,硫辛酸酯盐在药物组合物中的浓度为基于硫辛酸胆碱酯阳离子约0.1%w/v至10%w/v、约1%w/v至约5%w/v、或约0.5% w/v、1%w/v、约1.1%w/v、约1.2%w/v、约1.3%w/v、约1.4%w/v、约1.5%w/v、约2.0%w/v、约2.3%w/v、约2.5%w/v、约3.0%w/v、约3.5%w/v、约4.0%w/v、约4.5%w/v、约5%w/v、约6%w/v、约7%w/v、约8%w/v、约9%w/v、或约10%w/v。将理解,盐的实际百分比量将取决于所使用的盐形式。例如,2.2%w/v的硫辛酸胆碱酯甲苯磺酸盐对应于1.3%w/v的硫辛酸胆碱酯。除非另外指出,否则本文的百分比以重量/体积的单位表示,即,%w/v。将理解,%w/v可以可替代地表示为mg/ml。因此,1.3%w/v对应于13mg/ml。在特定实施例中,所述药物组合物包含约0.8%w/v、约2.1%w/v、约2.2%w/v、约3.7%w/v、约4.8%w/v、或约6.4%w/v的浓度的硫辛酸胆碱酯甲苯磺酸盐,这对应于约0.5%w/v、约1.3%w/v、约1.4%w/v、约2.3%w/v、约3.0%w/v、和约4.0%w/v的硫辛酸胆碱酯阳离子。

[0203] 在一些实施例中,所述药物组合物包含环糊精。在一些实施例中,环糊精是羟丙基β-环糊精(HPBCD)。在特定实施例中,环糊精以约1%w/v至约30%w/v、或约2.5%w/v、约5%w/v、约6%w/v、约10%w/v、约15%w/v、约19%w/v、约20%w/v、约25%w/v、或约30%w/v的量存在。在特定实施例中,所述药物组合物包含硫辛酸胆碱酯的约1至约2摩尔当量、或约1至约1.5摩尔当量的量的HPBCD。在特定实施例中,所述药物组合物包含约1.5%w/v、

2.5%w/v、6.5%w/v、约15%w/v、或约19.6%w/v的HPBCD。在一些实施例中,所述药物组合物包含约 1.5%w/v、约2.5%w/v、约3.3%w/v、约6.7%w/v、约11.5%w/v、约 15.0%w/v、或约19.6%w/v的HPBCD。

[0204] 在一些实施例中,所述药物组合物包含粘度调节剂。在一些实施例中,粘度调节剂是卡伯波(carbopol)凝胶、纤维素剂(例如,羟丙基甲基纤维素、羟乙基纤维素)、聚卡波非、聚乙烯醇、右旋糖酐、明胶、甘油、聚乙二醇、泊洛沙姆407、聚乙烯醇和聚乙烯吡咯烷酮或其混合物。粘度调节剂的合适量可以在0.1%w/v至20%w/v的范围内,或约 0.1%w/v、约0.2%w/v、约0.3%w/v、约0.4%w/v、约0.5%w/v、约1% w/v、约2%w/v、约3%w/v、约4%w/v、约5%w/v、约8%w/v、约10% w/v、约12%w/v、约14%w/v、约16%w/v、约18%w/v、或约20%w/v。在特定实施例中,粘度调节剂是为羟丙基甲基纤维素(HPMC)或羟乙基纤维素或其混合物的纤维素剂,其量为从0.1%w/v至约1%w/v、或约0.5%w/v。在特定实施例中,粘度调节剂是HPMC。在其他实施例中,粘度调节剂是聚乙二醇,其量为约2%w/v、约3%w/v、约4%w/v、约 5%w/v、约6%w/v、约7%w/v、约8%w/v、或约9%w/v、或约10%w/v、约11%w/v、约12%w/v、约13%w/v、约14%w/v、约15%w/v、约16% w/v、约17%w/v、约18%w/v、约19%w/v、或约20%w/v。在特定实施例中,聚乙二醇是PEG300或PEG400。在特定实施例中,粘度调节剂基本上都是HPMC或者基本上都是PEG 300。

[0205] 在一些实施例中,本文所述的药物组合物具有至少1cP、至少5cP、至少10cP、至少20cP至至多约200cP的粘度。

[0206] 在一些实施例中,所述药物组合物包含缓冲剂。合适的缓冲剂可以是本领域已知的可以达到配制品期望pH(例如,本文所述)的那些缓冲剂中的任一种。非限制性实例包括磷酸盐缓冲剂(例如,磷酸二氢钠一水合物、无水磷酸氢二钠)、乙酸盐缓冲剂、柠檬酸盐缓冲剂、硼酸盐缓冲剂、以及HBSS(汉克平衡盐溶液)。可以基于期望pH容易地计算缓冲剂的合适量。在特定实施例中,缓冲剂是乙酸盐缓冲剂。然而,在一些实施例中,所述药物组合物不包含缓冲剂。在一些实施例中,用酸(例如,盐酸)或碱(例如,氢氧化钠)将水溶液或最终药物组合物的 pH调节至期望的pH范围(例如,如本文所述)。

[0207] 在一些实施例中,所述药物组合物具有4至8的pH。在一些实施例中,所述药物组合物具有约4至约5、约4至约6、约4.2至约4.8、约 4.3至约4.7、或约4.25至约4.75的pH。在特定实施例中,所述药物组合物具有约4.5的pH。在一些实施例中,用酸(例如,盐酸)或碱(例如,氢氧化钠)将水溶液或最终药物组合物的pH调节至期望的pH范围(例如,如本文所述)。

[0208] 在一些实施例中,所述药物组合物包含张度剂。合适的张度剂可以是本领域已知的那些张度剂中的任一种并且可以包括离子或非离子张度剂。离子张度剂的非限制性实例包括氯化钠、氯化钾、和其他药学上可接受的盐、及其混合物。非离子张度剂的非限制性实例包括甘露醇、右旋糖、甘油、丙二醇、聚乙二醇、及其混合物。在特定实施例中,张度剂是以最高达150mM、或约5至约150mM、约50至约150mM、约 100至约150mM、或约50至约100mM的量存在的离子张度剂,或以最高达100mM、最高达150mM、最高达200mM、最高达250mM、或最高达300mM的量存在的非离子张度剂。在一些实施例中,张度剂是氯化钠或氯化钾,其量为从约0.01%w/v至约1%w/v、或约0.1%w/v、约0.2%w/v、约0.3%w/v、约0.4%w/v、约0.5%w/v、约0.6%w/v、约 0.7%w/v、约0.8%w/v、约0.9%w/v、或约1%w/v。本领域普通技术人员将理解以%w/v计的浓度也可以以mM表示。在特定实施例中,张度剂是氯化钠。在具体实施例

中,氯化钠以从约0.01%w/v至约1%w/v、约0.1%w/v至约0.5%w/v、或约0.1%w/v、约0.2%w/v、约0.3%w/v、约0.4%w/v、约0.5%w/v、约0.6%w/v、约0.7%w/v、约0.8%w/v、约0.9%w/v、或约1%w/v的量存在。在具体实施例中,氯化钠以约0.1% w/v、约0.2%w/v、或约0.5%w/v的量存在。在具体实施例中,氯化钠以约0.25%w/v、约0.5%w/v、或约0.6%w/v的量存在。在具体实施例中,氯化钠以约0.1%w/v、约0.28%w/v、或约0.53%w/v的量存在。

[0209] 在一些实施例中,本文所述的药物组合物具有约200至约450毫渗摩尔/千克(mOsm/kg)的渗透压摩尔浓度。在特定实施例中,本文所述的药物组合物是等渗的,或者具有约250至约425mOsm/kg、或约250 至约330mOsm/kg、或约260至约300mOsm/kg的渗透压摩尔浓度。

[0210] 在一些实施例中,所述药物组合物包含防腐剂。合适的防腐剂可以是本领域已知的那些防腐剂中的任一种。非限制性实例包括苯扎氯铵(BAC)、山梨酸、硼酸、十六烷基三甲铵(cetrimonium)、氯丁醇、乙二胺四乙酸二钠(EDTA)、聚季铵盐-1(Polyquad®)、聚六亚甲基双胍(PHMB)、稳定的氧氯络合物(PURITE®)、过硼酸钠、SofZia®、或其组合。防腐剂在所述药物组合物中的合适量可以是约0.005%w/v至 0.1%w/v、约0.005%w/v、约0.01%w/v、约0.02%w/v、约0.05%w/v、或约0.1%w/v的量。在一些实施例中,防腐剂是苯扎氯铵。在一些实施例中,苯扎氯铵处于约0.003%w/v至约0.1%w/v、或0.003%w/v、0.01% w/v、0.02%w/v、0.05%w/v、0.1%w/v的量。在一些实施例中,苯扎氯铵处于约0.01%w/v或0.02%w/v的量。在一些实施例中,所述药物组合物包含硼酸或山梨酸,其量为约0.1%w/v至约0.5%w/v、或约0.1%w/v 至约0.4%w/v、或约0.1%w/v、约0.2%w/v、约0.3%w/v、约0.4%w/v、或约0.5%w/v。在一些实施例中,所述药物组合物包含以上所述的量的硼酸和苯扎氯铵的混合物。在一些实施例中,所述药物组合物包含约 0.1%w/v的量的山梨酸,或约0.3%w/v的量的硼酸。在本文所述的任一实施例中,防腐剂处于眼用可接受的量。在一些实施例中,所述药物组合物不含防腐剂。

[0211] 在一些实施例中,本文披露的药物组合物可包含表面活性剂。合适的表面活性剂可以是本领域已知的那些表面活性剂中的任一种,包括离子表面活性剂和非离子表面活性剂。非离子表面活性剂的非限制性实例包括聚氧乙烯脂肪酯(例如,聚山梨醇酯80[聚(氧乙烯)脱水山梨糖醇单油酸酯]、聚山梨醇酯60[聚(氧乙烯)脱水山梨糖醇单硬脂酸酯]、聚山梨醇酯40[聚(氧乙烯)脱水山梨糖醇单棕榈酸酯]、聚(氧乙烯)脱水山梨糖醇单月桂酸酯、聚(氧乙烯)脱水山梨糖醇三油酸酯或聚山梨醇酯65[聚(氧乙烯)脱水山梨糖醇三硬脂酸酯])、聚氧乙烯氢化蓖麻油(例如,聚氧乙烯氢化蓖麻油10、聚氧乙烯氢化蓖麻油40、聚氧乙烯氢化蓖麻油50 或聚氧乙烯氢化蓖麻油60)、聚氧乙烯聚氧丙烯二醇(例如,聚氧乙烯(160)聚氧丙烯(30)二醇[Pluronic F681]、聚氧乙烯(42)聚氧丙烯(67)二醇[Pluronic P123]、聚氧乙烯(54)聚氧丙烯(39)二醇[Pluronic P85]、聚氧乙烯(196)聚氧丙烯(67)二醇[Pluronic F1271]或聚氧乙烯(20)聚氧丙烯(20)二醇[Pluronic L-441])、聚氧乙烯40硬脂酸酯、蔗糖脂肪酸酯、及其组合。在一些实施例中,表面活性剂是聚山梨醇酯 80。表面活性剂在所述药物组合物中的合适量可以在约0.01%w/v至约 5%w/v的范围内(例如,约0.05%w/v、约0.1%w/v、约0.2%w/v、约 0.5%w/v、约1%w/v、约2%w/v、约3%w/v、约4%w/v、或约5%w/v,或基于这些指定数值的任何范围)。在一些实施例中,按组合物的重量计,

表面活性剂是聚山梨醇酯80,并且聚山梨醇酯80的量在0.05%至5%的范围内(例如,0.05%、0.1%、0.2%、0.5%、1%、2%、3%、4%、5%,或基于这些指定数值的任何范围)。在一些实施例中,按组合物的重量计,聚山梨醇酯80的量为0.5%。在本文所述的任一实施例中,表面活性剂处于眼用可接受的量。在一些实施例中,所述药物组合物不含表面活性剂。

[0212] 在一些实施例中,所述药物组合物含有抗氧化剂。在一些实施例中,抗氧化剂由抗坏血酸盐构成。在另一个实施例中,抗氧化剂含有谷胱甘肽。合适的抗氧化剂可以是本领域已知的那些抗氧化剂中的任一种。非限制性实例包括抗坏血酸、L-抗坏血酸硬脂酸酯、 α -硫代甘油、乙二胺四乙酸、异抗坏血酸、半胱氨酸盐酸盐、N-乙酰半胱氨酸、L-肉碱、柠檬酸、生育酚乙酸酯、二氯异氰尿酸钾、二丁基羟基甲苯、2,6-二-叔丁基-4-甲基苯酚、大豆卵磷脂、硫代硫酸钠、巯基乙酸钠、硫代苹果酸钠、天然维生素E、生育酚、棕榈酸抗坏血酸酯(ascorbyl palmitate)、焦亚硫酸钠、丁基羟基茴香醚、1,3-丁二醇、四[3-(3,5-二-叔丁基-4-羟基苯基)]丙酸季戊四醇酯、没食子酸丙酯、2-巯基苯并咪唑和硫酸羟喹啉。按组合物的重量计,抗氧化剂的合适量可以在约0.1%至约5%的范围内(例如,约0.1%、约0.5%、约1%、约2%、约3%、约4%、或约5%,或基于这些指定数值的任何范围)。在本文所述的任一实施例中,抗氧化剂处于眼用可接受的量。在一些实施例中,所述药物组合物不包含抗氧化剂。

[0213] 在一些实施例中,所述药物组合物含有生物化学能量源。合适的生物化学上可接受的能量源可以是本领域已知的那些中的任一种。例如,生物化学可接受的能量源可以是可通过参与作为能量代谢途径(特别是葡萄糖代谢途径)的中间体,而促进还原的那些中的任一种。合适的生物化学上可接受的能量源的非限制性实例包括氨基酸或其衍生物(例如,丙氨酸、甘氨酸、缬氨酸、亮氨酸、异亮氨酸、2-氧代戊二酸、谷氨酸和谷氨酰胺等),糖或其代谢物(例如,葡萄糖、葡萄糖-6-磷酸(G6P)、丙酮酸酯(例如,丙酮酸乙酯)、乳糖、乳酸盐或其衍生物),脂质(例如,脂肪酸或其衍生物,例如单-、二-和三-甘油酯和磷脂)等(例如,NADH)。生物化学上可接受的能量源的合适量可以在0.01%w/v至5%w/v的范围内(例如,0.05%w/v、0.1%w/v、0.2%w/v、0.5%w/v、1%w/v、2%w/v、3%w/v、4%w/v、或5%w/v)。在一些实施例中,生物化学能量源是丙酮酸乙酯。在一些实施例中,生物化学能量源是丙氨酸。在一些实施例中,丙酮酸乙酯或丙氨酸的量在0.05%w/v至5%w/v的范围内(例如,0.05%w/v、0.1%w/v、0.2%w/v、0.5%w/v、1%w/v、2%w/v、3%w/v、4%w/v、或5%w/v)。在一些实施例中,按组合物的重量计,丙氨酸的量为0.5%。在本文所述的任一实施例中,本文所述的药物组合物不包含生物化学能量源。

[0214] 在一些实施例中,本文提供了药物组合物,所述药物组合物包含硫辛酸胆碱酯盐,

[0215] 羟丙基- β -环糊精,

[0216] 任选地张度剂,

[0217] 任选地粘度调节剂,

[0218] 任选地缓冲剂,以及

[0219] 任选地防腐剂。

[0220] 在一些实施例中,所述药物组合物是水性的。

[0221] 在一些实施例中,本文提供了药物组合物,所述药物组合物包含

[0222] 约0.5%w/v至约5%w/v(基于硫辛酸胆碱酯)的硫辛酸胆碱酯盐,

- [0223] 约2%w/v至约25%w/v的羟丙基-β-环糊精，
- [0224] 最高达300mM的张度剂，
- [0225] 0%w/v至约20%w/v的粘度调节剂，
- [0226] 0%w/v至约1%w/v的缓冲剂，以及
- [0227] 0%w/v至约0.5%w/v的防腐剂。
- [0228] 在一些实施例中，本文提供了药物组合物，所述药物组合物包含
- [0229] 约0.5%w/v至约5%w/v (基于硫辛酸胆碱酯) 的硫辛酸胆碱酯盐，
- [0230] 约2%w/v至约25%w/v的羟丙基-β-环糊精，
- [0231] 最高达300mM的张度剂，所述张度剂选自由以下组成的组：离子张度剂、非离子张度剂、及其混合物，
- [0232] 0%w/v至约20%w/v的粘度调节剂，
- [0233] 0%w/v至约1%w/v的缓冲剂，以及
- [0234] 0%w/v至约0.5%w/v的防腐剂。
- [0235] 在一些实施例中，本文提供了药物组合物，所述药物组合物包含
- [0236] 约0.5%w/v至约5%w/v (基于硫辛酸胆碱酯) 的硫辛酸胆碱酯甲苯磺酸盐，
- [0237] 约2%w/v至约25%w/v的羟丙基-β-环糊精，
- [0238] 最高达150mM的离子张度剂或最高达300mM的非离子张度剂，
- [0239] 0%w/v至约20%w/v的粘度调节剂，
- [0240] 0%w/v至约1%w/v的缓冲剂，以及
- [0241] 0%w/v至约0.5%w/v的防腐剂。
- [0242] 在一些实施例中，本文提供了药物组合物，所述药物组合物包含
- [0243] 约0.5%w/v至约5%w/v (基于硫辛酸胆碱酯) 的硫辛酸胆碱酯碘化物，
- [0244] 约2%w/v至约25%w/v的羟丙基-β-环糊精，
- [0245] 最高达150mM的离子张度剂或最高达300mM的非离子张度剂，
- [0246] 0%w/v至约20%w/v的粘度调节剂，
- [0247] 0%w/v至约1%w/v的缓冲剂，以及
- [0248] 0%w/v至约0.5%w/v的防腐剂。
- [0249] 在一些实施例中，本文提供了药物组合物，所述药物组合物包含
- [0250] 约0.5%w/v至约5%w/v (基于硫辛酸胆碱酯) 的硫辛酸胆碱酯苯磺酸盐，
- [0251] 约2%w/v至约25%w/v的羟丙基-β-环糊精，
- [0252] 最高达150mM的离子张度剂或最高达300mM的非离子张度剂，
- [0253] 0%w/v至约20%w/v的粘度调节剂，
- [0254] 0%w/v至约1%w/v的缓冲剂，以及
- [0255] 0%w/v至约0.5%w/v的防腐剂。
- [0256] 在一些实施例中，本文提供了药物组合物，所述药物组合物包含
- [0257] 约0.5%w/v至约5%w/v (基于硫辛酸胆碱酯) 的硫辛酸胆碱酯氯化物，
- [0258] 约2%w/v至约25%w/v的羟丙基-β-环糊精，
- [0259] 最高达150mM的离子张度剂或最高达300mM的非离子张度剂，
- [0260] 0%w/v至约20%w/v的粘度调节剂，

- [0261] 0%w/v至约1%w/v的缓冲剂,以及
- [0262] 0%w/v至约0.5%w/v的防腐剂。
- [0263] 在一些实施例中,本文提供了药物组合物,所述药物组合物包含
- [0264] 约0.5%w/v至约5%w/v(基于硫辛酸胆碱酯)的硫辛酸胆碱酯甲苯磺酸盐,
- [0265] 约2%w/v至约25%w/v的羟丙基- β -环糊精,
- [0266] 最高达150mM的离子张度剂或最高达300mM的非离子张度剂,
- [0267] 0%w/v至约20%w/v的粘度调节剂,
- [0268] 0.01%w/v至约1%w/v的缓冲剂,以及
- [0269] 0%w/v至约0.5%w/v的防腐剂。
- [0270] 在一些实施例中,本文提供了药物组合物,所述药物组合物包含
- [0271] 约0.5%w/v至约5%w/v(基于硫辛酸胆碱酯)的硫辛酸胆碱酯甲苯磺酸盐,
- [0272] 约2%w/v至约25%w/v的羟丙基- β -环糊精,
- [0273] 最高达150mM的离子张度剂或最高达300mM的非离子张度剂,
- [0274] 0.01%w/v至约20%w/v的粘度调节剂,
- [0275] 0.01%w/v至约1%w/v的缓冲剂,以及
- [0276] 0%w/v至约0.5%w/v的防腐剂,所述防腐剂选自由以下组成的组:苯扎氯铵、山梨酸、硼酸、及其混合物。
- [0277] 在一些实施例中,本文提供了药物组合物,所述药物组合物包含
- [0278] 约0.5%w/v至约5%w/v(基于硫辛酸胆碱酯)的硫辛酸胆碱酯甲苯磺酸盐,
- [0279] 约2%w/v至约25%w/v的羟丙基- β -环糊精,
- [0280] 最高达150mM的离子张度剂或最高达300mM的非离子张度剂,
- [0281] 0%w/v至约20%w/v的粘度调节剂,
- [0282] 0%w/v至约1%w/v的缓冲剂,以及
- [0283] 0%w/v至约0.5%w/v的防腐剂,所述防腐剂选自由以下组成的组:山梨酸、硼酸、及其混合物,
- [0284] 其中所述药物组合物不包含生物化学能量源。
- [0285] 在一些实施例中,本文提供了药物组合物,所述药物组合物包含
- [0286] 约0.5%w/v至约5%w/v(基于硫辛酸胆碱酯)的硫辛酸胆碱酯甲苯磺酸盐,
- [0287] 约2%w/v至约25%w/v的羟丙基- β -环糊精,
- [0288] 最高达150mM的离子张度剂或最高达300mM的非离子张度剂,
- [0289] 0%w/v至约20%w/v的粘度调节剂,
- [0290] 0%w/v至约1%w/v的缓冲剂,以及
- [0291] 0%w/v至约0.5%w/v的防腐剂,
- [0292] 其中所述药物组合物不包含苯扎氯铵并且不包含生物化学能量源。
- [0293] 在一些实施例中,本文提供了药物组合物,所述药物组合物包含
- [0294] 约0.5%w/v至约5%w/v(基于硫辛酸胆碱酯)的硫辛酸胆碱酯甲苯磺酸盐,
- [0295] 约2%w/v至约25%w/v的羟丙基- β -环糊精,
- [0296] 约1mM至约150mM的选自由氯化钠、氯化钾、及其混合物组成的组的张度剂,或约1mM至约300mM的选自由甘露醇、右旋糖、甘油、丙二醇及其混合物组成的组的张度剂,

- [0297] 约0.01%w/v至约20%w/v的粘度调节剂,所述粘度调节剂选自由以下组成的组:聚乙二醇、纤维素剂、及其混合物,
- [0298] 约0.01%w/v至约1%w/v的缓冲剂,所述缓冲剂选自由以下组成的组:磷酸盐缓冲剂(例如,磷酸二氢钠一水合物、无水磷酸氢二钠)、乙酸盐缓冲剂、柠檬酸盐缓冲剂、硼酸盐缓冲剂、以及HBSS(汉克平衡盐溶液),
- [0299] 其中所述药物组合物具有约4.3至约4.7的pH,以及
- [0300] 0%w/v至约0.5%w/v的防腐剂,
- [0301] 其中所述药物组合物不包含苯扎氯铵并且不包含生物化学能量源,例如,丙氨酸。
- [0302] 在一些实施例中,本文提供了药物组合物,所述药物组合物包含
- [0303] 约0.5%w/v至约5%w/v(基于硫辛酸胆碱酯)的硫辛酸胆碱酯甲苯磺酸盐,
- [0304] 约2%w/v至约25%w/v的羟丙基-β-环糊精,
- [0305] 约1mM至约150mM的选自由氯化钠、氯化钾、及其混合物组成的组的张度剂,或约1mM至约300mM的选自由甘露醇、右旋糖、及其混合物组成的组的张度剂,
- [0306] 约0.01%w/v至约20%w/v的粘度调节剂,所述粘度调节剂选自由以下组成的组:聚乙二醇、纤维素剂、及其混合物,
- [0307] 约0.01%w/v至约1%w/v的缓冲剂,所述缓冲剂选自由以下组成的组:磷酸盐缓冲剂(例如,磷酸二氢钠一水合物、无水磷酸氢二钠)、乙酸盐缓冲剂、及其混合物,
- [0308] 其中所述药物组合物具有约4.3至约4.7的pH,以及
- [0309] 0%w/v至约0.5%w/v的防腐剂,
- [0310] 其中所述药物组合物不包含苯扎氯铵并且不包含生物化学能量源,例如,丙氨酸。
- [0311] 在一些实施例中,本文提供了药物组合物,所述药物组合物包含
- [0312] 约0.5%w/v至约5%w/v(基于硫辛酸胆碱酯)的硫辛酸胆碱酯甲苯磺酸盐,
- [0313] 与所述硫辛酸胆碱酯甲苯磺酸盐等摩尔的量的羟丙基-β-环糊精,
- [0314] 约0.2%w/v至约1%w/v的选自由氯化钠和氯化钾组成的组的张度剂,或约1mM至约300mM的选自由甘露醇、右旋糖、及其混合物组成的组的张度剂,
- [0315] 约0.01%w/v至约1%w/v的粘度调节剂,所述粘度调节剂选自由纤维素剂组成的组,以及
- [0316] 约0.01%w/v至约0.5%w/v的缓冲剂,所述缓冲剂选自由以下组成的组:磷酸盐缓冲剂(例如,磷酸二氢钠一水合物、无水磷酸氢二钠)、乙酸盐缓冲剂、及其混合物,
- [0317] 其中所述药物组合物具有约4.3至约4.7的pH,
- [0318] 其中所述药物组合物不包含防腐剂并且不包含生物化学能量源,例如,丙氨酸,并且
- [0319] 其中所述药物组合物满足用于无菌肠胃外多剂量组合物的美国药典防腐标准。
- [0320] 在一些实施例中,本文提供了药物组合物,所述药物组合物包含
- [0321] 约0.5%w/v至约5%w/v(基于硫辛酸胆碱酯)的硫辛酸胆碱酯甲苯磺酸盐,
- [0322] 与所述硫辛酸胆碱酯甲苯磺酸盐等摩尔的量的羟丙基-β-环糊精,
- [0323] 约0.2%w/v至约1%w/v的选自由氯化钠和氯化钾组成的组的张度剂,或约1mM至约300mM的选自由甘露醇、右旋糖、及其混合物组成的组的张度剂,
- [0324] 约0.01%w/v至约1%w/v的粘度调节剂,所述粘度调节剂选自由纤维素剂组成的

组,以及

[0325] 约0.01%w/v至约0.5%w/v的缓冲剂,所述缓冲剂选自由以下组成的组:磷酸盐缓冲剂(例如,磷酸二氢钠一水合物、无水磷酸氢二钠)、乙酸盐缓冲剂、及其混合物,

[0326] 其中所述药物组合物具有约4.3至约4.7的pH,

[0327] 其中所述药物组合物不包含防腐剂并且不包含生物化学能量源,例如,丙氨酸,并且

[0328] 其中所述药物组合物满足用于无菌肠胃外多剂量组合物的欧洲药典防腐标准(European Pharmacopoeia preservation standards)。

[0329] 在一些实施例中,本文提供了药物组合物,所述药物组合物包含

[0330] 约0.5%w/v至约5%w/v(基于硫辛酸胆碱酯)的硫辛酸胆碱酯甲苯磺酸盐,

[0331] 约与所述硫辛酸胆碱酯甲苯磺酸盐等摩尔的量的羟丙基-β-环糊精,

[0332] 约0.2%w/v至约1%w/v的选自由氯化钠、氯化钾组成的组的张度剂,或约1mM至约300mM的选自由甘露醇、右旋糖、及其混合物组成的组的张度剂,

[0333] 约0.01%w/v至约1%w/v的粘度调节剂,所述粘度调节剂选自由纤维素剂组成的组,以及

[0334] 约0.01%w/v至约0.5%w/v的缓冲剂,所述缓冲剂选自由以下组成的组:磷酸盐缓冲剂(例如,磷酸二氢钠一水合物、无水磷酸氢二钠)、乙酸盐缓冲剂、及其混合物,

[0335] 其中所述药物组合物具有约4.3至约4.7的pH。

[0336] 在一些实施例中,本文提供了药物组合物,所述药物组合物包含约0.5%w/v、约1.3%w/v、约2.3%w/v、约3%w/v、或约4%w/v(基于硫辛酸胆碱酯)的硫辛酸胆碱酯甲苯磺酸盐,

[0337] 约与所述硫辛酸胆碱酯甲苯磺酸盐等摩尔的量的羟丙基-β-环糊精,

[0338] 约0.1%w/v至约1%w/v的张度剂,所述张度剂选自由以下组成的组:氯化钠和氯化钾,

[0339] 约0.1%w/v至约0.75%w/v的粘度调节剂,所述粘度调节剂选自由纤维素剂组成的组,以及

[0340] 约0.01%w/v至约0.5%w/v的缓冲剂,所述缓冲剂选自由以下组成的组:磷酸盐缓冲剂(例如,磷酸二氢钠一水合物、无水磷酸氢二钠)、乙酸盐缓冲剂、及其混合物,

[0341] 其中所述药物组合物具有约4.3至约4.7的pH,

[0342] 其中所述药物组合物不包含防腐剂并且不包含丙氨酸,并且

[0343] 其中所述药物组合物满足用于无菌肠胃外多剂量组合物的美国药典防腐标准。

[0344] 在一些实施例中,本文提供了药物组合物,所述药物组合物包含

[0345] 约0.5%w/v、约1.3%w/v、约2.3%w/v、约3%w/v、或约4%w/v(基于硫辛酸胆碱酯)的硫辛酸胆碱酯甲苯磺酸盐,

[0346] 约1.5%w/v、约2.5%w/v、约3.2%w/v、约6.3%w/v、约11.2%w/v、约15%w/v、或约19.6%w/v的羟丙基-β-环糊精,

[0347] 约0.1%w/v至约1%w/v的张度剂,所述张度剂选自由以下组成的组:氯化钠和氯化钾,

[0348] 约0.1%w/v至约0.75%w/v的粘度调节剂,所述粘度调节剂选自由纤维素剂组成

的组,以及

[0349] 约0.01%w/v至约0.5%w/v的缓冲剂,所述缓冲剂选自由以下组成的组:磷酸盐缓冲剂(例如,磷酸二氢钠一水合物、无水磷酸氢二钠)、乙酸盐缓冲剂、及其混合物,

[0350] 其中所述药物组合物具有约4.3至约4.7的pH,

[0351] 其中所述药物组合物不包含防腐剂并且不包含丙氨酸,并且

[0352] 其中所述药物组合物满足用于无菌肠胃外多剂量组合物的美国药典防腐标准。

[0353] 在一些实施例中,本文提供了药物组合物,所述药物组合物包含

[0354] 约0.5%w/v、约1.3%w/v、约2.3%w/v、约3%w/v、或约4%w/v (基于硫辛酸胆碱酯)的硫辛酸胆碱酯甲苯磺酸盐,

[0355] 约1.5%w/v、约2.5%w/v、约3.3%w/v、约6.7%w/v、约11.5%w/v、约15.0%w/v、或约19.6%w/v的羟丙基-β-环糊精,

[0356] 约0.1%w/v至约1%w/v的张度剂,所述张度剂选自由以下组成的组:氯化钠和氯化钾,

[0357] 约0.1%w/v至约0.75%w/v的粘度调节剂,所述粘度调节剂选自由纤维素剂组成的组,以及

[0358] 约0.01%w/v至约0.5%w/v的缓冲剂,所述缓冲剂选自由以下组成的组:磷酸盐缓冲剂(例如,磷酸二氢钠一水合物、无水磷酸氢二钠)、乙酸盐缓冲剂、及其混合物,

[0359] 其中所述药物组合物具有约4.3至约4.7的pH,

[0360] 其中所述药物组合物不包含防腐剂并且不包含丙氨酸,并且

[0361] 其中所述药物组合物满足用于无菌肠胃外多剂量组合物的美国药典防腐标准。

[0362] 在一些实施例中,本文提供了药物组合物,所述药物组合物包含

[0363] 约0.5%w/v、约1.3%w/v、约2.3%w/v、约3%w/v、或约4%w/v (基于硫辛酸胆碱酯)的硫辛酸胆碱酯甲苯磺酸盐,

[0364] 约与所述硫辛酸胆碱酯等摩尔的量的羟丙基-β-环糊精,

[0365] 约0.1%w/v至约1%w/v的氯化钠,

[0366] 约0.1%w/v至约0.75%w/v的羟丙基甲基纤维素或羟乙基纤维素,以及

[0367] 约0.01%w/v至约0.5%w/v的乙酸盐缓冲剂,

[0368] 其中所述药物组合物具有约4.3至约4.7的pH,

[0369] 其中所述药物组合物具有约250mOsm至约425mOsm的渗透压摩尔浓度,

[0370] 其中所述药物组合物不包含防腐剂并且不包含丙氨酸,并且

[0371] 其中所述药物组合物满足用于无菌肠胃外多剂量组合物的美国药典防腐标准。

[0372] 在一些实施例中,本文提供了药物组合物,所述药物组合物包含

[0373] 约0.5%w/v、约1.3%w/v、约2.3%w/v、约3%w/v、或约4%w/v (基于硫辛酸胆碱酯)的硫辛酸胆碱酯甲苯磺酸盐,

[0374] 约1.5%w/v、约2.5%w/v、约3.2%w/v、约6.3%w/v、约11.2%w/v、约15%w/v、或约19.6%w/v的羟丙基-β-环糊精,

[0375] 约0.1%w/v至约1%w/v的氯化钠,

[0376] 约0.1%w/v至约0.75%w/v的羟丙基甲基纤维素,

[0377] 约0.01%w/v至约0.5%w/v的乙酸盐缓冲剂,

- [0378] 其中所述药物组合物具有约4.3至约4.7的pH,
- [0379] 其中所述药物组合物具有约250mOsm至约425mOsm的渗透压摩尔浓度,
- [0380] 其中所述药物组合物不包含防腐剂并且不包含丙氨酸,并且
- [0381] 其中所述药物组合物满足用于无菌肠胃外多剂量组合物的美国药典防腐标准。
- [0382] 在一些实施例中,本文提供了药物组合物,所述药物组合物包含
- [0383] 约0.5%w/v、约1.3%w/v、约2.3%w/v、约3%w/v、或约4%w/v (基于硫辛酸胆碱酯)的硫辛酸胆碱酯甲苯磺酸盐,
- [0384] 约1.5%w/v、约2.5%w/v、约3.3%w/v、约6.7%w/v、约11.5%w/v、约15.0%w/v、或约19.6%w/v的羟丙基- β -环糊精,
- [0385] 约0.1%w/v至约1%w/v的氯化钠,
- [0386] 约0.1%w/v至约0.75%w/v的羟丙基甲基纤维素,
- [0387] 约0.01%w/v至约0.5%w/v的乙酸盐缓冲剂,
- [0388] 其中所述药物组合物具有约4.3至约4.7的pH,
- [0389] 其中所述药物组合物具有约250mOsm至约425mOsm的渗透压摩尔浓度,
- [0390] 其中所述药物组合物不包含防腐剂并且不包含丙氨酸,并且
- [0391] 其中所述药物组合物满足用于无菌肠胃外多剂量组合物的美国药典防腐标准。
- [0392] 用于无菌肠胃外多剂量组合物的US、EP、或JP药典防腐标准是本领域技术人员已知的并且描述于,例如,Moser, C L等人, AAPS PharmSciTech. [AAPS制药科技] 2011年3月; 12 (1): 222-226中。在一些实施例中,所述药物组合物满足用于无菌肠胃外多剂量组合物的欧洲 (EP) 药典防腐标准。在一些实施例中,所述药物组合物满足用于无菌肠胃外多剂量组合物的日本 (JP) 药典防腐标准。
- [0393] 在一些实施例中,本文所述的药物组合物在用细菌挑战生物体温育时,实现了在7天时从挑战生物体的初始计算计数不小于1.0log的减少,和/或在14天时从挑战生物体的初始计数不小于3.0log的减少,和/或在 28天时从挑战生物体的14天计数的无增加。在一些实施例中,本文所述的药物组合物在用酵母或霉菌挑战生物体温育时,实现了在7天、14天、和28天时从挑战生物体的初始计算计数的无增加。
- [0394] 在附加或替代性实施例中,本文所述的药物组合物在用细菌挑战生物体温育时,实现了在24小时从挑战生物体的初始计算计数不小于1 log的减少,和/或在7天时从挑战生物体的初始计数不小于3log的减少,和/或在28天时从挑战生物体的14天计数的无增加。在特定实施例中,本文所述的药物组合物在用细菌挑战生物体温育时,实现了在6小时从挑战生物体的初始计算计数不小于2log的减少,和/或在24小时从挑战生物体的初始计数不小于3log的减少,和/或在28天时挑战生物体的细菌计数未恢复。在一些实施例中,本文所述的药物组合物在用酵母或霉菌挑战生物体温育时,实现了在14天时从挑战生物体的初始计算计数不小于1log的减少和/或在28天时从挑战生物体的14天计数的无增加。在一些实施例中,本文所述的药物组合物在用酵母或霉菌挑战生物体温育时,实现了在7天时从挑战生物体的初始计算计数不小于2log 的减少和/或在28天时从挑战生物体的14天计数的无增加。
- [0395] 在附加或替代性实施例中,本文所述的药物组合物在用细菌挑战生物体温育时,实现了在14天时接种物计数的0.1%或更低的减少,以及在28天时与在14天之后的水平相

同或小于其的细菌计数。在附加或替代性实施例中，本文所述的药物组合物在用酵母或霉菌挑战生物体温育时，实现了在28天时与在14天之后的水平相同或小于其的微生物计数。

[0396] 在本文所述的微生物体挑战测试中的任一者中，细菌挑战生物体是金黄色葡萄球菌、铜绿假单胞菌、大肠杆菌、或其组合。在特定实施例中，酵母和霉菌挑战生物体是白色念珠菌、巴西曲霉、或其组合。在本文所述的微生物体挑战测试中的任一者中，挑战生物体在 10^5 至 10^6 菌落形成单位/ml的浓度下温育。如本文所述，微生物计数中的“无增加”意指高于先前的测量水平不超过0.5log。

[0397] 在一些实施例中，本文所述的药物组合物在25℃下储存10周之后含有至少95%、至少96%、至少97%、或至少98%的初始量的硫辛酸胆碱酯。在一些实施例中，本文所述的药物组合物在25℃下储存13周之后含有至少95%、至少96%、至少97%、或至少98%的初始量的硫辛酸胆碱酯。在一些实施例中，本文所述的药物组合物在25℃下储存至少10周(包括，例如，10周、3个月、13周、6个月、9个月、12个月、15个月、18个月、21个月、和24个月)之后含有至少95%、至少96%、至少97%、或至少98%的初始量的硫辛酸胆碱酯。在一些实施例中，本文所述的药物组合物在40℃下储存13周之后含有至少80%、至少85%、至少86%、至少87%、或至少88%的初始量的硫辛酸胆碱酯。在一些实施例中，本文所述的药物组合物在40℃下储存至少10周(包括，例如，10周、3个月、13周、6个月、9个月、12个月、15个月、18个月、21个月、和24个月)之后含有至少80%、至少85%、至少86%、至少87%、或至少88%的初始量的硫辛酸胆碱酯。

[0398] 在替代性或附加实施例中，本文所述的药物组合物，当施用于兔子时，产生为不包含粘度调节剂的药物组合物的房水硫辛酸浓度的至少2倍、至少2.5倍、至少3倍、至少3.5倍、至少4倍、至少5倍、至少6倍、至少7倍、至少8倍、至少9倍、或至少10倍的最大房水硫辛酸浓度(C_{max})。在特定实施例中，所述粘度调节剂是羟丙基甲基纤维素。

[0399] 在一些实施例中，本文所述的药物组合物，当施用于兔子时，产生为不包含粘度调节剂的药物组合物的房水硫辛酸浓度的至少2倍、至少2.5倍、至少3倍、至少3.5倍、至少4倍、至少5倍、至少6倍、至少7倍、至少8倍、至少9倍、或至少10倍的最大角膜硫辛酸浓度(C_{max})。在特定实施例中，所述粘度调节剂是羟丙基甲基纤维素。

[0400] 在一些实施例中，本文所述的药物组合物适于眼部施用。例如，本文所述的药物组合物不引起眼部刺激或引起最低水平的眼部刺激。在特定实施例中，当以相对于LACE的HPLC峰面积测量时，本文所述的药物组合物包含小于约2%、小于约1%、小于约0.5%、小于约0.4%、小于约0.3%、小于约0.2%或小于约0.1%的LACE的缔合物种。

[0401] 制造LACE盐配制品的方法

[0402] 在一些实施例中，本文描述了通过以下方法制备的LACE盐药物组合物：

[0403] 将一定量的硫辛酸胆碱酯盐和羟丙基-β-环糊精添加到水中以制备硫辛酸胆碱酯和羟丙基-β-环糊精的溶液，

[0404] 任选地将张度剂、粘度调节剂、缓冲剂、和防腐剂添加到所述硫辛酸胆碱酯和羟丙基-β-环糊精的溶液中，

[0405] 用酸或碱调节pH，

[0406] 任选地添加水以将LACE盐的浓度调节至最终浓度，以及

[0407] 任选地对所述溶液进行灭菌以提供最终配制品。

[0408] 在一些实施例中，LACE盐是LACE甲苯磺酸盐。在一些实施例中，添加粘度调节剂、LACE盐、和/或羟丙基-β-环糊精作为储备溶液。在一些实施例中，将硫辛酸胆碱酯和羟丙基-β-环糊精混合的温度低于30℃、或在20℃-25℃之间。在一些实施例中，混合在惰性气体（例如，氮气）气氛中进行。在一些实施例中，使用浓氢氧化钠或浓盐酸调节pH。在特定实施例中，通过无菌过滤对药物组合物进行灭菌。在另外的实施例中，通过无菌过滤对硫辛酸胆碱酯和羟丙基-β-环糊精的储备溶液和/或溶液进行灭菌。在特定实施例中，水是注射用水。

[0409] 在一些实施例中，最终的药物组合物被灌装入眼用瓶中。在一些实施例中，眼用瓶选自自由以下组成的组：I型药用玻璃、高密度聚乙烯（HDPE）、聚丙烯（PP）、低密度聚乙烯（LDPE）、聚对苯二甲酸乙二醇酯（PET）、和聚四氟乙烯（PTFE）。在一些实施例中，眼用瓶是吹瓶-灌装-封口（blow-fill-seal）装置。在一些实施例中，眼用瓶是多剂量装置。在一些实施例中，眼用瓶被进一步包装到不透气的袋中。在另外的实施例中，不透气材料是箔。在另外的实施例中，袋进一步包括氧气清除剂。

[0410] 使用方法

[0411] 硫辛酸胆碱酯盐形式（例如，如本文所述）可用于治疗或预防与氧化损伤相关的疾病或障碍的方法中。已知与氧化损伤相关的疾病或障碍。

[0412] 在一些实施例中，本发明提供了一种治疗有需要的受试者的眼部疾病的方法，所述方法包括向受试者的眼睛施用治疗有效量的本文所述的任何LACE盐形式。

[0413] 在一些实施例中，眼部疾病是老花眼、干眼症、白内障、黄斑变性（包括年龄相关性黄斑变性）、视网膜病（包括糖尿病性视网膜病）、青光眼或眼部炎症。在特定实施例中，眼部疾病是老花眼。

[0414] 在一些实施例中，本发明提供了一种治疗有需要的受试者的眼部疾病的方法，所述方法包括施用药物组合物，所述药物组合物包含浓度为如使用LACE阳离子而不考虑阴离子所测量的按组合物的重量计约 0.1%至10%（例如，0.1%、1.0%、1.5%、3%、4%、5%、或指定数值之间的任何范围）的硫辛酸胆碱酯盐。例如，1.5%w/v的LACE氯化物对应于1.3%LACE。在特定实施例中，本发明提供了一种治疗有需要的受试者的眼部疾病的方法，所述方法包括施用药物组合物，所述药物组合物包含浓度为如使用LACE阳离子而不考虑阴离子所测量的按组合物的重量计约0.1%至10%（例如，0.1%、1.0%、1.5%、3%、4%、5%、或指定数值之间的任何范围）的硫辛酸胆碱酯甲苯磺酸盐。在特定实施例中，眼部疾病是老花眼。

[0415] 在一些实施例中，本发明提供了一种通过向受试者施用有效量的 LACE甲苯磺酸盐将所述受试者的远矫正下的近视力（DCNVA）提高至少1个字母、至少2个字母、至少3个字母、至少4个字母、或至少5 个字母的方法。在一些实施例中，评估了受试者的双眼DCNVA自基线的变化。在一些实施例中，评估了受试者的单眼DCNVA自基线的变化。

[0416] 在一些实施例中，本发明提供了一种通过向受试者施用有效量的 LACE甲苯磺酸盐将所述受试者的晶状体的调节幅度增加至少0.1屈光度（D）（例如，0.1、0.2、0.5、1、1.2、1.5、1.8、2、2.5、3、或5屈光度）的方法。在一些实施例中，本发明提供了一种通过使细胞与有效量的LACE甲苯磺酸盐接触来治疗对所述细胞的氧化损伤的方法。在一些实施例中，本发明提供了一种通过向有需要的受试者施用有效量的LACE甲苯磺酸盐来还原所述受试者的眼部晶状体中的二硫键的方法。

[0417] 剂量

[0418] 在一些实施例中,本文提供了一种用于治疗或预防与氧化损伤相关的疾病或障碍例如老花眼的方法,所述方法包括向患者施用约0.001mg 至约50mg总日剂量的硫辛酸胆碱酯,所述硫辛酸胆碱酯呈盐形式,例如,硫辛酸胆碱酯甲苯磺酸盐、硫辛酸胆碱酯苯磺酸盐、硫辛酸胆碱酯氯化物或硫辛酸胆碱酯碘化物。在另外的实施例中,本文提供了一种用于治疗或预防与氧化损伤相关的疾病或障碍例如老花眼的方法,所述方法包括向患者眼施用总日剂量为约0.1mg至约5mg的硫辛酸胆碱酯、约0.2mg至约3mg的硫辛酸胆碱酯、约0.4mg至约2.5mg的硫辛酸胆碱酯,所述硫辛酸胆碱酯呈盐形式,例如,硫辛酸胆碱酯甲苯磺酸盐、硫辛酸胆碱酯苯磺酸盐、硫辛酸胆碱酯氯化物或硫辛酸胆碱酯碘化物。在另外的实施例中,本文提供了一种用于治疗或预防与氧化损伤相关的疾病或障碍例如老花眼的方法,所述方法包括向患者眼施用约0.2mg、0.4mg、约0.5mg、约0.8mg、约0.9mg、约1mg、约1.1mg、约1.2mg、约1.4mg、约1.5mg、约1.6mg、约2.1mg、约2.4mg、约2.8mg、或约3.2mg总日剂量的硫辛酸胆碱酯,所述硫辛酸胆碱酯呈盐形式,例如,硫辛酸胆碱酯甲苯磺酸盐、硫辛酸胆碱酯苯磺酸盐、硫辛酸胆碱酯氯化物或硫辛酸胆碱酯碘化物。在一些实施例中,所述硫辛酸胆碱酯盐是硫辛酸胆碱酯甲苯磺酸盐。在特定实施例中,所述硫辛酸胆碱酯包含(R)-硫辛酸胆碱酯盐。在另外的实施例中,所述硫辛酸胆碱酯盐包含基本上所有(R)-硫辛酸胆碱酯甲苯磺酸盐。在特定实施例中,本文提供了一种用于治疗或预防与氧化损伤相关的疾病或障碍例如老花眼的方法,所述方法包括向患者眼施用以下总日剂量的硫辛酸胆碱酯甲苯磺酸盐:约0.2mg至约7mg、或约0.5mg至约5mg、或约0.7mg至约3.5mg、或约0.3mg、约0.8mg、约0.6mg、约1.0mg、约1.5mg、约1.7mg、约2.0mg、约2.2mg、约2.3mg、约2.5mg、约2.6mg、约3.0mg、约3.4、约3.9、约4.5、约5.0、约6.0、或约6.7mg。在另外的实施例中,所述硫辛酸胆碱酯盐包含基本上所有(R)-硫辛酸胆碱酯甲苯磺酸盐。技术人员将理解总日剂量将除以每天的总剂量数,以得到每剂量的量。

[0419] 施用途和剂量方案

[0420] 在特定实施例中,将所述硫辛酸胆碱酯盐施用于患者的眼睛。在另外的实施例中,所述施用是向眼表例如角膜、结膜、结膜囊、或角膜-巩膜接合处(即角膜缘)的。

[0421] 在一些实施例中,所述硫辛酸胆碱酯盐,例如,硫辛酸胆碱酯甲苯磺酸盐、硫辛酸胆碱酯苯磺酸盐、硫辛酸胆碱酯氯化物或硫辛酸胆碱酯碘化物可以按每天一个、二个、三个、四个、或五个分次剂量施用于受试者。在特定实施例中,所述LACE盐每日施用一次、两次、或三次。在一些实施例中,所述LACE盐每日施用两次。在特定实施例中,所述LACE盐可以每一天、二天、三天、四天、五天、六天、或七天施用于受试者一次。在一些实施例中,所述LACE盐可以施用最多达约12周、或大于约12周,例如,至少四个月、至少五个月、至少6个月、至少9个月、或至少1年。

[0422] 在一些实施例中,药物假期之后是LACE盐的施用周期。在一些实施例中,药物假期是持续至少约两周,包括,例如,约两周、约三周、约一个月、约两个月、约三个月、约四个月、约五个月、约6个月、约9个月、约12个月、约18个月、或约24个月。

[0423] 使用方法

[0424] 在一些实施例中,本文提供了一种用于治疗或预防与氧化损伤相关的疾病或障碍例如老花眼的方法,所述方法包括向患者眼施用药物组合物,所述药物组合物包含:

- [0425] 硫辛酸胆碱酯盐，
- [0426] 羟丙基- β -环糊精，
- [0427] 任选地张度剂，
- [0428] 任选地粘度调节剂，
- [0429] 任选地缓冲剂，
- [0430] 任选地防腐剂。
- [0431] 在一些实施例中，所述药物组合物是水性的。
- [0432] 在一些实施例中，本文提供了一种用于治疗或预防与氧化损伤相关的疾病或障碍例如老花眼的方法，所述方法包括向患者眼施用药物组合物，所述药物组合物包含：
- [0433] 约0.5%w/v至约5%w/v (基于硫辛酸胆碱酯) 的硫辛酸胆碱酯盐，
- [0434] 约2%w/v至约25%w/v的羟丙基- β -环糊精，
- [0435] 最高达300mM的张度剂，
- [0436] 0%w/v至约20%w/v的粘度调节剂，
- [0437] 0%w/v至约1%w/v的缓冲剂，以及
- [0438] 0%w/v至约0.5%w/v的防腐剂。
- [0439] 在一些实施例中，本文提供了一种用于治疗或预防与氧化损伤相关的疾病或障碍例如老花眼的方法，所述方法包括向患者眼施用药物组合物，所述药物组合物包含：
- [0440] 约0.5%w/v至约5%w/v (基于硫辛酸胆碱酯) 的硫辛酸胆碱酯盐，
- [0441] 约2%w/v至约25%w/v的羟丙基- β -环糊精，
- [0442] 最高达300mM的张度剂，所述张度剂选自由以下组成的组：离子张度剂、非离子张度剂、及其混合物，
- [0443] 0%w/v至约20%w/v的粘度调节剂，
- [0444] 0%w/v至约1%w/v的缓冲剂，以及
- [0445] 0%w/v至约0.5%w/v的防腐剂。
- [0446] 在一些实施例中，本文提供了一种用于治疗或预防与氧化损伤相关的疾病或障碍例如老花眼的方法，所述方法包括向患者眼施用药物组合物，所述药物组合物包含：
- [0447] 约0.5%w/v至约5%w/v (基于硫辛酸胆碱酯) 的硫辛酸胆碱酯甲苯磺酸盐，
- [0448] 约1.5%w/v至约25%w/v的羟丙基- β -环糊精，
- [0449] 最高达150mM的离子张度剂或最高达300mM的非离子张度剂，
- [0450] 0%w/v至约20%w/v的粘度调节剂，
- [0451] 0%w/v至约1%w/v的缓冲剂，以及
- [0452] 0%w/v至约0.5%w/v的防腐剂。
- [0453] 在一些实施例中，本文提供了一种用于治疗或预防与氧化损伤相关的疾病或障碍例如老花眼的方法，所述方法包括向患者眼施用药物组合物，所述药物组合物包含：
- [0454] 约0.5%w/v至约5%w/v (基于硫辛酸胆碱酯) 的硫辛酸胆碱酯碘化物，
- [0455] 约2%w/v至约25%w/v的羟丙基- β -环糊精，
- [0456] 最高达150mM的离子张度剂或最高达300mM的非离子张度剂，
- [0457] 0%w/v至约20%w/v的粘度调节剂，
- [0458] 0%w/v至约1%w/v的缓冲剂，以及

- [0459] 0%w/v至约0.5%w/v的防腐剂。
- [0460] 在一些实施例中,本文提供了一种用于治疗或预防与氧化损伤相关的疾病或障碍例如老花眼的方法,所述方法包括向患者眼施用药物组合物,所述药物组合物包含:
- [0461] 约0.5%w/v至约5%w/v(基于硫辛酸胆碱酯)的硫辛酸胆碱酯苯磺酸盐,
- [0462] 约2%w/v至约25%w/v的羟丙基- β -环糊精,
- [0463] 最高达150mM的离子张度剂或最高达300mM的非离子张度剂,
- [0464] 0%w/v至约20%w/v的粘度调节剂,
- [0465] 0%w/v至约1%w/v的缓冲剂,以及
- [0466] 0%w/v至约0.5%w/v的防腐剂。
- [0467] 在一些实施例中,本文提供了一种用于治疗或预防与氧化损伤相关的疾病或障碍例如老花眼的方法,所述方法包括向患者眼施用药物组合物,所述药物组合物包含:
- [0468] 约0.5%w/v至约5%w/v(基于硫辛酸胆碱酯)的硫辛酸胆碱酯氯化物.
- [0469] 约2%w/v至约25%w/v的羟丙基- β -环糊精,
- [0470] 最高达150mM的离子张度剂或最高达300mM的非离子张度剂,
- [0471] 0%w/v至约20%w/v的粘度调节剂,
- [0472] 0%w/v至约1%w/v的缓冲剂,以及
- [0473] 0%w/v至约0.5%w/v的防腐剂。
- [0474] 在一些实施例中,本文提供了一种用于治疗或预防与氧化损伤相关的疾病或障碍例如老花眼的方法,所述方法包括向患者眼施用药物组合物,所述药物组合物包含:
- [0475] 约0.5%w/v至约5%w/v(基于硫辛酸胆碱酯)的硫辛酸胆碱酯甲苯磺酸盐,
- [0476] 约2%w/v至约25%w/v的羟丙基- β -环糊精,
- [0477] 最高达150mM的离子张度剂或最高达300mM的非离子张度剂,
- [0478] 0%w/v至约20%w/v的粘度调节剂,
- [0479] 0.01%w/v至约1%w/v的缓冲剂,以及
- [0480] 0%w/v至约0.5%w/v的防腐剂,所述防腐剂选自由以下组成的组:苯扎氯铵、山梨酸、硼酸、及其混合物。
- [0481] 在一些实施例中,本文提供了一种用于治疗或预防与氧化损伤相关的疾病或障碍例如老花眼的方法,所述方法包括向患者眼施用药物组合物,所述药物组合物包含:
- [0482] 约0.5%w/v至约5%w/v(基于硫辛酸胆碱酯)的硫辛酸胆碱酯甲苯磺酸盐,
- [0483] 约2%w/v至约25%w/v的羟丙基- β -环糊精,
- [0484] 最高达150mM的离子张度剂或最高达300mM的非离子张度剂,
- [0485] 0.01%w/v至约20%w/v的粘度调节剂,
- [0486] 0.01%w/v至约1%w/v的缓冲剂,以及
- [0487] 0%w/v至约0.5%w/v的防腐剂,所述防腐剂选自由以下组成的组:苯扎氯铵、山梨酸、硼酸、及其混合物。
- [0488] 在一些实施例中,本文提供了一种用于治疗或预防与氧化损伤相关的疾病或障碍例如老花眼的方法,所述方法包括向患者眼施用药物组合物,所述药物组合物包含:
- [0489] 约0.5%w/v至约5%w/v(基于硫辛酸胆碱酯)的硫辛酸胆碱酯甲苯磺酸盐,
- [0490] 约2%w/v至约25%w/v的羟丙基- β -环糊精,

- [0491] 最高达150mM的离子张度剂或最高达300mM的非离子张度剂，
- [0492] 0%w/v至约20%w/v的粘度调节剂，
- [0493] 0%w/v至约1%w/v的缓冲剂，以及
- [0494] 0%w/v至约0.5%w/v的防腐剂，所述防腐剂选自由以下组成的组：山梨酸、硼酸、及其混合物，
- [0495] 其中所述药物组合物不包含生物化学能量源。
- [0496] 在一些实施例中，本文提供了一种用于治疗或预防与氧化损伤相关的疾病或障碍例如老花眼的方法，所述方法包括向患者眼施用药物组合物，所述药物组合物包含：
- [0497] 约0.5%w/v至约5%w/v (基于硫辛酸胆碱酯) 的硫辛酸胆碱酯甲苯磺酸盐，
- [0498] 约2%w/v至约25%w/v的羟丙基-β-环糊精，
- [0499] 最高达150mM的离子张度剂或最高达300mM的非离子张度剂，
- [0500] 0%w/v至约20%w/v的粘度调节剂，
- [0501] 0%w/v至约1%w/v的缓冲剂，以及
- [0502] 0%w/v至约0.5%w/v的防腐剂，
- [0503] 其中所述药物组合物不包含苯扎氯铵并且不包含生物化学能量源。
- [0504] 在一些实施例中，本文提供了一种用于治疗或预防与氧化损伤相关的疾病或障碍例如老花眼的方法，所述方法包括向患者眼施用药物组合物，所述药物组合物包含：
- [0505] 约0.5%w/v至约5%w/v (基于硫辛酸胆碱酯) 的硫辛酸胆碱酯甲苯磺酸盐，
- [0506] 约2%w/v至约25%w/v的羟丙基-β-环糊精，
- [0507] 约1mM至约150mM的选自由氯化钠、氯化钾、及其混合物组成的组的张度剂，或约1mM至约300mM的选自由甘露醇、右旋糖、甘油、丙二醇及其混合物组成的组的张度剂，
- [0508] 约0.01%w/v至约20%w/v的粘度调节剂，所述粘度调节剂选自由以下组成的组：聚乙二醇、纤维素剂、及其混合物，
- [0509] 约0.01%w/v至约1%w/v的缓冲剂，所述缓冲剂选自由以下组成的组：磷酸盐缓冲剂 (例如，磷酸二氢钠一水合物、无水磷酸氢二钠)、乙酸盐缓冲剂、柠檬酸盐缓冲剂、硼酸盐缓冲剂、以及HBSS (汉克平衡盐溶液)，以及
- [0510] 0%w/v至约0.5%w/v的防腐剂，
- [0511] 其中所述药物组合物具有约4.3至约4.7的pH，并且
- [0512] 其中所述药物组合物不包含苯扎氯铵并且不包含生物化学能量源。
- [0513] 在一些实施例中，本文提供了一种用于治疗或预防与氧化损伤相关的疾病或障碍例如老花眼的方法，所述方法包括向患者眼施用药物组合物，所述药物组合物包含：
- [0514] 约0.5%w/v至约5%w/v (基于硫辛酸胆碱酯) 的硫辛酸胆碱酯甲苯磺酸盐，
- [0515] 约1.5%w/v至约25%w/v的羟丙基-β-环糊精，
- [0516] 约1mM至约150mM的选自由氯化钠、氯化钾、及其混合物组成的组的张度剂，或约1mM至约300mM的选自由甘露醇、右旋糖、及其混合物组成的组的张度剂，
- [0517] 约0.01%w/v至约20%w/v的粘度调节剂，所述粘度调节剂选自由以下组成的组：聚乙二醇、纤维素剂、及其混合物，
- [0518] 约0.01%w/v至约1%w/v的缓冲剂，所述缓冲剂选自由以下组成的组：磷酸盐缓冲剂 (例如，磷酸二氢钠一水合物、无水磷酸氢二钠)、乙酸盐缓冲剂、及其混合物，以及

- [0519] 0%w/v至约0.5%w/v的防腐剂,
- [0520] 其中所述药物组合物具有约4.3至约4.7的pH,并且
- [0521] 其中所述药物组合物不包含苯扎氯铵并且不包含生物化学能量源。
- [0522] 在一些实施例中,本文提供了一种用于治疗或预防与氧化损伤相关的疾病或障碍例如老花眼的方法,所述方法包括向患者眼施用药物组合物,所述药物组合物包含:
- [0523] 约0.5%w/v至约5%w/v(基于硫辛酸胆碱酯)的硫辛酸胆碱酯甲苯磺酸盐,
- [0524] 与所述硫辛酸胆碱酯甲苯磺酸盐等摩尔的量的羟丙基- β -环糊精,
- [0525] 约0.2%w/v至约1%w/v的选自由氯化钠和氯化钾组成的组的张度剂,或约1mM至约300mM的选自由甘露醇、右旋糖、及其混合物组成的组的张度剂,
- [0526] 约0.01%w/v至约1%w/v的粘度调节剂,所述粘度调节剂选自由纤维素剂组成的组,以及
- [0527] 约0.01%w/v至约0.5%w/v的缓冲剂,所述缓冲剂选自由以下组成的组:磷酸盐缓冲剂(例如,磷酸二氢钠一水合物、无水磷酸氢二钠)、乙酸盐缓冲剂、及其混合物,
- [0528] 其中所述药物组合物具有约4.3至约4.7的pH,
- [0529] 其中所述药物组合物不包含防腐剂并且不包含生物化学能量源,并且
- [0530] 其中所述药物组合物满足用于无菌肠胃外多剂量组合物的美国药典防腐标准。
- [0531] 在一些实施例中,本文提供了一种用于治疗或预防与氧化损伤相关的疾病或障碍例如老花眼的方法,所述方法包括向患者眼施用药物组合物,所述药物组合物包含:
- [0532] 约0.5%w/v至约5%w/v(基于硫辛酸胆碱酯)的硫辛酸胆碱酯甲苯磺酸盐,
- [0533] 约与所述硫辛酸胆碱酯甲苯磺酸盐等摩尔的量的羟丙基- β -环糊精,
- [0534] 约0.2%w/v至约1%w/v的选自由氯化钠、氯化钾组成的组的张度剂,或约1mM至约300mM的选自由甘露醇、右旋糖、及其混合物组成的组的张度剂,
- [0535] 约0.01%w/v至约1%w/v的粘度调节剂,所述粘度调节剂选自由纤维素剂组成的组,
- [0536] 约0.01%w/v至约0.5%w/v的缓冲剂,所述缓冲剂选自由以下组成的组:磷酸盐缓冲剂(例如,磷酸二氢钠一水合物、无水磷酸氢二钠)、乙酸盐缓冲剂、及其混合物,以及
- [0537] 0%w/v至约0.5%w/v的防腐剂,所述防腐剂选自由以下组成的组:山梨酸、硼酸、及其混合物,
- [0538] 其中所述药物组合物具有约4.3至约4.7的pH。
- [0539] 在一些实施例中,本文提供了一种用于治疗或预防与氧化损伤相关的疾病或障碍例如老花眼的方法,所述方法包括向患者眼施用药物组合物,所述药物组合物包含:
- [0540] 约0.5%w/v、约1.3%w/v、约2.3%w/v、约3%w/v、或约4%w/v(基于硫辛酸胆碱酯)的硫辛酸胆碱酯甲苯磺酸盐,
- [0541] 约与所述硫辛酸胆碱酯甲苯磺酸盐等摩尔的量的羟丙基- β -环糊精,
- [0542] 约0.1%w/v至约1%w/v的张度剂,所述张度剂选自由以下组成的组:氯化钠和氯化钾,
- [0543] 约0.1%w/v至约0.75%w/v的粘度调节剂,所述粘度调节剂选自由纤维素剂组成的组,以及
- [0544] 约0.01%w/v至约0.5%w/v的缓冲剂,所述缓冲剂选自由以下组成的组:磷酸盐缓

冲剂(例如,磷酸二氢钠一水合物、无水磷酸氢二钠)、乙酸盐缓冲剂、及其混合物,

[0545] 其中所述药物组合物具有约4.3至约4.7的pH,

[0546] 其中所述药物组合物不包含防腐剂并且不包含丙氨酸,并且

[0547] 其中所述药物组合物满足用于无菌肠胃外多剂量组合物的美国药典防腐标准。

[0548] 在一些实施例中,本文提供了一种用于治疗或预防与氧化损伤相关的疾病或障碍例如老花眼的方法,所述方法包括向患者眼施用药物组合物,所述药物组合物包含:

[0549] 约0.5%w/v、约1.3%w/v、约2.3%w/v、约3%w/v、或约4%w/v (基于硫辛酸胆碱酯)的硫辛酸胆碱酯甲苯磺酸盐,

[0550] 约1.5%w/v、约2.5%w/v、约3.2%w/v、约6.3%w/v、约11.2%w/v、约15%w/v、或约19.6%w/v的羟丙基-β-环糊精,

[0551] 约0.1%w/v至约1%w/v的张度剂,所述张度剂选自由以下组成的组:氯化钠和氯化钾,

[0552] 约0.1%w/v至约0.75%w/v的粘度调节剂,所述粘度调节剂选自由纤维素剂组成的组,以及

[0553] 约0.01%w/v至约0.5%w/v的缓冲剂,所述缓冲剂选自由以下组成的组:磷酸盐缓冲剂(例如,磷酸二氢钠一水合物、无水磷酸氢二钠)、乙酸盐缓冲剂、及其混合物,

[0554] 其中所述药物组合物具有约4.3至约4.7的pH,

[0555] 其中所述药物组合物不包含防腐剂并且不包含丙氨酸,并且

[0556] 其中所述药物组合物满足用于无菌肠胃外多剂量组合物的美国药典防腐标准。

[0557] 在一些实施例中,本文提供了一种用于治疗或预防与氧化损伤相关的疾病或障碍例如老花眼的方法,所述方法包括向患者眼施用药物组合物,所述药物组合物包含:

[0558] 约0.5%w/v、约1.3%w/v、约2.3%w/v、约3%w/v、或约4%w/v (基于硫辛酸胆碱酯)的硫辛酸胆碱酯甲苯磺酸盐,

[0559] 约1.5%w/v、约2.5%w/v、约3.3%w/v、约6.7%w/v、约11.5%w/v、约15.0%w/v、或约19.6%w/v的羟丙基-β-环糊精,

[0560] 约0.1%w/v至约1%w/v的张度剂,所述张度剂选自由以下组成的组:氯化钠和氯化钾,

[0561] 约0.1%w/v至约0.75%w/v的粘度调节剂,所述粘度调节剂选自由纤维素剂组成的组,以及

[0562] 约0.01%w/v至约0.5%w/v的缓冲剂,所述缓冲剂选自由以下组成的组:磷酸盐缓冲剂(例如,磷酸二氢钠一水合物、无水磷酸氢二钠)、乙酸盐缓冲剂、及其混合物,

[0563] 其中所述药物组合物具有约4.3至约4.7的pH,

[0564] 其中所述药物组合物不包含防腐剂并且不包含丙氨酸,并且

[0565] 其中所述药物组合物满足用于无菌肠胃外多剂量组合物的美国药典防腐标准。

[0566] 在一些实施例中,本文提供了一种用于治疗或预防与氧化损伤相关的疾病或障碍例如老花眼的方法,所述方法包括向患者眼施用药物组合物,所述药物组合物包含:

[0567] 约0.5%w/v、约1.3%w/v、约2.3%w/v、约3%w/v、或约4%w/v (基于硫辛酸胆碱酯)的硫辛酸胆碱酯甲苯磺酸盐,

[0568] 约1.5%w/v、约2.5%w/v、约3.2%w/v、约6.3%w/v、约11.2%w/v、约15%w/v、或

约19.6%w/v的羟丙基-β-环糊精，

[0569] 约0.1%w/v至约1%w/v的氯化钠，

[0570] 约0.1%w/v至约0.75%w/v的羟丙基甲基纤维素或羟乙基纤维素，以及

[0571] 约0.01%w/v至约0.5%w/v的乙酸盐缓冲剂，

[0572] 其中所述药物组合物具有约4.3至约4.7的pH，

[0573] 其中所述药物组合物具有约250mOsm至约425mOsm的渗透压摩尔浓度，

[0574] 其中所述药物组合物不包含防腐剂并且不包含丙氨酸，并且

[0575] 其中所述药物组合物满足用于无菌肠胃外多剂量组合物的美国药典防腐标准。

[0576] 在一些实施例中，本文提供了一种用于治疗或预防与氧化损伤相关的疾病或障碍例如老花眼的方法，所述方法包括向患者眼施用药物组合物，所述药物组合物包含：

[0577] 约0.5%w/v、约1.3%w/v、约2.3%w/v、约3%w/v、或约4%w/v（基于硫辛酸胆碱酯）的硫辛酸胆碱酯甲苯磺酸盐，

[0578] 约1.5%w/v、约2.5%w/v、约3.3%w/v、约6.7%w/v、约11.5%w/v、约15.0%w/v、或约19.6%w/v的羟丙基-β-环糊精，

[0579] 约0.1%w/v至约1%w/v的氯化钠，

[0580] 约0.1%w/v至约0.75%w/v的羟丙基甲基纤维素或羟乙基纤维素，以及

[0581] 约0.01%w/v至约0.5%w/v的乙酸盐缓冲剂，

[0582] 其中所述药物组合物具有约4.3至约4.7的pH，

[0583] 其中所述药物组合物具有约250mOsm至约425mOsm的渗透压摩尔浓度，

[0584] 其中所述药物组合物不包含防腐剂并且不包含丙氨酸，并且

[0585] 其中所述药物组合物满足用于无菌肠胃外多剂量组合物的美国药典防腐标准。

[0586] 实例

[0587] 缩写

[0588] ACN=乙腈

[0589] MeOH=甲醇

[0590] EtOH=乙醇

[0591] EtOAc=乙酸乙酯

[0592] Boc=叔丁基氧基羰基

[0593] DCM=二氯甲烷

[0594] DCE=1,2-二氯乙烷

[0595] DMA=N,N-二甲基乙酰胺

[0596] DMF=N,N-二甲基甲酰胺

[0597] DMSO=二甲基亚砷

[0598] DTT=二硫苏糖醇

[0599] MEK=甲基乙基酮

[0600] MTBE=甲基叔丁基醚

[0601] TFA=三氟乙酸

[0602] THF=四氢呋喃

[0603] EDC或EDCI=1-(3-二甲基氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐

- [0604] DIPEA=二异丙基乙胺
- [0605] HOBt=1-羟基苯并三唑水合物
- [0606] m-CPBA=间氯过氧苯甲酸
- [0607] NaOH=氢氧化钠
- [0608] Pd=钯
- [0609] Pd/C=钯碳
- [0610] min=分钟
- [0611] μ l=微升
- [0612] ng=纳克
- [0613] μ M=微摩尔
- [0614] nM=纳摩尔
- [0615] mM=毫摩尔
- [0616] L=升
- [0617] ml或mL=毫升
- [0618] μ L或 μ l=微升
- [0619] g=克
- [0620] mg=毫克
- [0621] mol=摩尔
- [0622] mmol=毫摩尔
- [0623] meq=毫当量
- [0624] RT或rt=室温
- [0625] ret.t.=HPLC保留时间(分钟)
- [0626] TLC=薄层色谱法
- [0627] HPLC=高效液相色谱法
- [0628] RP HPLC=反相HPLC
- [0629] LC/MS=高效液相色谱法/质谱法
- [0630] MS=质谱法
- [0631] NMR=核磁共振
- [0632] XRPD=X射线粉末衍射
- [0633] PLM=偏光显微镜
- [0634] TGA=热重量分析
- [0635] DVS=差分蒸气吸附
- [0636] mp=熔点
- [0637] RH=相对湿度
- [0638] SEM=扫描电子显微镜
- [0639] 包括以下实例以证明本发明的非限制性实施例。
- [0640] 实例1-3证明了制备LACE氯化物的结晶形式和在环境条件下处理 LACE氯化物的困难。
- [0641] 实例1.LACE氯化物在溶剂中的平衡

[0642] 为了测试LACE氯化物在多种极性和非极性溶剂中的溶解性,将 LACE-C1 (100mg)称量到4mL玻璃小瓶中并添加1mL溶剂。使混合物平衡7天,其中在第1、2、和7天进行目视观察。如果产生浆料,则将其过滤并将澄清溶液冷却或蒸发。结果呈现在下表1中。

[0643] 表1. 在25℃下平衡7天

溶剂	注解
MeOH	在 7 天之后的澄清溶液
丙酮	初始悬浮液, 其中颗粒在 7 天之后粘在壁上
ACN	在 7 天之后的澄清溶液
二噁烷	初始悬浮液, 其中颗粒在 7 天之后粘在壁上
水	在 7 天之后的澄清溶液
EtOAc	悬浮液
THF	初始悬浮液变为粘性的
DCM	在 7 天之后的澄清溶液
MEK	初始悬浮液, 其中颗粒在 7 天之后粘在壁上
MTBE	初始悬浮液, 其中颗粒在 7 天之后粘在壁上
茴香醚	粘性固体
乙酸	几乎溶解
苯甲醇	在 7 天之后的澄清溶液
氯仿	溶剂蒸发之后产生油的澄清溶液
枯烯	在 7 天之后未溶解的固体
环己烷	在 7 天之后未溶解的固体
EtOH	在 7 天之后的澄清溶液
甲酸乙酯	悬浮液
IPAc	在 7 天之后未溶解的固体
硝基甲烷	在 7 天之后的澄清溶液
甲苯	粘性固体
吡啶	几乎溶解
二甲苯	在 7 天之后未溶解的固体
2 甲基 2 丁酮	在 7 天之后的澄清溶液
2-Me-THF	粘性固体
石油醚	在 7 天之后未溶解的固体
二乙醚	在 7 天之后未溶解的固体
丙二醇	在 7 天之后的澄清溶液

[0646] 如表1所见, LACE氯化物在大多数极性溶剂中是可溶的并且在许多非极性溶剂中

不溶解。进一步地, LACE氯化物在多种溶剂中产生粘性固体。

[0647] 实例2. 通过添加抗溶剂使LACE氯化物结晶

[0648] 通过在室温下将足够量的LACE-C1溶解在溶剂中来制备LACE-C1 的浓缩溶液。向这些溶液中添加足够体积的选定抗溶剂直至混浊, 发生了层分离或沉淀。这些实验结果总结在下表2中。

[0649] 表2. 抗溶剂添加结果

[0650]	溶剂	抗溶剂	观察结果	注解
	水	丙酮	混浊	-
	ACN		混浊	-
	MeOH		澄清	-
	DCM		混浊	-
	水		悬浮液, 然后油分离出来	
[0651]	MeOH	EtOAc	混浊	-
	ACN		沉淀物	PLM: 当在 0% RH 下时的 LACE-Cl
	DCM	环己烷	分离的层	-
	MeOH		分离的层	-
	DMF		分离的层	-
	DMF	己烷	分离的层	-

[0652] 如表2所见, LACE氯化物结晶固体仅在0%RH下在ACN/EtOAc 中形成。

[0653] 实例3. 用水使LACE氯化物结晶

[0654] 为了确定是否可以分离LACE氯化物的任何稳定的结晶水合物形式, 使用5当量水在有机溶剂中进行LACE的结晶实验。将LACE氯化物溶解在5当量水中, 并且将溶剂添加到LACE氯化物水溶液中。这些实验结果总结在下表3中。如从这些结果所见, 没有获得LACE氯化物的固体形式。

[0655] 表3. 用5当量水在有机溶剂中的结晶

[0656]	溶剂	1天后的观察结果	14天后的观察结果
	丙酮/EtOH (75mg/mL)	澄清	澄清
	ACN	澄清	澄清
	IPA	澄清	澄清
	EtOH	澄清	澄清
	丙酮	悬浮液	出油
	MEK	澄清	澄清
	EtOAc	油在底部	出油

[0657] 实例4. 阴离子交换筛选

[0658] 使用阴离子的钠盐使LACE氯化物经受与多种阴离子的阴离子交换。由于LACE-C1

和所得产物的稳定性,反应以100mg规模在不同溶剂中并在室温下在黑暗中进行。溶剂是乙醇、水性异丙醇、丙酮/乙醇、水性乙腈。使LACE氯化物经受与以下项的阴离子交换:乙酸钠、马来酸钠、马来酸氢钠、酒石酸氢钠、富马酸钠、富马酸氢钠、柠檬酸单钠、柠檬酸二钠、柠檬酸三钠、琥珀酸钠、琥珀酸氢钠、磷酸钠 (Na_3PO_4)、磷酸氢二钠 (Na_2HPO_4)、磷酸二氢钠 (NaH_2PO_4)、硫酸钠 (Na_2SO_4)、和抗坏血酸钠。通过浆化24小时至7天,使相同当量的LACE氯化物和所测试阴离子的钠盐在不同溶剂中平衡。评估浆料以确定混合物是否形成悬浮液。 NaCl 的形成指示反应完成。将悬浮液过滤并浓缩以分离 LACE盐产物。下表4中示出的结果指示这些实验都没有导致结晶盐形成。

[0659] 表4. 盐筛选

[0660]

所期望的 LACE 盐形式 (所用的试剂)	EtOH	异丙醇 添加 20 μL 水	丙酮 /EtOH (3 : 1 v/v)	ACN 添加 20 μL 水	LACE-Cl : 碱的比率
LACE-乙酸盐 (Na-乙酸盐)	NaCl	乙酸钠 + NaCl	乙酸钠 + NaCl	乙酸钠 + NaCl	1 : 1
LACE-马来酸 氢盐 (Na-马来酸 氢盐)	NaCl	NaCl	NaCl	NaCl	1 : 1
LACE-酒石酸 盐 (Na-酒石酸 盐)	酒石酸二钠	酒石酸二 钠	酒石酸二 钠	酒石酸 二钠	2 : 1
LACE-酒石酸 氢盐 (Na-酒石酸 氢盐)	悬浮液 XRPD: Na- 酸式酒石酸 盐(bitartrate)	悬浮液 XRPD: Na-酸式 酒石酸盐	悬浮液 XRPD: Na-酸式 酒石酸盐	悬浮液 XRPD: Na-酸式 酒石酸 盐	1 : 1
LACE-富马酸 盐 (Na-富马酸 盐)	富马酸二钠	富马酸二 钠	富马酸二 钠	富马酸 二钠	2 : 1
LACE-富马酸 氢盐	富马酸氢钠	富马酸氢 钠	富马酸氢 钠	富马酸 氢钠	1 : 1
LACE-柠檬酸 盐 (单-Na-柠檬	单-Na-柠檬 酸盐	单-Na-柠 檬酸盐	单-Na-柠 檬酸盐	单-Na- 柠檬酸 盐	1 : 1

[0661]

所期望的 LACE 盐形式 (所用的试剂)	EtOH	异丙醇 添加 20 μL 水	丙酮 /EtOH (3 : 1 v/v)	ACN 添加 20 μL 水	LACE-Cl : 碱的比率
酸盐)					
LACE-柠檬酸盐 (二-Na-柠檬酸盐)	二-Na-柠檬酸盐	凝胶状	二-Na-柠檬酸盐	二-Na-柠檬酸盐	2 : 1
LACE-柠檬酸盐 (三-Na-柠檬酸盐)	悬浮液 (少量的固体) XRPD: 三-Na 柠檬酸盐	三-Na 柠檬酸盐	三-Na 柠檬酸盐	三-Na 柠檬酸盐	3 : 1
LACE-琥珀酸盐 (Na-琥珀酸盐)	琥珀酸二钠	琥珀酸二钠	琥珀酸二钠	琥珀酸二钠	2 : 1
LACE-琥珀酸氢盐 (Na-琥珀酸氢盐)	琥珀酸氢钠 + 痕量的 NaCl	琥珀酸氢钠 + 痕量的 NaCl	琥珀酸氢钠 + 痕量的 NaCl	琥珀酸氢钠 + NaCl	1 : 1
LACE-磷酸盐 (Na ₃ PO ₄)	Na ₃ PO ₄ + 痕量的 NaCl	Na ₃ PO ₄ + 痕量的 NaCl	Na ₃ PO ₄ + 痕量的 NaCl	Na ₃ PO ₄	3 : 1
LACE-磷酸氢盐 (Na ₂ HPO ₄)	Na ₂ HPO ₄	Na ₂ HPO ₄	Na ₂ HPO ₄	凝胶状	2 : 1
LACE-磷酸二氢盐 (NaH ₂ PO ₄)	无 NaCl	无 NaCl	无 NaCl	无 NaCl	1 : 1
LACE-硫酸盐 (Na ₂ SO ₄)	Na ₂ SO ₄	无定形	Na ₂ SO ₄	Na ₂ SO ₄	2 : 1
LACE-抗坏血酸盐	抗坏血酸钠	悬浮液 XRPD:	抗坏血酸钠	悬浮液 + 150 μl	1 : 1

	所期望的 LACE 盐形式 (所用的试剂)	EtOH	异丙醇 添加 20 μL 水	丙酮 /EtOH (3 : 1 v/v)	ACN 添加 20 μL 水	LACE-Cl : 碱的比率
[0662]	(抗坏血酸 钠)		抗坏血酸 钠		水 粘性的 XRPD: 抗坏血 酸钠	

[0663] 除了上述实验,使100mg LACE氯化物经受与溴化钠、碘化钠、苯磺酸钠、和甲苯磺酸钠在以下无水溶剂中的阴离子交换:乙醇、丙酮、乙腈。通过XRPD监测反应的残余氯化钠的形成和试剂的不存在。表5 中示出的结果指示在一周之后,仅形成LACE溴化物和LACE甲苯磺酸盐,但发现LACE溴化物是吸湿的并且不适于进一步开发。

[0664] 表5. 无水溶剂中的盐筛选结果

	LACE 盐形式 (所用的试剂)	EtOH	丙酮	ACN	LACE : 碱 的比率
	LACE-Br (溴化钠)	悬浮液, 固体 NaCl, 溶液 LACE-Br: XRPD, 由于吸 湿性未进一步 进行	未进行	未进行	1 : 1
[0665]	LACE-I (碘化钠)	悬浮液, 固体 NaCl, 溶液 LACE-I: XRPD	悬浮液丙 酮: XRPD: LACE-I	未进行	1 : 1
	LACE-OBs (苯磺酸钠)	未进行	未进行	NaCl 和产 物	1 : 1
	LACE-OTs (甲苯磺酸钠)	未进行	未进行	产物、 甲苯磺酸 钠 和 NaCl 的	1 : 1
	LACE 盐形式 (所用的试剂)	EtOH	丙酮	ACN	LACE : 碱 的比率
[0666]				混合物; 在 1 周之 后, 仅产 物	

[0667] LACE氯化物的进一步阴离子交换实验用以下项在丙酮、甲醇和水中进行：酒石酸二钠、酒石酸氢钠、富马酸钠、柠檬酸单钠、柠檬酸三钠、琥珀酸钠、琥珀酸氢钠、抗坏血酸钠、和甲苯磺酸钠。结果示出在表6中。

[0668] 表6. 不同溶剂中的附加盐筛选

[0669]

LACE-盐形式 (所用的试剂)	丙酮	MeOH	水	比率： LACE： 碱
LACE 酒石酸盐 (二Na-酒石酸盐)	未进行	未进行	200 μ L 水 + 抗衡离子 +1 mL ACN 无反应	2 : 1
LACE-酒石酸氢盐 (Na-酒石酸氢盐)	未进行	悬浮液 抗衡离子	浆料在水中 持续 1 天，添加丙酮作为抗溶剂，白色沉淀物 XRPD：新形式 NMR：主要是抗衡离子。	1 : 1
LACE-富马酸盐 (Na-富马酸盐)	悬浮液， 固体 XRPD： LACE-CL 和 Na-富 马酸盐的 混合物	未进行	未进行	1 : 1
LACE-柠檬酸盐 (单-Na-柠檬酸盐)	悬浮液 XRPD：单 -Na-柠檬	未进行	未进行	1 : 1

[0670]

LACE-盐形式 (所用的试剂)	丙酮	MeOH	水	比率: LACE : 碱
	酸盐			
LACE-柠檬酸盐 (三-Na-柠檬酸盐)	悬浮液 XRPD: LACE-CL 和三-Na- 柠檬酸盐 的混合物	未进行	未进行	3 : 1
LACE-琥珀酸盐 (Na-琥珀酸盐)	未进行	悬浮液 XRPD: 抗 衡离子	未进行	2 : 1
LACE-琥珀酸氢盐	未进行	悬浮液 XRPD: 抗 衡离子	未进行	1 : 1
LACE-抗坏血酸盐 (抗坏血酸钠)	悬浮液, 粘性材料	悬浮液, XRPD: 抗 衡离子 +100 μ L 水 颜色改变	200 μ L 水 + 抗 衡离子 + 1 mL ACN 固体: 抗坏血酸 钠 + 少量 NaCl 油部分: NMR: 痕量的 LACE	1 : 1
LACE-抗坏血酸盐 (抗坏血酸钠)	未进行	未进行	LACE-Cl 和 L- 抗坏血酸 Na +200 μ L 水, 浆 化 4 h, 添加丙 酮, 粘性沉淀物 出油	1 : 1
甲苯磺酸钠	未完全反 应	未进行	未进行	1 : 1

[0671] 除了上述盐,将LACE氯化物用芳香族羧化物烟酸钠、苯甲酸钠、和3,4-二羟基苯甲酸钠处理以获得LACE烟酸、LACE的苯甲酸盐或3,4-二羟基苯甲酸盐。盐筛选在甲醇中在20℃-25℃下在氮气下并且在黑暗中进行。

[0672] 来自这些实验的结果表明烟酸钠导致LACE氯化物分解。与苯甲酸钠和3,4-二羟基苯甲酸钠的阴离子交换产生油,其不是期望产物。另外,与3,4-二羟基苯甲酸钠的反应产生LACE 3,4-二羟基苯甲酸盐、残余3,4-二羟基苯甲酸钠和NaCl的复杂产物混合物,其是吸湿的。

[0673] 基于各种盐筛选实验,仅获得作为结晶材料的LACE甲苯磺酸盐、LACE苯磺酸盐和LACE碘化物并且被选择用于进行进一步稳定性测试。

[0674] 关于用于稳定性测试的方法、仪器和标准的详细信息如下。

TGA (热重量分析) 方法

[0675]	仪器	TA Discovery
	温度范围	30°C 至 300°C
	扫描速率	10°C/min
	氮气流量	20 mL/min
	样品质量	约 2-10 mg

[0676] DSC (差示扫描量热法) 方法

[0677]	仪器	TA Discovery
	温度范围	30°C 至 250°C 或 300°C
	扫描速率	10°C/min
	氮气流量	50 mL/min
	样品质量	约 2 mg

[0678] XRPD (X射线粉末衍射) 方法1 (透射模式)

[0679]	仪器	Bruker D8 Advance
	检测器	LYNXEYE (1D 模式), 开角: 1.597°, 狭缝开口: 5.0 mm
	辐射	CuK α (0.15406 nm)
	X 射线发生器功率	40 kV、40 mA
	步长、分辨率	0.020 度
	扫描范围	2°至 45° (2 θ 值)
	狭缝	初级索勒狭缝: 2.5°, 次级索勒狭缝: 2.5°

[0680] XRPD方法2 (反射模式)

[0681] [0682]	仪器	Bruker D8 Advance
	检测器	LYNXEYE (1D 模式), 开角: 1.198°, 狭缝开口: 5.0 mm
	辐射	CuK α (0.15406 nm)
	X 射线发生器功率	40 kV、40 mA
	步长、分辨率	0.020 度
	扫描范围	2°至 45° (2 θ 值)
	狭缝	初级索勒狭缝: 2.5°, 次级索勒狭缝: 2.5°

[0683] DVS (差分蒸气吸附)

[0684]	仪器	Advantage	
	样品质量	约 10 mg	
	温度 25°C 或 60°C		
	dm/dt	0.002%/min	
[0685]	NMR (核磁共振)		
[0686]	仪器	Bruker AVANCE III 400MHZ	
	探针	5 mm PABBO BB-1H/D Z-GRD Z108618/0226	
	温度	295.7 K	
	弛豫延迟	1 秒	
[0687]	UPLC (超高效液相色谱法) 方法		
[0688]	仪器	Water Acquity UPLC	
	柱化学	Agilent Poroshell	
	柱制造	安捷伦公司 (Agilent)	
	粒度 (um)	1.7	
	尺寸 (mm)	2.1 × 100	
	柱温 (°C)	45	
	流速 (mL/分钟)	0.50	
	注射体积 (uL)	1	
	样品溶剂	5 mL 的乙腈, 添加 10 mL 100 mM 甲磺酸 (流动相 A) 和 10 mL 20 mM 四甲基氯化铵。	
	样品浓度 (ug/mL)	800	
	波长 (nm)	210	
	流动相 A	100 mM 甲磺酸 (pH 2.3)	
	流动相 B	乙腈	
	运行时间 (分钟)	13	
	[0689]	梯度	分钟
		0.00	10.0
		11.25	70.0
		12.50	70.0
		13.00	10.0

[0690] 本领域普通技术人员应理解, 可以获得X射线衍射图, 其具有取决于所采用的测量条件的测量误差。特别地, 通常已知X射线衍射图中的强度可以取决于所采用的测量条件而波动。应进一步理解, 相对强度还可以取决于实验条件、样品构造和使用的X射线辐射的波长而变化。对于相同的晶体形式, 样品与参考之间的2-θ衍射角的一致性在0.2°以内, 并且应考虑与上述衍射角有关的这种测量误差程度。因此, 应当理解本发明的晶体形式不限于

提供与本文所披露的附图中描绘的X射线衍射图完全相同的X射线衍射图的晶体形式。提供与附图中所披露的X射线衍射图基本相同的X射线衍射图的任何晶体形式都落入本发明的范围内。确定X射线衍射图的实质特征的能力在本领域普通技术人员的能力范围内。

[0691] 实例5.LACE-苯磺酸盐 (LACE-OBs) 的制备

[0692] 在Easymax工作站反应器中,向4153.0mg (MW 327.93,12.66mmol) 的LACE-C1中添加2350.2mg苯磺酸钠 (MW 180.16,纯度97%,13.05 mmol)。向固体中添加50mL的乙腈(经分子筛干燥)。将所得混合物在25℃下搅拌20小时,产生悬浮液。

[0693] 过滤悬浮液的等分试样。将滤饼通过XRPD检查。它被证实仅仅是氯化钠,表明阴离子交换反应完成。过滤反应混合物并且将滤液在旋转蒸发器上浓缩,提供黄色固体。向此混合物中添加如上表5中描述获得的约10mg的晶种。蒸发溶液直至它变成更深黄的更粘稠的混合物。将约50mL的丙酮(无水)缓慢添加到混合物中,并且将混合物浓缩,重复此过程两次以获得黄色固体。将约50mL的无水丙酮添加到固体中以获得浆料,将其保持在4℃下持续3天。将混合物过滤,并且将滤饼用 10mL无水丙酮洗涤。将固体在室温下真空干燥过夜。获得了呈黄色固体的LACE-苯磺酸盐3.673g (64.53%)。LACE苯磺酸盐的x射线衍射峰呈现在下表7中。

[0694] 表7.LACE苯磺酸盐的X射线衍射峰

[0695]

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

[0696] 实例6.LACE-甲苯磺酸盐 (LACE-OTs) 的制备

[0697] 向玻璃瓶中的500mg (1.52mmol) 的LACE-C1中添加329mg的甲苯磺酸钠 (1.52mmol) 和10mL的无水丙酮。将所得混合物在25℃下搅拌5天并离心。向所得固体中添加10mL的无水乙腈,并将所得混合物在25℃下搅拌6小时。过滤悬浮液,将滤饼通过XRPD检查,以表明它仅仅是氯化钠。过滤悬浮液,并且将浓缩液在旋转蒸发器上过滤。

[0698] 当溶液沉淀出黄色固体时,添加10mL丙酮,并且将所得悬浮液在室温下在丙酮中

搅拌1天。过滤黄色固体并且将固体在室温下在真空烘箱中干燥过夜。获得了大约300mg的呈形式A的LACE-甲苯磺酸盐。

[0699] 实例7. LACE甲苯磺酸盐从饱和溶液中结晶

[0700] 将大约100-300mg的LACE甲苯磺酸盐(或适当量至确保饱和)溶解在最少量的溶剂中直至没有剩余的晶体可见。使溶液经受环境温度以在搅拌下缓慢冷却。

[0701] 选择八种溶剂或溶剂混合物,取决于LACE甲苯磺酸盐的溶解性。如果在冷却至室温之后没有获得悬浮液或者悬浮液太少而无法收集足够的材料进行分析,则将小瓶在5℃储存至少5天或在-20℃储存至少72h。

[0702] 过滤所得悬浮液并且通过XRPD检查剩余的固体。

[0703] 表8. LACE甲苯磺酸盐从饱和溶剂中结晶

[0704]	溶剂	XRPD	注解
	丙酮	形式 A	沉淀析出 SEM: 薄片状
	乙腈	//	澄清溶液
	苯甲醇	//	澄清溶液
	水	//	澄清溶液
	2-丁酮	形式 A	沉淀析出 薄片状
	甲基异丁基酮	形式 A	沉淀析出
	丙酮 : 乙腈 (4 : 1, v/v)	形式 A	沉淀析出 薄片状
	2-丁酮 : 乙腈 (4 : 1, v/v)	形式 A	沉淀析出

[0705] 说明“//”:由于物质在溶剂中过于可溶而没有进行

[0706] 如表8所见,从丙酮、2-丁酮、丙酮/乙腈混合物、和2-丁酮/乙腈混合物中结晶产生LACE甲苯磺酸盐的结晶形式A。

[0707] 实例8. 通过添加抗溶剂使LACE甲苯磺酸盐沉淀

[0708] 基于溶解性研究,确定了四种用于LACE甲苯磺酸盐的良好溶剂。为了确定是否可以获得LACE甲苯磺酸盐的结晶形式,将LACE甲苯磺酸盐的接近饱和溶液在25℃下在剧烈的搅拌下直接添加到过量的抗溶剂中。如果没有立即沉淀/结晶,则将混合物保持在搅拌下在室温下持续最多24小时。

[0709] 过滤所得悬浮液并且通过XRPD检查剩余的固体。如果XRPD与起始材料不同,则通过DSC和TGA进一步分析所述固体。

[0710] 表9. 通过添加抗溶剂使LACE甲苯磺酸盐沉淀

[0711]

良好溶剂	抗溶剂	XRPD	注解
乙腈	EtOAc	形式 A	在 10 min 之后针状晶体
	丙酮	澄清溶液	
	甲苯	澄清溶液	
苯甲醇	EtOAc	澄清溶液	
	庚烷	澄清溶液	

[0712]

良好溶剂	抗溶剂	XRPD	注解
DCM	EtOAc	形式 A	
	庚烷	形式 A	
EtOH	MTBE	形式 A	
	EtOAc	澄清溶液	
	庚烷	澄清溶液	

[0713] 如表9所见,在25℃下的抗溶剂添加产生LACE甲苯磺酸盐的结晶形式A。

[0714] 实例9.在4℃下用溶剂平衡24天

[0715] 将约50mg的LACE甲苯磺酸盐悬浮在1.0mL的溶剂(或一定量以确保饱和溶液)中并在4℃下振动7天和24天。

[0716] 过滤所得悬浮液并且通过XRPD检查剩余的固体。如果XRPD与起始材料不同,则通过DSC和TGA进一步分析所述固体。如表10所见,在较低温度下平衡后,确定了第二结晶形式(形式B)。

[0717] 表10.在4℃下用溶剂平衡7天和24天

[0718]

溶剂	7 天		24 天	
	XRPD	注解	XRPD	注解
丙酮	+	形式 B NMR: 无分解	+	形式 B + 少量的形式 A
乙腈	//		//	//
苯甲醇	//		//	//
二氯甲烷	//		//	//
乙醇	//		+	在 4°C 下的悬浮液在室温下转变为澄清溶液, 溶液蒸发在 10 min 内产生形式 A
乙酸乙酯	-		+	形式 B
庚烷	-		-	形式 A, 差的溶解性
乙酸异丙酯	-		-	形式 A, 差的溶解性
甲醇	//		//	
MTBE	+	形式 B	+	形式 B
甲苯	+	形式 B	+	形式 B
四氢呋喃	+	形式 B+	+	形式 B + 形式 A

[0719]

溶剂	7 天		24 天	
	XRPD	注解	XRPD	注解
		NMR: 无分解		
水	//		//	//
丙酮 : 庚烷, 1 : 1 v/v	-		+	形式 B
丙酮 : 水, 95 : 5 v/v	//		//	//
丙酮 : 水, 90 : 10 v/v	//		//	//
乙腈 : 水, 95 : 5 v/v	//		//	//
乙腈 : 水, 90 : 10 v/v	//		//	//
2-丁酮	-		-	形式 A
甲基异丁基酮	-		-	形式 A
丙酮 : 乙腈 (4 : 1, v/v)	+	形式 B	+	形式 B+ 痕量的形式 A
2-丁酮 : 乙腈 (4 : 1, v/v)	+	形式 B	+	形式 B+ 痕量的形式 A
MIBK : 乙腈 (4 : 1, v/v)	+	形式 B	+	形式 B
丙酮 : 水(99 : 1 v/v)	+	形式 B	+	形式 B
2-丁酮 : 水 (99 : 1 v/v)	-	形式 A	+	形式 A + 形式 B
MIBK : 水 (99 : 1 v/v)	-	形式 A	+	形式 B
说明 “-” : 没有检测到变化 “+” : 检测到变化 “//” : 由于物质在溶剂中过于可溶而没有进行 “空白” 未进行				

[0720] 可变温度XRPD示出形式B在100℃下转变为形式A。相反地,在 -20℃下储存3个月期间,在固体状态下还观察到形式A到形式B的转变。

[0721] 除了在低温下形成,还观察到在将LACE甲苯磺酸盐悬浮在1.0ml 的以下溶剂中接着在25℃下振动7天或21天时形成形式B。结果示出在下表11中。未示出LACE甲苯磺酸盐在其中高度可溶的溶剂的结果,因为化合物没有从溶液中结晶出来。

[0722] 表11. 在25℃下用溶剂平衡7天或21天

[0723]

溶剂	7 天	21 天
1,4-二噁烷		形式 B
丙酮		形式 B+ 痕量形式 A
乙酸乙酯		形式 B
庚烷		形式 A
乙酸异丙酯	形式 A + 痕量的形式 B	形式 B + 少量的形式 A
MTBE	形式 A + 痕量的形式 B	形式 B + 形式 A
甲苯		形式 B + 形式 A
四氢呋喃		形式 A
丙酮 : 庚烷 (1 : 1 v/v)		形式 B
2-丁酮		形式 B
甲基异丁基酮		形式 A 低溶解性
丙酮 : 乙腈 (4 : 1, v/v)	形式 B	形式 B
2-丁酮 : 乙腈 (4 : 1, v/v)		形式 B
MIBK : 乙腈 (4 : 1, v/v)		形式 A 低溶解性
丙酮 : 水(99 : 1 v/v)		形式 B
2-丁酮 : 水 (99 : 1 v/v)		形式 A
MIBK : 水 (99 : 1 v/v)		形式 A 低溶解性
说明 “空白” 未进行		

[0724] 形式A和形式B的特性总结示出在表12中。

[0725] 表12. 形式A和形式B的表征

[0726]

参数	方法	形式 A	形式 B
DSC 熔融开始	DSC, 10 K/min	110.9°C, 88.5 J/g	80.8°C, 17 J/g 110.7°C, 79 J/g
X 射线衍射	2°-40° (2θ)	高	高
热重法	TGA, 20 K/min	在 97.6°C 下 0.13%	在 96.7°C 下 0.16%
形态	SEM	不规则	不规则, 小颗粒
吸湿性	DVS	0.64%吸水率直至 70% RH > 70% RH 时潮解	0.55%吸水率直至 70% RH > 70% RH 时潮解
	在 DVS 之后的 XRPD	潮解导致了在解吸阶段期间发生的形式 A 的溶解和(部分)重结晶	潮解导致了在解吸阶段期间发生的形式 A 的溶解和(部分)重结晶

[0727] LACE 甲苯磺酸盐形式 A 的 x 射线衍射峰示出在表 13 中。

[0728] 表 13. LACE 甲苯磺酸盐形式 A 的 X 射线衍射峰

[0729]

角度	d 值
11.4	7.75
15.2	5.82
18.4	4.83
19.0	4.66
19.4	4.57
19.8	4.48
21.9	4.05
22.9	3.89
24.9	3.57
25.9	3.44
26.7	3.33
27.1	3.29
29.6	3.01
30.4	2.94
32.1	2.79

[0730] LACE 甲苯磺酸盐形式 B 的 x 射线衍射峰示出在表 14 中。

[0731] 表 14. LACE 甲苯磺酸盐形式 B 的 X 射线衍射峰

[0732]

角度	d 值
7.7	11.49

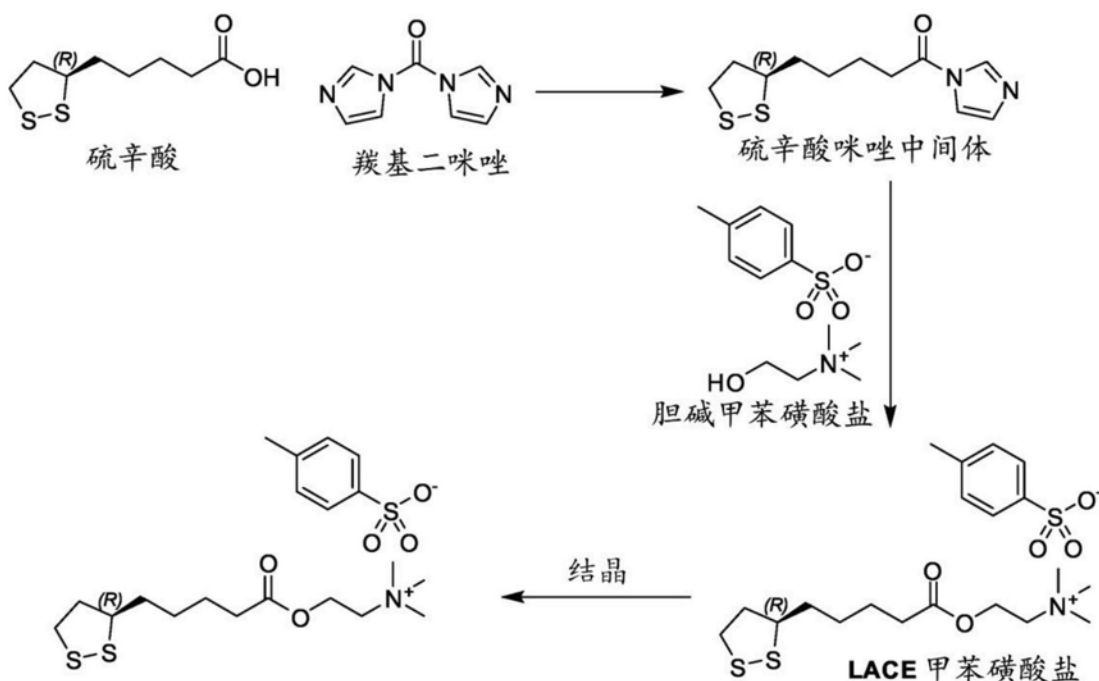
[0733]

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

[0734] 实例10.LACE甲苯磺酸盐的替代合成

[0735] 在替代程序中,如下面合成方案中描绘的制备LACE甲苯磺酸盐。

[0736]



[0737] 反应程序如下。

[0738] 硫辛酸咪唑中间体的制备:在20℃下向2升反应器中装入68.0g (419.4mmol) 1, 1'-羰基二咪唑,添加225mL的2-甲基四氢呋喃,并且将所得悬浮液冷却至-10℃并添加2.37g (18.32mmol) 胡宁氏碱(Hunig's Base) (N,N-二异丙基乙胺)。接下来,在60min内连续添加75.0g (363.5 mmol) (R)-硫辛酸在375mL 2-甲基四氢呋喃中的溶液,并且用附加的2-甲基四氢呋喃冲洗滴液漏斗。将反应混合物在60min内升温至0℃,搅拌30min并在30min内升温至25℃。经K900滤板过滤所获得的悬浮液,并且用2-甲基四氢呋喃洗涤过滤器。向所得澄清黄色溶液中添加 75mL的叔丁基甲基醚(TBME),并且将溶液搅拌30min。在12h内将溶液冷却至-15℃,产生悬浮液,将其在-15℃下搅拌4.5h。通过过滤收集产物,并且在-15℃下用

TBME洗涤滤饼三次。将产物在25℃下真空干燥以产生96.4g (85%)的呈黄色结晶材料的硫辛酸咪唑中间体。

[0739] 胆碱甲苯磺酸盐的制备:在25℃下向500mL反应器中装入50g (268.5mmol) 甲苯磺酸甲基酯和100mL丙酮,在25℃下在3h内向其中连续添加25.1g (281.6mmol) N,N-二甲基乙醇胺在50.3g丙酮中的溶液。用附加丙酮冲洗滴液漏斗。将反应混合物在25℃下搅拌20h,并通过HPLC监测反应进程。当甲苯磺酸甲基酯的水平低于500ppm时,在150min内将所得悬浮液冷却至0℃,并且将悬浮液在0℃下搅拌60 min。将产物通过过滤收集,用175mL丙酮洗涤两次并在25℃下真空干燥以获得73.1g (99%) 呈白色结晶固体的胆碱甲苯磺酸盐。

[0740] LACE甲苯磺酸盐的制备:在25℃下向500mL反应器中装入61.0 g (221.5mmol) 胆碱甲苯磺酸盐、70.8g (227.5mmol) 硫辛酸咪唑中间体、300mL乙腈和300mL丙酮。在25℃下将胡宁氏碱(2.81g,21.8 mmol)添加到悬浮液中,并将反应混合物在25℃下搅拌27h,同时通过HPLC监测反应进程。在反应完成之后,添加6.0g活性炭并将混合物在25℃下搅拌30min。经K900滤板过滤悬浮液,并且用120mL丙酮/ 乙腈(1:1)洗涤过滤器。将所获得的澄清溶液升温至30℃并且在1h 内添加1200mL TMBE。将所得悬浮液在30℃下搅拌1h接着在12h 内将混合物冷却至-15℃。在4h内将所得悬浮液升温至30℃并在12h 内再冷却至-15℃并维持在-15℃持续12h。通过过滤收集产物并将其在 -15℃下用300mL丙酮洗涤三次。在25℃下将产物真空干燥以产生90.7 g (88%) LACE甲苯磺酸盐。

[0741] LACE甲苯磺酸盐的重结晶:

[0742] 使用2-丁酮/水的结晶

[0743] 活性炭处理:制备了450.0g 2-丁酮和18.0g水的混合物。在单独的玻璃瓶中,将5.0g的活性炭悬浮在一小部分的2-丁酮/水混合物中。向 750ml的含有50.0g粗LACE甲苯磺酸盐的反应器中添加剩余部分的2- 丁酮/水混合物(444.6g),同时在20℃下搅拌。在搅拌大约100min 之后,获得了黄色且略微不透明的溶液,并且将其与活性炭悬浮液一起装入容器中,由此产生黑色悬浮液。在搅拌80分钟之后,过滤悬浮液,用附加的2-丁酮冲洗玻璃瓶和滤饼。

[0744] 结晶:将澄清且黄色的溶液转移到3500mL反应器中并在搅拌下加热至30℃,并且在120min内连续添加2-丁酮(1225.0g)。在4小时内开始冷却至-5℃之前,将溶液搅拌额外的30min。在约18.5℃观察到结晶的开始。将悬浮液保持在-5℃下持续30min,在2小时内加热至 30℃,保持在30℃下持续30min,在10小时内冷却至-15℃,并在-15℃下搅拌3小时。将悬浮液过滤(4-7μm孔径的过滤器),用冷丙酮(-20℃) 洗涤滤饼3次,洗涤时间小于1分钟。在过滤和洗涤期间,将过滤器保持在氮气流下。将产物在25℃和2毫巴下在真空烘箱中干燥18.5小时。在干燥之后,回收了42.65g的LACE甲苯磺酸盐(85%产率)。将LACE 甲苯磺酸盐用手动筛(1mm筛孔尺寸)手动筛分以便使团聚体解聚,产生轻微凝聚直至易流动的LACE甲苯磺酸盐的粉末。

[0745] 使用乙腈/丙酮的替代结晶

[0746] 活性炭处理:在250mL FlexyLAB反应器中,将6.5g的粗LACE 甲苯磺酸盐和0.65g的活性炭通过搅拌以固体状态混合,在搅拌的同时向其中添加43.4g的乙腈。使所获得的黑色悬浮液达到30℃并搅拌145 分钟。过滤悬浮液,产生澄清且黄色的溶液。

[0747] 结晶:在另一个250mL FlexyLAB反应器中,使经过滤的溶液在搅拌下达到30℃,在

60min内通过连续配料向其中添加丙酮(83.7g)。将所得澄清且黄色的溶液搅拌额外的60min并在10.5h内冷却至0℃。在约17.8℃观察到结晶的开始。将所得略微黄色的悬浮液在0℃下搅拌额外的8小时。过滤悬浮液(S&S过滤器,4-7μm孔径的过滤器),并且将滤饼用2份冷丙酮(0℃)洗涤。在过滤和洗涤期间,将过滤器保持在氮气流下。将产物在25℃和2毫巴下在真空烘箱中在玻璃过滤器夹持件上干燥45小时。在干燥之后,从过滤器回收4.2g的LACE甲苯磺酸盐(部分团聚的),即,此过程步骤的产率是64%。

[0748] 上述合成途径和重结晶程序具有以下优势:

[0749] 硫辛酸咪唑中间体是稳定的并且可以分离。分离减少了由下一步骤中CDI与胆碱的反应形成的杂质的形成的风险。

[0750] 对映体纯度诸位发明人出人意料地观察到,中间体合成时有S异构体消耗,从而提高期望的(R)异构体的浓度。结果是,S异构体在最终活性药物成分中的量低于2%。

[0751] 在制备胆碱甲苯磺酸盐期间,仅使用一种溶剂,并且反应在更浓缩的条件下进行。反应未使用升高的温度或蒸馏,降低了能耗,并且使用环保溶剂。最后,反应方案在最后一步未引入甲苯磺酸甲基酯,降低了最终产物中遗传毒性试剂甲苯磺酸甲基酯的可能性。

[0752] 在使用2-丁酮/水的结晶期间,严格控制温度并将最高温度限制到30℃能够为缔合物种的生成提供良好的控制,已知缔合物种引起眼部刺激。此外,使用活性炭减少了任何缔合物种的形成。另外,这些措施导致形成形式B,其在低于25℃的温度下是稳定形式。在替代重结晶程序期间,在结晶期间的附加的加热/冷却循环减少了悬浮液过滤和洗涤所需的时间。整个过程是基于具有低潜在毒性的溶剂,即,根据ICH指南第3类。

[0753] 以下示例性分析方法用于定量硫辛酸胆碱酯甲苯磺酸盐和(R)-硫辛酸胆碱酯甲苯磺酸盐的纯度。

[0754] 硫辛酸胆碱酯甲苯磺酸盐分析的分析条件

[0755] 在以下色谱条件下对LACE甲苯磺酸盐进行分析:

[0756] 装置 具有梯度洗脱和UV检测器的HPLC系统,

[0757] 例如,Agilent 1260

[0758] 柱:Poroshell Phenyl Hexyl

[0759] 粒度:2.7μm,供应商:例如,安捷伦公司

[0760] 长度:100mm,内径:4.6mm

[0761] 柱温:15℃ 自动进样器温度:5℃

[0762] 流动 A:例如通过将13.8g的KPF₆与1L的水混合、添加1mL磷

[0763] 相:酸、并搅拌直至KPF₆溶解而制得的在水中的75mM六氟磷酸钾(KPF₆)。通过0.2μm尼龙膜过滤器过滤。

B: 乙腈

[0764]	梯度:	时间	初	20	25	25.1	30
		[min]	始				
		% B	25	75	75	25	25

[0765] 流速:1.2mL/min 运行时间:30min

[0766] 注射体积:15μL

[0767] 检测 UV 波长:210nm

[0768] 硫辛酸胆碱酯甲磺酸盐分析的分析条件

[0769] 通过将LACE水解成硫辛酸和胆碱,并测量硫辛酸的的对映体纯度来测量LACE盐例如LACE甲磺酸盐的对映体纯度。用于水解LACE盐的示例性方法如下:将25mg LACE盐(例如,LACE甲磺酸盐)溶解在12mL的乙腈和12mL的水中,向此溶液中添加250 μ L的1N NaOH。将溶液保持在室温下持续30(\pm 5)分钟,这足以将LACE水解成硫辛酸。将溶液用250 μ L的10%甲磺酸中和并用水稀释至适当体积。现在使用以下示例性HPLC方法分析此硫辛酸溶液的对映体纯度。

[0770] 装置 HPLC系统和UV检测器,例如Agilent 1260

[0771] 柱:CHIRALPAK AY-3R

[0772] 粒度:3 μ m,供应商:例如,大赛璐株式会社(DaiceI)

[0773] 长度:100mm,内径:4.6mm

[0774] 柱温:30 $^{\circ}$ C 自动进样器温度:室温

[0775] 流动相:A:例如通过将6.5mL的MSA与1L的水混合并添加 4.5mL的50%氢氧化钠而制备的100mM甲磺酸(MSA)。

B: 乙腈

[0776]	等度:	%A	70
		% B	30

[0777] 流速:1mL/min 运行时间:20min

[0778] 注射体积:15 μ L

[0779] 检测 UV 波长:210nm

[0780] 图16提供了通过上述方法制备的硫辛酸胆碱酯的HPLC色谱图并且示出(S)异构体的量(如在水解成硫辛酸之后测量的)低于(R)异构体的2%。

[0781] 参考以下参考文献:

[0782] Belyaev,A.A.;Radina,L.B.;Novoselova,A.A.,Bulletin of the Academy of Sciences of the USSR Division of Chemical Science[苏联科学院化学科学部公报],1988,37,2293-2296以及Izvestiya Akademii Nauk SSSR,Seriya Khimicheskaya,1988,11,2542-2545。

[0783] Lukac,Milos;Mojzis,Jan;Mojzisova,Gabriela;Mrva,Martin; Ondriská,Frantisek;Valentova,Jindra;Lacko,Ivan;Bukovsky,Marian; Devinsky,Ferdinand;Karlovská,Janka,European Journal of Medicinal Chemistry[欧洲药物化学杂志],2009,44,4970-4977。

[0784] National Institute Of Advanced Industrial Science And Technology[国立先进工业科学和技术研究院];Tanaka,Mutsuo;Yoshioka,Kyoko;Satou, Yukari;Niwa,Osamu;Fujimaki,Makoto;Mizutani,Wataru;Yoshida, Yasukazu,JP5751578 B2。

[0785] Tanaka,Mutsuo;Sawaguchi,Takahiro;Sato,Yukari;Yoshioka,Kyoko; Niwa,Osamu,Tetrahedron Letters[四面体快报],2009,50,4092-4095。

[0786] Klykov;Serebrennikova,Russian Chemical Bulletin[俄罗斯化学公报],1998,47,1547-1549。

[0787] 实例11.LACE-3,4-DHBz (盐/共晶体)的制备

[0788] 在100mL反应器中,向308mg的3,4-二羟基苯甲酸和365.2mg的 2-乙基己酸钠中添加50ml的甲醇(试剂等级)。将所得浆料在25℃下搅拌约20小时。在2小时内将含有溶解在20mL甲醇中的658mg的 LACE-C1的溶液滴加到所得混合物中。在添加完成之后,观察到几乎澄清的溶液。将所得混合物在25℃下搅拌20小时。将反应混合物过滤,并将滤液作为澄清溶液收集。将滤液在25℃下在真空下在10毫巴下在旋转蒸发器上浓缩。将无水丙酮(50mL)添加到残余材料中。将所得混合物在25℃下平衡20小时。将浆料过滤,并且将饼用5mL无水丙酮洗涤。将滤饼在25℃下真空干燥6-8小时以获得835mg的灰白色固体。产物的H-NMR分析指示LACE:3,4-二羟基苯甲酸盐的化学计量比为1:2并且IC分析指示LACE:Na的比率为1:2。

[0789] 注意:在此过程中,反应中产生的NaCl没有从期望产物中除去。诸位发明人假设产物为阴离子交换产物并且可以是具有Na-3,4-二羟基苯甲酸盐和NaCl的共晶体或掺合物。

[0790] LACE 3,4-二羟基苯甲酸盐的x射线衍射峰示出在表15中。

[0791] 表15.LACE 3,4-二羟基苯甲酸盐的XRPD峰

[0792]

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

[0793] 实例12. 硫辛酸胆碱酯碘化物的结晶形式

[0794] 硫辛酸胆碱酯碘化物可以通过例如美国专利申请公开号 2010/0317725中描述的程序来制备。简略地,将(R)-硫辛酸用N,N-二甲基乙醇胺在合适的偶联剂(如二环己基碳二亚胺(DCC))的存在下,任选地在碱(如二甲基氨基吡啶(DMAP))的存在下处理,以产生(R)-2-(二甲基氨基)乙基-5-(1,2-二硫戊环-3-基)戊酸酯。使(R)-2-(二甲基氨基)乙基-5-(1,2-二硫戊环-3-基)戊酸酯与甲基碘在合适的溶剂中进一步反应以产生LACE碘化物,可使其从合适的溶剂中结晶以提供结晶形式。LACE碘化物具有以下x射线衍射图。

[0795] 表16.LACE碘化物的XRPD图

[0796]	角度	d值
	4.9	18.03
	18.3	4.84
	19.5	4.55
	20.6	4.30
	22.1	4.02
	24.0	3.70
	24.4	3.64
	27.4	3.25
	29.4	3.04
	30.2	2.95
	31.5	2.84
	31.9	2.81
	33.6	2.66
	34.4	2.61
	36.2	2.48

[0797] 实例13.选定的LACE盐的对比稳定性测试

[0798] 水溶液或悬浮液中的稳定性:在40℃下持续1周,LACE-C1、LACE-I 和LACE-OBs在酸性以及碱性pH缓冲水溶液中以及还在水中示出了极差的稳定性(10%-99%降解)。在pH 4.7缓冲溶液中,观察到约4%降解。LACE-OTs的稳定性与LACE-OBs的稳定性类似。

[0799] 有机溶液或悬浮液中的稳定性:在40℃下持续1周,LACE-C1、LACE-I、LACE-OBs和LACE-OTs示出在甲醇和乙醇中完全降解,在其他溶剂(EtOAc、丙酮、IPA和THF)中严重降解。在相同条件下,它们作为0.1%在乙腈中的溶液和0.1%在庚烷中的悬浮液是稳定的(<2%降解)。

[0800] 固态稳定性:LACE-C1示出大约7%的降解并且在40℃下持续1周以及在40℃75% RH下持续1周变为粘性团块。LACE-I、LACE-OBs 和LACE-OTs在40℃下持续1周是稳定的,而没有物理形态的变化。然而,在40℃75%RH下持续1周,LACE-OBs和LACE-OTs变成粘性的并且仅LACE-I形式保持相同;它们都示出4%-7%的降解。

[0801] 光稳定性:在透明小瓶中,LACE-C1、LACE-I、LACE-OBs和 LACE-OTs都示出严重降解和颜色变化。LACE-C1变成粘性的,而 LACE-I保持不变。LACE-OBs示出结晶度的降低。LACE-OTs示出一些无定形内含物。在琥珀色小瓶中,LACE-I、LACE-OBs和LACE-OTs 是稳定的,除了LACE-C1,其具有约5%降解并且变成粘性的。对于 LACE-I、LACE-OBs和LACE-OTs,物理形态保持相同。

[0802] 赋形剂相容性:5%的LACE-C1、LACE-I和LACE-OBs的溶液在水性赋形剂中在40℃下持续2周示出约5%的降解。将LACE盐溶解在以下赋形剂中的每一种中:0.01%苯扎氯铵、20mM乙酸盐缓冲剂、20mM 柠檬酸盐缓冲剂、1%Na-羧甲基纤维素、1%羟丙基甲基纤维素和0.01% Na-乙二胺四乙酸。在同一赋形剂相容性测试中,5%的LACE-OTs溶液在40℃下持续1周示出约1%-3%的降解。所有候选物在1%丙氨酸和 1%组氨酸溶液中在40℃下持续2周

都示出严重降解。

[0803] 在25℃下持续1周的赋形剂相容性研究中,LACE-C1分别在HPMC 和HPβCD的情况下示出约8%和3.35%的降解以及在Na-CMC、丙氨酸和组氨酸中示出2%-3%的降解。LACE-I和LACE-OBs在相同条件下具有<2%的降解。在40℃下持续2周,LACE-C1,LACE-I和LACE-OBs 具有较高的降解,而LACE-OTs在40℃下持续1周具有<2%的降解,除了在HPMC中,在其中所有候选物都具有4%-6%的降解。在相同赋形剂的情况下在40℃/75%RH下持续2周,LACE-C1、LACE-I和 LACE-OBs具有高的严重降解,而LACE-OTs在40℃下在1周时具有高降解。

[0804] 实例14. 化学特性和物理-化学特性

[0805] 热特性:LACE-C1在DSC中示出多个热事件。第一事件是在79.4℃,其中焓为17.8J/g,并且第二事件是在131.7℃,其中焓为43.7J/g。LACE 氯化物通过TGA展现出在64.2℃下1.1%的重量损失、在131.7℃下1.1%的重量损失和在197.8℃下2.0%的重量损失。

[0806] LACE-I示出在112.4℃下的单熔点和82.3J/g的熔融焓。它通过 TGA展现出在152.6℃下0.2%的重量损失。

[0807] LACE-OBs示出在80.3℃下的单熔点和90.6J/g的熔融焓。它通过 TGA展现出在139.4℃下0.3%的重量损失。

[0808] LACE-OTs示出在T开始107.0℃下的单熔点和75.9J/g的熔融焓。它通过TGA展现出在88.3℃下0.16%的重量损失。

[0809] 在加热/冷却/加热循环DSC中,所有的4种候选物在冷却期间熔融和再结晶,然后在第二个加热循环中熔融。LACE-C1在DSC循环期间展现出形式改变。

[0810] 实例15. 形态学特性

[0811] 吸湿性:LACE-C1在环境条件下是高度吸湿的。它在暴露于58%RH 一天后是潮解的。在DVS测量中,LACE氯化物从0%RH到50%RH 吸收了18.6%的水分。DVS等温线是不可逆的。它在周围环境中是无定形的,但在0%RH下通过Cryo-XRPD是结晶的。

[0812] 在58%RH下暴露一天后并通过DVS,LACE-I是非吸湿的。在DVS 之后形式不变。它是高度结晶固体但在暴露于环境条件后改变颜色。

[0813] LACE-OBs盐形式是高度结晶但吸湿的。它在58%RH下暴露一天后是潮解的但不吸湿最高达6小时。在DVS中,从50%RH至90%RH 它是潮解的,但在DVS研究之后由于在DVS循环的解吸阶段的重结晶而恢复了初始形式。

[0814] LACE-OTs是高度结晶的并且在58%RH下持续一天是非吸湿的。在DVS中,最高达60%RH它吸收小于2%水分并且在DVS研究之后形式保持不变。

[0815] 晶体改性:在不溶于其中的溶剂中平衡后,LACE-C1变成潮解的粘性固体。在DSC和可变温度XRPD研究期间,观察到形式变化。在溶剂中平衡24小时后或在DSC分析期间,LACE-I和LACE-OBs没有示出多晶行为。

[0816] 基于盐选择和多态性研究的结果,可见的是LACE-C1是吸湿的,对氧、光和水分敏感,并且不适于在正常条件下处理。LACE-I在环境条件下在固体状态下展现出变色以及可能地缓慢降解。LACE苯磺酸盐和 LACE甲苯磺酸盐均可以在环境条件下处理,而没有任何降解。

[0817] 实例16. LACE甲苯磺酸盐药物组合物的开发

[0818] 发现LACE盐在水中自发聚合,形成缔合物种。发现LACE的缔合物种是眼部刺激物。缔合物种的形成取决于许多因素,包括LACE的浓度、制造过程、温度、和时间。此外,发现缔合物种的形成是不可逆的。因此,在API合成和配制品制备期间,必须控制缔合物种的形成。

[0819] 研究了多种赋形剂以确定哪些赋形剂将减少缔合物种的形成。进行了快速兔子眼部耐受性研究,以测试LACE甲苯磺酸盐与不同赋形剂的眼部耐受性。研究设计涉及每组三只公兔。将兔子左眼以每次一滴给药 6次,相隔约1小时,每滴施用约30微升。右眼未给药并用作对照。如表17中的兔子眼部耐受性的结果所见,确定包含等摩尔量的羟丙基β环糊精减少或防止了缔合物种的形成。

[0820] 表17. 用不同配方赋形剂的快速兔子耐受性结果

	赋形剂	基本原理	是否耐受
	丙二醇	阳性对照	否
	0.7% LACE-OTs (0.44% LACE) 与 HP-β-CD		是
	2.2% LACE-OTs (1.38% LACE) 与 HP-β-CD	HP-β-CD 防止缔合物种的形成的测试	是
[0821]	6.2% LACE-OTs (3.9% LACE) 与 HP-β-CD		是, 最小刺激
	1.9% LACE-I (1.33% LACE) 与 HP-β-CD 和羟丙基甲基纤维素 (HPMC)	HPMC 作为粘度调节剂的测试	是
	媒介物与 30%聚乙二醇 (PEG) 300 (无 HP-β-CD)	PEG 作为 HP-β-CD 的替代物的测试	是
	2.2% LACE-OTs (1.3%) 与 10% PEG 300 (无 HP-β-CD)		否
[0822]	1.3% LACE (Cl), 1.5%甘油, 0.5% 丙氨酸, 0.005% BAC	阴性对照和对比物	是

[0823] 如上所见,使用HP-β-CD防止缔合物种的形成,并且从而导致没有刺激或具有最小刺激的可耐受眼部形成物。

[0824] 基于来自快速兔子耐受性研究的数据,制备原型LACE甲苯磺酸盐药物组合物,并将其在兔子眼部生物利用度研究中进行测试。它们的组成示出在表18中。

[0825] 表18.LACE甲苯磺酸盐配制品的组成

[0826]

组分	量 (w/v%)
LACE-OTs	0.7%至 6.4%
乙酸钠三水合物 (缓冲剂)	0.07%
羟丙基- β -环糊精 (HP- β -CD)	2%至 25% (LACE-OTs 的摩尔当量)
甘油	0 - 1.5%
羟丙基甲基纤维素 (HPMC)	0 - 1%
盐 (例如, 作为张度剂的 NaCl)	0-1%
氢氧化钠/盐酸	适量至 pH 4.5
纯化水	适量至 100%
防腐剂 (任选的)	0% - 0.1%
渗透压摩尔浓度	108-510 mOsm
表面张力	35-60 mN/m
pH	4.25-4.75
粘度 (cps) , CP52, 在 60 rpm 下	1-90

[0827] 制备以下具体药物组合物,以进行稳定性、毒理学、和眼部生物利用度研究。

[0828]

表19. LACE盐眼用配制品的组成

组分	百分比(w/v)																		
	1.5	1.5	3.3	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
LACE Cl	—	—	—	0.79	0.81	2.2	2.2	2.2	2.2	2.2	2.2	2.11	3.5	3.65	4.8	—	—	—	—
LACE 甲苯磺酸盐	1.3	1.3	3	0.5	0.50	1.3	1.3	1.3	1.3	1.3	1.3	1.33	2.3	2.30	3	4	1.3	3	4.76
LACE 等效物	—	—	—	2.5	2.5	6.3	6.3	6.3	6.3	6.3	6.3	6.7	11.2	11.5	15	19.6	6.3	15	3.00
HP-β-CD	—	6.3	15	2.5	2.5	6.3	6.3	3.15	6.3	6.3	6.3	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	15.0
HPMC	—	—	—	0.5	0.5	—	—	—	—	—	—	0.02	—	—	—	0.02	0.01	0.01	0.5
苯扎氯铵 (防腐剂)	0.005	0.02	0.02	—	—	0.02	0.02	—	—	—	—	—	—	—	—	0.02	0.02	0.01	—
山梨酸	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	0.1	0.1	—
NaCl	—	0.5	0.25	0.75	0.6	0.5	0.5	—	—	0.5	1.0	0.5	0.53	0.27	0.28	0.25	—	0.5	0.10
甘油	1.4	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
PEG 300	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
丙氨酸	0.5	—	—	—	—	—	—	0.5	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
NaOAc (缓冲剂)	—	0.07	0.07	0.07	0.07	0.07	0.07	—	0.07	0.07	0.07	0.07	0.07	0.07	0.07	0.07	0.07	0.07	0.07
NaOH / HCL (pH调节)	pH 4.5	pH 4.5	pH 4.5	pH 4.5	pH 4.5	pH 4.5	pH 4.5	pH 4.5	pH 4.5	pH 4.5	pH 4.5	pH 4.5	pH 4.5	pH 4.5	pH 4.5	pH 4.5	pH 4.5	pH 4.5	pH 4.5
纯化水	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100

[0829] 实例17. 不同赋形剂对硫辛酸的眼部生物利用度的影响

[0830] 为了测试不同赋形剂对硫辛酸的眼部生物利用度的影响,制备了 2.1%LACE甲苯

磺酸盐 (1.3% LACE) 的各种药物组合物, 并将其在兔子中进行测试。

[0831] 使用以下程序进行测试: 在给药期期间, 将剂量配制品容器保持在湿冰上, 并且在剂量施用之前, 使单独剂量平衡至环境温度持续几分钟。动物的两只眼睛都接受单次局部眼剂量。局部剂量以固定基准 (35 μ L/ 眼) 通过外置活塞式移液器施用到右眼和左眼角膜的中心、上部, 并允许扩散到眼表面。在施用剂量之后, 允许眼睛自然闭合。每只动物被约束大约1分钟, 以防止揉眼睛。

[0832] 在每个时间点 (0.25、.5、1、2小时) 处死两只动物, 将双眼摘出, 并且收集右眼和左眼的适当组织。在确定组织样品的重量之后, 将组织样品在液氮中快速冷冻, 并且然后储存在干冰上直至储存在大约-80 $^{\circ}$ C。

[0833] 为了制备角膜样品, 通过将3g干牛乳用100mL水复原来制备在 Milli-Q水中的3% (w/v) 牛乳。在OmniPrep 2-mL预装载管中, 将角膜样品和冰冷的3%牛乳以9mL乳与1g组织 (稀释系数=10) 的比率组合。将样品在BeadRuptor中以6m/s珠磨均化1分钟, 停留30秒, 共进行4次循环 (管夹持件在干冰上预冷)。

[0834] 根据预定义的设计, 将每种样品 (校准用标准样品、质量控制样品、空白样品和研究样品) 的10- μ L等分试样转移到96孔提取板中。将内部标准加标溶液 (100ng/mL的花生四烯乙醇胺-d4、阿替洛尔、卡马西平、白杨素、格拉非宁 (glyburide)、地塞米松、氨磺丁脲、和格列苯脲在乙腈中的每一种) 的80- μ L等分试样添加到所有孔中, 除了基质空白的孔, 向其中每个孔中添加乙腈的80- μ L等分试样。将板覆盖, 涡流混合, 并且然后在>3000rpm (2103x g) 下在4 $^{\circ}$ C下离心5分钟。将上清液 (70 μ L) 转移到干净的96孔板的相应孔中, 并且然后在大约40 $^{\circ}$ C下在氮气流下蒸发至干燥。使干燥的残余物在100 μ L在水中的0.1% (v/v) 甲酸中复原。将板覆盖, 涡流混合, 并在大约4 $^{\circ}$ C下储存直至被注射。

[0835] 硫辛酸仪器条件:

[0836] 柱: ACE Excel SuperC18 (50 \times 2.1mm, 1.7 μ m)

[0837] 柱温箱: 50 $^{\circ}$ C

[0838] 溶剂A: 5:95:0.1 (v:v:v) 乙腈:水:甲酸

[0839] 溶剂B: 50:50:0.1 (v:v:v) 甲醇:乙腈:甲酸

[0840] 注射体积: 15 μ L

[0841] 流速: 0.9mL/min

[0842] 在0.20min至1.80min之间的柱流出物转移到MS源

[0843] LC梯度如下:

[0844]

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

[0845] 硫辛酸胆碱酯仪器条件:

- [0846] 柱:ACE Excel SuperC18 (50×2.1mm,1.7μm)
[0847] 柱温箱:50℃
[0848] 溶剂A:100:0.1 (v:v) 水:甲酸
[0849] 溶剂B:100:0.1 (v:v) 乙腈:甲酸
[0850] 注射体积:2μL
[0851] 流速:0.9mL/min
[0852] 在0.20min至1.20min之间的柱流出物转移到MS源
[0853] LC溶剂梯度如下:

[0854]	时间 (min)	%A	%B
	0.00	80	20
	0.20	80	20
	1.10	30	70
	1.20	5	95
[0855]	1.70	5	95
	1.80	80	20
	2.00	80	20

- [0856] 眼部组织中硫辛酸水平的结果示出在表20中。
[0857] 表20. 在施用包含2.1%LACE甲苯磺酸盐 (1.3%LACE) 的药物组合物之后兔子眼部组织中的硫辛酸水平

[0858]

所测 试的 赋形 剂	配制品	AUC 房 水 (hr*ng /ml)	AUC 角 膜 (hr*ng /ml)	AUC 结 膜 (hr*ng/ ml)	Cmax 房 水 (ng/ml)	结论 (房 水)
氯离子抗 衡离子 的影响	6.3% HPbCD, 0.0% NaCl	66	140	2804	211	
	6.3% HPbCD, 0.5% NaCl	92*	327	2916	333	氯离子对 眼部生物 利用度无 影响
	6.3% HPbCD, 1.0% NaCl	43	224	2373	124	
添加 BAK (还 作用 于 HPM C 和 丙氨 酸影 响的 对比 物)	6.3% HPbCD, 0.5% NaCl, 0.02% BAC	99	290	2141	381	BAK 对 硫辛酸眼 部利用度 无影响
添加 HPM C	6.3% HPbCD, 0.5% NaCl,	57	373	4709	192	在 1.3% LACE 下 使用 HPMC 的

[0859]

	0.02% BAC, 0.5% HPMC					硫辛酸生物利用度 无增加
添加 丙氨酸	6.3% HPbCD, 0.5% NaCl, 0.02% BAC, 0.5% 丙氨酸	36	226	1347	83	丙氨酸没有增加硫辛酸生物利用度
添加 山梨酸	6.3% HPbCD, 0.5% NaCl, 0.01% BAC, 0.5% HPMC, 0.1%山梨酸	114*	165	3202	326	含 HPMC 的配制品中山梨酸对硫辛酸生物利用度影响不明显
HPbCD + PEG 400	6.3% HPbCD, 0.5% NaCl	92	327	2916	333	
	3.1% HPbCD, 5.3% PEG400	100*	1039	5719	257	减少的 HPbCD 的影响不明显
LAC E 氯化物 配制品	1.3% LACE (Cl), 1.5%甘油, 0.5%丙氨酸, 0.005% BAC	59	398	6021	88	对照

[0860] 接下来,使用以上所述的方法评估具有更高LACE浓度的LACE甲苯磺酸盐药物组合物的兔子眼部硫辛酸生物利用度。结果示出在下表21 中。

[0861]

表21. 在较高浓度LACE甲苯磺酸盐配制品下硫酸辛酸的眼部生物利用度

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

[0862] 如从表21的结果所见,HPMC在较低浓度的LACE-甲苯磺酸盐和 LACE氯化物下作用有限,但在较高浓度的LACE-甲苯磺酸盐和LACE 氯化物下以非线性方式增加了眼部硫酸辛酸

生物利用度。

[0863] 为了评估HPMC的影响,使用以上所述的方法制备了含HPMC和不含其的药物组合物,并比较了在角膜和房水中LACE和硫辛酸的生物利用度。结果(作为四次测量的平均值报告)示出在表22中。

[0864] 表22. 对于含HPMC和不含其的不同药物组合物在房水和角膜中硫辛酸和LACE的药代动力学参数

	1.5% LACE-Cl, 1.5%甘油, 0.5%丙氨酸, 0.005% BAC	2.2% LACE-OTs, 6.3% HPbCD, 0.5% NaCl, 0.02% BAC	4.8% LACE-OTs, 15% HPbCD, 0.25% NaCl, 0.02% BAC	6.4% LACE-OTs, 19.6% HPbCD, 0.0% NaCl, 0.02% BAC			
		不含 0.5% HPMC	含 0.5% HPMC	不含 0.5% HPMC	含 0.5% HPMC	不含 0.5% HPMC	含 0.5% HPMC
房水 (硫辛酸)							
AUClast (h*ng/ml)	60	44.8	57.9	41.9	217	125	1030
Cmax (ng/ml)	220	181	126	39.8	1150	301	3310
Tmax(小时)	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25
房水 (LACE)							
AUClast (h*ng/ml)	0.382	0.144	1.17	19.1	3.28	0.504	15.9
Cmax (ng/ml)	0.449	0.415	2.35	74.8	11.3	0.892	66.7
Tmax(小时)	0.25	0.25	0.50	1.0	0.25	0.25	0.25
角膜 (硫辛酸)							
AUClast (h*ng/ml)	395	264	645	567	1260	729	3720
Cmax (ng/ml)	859	667	1530	649	5940	1670	15300
Tmax(小时)	0.25	0.25	0.25	1.0	0.25	0.25	0.25
角膜 (LACE)							
AUClast (h*ng/ml)	92.9	32.3	77.4	48.2	150	492	693
Cmax (ng/ml)	129	82.5	178	96.3	653	802	3230
Tmax(小时)	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25

[0867] 如上表22所见,包含HPMC非线性地增加了所测试的配制品中在更高的LACE浓度下硫辛酸和LACE的生物利用度。

[0868] 实例18. LACE甲苯磺酸盐配制品的稳定性测试

[0869] 在不同的温度和时间段条件下和在加速测试条件下,对各种LACE 甲苯磺酸盐药物组合物的稳定性进行测试。结果示出在下表23中,作为配制品中LACE初始量的百分比。出于比较的目的,提供了LACE氯化物配制品的稳定性。如下所见,在加速稳定性测试(在40℃下13周)中,LACE甲苯磺酸盐药物组合物比LACE氯化物配制品更稳定。含 HPMC和不含其的药物组合物均维持了稳定性。

[0870]

表 23. 配制品稳定性数据 - 10 周测定

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

[0871]

表23. 配制品稳定性数据 - 10周测定 (续)

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

[0872] 对选定配制品的进一步稳定性研究示出在下表24中。

[0873] 表24. 在13周研究中LACE甲苯磺酸盐药物组合物的稳定性

样品	在 5°C 下 13 周	在 25°C 下 13 周	在 40°C 下 13 周
	初始的 %	初始的 %	初始的 %
1.5% LACE-Cl, 0.5% 丙氨酸, 1.4% 甘油, 0.005% BAC pH 4.5	99%	95%	76%
2.2% LACE-OTs, 0.07% 乙酸盐, 6.3% HPbCD, 0.5% NaCl, 0.02% BAC, pH 4.5	100%	98%	88%
[0874] 2.2% LACE-OTs, 0.07% 乙酸盐, 6.3% HPbCD, 0.5% NaCl, 0.5% HPMC, 0.02% BAC, pH 4.5	100%	97%	87%
4.8% LACE-OTs, 0.07% 乙酸盐, 15% HPbCD, 0.25% NaCl, 0.5% HPMC, 0.02% BAC pH 4.5	99%	98%	88%
6.4% LACE-OTs, 0.07% 乙酸盐, 19.6% HPbCD, 0.5% HPMC, 0.02% BAC pH 4.5	97%	97%	88%

[0875] 如表23和表24中所见,含有LACE甲苯磺酸盐和HPBCD的药物组合物在加速稳定性条件下示出稳定性,从而能够在环境或冷藏条件下长期储存。稳定性数据连同LACE甲苯磺酸盐的可制造性和使用HPMC 的增加的生物利用度使得诸位发明人得出结论,含HPMC和HPBCD的 LACE甲苯磺酸盐药物组合物适于临床研究。

[0876] 实例19. BAC与甲苯磺酸盐和氯化钠的影响

[0877] 本发明诸位发明人观察到,含苯扎氯铵 (BAC) 和氯化钠的LACE 甲苯磺酸盐药物组合物形成长度约200-400微米的小结晶颗粒。当使配制品升温到室温时,晶体再溶解。如表25中所见,包含LACE甲苯磺酸盐、苯扎氯铵、和氯化钠的药物组合物在冷藏后形成了结晶颗粒。

[0878] 为了确定结晶颗粒的结构,制备了含甲苯磺酸钠、0.02% BAC、和 0.5% NaCl的媒介物配制品。此配制品在冷藏后也形成了结晶颗粒。在药物产品中观察到的晶体的拉曼分析(图15)与来自媒介物甲苯磺酸钠配制品的晶体重叠,并确认这些颗粒含有BAC和甲苯磺酸盐且不含有 LACE。

[0879]

表25. LACE药物组合物展现出微粒结晶物质

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

[0880] 实例20.防腐和未防腐的LACE甲苯磺酸盐配制品的抗微生物效果测试

[0881] 如上所述,含有LACE甲苯磺酸盐、苯扎氯铵、和氯化钠的药物组合物在冷藏后形成

了结晶颗粒。相比之下,不包含BAC的药物组合物没有形成结晶颗粒。因此,本发明的诸位发明人研究了LACE甲苯磺酸盐配制品中的其他防腐剂。评估作为防腐剂的双胍,但由于与环糊精结合,未发现其有效。因此,对于配制品的抗微生物效果,在美国药典标准下对包含硼酸或山梨酸或者不包含任何防腐剂的药物组合物进行测试。

[0882] 使用以下程序进行测试:对于每种测试配制品,评估五种不同的挑战生物体(金黄色葡萄球菌、铜绿假单胞菌、大肠杆菌、白色念珠菌、和巴西曲霉),并接种至 10^6 菌落形成单位/ml (CFU/ml) 的浓度。温育微生物悬浮液并在第7、14、21、和28天取样。在取样的时候,将样品稀释10倍到类胰蛋白酶大豆肉汤培养基中,并将100 μ l接种于生长琼脂板中计数存活者。存活者计数用于确定log减少。在美国药典标准下,多剂量药物组合物的防腐效果测试标准如下。

PET 标准	Log 减少				
	6 小时	24 小时	7 天	14 天	28 天
[0883] 细菌	USP/JP -	-	1	3	无增加(从第14 天)
酵母/真菌	USP/JP -	-	NI	NI	NI (从初始)
NI = 无增加					

[0884] 来自未防腐的LACE甲苯磺酸盐药物组合物的防腐效果测试的结果示出在表26中。

[0885] 表26.LACE甲苯磺酸盐药物组合物防腐效果测试结果

[0886]	组分 (%w/v)									
	Lace-OTs	0.79	2.2	4.8	0 (安慰剂)	0(安慰剂)	6.4	2.2	2.2	0.8
	乙酸钠 (三水合物)	0.07	0.07	0.07	0.07	0.07	0.07	0.07	-	0.07
[0887]	羟丙基-β-环糊精	2.5	6.3	15	19.6	-	19.6	6.3	6.3	2.5
	HPMC	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	-	0.5	-	0.5
	氯化钠	0.75	0.5	0.1	0.5	0.85	-	-	0.5	0.5
	山梨酸	-	-	-	-	-	-	0.1	0.1	0.1
	硼酸	-	-	-	-	-	0.3	-	-	-
	BAC	-	-	-	-	0.02	-	-	-	-
	pH	4.5	4.5	4.5	4.5	4.5	4.5	4.5	4.5	4.5
	USP 防腐	通过	通过	通过	失败	通过	通过	通过	通过	通过

[0888] 如表26中所见,LACE甲苯磺酸盐药物组合物出乎意料地满足USP 防腐要求而无需防腐剂或防腐剂助剂。相比之下,未防腐的安慰剂不满足USP防腐要求,而用苯扎氯铵防腐

的安慰剂满足USP要求。

[0889] 实例21. 制造LACE甲苯磺酸盐配制品的方法

[0890] 使用以下一般程序制备以上所述的LACE甲苯磺酸盐药物组合物。制备了HPMC在注射用水中的储备溶液以及LACE甲苯磺酸盐与等摩尔量的羟丙基- β -环糊精在注射用水中的储备溶液,并将其通过过滤进行灭菌。根据最终配制品混合适当量的本体溶液,添加附加组分(乙酸钠)作为储备溶液,并且使用浓氢氧化钠或浓盐酸调节最终pH。向最终体积添加注射用水。将配制品灌装入适当的包装并进行最终灭菌。在制造期间观察以下预防措施以便防止形成缔合物种:

[0891] -LACE甲苯磺酸盐必须在强烈混合下快速溶解到储备溶液中

[0892] -将LACE甲苯磺酸盐添加到注射用水中必须缓慢进行,允许每次添加快速且完全溶解,然后添加下一批等分试样

[0893] -LACE甲苯磺酸盐必须添加到水中,并且不是相反的顺序。

[0894] 本文引用的所有出版物和专利文件都通过引用并入本文,就好像每个此类出版物或文件均被明确地和单独地指出通过引用并入本文。已经详细地描述了本发明及其实施例。然而,本发明的范围不意图限于本说明书中描述的任何过程、制成品、物质组合物、化合物、手段、方法和/或步骤的具体实施例。可在不脱离本发明的精神和/或本质特征的情况下对所披露的材料做出各种修改、替换和变化。因此,本领域的普通技术人员将容易地从本发明了解,可根据本发明的此类相关实施例,利用与本文所述的实施例执行基本上相同的功能或实现基本上相同结果的随后的修改、替换和/或变化。因此,以下权利要求书意图在其范围内涵盖对本文披露的过程、制成品、物质组合物、化合物、手段、方法和/或步骤的修改、替换和变化。除非对其另有说明,否则不应将权利要求书理解为限于所描述的顺序或要素。应当理解的是,在不脱离所附权利要求书的范围的情况下,可以在形式和细节上进行各种改变。

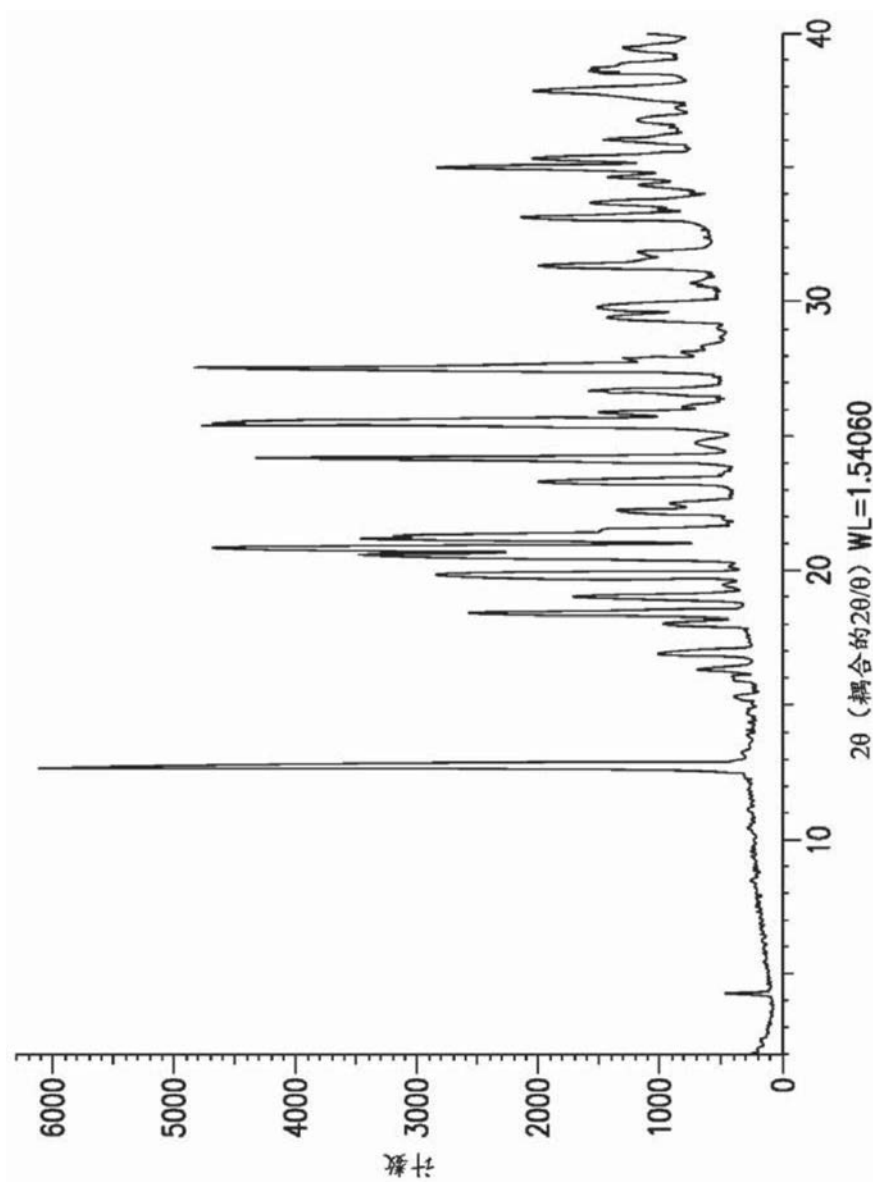


图1

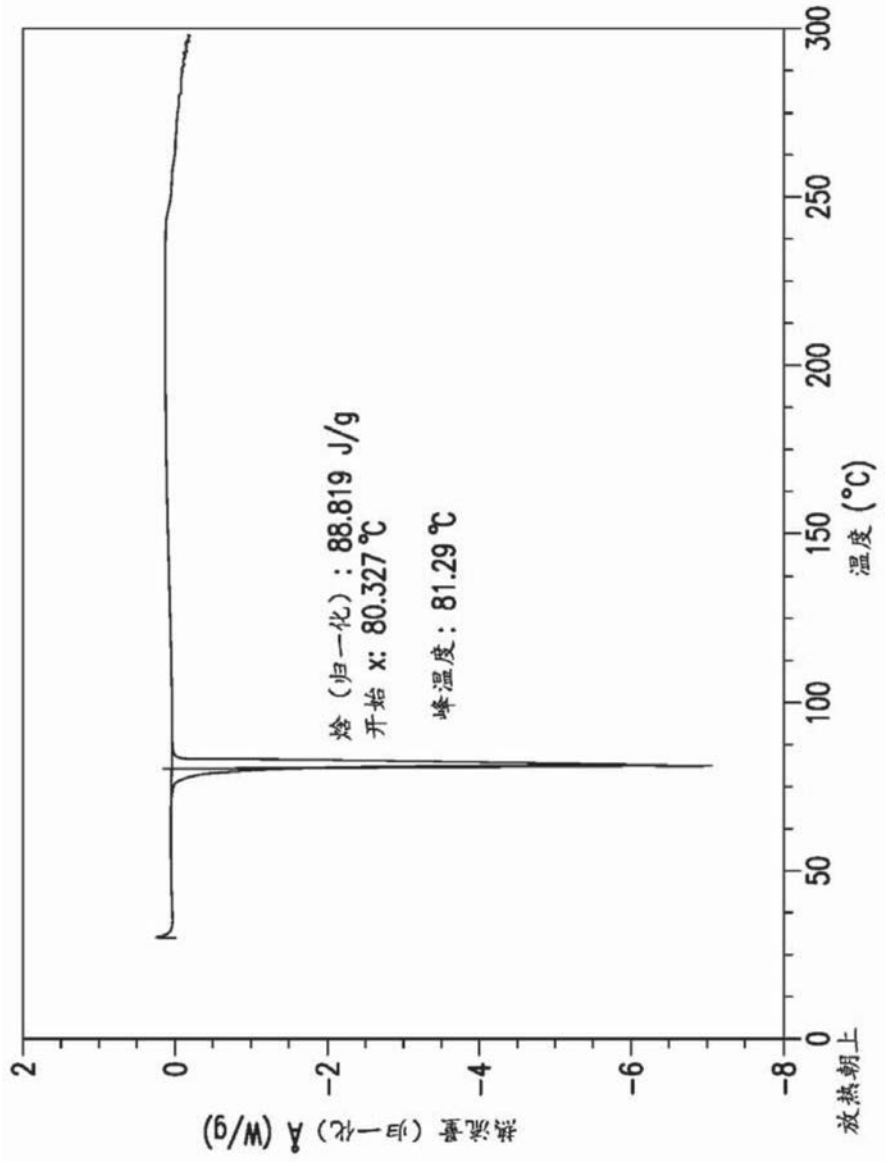


图2

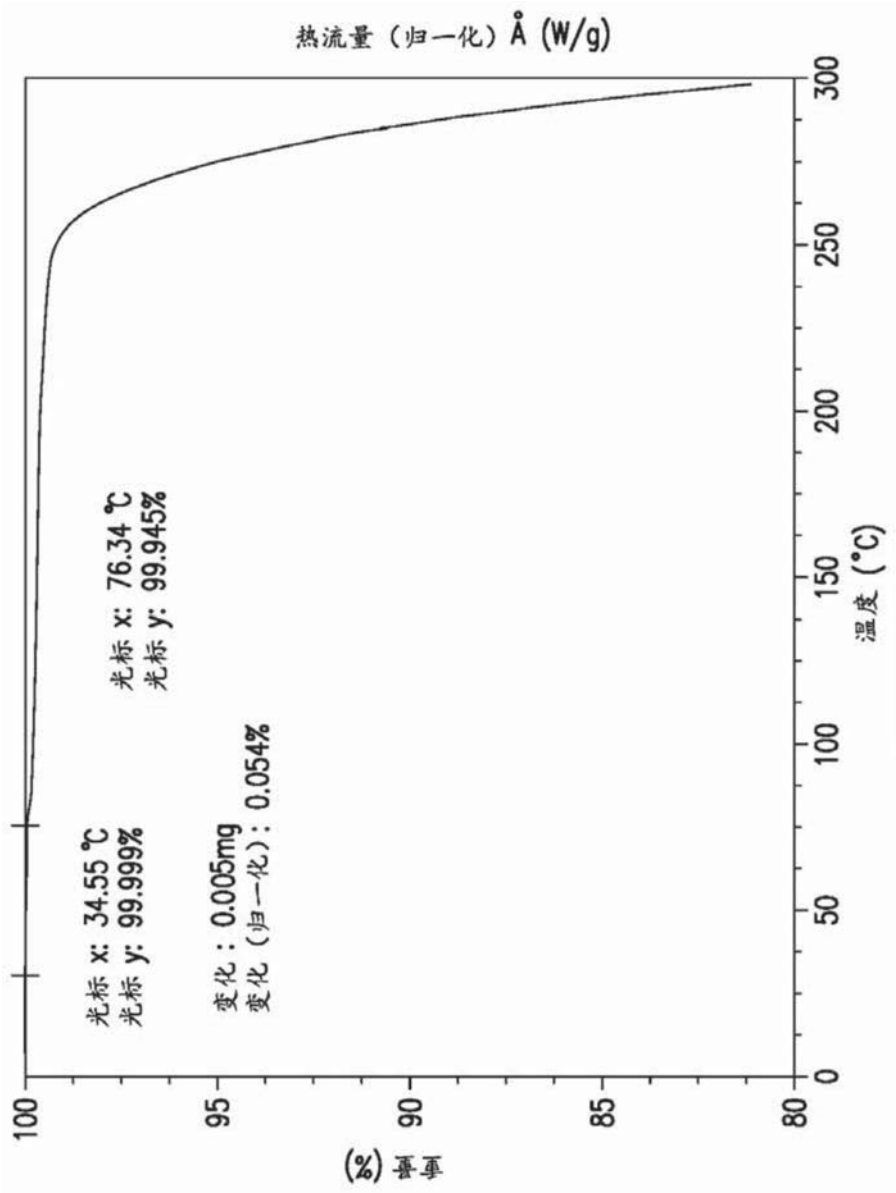


图3

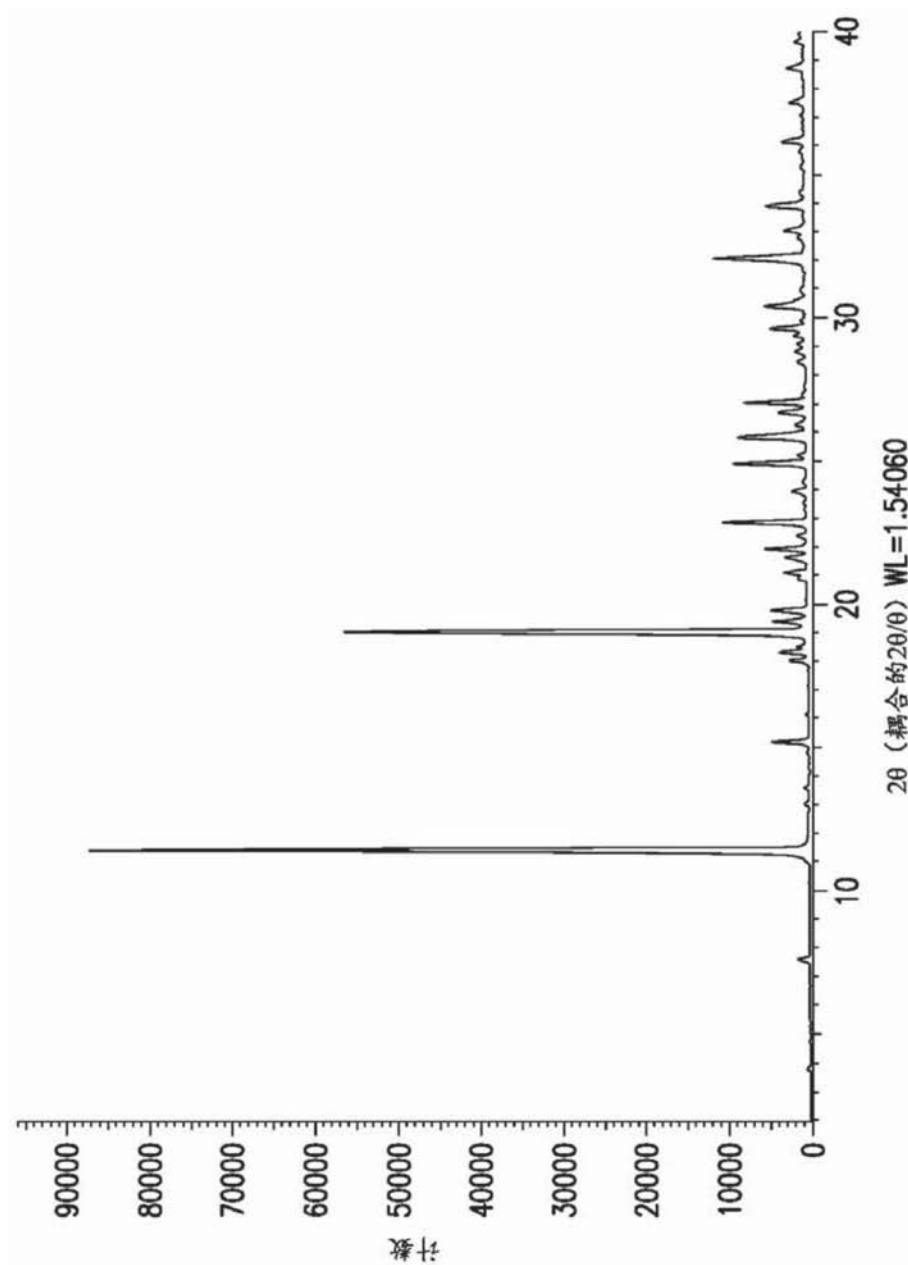


图4

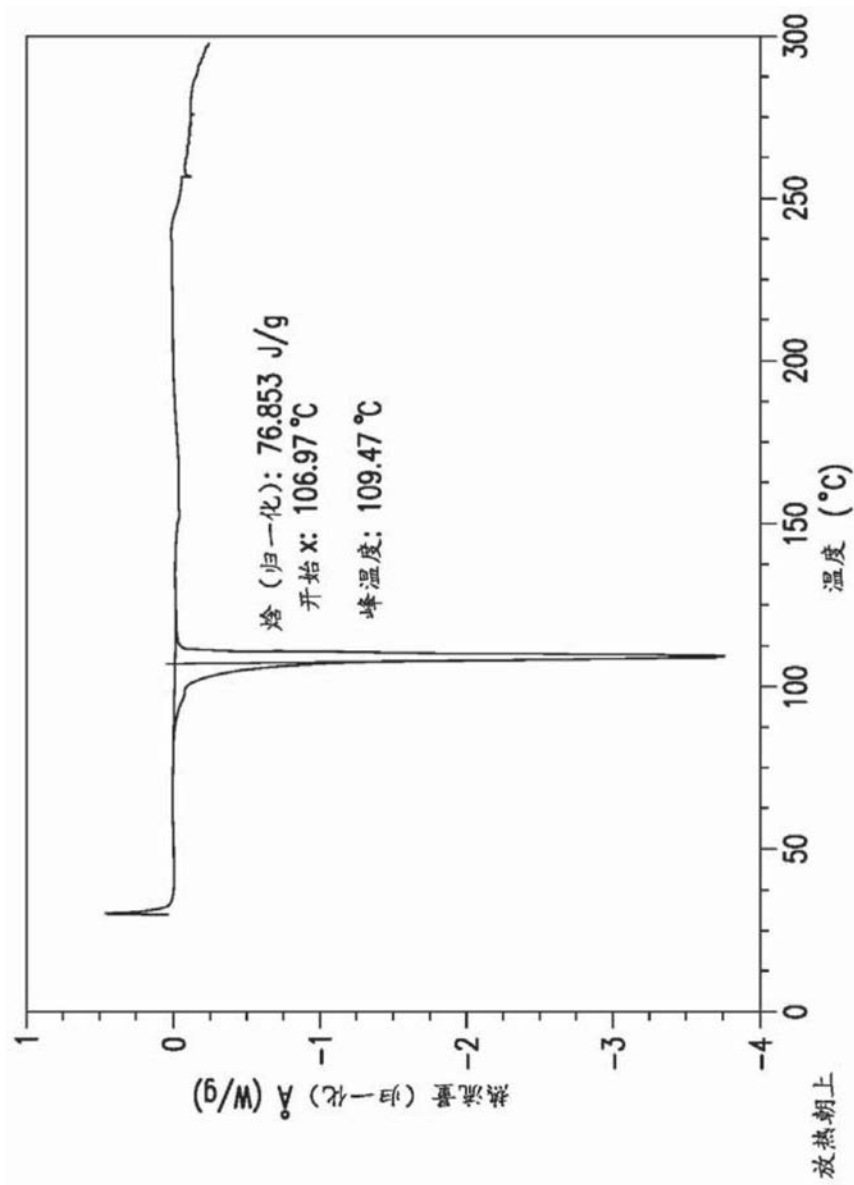


图5

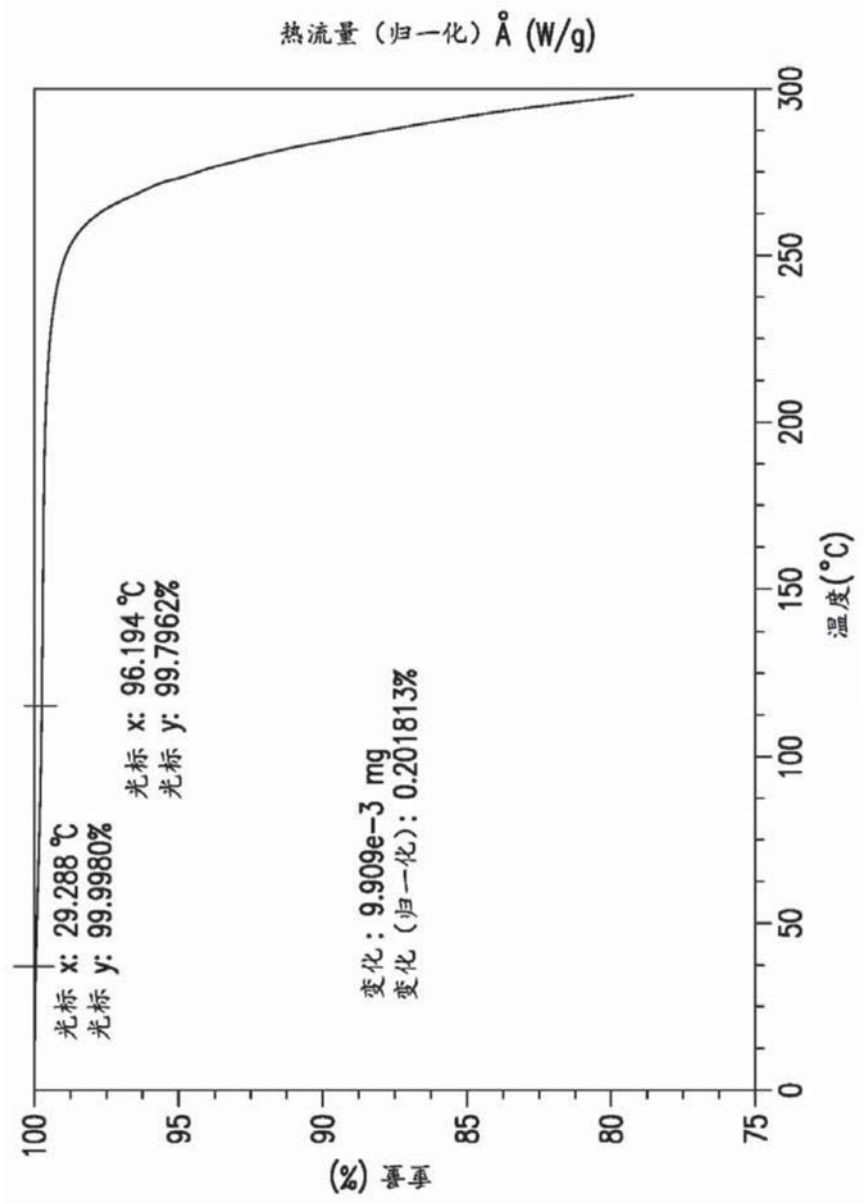


图6

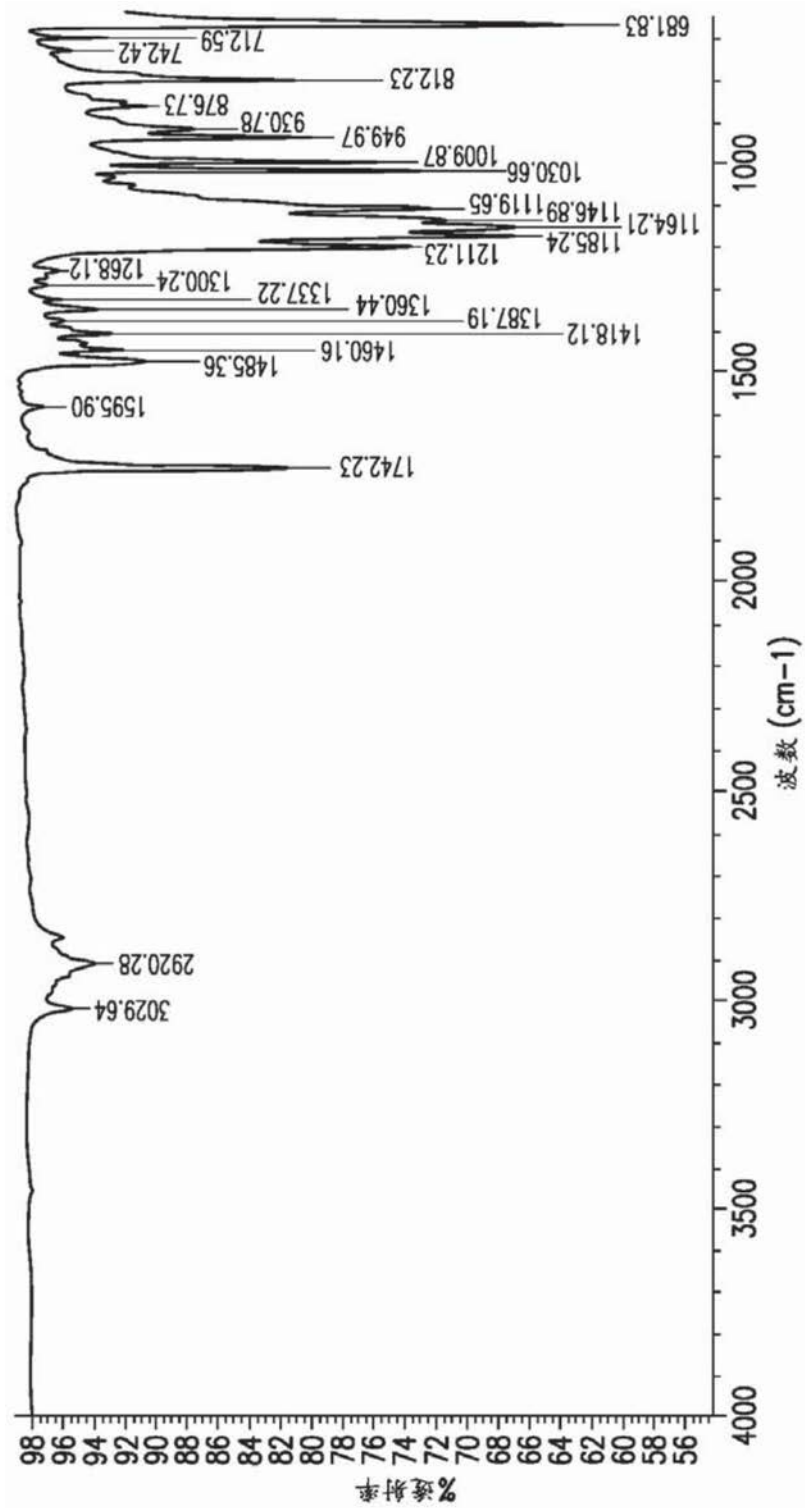


图7

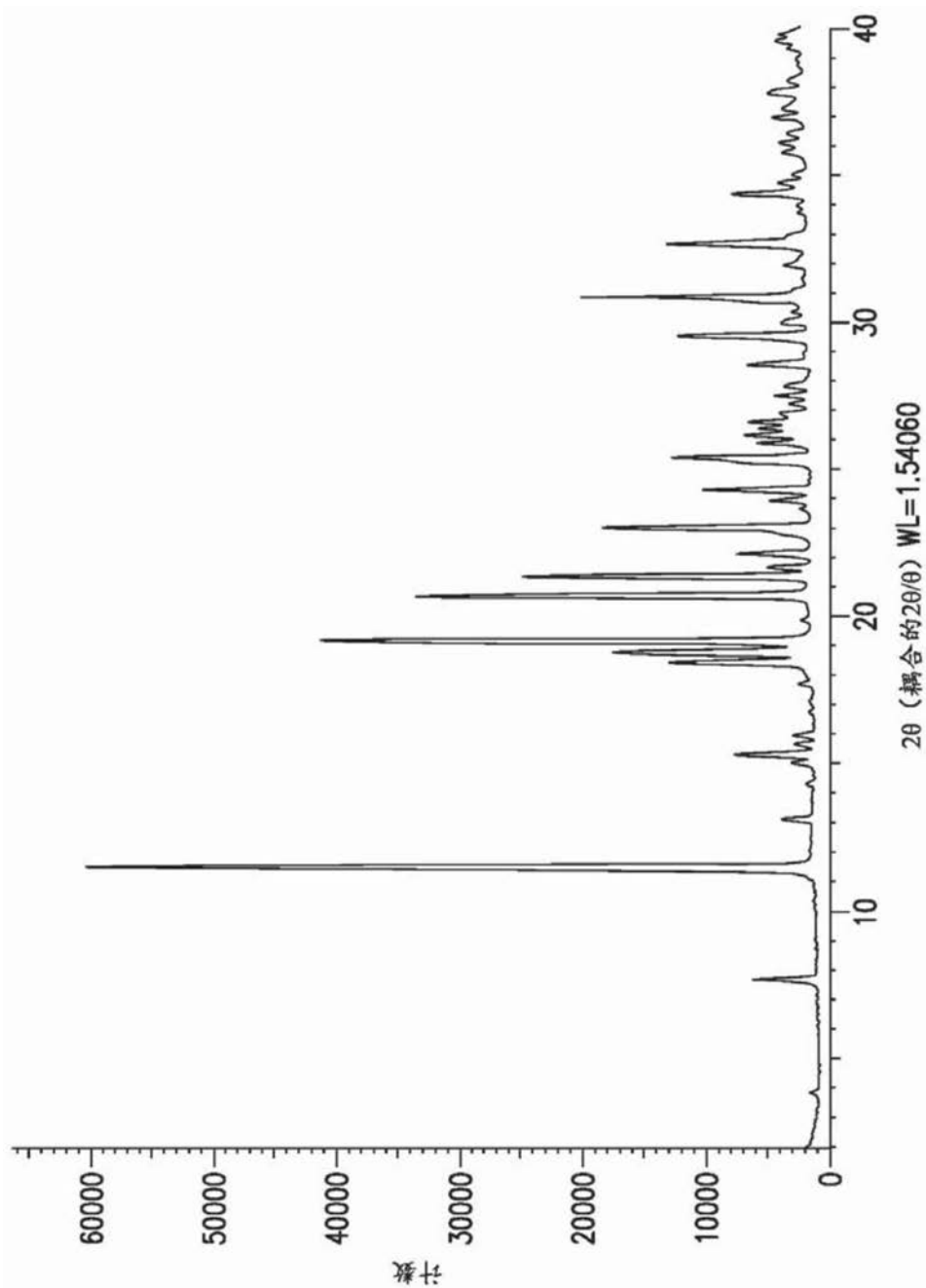


图8

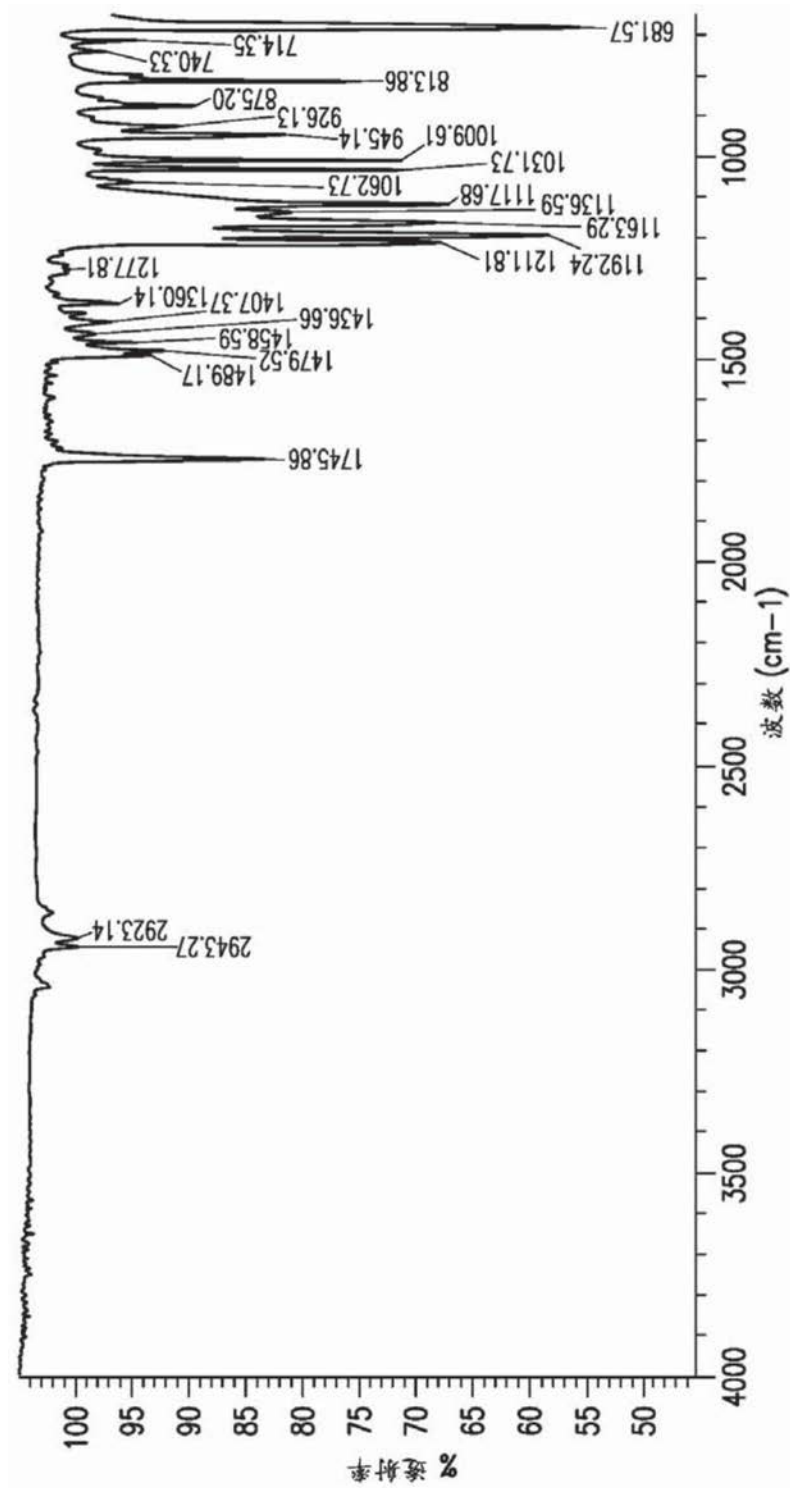


图6

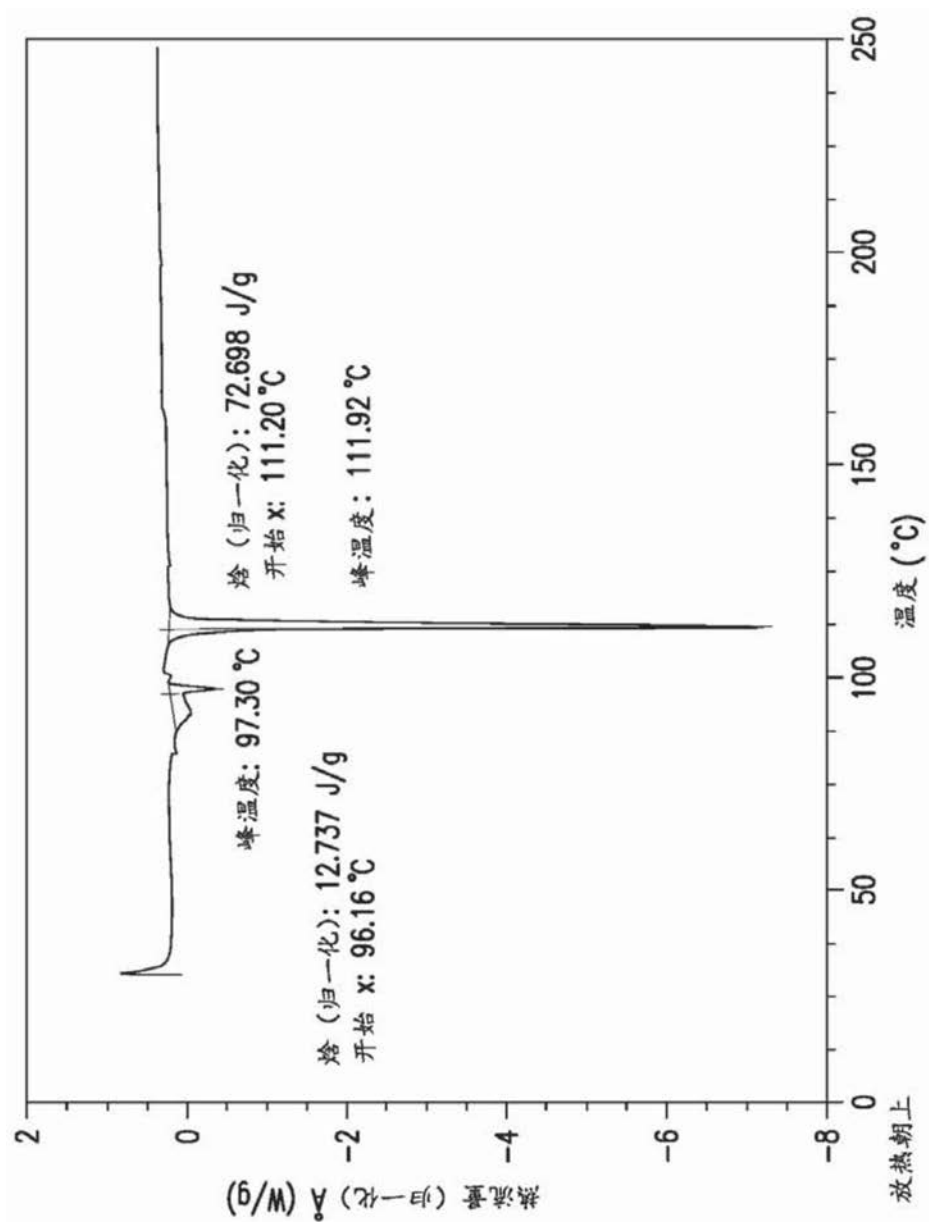


图10

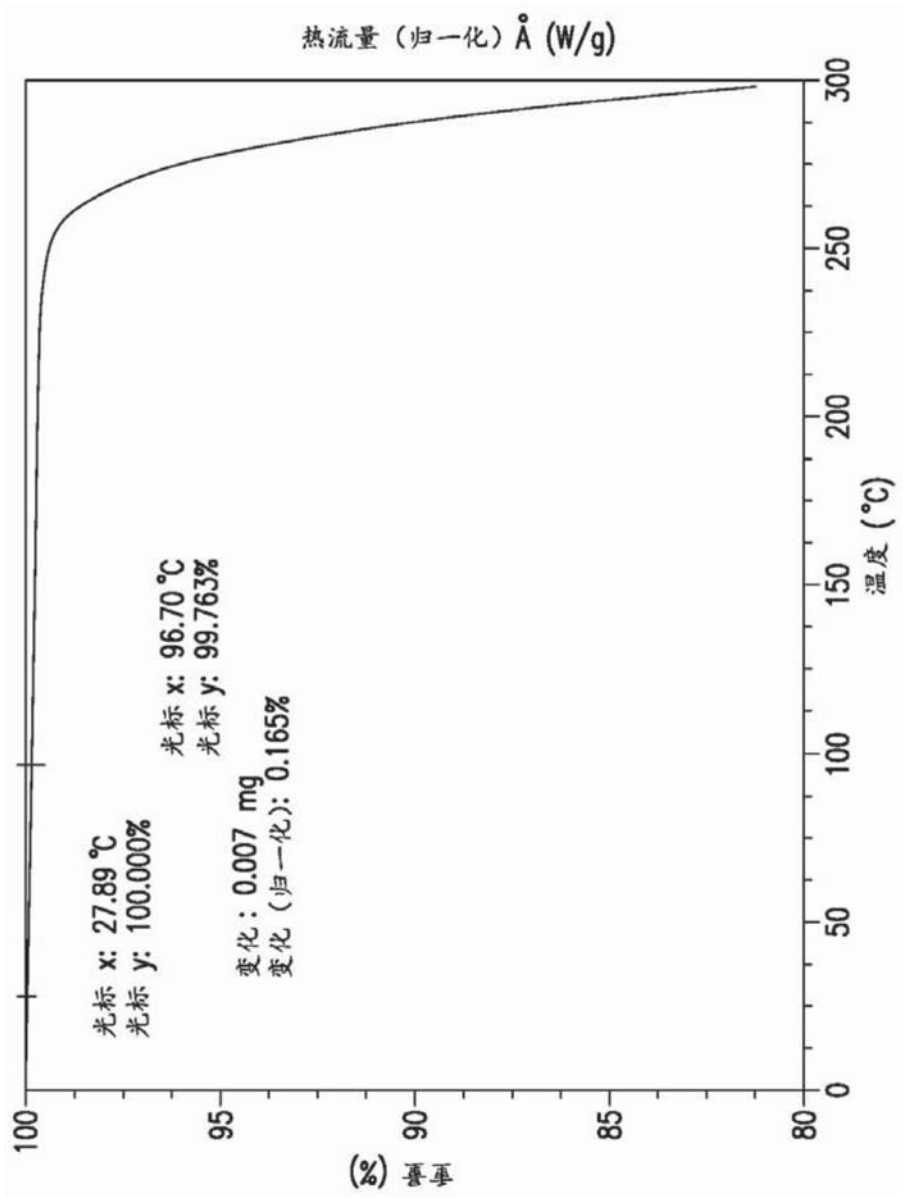


图11

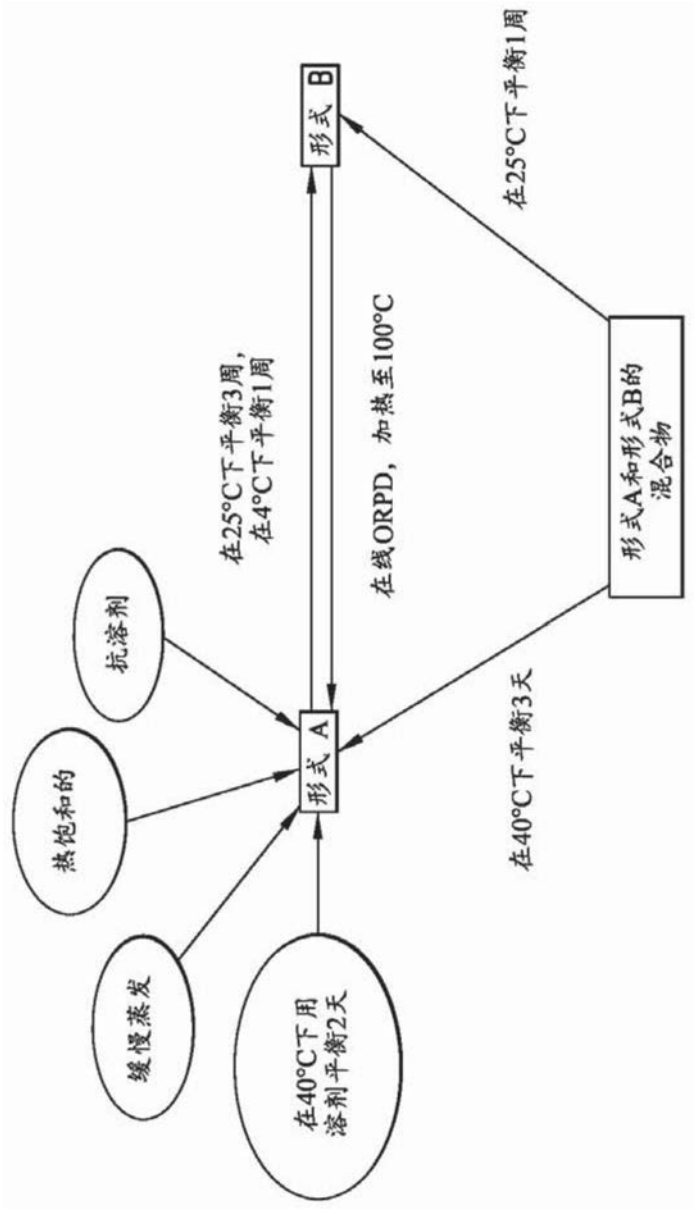


图12

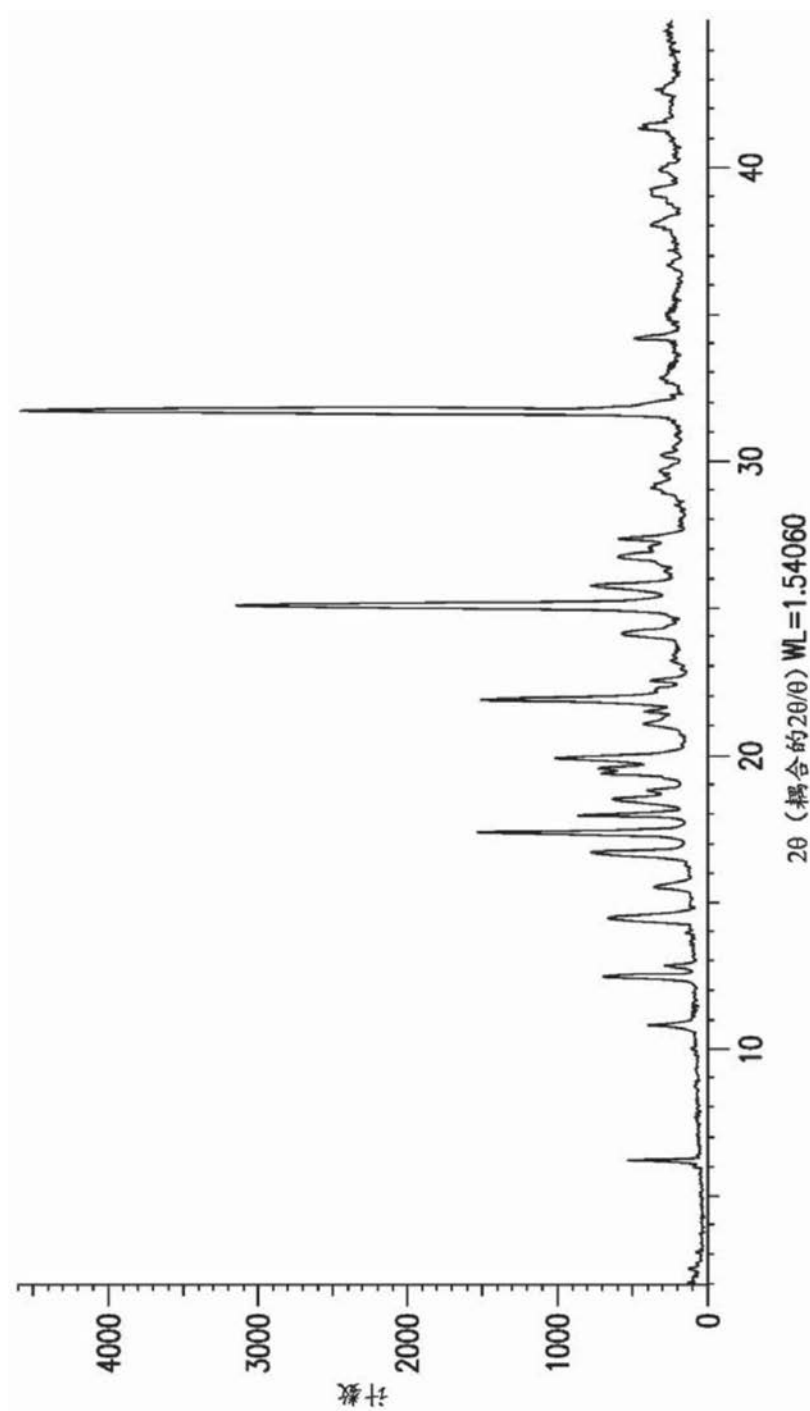


图13

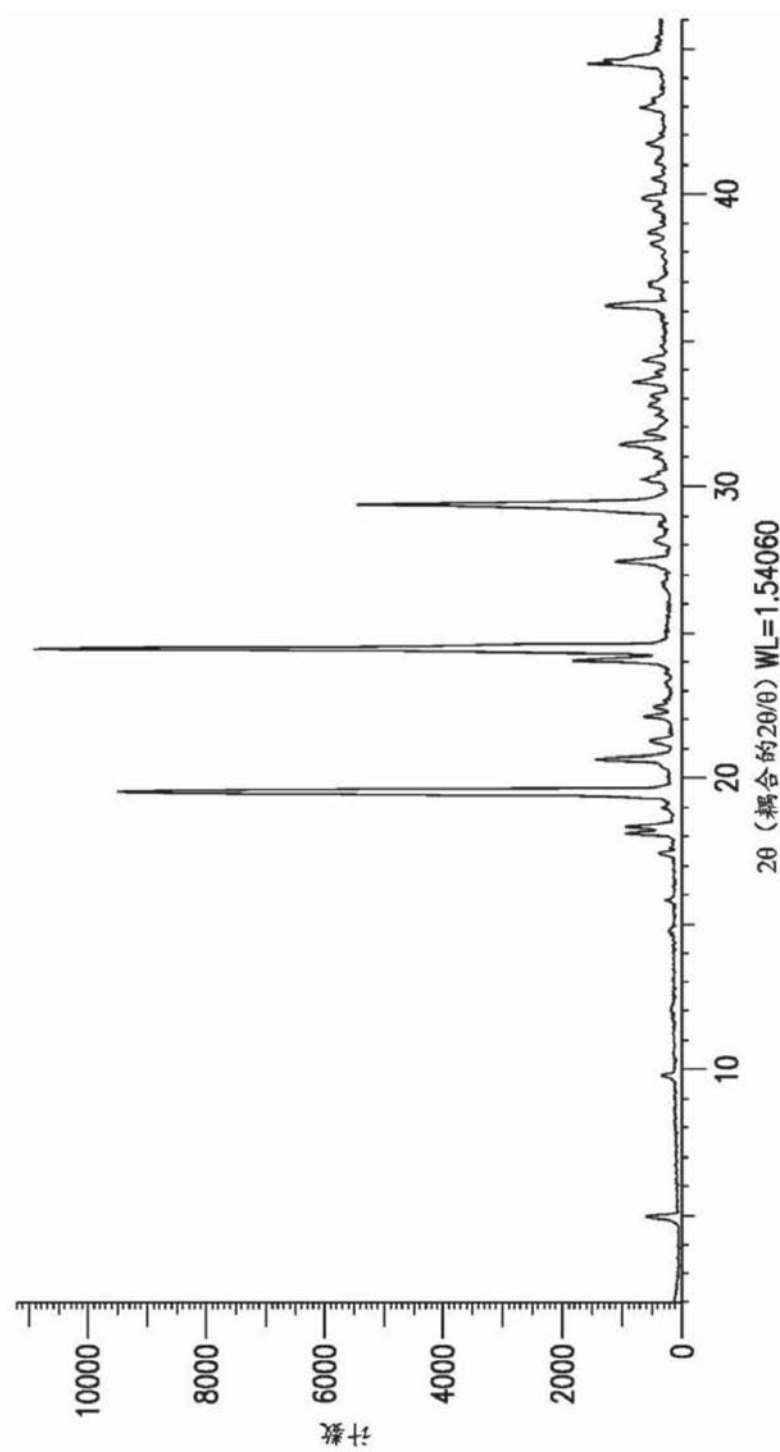


图14

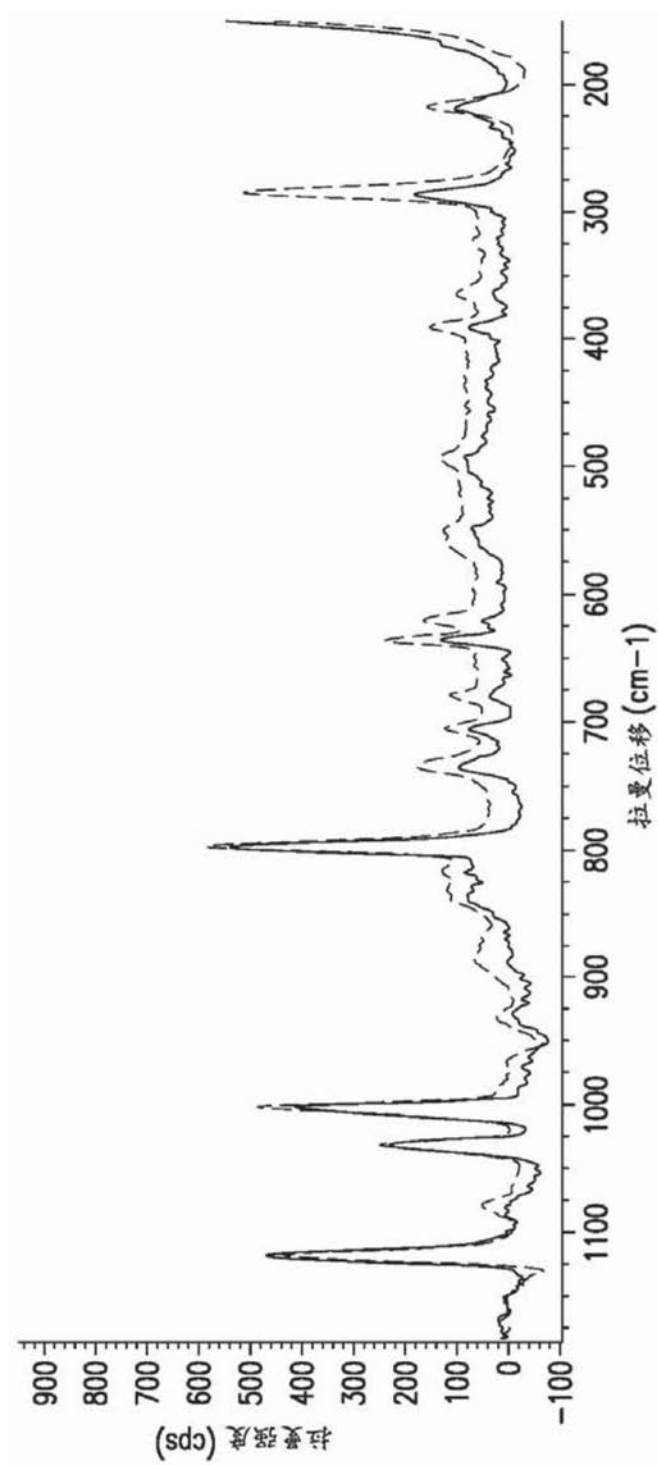


图15

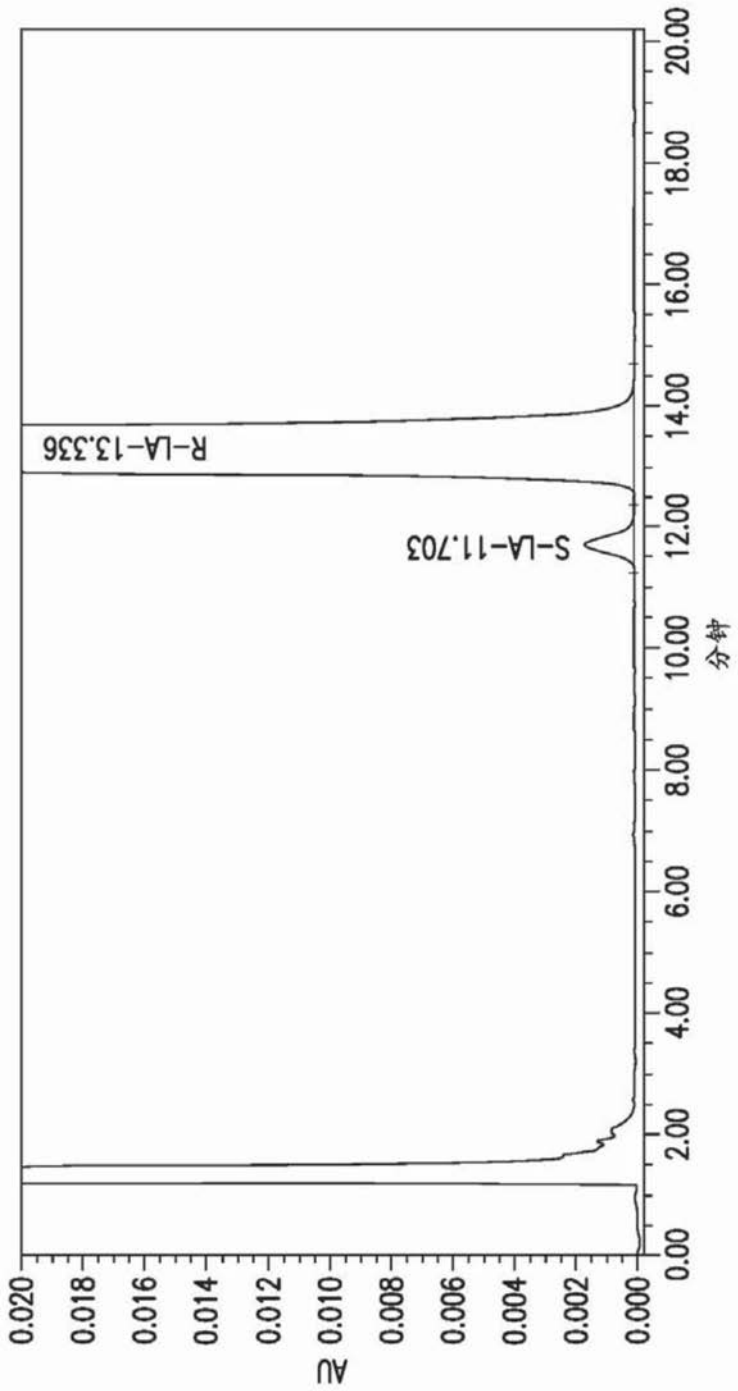


图16