(19)中华人民共和国国家知识产权局

(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 113660934 A
(43)申请公布日 2021.11.16

(21)申请号 201980089063.X
(22)申请日 2019.11.13
(30)优先权数据
62/770,563 2018.11.21 US
(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2021.07.14
(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/US2019/061178 2019.11.13
(87)PCT国际申请的公布数据
WO2020/106522 EN 2020.05.28
(71)申请人 特默罗制药股份有限公司
地址 美国马塞诸塞州
(72)发明人 B.C.西皮 R.斯科维尔钦斯基 J-M.施奈德 S.H.德劳因 C.盖林
(74)专利代理机构 北京市柳沈律师事务所 11105
代理人 曹立莉
(51)Int.Cl.
A61K 31/34(2006.01)
A61K 31/341(2006.01)
A61P 25/06(2006.01)

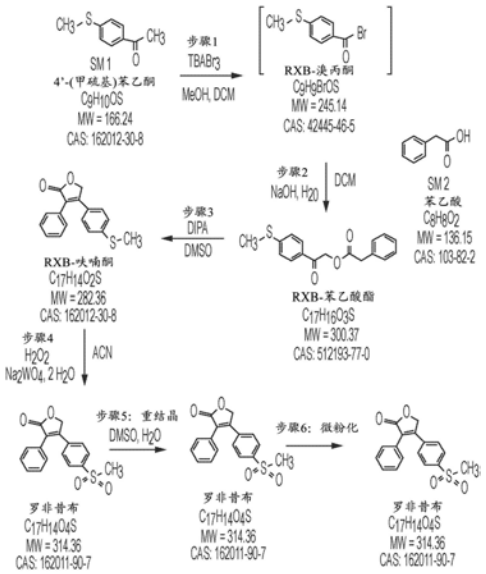
权利要求书6页 说明书82页 附图30页

(54)发明名称

罗非昔布的纯化形式、制备方法和用途

(57)摘要

本文所公开的主题涉及罗非昔布(也称为TRM-201或RXB-201)、其制备方法和用途。在某些方面,如本文所提供的高纯度或大体上纯的罗非昔布具有有利的纯度特征,并且是为了治疗或预防多种病症(包括与出血障碍引起的病症相关的疼痛)而被施用的药物组合物中的活性成分。



CN 113660934 A

1.一种药物组合物,其包含高纯度罗非昔布或其药学上可接受的盐以及药学上可接受的载体。

2.根据权利要求1所述的药物组合物,其中所述高纯度罗非昔布包含少于约0.10%、约0.075%、约0.05%、约0.025%、约0.02%、约0.01%或0.001%的总杂质。

3.根据权利要求1所述的药物组合物,其中所述高纯度罗非昔布基本上不含或不含4-[4-(甲磺酰基)苯基]-3-苯基-2,5-呋喃二酮。

4.根据权利要求1所述的药物组合物,其中所述高纯度罗非昔布包含少于约0.10%、约0.05%、约0.02%或约0.01%的4-[4-(甲硫基)苯基]-3-苯基-2(5H)-呋喃酮。

5.根据权利要求1所述的药物组合物,其中所述高纯度罗非昔布包含少于约0.10%、约0.05%、约0.02%或约0.01%的4-[4-(甲基亚磺酰基)苯基]-3-苯基-2(5H)-呋喃酮。

6.一种药物组合物,其包含大体上纯的罗非昔布或其可接受的盐以及药学上可接受的载体。

7.根据权利要求6所述的药物组合物,其中所述大体上纯的罗非昔布包含少于约0.40%、约0.30%、约0.25%、约0.20%或约0.15%的总杂质。

8.根据权利要求6所述的药物组合物,其中所述大体上纯的罗非昔布大体上不含4-[4-(甲磺酰基)苯基]-3-苯基-2,5-呋喃二酮。

9.根据权利要求6所述的药物组合物,其中所述大体上纯的罗非昔布包含少于约0.25%、约0.20%或约0.15%的4-[4-(甲硫基)苯基]-3-苯基-2(5H)-呋喃酮。

10.根据权利要求6所述的药物组合物,其中所述大体上纯的罗非昔布包含少于约0.25%、约0.20%或约0.15%的4-[4-(甲基亚磺酰基)苯基]-3-苯基-2(5H)-呋喃酮。

11.根据权利要求1所述的药物组合物,其中所述高纯度罗非昔布包含少于约0.10%、约0.05%、约0.02%、约0.01%或不含4-[4-(甲磺酰基)苯基]-3-苯基-5-羟基呋喃-2-酮。

12.根据权利要求1所述的药物组合物,其中所述高纯度罗非昔布包含少于约0.10%、约0.05%、约0.02%、约0.01%或不含4-[4-(甲磺酰基)苯基]-3-苯基-2,5-呋喃二酮。

13.一种在有此需要的受试者中治疗疼痛、发热或炎症的方法,所述方法包括向所述受试者施用包含有效量的高纯度罗非昔布和药学上可接受的载体的药物组合物。

14.根据权利要求13所述的方法,其中所述疼痛、发热或炎症由一种或多种选自以下的病症引起:血友病性关节病、骨关节炎、类风湿性关节炎、少关节或多关节病程幼年型类风湿性关节炎(JRA)、幼年特发性关节炎、急性疼痛、原发性痛经、偏头痛发作、或与血管性血友病相关的偏头痛。

15.一种在有此需要的受试者中治疗疼痛、发热或炎症的方法,所述方法包括向所述受试者施用包含有效量的大体上纯的罗非昔布和药学上可接受的载体的药物组合物。

16.根据权利要求15所述的方法,其中所述疼痛、发热或炎症由一种或多种选自以下的病症引起:血友病性关节病、骨关节炎、类风湿性关节炎、少关节或多关节病程幼年型类风湿性关节炎(JRA)、幼年特发性关节炎、急性疼痛、原发性痛经、偏头痛发作、或与血管性血友病相关的偏头痛。

17.一种在有此需要的受试者中治疗与出血障碍引起的病症相关的疼痛或偏头痛的方法,所述方法包括向所述受试者施用包含有效量的高纯度罗非昔布和药学上可接受的载体的药物组合物。

18.一种在有此需要的受试者中治疗与出血障碍引起的病症相关的疼痛或偏头痛的方法,所述方法包括向所述受试者施用包含有效量的大体上纯的罗非昔布和药学上可接受的载体的药物组合物。

19.根据权利要求13-18中任一项所述的方法,其中所述受试者为12岁至75岁。

20.根据权利要求13-19中任一项所述的方法,其中所述受试者不具有心血管疾病的病史或当前症状。

21.根据权利要求13-20中任一项所述的方法,其中所述受试者不具有胃肠道出血、溃疡或穿孔的病史或当前症状。

22.根据权利要求13-21中任一项所述的方法,其中所述药物组合物每天施用一次。

23.根据权利要求13-22中任一项所述的方法,其中所述药物组合物每天施用两次或更多次。

24.根据权利要求17-18中任一项所述的方法,其中所述病症由出血障碍引起。

25.根据权利要求24所述的方法,其中所述出血障碍是甲型或乙型、丙型血友病、血管性血友病,或药源性出血障碍。

26.根据权利要求17-18中任一项所述的方法,其中所述病症是血友病性关节病、幼年特发性关节炎或与血管性血友病相关的偏头痛。

27.根据权利要求13-26中任一项所述的方法,其中所述治疗在不共同施用止痛药的情况下有效地治疗疼痛。

28.根据权利要求13-27中任一项所述的方法,其中与开始所述治疗之前相比,所述治疗导致受试者在所述治疗期间减少或停止使用止痛药或急救药物。

29.根据权利要求13-28中任一项所述的方法,其中所述治疗导致受试者在所述治疗期间减少或停止使用阿片类药物。

30.根据权利要求13-29中任一项所述的方法,其中所述方法还包括施用胃保护剂。

31.根据权利要求13-30中任一项所述的方法,其中所述胃保护剂与所述药物组合物共同施用。

32.根据权利要求13-29中任一项所述的方法,其中所述治疗不包括施用胃保护剂。

33.根据权利要求13-32中任一项所述的方法,其中在疼痛程度数字等级量表中,所述治疗实现相对于基线降低至少1。

34.根据权利要求13-33中任一项所述的方法,其中在疼痛程度数字等级量表中,所述治疗实现相对于基线降低至少2。

35.根据权利要求13-34中任一项所述的方法,其中在疼痛程度数字等级量表中,所述治疗实现相对于基线降低至少3。

36.根据权利要求13-35中任一项所述的方法,其中在疼痛程度数字等级量表中,所述治疗实现相对于基线降低至少4。

37.根据权利要求13-36中任一项所述的方法,其中在疼痛程度数字等级量表中,所述治疗实现相对于基线降低至少5。

38.根据权利要求33-37中任一项所述的方法,其中所述疼痛程度数字等级量表中的降低在施用所述药物组合物的1天、2天、3天、4天、5天、6天、1周或2周之内实现。

39.根据权利要求13-38中任一项所述的方法,其中施用给受试者的所述罗非昔布的有

效量为12.5mg。

40.根据权利要求13-38中任一项所述的方法,其中施用给受试者的所述罗非昔布的有效量为17.5mg。

41.根据权利要求13-38中任一项所述的方法,其中施用给受试者的所述罗非昔布的有效量为20mg。

42.根据权利要求13-38中任一项所述的方法,其中施用给受试者的所述罗非昔布的有效量为25mg。

43.根据权利要求13-38中任一项所述的方法,其中施用给受试者的所述罗非昔布的有效量选自1mg、2mg、3mg、5mg、6.25mg、7.5mg、10mg、10.5mg、11mg、11.5mg、12mg、12.5mg、13mg、13.5mg、14mg、14.5mg、15mg、15.5mg、16mg、16.5mg、17mg、17.5mg、20mg、20.5mg、21mg、21.5mg、22.5mg、25mg、30mg、35mg、40mg、45mg、50mg、55mg、60mg、65mg和70mg。

44.根据权利要求13-38中任一项所述的方法,其中施用给受试者的所述罗非昔布的有效量选自0.10mg/kg、0.15mg/kg、0.20mg/kg、0.25mg/kg、0.30mg/kg、0.35mg/kg、0.40mg/kg、0.45mg/kg、0.50mg/kg、0.55mg/kg、0.60mg/kg、0.65mg/kg或0.70mg/kg。

45.一种在有此需要的受试者中治疗与出血障碍引起的病症相关的疼痛的方法,所述方法包括向所述受试者每天施用一次药物组合物,所述药物组合物包含12.5mg的大体上纯的罗非昔布或12.5mg的高纯度罗非昔布作为唯一活性成分,其中在疼痛程度数字等级量表中,所述治疗实现了相对于基线至少1的降低。

46.一种在有此需要的受试者中治疗与出血障碍引起的病症相关的疼痛的方法,所述方法包括向所述受试者每天施用一次药物组合物,所述药物组合物包含17.5mg的大体上纯的罗非昔布或17.5mg的高纯度罗非昔布作为唯一活性成分,其中在疼痛程度数字等级量表中,所述治疗实现了相对于基线至少1的降低。

47.一种在有此需要的受试者中治疗与出血障碍引起的病症相关的疼痛的方法,所述方法包括向所述受试者每天施用一次药物组合物,所述药物组合物包含20mg的大体上纯的罗非昔布或20mg的高纯度罗非昔布作为唯一活性成分,其中在疼痛程度数字等级量表中,所述治疗实现了相对于基线至少1的降低。

48.根据权利要求45-47中任一项所述的方法,其中在疼痛程度数字等级量表中,所述药物组合物实现的降低等于或大于每天施用一次包含25mg非高纯度的罗非昔布的药物组合物。

49.根据权利要求45-48中任一项所述的方法,其中所述病症是血友病性关节病。

50.一种在有此需要的受试者中治疗与血友病性关节病相关的疼痛的方法,其中所述受试者为12岁或更大,所述方法包括每天施用一次包含12.5mg的大体上纯的罗非昔布或12.5mg的高纯度罗非昔布的药物组合物,其中在疼痛程度数字等级量表中,所述治疗实现了相对于基线至少1的降低。

51.一种在有此需要的受试者中治疗与血友病性关节病相关的疼痛的方法,其中所述受试者为12岁或更大,所述方法包括每天施用一次包含17.5mg的大体上纯的罗非昔布或17.5mg的高纯度罗非昔布的药物组合物,其中在疼痛程度数字等级量表中,所述治疗实现了相对于基线至少1的降低。

52.一种在有此需要的受试者中治疗与血友病性关节病相关的疼痛的方法,其中所述

受试者为12岁或更大，所述方法包括每天施用一次包含20mg的大体上纯的罗非昔布或20mg的高纯度罗非昔布的药物组合物，其中在疼痛程度数字等级量表中，所述治疗实现了相对于基线至少1的降低。

53.一种在有此需要的受试者中治疗与出血障碍引起的病症相关的疼痛的方法，所述方法包括：

确定所述受试者是否具有心血管疾病的病史或当前症状；

如果确定受试者不具有心血管疾病的病史或当前症状，则向所述受试者每天施用一次包含至少12.5mg大体上纯的罗非昔布的药物组合物，

其中在向所述受试者首次施用所述药物组合物的1周之内，所述治疗实现了疼痛程度数字等级量表中相对于基线至少1的降低。

54.根据权利要求53所述的方法，其中所述药物组合物包含17.5mg、20mg、20.5mg、21mg、21.5mg、22.5mg、25mg、30mg、35mg、40mg、45mg、50mg、55mg、60mg、65mg或70mg的大体上纯的罗非昔布。

55.一种在有此需要的受试者中治疗疼痛的方法，所述方法包括向所述受试者施用包含有效量的高纯度罗非昔布的药物组合物，其中与施用相同量的包含非高纯度的罗非昔布的药物组合物相比，所述治疗实现了疼痛程度数字等级量表中的更大降低。

56.根据权利要求55所述的方法，其中所述疼痛由一种或多种选自以下的病症引起：血友病性关节病、骨关节炎、类风湿性关节炎、少关节或多关节病程幼年型类风湿性关节炎(JRA)、幼年特发性关节炎，包括全身型幼年特发性关节炎，急性疼痛、原发性痛经、偏头痛发作、或与血管性血友病相关的偏头痛。

57.一种在有此需要的受试者中治疗疼痛、发热或炎症的方法，所述方法包括向所述受试者施用包含有效量的高纯度罗非昔布的药物组合物，其中与施用相同量的包含非高纯度的罗非昔布的药物组合物相比，所述治疗导致较少的副作用。

58.根据权利要求57所述的方法，其中所述疼痛、发热或炎症由一种或多种选自以下的病症引起：血友病性关节病、骨关节炎、类风湿性关节炎、少关节或多关节病程幼年型类风湿性关节炎(JRA)、幼年特发性关节炎、急性疼痛、原发性痛经、偏头痛发作、或与血管性血友病相关的偏头痛。

59.一种治疗由一种或多种病症引起的疼痛、发热或炎症的方法，所述方法包括向有此需要的受试者施用包含有效量的大体上纯的罗非昔布和药学上可接受的载体或者高纯度罗非昔布和药学上可接受的载体的药物组合物，其中所述治疗导致疼痛减轻，进一步其中所述治疗导致与施用非高纯度的罗非昔布相关的效应的减少。

60.根据权利要求59所述的方法，其中所述一种或多种病症选自血友病性关节病、骨关节炎、类风湿性关节炎、少关节或多关节病程幼年型类风湿性关节炎(JRA)、急性疼痛、原发性痛经、偏头痛发作、或与血管性血友病相关的偏头痛。

61.一种如图1所示制备大体上纯的罗非昔布或高纯度罗非昔布的方法，所述方法包括以下步骤：

在$TBABr_3$的存在下使4'-(甲硫基)苯乙酮(RSM1)溴化，以在第1阶段获得中间体RXB-溴丙酮产物；

在氢氧化钠的存在下使所述中间产物与苯乙酸(RSM2)参与亲核取代反应，以在第2阶

段获得RXB-苯乙酸酯产物；

使第2阶段的所述产物在异丙醇中结晶并得到可过滤晶体；

在二异丙胺存在下，在DMSO中70℃下使第2阶段的所述产物分子内环化；

通过在乙腈中使用过氧化氢和催化量的钨酸钠二水合物，使4-[4-(甲硫基)苯基]-3-苯基-2(5H)-呋喃酮转化为高纯度罗非昔布或大体上纯的罗非昔布；以及

使所述罗非昔布在DMSO和水的混合物中重结晶。

62.一种药物组合物，其包含含有少于约0.05％的4-[4-(甲磺酰基)苯基]-3-苯基-2,5-呋喃二酮的罗非昔布以及药学上可接受的载体。

63.一种药物组合物，其包含具有至少一种杂质的高纯度或大体上纯的罗非昔布以及药学上可接受的载体，所述杂质是罗非昔布的前药。

64.根据权利要求63所述的药物组合物，其中所述罗非昔布基本上不含或不含4-[4-(甲磺酰基)苯基]-3-苯基-5-羟基呋喃-2-酮和/或4-[4-(甲磺酰基)苯基]-3-苯基-2,5-呋喃二酮。

65.根据权利要求63所述的药物组合物，其中所述罗非昔布包含少于0.02％的4-[4-(甲磺酰基)苯基]-3-苯基-5-羟基呋喃-2-酮和/或4-[4-(甲磺酰基)苯基]-3-苯基-2,5-呋喃二酮。

66.一种用于在受试者中治疗疼痛、发热或炎症的方法，所述方法包括向所述受试者施用包含有效量的罗非昔布和药学上可接受的载体的药物组合物，所述罗非昔布包含少于0.05％的4-[4-(甲磺酰基)苯基]-3-苯基-2,5-呋喃二酮，其中所述受试者处于严重心血管血栓性事件风险降低的受试者群体内。

67.根据权利要求66所述的方法，其中罗非昔布的所述有效量是12.5mg。

68.根据权利要求66所述的方法，其中罗非昔布的所述有效量是17.5mg。

69.根据权利要求66所述的方法，其中罗非昔布的所述有效量是20mg。

70.根据权利要求66-69中任一项所述的方法，其中所述罗非昔布包含少于约0.02％的4-[4-(甲磺酰基)苯基]-3-苯基-2,5-呋喃二酮。

71.一种用于在受试者中治疗疼痛、发热或炎症的同时减少一种或多种与施用4-[4-(甲磺酰基)苯基]-3-苯基-2,5-呋喃二酮相关的副作用的方法，其包括向所述受试者施用包含有效量的罗非昔布和药学上可接受的载体的药物组合物，所述罗非昔布包含少于约0.05％的4-[4-(甲磺酰基)苯基]-3-苯基-2,5-呋喃二酮。

72.根据权利要求71所述的方法，其中罗非昔布的所述有效量是12.5mg。

73.根据权利要求71所述的方法，其中罗非昔布的所述有效量是17.5mg。

74.根据权利要求71所述的方法，其中罗非昔布的所述有效量是20mg。

75.根据权利要求71-74中任一项所述的方法，其中所述罗非昔布包含少于约0.05％的4-[4-(甲磺酰基)苯基]-3-苯基-2,5-呋喃二酮。

76.一种药物组合物，其包含12.5mg的高纯度罗非昔布或其可接受的盐以及药学上可接受的载体。

77.一种药物组合物，其包含17.5mg的高纯度罗非昔布或其可接受的盐以及药学上可接受的载体。

78.一种药物组合物，其包含20mg的高纯度罗非昔布或其可接受的盐以及药学上可接

受的载体。

79.一种药物组合物,其包含12.5mg大体上纯的罗非昔布或其可接受的盐以及药学上可接受的载体。

80.一种药物组合物,其包含17.5mg大体上纯的罗非昔布或其可接受的盐以及药学上可接受的载体。

81.一种药物组合物,其包含20mg大体上纯的罗非昔布或其可接受的盐以及药学上可接受的载体。

82.一种在有此需要的受试者中治疗疼痛、发热或炎症的方法,所述方法包括施用有效量的高纯度罗非昔布。

83.根据权利要求82所述的方法,其中高纯度罗非昔布的所述有效量是12.5mg。

84.根据权利要求82所述的方法,其中高纯度罗非昔布的所述有效量是17.5mg。

85.根据权利要求82所述的方法,其中高纯度罗非昔布的所述有效量是20mg。

86.一种在有此需要的受试者中治疗疼痛、发热或炎症的方法,所述方法包括施用有效量的大体上纯的罗非昔布。

87.根据权利要求86所述的方法,其中大体上纯的罗非昔布的所述有效量是12.5mg。

88.根据权利要求86所述的方法,其中大体上纯的罗非昔布的所述有效量是17.5mg。

89.根据权利要求86所述的方法,其中大体上纯的罗非昔布的所述有效量是20mg。

90.一种药物组合物,其包含有效量的罗非昔布和药学上可接受的载体,所述罗非昔布具有少于约0.10%、约0.05%、约0.02%或约0.01%的4-[4-(甲磺酰基)苯基]-3-苯基-2,5-呋喃二酮。

91.根据权利要求90所述的药物组合物,其中罗非昔布的所述有效量是17.5mg。

92.根据权利要求90所述的药物组合物,其中罗非昔布的所述有效量是20mg。

93.一种药物组合物,其包含有效量的罗非昔布和药学上可接受的载体,所述罗非昔布具有少于约0.10%、约0.05%、约0.02%或约0.01%的4-[4-(甲磺酰基)苯基]-3-苯基-5-羟基呋喃-2-酮。

94.根据权利要求93所述的药物组合物,其中罗非昔布的所述有效量是10mg。

95.根据权利要求93所述的药物组合物,其中罗非昔布的所述有效量是12.5mg。

96.根据权利要求93所述的药物组合物,其中罗非昔布的所述有效量是17.5mg。

97.根据权利要求93所述的药物组合物,其中罗非昔布的所述有效量是20mg。

98.根据权利要求93所述的药物组合物,其中罗非昔布的所述有效量是25mg。

罗非昔布的纯化形式、制备方法和用途

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 本专利申请是要求于2018年11月21日提交的标题为HIGHLY PURE ROFECOXIB, METHODS OF MANUFACTURE AND USE的美国临时申请号62/770563的优先权的国际PCT申请，其内容全文以引用方式并入本文。

[0003] 本文引用的所有专利、专利申请和出版物均据此全文以引用方式并入。这些出版物的公开内容据此全文以引用方式并入本专利申请。

[0004] 本专利公开包含受到版权保护的材料。版权所有者不反对任何人对美国专利商标局专利文件或记录中出现的专利文献或专利公开进行复制，但在其它方面保留任何和所有版权权利。

背景技术

[0005] 罗非昔布是一种选择性COX-2抑制剂，即以商标名“VIOXX”出售的非甾体类抗炎药(NSAID)，直到2004年出于安全性考虑被撤出市场。在撤出市场之前，“VIOXX”在美国被批准用于以下适应症：骨关节炎(OA)的体征和症状；成人类风湿性关节炎(RA)的体征和症状；少关节或多关节病程幼年型类风湿性关节炎的体征和症状；成人急性疼痛的管理；原发性痛经的治疗；以及成人有前兆及无前兆的偏头痛发作的治疗。

[0006] 在本领域中存在对用于治疗疼痛、发热和炎症的新药物的长期以来感觉到但却尚未满足的需求。这对于患有与出血障碍(包括血友病性关节病和血管性血友病)引起的疾病或病症共病或相关的疼痛的个体尤其如此。血友病是由编码凝血因子的基因中的遗传或自发突变引起的出血障碍。血友病的最常见形式是缺乏凝血因子VIII(甲型血友病)或凝血因子IX(乙型血友病)的结果。在美国，患有血友病(PWH)的个体的流行程度估计为20,000人。

[0007] 血液诱导性关节疾病可因急性关节损伤而发生并且与血友病相关，其中关节内出血(关节积血)占患有严重血友病的个体中所有严重出血事件的90％以上(基线因子(F)VII或FIX活性<1％)。随着时间的推移，同一关节的反复出血导致进行性损伤和血友病性关节病的发展。尽管在专门的中心治疗和提供综合护理方面取得了进步，但关节出血和关节病仍然是PWH发病的唯一最大病因。

[0008] 虽然血友病性关节病的血液诱导性关节损伤的发病机制尚未完全阐明，但其似乎与在机械诱导的关节损伤诸如OA以及与RA相关的炎性过程中发生的退行性关节损伤具有相似性。

[0009] 作为血友病的结果的关节炎是成人PWH中最常见的共病，其中44-55％的个体报告患有血友病性关节病。疼痛/不适是最常报道的PWH缺陷，其中75％的PWH报道了这种缺陷。89％的PWH报道疼痛已经在过去4周妨碍了他们的日常生活，并且50％报道遭受着持续的疼痛。

[0010] 除了其对生活质量的影响之外，血友病性关节病还对血友病治疗相关的费用具有显著影响。由于在PWH中与关节积血相关的急性疼痛和与关节炎相关的慢性疼痛在很大程度上难以区分，已经报道因子替代被显著过度利用以解决疼痛症状，并且58％的PWH报道使

用因子替代来治疗慢性疼痛。除了医学上无效之外，这种误用还具有显著的经济影响，因为因子替代是已知最昂贵的药物干预之一。

[0011] 目前，由于缺乏批准的治疗和对现有标签外选项的限制，与血友病性关节病相关的疼痛和炎症的管理很困难。通常推荐对乙酰氨基酚作为一线治疗，然而，由于其缺乏抗炎作用并且在具有显著共病性慢性丙型肝炎发生率的个体群体中的肝不良事件的风险提高，其效用受到限制。

[0012] 阿片类药物可用于缓解与血友病性关节病相关的疼痛，而且具有较小的抗炎作用，并且长期使用该止痛治疗模式可导致快速耐受、依赖性和滥用的可能性。另外，2010年Solomon等人的观察性研究表明，相对于非选择性NSAID或治疗和超治疗剂量的COX-2选择性NSAID的联合组，长期慢性使用阿片类药物治疗一般人群中的关节炎导致(心血管)CV事件、骨折、住院治疗和全因死亡率的风险提高。

[0013] 由于NSAID对血小板功能的影响，不推荐在PWH中使用NSAID，特别是乙酰水杨酸(ASA)。此外，甚至其他轻微的NSAID诱导的溃疡可预期在潜在凝血障碍的情况下导致更严重或延长的出血，并且已经表明在PWH中，NSAID与上胃肠道(UGI)并发症(包括溃疡、出血和穿孔)的提高的风险相关。因此，在本领域中存在对用于治疗PWH中疼痛的药物的长期以来感觉到但尚未满足的需求。

[0014] 血管性血友病(vWD)是由缺陷性血管性血友病因子引起的遗传性障碍，凝固蛋白vWD是出血障碍的最常见形式，影响着约1％的美国人口，尽管轻度病例通常未得到确诊。通常轻度以严重的粘膜出血为特征，更严重的形式可表现为显著广泛的内出血。有证据表明vWD个体更容易患偏头痛。由于出血加剧的风险，NSAID不被推荐用于患有vWD的个体的疼痛管理。

[0015] 幼年特发性关节炎，包括全身型幼年特发性关节炎(SJIA)是影响儿童的几种风湿性疾病之一。SJIA影响整个身体，包括关节。SJIA通常在加剧时发生，其中一些个体加剧之间具有健康期。诊断可在病程内被这些起伏延迟。在加剧期间，SJIA通常更容易诊断。SJIA最常见的症状是反复发作的发热，伴有每日高烧峰值、皮疹、以及关节疼痛、强硬。

发明内容

[0016] 在某些方面，本文所公开的主题提供一种药物组合物，该药物组合物包含高纯度罗非昔布或其药学上可接受的盐以及药学上可接受的载体。

[0017] 在一些实施方案中，高纯度罗非昔布包含少于约0.10％、约0.075％、约0.05％、约0.025％、约0.02％、约0.01％或约0.001％的总杂质。在一些实施方案中，高纯度罗非昔布基本上不含或不含4-[4-(甲磺酰基)苯基]-3-苯基-2,5-呋喃二酮。在一些实施方案中，高纯度罗非昔布包含少于约0.10％、约0.05％、约0.02％或约0.01％的4-[4-(甲硫基)苯基]-3-苯基-2(5H)-呋喃酮。在一些实施方案中，高纯度罗非昔布包含少于约0.10％、约0.05％、约0.02％或约0.01％的4-[4-(甲基亚磺酰基)苯基]-3-苯基-2(5H)-呋喃酮。

[0018] 在某些方面，本文所公开的主题提供一种药物组合物，该药物组合物包含大体上纯的罗非昔布或其可接受的盐以及药学上可接受的载体。

[0019] 在一些实施方案中，大体上纯的罗非昔布包含少于约0.40％、约0.30％、约0.25％、约0.20％或约0.15％的总杂质。在一些实施方案中，大体上纯的罗非昔布大体上不

含4-[4-(甲磺酰基)苯基]-3-苯基-2,5-呋喃二酮。在一些实施方案中,大体上纯的罗非昔布包含少于约0.25%、约0.20%或约0.15%的4-[4-(甲硫基)苯基]-3-苯基-2(5H)-呋喃酮。在一些实施方案中,大体上纯的罗非昔布包含少于约0.25%、约0.20%或约0.15%的4-[4-(甲基亚磺酰基)苯基]-3-苯基-2(5H)-呋喃酮。

[0020] 在一些实施方案中,高纯度罗非昔布包含少于约0.10%、约0.05%、约0.02%、约0.01%或不含4-[4-(甲磺酰基)苯基]-3-苯基-5-羟基呋喃-2-酮。在一些实施方案中,高纯度罗非昔布包含少于约0.10%、约0.05%、约0.02%、约0.01%或不含4-[4-(甲磺酰基)苯基]-3-苯基-2,5-呋喃二酮。

[0021] 在某些方面,本文所公开的主题提供一种在有此需要的受试者中治疗疼痛、发热或炎症的方法,该方法包括向受试者施用包含有效量的高纯度罗非昔布和药学上可接受的载体的药物组合物。

[0022] 在一些实施方案中,疼痛、发热或炎症由一种或多种选自以下的病症引起:血友病性关节病、骨关节炎、类风湿性关节炎、少关节或多关节病程幼年型类风湿性关节炎(JRA)、幼年特发性关节炎、急性疼痛、原发性痛经、偏头痛发作、或与血管性血友病相关的偏头痛。在其他实施方案中,疼痛或炎症由银屑病性关节炎或纤维肌痛引起。

[0023] 在某些方面,本文所公开的主题提供一种在有此需要的受试者中治疗疼痛、发热或炎症的方法,该方法包括向受试者施用包含有效量的大体上纯的罗非昔布和药学上可接受的载体的药物组合物。

[0024] 在一些实施方案中,疼痛、发热或炎症由一种或多种选自以下的病症引起:血友病性关节病、骨关节炎、类风湿性关节炎、少关节或多关节病程幼年型类风湿性关节炎(JRA)、幼年特发性关节炎、急性疼痛、原发性痛经、偏头痛发作、或与血管性血友病相关的偏头痛。在其他实施方案中,疼痛或炎症由银屑病性关节炎或纤维肌痛引起。

[0025] 在某些方面,本文所公开的主题提供一种在有此需要的受试者中治疗与出血障碍引起的病症相关的疼痛或偏头痛的方法,该方法包括向受试者施用包含有效量的高纯度罗非昔布和药学上可接受的载体的药物组合物。

[0026] 在某些方面,本文所公开的主题提供一种在有此需要的受试者中治疗与出血障碍引起的病症相关的疼痛或偏头痛的方法,该方法包括向受试者施用包含有效量的大体上纯的罗非昔布和药学上可接受的载体的药物组合物。

[0027] 在一些实施方案中,受试者年龄为2岁或更大。在一些实施方案中,受试者为12岁至75岁。在一些实施方案中,受试者不具有心血管疾病的病史或当前症状。在一些实施方案中,受试者不具有胃肠道出血、溃疡或穿孔的病史或当前症状。在一些实施方案中,药物组合物每天施用一次。在一些实施方案中,药物组合物每天施用两次或更多次。在一些实施方案中,病症由出血障碍引起。在一些实施方案中,出血障碍是甲型或乙型、丙型血友病、血管性血友病,或药源性出血障碍。在一些实施方案中,病症是血友病性关节病、幼年特发性关节炎或与血管性血友病相关的偏头痛。

[0028] 在一些实施方案中,该治疗在不共同施用止痛药的情况下有效地治疗疼痛。在一些实施方案中,与开始治疗之前相比,该治疗导致受试者在治疗期间减少或停止使用止痛药或急救药物。在一些实施方案中,该治疗导致受试者在治疗期间减少或停止使用阿片类药物。

[0029] 在一些实施方案中，该方法还包括施用胃保护剂。在一些实施方案中，胃保护剂与药物组合物共同施用。在一些实施方案中，该治疗不包括施用胃保护剂。

[0030] 在一些实施方案中，在疼痛程度数字等级量表中，该治疗实现相对于基线降低至少1。在一些实施方案中，在疼痛程度数字等级量表中，该治疗实现相对于基线降低至少2。在一些实施方案中，在疼痛程度数字等级量表中，该治疗实现相对于基线降低至少3。在一些实施方案中，在疼痛程度数字等级量表中，该治疗实现相对于基线降低至少4。在一些实施方案中，在疼痛程度数字等级量表中，该治疗实现相对于基线降低至少5。在一些实施方案中，疼痛程度数字等级量表中的降低在施用药物组合物的1天、2天、3天、4天、5天、6天、1周或2周之内实现。

[0031] 在一些实施方案中，施用给受试者的罗非昔布的有效量为12.5mg。在一些实施方案中，施用给受试者的罗非昔布的有效量为17.5mg。在一些实施方案中，施用给受试者的罗非昔布的有效量为20mg。在一些实施方案中，施用给受试者的罗非昔布的有效量为25mg。

[0032] 在一些实施方案中，施用给受试者的罗非昔布的有效量选自1mg、2mg、3mg、5mg、6.25mg、7.5mg、10mg、10.5mg、11mg、11.5mg、12mg、12.5mg、13mg、13.5mg、14mg、14.5mg、15mg、15.5mg、16mg、16.5mg、17mg、17.5mg、18mg、18.5mg、19mg、19.5mg、20mg、20.5mg、21mg、21.5mg、22.5mg、25mg、30mg、35mg、40mg、45mg、50mg、55mg、60mg、65mg和70mg。在一些实施方案中，施用给受试者的罗非昔布的有效量选自0.10mg/kg、0.15mg/kg、0.20mg/kg、0.25mg/kg、0.30mg/kg、0.35mg/kg、0.40mg/kg、0.45mg/kg、0.50mg/kg、0.55mg/kg、0.60mg/kg、0.65mg/kg或0.70mg/kg。

[0033] 在某些方面，本文所公开的主题提供一种在有此需要的受试者中治疗与出血障碍引起的病症相关的疼痛的方法，该方法包括向受试者每天施用一次药物组合物，该药物组合物包含12.5mg的大体上纯的罗非昔布或12.5mg的高纯度罗非昔布作为唯一活性成分，其中在疼痛程度数字等级量表中，该治疗实现了相对于基线至少1的降低。

[0034] 在某些方面，本文所公开的主题提供一种在有此需要的受试者中治疗与出血障碍引起的病症相关的疼痛的方法，该方法包括向受试者每天施用一次药物组合物，该药物组合物包含17.5mg的大体上纯的罗非昔布或17.5mg的高纯度罗非昔布作为唯一活性成分，其中在疼痛程度数字等级量表中，该治疗实现了相对于基线至少1的降低。

[0035] 在某些方面，本文所公开的主题提供一种在有此需要的受试者中治疗与出血障碍引起的病症相关的疼痛的方法，该方法包括向受试者每天施用一次药物组合物，该药物组合物包含20mg的大体上纯的罗非昔布或20mg的高纯度罗非昔布作为唯一活性成分，其中在疼痛程度数字等级量表中，该治疗实现了相对于基线至少1的降低。

[0036] 在一些实施方案中，在疼痛程度数字等级量表中，药物组合物实现的降低等于或大于每天施用一次包含25mg非高纯度的罗非昔布的药物组合物。在一些实施方案中，病症是血友病性关节病。

[0037] 在某些方面，本文所公开的主题提供一种在有此需要的受试者中治疗与血友病性关节病相关的疼痛的方法，其中受试者为12岁或更大，该方法包括每天施用一次包含12.5mg的大体上纯的罗非昔布或12.5mg的高纯度罗非昔布的药物组合物，其中在疼痛程度数字等级量表中，该治疗实现了相对于基线至少1的降低。

[0038] 在某些方面，本文所公开的主题提供一种在有此需要的受试者中治疗与血友病性

关节病相关的疼痛的方法，其中受试者为12岁或更大，该方法包括每天施用一次包含17.5mg的大体上纯的罗非昔布或17.5mg的高纯度罗非昔布的药物组合物，其中在疼痛程度数字等级量表中，该治疗实现了相对于基线至少1的降低。

[0039] 在某些方面，本文所公开的主题提供一种在有此需要的受试者中治疗与血友病性关节病相关的疼痛的方法，其中受试者为12岁或更大，该方法包括每天施用一次包含20mg的大体上纯的罗非昔布或20mg的高纯度罗非昔布的药物组合物，其中在疼痛程度数字等级量表中，该治疗实现了相对于基线至少1的降低。

[0040] 在某些方面，本文所公开的主题提供一种在有此需要的受试者中治疗与出血障碍引起的病症相关的疼痛的方法，该方法包括：确定受试者是否具有心血管疾病的病史或当前症状；如果确定受试者不具有心血管疾病的病史或当前症状，则向受试者每天施用一次包含至少12.5mg大体上纯的罗非昔布的药物组合物，其中在向受试者首次施用药物组合物的1周之内，该治疗实现了疼痛程度数字等级量表中相对于基线至少1的降低。

[0041] 在一些实施方案中，药物组合物包含1mg、2mg、3mg、5mg、6.25mg、7.5mg、10mg、10.5mg、11mg、11.5mg、12mg、12.5mg、13mg、13.5mg、14mg、14.5mg、15mg、15.5mg、16mg、16.5mg、17mg、17.5mg、20mg、20.5mg、21mg、21.5mg、22.5mg、25mg、30mg、35mg、40mg、45mg、50mg、55mg、60mg、65mg或70mg的大体上纯的罗非昔布。

[0042] 在某些方面，本文所公开的主题提供一种在有此需要的受试者中治疗疼痛的方法，该方法包括向受试者施用包含有效量的高纯度罗非昔布的药物组合物，其中与施用相同量的包含非高纯度的罗非昔布的药物组合物相比，该治疗实现了疼痛程度数字等级量表中的更大降低。

[0043] 在一些实施方案中，疼痛由一种或多种选自以下的病症引起：血友病性关节病、骨关节炎、类风湿性关节炎、少关节或多关节病程幼年型类风湿性关节炎(JRA)、幼年特发性关节炎，包括全身型幼年特发性关节炎，急性疼痛、原发性痛经、偏头痛发作、或与血管性血友病相关的偏头痛。在其他实施方案中，疼痛由银屑病性关节炎或纤维肌痛引起。

[0044] 在某些方面，本文所公开的主题提供一种在有此需要的受试者中治疗疼痛、发热或炎症的方法，该方法包括向受试者施用包含有效量的高纯度罗非昔布的药物组合物，其中与施用相同量的包含非高纯度的罗非昔布的药物组合物相比，该治疗导致较少的副作用。在一些实施方案中，疼痛、发热或炎症由一种或多种选自以下的病症引起：血友病性关节病、骨关节炎、类风湿性关节炎、少关节或多关节病程幼年型类风湿性关节炎(JRA)、幼年特发性关节炎、急性疼痛、原发性痛经、偏头痛发作、或与血管性血友病相关的偏头痛。在其他实施方案中，疼痛或炎症由银屑病性关节炎或纤维肌痛引起。

[0045] 在某些方面，本文所公开的主题提供一种治疗由一种或多种病症引起的疼痛、发热或炎症的方法，该方法包括向有此需要的受试者施用包含有效量的大体上纯的罗非昔布和药学上可接受的载体或者高纯度罗非昔布和药学上可接受的载体的药物组合物，其中该治疗导致疼痛、发热或炎症的减轻，进一步其中该治疗导致与施用非高纯度的罗非昔布相关的效应的减少。

[0046] 在一些实施方案中，一种或多种病症选自血友病性关节病、骨关节炎、类风湿性关节炎、少关节或多关节病程幼年型类风湿性关节炎(JRA)、急性疼痛、原发性痛经、偏头痛发作、或与血管性血友病相关的偏头痛。在其他实施方案中，一种或多种病症是银屑病性关节

炎或纤维肌痛。

[0047] 在某些方面，本文所公开的主题提供一种如图1所示制备大体上纯的罗非昔布或高纯度罗非昔布的方法，该方法包括以下步骤：在$TBABr_3$的存在下使4'-(甲硫基)苯乙酮(RSM1)溴化，以在第1阶段获得中间体RXB-溴丙酮产物；在氢氧化钠的存在下使中间产物与苯乙酸(RSM2)参与亲核取代反应，以在第2阶段获得RXB-苯乙酸酯产物；使第2阶段的产物在异丙醇中结晶并且实现可过滤晶体；在二异丙胺存在下，在DMSO中70℃下使第2阶段的产物分子内环化；通过在乙腈中使用过氧化氢和催化量的钨酸钠二水合物，使4-[4-(甲硫基)苯基]-3-苯基-2(5H)-呋喃酮转化为高纯度罗非昔布或大体上纯的罗非昔布；以及使罗非昔布在DMSO和水的混合物中重结晶。

[0048] 在某些方面，本文所公开的主题提供一种药物组合物，该药物组合物包含含有少于0.05％的4-[4-(甲磺酰基)苯基]-3-苯基-2,5-呋喃二酮的罗非昔布以及药学上可接受的载体。

[0049] 在某些方面，本文所公开的主题提供一种药物组合物，该药物组合物包含具有至少一种杂质的高纯度或大体上纯的罗非昔布以及药学上可接受的载体，所述杂质是罗非昔布的前药。

[0050] 在一些实施方案中，罗非昔布基本上不含或不含4-[4-(甲磺酰基)苯基]-3-苯基-5-羟基呋喃-2-酮和/或4-[4-(甲磺酰基)苯基]-3-苯基-2,5-呋喃二酮。在一些实施方案中，罗非昔布包含少于0.02％的4-[4-(甲磺酰基)苯基]-3-苯基-5-羟基呋喃-2-酮和/或4-[4-(甲磺酰基)苯基]-3-苯基-2,5-呋喃二酮。

[0051] 在某些方面，本文所公开的主题提供一种用于在受试者中治疗疼痛、发热或炎症的方法，该方法包括向受试者施用包含有效量的罗非昔布和药学上可接受的载体的药物组合物，所述罗非昔布包含少于0.05％的4-[4-(甲磺酰基)苯基]-3-苯基-2,5-呋喃二酮，其中受试者处于严重心血管血栓性事件风险降低的受试者群体内。

[0052] 在一些实施方案中，罗非昔布的有效量为12.5mg。在一些实施方案中，罗非昔布的有效量为17.5mg。在一些实施方案中，罗非昔布的有效量为20mg。在一些实施方案中，罗非昔布包含少于0.02％的4-[4-(甲磺酰基)苯基]-3-苯基-2,5-呋喃二酮。

[0053] 在某些方面，本文所公开的主题提供一种用于在受试者中治疗疼痛、发热或炎症的同时减少一种或多种与施用4-[4-(甲磺酰基)苯基]-3-苯基-2,5-呋喃二酮相关的副作用的方法，该方法包括向受试者施用包含有效量的罗非昔布和药学上可接受的载体的药物组合物，所述罗非昔布包含少于0.05％的4-[4-(甲磺酰基)苯基]-3-苯基-2,5-呋喃二酮。

[0054] 在一些实施方案中，罗非昔布的有效量为12.5mg。在一些实施方案中，罗非昔布的有效量为17.5mg。在一些实施方案中，罗非昔布的有效量为20mg。在一些实施方案中，罗非昔布包含少于0.05％的4-[4-(甲磺酰基)苯基]-3-苯基-2,5-呋喃二酮。

[0055] 在某些方面，本文所公开的主题提供一种药物组合物，该药物组合物包含12.5mg的高纯度罗非昔布或其可接受的盐以及药学上可接受的载体。

[0056] 在某些方面，本文所公开的主题提供一种药物组合物，该药物组合物包含17.5mg的高纯度罗非昔布或其可接受的盐以及药学上可接受的载体。

[0057] 在某些方面，本文所公开的主题提供一种药物组合物，该药物组合物包含20mg的高纯度罗非昔布或其可接受的盐以及药学上可接受的载体。

[0058] 在某些方面，本文所公开的主题提供一种药物组合物，该药物组合物包含12.5mg大体上纯的罗非昔布或其可接受的盐以及药学上可接受的载体。

[0059] 在某些方面，本文所公开的主题提供一种药物组合物，该药物组合物包含17.5mg大体上纯的罗非昔布或其可接受的盐以及药学上可接受的载体。

[0060] 在某些方面，本文所公开的主题提供一种药物组合物，该药物组合物包含20mg大体上纯的罗非昔布或其可接受的盐以及药学上可接受的载体。

[0061] 在某些方面，本文所公开的主题提供一种在有此需要的受试者中治疗疼痛、发热或炎症的方法，该方法包括施用有效量的高纯度罗非昔布。

[0062] 在一些实施方案中，高纯度罗非昔布的有效量为12.5mg。在一些实施方案中，高纯度罗非昔布的有效量为17.5mg。在一些实施方案中，高纯度罗非昔布的有效量为20mg。

[0063] 在某些方面，本文所公开的主题提供一种在有此需要的受试者中治疗疼痛、发热或炎症的方法，该方法包括施用有效量的大体上纯的罗非昔布。

[0064] 在一些实施方案中，大体上纯的罗非昔布的有效量为12.5mg。在一些实施方案中，大体上纯的罗非昔布的有效量为17.5mg。在一些实施方案中，大体上纯的罗非昔布的有效量为20mg。

[0065] 在某些方面，本文所公开的主题提供一种包含有效量的罗非昔布和药学上可接受的载体的药物组合物，所述罗非昔布具有少于0.10％、0.05％、0.02％或0.01％的4-[4-(甲磺酰基)苯基]-3-苯基-2,5-呋喃二酮。

[0066] 在一些实施方案中，罗非昔布的有效量为17.5mg。在一些实施方案中，罗非昔布的有效量为20mg。

[0067] 在某些方面，本文所公开的主题提供一种包含有效量的罗非昔布和药学上可接受的载体的药物组合物，所述罗非昔布具有少于0.10％、0.05％、0.02％或0.01％的4-[4-(甲磺酰基)苯基]-3-苯基-5-羟基呋喃-2-酮。

[0068] 在一些实施方案中，有效量为10mg。在一些实施方案中，有效量为12.5mg。在一些实施方案中，罗非昔布的有效量为17.5mg。在一些实施方案中，罗非昔布的有效量为20mg。在一些实施方案中，罗非昔布的有效量为25mg。

附图说明

[0069] 该专利申请包含至少一幅彩色附图。

[0070] 图1示出罗非昔布制备方法A_1的流程图，其避免了此前获得的罗非昔布原料药品中存在的一种或多种杂质的产生：4-[4-(甲磺酰基)苯基]-3-苯基-5-羟基呋喃-2-酮；以及4-[4-(甲磺酰基)苯基]-3-苯基-2,5-呋喃二酮。

[0071] 图2示出再重结晶步骤之后，罗非昔布的纯度为约99.9％，具有约0.1％或更少的总杂质。根据本文所述的主题制备的罗非昔布也称为化合物标识符TRM-201或RXB-201。

[0072] 图3示出包含1mg/mL罗非昔布、1.5μg/mL 4-[4-(甲基亚磺酰基)苯基]-3-苯基-2(5H)-呋喃酮和1.5μg/mL 4-[4-(甲硫基)苯基]-3-苯基-2(5H)-呋喃酮以及空白溶液的混合物的代表性色谱图。

[0073] 图4示出罗非昔布在乙腈中的质谱。

[0074] 图5A-D示出罗非昔布的核磁共振(NMR)光谱分析。图5A示出罗非昔布在DMSO-d_6中

的600MHz ^{1}H-NMR光谱。图5B示出罗非昔布在DMSO-d_6中的扩大600MHz ^{1}H-NMR光谱。图5C示出罗非昔布在DMSO-d_6中的125MHz ^{13}C-NMR光谱。图5D示出罗非昔布在DMSO-d_6中的扩大125MHz^{13}C-NMR光谱。

[0075] 图6A-C示出罗非昔布的二维光谱。图6A示出罗非昔布在DMSO-d_6中的H-H COSYNMR光谱。图6B示出罗非昔布在DMSO-d_6中的HSQC多重编辑NMR光谱。图6C示出罗非昔布在DMSO-d_6中的HMBC NMR光谱。

[0076] 图7示出使用衰减全反射比(ATR)槽获取的固体罗非昔布的红外(IR)吸收光谱。

[0077] 图8示出剑桥结构数据库中罗非昔布的单晶结构。

[0078] 图9示出重叠曲线图,其显示罗非昔布参照标准的X-射线粉末衍射(XRPD)图谱与由剑桥结构数据库中记录的晶体结构计算的XRPD图谱相比毫不逊色。

[0079] 图10A-B示出罗非昔布特征。图10A示出罗非昔布的差示扫描量热法(DSC)分析。图10B示出罗非昔布的热重量分析(TGA)。

[0080] 图11示出罗非昔布在DMSO中的增溶和成核曲线。

[0081] 图12示出罗非昔布在DMSO中的增溶和成核曲线。

[0082] 图13示出在双相条件下4-[4-(甲硫基)苯基]-3-苯基-2(5H)-呋喃酮氧化的UHPLC结果。

[0083] 图14示出在乙腈/环丁砜混合物中4-[4-(甲硫基)苯基]-3-苯基-2(5H)-呋喃酮氧化的UHPLC结果。

[0084] 图15A-B示出4-[4-(甲硫基)苯基]-3-苯基-2(5H)-呋喃酮的氧化跟踪。图15A示出CHG P059-074的4-[4-(甲硫基)苯基]-3-苯基-2(5H)-呋喃酮氧化跟踪。图15B示出CHG P059-078的4-[4-(甲硫基)苯基]-3-苯基-2(5H)-呋喃酮氧化跟踪。

[0085] 图16示出4-[4-(甲磺酰基)苯基]-3-苯基-5-羟基呋喃-2-酮(RXB-羟基)杂质的预期结构。

[0086] 图17示出氧化反应的一般方案。

[0087] 图18示出致力于H_2O_2的加入。

[0088] 图19示出合成反应可达到的最高温度。

[0089] 图20示出向产物的转化。

[0090] 图21示出氧化反应力。

[0091] 图22示出反应分类系统。

[0092] 图23示出计算机致突变性发现的汇总。

具体实施方式

[0093] 定义

[0094] 以下是本说明书中使用的术语的定义。除非另外指明,否则本文中对基团或术语提供的初始定义在整个本说明书中单独地或作为另一基团的一部分适用于该基团或术语。除非另有定义,否则本文使用的所有技术术语和科学术语都具有与本领域的普通技术人员通常理解的相同的含义。

[0095] 如本文所用,“罗非昔布”是指活性成分4-[4-(甲磺酰基)苯基]-3-苯基-2(5H)-呋喃酮或其药学上可接受的盐或溶剂化物。罗非昔布和制备罗非昔布的方法描述于美国专利

No.5,474,995中，其全文以引用方式并入本文。如本文所提供的罗非昔布符合并根据GMP要求而生产，并且适用于人。如本文所述的罗非昔布可为无定形或结晶形式。

[0096] 由如本文所述的制备方法得到的罗非昔布的纯度按面积百分比(%)基础测定，通常诸如使用HPLC、UHPLC或UPLC通过分析性色谱进行定量。

[0097] 在一些实施方案中，由如本文所述的制备方法得到的高纯度罗非昔布包含以面积基础计小于或等于约0.10％、0.075％、0.050％、0.025％、0.020％或0.001％的总杂质。在一些实施方案中，高纯度罗非昔布基本上不含或不含4-[4-(甲磺酰基)苯基]-3-苯基-2,5-呋喃二酮。在一些实施方案中，高纯度罗非昔布基本上不含或不含4-[4-(甲磺酰基)苯基]-3-苯基-5-羟基呋喃-2-酮。在一些实施方案中，高纯度罗非昔布包含以面积基础计小于或等于约0.10％、0.05％、0.02％或0.01％的4-[4-(甲硫基)苯基]-3-苯基-2(5H)-呋喃酮。在一些实施方案中，高纯度罗非昔布包含以面积基础计小于或等于约0.10％、0.05％、0.02％或0.01％的4-[4-(甲基亚磺酰基)苯基]-3-苯基-2(5H)-呋喃酮。

[0098] 如本文所用，“共同施用”意指以两者的药理效应同时在受试者中显现的任何方式施用两种药剂(例如同时或相继)。共同性施用并不需要两种药剂以单一药物组合物、相同剂型或通过相同的施用途径进行施用。两种药剂的效应不必同时显现出来。这些效应仅需要重叠一段时间，而不需要范围完全一致。

[0099] 如本文所用，关于杂质的“基本上不含”意指具有以面积基础计少于约0.10％的杂质。

[0100] 如本文所用，关于杂质的“不含”意指具有低于检出限的杂质的量，即以面积基础计少于0.02％的杂质。

[0101] 如本文所用，关于活性成分的“高纯度”意指具有以面积基础计小于或等于约0.10％的总杂质。

[0102] 如本文所用，关于杂质的“大体上不含”意指具有以面积基础计小于或等于约0.50％的杂质。

[0103] 如本文所用，关于活性成分的“大体上纯的”意指具有以面积基础计小于或等于约0.50％的总杂质。

[0104] 如本文所用，关于杂质的“检出限”意指具有以面积基础计至少0.02％的杂质。

[0105] 本文还设想了本发明主题的化合物的前药和溶剂化物。如本文所用的术语“前药”表示在向受试者施用时通过代谢或化学过程经历化学转化以产生本发明主题的化合物或其盐和/或溶剂化物的化合物。本发明主题的化合物的溶剂化物包括例如水合物。

[0106] 如本文所用，“有效量”是指对于实现或促进期望结果所必需或足够的任何量。在某些情况下，有效量是治疗有效的量。治疗有效量是在受试者中促进或实现期望的生物学响应所必需或足够的任何量。用于任何具体应用的有效量可根据诸如所治疗的疾病或病症、所施用的具体药剂、受试者的体型、或疾病或病症的严重程度等因素而变化。本领域的普通技术人员可以根据经验确定具体药剂的有效量，而无需过度实验。

[0107] 如本文所用，术语“受试者”是指脊椎动物。在一个实施方案中，受试者是哺乳动物或哺乳类动物物种。在一个实施方案中，受试者是人。在其他实施方案中，受试者是非人脊椎动物，包括但不限于非人灵长类、实验动物、家畜、赛马、驯养动物和非驯养动物。

[0108] 如本文所用，术语“患者”是指人或动物。

[0109] 术语“哺乳动物”包括但不限于人、小鼠、大鼠、豚鼠、狗、猫、马、牛、猪、或非人灵长类诸如猴、黑猩猩、狒狒或恒河猴。在一个实施方案中，哺乳动物是人。

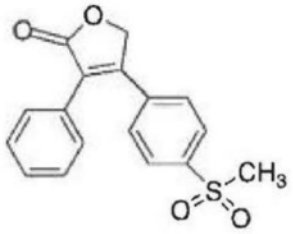
[0110] 如本文所用，“胃保护剂”包括但不限于抗酸疗法、质子泵抑制剂、H2受体拮抗剂或米索前列醇。

[0111] 如本文所用，“出血障碍”包括但不限于甲型血友病(VIII因子缺乏症)、乙型血友病(IX因子缺乏症)、血管性血友病、罕见因子缺乏症(包括I、II、V、VII、X、XI、XII和XIII)，以及药源性出血障碍。

[0112] 本发明主题的组合物

[0113] 罗非昔布(也称为4-[4-(甲磺酰基)苯基]-3-苯基-2(5H)-呋喃酮)是表现出抗炎、镇痛和解热活性的非甾体类抗炎药。不受理论的约束，据信罗非昔布的作用机制是由于经由抑制环氧合酶-2(COX-2)来抑制前列腺素合成。另外，在人体中的治疗浓度下，罗非昔布不抑制环氧合酶-1(COX-1)同功酶。罗非昔布的化学结构如下所示。罗非昔布没有手性中心并且具有314.355g moL^{-1}的分子量。

罗非昔布的化学结构

[0114] 

[0115] 尽管多年前被撤出市场且认为对人类使用不安全，但令人惊奇的发现示出了罗非昔布在治疗许多病症和疾病中是安全的。例如，对于患有与出血障碍引起的疾病或病症(包括但不限于血友病性关节病和血管性血友病)共病或相关的疼痛的受试者，存在着对新的基于非阿片类的止痛药物的长期以来感觉到但尚未满足的需求。

[0116] 除了发现罗非昔布可用于安全地治疗许多疾病之外，还令人惊奇地发现，罗非昔布的安全性和功效特征可以通过施用包含如本文所述的罗非昔布的药物组合物来增强，所述罗非昔布是大体上纯的或高纯度的，或者基本上不含或不含此前获得的罗非昔布药品中所存在的一种或多种杂质。

[0117] 制备罗非昔布的现有方法产生了含有某些杂质的罗非昔布药物，一些杂质与促使2004年从市场撤出此前获得的“VIOXX”产品的安全问题有关。不受理论的约束，罗非昔布的共轭碱的氧化是一种认为引入杂质的过程，所述杂质在进入受试者的身体中时可以存活久到足以与生物分子、组织的亲核基团和氨基反应。因此，认为这些杂质可导致在数月时间内累积且危险的低水平慢性毒性。认为出于该原因，在短期(一年或更短)研究期间不容易观察到VIOXX的心脏毒性。由罗非昔布氧化产生的杂质包括4-[4-(甲磺酰基)苯基]-3-苯基-5-羟基呋喃-2-酮和4-[4-(甲磺酰基)苯基]-3-苯基-2,5-呋喃二酮。参见Reddy等人，Facile air oxidation of the conjugate base of rofecoxib(Vioxx),a possible contributor to chronic human toxicity,Tetrahedron Lett 46:927-929(2005)。

[0118] 本文所述的新型制备方法令人惊奇地产生了高收率的大体上纯或高纯度的罗非昔布，或基本上不含或不含那些不期望的杂质的罗非昔布。如本文进一步描述，还令人惊奇地发现该新型制备方法产生了一种或多种具有有益治疗特性的罗非昔布的前药。

[0119] 在某些方面，本文所公开的主题提供一种药物组合物，该药物组合物包含高纯度罗非昔布或其药学上可接受的盐以及药学上可接受的载体。

[0120] 在一些实施方案中，高纯度罗非昔布包含少于约0.10％、约0.075％、约0.05％、约0.025％、约0.02％、约0.01％或约0.001％的总杂质。在一些实施方案中，高纯度罗非昔布基本上不含或不含4-[4-(甲磺酰基)苯基]-3-苯基-2,5-呋喃二酮。在一些实施方案中，高纯度罗非昔布包含少于约0.10％、约0.05％、约0.02％或约0.01％的4-[4-(甲硫基)苯基]-3-苯基-2(5H)-呋喃酮。在一些实施方案中，高纯度罗非昔布包含少于约0.10％、约0.05％、约0.02％或约0.01％的4-[4-(甲基亚磺酰基)苯基]-3-苯基-2(5H)-呋喃酮。

[0121] 在某些方面，本文所公开的主题提供一种药物组合物，该药物组合物包含大体上纯的罗非昔布或其可接受的盐以及药学上可接受的载体。

[0122] 在一些实施方案中，大体上纯的罗非昔布包含少于约0.40％、约0.30％、约0.25％、约0.20％或约0.15％的总杂质。在一些实施方案中，大体上纯的罗非昔布大体上不含4-[4-(甲磺酰基)苯基]-3-苯基-2,5-呋喃二酮。在一些实施方案中，大体上纯的罗非昔布包含少于约0.25％、约0.20％或约0.15％的4-[4-(甲硫基)苯基]-3-苯基-2(5H)-呋喃酮。在一些实施方案中，大体上纯的罗非昔布包含少于约0.25％、约0.20％或约0.15％的4-[4-(甲基亚磺酰基)苯基]-3-苯基-2(5H)-呋喃酮。

[0123] 在一些实施方案中，高纯度罗非昔布包含少于约0.10％、约0.05％、约0.02％、约0.01％或不含4-[4-(甲磺酰基)苯基]-3-苯基-5-羟基呋喃-2-酮。在一些实施方案中，高纯度罗非昔布包含少于约0.10％、约0.05％、约0.02％、约0.01％或不含4-[4-(甲磺酰基)苯基]-3-苯基-2,5-呋喃二酮。

[0124] 在某些方面，本文所公开的主题提供一种在有此需要的受试者中治疗疼痛、发热或炎症的方法，该方法包括向受试者施用包含有效量的高纯度罗非昔布和药学上可接受的载体的药物组合物。

[0125] 在一些实施方案中，疼痛、发热或炎症由一种或多种选自以下的病症引起：血友病性关节病、骨关节炎、类风湿性关节炎、少关节或多关节病程幼年型类风湿性关节炎(JRA)、幼年特发性关节炎、急性疼痛、原发性痛经、偏头痛发作、或与血管性血友病相关的偏头痛。在其他实施方案中，疼痛或炎症由银屑病性关节炎或纤维肌痛引起。

[0126] 在某些方面，本文所公开的主题提供一种在有此需要的受试者中治疗疼痛、发热或炎症的方法，该方法包括向受试者施用包含有效量的大体上纯的罗非昔布和药学上可接受的载体的药物组合物。

[0127] 在一些实施方案中，疼痛、发热或炎症由一种或多种选自以下的病症引起：血友病性关节病、骨关节炎、类风湿性关节炎、少关节或多关节病程幼年型类风湿性关节炎(JRA)、幼年特发性关节炎、急性疼痛、原发性痛经、偏头痛发作、或与血管性血友病相关的偏头痛。在其他实施方案中，一种或多种病症是银屑病性关节炎或纤维肌痛。

[0128] 在某些方面，本文所公开的主题提供一种在有此需要的受试者中治疗与出血障碍引起的病症相关的疼痛或偏头痛的方法，该方法包括向受试者施用包含有效量的高纯度罗非昔布和药学上可接受的载体的药物组合物。

[0129] 在某些方面，本文所公开的主题提供一种在有此需要的受试者中治疗与出血障碍引起的病症相关的疼痛或偏头痛的方法，该方法包括向受试者施用包含有效量的大体上纯

的罗非昔布和药学上可接受的载体的药物组合物。

[0130] 在一些实施方案中，受试者年龄为2岁或更大。在一些实施方案中，受试者为12岁或更大。在一些实施方案中，受试者为12岁至75岁。在一些实施方案中，受试者不具有心血管疾病的病史或当前症状。在一些实施方案中，受试者不具有胃肠道出血、溃疡或穿孔的病史或当前症状。在一些实施方案中，药物组合物每天施用一次。在一些实施方案中，药物组合物每天施用两次或更多次。在一些实施方案中，病症由出血障碍引起。在一些实施方案中，出血障碍是甲型或乙型、丙型血友病、血管性血友病，或药源性出血障碍。在一些实施方案中，病症是血友病性关节病、幼年特发性关节炎或与血管性血友病相关的偏头痛。

[0131] 在一些实施方案中，该治疗在不共同施用止痛药的情况下有效地治疗疼痛。在一些实施方案中，与开始治疗之前相比，该治疗导致受试者在治疗期间减少或停止了止痛药或急救药物的使用。在一些实施方案中，该治疗导致受试者在治疗期间减少或停止了阿片类药物的使用。

[0132] 在一些实施方案中，该方法还包括施用胃保护剂。在一些实施方案中，胃保护剂与药物组合物共同施用。在一些实施方案中，该治疗不包括施用胃保护剂。

[0133] 在一些实施方案中，在疼痛程度数字等级量表中，该治疗实现相对于基线降低至少1。在一些实施方案中，在疼痛程度数字等级量表中，该治疗实现相对于基线降低至少2。在一些实施方案中，在疼痛程度数字等级量表中，该治疗实现相对于基线降低至少3。在一些实施方案中，在疼痛程度数字等级量表中，该治疗实现相对于基线降低至少4。在一些实施方案中，在疼痛程度数字等级量表中，该治疗实现相对于基线降低至少5。在一些实施方案中，疼痛程度数字等级量表中的降低在施用药物组合物的1天、2天、3天、4天、5天、6天、1周或2周之内实现。

[0134] 在一些实施方案中，施用给受试者的罗非昔布的有效量为12.5mg。在一些实施方案中，施用给受试者的罗非昔布的有效量为17.5mg。在一些实施方案中，施用给受试者的罗非昔布的有效量为20mg。在一些实施方案中，施用给受试者的罗非昔布的有效量为25mg。

[0135] 在一些实施方案中，施用给受试者的罗非昔布的有效量选自1mg、2mg、3mg、5mg、6.25mg、7.5mg、10mg、10.5mg、11mg、11.5mg，12mg、12.5mg、13mg、13.5mg、14mg、14.5mg、15mg、15.5mg、16mg、16.5mg、17mg、17.5mg、20mg、20.5mg、21mg、21.5mg、22.5mg、25mg、30mg、35mg、40mg、45mg、50mg、55mg、60mg、65mg和70mg。在一些实施方案中，施用给受试者的罗非昔布的有效量选自0.10mg/kg、0.15mg/kg、0.20mg/kg、0.25mg/kg、0.30mg/kg、0.35mg/kg、0.40mg/kg、0.45mg/kg、0.50mg/kg、0.55mg/kg、0.60mg/kg、0.65mg/kg或0.70mg/kg。

[0136] 在某些方面，本文所公开的主题提供一种在有此需要的受试者中治疗与出血障碍引起的病症相关的疼痛的方法，该方法包括向受试者每天施用一次药物组合物，该药物组合物包含12.5mg的大体上纯的罗非昔布或12.5mg的高纯度罗非昔布作为唯一活性成分，其中在疼痛程度数字等级量表中，该治疗实现了相对于基线至少1的降低。

[0137] 在某些方面，本文所公开的主题提供一种在有此需要的受试者中治疗与出血障碍引起的病症相关的疼痛的方法，该方法包括向受试者每天施用一次药物组合物，该药物组合物包含17.5mg的大体上纯的罗非昔布或17.5mg的高纯度罗非昔布作为唯一活性成分，其中在疼痛程度数字等级量表中，该治疗实现了相对于基线至少1的降低。

[0138] 在某些方面，本文所公开的主题提供一种在有此需要的受试者中治疗与出血障碍

引起的病症相关的疼痛的方法，该方法包括向受试者每天施用一次药物组合物，该药物组合物包含20mg的大体上纯的罗非昔布或20mg的高纯度罗非昔布作为唯一活性成分，其中在疼痛程度数字等级量表中，该治疗实现了相对于基线至少1的降低。

[0139] 在一些实施方案中，在疼痛程度数字等级量表中，药物组合物实现的降低等于或大于每天施用一次包含25mg非高纯度的罗非昔布的药物组合物。在一些实施方案中，病症是血友病性关节病。

[0140] 在某些方面，本文所公开的主题提供一种在有此需要的受试者中治疗与血友病性关节病相关的疼痛的方法，其中受试者为12岁或更大，该方法包括每天施用一次包含12.5mg的大体上纯的罗非昔布或12.5mg的高纯度罗非昔布的药物组合物，其中在疼痛程度数字等级量表中，该治疗实现了相对于基线至少1的降低。

[0141] 在某些方面，本文所公开的主题提供一种在有此需要的受试者中治疗与血友病性关节病相关的疼痛的方法，其中受试者为12岁或更大，该方法包括每天施用一次包含17.5mg的大体上纯的罗非昔布或17.5mg的高纯度罗非昔布的药物组合物，其中在疼痛程度数字等级量表中，该治疗实现了相对于基线至少1的降低。

[0142] 在某些方面，本文所公开的主题提供一种在有此需要的受试者中治疗与血友病性关节病相关的疼痛的方法，其中受试者为12岁或更大，该方法包括每天施用一次包含20mg的大体上纯的罗非昔布或20mg的高纯度罗非昔布的药物组合物，其中在疼痛程度数字等级量表中，该治疗实现了相对于基线至少1的降低。

[0143] 在某些方面，本文所公开的主题提供一种在有此需要的受试者中治疗与出血障碍引起的病症相关的疼痛的方法，该方法包括：确定受试者是否具有心血管疾病的病史或当前症状；如果确定受试者不具有心血管疾病的病史或当前症状，则向受试者每天施用一次包含至少12.5mg大体上纯的罗非昔布的药物组合物，其中在向受试者首次施用药物组合物的1周之内，该治疗实现了疼痛程度数字等级量表中相对于基线至少1的降低。

[0144] 在一些实施方案中，药物组合物包含1mg、2mg、3mg、5mg、6.25mg、7.5mg、10mg、10.5mg、11mg、11.5mg、12mg、12.5mg、13mg、13.5mg、14mg、14.5mg、15mg、15.5mg、16mg、16.5mg、17mg、17.5mg、20mg、20.5mg、21mg、21.5mg、22.5mg、25mg、30mg、35mg、40mg、45mg、50mg、55mg、60mg、65mg或70mg的大体上纯的罗非昔布。

[0145] 在某些方面，本文所公开的主题提供一种在有此需要的受试者中治疗疼痛的方法，该方法包括向受试者施用包含有效量的高纯度罗非昔布的药物组合物，其中与施用相同量的包含非高纯度的罗非昔布的药物组合物相比，该治疗实现了疼痛程度数字等级量表中的更大降低。

[0146] 在一些实施方案中，疼痛由一种或多种选自以下的病症引起：血友病性关节病、骨关节炎、类风湿性关节炎、少关节或多关节病程幼年型类风湿性关节炎(JRA)、幼年特发性关节炎，包括全身型幼年特发性关节炎，急性疼痛、原发性痛经、偏头痛发作、或与血管性血友病相关的偏头痛。在其他实施方案中，疼痛由银屑病性关节炎或纤维肌痛引起。

[0147] 在某些方面，本文所公开的主题提供一种在有此需要的受试者中治疗疼痛、发热或炎症的方法，该方法包括向受试者施用包含有效量的高纯度罗非昔布的药物组合物，其中与施用相同量的包含非高纯度的罗非昔布的药物组合物相比，该治疗导致较少的副作用。在一些实施方案中，疼痛、发热或炎症由一种或多种选自以下的病症引起：血友病性关

节病、骨关节炎、类风湿性关节炎、少关节或多关节病程幼年型类风湿性关节炎(JRA)、幼年特发性关节炎、急性疼痛、原发性痛经、偏头痛发作、或与血管性血友病相关的偏头痛。在其他实施方案中，疼痛或炎症由银屑病性关节炎或纤维肌痛引起。

[0148] 在某些方面，本文所公开的主题提供一种治疗由一种或多种病症引起的疼痛、发热或炎症的方法，该方法包括向有此需要的受试者施用包含有效量的大体上纯的罗非昔布和药学上可接受的载体或者高纯度罗非昔布和药学上可接受的载体的药物组合物，其中该治疗导致疼痛减轻，进一步其中该治疗导致与施用非高纯度的罗非昔布相关的效应的减少。

[0149] 在一些实施方案中，一种或多种病症选自血友病性关节病、骨关节炎、类风湿性关节炎、少关节或多关节病程幼年型类风湿性关节炎(JRA)、急性疼痛、原发性痛经、偏头痛发作、或与血管性血友病相关的偏头痛。在其他实施方案中，一种或多种病症是银屑病性关节炎或纤维肌痛。

[0150] 在某些方面，本文所公开的主题提供一种如图1所示制备大体上纯的罗非昔布或高纯度罗非昔布的方法，该方法包括以下步骤：在$TBABr_3$的存在下使4'-(甲硫基)苯乙酮(RSM1)溴化，以在第1阶段获得中间体RXB-溴丙酮产物；在氢氧化钠的存在下使中间产物与苯乙酸(RSM2)参与亲核取代反应，以在第2阶段获得RXB-苯乙酸酯产物；使第2阶段的产物在异丙醇中结晶并且实现可过滤晶体；在二异丙胺存在下，在DMSO中70℃下使第2阶段的产物分子内环化；通过在乙腈中使用过氧化氢和催化量的钨酸钠二水合物，使4-[4-(甲硫基)苯基]-3-苯基-2(5H)-呋喃酮转化为高纯度罗非昔布或大体上纯的罗非昔布；以及使罗非昔布在DMSO和水的混合物中重结晶。

[0151] 在某些方面，本文所公开的主题提供一种药物组合物，该药物组合物包含含有少于0.05％的4-[4-(甲磺酰基)苯基]-3-苯基-2,5-呋喃二酮的罗非昔布以及药学上可接受的载体。

[0152] 在某些方面，本文所公开的主题提供一种药物组合物，该药物组合物包含具有至少一种杂质的高纯度或大体上纯的罗非昔布以及药学上可接受的载体，所述杂质是罗非昔布的前药。

[0153] 在一些实施方案中，罗非昔布基本上不含或不含4-[4-(甲磺酰基)苯基]-3-苯基-5-羟基呋喃-2-酮和/或4-[4-(甲磺酰基)苯基]-3-苯基-2,5-呋喃二酮。在一些实施方案中，罗非昔布包含少于0.02％的4-[4-(甲磺酰基)苯基]-3-苯基-5-羟基呋喃-2-酮和/或4-[4-(甲磺酰基)苯基]-3-苯基-2,5-呋喃二酮。

[0154] 在某些方面，本文所公开的主题提供一种用于在受试者中治疗疼痛、发热或炎症的方法，该方法包括向受试者施用包含有效量的罗非昔布和药学上可接受的载体的药物组合物，所述罗非昔布包含少于0.05％的4-[4-(甲磺酰基)苯基]-3-苯基-2,5-呋喃二酮，其中受试者处于严重心血管血栓性事件风险降低的受试者群体内。

[0155] 在一些实施方案中，罗非昔布的有效量为12.5mg。在一些实施方案中，罗非昔布的有效量为17.5mg。在一些实施方案中，罗非昔布的有效量为20mg。在一些实施方案中，罗非昔布包含少于0.02％的4-[4-(甲磺酰基)苯基]-3-苯基-2,5-呋喃二酮。

[0156] 在某些方面，本文所公开的主题提供一种用于在受试者中治疗疼痛、发热或炎症的同时减少一种或多种与施用4-[4-(甲磺酰基)苯基]-3-苯基-2,5-呋喃二酮相关的副作

用的方法,该方法包括向受试者施用包含有效量的罗非昔布和药学上可接受的载体的药物组合物,所述罗非昔布包含少于0.05%的4-[4-(甲磺酰基)苯基]-3-苯基-2,5-呋喃二酮。

[0157] 在一些实施方案中,罗非昔布的有效量为12.5mg。在一些实施方案中,罗非昔布的有效量为17.5mg。在一些实施方案中,罗非昔布的有效量为20mg。在一些实施方案中,罗非昔布包含少于0.05%的4-[4-(甲磺酰基)苯基]-3-苯基-2,5-呋喃二酮。

[0158] 在某些方面,本文所公开的主题提供一种药物组合物,该药物组合物包含12.5mg的高纯度罗非昔布或其可接受的盐以及药学上可接受的载体。

[0159] 在某些方面,本文所公开的主题提供一种药物组合物,该药物组合物包含17.5mg的高纯度罗非昔布或其可接受的盐以及药学上可接受的载体。

[0160] 在某些方面,本文所公开的主题提供一种药物组合物,该药物组合物包含20mg的高纯度罗非昔布或其可接受的盐以及药学上可接受的载体。

[0161] 在某些方面,本文所公开的主题提供一种药物组合物,该药物组合物包含12.5mg大体上纯的罗非昔布或其可接受的盐以及药学上可接受的载体。

[0162] 在某些方面,本文所公开的主题提供一种药物组合物,该药物组合物包含17.5mg大体上纯的罗非昔布或其可接受的盐以及药学上可接受的载体。

[0163] 在某些方面,本文所公开的主题提供一种药物组合物,该药物组合物包含20mg大体上纯的罗非昔布或其可接受的盐以及药学上可接受的载体。

[0164] 在某些方面,本文所公开的主题提供一种在有此需要的受试者中治疗疼痛、发热或炎症的方法,该方法包括施用有效量的高纯度罗非昔布。

[0165] 在一些实施方案中,高纯度罗非昔布的有效量为12.5mg。在一些实施方案中,高纯度罗非昔布的有效量为17.5mg。在一些实施方案中,高纯度罗非昔布的有效量为20mg。

[0166] 在某些方面,本文所公开的主题提供一种在有此需要的受试者中治疗疼痛、发热或炎症的方法,该方法包括施用有效量的大体上纯的罗非昔布。

[0167] 在一些实施方案中,大体上纯的罗非昔布的有效量为12.5mg。在一些实施方案中,大体上纯的罗非昔布的有效量为17.5mg。在一些实施方案中,大体上纯的罗非昔布的有效量为20mg。

[0168] 在某些方面,本文所公开的主题提供一种包含有效量的罗非昔布和药学上可接受的载体的药物组合物,所述罗非昔布具有少于0.10%、0.05%、0.02%或0.01%的4-[4-(甲磺酰基)苯基]-3-苯基-2,5-呋喃二酮。

[0169] 在一些实施方案中,罗非昔布的有效量为17.5mg。在一些实施方案中,罗非昔布的有效量为20mg。

[0170] 在某些方面,本文所公开的主题提供一种包含有效量的罗非昔布和药学上可接受的载体的药物组合物,所述罗非昔布具有少于0.10%、0.05%、0.02%或0.01%的4-[4-(甲磺酰基)苯基]-3-苯基-5-羟基呋喃-2-酮。

[0171] 在一些实施方案中,有效量为10mg。在一些实施方案中,有效量为12.5mg。在一些实施方案中,罗非昔布的有效量为17.5mg。在一些实施方案中,罗非昔布的有效量为20mg。在一些实施方案中,罗非昔布的有效量为25mg。

[0172] 在某些方面,本文所公开的主题提供一种包含罗非昔布或其可接受的盐以及药学上可接受的载体的药物组合物,所述罗非昔布大体上不含一种或多种选自以下的杂质:4-

[4-(甲磺酰基)苯基]-3-苯基-2,5-呋喃二酮、4-[4-(甲磺酰基)苯基]-3-苯基-5-羟基呋喃-2-酮、4-[4-(甲硫基)苯基]-3-苯基-2(5H)-呋喃酮和4-[4-(甲基亚磺酰基)苯基]-3-苯基-2(5H)-呋喃酮。

[0173] 在某些方面,本文所公开的主题提供一种包含罗非昔布或其可接受的盐以及药学上可接受的载体的药物组合物,所述罗非昔布基本上不含一种或多种选自以下的杂质:4-[4-(甲磺酰基)苯基]-3-苯基-2,5-呋喃二酮、4-[4-(甲磺酰基)苯基]-3-苯基-5-羟基呋喃-2-酮、4-[4-(甲硫基)苯基]-3-苯基-2(5H)-呋喃酮和4-[4-(甲基亚磺酰基)苯基]-3-苯基-2(5H)-呋喃酮。

[0174] 在一些方面,本文所公开的主题提供一种在有此需要的受试者中治疗由一种或多种病症引起的疼痛、发热或炎症的方法,该方法包括向受试者施用包含罗非昔布或其可接受的盐以及药学上可接受的载体的药物组合物,所述罗非昔布基本上不含一种或多种选自以下的杂质:4-[4-(甲磺酰基)苯基]-3-苯基-2,5-呋喃二酮、4-[4-(甲磺酰基)苯基]-3-苯基-5-羟基呋喃-2-酮、4-[4-(甲硫基)苯基]-3-苯基-2(5H)-呋喃酮和4-[4-(甲基亚磺酰基)苯基]-3-苯基-2(5H)-呋喃酮。

[0175] 在某些方面,本文所公开的主题提供一种在有此需要的受试者中治疗与出血障碍引起的病症相关的疼痛的方法,该方法包括向受试者施用包含有效量的罗非昔布或其可接受的盐以及药学上可接受的载体的药物组合物,所述罗非昔布基本上不含一种或多种选自以下的杂质:4-[4-(甲磺酰基)苯基]-3-苯基-2,5-呋喃二酮、4-[4-(甲磺酰基)苯基]-3-苯基-5-羟基呋喃-2-酮、4-[4-(甲硫基)苯基]-3-苯基-2(5H)-呋喃酮和4-[4-(甲基亚磺酰基)苯基]-3-苯基-2(5H)-呋喃酮。

[0176] 本文所公开的主题涉及具有有利杂质特征的大体上纯或高纯度罗非昔布(也称为TRM-201或RXB-201)或其药学上可接受的盐或溶剂化物、罗非昔布制备方法,以及包含罗非昔布的药物组合物用于治疗或预防各种病症和疾病的用途。

[0177] 在一个实施方案中,关于所有杂质,如本文所提供的罗非昔布是大体上纯的或高纯度的。在另一个实施方案中,如本文所提供的罗非昔布大体上不含、基本上不含或不含4-[4-(甲硫基)苯基]-3-苯基-2(5H)-呋喃酮。在一个方面,如本文所提供的罗非昔布大体上不含、基本上不含或不含4-[4-(甲基亚磺酰基)苯基]-3-苯基-2(5H)-呋喃酮。

[0178] 如本文所述,已发现尽管此前认为对人使用是不安全的,罗非昔布能够以大体上不含、基本上不含或不含杂质(包括此前获得的罗非昔布原料药品中存在的那些)的大体上纯或高纯度形式制备,并且可以作为药物组合物中的活性成分安全地施用给人,以用于多种疾病或病症,包括但不限于由出血障碍引起或与之共病的疾病或病症,诸如血友病性关节病。在一个方面,本文所述的主题通过安全施用罗非昔布或其药学上可接受的盐或溶剂化物解决了对血友病性关节病的新治疗的长期以来感觉到但尚未满足的需求。

[0179] 在另一方面,本文所述的主题涉及通过安全施用罗非昔布或其药学上可接受的盐或溶剂化物来治疗幼年特发性关节炎,包括全身型幼年特发性关节炎(SJIA)。在又一方面,本文所述的主题涉及通过安全施用罗非昔布或其药学上可接受的盐或溶剂化物来治疗与血管性血友病相关的偏头痛,其中被治疗的受试者以比正常水平低约50%的水平表达血管性血友病因子。

[0180] 本文所公开的主题包括但不限于通过施用包含罗非昔布或其药学上可接受的盐

或溶剂化物的药物组合物来治疗各种疾病或病症，所述罗非昔布基本上不含或不含4-[4-(甲磺酰基)苯基]-3-苯基-5-羟基呋喃-2-酮和/或4-[4-(甲磺酰基)苯基]-3-苯基-2,5-呋喃二酮，其中与此前获得的罗非昔布原料药品相比，该治疗导致更大的功效和/或减少的副作用(包括作为不良事件或严重不良事件报道的那些)，从而促进药物组合物的安全、长期的使用。

[0181] 由本文所述的制备方法得到的罗非昔布的纯度按面积百分比(%)基础测定，通常诸如使用HPLC、UHPLC或UPLC或本领域的其他分析手段通过分析性色谱进行定量。

[0182] 罗非昔布的制备

[0183] 在某些方面，如本文所提供的罗非昔布以产生基本上不含或不含4-[4-(甲磺酰基)苯基]-3-苯基-5-羟基呋喃-2-酮和/或4-[4-(甲磺酰基)苯基]-3-苯基-2,5-呋喃二酮(这两者均为在此前获得的罗非昔布原料药品中存在的杂质)的罗非昔布的方式制备。

[0184] 在一个方面，如本文所提供的罗非昔布可根据如图1所示的方法制备。在一个方面，该方法依赖于两种原料。在一个方面，罗非昔布经由四步连续过程，继之以结晶步骤和微粉化步骤进行制备。第一步骤可以包括在$TBABr_3$的存在下使4'-(甲硫基)苯乙酮(SM1)溴化，导致形成步骤1中间体RXB-溴丙酮。在一个实施方案中，使4'-(甲硫基)苯乙酮溶解在甲醇和二氯甲烷混合物中，向其中添加溶解于二氯甲烷的四丁基三溴化铵($TBAB_3$)，以形成RXB-溴丙酮。完成后，可添加水以淬灭反应。然后可使各层分离，并且滗出水层。在一个实施方案中，不对RXB-溴丙酮进行分离。

[0185] 在一个实施方案中，步骤1的溴化反应之后是罗非昔布制备方法的步骤2中的酯化反应。在步骤2中，可使苯乙酸和氢氧化钠溶于水中。然后，可将苯乙酸盐溶液添加到步骤1的RXB-溴丙酮溶液中，以形成步骤2产物RXB-苯乙酸酯。在步骤2中，可以在异丙醇中进行蒸馏和结晶。可以通过在大气压下于约55℃蒸馏来减少溶剂体积，并且可以向混合物中添加异丙醇，然后将其冷却至约0℃以产生固体RXB-苯乙酸酯。可以在冷却过程期间添加晶种。在一个实施方案中，通过在约0℃下离心从所得浆液中分离RXB-苯乙酸酯，然后用异丙醇洗涤收集的固体。可使所得滤饼在约60℃的真空下干燥。

[0186] 在一个实施方案中，如图1所示的罗非昔布制备方法的步骤3涉及4-[4-(甲硫基)苯基]-3-苯基-2(5H)-呋喃酮(图1中称为“RXB-呋喃酮”)的制备。在一个实施方案中，使RXB-苯乙酸酯处于二甲亚砜(DMSO)中并加热至约70℃。可向该溶液中添加二异丙胺(DIPA)和附加的DMSO，并将所得的溶液保持在该温度下直至反应完成。可以向混合物中添加异丙醇，然后将其冷却至约0℃，得到固体4-[4-(甲硫基)苯基]-3-苯基-2(5H)-呋喃酮(图1中称为“RXB-呋喃酮”)。可以在冷却过程期间添加晶种。4-[4-(甲硫基)苯基]-3-苯基-2(5H)-呋喃酮(图1中称为“RXB-呋喃酮”)可通过在约0℃下离心从所得的浆液中分离，然后可用异丙醇洗涤收集的固体。在一个实施方案中，不对分离的4-[4-(甲硫基)苯基]-3-苯基-2(5H)-呋喃酮(图1中称为“RXB-呋喃酮”)进行干燥。

[0187] 在一个实施方案中，该方法的步骤4涉及罗非昔布的制备。在一个实施方案中，步骤4涉及亚砜的形成。在该方法的步骤4中，可使4-[4-(甲硫基)苯基]-3-苯基-2(5H)-呋喃酮(图1中称为“RXB-呋喃酮”)和催化量的钨酸钠二水合物悬浮于乙腈中并加热至约65℃。可向该悬浮液中添加过氧化氢水溶液。在一个实施方案中，将所得浆液保持在该温度下直至反应完成，然后使其冷却至环境温度。可向浆液中添加亚硫酸钠水溶液并混合。在一个实

施方案中，通过在约0℃下离心从浆液中分离粗制罗非昔布，然后用水和异丙醇洗涤收集的固体。在一个实施方案中，不对分离的罗非昔布进行干燥。

[0188] 在一个实施方案中，步骤5涉及罗非昔布的结晶。可使粗制罗非昔布溶于DMSO中并在约40℃下过滤。然后可将滤液加热至约50℃，并且可添加纯化水以诱导结晶。然后可使悬浮液缓慢冷却至约20℃。可对所得浆液进行过滤，并且可用DMSO-水混合物、水和异丙醇洗涤所收集的固体。在一个实施方案中，将所得滤饼在真空下于约60℃干燥。在一个实施方案中，该方法的步骤6包括使用喷射碾磨机将结晶的罗非昔布微粉化。在一些实施方案中，微粉化后罗非昔布的d90粒度小于约15μm、14μm、13μm、12μm、11μm、10μm、9μm、8μm、7μm、6μm、5μm或4μm。在一些实施方案中，微粉化后罗非昔布的d50粒度小于约8μm、7μm、6μm、5μm、4μm、3μm、2μm或1μm。在一些实施方案中，微粉化后罗非昔布的d10粒度小于约4μm、3μm、2μm、1μm、0.9μm、0.8μm、0.7μm、0.6μm或0.5μm。在一些实施方案中，微粉化后罗非昔布的粒度分布如下：a)d90粒度为约10-12μm；b)d50粒度为约3-4μm；以及c)d10粒度为约0.5-1.0μm。

[0189] 根据图1所示的方法，最终中间体4-[4-(甲硫基)苯基]-3-苯基-2(5H)-呋喃酮(CAS号162012-30-8)(图2中称为“RXB-呋喃酮”)可以例如通过使用氧化剂经由氧化步骤转化为罗非昔布。在一个方面，氧化剂是在乙腈中含有催化量的钨酸钠二水合物的过氧化氢。在另一方面，氧化剂不为过一硫酸氢钾(过硫酸氢钾)。利用在乙腈中含有催化量的钨酸钠二水合物的过氧化氢，氧化反应可使步骤3的硫化物官能团转化成相应的砜。令人惊奇地发现，使反应温度升高到至少50℃，优选地至少60℃，并且更优选地65℃，以及增加溶剂(乙腈)的量可以减少杂质的量，即在任何重结晶步骤前导致大体上纯的罗非昔布。在一个方面，在任何重结晶步骤之前，氧化步骤可产生至少99.7％纯度的罗非昔布，即包含少于0.30％的杂质。在另一方面，在任何重结晶步骤之前，氧化步骤产生包含少于0.15％或0.10％的4-[4-(甲硫基)苯基]-3-苯基-2(5H)-呋喃酮的罗非昔布。在一个方面，在任何重结晶步骤之前，氧化步骤产生包含少于0.15％、0.10％、0.075％或0.05％的4-[4-(甲基亚磺酰基)苯基]-3-苯基-2(5H)-呋喃酮(图2中称为“RXB-亚砜”)的罗非昔布。在另一方面，在乙腈中的氧化步骤可以产生罗非昔布，其在重结晶之前不需要任何干燥。

[0190] 在一个方面，使氧化产物在DMSO和水的混合物中重结晶，这可以除去浅黄色和残余杂质，并且可提供期望的活性药物成分，如本文所述的罗非昔布。令人惊奇地发现，DMSO可用作重结晶步骤中的溶剂，从而产生与其中二甲基甲酰胺(DMF)用作重结晶溶剂的那些类似的收率，同时避免了与在最终重结晶步骤中使用DMF相关的安全问题。在一个方面，如本文所述的罗非昔布不包含可检测的DMF。

[0191] 还令人惊奇地发现，本文所述的重结晶方法产生了基本上不含或不含6-甲磺酰基菲并-[9,10-C]呋喃-1(3H)-酮(其被描述为罗非昔布的光环化降解产物，可以“在未适当控制重结晶过程的情况下”存在)的罗非昔布。参见Dean PM.Structural Examination of 6-Methylsulfonylphenanthro-[9,10-C]-furan-1(3H)-one-A Rofecoxib Degradation Product.Pharmaceuticals(Basel).2010;3(2):369-378.2010年2月1日公布,doi:10.3390/ph3020369。

[0192] 在一个方面，图1所示的方法产生了大体上纯或高纯度的如本文所述的罗非昔布。在另一方面，使由最终中间体产生的罗非昔布例如在DMSO和水中重结晶，以产生如本文所述的大体上纯或高纯度罗非昔布。

[0193] 令人惊奇地发现,氧化步骤(阶段3至阶段4)导致形成如本文所提供的罗非昔布,其仅含有处于或高于检出限的两种杂质即4-[4-(甲硫基)苯基]-3-苯基-2(5H)-呋喃酮和4-[4-(甲基亚磺酰基)苯基]-3-苯基-2(5H)-呋喃酮。在一个方面,氧化步骤导致形成包含少于0.25%、0.20%、0.15%或0.10%的4-[4-(甲硫基)苯基]-3-苯基-2(5H)-呋喃酮和/或4-[4-(甲基亚磺酰基)苯基]-3-苯基-2(5H)-呋喃酮的罗非昔布。在一个方面,氧化步骤导致形成如本文所提供的罗非昔布,其基本上不含或不含4-[4-(甲磺酰基)苯基]-3-苯基-5-羟基呋喃-2-酮和/或4-[4-(甲磺酰基)苯基]-3-苯基-2,5-呋喃二酮,或否则含有低于检出限的量的那些杂质中的任一者或两者。因此,本文所述的制备方法避免了化合物4-[4-(甲磺酰基)苯基]-3-苯基-2,5-呋喃二酮的产生,其已经在文献中确定为"对慢性人类毒性的可能贡献者"。参见Reddy等人,Facile air oxidation of the conjugate base of rofecoxib(Vioxx),a possible contributor to chronic human toxicity,Tetrahedron Lett46:927-929(2005)。

[0194] 还令人惊奇地发现,本文所述的制备方法产生至少一种具有有利特性的杂质,具体地为4-[4-(甲基亚磺酰基)苯基]-3-苯基-2(5H)-呋喃酮,即罗非昔布的前药,并已被描述为具有"在关节炎模型中的稍微改善的药代动力学特征和更好的药理学活性……当相比于罗非昔布时"。参见Caturla,Francisco等人,"Racemic and chiral sulfoxides as potential prodrugs of the COX-2 inhibitors Vioxx® and Arcoxia®," Bioorganic& Medicinal Chemistry Letters,16:3209-3212(2006)。

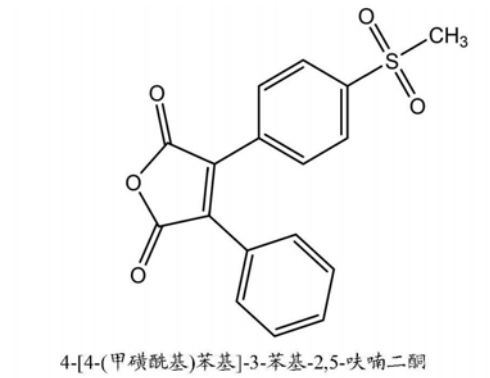
[0195] 在一个实施方案中,原料和中间体的潜在毒性的评价在计算机(in silica)中进行。可使用基于规则的DEREK软件来评价每种化合物,该软件利用所有51个端点,涵盖所有主要器官系统以及致突变性和皮肤致敏性。另外,为了预测潜在的致突变性,可使用基于统计的Leadscope Model Applier来评价结构。根据ICH M7,两种计算机互补方法的使用对于致突变性的总体测定是足够的。计算机评价已经表明,罗非昔布制备方法中的两种原料和所有中间体在两种互补方法中均被预测对致突变性呈阴性。因此,在罗非昔布的制备中不必必须采用对致突变化合物的特殊控制。

[0196] 在一个实施方案中,乙酸是用于4-[4-(甲基亚磺酰基)苯基]-3-苯基-2(5H)-呋喃酮的优异溶剂(>1000g/L)。在一个实施方案中,原料可包括掺加的4-[4-(甲基亚磺酰基)苯基]-3-苯基-2(5H)-呋喃酮。

[0197] 如本文所述的所得罗非昔布的纯度按面积百分比(%)基础测定,通常诸如使用HPLC、UHPLC或UPLC或本领域的其他分析手段通过分析性色谱进行定量。

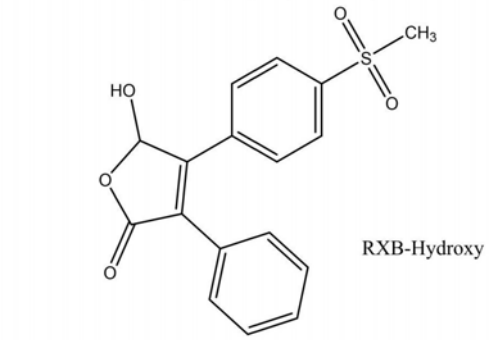
[0198] 杂质特征

[0199] 据发现图1所示的方法可避免产生此前获得的罗非昔布原料药品中存在的一种或多种杂质:4-[4-(甲磺酰基)苯基]-3-苯基-5-羟基呋喃-2-酮;以及4-[4-(甲磺酰基)苯基]-3-苯基-2,5-呋喃二酮。参见Ahuja等人,Rofecoxib:an update on physicochemical,pharmaceutical,pharmacodynamic and pharmacokinetic aspects,Journal of Pharmacy and Pharmacology,2003,55:859-894。



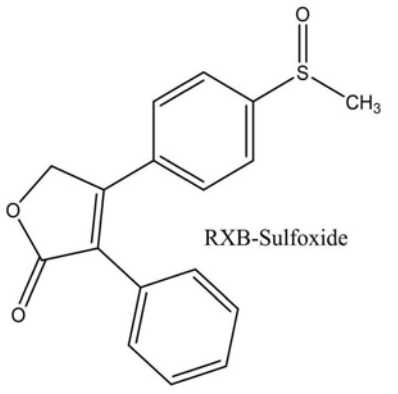
4-[4-(甲磺酰基)苯基]-3-苯基-2,5-呋喃二酮

[0200]



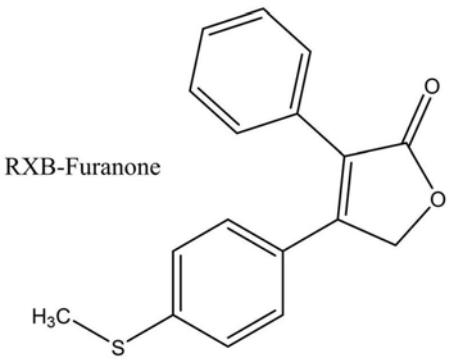
4-[4-(甲磺酰基)苯基]-3-苯基-5-羟基呋喃-2-酮

[0201] 另外,在罗非昔布制备方法的最后键形成步骤(步骤4)期间可能出现两种潜在的杂质:4-[4-(甲硫基)苯基]-3-苯基-2(5H)-呋喃酮和4-[4-(甲基亚磺酰基)苯基]-3-苯基-2(5H)-呋喃酮。4-[4-(甲硫基)苯基]-3-苯基-2(5H)-呋喃酮是步骤3产物,并且4-[4-(甲基亚磺酰基)苯基]-3-苯基-2(5H)-呋喃酮是部分氧化的中间体。



4-[4-(甲基亚磺酰基)苯基]-3-苯基-2(5H)-呋喃酮

[0202]



4-[4-(甲硫基)苯基]-3-苯基-2(5H)-呋喃酮

[0203] 图3示出包含1mg/mL罗非昔布、1.5μg/mL 4-[4-(甲基亚磺酰基)苯基]-3-苯基-2(5H)-呋喃酮和1.5μg/mL 4-[4-(甲硫基)苯基]-3-苯基-2(5H)-呋喃酮以及空白溶液的混合物的代表性色谱图。表1示出混合物的组分被良好地分辨。定量限以面积基础计<0.05%，其为报告阈值。在制备期间可能产生的其他潜在杂质是残余溶剂(乙腈、二氯甲烷、二甲基亚砜、异丙醇和甲醇)和无机材料。

[0204] 表1.UHPLC纯化方法的特异性结果

[0205]

组分	RT，(min)	RRT	R_s
未知杂质 1	1.13	0.45	--
RXB-亚砜	1.27	0.50	2.0
未知杂质 2	1.62	0.64	5.7
罗非昔布	2.52	1.00	11.4
RXB-呋喃酮	11.69	4.64	67.4

[0206] RT＝保留时间;RRT＝相对保留时间;R_s＝分离度

[0207] 因此，在本文所公开的主题的一个方面，引入药物组合物中的罗非昔布可基本上不含、或不含4-[4-(甲磺酰基)苯基]-3-苯基-5-羟基呋喃-2-酮和/或4-[4-(甲磺酰基)苯基]-3-苯基-2,5-呋喃二酮。

[0208] 除了减少或消除现有罗非昔布制剂中已知的杂质之外，还发现图1所示的方法可产生大体上纯或高纯度的罗非昔布。具体地，在上述重结晶步骤之后，如本文所述的罗非昔布的纯度可为约99.9%，含有约0.1%或更少的总杂质(如图2所详述)。还发现图1所示的方法可产生大体上纯或高纯度的罗非昔布，其包含至少一种量高于检出限的具有有利治疗效果的杂质。在一个实施方案中，具有有利治疗效果的杂质是罗非昔布的前药，诸如4-[4-(甲基亚磺酰基)苯基]-3-苯基-2(5H)-呋喃酮。

[0209] 在本文所公开的主题的一个方面，大体上纯的罗非昔布包含少于约0.40%、0.30%、0.25%、0.20%或0.15%的总杂质。

[0210] 在另一方面，如本文所提供的高纯度罗非昔布包含少于约0.075%、0.050%、0.025%、0.020%或0.001%的总杂质。

[0211] 在一个方面，如本文所提供的罗非昔布包含少于约0.25%、0.20%、0.15%、0.10%、0.05%、0.02%或0.01%的4-[4-(甲硫基)苯基]-3-苯基-2(5H)-呋喃酮和/或4-[4-(甲基亚磺酰基)苯基]-3-苯基-2(5H)-呋喃酮作为杂质。在其他方面，如本文所提供的罗非昔布包含大于或等于约0.001%、0.005%、0.01%、0.02%、0.05%或0.10%，但在所有情况下小于或等于约0.15%的4-[4-(甲硫基)苯基]-3-苯基-2(5H)-呋喃酮和/或4-[4-(甲基亚磺酰基)苯基]-3-苯基-2(5H)-呋喃酮作为杂质。

[0212] 在其他方面，如本文所提供的罗非昔布包含少于约0.10%、0.05%、0.02%、0.01%或不含4-[4-(甲磺酰基)苯基]-3-苯基-5-羟基呋喃-2-酮。在另一方面，如本文所提供的罗非昔布包含少于约0.10%、0.05%、0.02%、0.01%或不含4-[4-(甲磺酰基)苯基]-3-苯基-2,5-呋喃二酮。

[0213] 在一个实施方案中，在搅拌的悬浮液中对悬浮液进行代表性取样和分析示出了可达到4-[4-(甲基亚磺酰基)苯基]-3-苯基-2(5H)-呋喃酮的完全转化，其中未检测到4-[4-(甲基亚磺酰基)苯基]-3-苯基-2(5H)-呋喃酮。在一个实施方案中，通过冷却至室温对1mL反应介质取样、过滤并且分析滤饼和母液示出了在滤饼中存在以面积基础计0.02%的4-

[4-(甲基亚磺酰基)苯基]-3-苯基-2(5H)-呋喃酮。在一个实施方案中,通过冷却至室温对1mL反应介质取样,并且添加2V水、过滤并且分析滤饼和母液示出了在滤饼中以面积基础计0.02%的4-[4-(甲基亚磺酰基)苯基]-3-苯基-2(5H)-呋喃酮。在一个实施方案中,在反应介质冷却至室温、添加2V水、冷却至0℃、过滤和标准滤饼洗涤之后所获得的实验的整个产物的分析示出了滤饼中以面积基础计0.02%的4-[4-(甲基亚磺酰基)苯基]-3-苯基-2(5H)-呋喃酮含量。

[0214] 不受理论的约束,在一个实施方案中,认为在粗产物或最终产物中存在的碱性盐诸如亚硫酸钠、硫化钠、乙酸钠、碳酸氢钠、碳酸钙或氰化钾有助于4-[4-(甲磺酰基)苯基]-3-苯基-5-羟基呋喃-2-酮杂质的产生。在一个实施方案中,在制备粗制罗非昔布中控制碱性盐的产生率,或避免在氧化或重结晶步骤中使用或形成碱性盐,对于重结晶化合物的UHPLC特征是关键的。澄清过滤可以有效地避免在UHPLC分析期间4-[4-(甲磺酰基)苯基]-3-苯基-5-羟基呋喃-2-酮的水平增加。在一个实施方案中,碱性盐例如亚硫酸钠、硫化钠、乙酸钠、碳酸氢钠、碳酸钙或氰化钾的淬灭在步骤4的氧化过程中抑制。在另一个实施方案中,碱性盐可以通过抛光过滤从粗产物或最终产物中除去。在又一个实施方案中,单独地或与碱性盐淬灭组合地在惰性气氛中执行制备过程,可以有效避免在UHPLC分析期间4-[4-(甲磺酰基)苯基]-3-苯基-5-羟基呋喃-2-酮水平的增加。在一些实施方案中,单独地或与碱性盐淬灭组合地在惰性气氛中执行制备过程形成了UHPLC分析期间大体上不含4-[4-(甲磺酰基)苯基]-3-苯基-5-羟基呋喃-2-酮水平的罗非昔布。在一些实施方案中,粗制罗非昔布通过亚砜形成而形成。在一些实施方案中,通过使4-[4-(甲硫基)苯基]-3-苯基-2(5H)-呋喃酮和催化量的钨酸钠二水合物悬浮于乙腈中来形成粗制罗非昔布。在一些实施方案中,通过将4-[4-(甲硫基)苯基]-3-苯基-2(5H)-呋喃酮和钨酸盐悬浮液加热至约65℃来形成粗制罗非昔布。在一些实施方案中,通过使浆液维持在一定温度下直至反应完成,然后使其冷却至环境温度来形成粗制罗非昔布。在一些实施方案中,通过向浆液中添加亚硫酸钠水溶液形成粗制罗非昔布。在一些实施方案中,粗制罗非昔布通过在0℃下离心从浆液对其分离而形成。在一些实施方案中,通过用水和异丙醇洗涤收集的固体来获得粗制罗非昔布。在一些实施方案中,罗非昔布通过以下步骤形成:在TBABr3的存在下使4'-(甲硫基)苯乙酮溴化,以获得中间体RXB-溴丙酮产物;在氢氧化钠的存在下使中间产物与苯乙酸(RSM2)参与亲核取代反应,以获得RXB-苯乙酸酯产物;使产物在异丙醇中结晶并且实现可过滤晶体;在二异丙胺存在下,在DMSO中70℃下使第2阶段的产物分子内环化;通过在乙腈中使用过氧化氢和催化量的钨酸钠二水合物,使4-[4-(甲硫基)苯基]-3-苯基-2(5H)-呋喃酮转化为高纯度罗非昔布或大体上纯的罗非昔布;以及使罗非昔布在DMSO和水的混合物中重结晶。

[0215] 如本文所述的所得罗非昔布的纯度按面积百分比基础测定,通常诸如使用HPLC、UHPLC或UPLC或本领域的其他分析手段通过分析性色谱进行定量。

[0216] 制备方法开发

[0217] 几种合成罗非昔布的途径在文献和专利参考文献中有所描述。参见国际专利申请公布No.WO 98/00416,其全文并入本文中。下面总结了罗非昔布制备方法A_1的实验室规模开发的一些关键结果。

[0218] 一些早期的实验室试验包括罗非昔布合成的第一步骤中4'-(甲硫基)苯乙酮的氧化。为了降低中间体和罗非昔布中的杂质水平,该方法可被放弃,以利于在最后的键形成步

骤中执行硫化物的氧化。

[0219] 在先前的制备方法中使用二甲基甲酰胺(DMF)。该高沸点2类溶剂可以用乙腈(低沸点2类溶剂)或DMSO(3类溶剂)替代。

[0220] 可能期望对于溴(Br_2)的更安全的替代物。因此,探索替代的试剂,并且四丁基溴化铵($TBAB_3$)可为可用的替代物。

[0221] 在一个实施方案中,使用的$TBAB_3$的量相对于原料4'-(甲硫基)苯乙酮少于1当量,从而防止形成二溴代丙酮杂质。

[0222] 在一些实施方案中,不对步骤1产物RXB-溴丙酮进行分离,因为中间体可为敏化剂和催泪剂。

[0223] 步骤2中用于RXB-苯乙酸酯结晶的溶剂体系对于降低杂质水平和提高收率是重要的。在一个实施方案中,包括异丙醇和二氯甲烷的溶剂体系在实验室规模下提供最佳结果。

[0224] 步骤3中的环化反应的收率和纯度是溶剂依赖性的。在一个实施方案中,在实验室规模下,用于反应(DMSO)和结晶(DMSO和异丙醇)的溶剂提供4-[4-(甲硫基)苯基]-3-苯基-2(5H)-呋喃酮的纯度和收率的最佳结果。此外,可能不需要干燥步骤。

[0225] 虽然步骤4(氧化)和步骤5(结晶)导致高纯度罗非昔布,但在一个实施方案中,反应条件可能需要被最优化成使中试放大期间观察到的不完全氧化产物4-[4-(甲基亚磺酰基)苯基]-3-苯基-2(5H)-呋喃酮的量最小化。

[0226] 在一个实施方案中,在实验室规模开发期间,在步骤4的粗制罗非昔布和步骤5的结晶罗非昔布中观察到仅一种晶型。

[0227] 罗非昔布表征

[0228] 通过分析参考标准批号SHD390-187的光谱和固态表征,建立了罗非昔布的结构和物特性。分子式$C_{17}H_{14}O_4S$和结构通过元素分析、高分辨质谱、核磁共振光谱、红外光谱和X-射线粉末衍射来证实。固态表征数据支持无水结晶形式。

[0229] 在一个实施方案中,表2中所示的元素分析的结果与罗非昔布的经验式$C_{17}H_{14}O_4S$一致。

[0230] 表2.罗非昔布的元素分析

[0231]

元素的量(%)				
	C	H	S	O
理论[a]	64.95	4.49	10.20	20.36
实验	64.90	4.55	10.18	20.37[b]

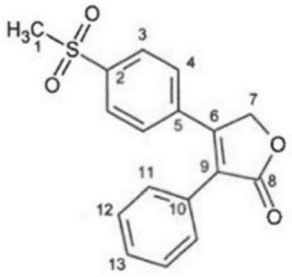
[0232] [a]理论值根据罗非昔布的预期分子式$C_{17}H_{14}O_4S$确定。

[0233] [b]氧的实验百分比如下计算:100%-%C-%H-%S。

[0234] 在一个实施方案中,获得了罗非昔布在电喷雾离子化正离子模式(ESI-Pos)下的高分辨质谱数据。罗非昔布在乙腈中的质谱示于图4中。$[M+H]^+$离子的精确质量为315.0687道尔顿,与理论质量315.0686道尔顿相差0.3ppm。

[0235] 核磁共振(NMR)光谱数据也支持罗非昔布的结构,如图5A-D中的分析所示。图5A示出罗非昔布在DMSO-d_6中的600MHz ^{1}H-NMR光谱。图5B示出罗非昔布在DMSO-d_6中的扩大600MHz ^{1}H-NMR光谱。图5C示出罗非昔布在DMSO-d_6中的125MHz ^{13}C-NMR光谱。图5D示出罗非昔布在DMSO-d_6中的扩大125MHz ^{13}C-NMR光谱。

[0236] 以下是用于分配罗非昔布的NMR共振的编号方案

[0237] 

[0238] 表2中所列的质子和碳共振由2维(2D)相关光谱(COSY)、异核单量子相干(HSQC)以及异核多键相关(HMBC)实验分配。2维光谱示于图6A-C中。图6A示出罗非昔布在DMSO-d_6中的H-H COSYNMR光谱。图6B示出罗非昔布在DMSO-d_6中的HSQC多重编辑NMR光谱。图6C示出罗非昔布在DMSO-d_6中的HMBC NMR光谱。

[0239] 在一个实施方案中,使用衰减全反射比(ATR)槽获取固体罗非昔布的红外(IR)吸收光谱,并且示于图7中。吸光度的分析提供在表3中。红外光谱的结果支持分配的结构。

[0240] 表3.提出的罗非昔布的IR吸光度分析

[0241]

波数(cm^{-1})	试验性分配
3019, 2932	C－H 伸缩
1744	C=O 伸缩
1647, 1595	C=C 伸缩
1446	C－H 弯曲
1307, 1282	C－O 伸缩
1147	S=O 伸缩
1035	面内 C－H 弯曲
775	平面外 C-H 弯曲

[0242] 在一个实施方案中,罗非昔布是单晶型(A型),它是如图8所示的剑桥结构数据库中记录的唯一结构。参见Groom C.R.,Bruno MP,Lightfoot SC等人The Cambridge Structural Database.Acta Cryst.2016;B72:171-179。图9所示的重叠曲线图示出,制备的罗非昔布参照标准的X-射线粉末衍射(XRPD)图谱与由剑桥结构数据库中记录的晶体结构计算的XRPD图谱相比毫不逊色。

[0243] 在一个实施方案中,本文采用的分析过程使用了采用梯度洗脱和290nm下UV检测的反相超高效液相色谱法,以确定罗非昔布药物的身份、含量测定和杂质。分离在苯基-己基柱上使用酸改性的极性流动相来执行。使用外部参照标准计算含量测定。杂质记录为面积百分比。通过将样品保留时间与参照标准进行比较来确认身份。

[0244] 罗非昔布的物理特性提供于表4中。

[0245] 表4.罗非昔布技术参数

[0246]

测试项目	分析过程	可接受的标准
外观	视觉检测	白色至灰白色至淡黄色粉末
鉴定	FTIR; USP <197>	相对于参照物确认
鉴定	UHPLC	相对于参照物确认
测定	UHPLC	95.0 - 105.0 重量/重量%，基于无水计
杂质	UHPLC	任何单独杂质≤ 0.50 %面积 总杂质≤ 1.0 %面积
水含量	库仑滴定(KF); USP <921>，方法 1C	记录结果
残余溶剂	GC	乙腈≤ 410 ppm 二氯甲烷≤ 600 ppm 二甲基亚砜≤ 5000 ppm 异丙醇≤ 5000 ppm 甲醇≤ 3000 ppm
多晶形式	XRPD; USP <941>	相对于参照物确认(A 型)
粒度	激光衍射，USP <429>	记录结果
炽灼残渣	USP <281>	≤ 0.1 %重量/重量

[0247] 采用差示扫描量热法(DSC)评价罗非昔布的热特性。在一个实施方案中，罗非昔布以4℃min^{-1}的升温速率从30℃加热至400℃。图10A中的DSC热谱曲线示出起始温度为209℃且峰最大值在201℃的吸热事件对应于熔融，并且起始温度为371℃且峰最大值在385℃的宽放热事件对应于分解。在低于熔融温度的温度下吸热的不存在与罗非昔布的无水晶体结构一致。

[0248] 热重量分析(TGA)通过将罗非昔布从环境温度以10℃min^{-1}的升温速率加热至500℃来执行。如图10B中所示的TGA数据在熔融之前或期间没有重量损失；该结果与罗非昔布的无水晶体结构一致。在高于370℃的温度下的重量损失对应于罗非昔布的分解。

[0249] 使用直接注射气相色谱和FID检测，相对于外标来定量罗非昔布药物中的残余DMSO。分离使用二甲基聚硅氧烷柱和氦气载气执行。使用顶空气相色谱和FID检测相对于外标来定量罗非昔布药物中的残余乙腈、二氯甲烷、异丙醇和甲醇。分离使用蜡键合柱和氦气载气执行。

[0250] 制剂

[0251] 在某些方面，如本文所提供的大体上纯或高纯度罗非昔布可配制为其药学上可接受的盐或溶剂化物以产生药物组合物。在某些方面，如本文所提供的大体上纯或高纯度罗非昔布或其药学上可接受的盐或溶剂化物可用药学上可接受的载体配制以产生药物组合物。包含如本文所提供的大体上纯或高纯度罗非昔布或其药学上可接受的盐或溶剂化物的药物组合物可包含赋形剂，并且能够以其他方式配制，如美国专利No.6,063,811所述，其全文以引用方式并入本文，包括但不限于美国专利No.6,063,811的实施例2、2a、2b和2c中指定的制剂。在这方面，术语“药学上可接受的盐”是指本文所述的主题的化合物的相对无毒的无机和有机酸盐。

[0252] 在一些实施方案中，本文所述的主题的化合物可以含有一个或多个酸性官能团，并因此能够与药学上可接受的碱形成药学上可接受的盐。在这些情况下，术语“药学上可接受的盐”是指本文所述的主题的化合物的相对无毒的无机和有机碱加成盐。这些盐同样可

在化合物的最终分离和纯化期间原位制备，或者通过单独地使纯化的游离酸形式的化合物与合适的碱(诸如药学上可接受的金属阳离子的氢氧化物、碳酸盐或碳酸氢盐)，与氨，或与药学上可接受的有机伯胺、仲胺或叔胺反应来制备。代表性的碱金属或碱土金属盐包括锂、钠、钾、钙、镁和铝盐等。可用于形成碱加成盐的代表性有机胺包括乙胺、二乙胺、乙二胺、乙醇胺、二乙醇胺、哌嗪等。参见例如Berge等人，出处同上。

[0253] 本文所述的主题的制剂包括但不限于适于口服、鼻、吸入、局部(包括颊部和舌下)、直肠、阴道和/或肠胃外施用的那些。制剂可便利地以单位剂型提供，并且可以通过药学领域公知的任何方法制备。可与载体材料组合以产生单一剂型的活性成分的量将取决于所治疗的宿主和具体施用模式而变化。可与载体材料组合以产生单一剂型的活性成分的量将通常为产生治疗效果的化合物的量。通常，在100％中，该量的范围将为约1％至约99％的活性成分，优选地约5％至约70％，最优选地约10％至约30％。

[0254] 制备这些制剂或组合物的方法包括使本文所述的主题的化合物与载体和任选的一种或多种辅助成分结合起来的步骤。通常，通过将本文所述的主题的化合物与液体载体或细粒固体载体或两者均匀且紧密地结合，然后根据需要使产物成形来制备制剂。

[0255] 适用于口服施用的本文所述的主题的制剂可以呈胶囊、扁囊剂、可咀嚼凝胶、丸剂、片剂、糖锭(使用调味基质，通常为蔗糖和阿拉伯胶或黄蓍胶)、散剂、颗粒剂的形式，或作为水性或非水性液体中的溶液或悬浮液，或作为水包油或油包水液体乳剂，或作为酏剂或糖浆，或作为锭剂(使用惰性基质，诸如明胶和甘油、或蔗糖和阿拉伯胶)，和/或作为漱口剂等，其各自含有预定量的本文所述的主题的化合物作为活性成分。本文所述的主题的化合物还可作为大丸剂、药糖剂或糊剂施用。

[0256] 在本文所述的主题的用于口服施用的固体剂型(胶囊、片剂、丸剂、糖衣丸、散剂、颗粒剂等)中，使活性成分与一种或多种药学上可接受的载体，诸如微晶纤维素、乳糖或磷酸二钙和/或以下中的任一种进行混合：填充剂或增量剂，诸如淀粉、乳糖、微晶纤维素、蔗糖、葡萄糖、甘露糖醇和/或硅酸；粘结剂，诸如羧甲基纤维素、羟丙基纤维素、藻酸盐、明胶、聚乙烯吡咯烷酮、蔗糖和/或阿拉伯胶；湿润剂，诸如甘油；崩解剂，诸如琼脂、碳酸钙、交联羧甲纤维素钠、马铃薯或木薯淀粉、海藻酸、某些硅酸盐、碳酸钠和羧基乙酸淀粉钠；溶液缓聚剂，诸如石蜡；吸收促进剂，诸如季铵化合物；润湿剂，诸如鲸蜡醇、单硬脂酸甘油酯、月桂基硫酸钠和聚环氧乙烷-聚环氧丁烷共聚物；吸收剂，诸如高岭土和膨润土；润滑剂，诸如滑石、硬脂酸钙、硬脂酸镁、固体聚乙二醇以及它们的混合物；以及着色剂。在胶囊、片剂和丸剂的情况下，药物组合物还可以包含缓冲剂。类似类型的固体组合物也可用作使用诸如乳糖或糖糊以及高分子量聚乙二醇等赋形剂的软和硬填充明胶胶囊中的填充剂。

[0257] 片剂可通过任选地与一种或多种辅助成分一起压制或模制来制备。压制片剂可使用粘结剂(例如明胶或羟丁基甲基纤维素)、润滑剂、惰性稀释剂、防腐剂、崩解剂(例如羧基乙酸淀粉钠或交联羧甲基纤维素钠)、表面活性剂或分散剂来制备。模制片剂可以通过在合适的机器中对经惰性液体稀释剂润湿的粉末状化合物的混合物进行模制来制备。

[0258] 本文所述的主题的药物组合物的片剂和其他固体剂型(诸如糖衣丸、胶囊、丸剂和颗粒剂)可任选地刻痕，或制备成具有包衣和壳，诸如肠溶衣和药物制剂领域中公知的其他包衣。也可以使用例如不同比例的羟丁基甲基纤维素(以提供期望的释放特征)、其他聚合物基体、脂质体和/或微球来配制它们，以便在其中提供活性成分的缓释或控释。它们可以

通过例如过滤经过细菌截留滤器，或通过在无菌固体组合物形式中引入灭菌剂来灭菌，该无菌固体组合物可在临用前溶解于无菌水或一些其他无菌可注射介质中。这些组合物还可任选地含有乳浊剂，并且可为任选地以延缓方式仅在或优先在胃肠道的某一部分中释放一种或多种活性成分的组合物。可使用的包埋组合物的实例包括聚合物质和蜡。活性成分还可为在适当情况下具有一种或多种上述赋形剂的微胶囊化形式。

[0259] 用于口服施用本文所公开的主题的化合物的液体剂型包括药学上可接受的乳剂、微乳剂、溶液、混悬剂、糖浆和酏剂。除活性成分之外，液体剂型还可包含例如本领域通常使用的惰性稀释剂，诸如水或其他溶剂，增溶剂和乳化剂，诸如乙醇、异丁醇、碳酸乙酯、乙酸乙酯、苄醇、苯甲酸苄酯、丁二醇、1,3-丁二醇、油(特别是棉籽油、花生油、玉米油、胚芽油、橄榄油、蓖麻油和芝麻油)、甘油、四氢呋喃甲醇、聚乙二醇和脱水山梨糖醇的脂肪酸酯，以及它们的混合物。另外，环糊精，例如羟丁基-β-环糊精可用于增溶化合物。

[0260] 除惰性稀释剂外，口服组合物还可包含佐剂，诸如润湿剂、乳化剂和悬浮剂、甜味剂、调味剂、着色剂、芳香剂和防腐剂。

[0261] 除活性化合物外，悬浮液还可包含例如悬浮剂，诸如乙氧基化异硬脂醇、聚氧乙烯山梨糖醇和脱水山梨糖醇酯、微晶纤维素、偏氢氧化铝、膨润土、琼脂和黄蓍胶以及它们的混合物。

[0262] 用于局部或透皮施用本文所公开的主题的化合物的剂型包括散剂、喷剂、软膏剂、糊剂、霜剂、洗剂、凝胶、溶液、贴剂和吸入剂。活性化合物可在无菌条件下与药学上可接受的载体和可能需要的任何防腐剂、缓冲剂或抛射剂混合。

[0263] 除了本文所公开的主题的活性化合物之外，软膏剂、糊剂、霜剂和凝胶还可包含赋形剂，诸如动物和植物脂肪、油、蜡、石蜡、淀粉、黄蓍胶、纤维素衍生物、聚乙二醇、硅酮、膨润土、硅酸、滑石和氧化锌，或它们的混合物。

[0264] 除了本文所公开的主题的化合物之外，散剂和喷剂还可包含赋形剂，诸如乳糖、滑石、硅酸、氢氧化铝、硅酸钙和聚酰胺粉末，或这些物质的混合物。喷剂可另外包含常规抛射剂，诸如氯氟烃和挥发性未取代烃，诸如丁烷。

[0265] 透皮贴剂的附加优点在于向身体提供本文所公开的主题的化合物的受控递送。此类剂型可通过将药剂溶解或分散于适当的介质中来制备。吸收增强剂也可用于增加本文所公开的主题的药剂穿过皮肤的通量。可通过提供速率控制膜或使化合物分散于聚合物基体或凝胶中来控制此类通量率。

[0266] 眼科制剂、眼膏剂、散剂、溶液等也被预期在本文所公开的主题的范围内。

[0267] 适用于肠胃外施用的本文所公开的主题的药物组合物包含一种或多种本文所公开的主题的化合物，该化合物组合有一种或多种药学上可接受的无菌等渗水性或非水性溶液、分散体、混悬剂或乳剂；或者可在即将使用前重构为无菌可注射溶液或分散体的无菌粉末，其可含有抗氧化剂、缓冲剂、抑菌剂或使得制剂与预期受体的血液等渗的溶质或悬浮剂或增稠剂。

[0268] 在一些情况下，为了延长药物作用，希望减缓从皮下或肌内注射的药物的吸收，这可以通过使用具有较差水溶性的结晶或无定形材料的液体悬浮液来实现。药物的吸收率则取决于其溶解率，该溶解率继而可取决于晶粒大小和晶型。另选地，胃肠外施用的药物形式的延缓吸收通过将药物溶解或悬浮在油性媒介物中来实现。一种用于储库型注射的策略包

括使用聚环氧乙烷-聚环氧丙烷共聚物，其中媒介物在室温下是流体并且在体温下固化。

[0269] 通过在可生物降解聚合物诸如聚丙交酯-聚乙交酯中形成主题化合物的微胶囊基体来制备可注射储库形式。根据药物与聚合物的比率，以及所采用的具体聚合物的性质，可以控制药物释放速率。其他可生物降解聚合物的实例包括聚(原酸酯)和聚(酸酐)。也可通过将药物包埋在与身体组织相容的脂质体或微乳剂中来制备储库型可注射制剂。

[0270] 当本文所公开的主题的化合物作为药物施用给受试者时，它们可以本身给予，或作为含有例如0.1％至99.5％(更优选地0.5％至90％)的活性成分与药学上可接受的载体的组合的药物组合物给予。

[0271] 本文所公开的主题的化合物和药物组合物可用于组合疗法，即，化合物和药物组合物可以与一种或多种其他期望的治疗剂或医学规程同时、在其之前或之后施用。在组合方案中采用的疗法(治疗剂或规程)的特定组合将考虑期望的治疗剂和/或规程与要实现的期望治疗效果的相容性。还应理解，所采用的疗法可对相同的障碍实现期望的效果(例如，本文所公开的主题的化合物可与另一种抗癌剂同时施用)。

[0272] 本文所公开的主题的化合物可以经静脉内、肌内、腹膜内、皮下、局部、口服或通过其他可接受的方式施用。化合物可用于治疗哺乳动物(例如，人、家畜和家养动物)、赛马、鸟、蜥蜴和可耐受化合物的任何其他生物体)的关节炎病症。

[0273] 本文所公开的主题还提供了包括一个或多个容器的药物包装或药盒，所述容器填充有本文所公开的主题的药物组合物的一种或多种成分。任选地与此类容器相关联的可为由调控药物或生物产品的制备、使用或销售的政府机构规定形式的通告，该通告反映了机构对用于人类施用的制备、使用或销售的批准。

[0274] 润湿剂、乳化剂和润滑剂(诸如月桂基硫酸钠、硬脂酸镁和聚环氧乙烷-聚环氧丁烷共聚物)以及着色剂、释放剂、包衣剂、甜味剂、调味剂和芳香剂、防腐剂和抗氧化剂也可存在于本文所述的药物组合物中。

[0275] 在一个实施方案中，根据本文所述的主题的方法可用的药物组合物能够以适于药物使用的任何方式配制。

[0276] 在一个实施方案中，本文所公开的主题的制剂能够以药学上可接受的溶液施用，其可以常规地包含药学上可接受浓度的盐、缓冲剂、防腐剂、相容的载体、佐剂和任选的其他治疗成分。

[0277] 施用

[0278] 本文所公开的主题的一些方面涉及向受试者施用包含有效量的活性剂的药物组合物以实现特定结果。

[0279] 对于在治疗中的使用，有效量的化合物可以通过使得化合物能够被适当靶细胞摄取的任何模式施用给受试者。“施用”本文所述的主题的药物组合物可以通过技术人员已知的任何手段来实现。具体的施用途径包括但不限于口服、透皮(例如经由贴剂)、肠胃外注射(皮下、真皮内、肌内、静脉内、腹膜内、鞘内等)、或粘膜(鼻内、气管内、吸入、直肠内、阴道内等)。注射可为推注或连续输注。

[0280] 例如，根据本文所公开的主题的药物组合物可以通过静脉内、肌内或其他肠胃外手段来施用。它们还可以通过鼻内施加、吸入、局部、口服或作为植入物施用；甚至直肠或阴道使用也是可能的。合适的液体或固体药物制剂形式例如为用于注射或吸入的水性或盐水

溶液，微胶囊化，胶囊化(encochleated)，包被在微观金颗粒上，包含在脂质体中，雾化，气溶胶，用于植入皮肤中的丸粒，或干燥到尖锐物体上以划破进入皮肤。药物组合物还包括颗粒剂、散剂、片剂、包衣片、(微)胶囊、栓剂、糖浆、乳剂、混悬剂、霜剂、滴剂、或活性化合物的释放延长的制剂，在该制剂中通常如上所述使用赋形剂和添加剂和/或助剂诸如崩解剂、粘结剂、包衣剂、溶胀剂、润滑剂、调味剂、甜味剂或增溶剂。药物组合物适用于各种药物递送体系。关于本发明的药物递送方法的简要综述，参见Langer R(1990)Science 249:1527-33，其全文以引用方式并入本文。

[0281] 本文所公开的药物组合物能够以剂量单位进行制备和施用。液体剂量单位是用于注射或其他肠胃外施用的小瓶或安瓿。固体剂量单位是片剂、胶囊、散剂和栓剂。对于受试者的治疗，可能需要不同的剂量，这取决于化合物的活性、施用方式、施用目的(即预防性或治疗性)、障碍的性质和严重程度、受试者的年龄和体重。给定剂量的施用可以通过以单独剂量单位或者几个较小剂量单位的形式单次施用来进行。本文所述的主题还设想以特定间隔的数天、数周或数月来重复和多次施用剂量。

[0282] 本文所述的药物组合物可以本身(纯的)或以药学上可接受的盐的形式施用。当用于药物中时，盐应当是药学上可接受的，但非药学上可接受的盐也可便利地用于制备其药学上可接受的盐。此类盐包括但不限于由以下酸制备的那些：盐酸、氢溴酸、硫酸、硝酸、磷酸、马来酸、乙酸、水杨酸、对甲苯磺酸、酒石酸、柠檬酸、甲磺酸、甲酸、丙二酸、琥珀酸、萘-2-磺酸和苯磺酸。而且，此类盐可制备成碱金属或碱土金属盐，诸如羧酸基的钠、钾或钙盐。

[0283] 适于肠胃外施用的组合物方便地包括无菌水性制剂，其可以与受体的血液等渗。可接受的媒介物和溶剂是水、林格氏液、磷酸盐缓冲盐水、5重量/重量％右旋糖和等渗氯化钠溶液。此外，无菌的固定油通常用作溶剂或悬浮介质。为此，可以采用任何温和的固定矿物油或非矿物油，包括合成的甘油单酯或甘油二酯。此外，脂肪酸诸如油酸可用于制备注射剂。适用于皮下、肌内、腹膜内、静脉内等施用的载体制剂可见于Remington's Pharmaceutical Sciences,Mack Publishing Company,Easton,PA。

[0284] 可用于本文所公开的主题的化合物能够以超过两种此类化合物的混合物递送。除了化合物的组合之外，混合物还可包含一种或多种佐剂。

[0285] 多种施用途径是可用的。当然，所选择的具体模式将取决于所选择的具体化合物、受试者的年龄和一般健康状况、所治疗的具体病症以及治疗功效所需的剂量。一般而言，本文所述的主题的方法可以使用医学上可接受的任何施用模式(意指产生有效的响应水平而不引起临床上不可接受的副作用的任何模式)来实施。优选的施用方式如上所讨论。

[0286] 组合物可方便地以单位剂型提供，并且可以通过药学领域公知的任何方法制备。所有方法包括使化合物与构成一种或多种辅助成分的载体结合的步骤。通常，通过使化合物与液体载体、细粒固体载体或这两者均匀且紧密地结合，然后根据需要使产物成形来制备组合物。

[0287] 其他递送体系可包括定时释放、延缓释放或持续释放递送体系。此类体系可以避免化合物的重复施用，从而增加受试者和医师的便利性。许多类型的释放递送体系是可用的，并且是本领域的普通技术人员已知的。它们包括聚合物基料体系，诸如聚(丙交酯-乙交酯)、共聚草酸盐、聚己内酯、聚酯酰胺、聚原酸酯、聚羟基丁酸和聚酸酐。含有前述聚合物的药物的微胶囊描述于例如美国专利No.5,075,109中。递送体系还包括非聚合物体系，即：脂

质，包括甾醇类诸如胆固醇、胆固醇酯和脂肪酸，或中性脂肪诸如甘油单酯、甘油二酯和甘油三酯；水凝胶释放体系；硅橡胶体系；基于肽的体系；蜡涂层；使用常规粘结剂和赋形剂的压制片剂；部分融合的植入物；等。具体实例包括但不限于：(a)侵蚀体系，其中本文所述的主题的试剂以基体内的形式包含在内，例如美国专利No.4,452,775、4,675,189和5,736,152中所述的那些，以及(b)扩散体系，其中活性组分以受控的速率从聚合物中渗透，诸如美国专利No.3,854,480、5,133,974和5,407,686所述。此外，可以使用基于泵的硬件递送系统，其中一些适于植入。

[0288] 在一个方面，包含如本文所提供的罗非昔布的药物组合物能够以各种方式施用，包括但不限于口服，通过皮下或静脉内或肠胃外的其他注射。施用药物的形式(例如片剂、胶囊、溶液、混悬剂、乳剂)将取决于其施用途径。在一个方面，本文所公开的主题包括包含如本文所提供的大体上纯或高纯度罗非昔布以及药学上可接受的载体的药物组合物，其中药物组合物为片剂的形式，并且其中如本文所提供的罗非昔布的量为12.5mg或25mg。在另一方面，本文所公开的主题包括包含如本文所提供的大体上纯或高纯度罗非昔布以及药学上可接受的载体的药物组合物，其中药物组合物为片剂的形式，并且其中如本文所提供的罗非昔布的量为约1mg、2mg、3mg、5mg、6.25mg、7.5mg、10mg、10.5mg、11mg、11.5mg、12mg、12.5mg、13mg、13.5mg、14mg、14.5mg、15mg、15.5mg、16mg、16.5mg、17mg、17.5mg、20mg、20.5mg、21mg、21.5mg、22.5mg、25mg、30mg、35mg、40mg、45mg、50mg、55mg、60mg、65mg或70mg。

[0289] 在另一方面，本文所公开的主题包括包含如本文所提供的大体上纯或高纯度罗非昔布以及药学上可接受的载体的药物组合物，其中药物组合物为片剂的形式，并且其中如本文所提供的罗非昔布的量为约0.10mg/kg、0.15mg/kg、0.20mg/kg、0.25mg/kg、0.30mg/kg、0.35mg/kg、0.40mg/kg、0.45mg/kg、0.50mg/kg、0.55mg/kg、0.60mg/kg、0.65mg/kg或0.70mg/kg。

[0290] 在一个方面，包含如本文所提供的罗非昔布的药物组合物可被包装成具有警示受试者与组合物的施用相关的心血管和/或胃肠风险的一套说明书。

[0291] 根据本文所述的主题的化合物的用于人类医学用途和兽医学用途两者的制剂通常包含与药学上可接受的载体结合的此类化合物。

[0292] 如本文所用，短语“药学上可接受的载体”包括但不限于药学上可接受的材料、组合物或媒介物，诸如液体或固体填充剂、稀释剂、赋形剂、溶剂或胶囊包封材料，其涉及将主题药剂从身体的一个器官或部分携载或运送至身体的另一器官或部分。每种载体在与制剂的其他成分相容并且对受试者无害的意义上必须是“可接受的”。可用作药学上可接受的载体的材料的一些实例包括：糖，诸如乳糖、微晶纤维素、葡萄糖和蔗糖；淀粉，诸如玉米淀粉和马铃薯淀粉；纤维素及其衍生物，诸如羧甲基纤维素钠、乙基纤维素和醋酸纤维素；粉末状黄蓍胶；麦芽；明胶；滑石；赋形剂，诸如可可脂和栓剂蜡；油，诸如花生油、棉籽油、红花油、芝麻油、橄榄油、玉米油和大豆油；二醇，诸如丁二醇；多元醇，诸如甘油，山梨糖醇、甘露糖醇和聚乙二醇；酯，诸如油酸乙酯和月桂酸乙酯；琼脂；缓冲剂，诸如氢氧化镁和氢氧化铝；海藻酸；无热原水；等渗盐水；林格氏液；乙醇；磷酸盐缓冲液；和药物制剂中使用的其他无毒相容物质。术语“载体”表示天然或合成的有机或无机成分，活性成分与其组合以利于施用。药物组合物的组分还能够与本发明主题的化合物掺和，并且以使得不存在将实质上损害期望药物效率的相互作用的方式彼此掺和。

[0293] 载体在与本文所述的主题的化合物相容并且对受体无害的意义上应当是“可接受的”。在这方面，药学上可接受的载体旨在包括与药物施用相容的任何和所有溶剂、分散介质、包衣、吸收延迟剂等。此类介质和试剂用于药物活性物质的用途在本领域中是已知的。除非任何常规介质或试剂与活性化合物不相容，否则考虑其在组合物中的用途。补充活性化合物(根据本文所公开和/或本领域已知的主题确定或设计)也可引入组合物中。制剂可方便地以单位剂型提供，并且可以通过药学领域公知的任何方法制备。通常，一些制剂通过使化合物与液体载体或细粒固体载体或这两者结合，然后根据需要使产物成形为期望的制剂来制备。本文所公开的主题的药物组合物应当被配制成与其预期的施用途径相容。溶液或悬浮液可以包括以下组分：无菌稀释剂诸如水、盐水溶液、固定油、聚乙二醇、甘油、丙二醇或其他合成溶剂；抗菌剂，诸如苄醇或对羟基苯甲酸甲酯；抗氧化剂，诸如抗坏血酸或亚硫酸氢钠；螯合剂，诸如乙二胺四乙酸；缓冲剂诸如乙酸盐、柠檬酸盐或磷酸盐以及用于调节张性的试剂诸如氯化钠或右旋糖。pH可以用酸或碱，诸如盐酸或氢氧化钠进行调节。

[0294] 各种各样的制剂和施用方法，包括例如静脉内制剂和施用方法可见于S.K.Niazi编辑，Handbook of Pharmaceutical Formulations，1-6卷[第1卷Compressed Solid Products，第2卷Uncompressed Drug Products，第3卷Liquid Products，第4卷Semi-Solid Products，第5卷Overthe Counter Products以及第6卷Sterile Products]，CRC Press，2004年4月27日。

[0295] 用于口服施用的可用溶液可以通过药学领域公知的任何方法来制备，例如描述于Remington’s Pharmaceutical Sciences，第18版(Mack Publishing Company，1990)。适用于口服施用的本文所述的主题的制剂可为以下形式：离散单位，诸如胶囊、明胶胶囊、小袋、片剂、糖锭或锭剂，各自含有预定量的药物；粉末或颗粒组合物；在水性液体或非水性液体中的溶液或悬浮液；或水包油乳液或油包水乳液。药物还能够以大丸剂、药糖剂或糊剂的形式，或包含例如霜剂或凝胶的局部组合物的形式施用。片剂可通过将药物任选地与一种或多种辅助成分一起压制或模制来制备。压制片剂可通过在合适的机器中压制任选地混合有粘结剂、润滑剂、惰性稀释剂、表面活性剂或分散剂的自由流动形式诸如散剂或颗粒剂的药物来制备。模制片剂可以通过在合适的机器中对经惰性液体稀释剂润湿的粉末状药物和合适的载体的混合物进行模制来制备。

[0296] 口服组合物通常包含惰性稀释剂或可食用载体。为了口服治疗施用的目的，活性化合物可以掺入赋形剂。使用流体载体制备的用作漱口剂的口服组合物包含处于流体载体中的化合物，并且口服施用、并漱洗和吐出或吞咽。可包括药学上相容的粘结剂和/或辅料作为组合物的一部分。片剂、丸剂、胶囊、糖锭等可含有任何下列成分或类似性质的化合物：粘结剂，诸如羟丙基纤维素、黄蓍胶或明胶；赋形剂，诸如淀粉或乳糖；崩解剂，诸如交联羧甲纤维素钠、海藻酸、普拉莫胶(Primogel)或玉米淀粉；润滑剂，诸如硬脂酸镁或Sterotes；助流剂，诸如胶态二氧化硅；甜味剂，诸如蔗糖或糖精；或调味剂诸如薄荷、水杨酸甲酯或橙子调味剂。

[0297] 适用于可注射用途的药物组合物包括无菌水溶液(在水溶性情况下)或分散体，以及用于临时制备无菌可注射溶液或分散体的无菌粉末。对于静脉内施用，合适的载体包括生理盐水、抑菌水、Cremophor ELTM(BASF，Parsippany，NJ)或磷酸盐缓冲盐水(PBS)其在制备和储存条件下应当是稳定的，并且应当被保存以抵抗微生物诸如细菌和真菌的污染作

用。载体可为含有例如水、乙醇、多元醇(例如甘油、丙二醇和液体聚乙二醇)以及它们的合适的混合物的溶剂或分散介质。适当的流动性可例如通过使用诸如卵磷脂的包衣,通过在分散体的情况下维持所需的粒度以及通过使用表面活性剂来维持。在许多情况下,优选的是在组合物中包含等渗剂,例如糖、多元醇诸如甘露糖醇、山梨糖醇、氯化钠。可通过在组合物中包含延迟吸收的试剂例如单硬脂酸铝和明胶来实现可注射组合物的延长吸收。

[0298] 可通过将所需量的活性化合物与上文列举的成分中的一种或组合(根据需要)一起引入适当的溶剂中,然后过滤灭菌来制备无菌可注射溶液。通常,通过将活性化合物引入含有基础分散介质和来自以上列举的那些的所需其他成分的无菌媒介物中来制备分散体。在用于制备无菌可注射溶液的无菌粉末的情况下,制备方法包括真空干燥和冷冻干燥,其产生活性成分加上来自其先前无菌过滤溶液的任何附加期望成分的粉末。

[0299] 口服组合物可以配制成单位剂型,以便于施用和剂量的均匀度。单位剂型是指适于作为用于待治疗受试者的单位剂量的物理离散单位;每个单位含有预定量活性化合物,其被计算成与所需药物载体结合起来产生期望的治疗效果。本文所公开的主题的单位剂型的规格由以下因素决定且直接取决于以下因素:活性化合物的独特特征和待实现的治疗效果,以及在配制用于治疗个体的此类活性化合物的领域中固有的限制。此外,施用可为定期快速浓注,或者可以通过从外部贮存器(例如静脉注射袋)静脉内、肌内或腹膜内施用来进行更连续的施用。

[0300] 局部组合物可以配制成膏剂、软膏剂、凝胶剂、溶液或混悬剂等。

[0301] 使用方法

[0302] 包含如本文所提供的罗非昔布的药物组合物可用于治疗或预防受试者(包括人)的病症或疾病。

[0303] 在一个方面,本文所公开的主题包括向受试者施用包含具有有利杂质特征的罗非昔布的药物组合物以治疗或预防疾病或病症,包括但不限于以下中的一者:骨关节炎、类风湿性关节炎、痛觉缺失、幼年特发性关节炎(包括全身型幼年特发性关节炎)、偏头痛或头痛、幼年型类风湿性关节炎、强直性脊柱炎、急性疼痛、原发性痛经、银屑病性关节炎和纤维肌痛。

[0304] 在其他方面,疾病或病症是与出血障碍引起的病症相关的疼痛,包括与血管性血友病相关的偏头痛。在另一方面,接受血管性血友病相关的偏头痛治疗的受试者以比正常水平低约50%的水平表达血管性血友病因子。

[0305] 在一个方面,本文所述的治疗可施用给任何年龄的受试者。在另一方面,受试者年龄为2岁或更大,或年龄为12岁或更大。在另一方面,受试者年龄为12岁至75岁(包括端值在内)。

[0306] 在一个方面,针对作为治疗的一部分的以下描述的所有或某些研究方案入选或排除标准,对受试者进行筛查。

[0307] 在另一方面,受试者处于具有降低的动脉血栓形成、心血管血栓性事件、或其他严重的心血管疾病或事件的风险的受试者群体内,例如具有遗传性出血障碍或凝血障碍诸如血友病或血管性血友病的受试者,或具有医学诱导的出血障碍或凝血障碍的受试者。

[0308] 在一个方面,针对心血管疾病的病史或当前症状,对受试者进行筛查。在一个方面,如果确定受试者具有心血管疾病的病史或当前症状,则不对受试者施用药物组合物。在

另一方面，如果确定受试者没有心血管疾病的病史或当前症状，则向受试者施用如本文进一步阐述的药物组合物。在又一方面，针对一种或多种风险因素对受试者进行筛查，所述风险因素将会增加受试者在施用本文进一步阐述的药物组合物之后具有严重心血管血栓性事件的可能性。在一个方面，如果确定受试者可以安全地施用如本文进一步阐述的药物组合物而不增加受试者具有严重心血管血栓性事件的可能性，则向受试者施用如本文进一步阐述的药物组合物。

[0309] 在另一方面，针对胃肠道出血、溃疡和穿孔的病史或当前症状对受试者进行筛查。在一个方面，如果确定受试者具有胃肠道出血、溃疡和穿孔的病史或当前症状，则不对受试者施用药物组合物。在另一方面，如果确定受试者没有胃肠道出血、溃疡和穿孔的病史或当前症状，则向受试者施用如本文进一步阐述的药物组合物。

[0310] 除了下面列出的任何研究方案入选或排除标准之外，可以针对心血管疾病或胃肠道出血、溃疡和穿孔的病史或当前症状，对受试者进行筛查。

[0311] 针对本文所述的任何疾病或病症施用的包含罗非昔布的药物组合物可为大体上纯或高纯度的，或者可基本上不含或不含一种或多种本文所述的杂质。

[0312] 在另一方面，将包含如本文所提供的罗非昔布的药物组合物施用给患有与出血障碍引起的病症相关的轻度、中度或严重疼痛的受试者。疼痛可通过任何临床验证的疼痛评估措施进行测量。在一个方面，疼痛通过疼痛程度数字等级量表进行测量。在另一方面，与出血障碍、血友病性关节病引起的特定病症相关的疼痛通过疼痛程度数字等级量表或患者关节病疼痛评估(Patient Assessment of Arthropathy Pain)(直观模拟量表;VAS)进行测量。

[0313] 在一个方面，将包含如本文所提供的罗非昔布的药物组合物施用给患有与SJIA相关的疼痛的受试者。在另一方面，将包含如本文所提供的罗非昔布的药物组合物施用给患有与血管性血友病相关的偏头痛的受试者，其中接受治疗的受试者以比正常水平低约50％的水平表达血管性血友病因子。

[0314] 在一个方面，本文所公开的主题的治疗包括每天施用包含约12.5mg如本文所提供的罗非昔布的药物组合物。在另一方面，治疗包括每天施用包含约25mg如本文所提供的罗非昔布的药物组合物。在另一方面，治疗包括每天施用包含约1mg、2mg、3mg、5mg、6.25mg、7.5mg、10mg、10.5mg、11mg、11.5mg、12mg、12.5mg、13mg、13.5mg、14mg、14.5mg、15mg、15.5mg、16mg、16.5mg、17mg、17.5mg、20mg、20.5mg、21mg、21.5mg、22.5mg、25mg、30mg、35mg、40mg、45mg、50mg、55mg、60mg、65mg或70mg的如本文所提供的罗非昔布的药物组合物。治疗能够以一个或多个片剂的形式每天施用一次。在其他方面，将包含如本文所提供的罗非昔布的药物组合物每天施用两次或更多次。

[0315] 在一个方面，治疗方案被提供用于安全治疗疼痛、炎症、偏头痛和/或关节炎。疼痛、炎症、偏头痛和/或关节炎可以与出血障碍引起的疾病或病症相关。在一个方面，治疗受试者是任何年龄的人类患者。在另一方面，患者年龄为12岁或更大。

[0316] 治疗方案可以包括每天施用一次包含10mg、10.5mg、11mg、11.5mg、12mg或12.5mg罗非昔布的药物组合物的初始(或第一)剂量，如本文进一步所描述。治疗方案还可包括在施用初始剂量之后评价受试者，以确定初始剂量对于治疗疼痛、炎症、偏头痛和/或关节炎是否完全、部分有效或无效。在另一方面，治疗方案可包括确定受试者是否可从施用较高剂

量的罗非昔布中获益。评价和确定步骤可以在初始剂量的单次施用之后发生，或在初始剂量的多次施用之后发生(例如，在初始剂量的第一次施用之后两天、三天、一周、两周或更久)，并且可以由医师、医师的助理、护士或其他健康护理提供者执行。在一个方面，评价和确定步骤可以基于受试者报告的结果，并且可包括与较高剂量相关的任何潜在安全风险相比，对较高剂量罗非昔布的有益效果的评估。例如，如果受试者在施用初始剂量后经历临床上有意义的疼痛减轻，则可确定受试者应当贯穿引起疼痛的出血事件的持续时间在初始剂量上继续。

[0317] 如果确定初始剂量无效或仅部分有效地治疗疼痛、炎症、偏头痛和/或关节炎，或者如果确定受试者可从较高日剂量的罗非昔布受益以治疗疼痛、炎症、偏头痛和/或关节炎(例如，较高剂量可实现受试者疼痛的较大减轻)，则治疗方案还可包括每天施用一次后续(或第二)剂量的包含17.5mg、20mg或25mg罗非昔布的药物组合物。在一个方面，如果确定初始剂量没有实现受试者的疼痛、炎症、偏头痛和/或关节炎的临床上有意义的减轻，则施用后续剂量。在另一方面，如果确定后续剂量可增加治疗的有效性而不增加不良事件或其他副作用的风险，则施用后续剂量。在另一方面，如果确定初始剂量有效地治疗疼痛、炎症、偏头痛和/或关节炎，则不施用较高剂量。在另一方面，如果确定较高剂量将增加受试者中的不良事件或其他副作用的风险，则不施用较高剂量。在另一方面，如果确定施用较高剂量的风险(例如在不良事件或副作用方面)超过有益效果(例如在治疗疼痛、炎症、偏头痛和/或关节炎的有效性方面)，则不施用较高剂量。在另一方面，不施用较高剂量的步骤包括指导受试者不要服用较高剂量的药物组合物(例如不要每天服用一次12.5mg的药物组合物)。

[0318] 在一个方面，治疗包括施用药物组合物，该药物组合物包含约0.10mg/kg、0.15mg/kg、0.20mg/kg、0.25mg/kg、0.30mg/kg、0.35mg/kg、0.40mg/kg、0.45mg/kg、0.50mg/kg、0.55mg/kg、0.60mg/kg、0.65mg/kg或0.70mg/kg。

[0319] 在一个方面，用于治疗出血障碍引起的疾病或病症相关的疼痛的如本文所提供的罗非昔布的有效量为约12.5mg每天一次，并且在另一方面导致更少的副作用或疼痛减轻，这等于或优于使用包含约25mg罗非昔布的药物组合物，所述罗非昔布不是大体上纯的或高纯度的，或基本上不含或不含一种或多种此前获得的罗非昔布原料药品中存在的本文所述的杂质。在一个方面，用于治疗出血障碍引起的疾病或病症相关的疼痛的如本文所提供的罗非昔布的有效量为约17.5mg每天一次，并且在另一方面导致更少的副作用或疼痛减轻，这等于或优于使用包含约25mg罗非昔布的药物组合物，所述罗非昔布不是大体上纯的或高纯度的，或基本上不含或不含一种或多种此前获得的罗非昔布原料药品中存在的本文所述的杂质。在一个方面，用于治疗出血障碍引起的疾病或病症相关的疼痛的如本文所提供的罗非昔布的有效量为约20mg每天一次，并且在另一方面导致更少的副作用或疼痛减轻，这等于或优于使用包含约25mg罗非昔布的药物组合物，所述罗非昔布不是大体上纯的或高纯度的，或基本上不含或不含一种或多种此前获得的罗非昔布原料药品中存在的本文所述的杂质。在一个方面，用于治疗与出血障碍引起的疾病或病症相关的疼痛的如本文所提供的罗非昔布的有效量为约1mg、2mg、3mg、5mg、6.25mg、7.5mg、10mg、10.5mg、11mg、11.5mg、12mg、12.5mg、13mg、13.5mg、14mg、14.5mg、15mg、15.5mg、16mg、16.5mg、17mg、17.5mg、20mg、20.5mg、21mg、21.5mg、22.5mg、25mg、30mg、35mg、40mg、45mg、50mg、55mg、60mg、65mg或70mg，每天一次。因此，受试者可能不需要施用较高量的活性成分以经历疼痛减轻。

[0320] 在一个方面，用于治疗与出血障碍引起的疾病或病症相关的疼痛、与幼年特发性关节炎(包括全身型幼年特发性关节炎)相关的疼痛、或与血管性血友病相关的偏头痛的如本文所提供的有效量罗非昔布为约0.10mg/kg、0.15mg/kg、0.20mg/kg、0.25mg/kg、0.30mg/kg、0.35mg/kg、0.40mg/kg、0.45mg/kg、0.50mg/kg、0.55mg/kg、0.60mg/kg、0.65mg/kg或0.70mg/kg。

[0321] 在一个方面，本文所述的治疗在不共同施用另一种止痛药物或止痛药的情况下有效地治疗受试者中的轻度、中度或重度疼痛。

[0322] 在另一方面，与开始治疗之前相比，本文所述的治疗导致受试者在疗程期间减少或停止了另一种止痛药物或止痛药，包括急救药物的使用。在又一方面，与开始治疗之前相比，该治疗导致受试者在疗程期间减少或停止了对乙酰氨基酚和/或阿片类药物的使用。

[0323] 在一个方面，将包含如本文所提供的罗非昔布的药物组合物与因子替代疗法共同施用给患有出血障碍的受试者。在另一方面，将本文所述的治疗施用给患有出血障碍的受试者，该受试者正在被预防性施用或采取因子替代疗法。在一个方面，将包含12.5mg、17.5mg、20mg或25mg如本文所提供的罗非昔布的药物组合物每天一次施用给受试者，该受试者还正在被预防性施用或采取因子替代疗法。

[0324] 在一个方面，每天施用包含如本文所提供的罗非昔布的药物组合物，并且不在疗程期间增加心血管疾病和/或胃肠道出血、溃疡或穿孔的风险，如在2周、4周、8周、12周、24周、52周和/或两年或更多年时所测定。在另一方面，如本文所提供的罗非昔布可在不使用或共同施用胃保护剂的疗程期间施用，该胃保护剂包括但不限于抗酸疗法、H2拮抗剂、质子泵抑制剂或米索前列醇。

[0325] 在另一方面，仅在需要的基础上施用包含如本文所提供的罗非昔布的药物组合物，例如当受试者经历疼痛“加剧”时，该疼痛“加剧”被描述为基于疼痛程度数字等级量表>1的疼痛等级或≥4至≤9的疼痛等级的增加。在又一方面，包含如本文进一步阐述的罗非昔布的药物组合物不作为维持疗法、预防性地施用，或不长期使用(例如>1年)。在一个方面，包含如本文所提供的罗非昔布的药物组合物仅在需要的基础上施用并短期使用，例如少于一周、两周、三周或四周，或直到疼痛、偏头痛、关节炎、炎症或其他病症或症状消退或消除，例如直到基于疼痛程度数字等级量表的疼痛等级在临床上有显著改善。

[0326] 在一个方面，受试者在采用包含如本文所提供的罗非昔布的药物组合物的疗程期间使用或共同施用胃保护剂，其预防或治疗受试者中的胃肠道出血、溃疡和穿孔。在另一方面，受试者在采用包含如本文所提供的罗非昔布的药物组合物的疗程期间使用或共同施用抗病毒疗法诸如泛昔洛韦或喷昔洛韦，以治疗或预防纤维肌痛。

[0327] 在一个方面，在疼痛程度数字等级量表中，本文所述的治疗实现相对于基线降低至少1。在另一方面，在疼痛程度数字等级量表中，本文所述的治疗实现相对于基线降低至少2、3、4或5。

[0328] 在一个方面，疼痛程度数字等级量表中的降低在首次施用药物组合物的1天、2天、3天、4天、5天或6天、或1周或2周之内实现。

[0329] 在一个方面，通过施用包含大体上纯或高纯度罗非昔布的药物组合物治疗疾病或病症不会导致一种或多种以下不良事件：上呼吸道感染、头痛、恶心、呕吐和咳嗽，或一种或多种以下严重的不良事件：出血和低血压。在一个方面，通过施用包含大体上纯或高纯度罗

非昔布的药物组合物来治疗由出血障碍引起的疾病或病症不会导致关节出血事件的数量增加。在另一方面，通过施用包含大体上纯或高纯度罗非昔布的药物组合物来治疗由出血障碍引起的疾病或病症不会增加关节出血事件的风险。在一个方面，通过施用包含大体上纯或高纯度罗非昔布的药物组合物来治疗由出血障碍引起的疾病或病症不会导致受试者中因子使用量的增加。在另一方面，与此前出售的“VIOXX”产物用于疾病或病症时相比，通过施用包含大体上纯或高纯度罗非昔布的药物组合物来治疗该疾病或病症不会导致副作用(包括但不限于出血、低血压或严重的心血管血栓性事件)的风险增加。在另一方面，与此前出售的VIOXX”产品用于疾病或病症时相比，包含如本文所提供的大体上纯或高纯度罗非昔布的药物组合物导致在该疾病或病症中的更大功效(如通过临床验证的措施所测量，诸如疼痛程度数字等级量表)。

[0330] 在另一方面，通过施用包含高纯度罗非昔布(即基本上不含或不含4-[4-(甲磺酰基)苯基]-3-苯基-5-羟基呋喃-2-酮和/或4-[4-(甲磺酰基)苯基]-3-苯基-2,5-呋喃二酮)的药物组合物来治疗疾病或病症不会导致一种或多种以下不良事件：上呼吸道感染、头痛、恶心、呕吐和咳嗽，或一种或多种以下严重的不良事件：出血和低血压。在另一方面，与此前出售的VIOXX”产品用于疾病或病症时相比，包含如本文所提供的高纯度罗非昔布(即基本上不含或不含4-[4-(甲磺酰基)苯基]-3-苯基-5-羟基呋喃-2-酮和/或4-[4-(甲磺酰基)苯基]-3-苯基-2,5-呋喃二酮)的药物组合物导致在该疾病或病症中的更大功效或减少的副作用(例如出血、低血压或严重心血管血栓性事件)(如通过临床验证的措施所测量，诸如疼痛程度数字等级量表)。如本文所述的所得罗非昔布的纯度按面积百分比基础测定，通常诸如使用HPLC、UHPLC或UPLC或本领域的其他分析手段通过分析性色谱进行定量。

[0331] 实施例

[0332] 实施例1——用于治疗血友病性关节病(HA)的方案

[0333] 研究目的：评价包含如本文所提供的罗非昔布的药物组合物(研究药物)相对于安慰剂在患有血友病性关节病的受试者中的功效。

[0334] 次要目的包括：

[0335] • 为了评价在用如本文所提供的罗非昔布相对于安慰剂治疗的受试者中由于疼痛、受试者总体印象和生活质量而对睡眠干扰的影响。

[0336] • 为了评价如本文所提供的罗非昔布在患有血友病性关节病的受试者中的安全性和耐受性。

[0337] • 为了评价如本文所提供的罗非昔布在患有血友病性关节病的受试者中的2种给药方案的长期安全性和功效。

[0338] 研究终点：

[0339] 主要终点：如使用疼痛程度数字等级量表[PI-NRS]即11点数值量表所测量的每日疼痛评分的周平均值从基线到第12周的变化，其中0＝无疼痛，并且10＝与可预见的一样差的疼痛。

[0340] 次要终点：如使用疼痛程度数字等级量表[PI-NRS]所测量的每日疼痛评分的周平均值从基线到第15月的变化。

[0341] 第12周和第15月时的次要终点：

[0342] • 30％和50％的反应者，根据每日疼痛评分的周平均值

[0343] • 每日睡眠干扰评分的周平均值相对于基线的变化。

[0344] • 使用患者总体改变的印象(PGIC)的得到较大改善或极大改善的受试者的百分比

[0345] • 欧洲生活质量量表(EQ-5D-5L)

[0346] • SF-36

[0347] 安全性终点(分别在双盲和开放标签期的期间)：

[0348] • 血栓性事件的发病率

[0349] • GI出血事件的发病率

[0350] • 任何出血事件的发病率

[0351] • 不良事件、实验室安全性测试(血液学、凝血、临床化学)、血压、脉搏率、ECG、C-SSRS

[0352] • 因子使用

[0353] • 由于不良事件而停用的受试者的百分比。

[0354] 其他端值：

[0355] • 由于缺乏功效而停用的受试者的百分比

[0356] • 每天平均对乙酰氨基酚使用和使用急救药物的受试者的百分比。

[0357] 研究设计：多中心双盲随机安慰剂对照的平行组研究以评价如本文所提供的罗非昔布在患有血友病性关节病的受试者中的功效和安全性。合格的受试者必须诊断出甲型血友病、乙型血友病(VIII因子或IX因子缺乏症，在采用或不采用抑制剂的情况下)或血管性血友病(血管性血友病因子水平≤30IU/dL)、关节出血病史、筛查前30天中的20天一个或多个关节的慢性症状性疼痛，以及筛查前至少6个月诊断出血友病性关节病，具有在髋、膝、踝或肘中的疼痛或残疾的主要来源。

[0358] 在筛查时，上周的疼痛将使用11点PI-NRS(0-10)进行评估，并且疼痛强度需要为至少3。在筛查后，满足合格标准的受试者将需要在随机化前至少7天停止正在进行的NSAID和Cox-2抑制剂药物。允许使用较弱或低剂量阿片类或其他非NSAID止痛药的受试者在研究期间继续稳定剂量下的那些。

[0359] 受试者将在研究治疗期的持续时间内使用11点PI NRS以电子日志每天记录他们在最近24小时内的平均疼痛强度。如果需要，可以使用急救药物(扑热息痛/对乙酰氨基酚)多至3g/天。如果使用急救药物超过连续2天，则最大剂量为2.5g。在超过连续7天内需要2.5g/天的剂量的急救药物的受试者需要停止研究药物。任何急救药物的剂量必须记录在电子日志中。

[0360] 将随机化前第7天收集的PI-NRS的周平均值定义为基线。患有由每日疼痛评分的周平均值增加至少1.5分指示的明显疼痛强度并且具有至少中度疼痛强度(周平均基线关节炎疼痛评分：≥4且≤9)的受试者将有资格进入双盲治疗期。

[0361] 在第1天，合格的受试者将以1:1:1的比率随机化以接受25mg QD的如本文所提供的罗非昔布、12.5mg QD的如本文所提供的罗非昔布或匹配的安慰剂。双盲治疗将持续12周。在最初的双盲治疗期之后，受试者将以1:1的比率重新随机化以接受25mg QD或12.5mg QD的如本文所提供的罗非昔布附加12个月。受试者将在研究治疗的最后剂量后约1周参加随访，并将在最后剂量后4周接受电话回访。

[0362] 研究群体：

[0363] 入选标准

[0364] 为了有资格参与研究并且接受研究药物，候选者必须满足以下合格标准：

[0365] 1.受试者能够理解研究的目的和风险，并根据国家和地方受试者隐私权法规，提供签名并注明日期的知情同意以及使用保密健康信息的授权。

[0366] 2.在知情同意的时候，年龄为12至75岁(包括端值在内)。

[0367] 3.所有具有生育潜能的女性和所有男性必须在研究期间实施有效的避孕，并且在其研究治疗的最后剂量之后，女性实施5周，且男性实施14周。

[0368] 4.诊断出甲型血友病、乙型血友病(VIII因子或IX因子缺乏症，在采用或不采用抑制剂的情况下)或血管性血友病(血管性血友病因子水平≤30IU/dL)

[0369] 5.关节出血病史

[0370] 6.在筛查前至少6个月诊断出血友病性关节病，具有关节出血病史以及在髋、膝、踝或肘中的疼痛或残疾的主要来源。

[0371] 7.在筛查前30天中的20天一个或多个关节中的慢性症状性疼痛。

[0372] 8.筛查时在基于答卷问题的数字等级量表上具有≥3且≤9的强度，所述问题询问在上周内由血友病性关节病引起的关节炎疼痛的平均疼痛强度。

[0373] 9.如果靠止痛药物管理由血友病性关节病引起的疼痛，受试者必须在筛查前最少30天服有稳定的止痛药物。

[0374] 10.患有由每日疼痛评分的周平均值增加至少1.5分指示的明显疼痛强度

[0375] 11.在电子日志PI-NRS上具有≥4且≤9的每日疼痛评分的基线周平均值；基线被定义为随机化(第1天)前7天。

[0376] 排除标准

[0377] 如果存在任何以下排除标准，候选者将被排除在研究之初和接受研究药物之外：

[0378] 医疗病史

[0379] 1.是怀孕或哺乳的(仅女性受试者)。

[0380] 2.已知对罗非昔布或制剂的任何其他组分有过敏症

[0381] 3.在服用阿司匹林或其他NSAID后有哮喘、荨麻疹或过敏型反应的病史

[0382] 4.具有晚期肾病的病史。

[0383] 5.在过去6个月内有任何肝病的病史，已知的吉尔伯特病除外。

[0384] 6.具有酒精或物质滥用的病史。

[0385] 7.目前患有不受控制的或控制不佳的高血压。

[0386] 8.具有严重心脏缺血性症状、事件或干预的病史，诸如心绞痛、心肌梗塞、急性冠脉综合征、失代偿性充血性心力衰竭、冠状动脉支架或搭桥术。

[0387] 9.具有缺血性脑血管事件的病史(TIA或卒中)。如果具有脑出血内或脑外出血病史的受试者的病症稳定，则他们可能是合格的。

[0388] 10.具有严重血管缺血性症状的病史，诸如间歇性跛行、或血管搭桥术或置换手术。

[0389] 11.具有显著的心血管、胃肠或肾疾病或其他已知妨碍药物的吸收、分布、代谢或排泄的病症的病史或有所存在。

[0390] 12.具有生命体征、ECG或实验室测试中任何临床显著异常的病史或有所存在，或具有据研究者的见解可能妨碍研究过程或损害受试者安全性的任何医学或精神病学病症。

[0391] 13.筛查前6个月内的严重上GI事件(上GI穿孔、阻塞或严重上GI出血)的病史。

[0392] 14.筛查前6个月内已经有严重抑郁发作。

[0393] 15.筛查前6个月内有自杀未遂病史。

[0394] 生命体征和实验室规程

[0395] 1.重复测量后筛查时具有BP≥160mmHg收缩压和/或≥100mmHg舒张压。

[0396] 2.筛查时使用Fridericia氏公式(QTcF)校正的QT间期≥450msec(男性)或≥470msec(女性)[间隔至少5分钟并且在15分钟内进行的3次测量的平均值]。

[0397] 3.筛查时妊娠试验呈阳性(仅为生育潜能的女性)。

[0398] 4.估计的肌酸清除率(使用Cockroft-Gault方程)<30ml/min。

[0399] 5.筛查时具有AST或ALT≥2×正常值上限(ULN)或具有碱性磷酸酶或胆红素≥1.5×ULN。

[0400] 6.有人类免疫缺陷病毒(HIV)的病史或筛查时的阳性测试结果。

[0401] 7.有丙型肝炎病毒(HCV)抗体或乙型肝炎病毒(定义为对乙型肝炎表面抗原[HBsAg]或乙型肝炎核心抗体[HBcAb]呈阳性)的病史或筛查时的阳性测试结果。

[0402] 8.筛查时对滥用药物(安非他明、巴比妥类、苯二氮卓类、可卡因、阿片类、四氢大麻酚)具有阳性药物筛选，但使用允许的处方药解释的除外。

[0403] 其他筛查评估

[0404] 筛查时对C-SSRS的第4或第5项具有阳性响应。

[0405] 一般原则

[0406] 1.精神或法律上丧失能力。

[0407] 2.不能遵守与禁止的同步疗法限制相关的限制。

[0408] 3.在本研究中有先前登记或使用罗非昔布的先前研究。

[0409] 4.筛查前3个月内已经参与介入研究并接受了研究治疗。

[0410] 5.筛查前30天内捐献了血液或血液制品。

[0411] 6.不能遵守研究要求。

[0412] 7.据研究者的见解，使受试者不适合参加的其他未指明原因。

[0413] 药物

[0414] 1.同时使用利福平

[0415] 2.在随机化前7天没有停止同时的NSAID或Cox-2止痛药物

[0416] 3.在随机化前使用剂量为2.5g对乙酰氨基酚/扑热息痛的急救药物连续超过5天。

[0417] 基线疼痛评分

[0418] 1.在随机化前的最后7天的治疗期间，已经错过7个日疼痛评分条目中的超过2个。

[0419] 2.在随机化前的最后7天的治疗期间，在1天或更多天具有≤2的日疼痛评分。

[0420] 3.在随机化前的最后7天的治疗期间，最低和最高日疼痛评分之间的差值≥4。

[0421] 治疗组：

[0422] 受试者将随机以1:1:1比率接受双盲研究药物：

[0423] • 如本文所提供的罗非昔布(25mg QD口服)

[0424] • 如本文所提供的罗非昔布(12.5mg QD口服)

[0425] • 安慰剂(匹配片剂QD口服)

[0426] 并用药物:

[0427] 允许药物

[0428] • 将向所有研究参与者提供PPI疗法用于胃保护

[0429] • 稳定的低阿片类药物或其他非NSAID止痛药物

[0430] 禁用药物

[0431] • NSAID或Cox-2抑制剂

[0432] 访视日程表:将有7次访视:在开始给药前多至28天的筛查访视;随机化(第1天);双盲治疗访视(第4、8和12周);开放标签治疗访视(第4、6、9、12月)和最后剂量后7至10天随访。另外,在最后剂量后28天将有电话回访。

[0433] 停止治疗:由于以下任何原因,受试者必须永久停止研究治疗:

[0434] • 受试者怀孕。

[0435] • 受试者撤回继续研究治疗的同意。

[0436] • 受试者经历了需要永久停止研究治疗的医疗紧急事故。

[0437] • 受试者经历了需要揭盲该受试者的治疗分配的医疗紧急事故。

[0438] • 受试者不愿意或不能遵守方案。

[0439] • 受试者符合个体肝脏化学、生命体征或ECG、C-SSRS或不良事件中止标准。

[0440] • 因医疗原因由研究者决定。

[0441] 功效评估:

[0442] 平均日疼痛的十一点PI-NRS(晚上每日评估)[PINRS评分将采集在电子日志中。]

[0443] • 日睡眠干扰(DSIS,早晨每日评估)的十一点S-NRS评分[S NRS评分将采集在电子日志中。]

[0444] • PGIC

[0445] • EQ-5D-5L

[0446] • SF-36

[0447] 安全性评估:

[0448] • 血栓性事件的发病率

[0449] • GI出血事件的发病率

[0450] • 不良事件

[0451] • 实验室安全性测试(血液学、凝血临床化学)

[0452] • 血压

[0453] • 脉搏率

[0454] • ECG

[0455] • C-SSRS

[0456] 实施例2——批量分析

[0457] 表5中汇总了两个罗非昔布批量(批量SHD390-187和批量16P3140F851)的批量分析。如果单独的杂质≥0.05%面积,则报告结果,精确至0.01%。如果单独的杂质<0.02%(LOD),则结果报告为“未检出”(ND)。如果单独的杂质<0.05%面积但≥0.02%面积,则结果

报告为<0.05%面积。

[0458] 表5.罗非昔布药物的批量分析数据

批量编号(制备过程)	外观	由 HPLC 鉴定	由 FTIR 鉴定	测定 %重量/重量，基于无水计	
SHD390-187(A1)	白色粉末	NA	NA	NA	
16P3140F851(A1)	灰白色粉末	相对于参照物确认	相对于参照物确认	99.8	
通过 HPLC 确定的杂质面积%					
批量编号(制备过程)	总杂质	RXB-呋喃酮	RXB-亚砜	RRT ~0.5	RRT ~0.66
SHD390-187(A1)	0.2	ND	0.12	ND	0.11
16P3140F851(A1)	0.1	0.08	ND	< 0.05	ND

[0459]

通过 GC 确定的残余溶剂 ppm					
批量编号(制备过程)	乙腈	二氯-甲烷	二甲基-亚砜	异丙醇	甲醇
SHD390-187(A1)	ND	ND	506	14	ND
16P3140F851(A1)	ND	ND	484	ND	ND

批量编号(制备过程)	水含量卡尔费休重量/重量%	多晶形式 XRPD	炽灼残渣 重量/重量%	激光衍射粒度分析，μm d10	d50	d90
SHD390-187(A1)	0.0	A 型	0.0	NT	NT	NT
16P3140F851(A1)	0.1	A 型	0.0	0.859	3.83	11.1

[0460] 实施例3——罗非昔布的稳定性数据

[0461] 罗非昔布药物(批量16P3140F851)的稳定性数据提供于表6A-B中。如果单独的杂质≥0.05%面积，则报告结果，精确至0.01%。如果单独的杂质<0.02%(LOD)，则结果报告为“未检出”(ND)。如果单独的杂质<0.05%面积但≥0.02%面积，则结果报告为<0.05%面积。

[0462] 表6A.罗非昔布药物(批量16P3140F851)在40℃/75%RH下的稳定性

批量:	16P3140F851	制备于: PCAS			
批量规模:	17.74 kg			容器/闭合件:	HDPE 筒中的双层 HDPE 袋
条件:	40℃/75%RH	制备日期:	2018 年 7 月 03 日	稳定性起始日期:	2018 年 8 月 24 日
测试		初始	1 个月	3 个月	6 个月

[0463]

外观	灰白色粉末	灰白色粉末	白色粉末
通过 HPLC 测定(重量/重量)	99.8	99.6	100.5
通过 HPLC 确定的杂质(面积%)			
RXB-呋喃酮	0.08	0.08	0.08
RRT ~0.5	< 0.05	< 0.05	< 0.05
总杂质	0.11	0.11	0.12
通过卡尔费休确定的水含量(%)	0.12	0.07	0.09
通过 XRPD 确定的多晶形式	A 型	NT	NT

[0464] 表6B.罗非昔布药物(批量16P3140F851)在25℃/60％RH下的稳定性

批量: 16P3140F851		制备于: PCAS				
批量规模:	17.74 kg				容器/闭合件:	HDPE 筒中的双层 HDPE 袋
条件:	25℃/60 %RH	制备日期:	2018 年 7 月 03 日		稳定性起始日期: 2018 年 8 月 24 日	
测试		初始	3 个月	6 个月	9 个月	12 个月
外观		灰白色粉末	白色粉末			
通过 HPLC 测定(重量/重量%)		99.8	100.4			
通过 HPLC 确定的杂质(面积%)						
RXB-呋喃酮		0.08	0.08			
RRT ~0.5		< 0.05	< 0.05			
总杂质		0.11	0.11			
通过卡尔费休确定的水含量(%)		0.12	0.08			
通过 XRPD 确定的多晶形式		A 型	NT			

[0465]

[0466] 实施例4——氧化反应

[0467] 表7.溶剂对动力学的影响.

		VLA P075-176	VLA P075-178	CHG P059-084
材料	RXB-呋喃酮	3.00 g	3.00 g	3.00 g
	H_2O_2 35%	2.5 当量	2.5 当量	2.5 当量
	$Na_2WO_4.2H_2O$	1 摩尔%	1 摩尔%	1 摩尔%
	ACN	6V	6V	7V
	IPA	36 重量%	无	36 重量%
	H_2O	0.25 V	0.25 V	0.25 V
过程	H_2O_2 添加时间	2h20	2h00	2h00
	RXB-201 引晶	无	在 H_2O_2 添加结束时 1 次引晶	在 H_2O_2 添加期间 2 次引晶
	方面评论	整个过程期间轻微浑浊。 在 IPC2 后添加 1V ACN: 白色悬浮液	在 H_2O_2 添加结束时白色悬浮液。	第一次引晶后白色悬浮液。
UHPLC(面积%)RXB-201/亚砜	IPC 1 (H_2O_2 添加结束)	97.23/2.50	99.20/0.53	不执行
	IPC 2(时间)	99.72/n.d.(1h)	99.68/0.02(30min)	99.40/n.d.(45 min)
	后处理	不分离	不分离	2V 水
	分离的 RXB-201	不分离	不分离	99.85/0.02

[0468]

[0469] 如表7所示,在几个试验中研究了溶剂(ACN、IPA、水)对氧化反应完成的影响以及溶剂对动力学的影响。0.25V去离子水的使用允许从开始添加过氧化氢就开始反应。第一试验(VLA P075-176)使用标准方法(在65℃下)进行,添加0.25V纯水。在2h 20min内实现过氧化氢的添加。获得轻微浑浊的反应介质,在悬浮液中具有极少量的固体。在H_2O_2添加结束时,从未检测到4-[4-(甲硫基)苯基]-3-苯基-2(5H)-呋喃酮,并且该试验仅检测到2.5％的4-[4-(甲基亚磺酰基)苯基]-3-苯基-2(5H)-呋喃酮。在65℃下再搅拌1小时后,在UHPLC中没有检测到4-[4-(甲基亚磺酰基)苯基]-3-苯基-2(5H)-呋喃酮。

[0470] 该试验导致物类极快速地转化成罗非昔布。在反应结束时,向反应中添加1VACN以试图获得反应介质的完全增溶。实际上,反应介质立即变为呈白色悬浮液的非均相。这指示反应介质的过饱和。罗非昔布在通过添加乙腈所生成的微扰下结晶出。

[0471] 然后在第二试验(VLA P075-178)中研究异丙醇含量的影响。该反应在不采用IPA

的情况下执行，其应当具有罗非昔布物类溶解度的负面影响。在对罗非昔布引晶之前，在过氧化氢添加结束时反应介质已经呈悬浮液。4-[4-(甲基亚磺酰基)苯基]-3-苯基-2(5H)-呋喃酮和罗非昔布的共结晶可能导致4-[4-(甲基亚磺酰基)苯基]-3-苯基-2(5H)-呋喃酮的较低转化率，达到IPC规范的时间较长。

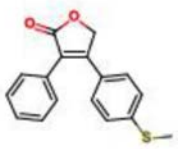
[0472] 最终，与VLA P075-176相比，在添加H_2O_2结束时观察到较好的转化率。此外，H_2O_2添加比第一试验更快地执行(2h，而非2h 20min)。不存在IPA显示出比用36％IPA更快的氧化条件。这可以归因于稍微较高浓度的反应介质。反应介质的结晶似乎对4-[4-(甲基亚磺酰基)苯基]-3-苯基-2(5H)-呋喃酮的氧化动力学没有影响。

[0473] 试验CHG P059-084以含有正常量IPA的7VACN开始。这种较高稀释显示出在氧化开始时对反应介质方面没有影响。在H_2O_2添加期间执行两次引晶，以在添加时获得白色悬浮液。反应介质方面类似于VLA P075-178。在过氧化氢添加完成后45分钟，并未检测到4-[4-(甲基亚磺酰基)苯基]-3-苯基-2(5H)-呋喃酮。添加2V水淬灭后，冷却至0℃，过滤并洗涤滤饼，所获得的固体含有0.02％的4-[4-(甲基亚磺酰基)苯基]-3-苯基-2(5H)-呋喃酮。因此，反应介质可为轻微浑浊的或为非均相白色悬浮液，IPC规范在过氧化氢添加完成后仅加热1h之后实现。用6VACN对反应介质的过饱和对于罗非昔布物类向罗非昔布的转化似乎不是问题。

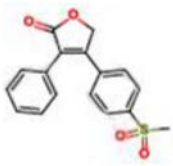
[0474] 实施例5——工艺优化——4-[4-(甲硫基)苯基]-3-苯基-2(5H)-呋喃酮的氧化

[0475] 工艺优化导致以下氧化过程。在配备有机械搅拌的带夹套反应器中，对24g 4-[4-(甲硫基)苯基]-3-苯基-2(5H)-呋喃酮执行样本批处理(CHG P059-092)。该方法如下表8所示执行。

[0476] 表8.氧化过程

[0477] 

2.5 当量 H_2O_2 35%
1.0 摩尔%
$Na_2WO_4.2H_2O$
6V CAN
0.25V H_2O(DI)
65℃



第 3 阶段，IPA 润湿(LoD = 35%)

RXB-呋喃酮

$C_{17}H_{14}O_2S$

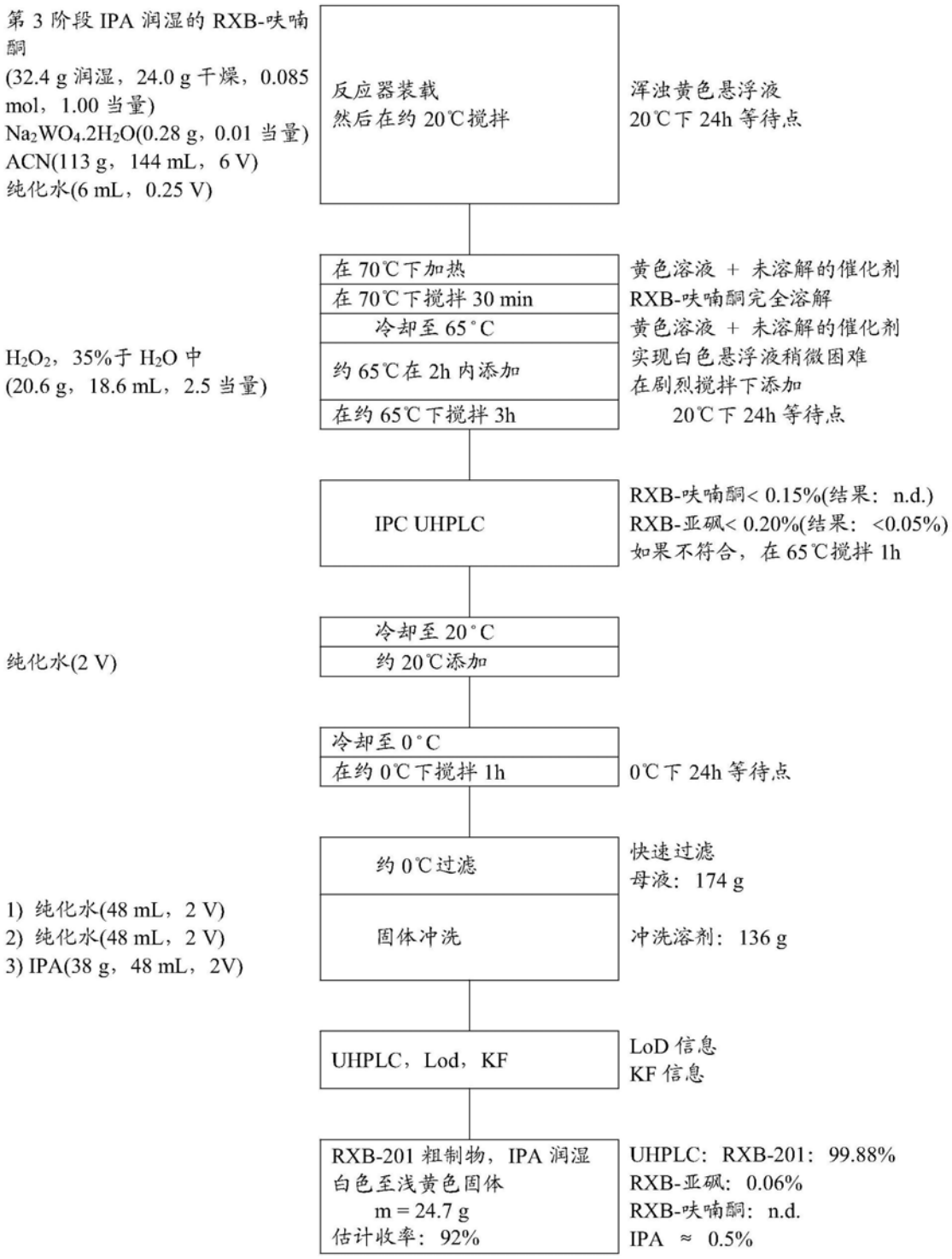
MW = 282.36

第 4 阶段粗制物，IPA 润湿

RXB-201 粗制物

$C_{17}H_{14}O_4S$

MW = 314.36



[0478]

[0479] 实施例6——罗非昔布(RXB-201)重结晶的优化

[0480] 在四种不同浓度下测量罗非昔布的溶解度和成核:3V、4V、5V和6V。如图11所示,增溶曲线以蓝色报告,并且成核以红色报告。用于开始时的罗非昔布增溶的过程被报告为紫色点(5.5V,在40℃下)。在一个实施方案中,可以通过在50℃下加热使浓度增加至4.5V来改善产量(绿色点)。这些条件允许罗非昔布良好的增溶,与成核温度(至少30℃)相比具有大的安全裕度。需要该裕度以避免澄清过滤期间的自发结晶。额外量的DMSO(+0.5V)可用于冲洗过滤体系。

[0481] 试验VLA P075-180用含有大量灰分(1.5%)的罗非昔布进行。这导致高水平的4-

[4-(甲磺酰基)苯基]-3-苯基-5-羟基呋喃-2-酮杂质。在较高DMSO比率(6V)以及较低温度(50℃)的情况下,试验VLA P075-184以良好的收率产生了罗非昔布,令人满意的清除了4-[4-(甲磺酰基)苯基]-3-苯基-5-羟基呋喃-2-酮杂质。当试验180和184以相同的原料进行时,即使在高灰分比率下也获得了这些良好的结果。试验CHG P059-090使用下面重结晶流程图中描述的过程进行。以良好的收率获得了产物,其中4-[4-(甲基亚磺酰基)苯基]-3-苯基-2(5H)-呋喃酮的清除略微较低。由于使用澄清过滤,避免了4-[4-(甲磺酰基)苯基]-3-苯基-5-羟基呋喃-2-酮的形成。

[0482] 试验呈现在下表9A-B中:

[0483] 表9A研究试验

[0484]

参照	规模	溶剂		掺加的亚砜(% a/a)	温度	
		DMSO	水		初始	最终
VLA P075-180	10.1g	5.5V	5V	0.23	60°C	20°C
VLA P075-184	10.1g	6V	5.5V	0.22	50°C	0°C
CHG P059-090	10.1g	5V	5.5V	0.47	50°C	0°C
样本批量		5V	5.5V		50°C	20°C

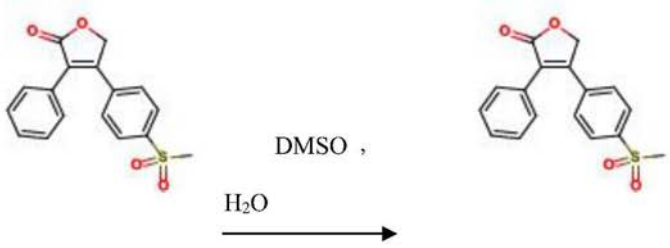
[0485] 表9B研究试验(续)

[0486]

参照	收率(%)	UHPLC结果(% a/a)				清除因子(UHPLC)		
		呋喃酮	亚砜	羟基	RXB-201	呋喃酮	羟基	亚砜
VLA P075-180	89	n.d.	0.10	0.47	99.43	n.a.	5.6	2.3
VLA P075-184	92	n.d.	0.11	0.08	99.81	n.a.	6	2.0
CHG P059-090	92	n.d.	0.28	0.04	99.37	n.a.	10	1.7
样本批量	待执行							

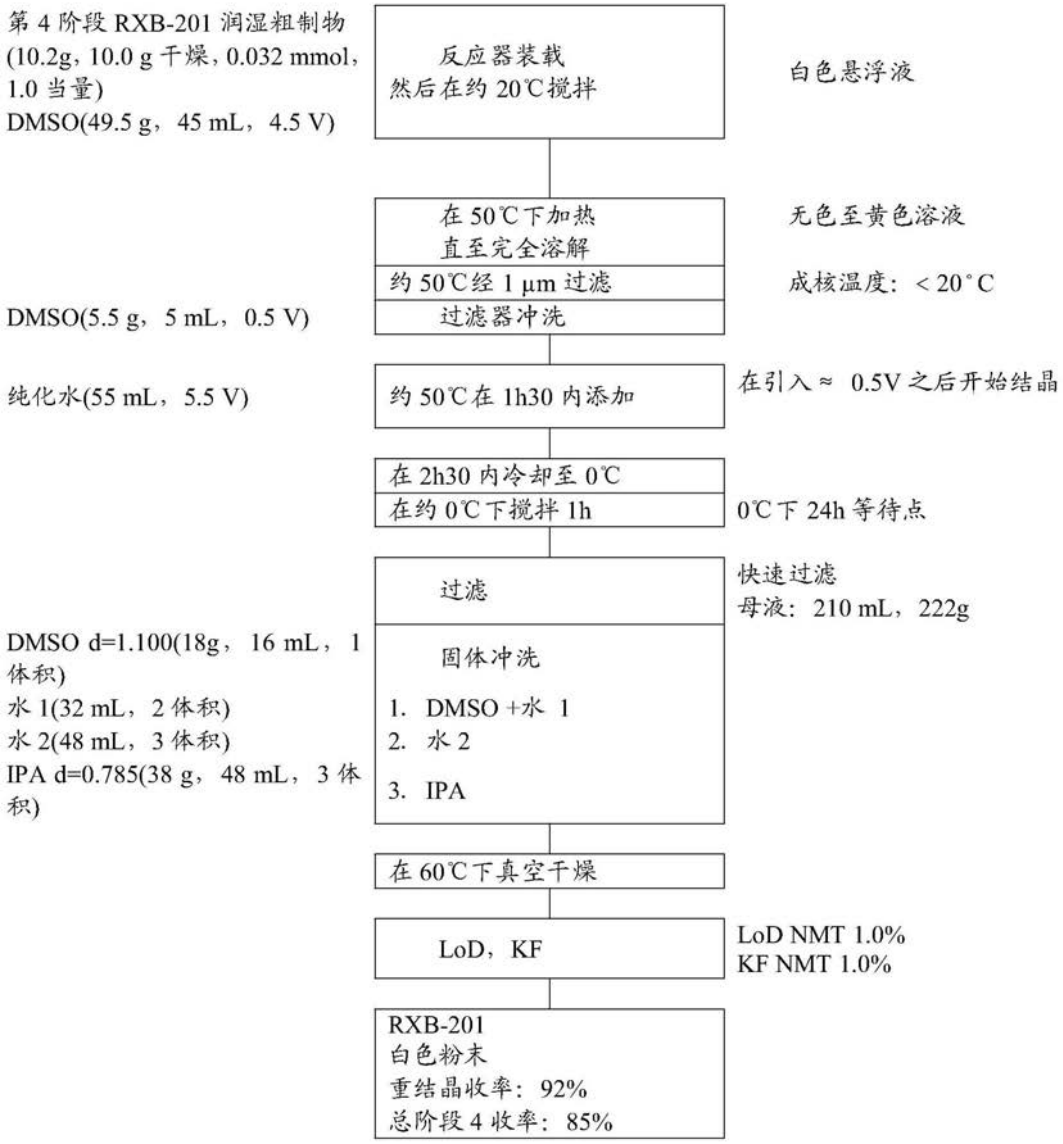
[0487] 重结晶流程如下表10所示。

[0488] 表10.重结晶流程



第 4 阶段粗制物	第 4 阶段
RXB-201	RXB-201
$C_{17}H_{14}O_4S$	$C_{17}H_{14}O_4S$
MW = 314.36	MW = 314.36

[0489]

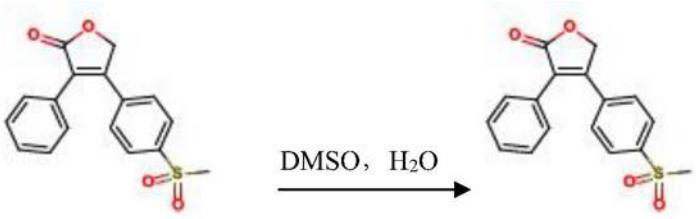


[0490] 实施例7——罗非昔布(RXB-201)重结晶的进一步优化

[0491] 研究背景

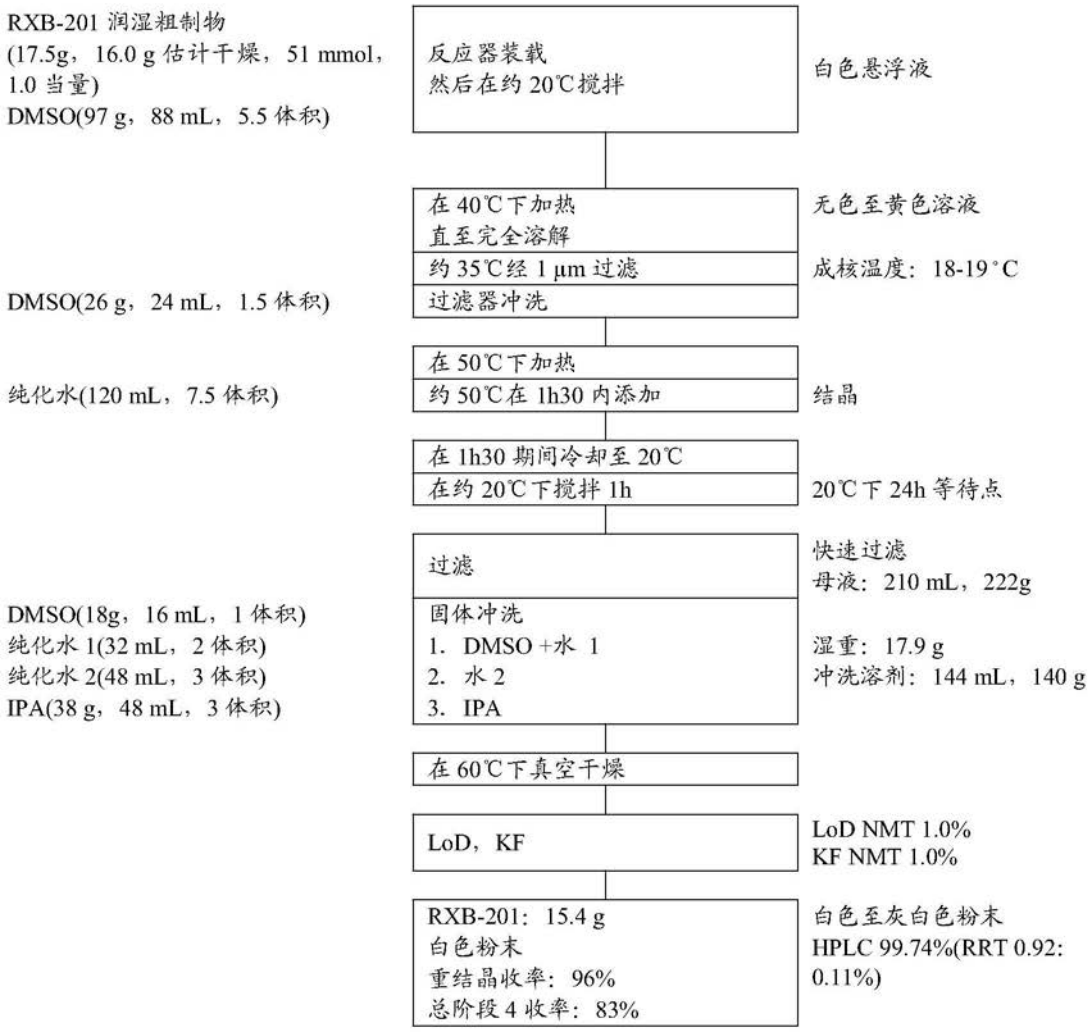
[0492] 以下方案1示出了4-[4-(甲硫基)苯基]-3-苯基-2(5H)-呋喃酮氧化的工艺流程。

[0493] 方案1



第 4 阶段粗制物	第 4 阶段
RXB-201	RXB-201
$C_{17}H_{14}O_4S$	$C_{17}H_{14}O_4S$
MW = 314.36	MW = 314.36

[0494]



[0495] 相对于以下因素进行优化：

[0496] • 4-[4-(甲基亚磺酰基)苯基]-3-苯基-2(5H)-呋喃酮的清除因子较低。重结晶过程使4-[4-(甲基亚磺酰基)苯基]-3-苯基-2(5H)-呋喃酮的量减半(清除因子＝2)。这种杂质移除的较差效率导致需要氧化IPC的较低规范(4-[4-(甲基亚磺酰基)苯基]-3-苯基-2

(5H)-呋喃酮<0.20%面积)以获得API规范。

[0497] • 使用高体积的溶剂。需要7体积的DMSO和7.5体积的纯化水以执行重结晶。总共14.5体积可能在放大期间对于产量成问题。

[0498] 优化工作的第一部分致力于溶剂筛选,以寻找用于罗非昔布(RXB-201)增溶和结晶的最佳溶剂。然后用各种溶剂研究4-[4-(甲基亚磺酰基)苯基]-3-苯基-2(5H)-呋喃酮的清除因子。还研究了另一种杂质4-[4-(甲磺酰基)苯基]-3-苯基-5-羟基呋喃-2-酮的形成。最后,优化工作集中在提高重结晶产量上。

[0499] 由Dynochem软件辅助的溶剂筛选

[0500] 使用称为"Early phase solvent selection:solubility prediction"的工具。该工具允许预测材料在大范围的溶剂中的溶解度,已知在它们的一些中的溶解度。还可根据温度和溶剂组合来预测溶解度。溶解度预测基于溶剂之间的类似结构部分。因此,在16种不同溶剂中的溶解度的测量允许估计在多达106种溶剂中的溶解度。下表11报道了在14种溶剂中执行的罗非昔布(RXB-201)的溶解度测量以及苯甲醚和异丙醇的预测溶解度。通过UHPLC测定获得溶解度。在这些106种溶剂中,27种作为溶剂或反溶剂似乎是令人感兴趣的。DMF、NMP和DMSO是罗非昔布(RXB-201)最易溶的溶剂(在30℃下>100g/L)。然而,ICH Q3C、DMF和NMP不如DMSO合适,DMSO仍然是最佳的选择。因此,关于溶剂没有实现改变。

[0501] 表11.罗非昔布(RXB-201)在各种溶剂中的溶解度

[0502]

溶剂	温度(℃)	溶解度(g/L)	数据
正庚烷	30	<0.1	测量
苯甲醚	30	22	测量
甲苯	30	1.2	测量
甲醇	30	1.8	测量
乙醇	30	<0.1	Dynochem
正丁醇	30	0.2	测量

[0503]

IPA	20	0.4	Dynochem
水	30	<0.1	测量
丙酮	30	28	测量
乙酸乙酯	30	4.7	测量
乙腈	30	41	测量
乙酸	30	5	测量
二氯甲烷	30	45	测量
氯苯	30	2.3	测量
DMF	30	133	测量
NMP	30	140	测量
DMSO	20	93	测量
	30	107	测量
	40	133	测量
	50	181	测量
	60	181	测量

[0504] 关于反溶剂,罗非昔布(RXB-201)非常难溶于水(关于美国药典不可溶)。这意味着在添加水和反溶剂时发生迅速结晶。其可能是不良杂质清除的起源。在研究用于溶解度测量的溶剂中,与先前阶段类似,IPA似乎是良好的候选者。实际上,罗非昔布(RXB-201)在IPA

中比在水中稍微更易溶,其可导致更光滑的结晶。

[0505] 因为重结晶的主要目的是降低单一鉴定的杂质的比率,在表11中鉴定的几种可能的反溶剂中测量4-[4-(甲基亚磺酰基)苯基]-3-苯基-2(5H)-呋喃酮溶解度。根据国际专利申请No.WO/2005/120584(其全文并入本文中),本研究在实验室以8g合成4-[4-(甲基亚磺酰基)苯基]-3-苯基-2(5H)-呋喃酮的参照物(CHG P059-038),纯度为98%。下表12报道了4-[4-(甲基亚磺酰基)苯基]-3-苯基-2(5H)-呋喃酮在各种反溶剂候选者中的溶解度。值得注意的是,4-[4-(甲基亚磺酰基)苯基]-3-苯基-2(5H)-呋喃酮极易溶于乙酸。因为乙酸是用于使罗非昔布(RXB-201)结晶的一种潜在反溶剂(溶解度=5g/L),并且似乎是良好的候选者——其应当允许罗非昔布(RXB-201)良好结晶,同时使4-[4-(甲基亚磺酰基)苯基]-3-苯基-2(5H)-呋喃酮保持在溶液中。醇可另选地用作反溶剂。

[0506] 表12. 4-[4-(甲基亚磺酰基)苯基]-3-苯基-2(5H)-呋喃酮在各种溶剂中的溶解度

[0507]

溶剂	温度(℃)	溶解度(g/L)	数据
乙酸	30	1540	测量
正丁醇	30	14	测量
乙醇	30	28	测量
IPA	30	0.2	测量
水	30	0.7	测量

[0508] 不同反溶剂的重结晶试验

[0509] 首先测试异丙醇作为反溶剂,随后进行下表13A-B中所示的处理(LMC P045-157)。重结晶收率较差,只有64%。与使用水相比,4-[4-(甲基亚磺酰基)苯基]-3-苯基-2(5H)-呋喃酮的清除因子几乎不变。考虑到罗非昔布(RXB-201)在IPA中的低溶解度,低收率是令人惊奇的。测试IPA与水之间的混合物作为反溶剂(LMC P045-165)。该试验导致93%的好得多的收率,同时4-[4-(甲基亚磺酰基)苯基]-3-苯基-2(5H)-呋喃酮的清除保持在2左右。4-[4-(甲基亚磺酰基)苯基]-3-苯基-2(5H)-呋喃酮在乙酸中的极高溶解度表明,该溶剂将是改善杂质消除的良好选择。此外,罗非昔布(RXB-201)的低溶解度应当导致高收率。LMC P045-076提出用乙酸代替水。该试验给出68%的低收率,其中4-[4-(甲基亚磺酰基)苯基]-3-苯基-2(5H)-呋喃酮的清除稍微增加至3。该清除因子与根据溶解度数据所预期的相差甚远。两个最终试验采用相同的方法进行,但在重结晶之前,在开始时掺加的4-[4-(甲基亚磺酰基)苯基]-3-苯基-2(5H)-呋喃酮达到约1%和2%杂质。这导致与LMC P045-076相同的收率,而对清除效率没有实际影响。这些使用新反溶剂的试验并未有助于显著提高4-[4-(甲基亚磺酰基)苯基]-3-苯基-2(5H)-呋喃酮的清除效率。因此,将水用作反溶剂。

[0510] 表13A.采用各种反溶剂的罗非昔布(RXB-201)重结晶试验

[0511]

编号	粗制 RXB-201，过程			
	规模	RXB-亚砜(% a/a)	溶剂	反溶剂
LMC P045-157	8g		7V DMSO	7.5V IPA
LMC P045-165	8g		7V DMSO	1.88V IPA 5.62V 水
LMC P045-176	8g		7V DMSO	7.5V AcOH
LMC P045-180-R1	8g	1.0	7V DMSO	7.5V AcOH
LMC P045-180-R2	8g	1.9	7V DMSO	7.5V AcOh

[0512] 表13B.采用各种反溶剂的罗非昔布(RXB-201)重结晶试验(续)

[0513]

编号	重结晶的 RXB-201					
	收率(%)	UHPLC 结果(% a/a)			清除因子(UHPLC)	
		呋喃酮	亚砜	RXB-201	呋喃酮	亚砜
LMC P045-157	64	0.05	0.04	99.89	3.0	2.3
LMC P045-165	93	0.11	0.05	99.83	1.4	1.8

[0514]

LMC P045-176	68	0.06	0.03	99.83	2.5	3.0
LMC P045-180-R1	66	0.04	0.38	99.32	3.8	2.6
LMC P045-180-R2	65	n.d.	0.49	99.28	> 15	3.8

[0515] 表14A.采用DMSO/水对罗非昔布(RXB-201)重结晶的优化

[0516]

编号	粗制 RXB-201，过程					
	规模	RXB-亚砜(% a/a)	溶剂		温度	
			DMSO	水	初始	最终
LMC P045-186-R1	8g	1.1	7V	7.5V	50°C	20°C
LMC P045-186-R2	8g	1.8	7V	7.5V	50°C	20°C
VLA P075-180	10.1g	0.23	5.5V	5V	60°C	20°C
VLA P075-184	10.1g	0.22	6V	5.5V	50°C	0°C
CHG P059-090	10.1g	0.47	5V	5.5V	50°C	0°C
CHG P059-098	20g	0.08	5V	5.5V	50°C	20°C
CHG P059-104	19g	0.22	5V	3V	50°C	20°C

[0517] 表14B.采用DMSO/水对罗非昔布(RXB-201)重结晶的优化(续)

[0518]

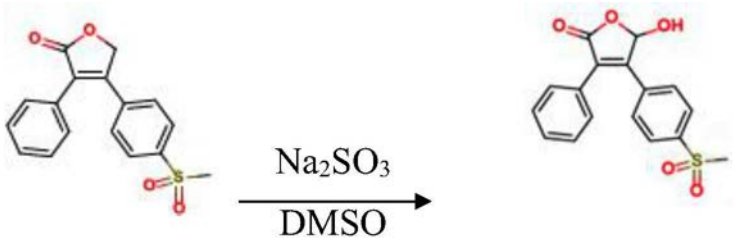
编号	重结晶的 RXB-201							
	收率(%)	UHPLC 结果(% a/a)				清除因子(UHPLC)		
		呋喃酮	亚砜	羟基	RXB-201	呋喃酮	羟基	亚砜
LMC P045-186-R1	83	0.12	0.45	n.d.	99.34	1.3	n.a.	2.4
LMC P045-186-R2	92	0.12	0.79	n.d.	99.04	1.3	n.a.	2.3
VLA P075-180	89	n.d.	0.10	0.47	99.43	n.a.	5.6	2.3
VLA P075-184	92	n.d.	0.11	0.08	99.81	n.a.	6	2.0
CHG P059-090	92	n.d.	0.28	0.04	99.67	n.a.	10	1.7
CHG P059-098	97	n.d.	0.05	0.01	99.93	n.a.	2.3	1.6
CHG P059-104	96	0.05	0.12	0.02	99.82	n.a.	2	1.8

[0519] 4-[4-(甲磺酰基)苯基]-3-苯基-5-羟基呋喃-2-酮(RXB-羟基)杂质形成的研究

[0520] 有报道称4-[4-(甲磺酰基)苯基]-3-苯基-5-羟基呋喃-2-酮在空气下合成。在中试批量F801中没有检测到该杂质,但总是在试验中观察到。在试验VLA P075-180中,在添加水之前,4-[4-(甲磺酰基)苯基]-3-苯基-5-羟基呋喃-2-酮的比率在60℃时升高至2.66%。怀疑亚硫酸钠生成该杂质,如以下方案2中所描绘。在中试中,抛光过滤移除了痕量的盐,而该过滤不在实验室试验中执行。此外,与在实验室相比,在中试更好地控制惰性气氛。

[0521] 方案2. 4-[4-(甲磺酰基)苯基]-3-苯基-5-羟基呋喃-2-酮(RXB-羟基)杂质的形成

[0522]



RXB-201 RXB-羟基

$C_{17}H_{14}O_4S$ $C_{17}H_{14}O_5S$

MW=314.36 MW = 330.36

[0523] 执行试验以检查温度和亚硫酸钠两者对4-[4-(甲磺酰基)苯基]-3-苯基-5-羟基呋喃-2-酮比率的影响。将纯罗非昔布(RXB-201)(F851)溶于5.5V DMSO中,向其中加入Na2SO3。测试了三种量的Na_2SO_3:

[0524] • 0%:过滤后罗非昔布(RXB-201)

[0525] • 0.5%:在中试批量(粗制罗非昔布(RXB-201)F801)上获得的灰分结果

[0526] • 1.5%:APG P052-110批量上获得灰分结果

[0527] 使样品在空气气氛下经受2种不同的温度:

[0528] • 40℃:用于抛光过滤的当前加热温度

[0529] • 60℃:用于抛光过滤的可能未来温度(如果为了更好的产量而降低DMSO体积)

[0530] UHPLC结果记录在下表15中。

[0531] 表15. 4-[4-(甲磺酰基)苯基]-3-苯基-5-羟基呋喃-2-酮(RXB-羟基)随RoI和温度变化的UHPLC比率

[0532]

炽灼残渣	IPC	RXB-羟基 (UPLC % a/a)	
		40 °C	60 °C
0%	IPC1(3h)	0.08	0.16
	IPC2(6h)	0.14	0.17
0.5%	IPC1(3h)	0.30	0.35
	IPC2(6h)	0.45	0.52
1.5%	IPC1(3h)	0.38	0.67
	IPC2(6h)	0.60	0.73

[0533] UHPLC结果清楚地示出,重结晶介质(罗非昔布(RXB-201),在5.5V DMSO中)在40℃和60℃下6h内几乎是稳定的,其中4-[4-(甲磺酰基)苯基]-3-苯基-5-羟基呋喃-2-酮的量

最多至0.17％。然而，亚硫酸钠的引入以及升高的温度对纯度特征具有负面影响。最坏的情况给出4-[4-(甲磺酰基)苯基]-3-苯基-5-羟基呋喃-2-酮的量比开始时高9倍。粗制罗非昔布(RXB-201)中亚硫酸钠比率的控制对于重结晶化合物的UHPLC特征至关重要。为解决这一问题，设计了无需亚硫酸钠淬灭的优化氧化工艺。对Na_2SO_3的抑制进行测试(氧化CHG P059-092，随后重结晶CHG P059-098)，并且成功地给出符合规范的API，如在上表14A-B中可见。

[0534] DMSO/水中重结晶的优化

[0535] A.初步试验

[0536] 用DMSO和水进行的所有重结晶试验记录在表14A-B中。第三栏“4-[4-(甲基亚磺酰基)苯基]-3-苯基-2(5H)-呋喃酮”是指在粗制罗非昔布(RXB-201)重结晶之前4-[4-(甲基亚磺酰基)苯基]-3-苯基-2(5H)-呋喃酮的量。由于大多数进行重结晶的粗制罗非昔布(RXB-201)都是纯净的，对掺加的4-[4-(甲基亚磺酰基)苯基]-3-苯基-2(5H)-呋喃酮(CHG P059-038)进行清除效率评价。进行试验LMC P045-186以评价4-[4-(甲基亚磺酰基)苯基]-3-苯基-2(5H)-呋喃酮的清除因子，在当前的重结晶过程下，该杂质的比率比通常情况高得多(多至1.8％a/a)。试验R1和R2给出与通常相同的清除因子(2.4和2.3)。该重结晶过程则具有相同的纯化效率(从0.10％至1.8％的4-[4-(甲基亚磺酰基)苯基]-3-苯基-2(5H)-呋喃酮)。研究然后致力于减少溶剂的总量，以提高产量。与当前过程相比，VLA P075-180采用减少量的DMSO(-1.5V)和水(-2.5V)进行。在用这些减少的溶剂量执行标准重结晶过程之后，以89％的收率获得产物，同样获得2.3作为4-[4-(甲基亚磺酰基)苯基]-3-苯基-2(5H)-呋喃酮的清除因子。然而，罗非昔布(RXB-201)的纯度由于形成4-[4-(甲磺酰基)苯基]-3-苯基-5-羟基呋喃-2-酮(0.47％)而不令人满意(99.43％)。该试验以含有高水平RoI(APG P052-110，1.5％RoI)的粗制罗非昔布(RXB-201)开始。Na_2SO_3的存在解释了较高量的RXB-羟基。在较高的DMSO比率(6V)和较低的温度(50℃)下，试验VLA P075-184允许在0℃下过滤后以良好的收率得到罗非昔布(RXB-201)，具有4-[4-(甲磺酰基)苯基]-3-苯基-5-羟基呋喃-2-酮和4-[4-(甲基亚磺酰基)苯基]-3-苯基-2(5H)-呋喃酮的平均清除水平。

[0537] B.罗非昔布(RXB-201)溶解度研究

[0538] 为了精确地观察溶剂体积减少能力，需要适当地知道罗非昔布(RXB-201)根据DMSO体积的溶解度。由于Crystal 16设备，在四种不同浓度下测量罗非昔布(RXB-201)的溶解度和成核：3V、4V、5V和6V。结果示于图12中。增溶曲线以蓝色报告，并且成核以橙色报告。用于开始时的RXB-201或重结晶过程批量F851的增溶的过程被报道为紫色点(5.5V，在40℃下)。为了提高产量，在50℃加热下，浓度可增加至4.5V(红色点)。这些条件允许罗非昔布(RXB-201)良好的增溶，与成核温度(至少30℃)相比具有大的安全裕度。需要该裕度以避免澄清过滤期间的自发结晶。额外量的DMSO(+0.5V)用于冲洗过滤体系，导致总共5V DMSO。

[0539] C.重结晶产量的优化

[0540] 重结晶试验以20g粗制罗非昔布(RXB-201)(CHG P059-098)采用总共5V DMSO开始。使用5.5V水来确保结晶，并且导致极高的收率(97％)，具有令人满意的纯度。然而，进行重结晶的粗产物已经非常纯净。在这种情况下观察到较低的4-[4-(甲基亚磺酰基)苯基]-3-苯基-2(5H)-呋喃酮清除(清除因子＝1.6)。此前已经表明，以含有0.1％至2％的4-[4-(甲基亚磺酰基)苯基]-3-苯基-2(5H)-呋喃酮的粗制物起始，4-[4-(甲基亚磺酰基)苯基]-3-苯基-2(5H)-呋喃酮的清除因子几乎是恒定的(清除因子＝2)。低清除因子是否归因于待

除去杂质的较低量(破坏清除线性度)、重结晶条件(溶剂量和比率)、再现性问题或测量不确定度是未知的。最后的试验(CHG P059-104)用较低量的水(3V)执行,以试图在保持高收率的同时改善清除效率。收率保持较高(96%),其中4-[4-(甲基亚磺酰基)苯基]-3-苯基-2(5H)-呋喃酮的清除因子为1.8(处于平均水平)。在该批量中检测到较低比率(0.05%)的4-[4-(甲硫基)苯基]-3-苯基-2(5H)-呋喃酮。该试验所用的粗制罗非昔布(RXB-201)具有来自于4-[4-(甲硫基)苯基]-3-苯基-2(5H)-呋喃酮氧化的量热法研究的特殊性。该粗制物包含痕量的4-[4-(甲硫基)苯基]-3-苯基-2(5H)-呋喃酮和0.22%的4-[4-(甲基亚磺酰基)苯基]-3-苯基-2(5H)-呋喃酮。因此,该样本批量中存在的4-[4-(甲硫基)苯基]-3-苯基-2(5H)-呋喃酮不应被视为警示。溶剂比(5V DMSO/3V水)被选择为最优化重结晶工艺。该工艺有较少的溶剂消耗,并且与现有工艺相比将该重结晶步骤的产量提高+45%,而不影响清除效率。粗制罗非昔布(RXB-201)的微黄色被有效地除去,得到白色重结晶的罗非昔布(RXB-201)固体。

[0541] 罗非昔布(RXB-201)的优化重结晶流程如下表16所示。

[0542] 表16.RXB-201的重结晶

[0543]



[0544] 由Dynochem软件辅助的溶剂筛选仅强调了3个候选者作为良好溶剂,且6个候选者作为反溶剂。DMSO保持作为重结晶的良好溶剂。异丙醇和乙酸被尝试作为反溶剂,而没有成功地改善4-[4-(甲基亚磺酰基)苯基]-3-苯基-2(5H)-呋喃酮清除。DMSO和水的组合对于粗制罗非昔布(RXB-201)重结晶仍然是最佳的选择。优化导致总体积减少了45%,其对过程产量具有显著影响。重结晶后4-[4-(甲基亚磺酰基)苯基]-3-苯基-2(5H)-呋喃酮的比率几乎仅为一半。

[0545] 为了解决这个问题,IPC和粗制罗非昔布(RXB-201)规范如下表17所示:

[0546] 表17.氧化IPC

[0547]

	氧化 IPC 和分离的粗制 RXB-201	
	当前规范	新规范
RXB-呋喃酮	≤ 0.5%	< 0.15%
RXB-亚砜	≤ 0.2%	< 0.20%

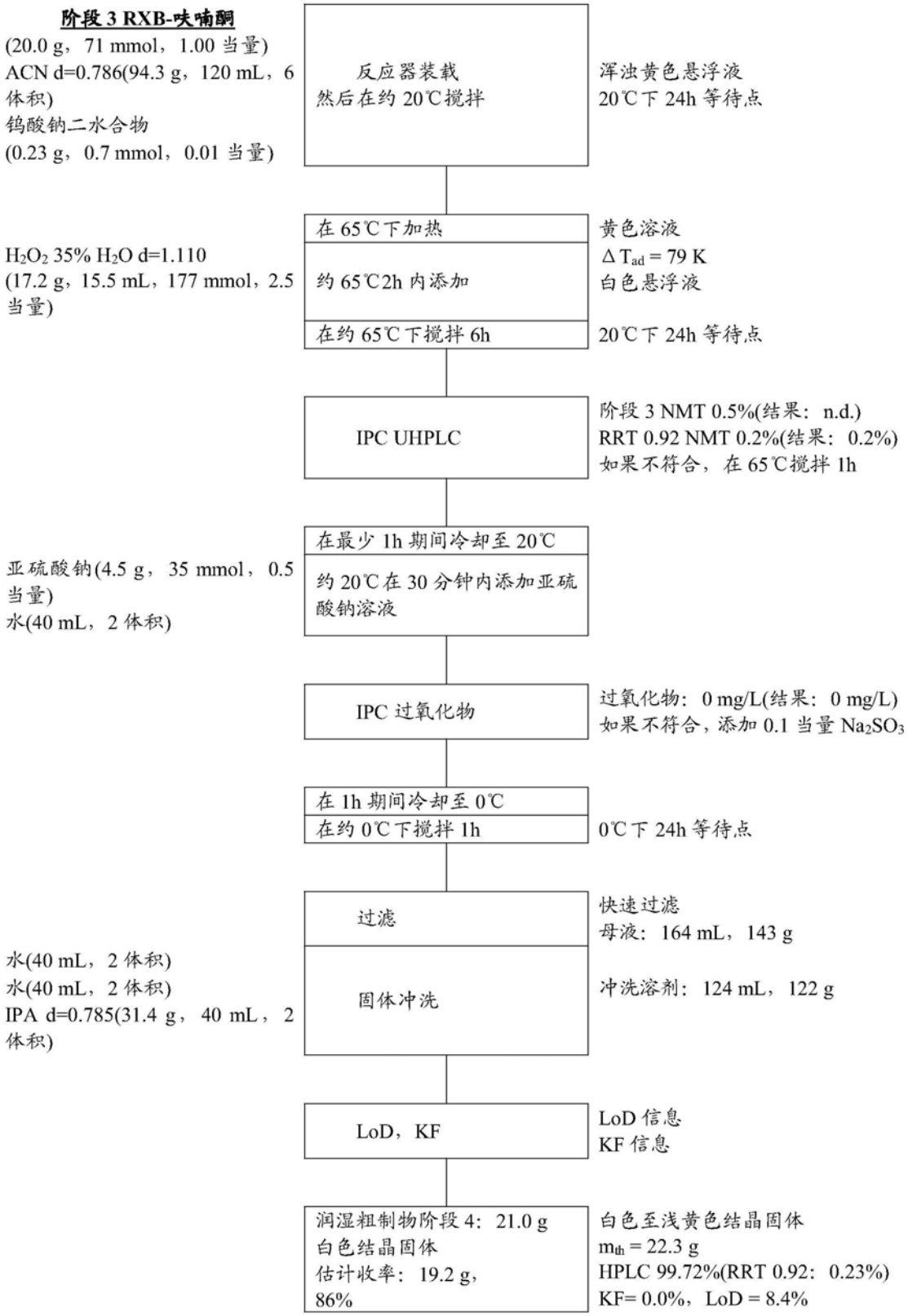
[0548] 形成物4-[4-(甲磺酰基)苯基]-3-苯基-5-羟基呋喃-2-酮现在也被更好地理解，并且应当由于用于氧化淬灭的亚硫酸钠的抑制而显著地减少。4-[4-(甲磺酰基)苯基]-3-苯基-5-羟基呋喃-2-酮在重结晶期间被充分消除。

[0549] 实施例8—4-[4-(甲硫基)苯基]-3-苯基-2(5H)-呋喃酮氧化的进一步工艺优化

[0550] 研究背景

[0551] 以下方案3示出了4-[4-(甲硫基)苯基]-3-苯基-2(5H)-呋喃酮(RXB-呋喃酮)氧化的当前流程。

[0552] 方案3.



[0553]

[0554] 相对于以下因素进行优化：

[0555] • 氧化按Stoessel量表被归类为5/5,在氧化开始时观察到较高的热积累现象。

[0556] • 达到IPC规范(4-[4-(甲基亚磺酰基)苯基]-3-苯基-2(5H)-呋喃酮≤0.2%面积UHPLC)的加热时间为14h而非6h。该长反应时间可能是由于较慢的反应或者难以获得该批量组合物的代表性IPC样品。即使在该长加热时间之后,杂质特征也并未受到影响。

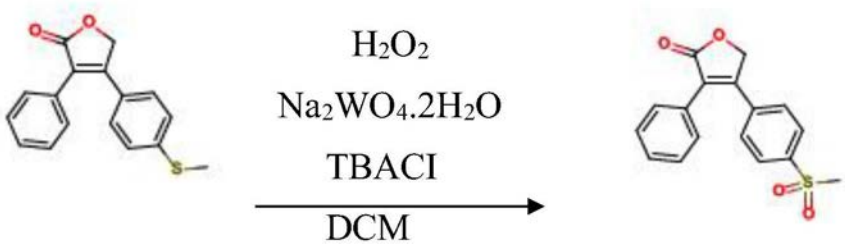
[0557] • 在分离的粗制罗非昔布(RXB-201)中获得较高量的RoI(0.5%,分析#CQ18-0487)。该材料在重结晶之前的澄清期间导致过滤器堵塞。

[0558] 不溶物质的存在可能归因于亚硫酸钠,因为在淬灭之前其溶解期间遇到了困难。优化工作的第一部分致力于氧化过程的溶剂的研究。第二部分致力于能量积累的抑制,以提高工艺安全性。然后研究氧化结束时4-[4-(甲基亚磺酰基)苯基]-3-苯基-2(5H)-呋喃酮(RXB-亚砜)痕量的转化,以及IPC样品的制备。最后,评价了亚硫酸钠淬灭的需求。

[0559] 用于氧化工艺的溶剂的研究

[0560] 在当前的氧化方法中,如方案3所描绘,使用的溶剂是乙腈。在工艺条件下,6体积的ACN允许4-[4-(甲硫基)苯基]-3-苯基-2(5H)-呋喃酮在工艺开始时65℃下完全溶解。在过氧化氢添加完成后6h,反应介质是非均相的,在悬浮液中含有较高量的白色固体。该固体主要由罗非昔布(RXB-201)(>99%)构成,含有痕量的4-[4-(甲基亚磺酰基)苯基]-3-苯基-2(5H)-呋喃酮(<1%)。这显示出罗非昔布(RXB-201)在ACN中的溶解度低于4-[4-(甲硫基)苯基]-3-苯基-2(5H)-呋喃酮。虽然罗非昔布(RXB-201)结晶析出,但4-[4-(甲基亚磺酰基)苯基]-3-苯基-2(5H)-呋喃酮也可能堆积到晶体中。因此,研究RXB物类的更好的溶解性,以允许4-[4-(甲基亚磺酰基)苯基]-3-苯基-2(5H)-呋喃酮痕量的完全氧化。以改善重结晶为目标,测定罗非昔布(RXB-201)在一大组溶剂中的溶解度。在测量这些溶解度之前,进行几个试验。以下方案4示出了4-[4-(甲硫基)苯基]-3-苯基-2(5H)-呋喃酮在DCM/H_2O中的氧化。

[0561] 方案4. 4-[4-(甲硫基)苯基]-3-苯基-2(5H)-呋喃酮在DCM/H_2O中的氧化



[0562]

第 3 阶段	第 4 阶段粗制物
RXB-呋喃酮	RXB-201
$C_{17}H_{14}O_2S$	$C_{17}H_{14}O_4S$
MW = 282.36	MW = 314.36

[0563] 在该试验(CHG P059-058)中,6VACN用5V DCM取代,预期DCM是用于极性有机分子诸如罗非昔布衍生物的良好溶剂。研究了五种条件,如下表18所示。

[0564] 表18.在DCM/H_2O中4-[4-(甲硫基)苯基]-3-苯基-2(5H)-呋喃酮氧化的条件筛选

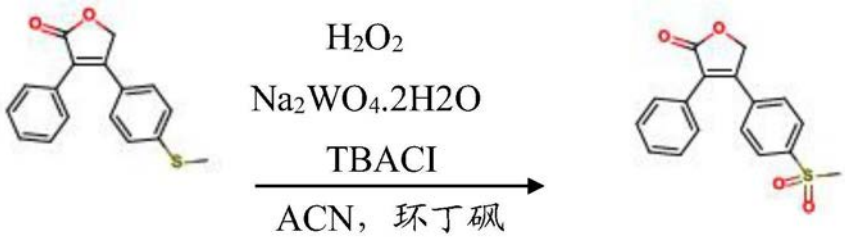
[0565]

试验	RXB-呋喃酮	质量(g)	H_2O_2	$Na_2WO_4.2H_20$	TBACI	DCM
A	干燥的 F801	2.00	1.55 mL; 2.5 当量	23.3 mg; 1 摩尔%	0 摩尔%	10 mL; 5V
B	VLA P075-132 (PP = 44.8%)	3.62	1.55 mL; 2.5 当量	23.3 mg; 1 摩尔%	0 摩尔%	10 mL; 5V
C	VLA P075-132 (PP = 44.8%)	3.62	1.55 mL; 2.5 当量	23.3 mg; 1 摩尔%	98 mg; 5 摩尔%	10 mL; 5V
D	VLA P075-132 (PP = 44.8%)	3.62	1.55 mL; 2.5 当量	23.3 mg; 1 摩尔%	393 mg; 20 摩尔%	10 mL; 5V
E	VLA P075-132 (PP = 44.8%)	3.62	1.55 mL; 2.5 当量	23.3 mg; 1 摩尔%	983 mg; 50 摩尔%	10 mL; 5V

[0566] 试验A和B允许研究4-[4-(甲硫基)苯基]-3-苯基-2(5H)-呋喃酮中的残余IPA对动力学的影响。试验C、D和E采用相转移催化剂四丁基氯化铵(TBACl)以改善有机层与水层之间的混合。所有试验均在室温下进行。为实用起见,引入0.5V的催化剂($Na_2WO_4.2H_2O$)的纯水溶液。图13示出氧化试验的结果。

[0567] 试验A示出在UHPLC下4-[4-(甲硫基)苯基]-3-苯基-2(5H)-呋喃酮的转化率非常低。在室温下3h之后,仅观察到10%的4-[4-(甲基亚磺酰基)苯基]-3-苯基-2(5H)-呋喃酮。4-[4-(甲硫基)苯基]-3-苯基-2(5H)-呋喃酮中IPA含量的影响是明显的,在试验B中获得了稍微较好的转化率(在室温下3h后22%的4-[4-(甲基亚磺酰基)苯基]-3-苯基-2(5H)-呋喃酮)。使用TBACl作为相转移催化剂观察到显著的差异。试验C、D和E示出甚至在反应30min之后,罗非昔布(RXB-201)作为主要产物的形成。三个试验并未示出真正的动力学差异。结晶在氧化期间发生,表明罗非昔布(RXB-201)在DCM中的溶解度较差。考虑到转化率和溶解度的不足,在DCM中获得的结果不如采用ACN的当前方法。以下方案5示出在乙腈/环丁砜中的氧化。

[0568] 方案5.乙腈/环丁砜中的氧化



[0569]

第 3 阶段	第 4 阶段粗制物
RXB-呋喃酮	RXB-201
$C_{17}H_{14}O_2S$	$C_{17}H_{14}O_4S$
MW = 282.36	MW = 314.36

[0570] 以下试验在作为主要溶剂的6VACN中进行。执行环丁砜(1V或2V)的额外添加以检查对溶解度的影响(CHG P059-062)。选择环丁砜是因为其结构与罗非昔布(RXB-201)类似。反应以润湿的4-[4-(甲硫基)苯基]-3-苯基-2(5H)-呋喃酮开始,其中催化剂预先溶解在水中,如在下表19所示的双相试验中。氧化试验的结果报告于图14中。

[0571] 表19.采用环丁砜的4-[4-(甲硫基)苯基]-3-苯基-2(5H)-呋喃酮氧化的条件筛选

[0572]

试验	RXB-呋喃酮	质量(g)	H_2O_2	$Na_2WO_4.2H_2O$	环丁砜	ACN
A	VLA P075-132 (PP = 44.8%)	3.62	1.55 mL; 2.5 当量	23.3 mg; 1 摩尔%	0	12 mL; 6V
B	VLA P075-132 (PP = 44.8%)	3.62	1.55 mL; 2.5 当量	23.3 mg; 1 摩尔%	2 mL; 1V	12 mL; 6V
C	VLA P075-132 (PP = 44.8%)	3.62	1.55 mL; 2.5 当量	23.3 mg; 1 摩尔%	4 mL; 2V	12 mL; 6V

[0573] 关于双相试验,引入0.5V的催化剂($Na_2WO_4.2H_2O$)的纯水溶液,以将1摩尔%催化剂带入反应介质中。然后,首先仅引入0.25当量的H_2O_2以观察潜在能量积累。在65℃下向混合物中添加第一滴H_2O_2时,在3种反应介质中观察到放热。在各试验中5min之后,UHPLC证实形成了≈30%面积4-[4-(甲基亚磺酰基)苯基]-3-苯基-2(5H)-呋喃酮(参见图14)。

[0574] 试验A等同于当前方法。因此,添加0.5V水似乎有效地抑制能量积累现象。然后引入剩余的过氧化氢并使反应介质在65℃下搅拌。在添加H_2O_2后30min,执行UHPLC分析并且指示4-[4-(甲硫基)苯基]-3-苯基-2(5H)-呋喃酮的总转化率。然而,环丁砜对4-[4-(甲基亚磺酰基)苯基]-3-苯基-2(5H)-呋喃酮的转化率具有负面影响,试验C中具有1.48%的剩余中间体,试验B中有0.98%,而标准方法(试验A)仅示出0.23%的4-[4-(甲基亚磺酰基)苯基]-3-苯基-2(5H)-呋喃酮。稀释效应可能是此类转化率缺乏的原因:对于C总共8V,而对于A总共6V。使用环丁砜似乎无法非常有效地改善RXB物类的氧化。此外,环丁砜具有低PDE,在ICH Q3C中的浓度极限为160ppm。因此,对于该溶剂的使用,风险收益是比不利的。以下3种溶剂提供了在30℃下的溶解度大于100g/L的罗非昔布(RXB-201):

[0575] • DMSO:107g/L

[0576] • DMF:133g/L

[0577] • NMP:140g/L

[0578] DMSO针对氧化过程具有反应性,其不能用作氧化步骤的溶剂。DMF是此前广泛使用的溶剂。由于安全原因,该溶剂在所有步骤中都被替代。因此,DMF不能被认为是替代方案。最后,NMP显示是最佳的溶剂,在30℃下罗非昔布(RXB-201)溶解度高达140g/L。然而,文献提到在金属催化和0℃下NMP被过氧化氢氧化成N-甲基琥珀酰亚胺。参见Dong,J.J.等人,ChemSusChem,2013,6,1-6,其全文并入本文中。65℃下的工艺条件使得设想到使用NMP的风险而无需检查5-羟基-N-甲基吡咯烷酮和N-甲基琥珀酰亚胺的潜在形成。最终,从用于氧化工艺的候选溶剂列表中撤出NMP。ACN保持作为氧化过程的溶剂。添加水似乎对反应动力学具有积极影响,如图14中的试验A示出在过氧化氢添加完成后30min仅0.23%的4-[4-(甲基亚磺酰基)苯基]-3-苯基-2(5H)-呋喃酮。构建动力学模型以更好地理解RXB物类随时间的演化。当前过程的热积累现象需要精确的认识反应动力学。

[0579] RXB物类氧化的动力学模型

[0580] 先前的试验已经示出DCM和环丁砜的使用不允许获得更好的转化率。使催化剂在添加过氧化氢之前溶解避免了积累现象。建立动力学模型以更好地理解当前方法在反应介质中发生的氧化反应。使用Dynochem®软件,用工具“Simple fedbatch reaction”实现该目的。采用表20中描述的参数实施两个试验,通过UHPLC进行反应跟踪。

[0581] 表20.对动力学模型建立执行的试验.

[0582]

	RXB- 呋喃酮	H_2O_2 35%	$Na_2WO_4.2H_2O$	ACN	温度
CHG P059-074	9.05g LoD = 53%	2.9 当量	0.012 摩尔%，在 0.59V H_2O 中	7.1V	65°C
CHG P059-78	9.05g LoD = 53%	2.9 当量	0.18 摩尔%，在 0.59V H_2O 中	28.2V	45°C

[0583] 为了允许在合理量的时间内跟踪反应，用除以100的催化剂的量(0.012摩尔%)进行试验CHG P059-074。为了实现反应的所有动力学参数，在较低温度(45℃)下进行第二试验CHG P059-078。为了提高RXB物类在反应介质中的溶解度，将乙腈量乘以4(28.2V)。通过将催化剂量提高到0.18摩尔%，达到了较低温度和较高稀释度的平衡。图15A-B示出反应介质中的物类随时间推移的比率。图15A示出CHG P059-074的4-[4-(甲硫基)苯基]-3-苯基-2(5H)-呋喃酮的氧化跟踪。图15B示出CHG P059-078的4-[4-(甲硫基)苯基]-3-苯基-2(5H)-呋喃酮的氧化跟踪。将过氧化氢分4批(10%、20%、30%和40%)添加。每条垂直线属于瞬间添加的H_2O_2。试剂的瞬时加入是强制性的，以避免试剂的加入速率对反应动力学的限制。认为在反应介质中发生三个反应：

[0584] • $Na_2WO_4+H_2O_2 \rightarrow Na_2WO_5+H_2O$

[0585] • 4-[4-(甲硫基)苯基]-3-苯基-2(5H)-呋喃酮+Na_2WO_5→4-[4-(甲基亚磺酰基)苯基]-3-苯基-2(5H)-呋喃酮+Na_2WO_4

[0586] • 4-[4-(甲基亚磺酰基)苯基]-3-苯基-2(5H)-呋喃酮+Na_2WO_5→RXB-201+Na_2WO_4

[0587] 发现模型(线)与实验点(点)之间的拟合是令人满意的。测定了3个反应的反应速率系数和活化能。

[0588] 第一氧化(4-[4-(甲硫基)苯基]-3-苯基-2(5H)-呋喃酮→4-[4-(甲基亚磺酰基)苯基]-3-苯基-2(5H)-呋喃酮:k≈10L/mol.s)显示出比第二氧化快十倍(4-[4-(甲基亚磺酰基)苯基]-3-苯基-2(5H)-呋喃酮→RXB-201:k≈1L/mol.s)。催化剂的再生(Na_2WO_4→Na_2WO_5)具有k≈8.5L/mol.s的反应速率常数。这些数据反映了当第二氧化慢十倍时，难以使4-[4-(甲基亚磺酰基)苯基]-3-苯基-2(5H)-呋喃酮完全转化为罗非昔布(RXB-201)。然而，关于反应完成必须谨慎地考虑这些动力学数据。在罗非昔布(RXB-201)形成中，这两种氧化均在不太过度的情况下进行。这是为了避免罗非昔布(RXB-201)在过程结束时结晶。在整个数据采集过程中，这两个过程均用完全可溶的RXB物类进行，这简化了模型。该模型同样示出氧化在添加H_2O_2后立即开始，表明能量积累高度减少。两个试验均在添加0.5V水的情况下采用催化剂执行。该添加导致RXB物类在氧化介质中的溶解度减小，因为RXB物类几乎不溶于水。因此，研究了水的体积，以引入能量积累抑制所需的最小量，并尽可能降低对RXB溶解度的影响。在氧化过程期间发生的反应的动力学参数示于下表21中。

[0589] 表21.氧化过程期间发生的反应的动力学参数

[0590]

反应								
相/流	反应	公式	Rate Exp.	kref		Tref	Ea	
溶液	rxn1	cata-red + H202 --> cata ÷水	k [cata-red] [H202]	k>	8,492 L/mol.s	65,0 C	Ea>	59,604 kJ/mol
溶液	rxn2	cata ÷ 步骤 3 --> cata-red ÷亚砜	k [cata] [步骤 3]	k>	10,169 L/mol.s	65,0 C	Ea>	62,736 kJ/mol
溶液	rxn3	cata ÷ 亚砜 --> cata-red ÷步骤 4	k [cata] [亚砜]	k>	1,038 L/mol.s	65,0 C	Ea>	27,446 kJ/mol

[0591] 溶剂的优化

[0592] A.抑制积累现象的最佳水和IPA含量的研究

[0593] 执行试验以评价在反应开始时引入的适于溶解催化剂并抑制积累现象的水量。

[0594] 下面的试验使用当前方法在6V ACN中执行,其采用干燥的4-[4-(甲硫基)苯基]-3-苯基-2(5H)-呋喃酮、催化剂、添加IPA以表示不同的LoD值,以及添加水。开始该试验,将催化剂和水连续引入反应介质中。将混合物在65℃下加热,然后瞬时添加0.125当量的H_2O_2。在接触2分钟后执行IPC以检查反应。下表22中报道的IPC结果是针对4-[4-(甲基亚磺酰基)苯基]-3-苯基-2(5H)-呋喃酮的。

[0595] 表22.用于抑制积累现象的IPA和水含量的筛选.

[0596]

		纯水	
		0.15 V	**0.25 V**
	0 %	VLA P075-168 轻微浑浊 IPC(2 min)= 8.6%	
IPA	36 %	VLA P075-166 轻微浑浊 IPC(2 min)= 9%	VLA P075-174 轻微浑浊 IPC(2 min)= 14.3%
	50 %	VLA P075-170 澄清+不溶性固体 IPC(2 min)= 4.6%	VLA P075-172 轻微浑浊 IPC(2 min)= 11.7%

[0597] 需注意,使用0.25V的H_2O允许仅在2分钟后最佳地转化为4-[4-(甲基亚磺酰基)苯基]-3-苯基-2(5H)-呋喃酮,最多至14%面积UHPLC。当水体积降至0.15V时,反应还是开始了,但转化率几乎减半。所有试验均示出轻微浑浊的反应介质,除了具有最大量的IPA和最少量的水的反应介质(VLA P075-170)之外。这指示IPA的积极作用和水对4-[4-(甲硫基)苯基]-3-苯基-2(5H)-呋喃酮溶解度的消极作用。然而,高比率的IPA与低比率的水的组合生成了不同的悬浮液(VLA P075-170),该悬浮液含有高密度无色固体,有可能是不溶性催化剂。可以假定0.25V的纯水允许催化剂部分溶解,足以避免积累效应。因此,选择该水体积。该水量结合了积累效应的抑制,具有润湿4-[4-(甲硫基)苯基]-3-苯基-2(5H)-呋喃酮的可接受溶解度(平均LoD)。纯化水的使用是强制性的。通过12个$Na_2WO_4.2H_2O$在纯水中的样品,以及12个在自来水中的样品的溶解进行试验。24个样品在氧化合成期间以相同的浓度(约工作浓度)制备。所有样品在室温下搅拌后迅速溶解。几小时之后,12个在自来水中的样品示出白色沉淀,而12个在纯水中的样品保持为澄清溶液。认为自来水中的钙阳离子($Ca2^+$)与WO_4^{2-}阴离子缔合形成钨酸钙$CaWO_4$,即几乎不溶于水的盐(0.02g/L)。

[0598] B.溶剂对氧化反应完成的影响的研究.

[0599] 先前的试验已经示出了抑制积累现象的最佳条件。0.25V去离子水的使用允许在开始添加过氧化氢就开始反应。这用4-[4-(甲硫基)苯基]-3-苯基-2(5H)-呋喃酮中IPA含量的不同值(LoD=36%或50%)表明。在致力于反应开始之后,然后如下表23中所示研究溶剂对反应完成的影响。

[0600] 表23.溶剂对反应完成的影响.

[0601]

		VLA P075-176	VLA P075-178	CHG P059-084
材料	RXB-呋喃酮	3.00 g	3.00 g	3.00 g
	H_2O_2 35%	2.5 当量	2.5 当量	2.5 当量
	$Na_2WO_4.2H_2O$	1 摩尔%	1 摩尔%	1 摩尔%
	ACN	6V	6V	7V
	IPA	36 重量%	无	36 重量%
	H_2O	0.25 V	0.25 V	0.25 V
过程	H_2O_2 添加时间	2h20	2h00	2h00
	RXB-201 引晶	无	在 H_2O_2 添加结束时 1 次引晶	在 H_2O_2 添加期间 2 次引晶
	方面 评论	整个过程期间轻微浑浊。 在 IPC2 后添加 1V ACN: 白色悬浮液	在引晶前添加 H_2O_2 结束时白色悬浮液	第一次引晶后白色悬浮液。
UHPLC(% 面积) RXB-201/亚砜	IPC 1 (H_2O_2 添加结束)	97.23/2.50	99.20/0.53	不执行
	IPC 2(时间)	99.72/n.d.(1h)	99.68/0.02(30min)	99.40/n.d.(45 min)
	后处理	不分离	不分离	2V 水
	分离的 RXB-201	不分离	不分离	99.82/0.02

[0602] 第一试验(VLA P075-176)使用标准方法(在65℃下)进行,添加0.25V纯水。在2h内实现过氧化氢的添加。获得轻微浑浊的反应介质,在悬浮液中具有极少量的固体。在H_2O_2添加结束时,未检测到4-[4-(甲硫基)苯基]-3-苯基-2(5H)-呋喃酮,并且该试验(IPC 1)仅检测到2.5%4-[4-(甲基亚磺酰基)苯基]-3-苯基-2(5H)-呋喃酮。在65℃下再搅拌1小时后,在UHPLC(IPC 2)中未检测到4-[4-(甲基亚磺酰基)苯基]-3-苯基-2(5H)-呋喃酮。通过非均匀混合物的取样执行IPC。考虑到物类向罗非昔布(RXB-201)的极快速转化,该试验是非常令人满意的。在此提醒,不添加水的当前方法需要至少6h来达到IPC规范。在反应结束时,向反应中添加1VACN以试图实现反应介质的完全增溶。实际上,反应介质立即变为呈白色悬浮液的非均相。这指示反应介质的过饱和。罗非昔布(RXB-201)在通过添加乙腈生成的微扰下结晶出。

[0603] 然后在第二试验(VLA P075-178)中研究异丙醇含量的影响。该反应在不采用IPA的情况下执行,考虑表22,其应当具有RXB物类溶解度的负面影响。在相同条件下执行的该试验中,在过氧化氢添加结束时反应介质已经呈悬浮液。与VLA P075-176相比,在添加H_2O_2结束时观察到较好的转化率。此外,H_2O_2添加比第一试验更快地执行(2h,而非2h20)。不存在IPA则显示比用36%IPA更快的氧化条件。这可归因于由于不存在IPA而稍微更高浓度的反应介质。反应介质的结晶似乎对4-[4-(甲基亚磺酰基)苯基]-3-苯基-2(5H)-呋喃酮的氧化动力学没有影响。

[0604] 执行第三试验以确认这一点。试验CHG P059-084以含有正常量IPA的7V ACN开始。这种较高的稀释显示在氧化开始时对反应介质方面没有影响。在添加H_2O_2期间执行两次引晶,以促使反应介质在添加时呈悬浮液。反应介质方面类似于VLA P075-178。在过氧化氢添加完成后45分钟,未检测到4-[4-(甲基亚磺酰基)苯基]-3-苯基-2(5H)-呋喃酮。在添加2V水淬灭后,冷却至0℃,过滤并洗涤滤饼,所获得的固体含有0.02%的4-[4-(甲基亚磺酰基)苯基]-3-苯基-2(5H)-呋喃酮。该试验确认了在VLA P075-178中获得的令人满意的结果。

[0605] 因此,反应介质可为轻微浑浊或非均相白色悬浮液,IPC规范在过氧化氢添加完成后仅加热1h之后实现。6V ACN对反应介质的过饱和对于RXB物类向罗非昔布(RXB-201)的转

化似乎不是问题。0.25V纯水添加对氧化动力学改善具有显著影响。氧化介质中RXB物类的过饱和导致了对IPC专用的样品结晶。进行研究以建立最佳样品制备。

[0606] IPC样品制备的优化

[0607] 通过直接取样搅拌的反应混合物执行IPC。这种非均匀采样难以代表性地执行。因此，更换搅拌的悬浮液采样。将悬浮的等分试样过滤，并分析固体。由于RXB物类的低溶解度，假定滤饼分析的代表性令人满意，特别是关于4-[4-(甲基亚磺酰基)苯基]-3-苯基-2(5H)-呋喃酮比率。这一假设在本工作中得到了验证。在试验CHG P059-084期间执行IPC制备的研究，并示于下表24中。

[0608] 表24.IPC样品制备条件的筛选.

[0609]

时间	温度	H_2O	相	RXB-呋喃酮	RXB-亚砜	RXB-羟基	RXB-201
IPC1	65°C	0V	代表性	n.d.	7.90	0.44	91.66
IPC2	65°C	0V	代表性	n.d.	n.d.	0.58	99.40
IPC3a	20°C	0V	未洗涤的滤饼	n.d.	0.02	0.09	99.86
			ML	n.d.	0.07	2.13	96.91
IPC3b	20°C	2V	未洗涤的滤饼	n.d.	0.02	0.12	99.82
			ML	n.d.	0.09	4.39	93.57
分离	0°C	2V	洗涤的滤饼	n.d.	0.02	0.07	99.85
			ML	n.d.	0.13	7.85	88.80

[0610] 在代表性取样(在搅拌的悬浮液中采样)下执行两个第一IPC(IPC1和IPC2)。IPC2指示完全转化:4-[4-(甲基亚磺酰基)苯基]-3-苯基-2(5H)-呋喃酮＝n.d.通过取样≈1mL反应介质，冷却至室温并过滤执行IPC3a。分析滤饼和母液。滤饼中4-[4-(甲基亚磺酰基)苯基]-3-苯基-2(5H)-呋喃酮＝0.02％。通过取样≈1mL反应介质，冷却至室温并加入≈2V水并过滤来执行IPC3b。分析滤饼和母液。滤饼中4-[4-(甲基亚磺酰基)苯基]-3-苯基-2(5H)-呋喃酮＝0.02％。在将反应介质冷却至室温、添加2V水、冷却至0℃、过滤和标准滤饼洗涤之后获得实验的整个产物。滤饼中4-[4-(甲基亚磺酰基)苯基]-3-苯基-2(5H)-呋喃酮＝0.02％。

[0611] 这些试验显示出，IPC 3a和IPC 3b技术给出了与试验CHG P059-084的分离化合物相同的4-[4-(甲基亚磺酰基)苯基]-3-苯基-2(5H)-呋喃酮比率的结果。如果我们考虑所有的RXB衍生物，IPC3a技术给出了最接近的结果。在表24中报道了另一种杂质，称为4-[4-(甲磺酰基)苯基]-3-苯基-5-羟基呋喃-2-酮(RXB-羟基)。其提出的结构在图16中示出。在RRT 0.63下检测到该杂质。在预降解测试期间执行的LCMS分析示出质量等于[RXB-201+16]。该羟基化在文献中报道，特别是利用氧。参见D.A.Nicoll-Griffith等人Bioorg.Med.Chem.Lett.2000,10,2683和E.J.Corey等人Tetrahedron Lett.2005,46,927，其全文并入本文中。该杂质总是在罗非昔布(RXB-201)样品中观察到，其中在氧化过程期间未使用氮气流。4-[4-(甲磺酰基)苯基]-3-苯基-5-羟基呋喃-2-酮比率在粗制罗非昔布(RXB-201)(批量F801)中仅0.03％。该较低比率可以由所用的氮气气氛来解释。

[0612] 亚硫酸钠淬灭的抑制

[0613] 在方案3中描述的当前合成方法中，将亚硫酸钠以水溶液使用以淬灭反应介质中添加的过量过氧化氢。预先获得具有0.5％的炽灼残渣的粗制罗非昔布(RXB-201)F801。认

为该材料在重结晶之前的澄清期间导致过滤器堵塞。还研究了重结晶过程期间灰分的影响。设想了亚硫酸钠淬灭的抑制并且进行了使用测试。通过添加2V纯水(CHG P059-092)替代该淬灭。该试验示出许多优点：

[0614] • 在不使用Na2SO3的情况下获得更好的收率：92％而非86％

[0615] • 对于粗制罗非昔布(RXB-201)UHPLC特征没有遇到影响。

[0616] • 当进行重结晶时，在热过滤期间悬浮液中无颗粒(CHG P059-098)

[0617] 执行若干验证以确认过氧化氢移除的可行性：

[0618] • 在20℃下10天后，与粗制罗非昔布(RXB-201)母液(富集过量的过氧化氢)接触的不锈钢316L无腐蚀(CHG P059-084)。

[0619] • 粗制罗非昔布(RXB-201)不需要干燥。

[0620] • 对于粗制和重结晶罗非昔布(RXB-201)(CHG P059-098)两者，试纸条过氧化物测试呈阴性。粗制物洗液似乎足以有效地除去滤饼洗液中的痕量过氧化物。

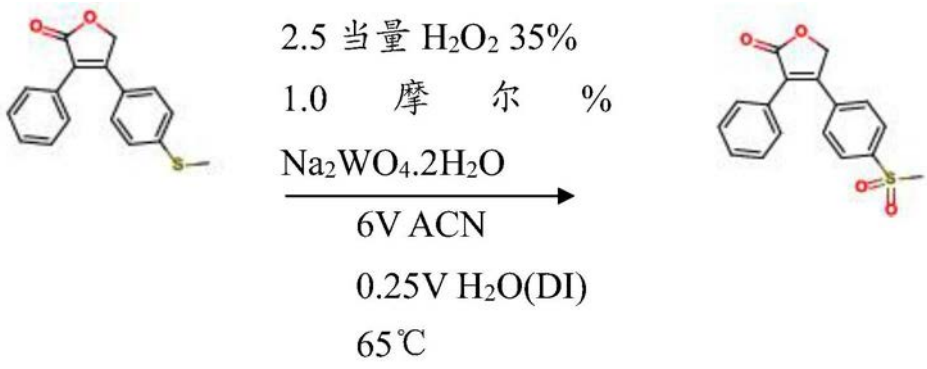
[0621] • 分离的粗制罗非昔布(RXB-201)对过氧化氢的稳定性非常令人满意。将粗制未洗涤罗非昔布(RXB-201)在室温下储存17天。未观察到UHPLC特征的演变(CHG P059-104)。

[0622] 考虑到所有这些优点，决定通过添加2V纯水代替亚硫酸钠淬灭。

[0623] 4-[4-(甲硫基)苯基]-3-苯基-2(5H)-呋喃酮的最优化氧化的流程.

[0624] 方案6示出了4-[4-(甲硫基)苯基]-3-苯基-2(5H)-呋喃酮氧化的最优化流程。

[0625] 方案6. 4-[4-(甲硫基)苯基]-3-苯基-2(5H)-呋喃酮氧化的最优化流程



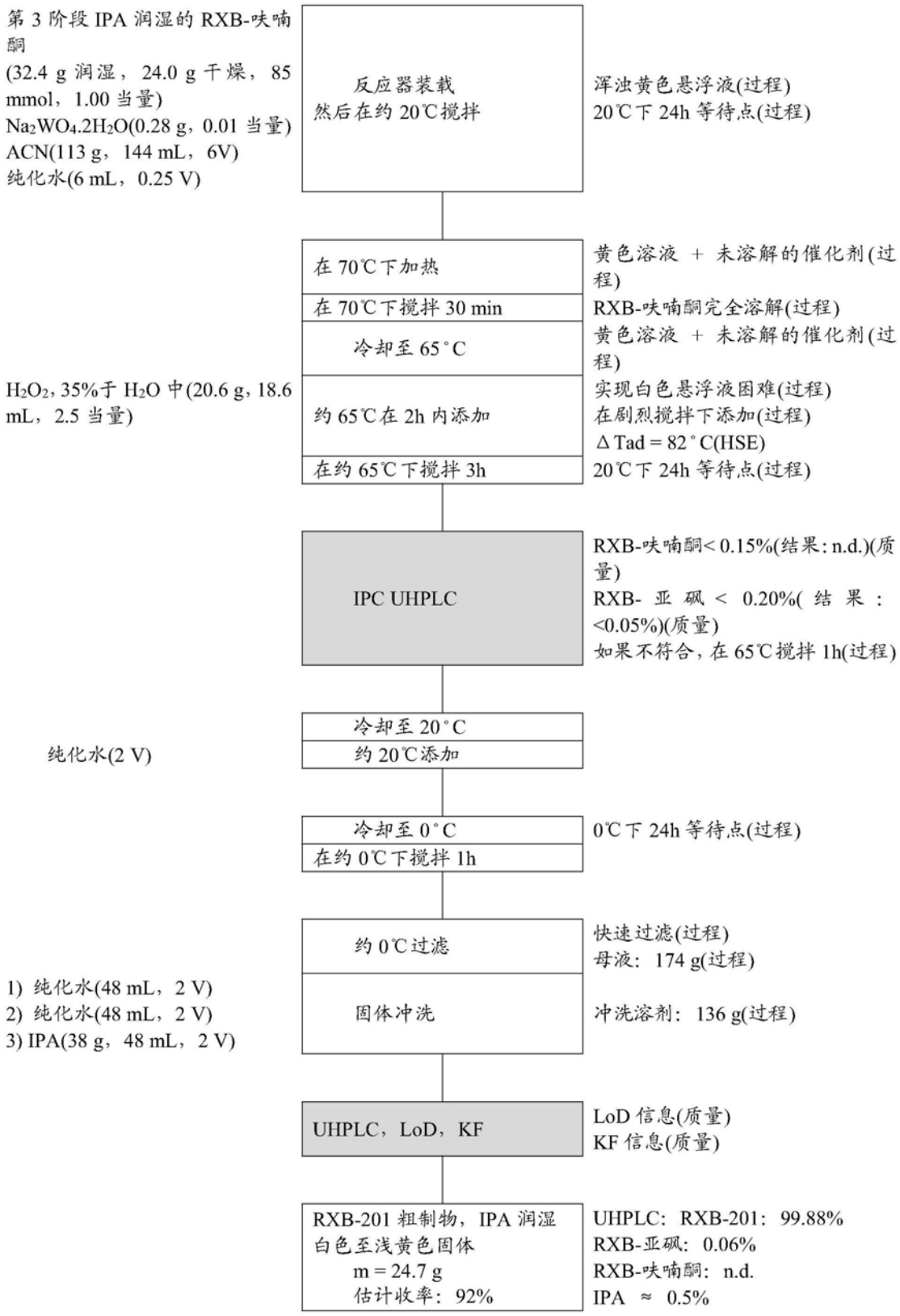
[0626]

第 3 阶段，IPA 润湿
(LoD = 35%)
RXB-呋喃酮
$C_{17}H_{14}O_2S$
MW = 282.36

第 4 阶段粗制物，
IPA 润湿
RXB-201 粗制物
$C_{17}H_{14}O_4S$
MW = 314.36

[0627] 信息涉及：质量，HSE，过程

[0628]



[0629] 量热法研究

[0630] 方案6中描绘的该最优化工艺经受量热法研究。在AlgochemARLAFD反应器设备上对40g 4-[4-(甲硫基)苯基]-3-苯基-2(5H)-呋喃酮执行热研究。致力于4-[4-(甲硫基)苯基]-3-苯基-2(5H)-呋喃酮氧化的量热法的结果汇总于下表25中。

[0631] 表25.最优化工艺下4-[4-(甲硫基)苯基]-3-苯基-2(5H)-呋喃酮氧化的量热数据.

[0632]

符号	说明	单位	步骤 1：添加
			H_2O_2
n	步骤 3 的摩尔数	mol	0.14
m	添加后的反应重量	g	285.4
m	添加的反应物重量	g	32.3
Tp	工艺温度	°C	65
Dadd	添加时间	min	120
Cp	平均比热	J/g/°C	2.3
tfin	添加后的热力结束	min	60
Q	释放的能量(如果放热，则结果为负)	kJ	-53.5
ΔHr	按 Hyox 的摩尔计的反应焓(如果放热，则结果为负)	kJ/mol	-382.1
Qr	以总反应混合物 kg 计的反应热(如果放热，则结果为负)	kJ/kg	-187.5
Qr	以添加的反应物 kg 计的反应热(如果放热，则结果为负)	kJ/kg	-1656.3
Pmax	观察的最大功率	W/kg	52
Pr	观察的平均功率	W/kg	32
Acc max	添加的 xx%的最大积累	%	6%，在添加 20%之后
Acc fin	在添加结束时的积累	%	5%
	气体释放	Y/N	N
Δtad	潜在绝热温升	°C	81.5
Tf 批量	最大最终温度，具有 100%积累	°C	146.5
MTSR max	最大最终温度，具有观察的最大积累	°C	70.2

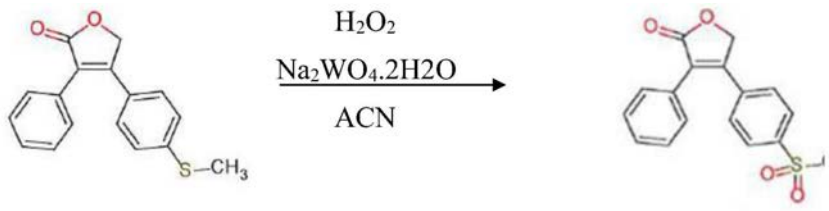
[0633] 在ΔHr＝-187kJ/kg下测量反应焓,其中Cp＝2.3J/g/℃。这导致在绝热条件ΔTad＝82℃下的潜在温度升高。该反应的放热特性已经是已知的,但新方法的主要改善是最大积累,现在在添加20％过氧化氢之后测量为6％。与前一过程相比,该积累除以3。因此,通过添加过氧化氢良好地控制放热。在考虑了所有量热参数后,反应的等级根据Stoessel量表在5之内为4级。

[0634] 该优化工作导致在工艺开始时实施0.25V纯水添加。由于该水添加,热积累现象显著降低。此外,该添加显示出对RXB物类氧化具有非常积极的影响。此时在过氧化氢添加完成后1或2小时而非6h之后达到IPC规范。为了使IPC结果的重现性更好,还测试了新的IPC制备技术。动力学模型允许更好地理解氧化的演变。氧化从开始添加过氧化氢就开始,其中第一氧化比第二氧化快十倍。在检查其带来的所有优点之后,验证了该亚硫酸钠淬灭的移除。

[0635] 热研究报告

[0636] 反应方案示于以下方案7中：

[0637] 方案7.反应方案



[0638]

第 3 阶段	第 4 阶段
RXB-呋喃酮	RXB-201 粗制物
$C_{17}H_{14}O_2S$	$C_{17}H_{14}O_4S$
MW = 282.36	MW = 314.36

[0639] 原材料示于表26中。

[0640] 表26.原材料

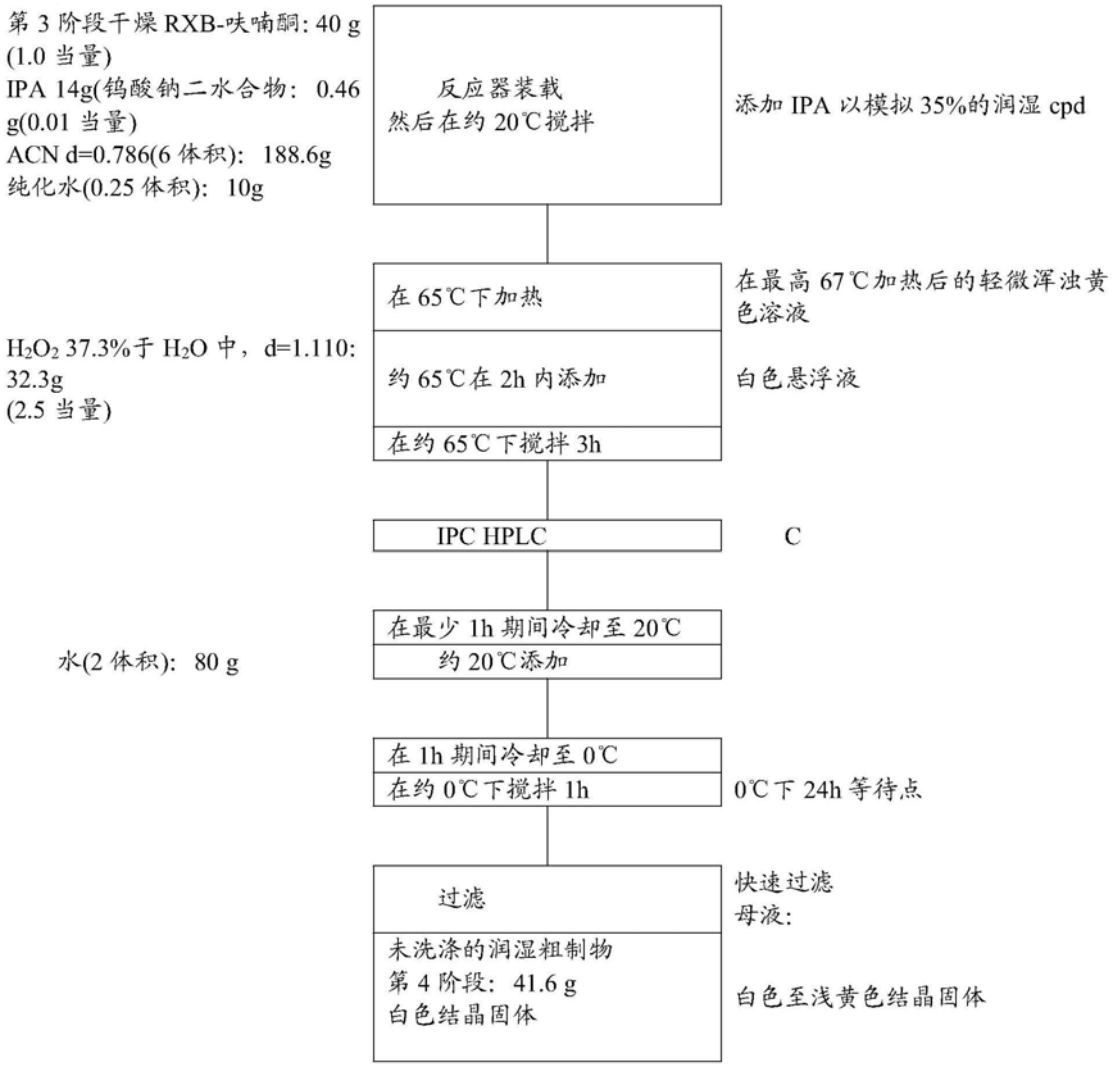
[0641]

BATCH	MW	mol Nb	Eq Nb	质量(g)	密度	体 积 (mL)
第 3 阶段干燥 RXB 呋喃酮 (VLA P072-132)	282.36	1.417E-1	1.000	40.0	1	40.0
异丙醇(Aldrich)	60	2.333E-1	1.646	14	0.785	17.8
乙腈(carlo erba)	41	4.600E+0	32.46	188.6	0.786	239.9
DI 水	18	5.556E-1	3.921	10	1	10.0
钨酸钠二水合物(alfa)	329.9	1.394E-3	0.010	0.46	3.2	0.14
过氧化氢 37.3%	34	3.541E-1	2.499	32.3	1.135	38.5

[0642] 量热测试的流程在以下方案8中示出。

[0643] 方案8.

[0644]



[0645] 量热数据示于下表27中。

[0646] 表27.量热数据

[0647]

符号	说明	单位	步骤 1: 添加
			H_2O_2
n	步骤 3 的摩尔数	mol	0.14
m	添加后的反应重量	g	285.4
m	添加的反应物重量	g	32.3
Tp	工艺温度	°C	65
Dadd	添加时间	min	120
Cp	平均比热	J/g/°C	2.3
tfin	添加后的热力结束	min	60
Q	释放的能量(如果放热，则结果为负)	kJ	-53.5
ΔHr	按 Hyox 的摩尔计的反应焓(如果放热，则结果为负)	kJ/mol	-382.1
Qr	以总反应混合物 kg 计的反应热(如果放热，则结果为负)	kJ/kg	-187.5

[0648]

符号	说明	单位	步骤 1：添加
Qr	以添加的反应物 kg 计的反应热(如果放热，则结果为负)	kJ/kg	-1656.3
Pmax	观察的最大功率	W/kg	52
Pr	观察的平均功率	W/kg	32
Acc max	添加的 xx%的最大积累	%	6%，在添加 20%之后
Acc fin	在添加结束时的积累	%	5%
	气体释放	Y/N	N
Δtad	潜在绝热温升	˚C	81.5
Tf 批量	最大最终温度，具有 100%积累	˚C	146.5
MTSR max	最大最终温度，具有观察的最大积累	˚C	70.2

[0649] 热稳定性数据示于下表28中(DSC)。

[0650] 表28.热稳定性

[0651]

类型	说明	出处	热现象							动力学	能量	
原材料	钨酸钠	alfa	1:	吸热	从	87	℃至	130	˚C	快速	75	J/g
			2:	放热	从	236	℃至	305	˚C	缓慢	-120	J/g
原材料	H_2O_2 35%	acros	1:	放热	从	47	℃至	149	˚C	快速	-981	J/g
			2:	吸热	从	275	℃至	378	˚C	缓慢	226	J/g
原材料	Stade 3	SHD 390 173	1:	吸热	从	141	℃至	155	˚C	快速	114	J/g
反应混合物	ACN+H_2O_2	SHD	1:	放热	从	79	℃至	138	˚C	缓慢	-33	J/g
			2:	放热	从	174	℃至	212	˚C	快速	-42	J/g
			3:	放热	从	272	℃至	371	˚C	快速	-492	J/g
反应混合物	在 H_2O_2 添加之前	如果 19 05 08	1:	吸热	从	234	℃至	284	˚C	缓慢	28	J/g
			2:	放热	从	284	℃至	362	˚C	缓慢	-32	J/g
反应混合物	在 H_2O_2 添加之后+3h，65℃下	如果 19 05 08	1:	放热	从	308	℃至	384	˚C	缓慢	-28	J/g
粗制产物	分离，润湿，未洗涤	如果 19 05 08	1:	吸热	从	189	℃至	214	˚C	快速	93	J/g
			2:	放热	从	339	℃至	400	˚C	快速	-260	J/g

[0652] H_2O_2的添加是放热的，能量释放由H_2O_2的添加速率良好地控制(添加约20％后，最大热积累为6％)。反应混合物是均相的并且保持可易于搅拌。在DSC中，H_2O_2从47℃表现出重要的放热(-981J/g)。混合物乙腈/H_2O_2从272℃是不稳定的(-492J/g)。添加之前和之后的反应混合物更稳定，在284℃下开始有非常小的放热。

[0653] 在正常合成条件下，半间歇过程是安全的。MSTR为70℃，并且可计算144℃的TD24。引发分解的风险较低，但必须良好地控制添加速率，并且必须恰当地引发反应以避免H_2O_2积累。

[0654] 表29.附加的数据

[0655]

符号	说明	单位	结果
Tf批量	最大最终温度,具有100%积累	℃	146
Tdec	通过DSC确定的最低分解温度	℃	47
TD_{24}	TMR＝24h的温度	℃	不可用
TD_8	TMR＝8的温度	℃	不可用
Eb	反应混合物沸点	℃	82
Tp	工艺温度	℃	65
	主反应热势		平均水平
	次级反应热势		高
	步骤分级		4

[0656] 主反应的能量可以将物料温度增加至146℃。在该温度下,可引发的分解为H_2O_2分解,给出了H_2O_2的981J/g额外能量。如果我们认为一半的H_2O_2分解且另一半用于反应,则绝热温升将为24℃且最终温度为170℃。反应混合物的分解不应被引发。如果使用密闭容器,压力可达到9巴。如果使用开口容器而无冷凝器,则将达到沸点。总能量可以蒸发72g,即乙腈初始量的38%。反应力可以在1SOW/kg下估计为82℃。蒸气速率在约230m^3的ACN/h下计算。可能有溢流的风险。工艺的安全性取决于对H_2O_2添加的温度和时间的考虑。附加数据示于表29中。

[0657] 图17示出氧化反应的一般方案。图18示出致力于H_2O_2的加入。图19示出显示通过合成反应可达到的最高温度(TSR)。图20示出反应产物的转化。图21示出氧化反应力。

[0658] 表30示出了用于反应分类的值。反应分类也在图22中示出。

[0659] 表30.用于分类反应的值

[0660]

反应类型	*-ΔH(J/g)*	*ΔT ad.(℃)*	*TMRad(h)*
剧烈放热分解	*>800*	*400*	
高反应(高风险)	*400-800*	*200-400*	*<8*
平均反应(平均风险)	*100-400*	*50-200*	*8-24*
当前反应 (不存在压力增加时的低风险)	*<100*	*<50*	*>24*

[0661] 实施例9——罗非昔布(TRM-201)-相关杂质的计算致突变性分析

[0662] 引言

[0663] 本文所述的主题还涉及罗非昔布(TRM-201)杂质的潜在致突变性的评价。通过在几种不同的计算机软件程序中测试结构,然后对计算机数据进行专家审查来执行评估。

[0664] 在过去几年中,使用计算机(计算)工具来预测毒性已大幅增加,并且现在不仅在制药工业中,而且在化学和化妆品领域中也很成熟。这具体地反映在人用药品技术要求国际协调理事会(International Council for Harmonization of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use,ICH)M7指南在2015年的潜在基因毒性杂质和定型领域,这是支持使用计算机工具作为用于进行体外或体内测试的初始代用品

的第一个规范性文件(ICH M7_Step 5,2015)。M 7指南的目的是有助于鉴定和表征具有致突变风险的杂质,并且概述对各种类别(1-5类)化合物的控制策略,以限制对受试者潜在的致癌风险。根据ICH M7“the absence of structural alerts from two complimentary quantitative structure activity relationship[(Q)SAR]methodologies(expert rule-based and statistical)is sufficient to conclude that the impurity is of no mutagenic concern,and no further testing is recommended(Class 5inFIG.23)”。

[0665] 预测毒性的计算机软件程序将生物学和化学与建模和计算科学相结合,以提高在毒理学领域中的预测能力。采用基于知识的专家系统如DEREK Nexus(Lhasa,Ltd.)、Leadscope Expert Alerts(Leadscope,Inc.)和GT_Expert(Multicase,Inc.)的计算机技术基于结构规则的存在。使用基于毒性数据和机制的专家知识来创建关于结构中毒性可能性的规则,其中来自所有适用规则的信息用于进行总体预测。规则通常被编码为与测试化学品匹配的一个或多个子结构。当预测警示匹配时即进行预测。这些规则通常指示用于任何阳性预测的机制基础。基于统计的系统,如Model Applier(Leadscope,Inc.)、Case Ultra(Multicase,Inc.)和EPAT.E.S.T.(US EPA)通常称为定量构效关系(QSAR)模型,并用于基于化学结构预测各种毒性终点。这些模型由历史实验室数据(训练集)构造,其中化学子结构和分子特性(描述符)由化学品列表生成。使用这些描述符构建基于统计的数学模型以预测目标毒理学效应。

[0666] 在ICH M7指南中涉及的主要终点是DNA反应性致突变性,对于该终点,Ames细菌致突变性测定是优选的测定。基于结构的计算机评价具有良好的区分诱变剂与非诱变剂的能力,在与Ames测定结果比较时具有通常较高的一致性(Sutter等人,2013)。非致突变的遗传毒物通常具有阈值机制,并且通常不会在一般作为杂质存在的水平上对受试者造成致癌风险(EMEA Guideline on the Limits of Genotoxic Impurities,2006)。

[0667] 材料和方法

[0668] 目前的ICH M7指南(ICH M7(R1),2018)指出,应使用两种互补的计算机方法将某些药物杂质定性为非致突变的。为满足ICH M7指南,该报告涵盖了使用基于规则的系统(DEREKNexus)和基于统计的系统(Leadscope Model Applier)的计算机分析。为了提供关于任何阳性或阴性预测相关性的附加支持证据并阐明冲突结果的任何潜在原因,审查了来自每个计算机软件程序的预测性数据。Dobo等人(2012)已表明使用计算机方法预测阴性结果在整个行业中具有94%的阴性预测值,并且当另外进行专家审查时,该值增加至99%。在数据审查后,进行总体致突变性预测(阳性或阴性)。

[0669] 对于推荐的控制行为,根据Muller等人(2006)最初开发的ICH M7控制策略,使用结果从1-5进行结构分类。例如,如果发现杂质不具有结构警示或者具有归纳有足够数据以证明缺乏致突变性的警示,则可将该杂质视为第5类(非致突变)。如果杂质具有警示但警示与非致突变亲本相同,或者如果警示可被科学地解除,则其也可被视为非致突变(4类)。如果杂质具有不能排除潜在致突变性的警示结构,则该杂质将被视为第3类,并且应当基于给药持续时间控制在或低于1.5μg/天的通用毒理学关注阈值(TTC)或调整的TTC。

[0670] 计算机软件——DEREK Nexus

[0671] DEREK是基于知识和规则的预测性毒理学软件程序,其对终点风险进行定性估计。基于知识的系统是这样一种计算机程序:其包含毒理学的专家知识规则,并且通常在无实

验数据可用时应用该规则来关于化学品毒性进行预测。风险的定性估计按概率降序被归类为“特定”、“可能”、“似合理”、“模棱两可”、“怀疑”、“不太可能”、“不可能”或“无活性”。

[0672] DEREK Nexus包含专家衍生的功能以提供细菌体外致突变性的阴性(无活性)预测。Lhasa Ames参考集由各种数据集(例如NTP、FDA CFSAN、ISSSTY、Kirkland、Bursi、Benchmark、Acid Halide Data、Member Data等)构成,并且由具有132个致突变性警示的9,900种化合物组成(Lhasa Knowledge Suite,Nexus 2.2Release Notes)。

[0673] 对非警示化合物评价,以鉴定未分类和错误分类的特征。分子中的错误分类特征来源于Lhasa参考集中的非警示诱变剂。未存在于Lhasa参考集中的分子中的特征被认为是未分类的。对于其中分子中的所有特征存在于来自参考集的准确分类的化合物中的化合物,显示阴性预测(无活性)。对具有错误分类或未分类特征的化合物的预测保持为阴性,并且这些特征被突出显示以使得能够进行预测的专家评估。据报道对于没有错误分类或未分类特征的化合物,阴性预测性较高(86-94%),与Ames测定法相当。

[0674] 特别地使用致突变性终点进行DEREK分析。

[0675] 计算机软件——CASE Ultra

[0676] CASE Ultra(CASE)软件是基于统计(GT1_BMut模型)和规则(GT_Expert)的系统,所述系统被设计用于揭示化学品的结构与它们在特定生物学测定中的活性之间的关系。其已被设计成处理“非同源”数据库,即由通常不适合于用传统的定量构效关系(QSAR)类技术处理的结构上不相关的分子组成的数据库。因此,其主要目的是发现区分活性分子和无活性分子的结构实体,并且它的成功取决于化学结构与活性之间的关系确实存在的工作假说的有效性。如所指出,该程序从多个可能的亚结构单元中选择其自身描述符,并且在没有人为干预的情况下创建分子描述符词典。所选择的描述符被表征为活化(生原体)或失活(非生物活性片段)。该程序还考虑了若干其他因素,诸如分子量、辛醇/水LogP、水溶性、Lipinski五规则和肠道吸收。所有的警示贡献均被考虑在内,并且缩放的警示权重和回归系数用于最终的总概率计算。在程序中突出显示未知片段、阳性(活化)和失活警示,并且还提供总体阳性概率。CASE Ultra选择容易识别为分子的一部分的警示的能力是该方法的主要优点。实际上,由CASE Ultra鉴定分子中嵌入的结构组分为人类智能可在代谢或受体结合的可能结构位点方面进行开发提供了立足点。这些模块是通过美国FDA和Multicase,Inc之间的协同合作开发的。数据库(版本3.0)包含13,514个独特的结构(6982个阳性,6532个阴性)。

[0677] Konsolidator是一种知识驱动的算法,它生成有用的支持证据以帮助执行专家审查的那些。它生成专家审查所需的支持证据和监管性提交的计算机预测。它从多个统计和专家规则模型获取测试结果,并通过使用大型化学品数据库运行查询来重新评价警示。Konsolidator引入有CASE Ultra版本1.6.0.0,并且目前仅支持细菌致突变性模型。

[0678] Model Applier

[0679] Leadscope®FDA Model Applier(LSMA)是使用(Q)SAR模型的基于统计的系统,以为化学品的潜在毒性提供定量预测概率。所有的Model Applier(Q)SAR在FDA由信息和计算安全分析人员(Informatics and Computational Safety Analysis Staff,ICSAS)构建。用于预备模型训练集的证据权重方法和数据来源的完整文档已由ICSAS集团公布(Matthews等人,2008)。

[0680] LSMA评估使用ICH M7设置采用域分析进行。本申请的设置将低于0.4的预测概率指定为阴性，将大于或等于0.6的概率指定为阳性。如果预测指示“不确定”，则概率落入那些截止之间。为了本报告中的分析目的，≥0.61-0.79的预测概率得分被认为是中度阳性，并且≥0.80-1.0被认为是强阳性。

[0681] Bacterial Mut模型是2018年软件中新开发的。其被构造成将SAR Genetox数据库、Bacterial Mutation警示参考集和现有FDA RCA模型(SalmonellaMut和E Coli-TA 102A-T Mut)的数据进行整合，以全面地提高性能。训练集包含9109个训练化合物(4710个阳性/3752个阴性)。当模型(版本1.0)针对其自身进行测试并进行交互验证时，其性能度量如下：

[0682]

实际		交互验证(5%LMO)
83.4	准确度	84.6
82.9	灵敏度	84.1
84.3	特异性	85.3
86.6	阳性预测	87.8
79.9	阴性预测	81.0

[0683] 对于所有结构，使用致突变性终点特异性地进行Model Applier分析。

[0684] EPA T.E.S.T.

[0685] EPA毒性评估软件工具(TEST)由环境保护局(Environmental Protection Agency)开发以允许用户容易地使用各种QSAR方法估计毒性。TEST提供了多种预测方法(层次、FDA、单一模型、基团贡献、最近邻、一致性和随机森林)，使得可以对预测的毒性具有更大的信心。若干端点可用于评价；然而，在该评价中仅使用Ames致突变性终点。来自一致法的预测毒性表示来自并入TEST软件中的所有不同QSAR方法的预测毒性的平均值。一致法实现了最佳预测准确度(一致性)和对于Ames测定的预测覆盖率，并且这是用于当前评价的方法。在TEST中，预测值≥0.50被视为阳性。出于分析目的，≥0.61-0.79的预测概率得分被视为中度阳性，≥0.80-1.0被视为强阳性。

[0686] 使用以Java编写的计算机代码来计算分子描述符(结构的物理特征)。分子计算的基础是Chemistry Development套件(Steinbeck等人，2003)。使用MDL QSAR、Dragon和Molconn-z验证描述符值。描述符值一般符合较好(除对描述符的描述符定义的较小差异外，诸如氢键受体数量)。最终数据集由5743种化学品组成，其基于Hansen等人(2009)编译的数据集。

[0687] 罗非昔布(TRM-201)

[0688] 根据NDA21,042(1999)和VIOXX®的药物标签(罗非昔布片剂和口服悬浮液)(2016)：

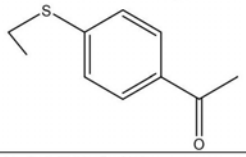
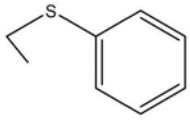
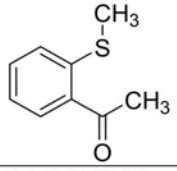
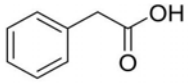
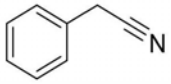
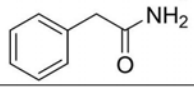
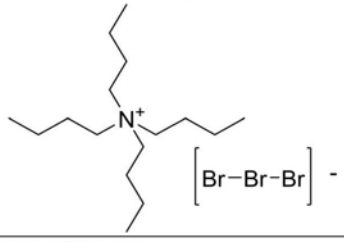
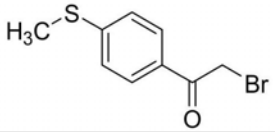
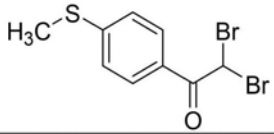
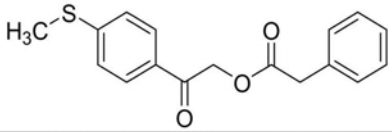
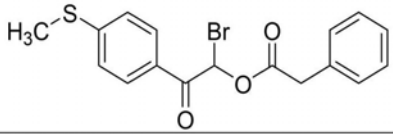
[0689] 对罗非昔布(L-748,731)在一系列基因毒性测定中进行测试，且未发现是致突变的或致染色体断裂的。当最多至6000μg/板测试时，在存在和不存在外源性代谢活化系统(S9)的情况下，L-748,731对于鼠伤寒沙门氏菌(Salmonella typhimurium)(TA98、TA100、TA1535、TA97a)和大肠杆菌(E.coli)(WP2、WP2uvrA、WP2 uvrA pKM101)中的致突变性呈阴性。在采用和不采用S-9情况下测试的所有浓度下，在体外测定中，L-748,731对于中国仓鼠肺细胞中的突变呈阴性。在使用CHO细胞进行的染色体畸变研究中，在采用S-9时25至125μM

下或不具有S-9活化时25至100μM下，异常细胞的百分比没有显著增加。

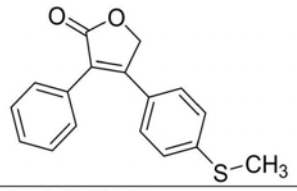
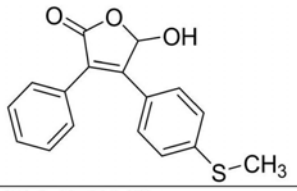
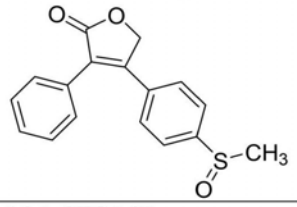
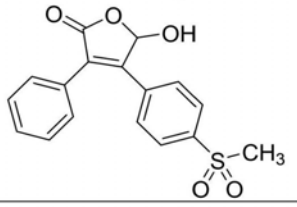
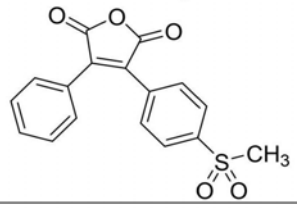
[0690] 罗非昔布在剂量水平分别最多至60mg/kg和8mg/kg的小鼠或大鼠中也没有致癌性。

[0691] 评价的结构

[0692]

1.A-RSM1-00 • 名称：1-(4-(乙硫基)苯基)乙-1-酮 • 分子量：180.27 g/mol 	2.A-RSM1-01 • 名称：乙基(苯基)硫烷 • 分子量：138.23 g/mol 
3.A-RSM1-02 • 名称：1-(2-(甲硫基)苯基)乙-1-酮 • 分子量：166.24 g/mol 	4.A-RSM2-00 • 名称：2-苯乙酸 • 分子量：136.15 g/mol 
5.A-RSM2-01 • 名称：2-苯乙腈 • 分子量：117.15 g/mol 	6.A-RSM2-02 • 名称：2-苯乙酰胺 • 分子量：135.17 g/mol 
7.A-CRM1-00 • 名称：四丁基铵 • 分子量：239.17 g/mol 	
8.A-STG1-00 • 名称：2-溴-1-(4-(甲硫基)苯基)乙-1-酮 • 分子量：245.13 g/mol 	9.A-STG1-01 • 名称：2,2-二溴-1-(4-(甲硫基)苯基)乙-1-酮 • 分子量：324.03 g/mol 
10.A-STG2-00 • 名称：2-苯乙酸 2-(4-(甲硫基)苯基)-2-氧代乙基酯 • 分子量：300.37 g/mol 	11.A-STG2-01 • 名称：2-苯乙酸 1-溴-2-(4-(甲硫基)苯基)-2-氧代乙基酯 • 分子量：379.27 g/mol 
12.A-STG3-00 • 名称：4-(4-(甲硫基)苯基)-3-苯基呋喃-2(5H)-酮 • 分子量：282.36 g/mol	13.A-STG3-01 • 名称：5-羟基-4-(4-(甲硫基)苯基)-3-苯基呋喃-2(5H)-酮 • 分子量：298.36 g/mol

[0693]

<table>
<tr><td>  </td><td>  </td></tr>
<tr><td>14.A-STG4-01
• 名称：4-(4-(甲基亚磺酰基)苯基)-3-苯基呋喃-2(5H)-酮
• 分子量：298.36 g/mol
  </td><td>15.A-STG4-02
• 名称：5-羟基-4-(4-(甲磺酰基)苯基)-3-苯基呋喃-2(5H)-酮
• 分子量：330.35 g/mol
  </td></tr>
<tr><td>16.A-STG4-03
• 名称：3-(4-(甲磺酰基)苯基)-4-苯基呋喃-2,5-二酮
• 分子量：328.34 g/mol
  </td><td></td></tr>
</table>

[0694] 结果

[0695] 1.A-RSM1-00

[0696] 在基于规则的DEREK中，预测A-RSM1-00对“体外细菌(鼠伤寒沙门氏菌和大肠杆菌)的致突变性”无活性(阴性)，且没有错误分类或未分类的特征。

[0697] 在基于统计的Leadscope Model Applier中，A-RSM1-00在Bacterial Mut模型中预测为阴性，概率评分为0.399。该模型中涵盖了结构的大部分主要特征，并且几种类似物被示出以支持预测。

[0698] 2.A-RSM1-01

[0699] 在基于规则的DEREK中，预测A-RSM1-01对“体外细菌(鼠伤寒沙门氏菌和大肠杆菌)的致突变性”无活性(阴性)，且没有错误分类或未分类的特征。

[0700] 在基于统计的Leadscope Model Applier中，没有对A-RSM1-01进行预测，因为预测值为0.472，其处于不能由软件进行可靠预测的灰色区域中。然而，非致突变1,2-双(苯硫基)乙烷(LS-1491)在训练集中示为类似物，具有79％相似性。由于Model Applier中的不确定性预测，还使用Case Ultra对A-RSM1-01进行评价。其在GT1_BMut模型中预测为阴性，计算概率为22.9％；未识别出警示。

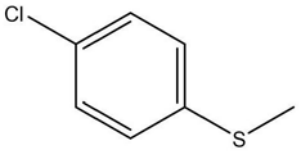
[0701] 3.A-RSM1-02

[0702] 在基于规则的DEREK中，预测A-RSM1-02对“体外细菌(鼠伤寒沙门氏菌和大肠杆菌)的致突变性”无活性(阴性)，且没有错误分类或未分类的特征。

[0703] 在基于统计的Leadscope Model Applier中，没有对A-RSM1-02进行预测，因为预测值为0.4，其处于不能由软件进行可靠预测的灰色区域中。由于Model Applier中的不确定性预测，还使用Case Ultra对A-RSM1-02进行评价。其在GT1_BMut模型中预测为不确定，

计算概率为48.3％,其处于40-60％的灰色区域内。识别出一个阳性警示,但软件排除了它,因为类似物是阴性的,并且所有阳性类似物均含有A-RSM1-02中不存在的反应性基团。Konsolidator总结果调用是阴性的,因为发现所有识别的警示/特征与诱变活性无关。

[0704] 对于基于统计的预测的进一步的可信度,使用TEST分析A-RSM1-02,并且预测其致突变性为阴性,预测值为0.09。外部和训练集中类似物的相似系数高达0.80,并且相关类似物被示出以支持预测,包括非致突变CASRN123-09-1(对氯茴香硫醚)(Leber等人,1993)。

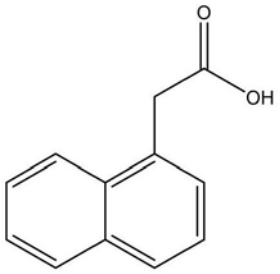
[0705] 

对氯茴香硫醚

[0706] 4.A-RSM2-00

[0707] 在基于规则的DEREK中,预测A-RSM2-00对“体外细菌(鼠伤寒沙门氏菌和大肠杆菌)的致突变性”无活性(阴性),且没有错误分类或未分类的特征。

[0708] 在基于统计的Leadscope Model Applier中,A-RSM2-00在Bacterial Mut模型中预测为阴性,概率评分为0.072。该模型中涵盖了结构的主要特征,并且相关类似物被示出以支持预测,包括具有72％相似性的LS-7536(α-萘乙酸)。

[0709] 

α-萘乙酸

[0710] 5.A-RSM2-01

[0711] 在基于规则的DEREK中,预测A-RSM2-01对“体外细菌(鼠伤寒沙门氏菌和大肠杆菌)的致突变性”无活性(阴性),且没有错误分类或未分类的特征。

[0712] 在基于统计的Leadscope Model Applier中,A-RSM2-01在Bacterial Mut模型中预测为阴性,概率评分为0.145。该模型中涵盖了结构的主要特征,并且A-RSM2-01在Leadscope数据库中与LS-817(苯乙腈)准确匹配,其对致突变性为试验阴性。

[0713] 6.A-RSM2-02

[0714] 在基于规则的DEREK中,预测A-RSM2-02对“体外细菌(鼠伤寒沙门氏菌和大肠杆菌)的致突变性”无活性(阴性),且没有错误分类或未分类的特征。

[0715] 在基于统计的Leadscope Model Applier中,A-RSM2-02在Bacterial Mut模型中预测为阴性,概率评分为0.170。该模型中涵盖了结构的主要特征,并且几种类似物被示出以支持预测。

[0716] 7.A-CRM1-00

[0717] 在基于规则的DEREK中,预测A-CRM1-00对“体外细菌(鼠伤寒沙门氏菌和大肠杆菌)的致突变性”无活性(阴性),且没有错误分类或未分类的特征。$Br^{[III]}$盐特征被认为是未

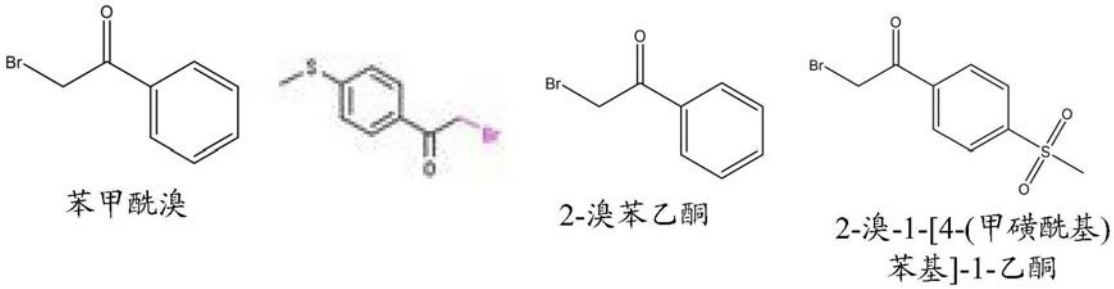
分类的特征。未分类的特征是在Lhasa Ames测试参考集中未存在的那些，并且与任何结构警示或Derek中的(体外细菌)致突变性的实例不匹配。预测其在体外细菌(Ames)致突变性测试中是无活性的。

[0718] 在基于统计的Leadscope Model Applier中，A-CRM1-00在Bacterial Mut模型中预测为阴性，概率评分为0.055。该模型中涵盖了结构的主要特征，并且相关类似物被示出以支持预测，包括非致突变LS-190530(四丙基溴化铵;CASRN 1941-30-6)。

[0719] 8.A-STG1-00

[0720] 在基于规则的DEREK中，预测A-STG1-00对“体外细菌(鼠伤寒沙门氏菌和大肠杆菌)的致突变性”无活性(阴性)，且没有错误分类或未分类的特征。虽然含有烷基溴，但DEREK中的027警示含有若干排除标准，包括对于伯α-卤代酮的排除标准。研究表明，一些苯甲酰甲基溴可以被DMSO溶剂氧化，得到致突变的苯甲酰甲醛，其产生当使用丙酮作为溶剂时没有观察到的阳性响应(Azuma等人，1997)。

[0721] 在基于统计的Leadscope Model Applier中，A-STG1-00在Bacterial Mut模型中预测为阳性，概率评分为0.770。阳性预测主要是由于烷基溴特征。虽然几种具有烷基卤特征的类似物被示出支持预测，具有62％相似性的类似物LS-188087(2-溴苯乙酮)示出并且对致突变性为实验阴性，并且具有54％相似性的类似物LS-394467(2-溴-1-[4-(甲磺酰基)苯基]-1-乙酮)对致突变性为实验阳性。

[0722] 

[0723] 对于基于统计的预测的进一步的可信度，使用TEST分析A-STG1-00，并且预测其致突变性为阴性，预测值为0.40。外部和训练集中类似物的相似系数高达0.66，并相关烷基卤类似物被示出以支持预测。

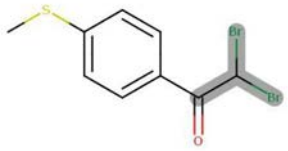
[0724] 9.A-STG1-01

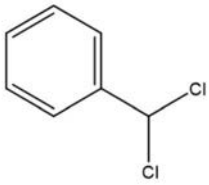
[0725] 在基于规则的DEREK中，预测A-STG1-01在DEREK中对“体外细菌(鼠伤寒沙门氏菌和大肠杆菌)的致突变性”似合理，这是由于gem-二卤化物的匹配警示326(下面以灰色突出显示的警示药效团)。该类化合物在Ames测试中在存在和不存在代谢活化的情况下均显示出致突变性，并且通常已经展示了末端gem-二卤化物、gem-二溴化物和gem-混合二卤化物(其是α-不饱和碳原子的，例如α,α-二氯甲苯)的活性(Zeiger等人，1992)。

[0726] 在基于统计的Leadscope Model Applier中，A-STG1-01在Bacterial Mut模型中预测为阳性，概率评分为0.870。阳性预测主要归因于烷基二溴化物特征，并且几种具有烷基溴特征的类似物被示出以支持预测。尽管不是二卤化物，但2-溴苯乙酮(LS-188087)示出为类似物并且在实验上对致突变性为阴性。

[0727] gem-二卤化物发挥其致突变效应的机制尚不清楚，但可能涉及这些化合物与DNA的直接反应，因为它们固有地为亲电子物类。给定的gem-二卤化物的反应性将取决于许多因素，包括围绕反应中心的空间和电子环境以及形成官能团的卤素原子的性质，其中二氯

化合物比二溴化合物的反应性低。

[0728] 



α,α-二氯甲苯

[0729] 10.A-STG2-00

[0730] 在基于规则的DEREK中,预测A-STG2-00对“体外细菌(鼠伤寒沙门氏菌和大肠杆菌)的致突变性”无活性(阴性),且没有错误分类或未分类的特征。

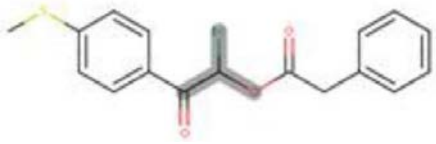
[0731] 在基于统计的Leadscope Model Applier中,A-STG2-00在Bacterial Mut模型中预测为阴性,概率评分为0.235。该模型中涵盖了结构的主要特征,并相关类似物被示出以支持预测。

[0732] 11.A-STG2-01

[0733] 在基于规则的DEREK中,预测A-STG2-01在DEREK中对“体外细菌(鼠伤寒沙门氏菌和大肠杆菌)的致突变性”似合理,这是由于烷基化剂的匹配警示027(下面以灰色突出显示的警示药效团)。027警示涵盖了其中带有官能团的碳是伯或仲烷基碳原子的烷基化剂,并且其包括缺少直接键合到硫上的羟基的烷基亚磺酸酯、磺酸酯和硫酸酯。

[0734] 在基于统计的Leadscope Model Applier中,A-STG2-01在Bacterial Mut模型中预测为阳性,概率评分为0.739。阳性预测主要归因于烷基溴特征,并且几种具有烷基溴特征的类似物被示出以支持预测。

[0735] 烷基卤是能够直接使DNA烷基化的亲电子物类。已知较短链的烷基氯(例如氯甲烷)是致突变的(Andrews等人,1976)。

[0736] 

[0737] 12.A-STG3-00

[0738] 在基于规则的DEREK中,预测A-STG3-00对“体外细菌(鼠伤寒沙门氏菌和大肠杆菌)的致突变性”无活性(阴性),且没有错误分类或未分类的特征。

[0739] 在基于统计的Leadscope Model Applier中,没有对A-STG3-00进行预测,因为预测值为0.488,其处于不能由软件进行可靠预测的灰色区域中。然而,罗非昔布在训练集中示为类似物,具有59%相似性。

[0740] 由于Model Applier中的不确定性预测,A-STG3-00也使用Case Ultra进行评价。其在GT1_BMut模型中预测为阴性,计算概率为17.8%;识别出2个警示和1个无活性特征。软件消除了所有警示,因为大部分类似物是阴性的,并且阳性类似物含有A-STG3-00中不存在的反应性基团。罗非昔布也在数据库中示为类似物,具有90.4%相似性。

[0741] 13.A-STG3-01

[0742] 在基于规则的DEREK中,预测A-STG3-01对“体外细菌(鼠伤寒沙门氏菌和大肠杆菌)的致突变性”无活性(阴性),且没有错误分类或未分类的特征。

[0743] 在基于统计的Leadscope Model Applier中,没有对A-STG3-01进行预测,因为预测值在灰色区域中为0.486。然而,罗非昔布在训练集中示为类似物,具有43%相似性。

[0744] 由于Model Applier中的不确定性预测,A-STG3-01也使用Case Ultra进行评价。其在GT1_BMut模型中预测为不确定性,计算概率为42.4%;识别出2个警示。软件消除了所有警示,因为大部分类似物是阴性的,并且大部分阳性类似物含有A-STG3-00中不存在的反应性基团。罗非昔布也在数据库中示为类似物,具有50%相似性。Konsolidator提出的结果是阴性调用,因为发现警示/特征与诱变活性无关。

[0745] 14.A-STG4-01

[0746] 在基于规则的DEREK中,预测A-STG4-01对“体外细菌(鼠伤寒沙门氏菌和大肠杆菌)的致突变性”无活性(阴性),且没有错误分类或未分类的特征。

[0747] 在基于统计的Leadscope Model Applier中,A-STG4-01在Bacterial Mut模型中预测为阴性,概率评分为0.353。该模型中涵盖了结构的大部分主要特征,并且相关类似物(包括非致突变罗非昔布)被示出以支持预测。

[0748] 15.A-STG4-02

[0749] 在基于规则的DEREK中,预测A-STG4-02对“体外细菌(鼠伤寒沙门氏菌和大肠杆菌)的致突变性”无活性(阴性),且没有错误分类或未分类的特征。

[0750] 在基于统计的Leadscope Model Applier中,A-STG4-02在Bacterial Mut模型中预测为阴性,概率评分为0.162。该模型中涵盖了结构的主要特征,并且相关类似物(包括非致突变罗非昔布)被示出以支持预测。

[0751] 16.A-STG4-03

[0752] 在基于规则的DEREK中,预测A-STG4-03对“体外细菌(鼠伤寒沙门氏菌和大肠杆菌)的致突变性”无活性(阴性),且没有错误分类或未分类的特征。

[0753] 在基于统计的Leadscope Model Applier中,A-STG4-01在Bacterial Mut模型中预测为阴性,概率评分为0.182。该模型中涵盖了结构的主要特征,并且相关类似物(包括非致突变罗非昔布)被示出以支持预测。

[0754] 将毒性的总体计算评估重点放在DNA反应性致突变性的潜力上。计算机结果和总体致突变性预测的汇总在下图23中列出。

[0755] 结论

[0756] 根据ICH M7标准,在至少2个互补软件程序中计算机评价TRM-201杂质的潜在致突变性,然后对数据进行专家审查。单独的模型结果和总体致突变性预测示于图23中示出。

[0757] 在基于规则的DEREK和基于统计的Model Applier中,A-RSM1-00、A-CRM1-00、A-RSM2-00、A-RSM2-02和A-STG2-00被预测为明显阴性。没有识别出警示,并且相关类似物被示出以支持预测。因此,根据ICH M7,它们可被认为是非致突变的(第5类)。

[0758] A-RSM1-01在基于规则的DEREK和基于统计的Case Ultra中预测为明显阴性。没有识别出警示,并且相关类似物被示出以支持预测。因此,根据ICH M7,其可被认为是非致突变的(第5类)。

[0759] 在基于规则的DEREK和基于统计的方法中,预测A-RSM1-02的致突变性为阴性,其在Model Applier和Case Ultra两者中都被认为是不确定的,但在TEST中预测为阴性。相关类似物被示出以支持预测。阴性预测和缺乏结构警示表明A-RSM1-02是非致突变的。因此,

其被认为是第5类杂质。

[0760] A-RSM2-01在基于规则的DEREK和基于统计的Model Applier中预测为明显阴性。其在Leadscope数据库中与阴性致突变性数据准确匹配。因此,其被认为是第5类杂质。

[0761] A-STG1-00在基于规则的DEREK中预测为阴性,并且在基于统计的Model Applier中预测为阳性,这是由于烷基溴特征的警示。由于苯甲酰甲基溴被排除,烷基卤特征在DEREK中没有警示,苯甲酰甲基溴可能被Ames测定中使用的DMSO氧化,导致假阳性结果。在A-STG1-00的情况下,硫由于其具有一些双键特征的能力而将吸电子,从而支持该结构的减小的反应性。A-STG1-00在基于统计的TEST中也被预测为阴性。因此,证据表明A-STG1-00是非致突变的(第4类)。

[0762] A-STG1-01在基于规则的DEREK和基于统计的Model Applier中被预测为阳性,这是由于烷基二溴化物特征的警示。虽然gem-二卤化物发挥其致突变效应的机制尚不清楚,但是由于这些物类的固有亲电性,它可能涉及与DNA的直接相互作用。任何给定的gem-二卤化物的实际反应性取决于许多因素,并且考虑到A-STG1-01在空间位阻方面没有提供太多并且其包含二溴化物特征,其通常比二氯特征更具反应性,A-STG1-01被认为是潜在致突变的,直到在Ames测定中测试(第3类)。

[0763] A-STG2-01在基于规则的DEREK和基于统计的Model Applier中被预测为阳性,这是由于烷基溴特征的警示。烷基卤是能够直接烷基化DNA的亲电子物类,并且在两个互补计算机系统中具有阳性预测,A-STG2-01被认为是潜在致突变的(第3类)。

[0764] 在基于规则的DEREK和基于统计的Case Ultra中,预测A-STG3-00的致突变性为阴性。尽管没有在Model Applier中作出预测,但非致突变罗非昔布显示为接近的类似物。A-STG3-00在两个互补的计算机系统中被预测为阴性,因此被认为是非致突变的(第5类)。

[0765] A-STG3-01与A-STG3-00(以上)的不同之处仅在于在呋喃环上存在羟基,因此预测是类似的。在基于规则的DEREK和基于统计的方法中,预测A-STG3-01的致突变性为阴性,其在Model Applier和Case Ultra两者中都被认为是不确定的。尽管没有在统计模型中作出预测,但非致突变罗非昔布显示为接近的类似物。阴性预测和与非致突变亲本化合物的类似性表明A-STG3-01是非致突变的。因此,其被认为是第5类杂质。

[0766] 在基于规则的DEREK和基于统计的Model Applier中,A-STG4-01、A-STG4-02和A-STG4-03被预测为明显阴性。没有识别出警示,并且相关类似物(包括罗非昔布)被示出以支持预测。这些结构与非致突变亲本化合物罗非昔布结构非常相似。因此,根据ICH M7,它们可被认为是非致突变的(第5类)。

[0767] 实施例9的参考文献

[0768] Andrews AW,Zawistowski ES,Valentine C(1976).A comparison of the mutagenic properties of vinyl chloride and methyl chloride.Mutation Research.40:273-275.

[0769] Case Ultra,第1.7.0.5.版,Multicase,Inc.(Beachwood,OH).

[0770] DEREK Nexus,第6.0.1版(2018),Nexus v.2.2.1,Lhasa Limited(Leeds,UK).

[0771] Dobo K,Greene N,Fred C等人(2012).In silico methods combined with expert knowledge rule out mutagenic potential of pharmaceutical impurities:An industry survey.Regul Toxicol Pharmcol.,62(3):449-55.

[0772] EMEA/CHMP/QWP/251344/2006(2006).Guideline on the Limits of Genotoxic Impurities.

[0773] EPA T.E.S.T.,第4.2.1版(2016).A Program to Estimate Toxicity from Molecular Structure.U.S.EPA.

[0774] Hansen K,Mika S,Schroeter T等人(2009).Benchmark Data Set forin silico Prediction of Ames Mutagenicity.Journal of Chemical Information and Modeling,49(9):2077-2081.

[0775] ICH M7 Guideline(2015).Assessment and Control of DNA Reactive(Mutagenic)Impurities in Pharmaceuticals to Limit Potential Carcinogenic Risk.2015年5月.

[0776] ICH M7(R1)Guideline(2018).Assessment and Control of DNA Reactive(Mutagenic)Impurities in Pharmaceuticals to Limit Potential Carcinogenic Risk.2018年3月.

[0777] Leadscope(2018).Model Applier v2.4.1-36,Enterprise v3.7.1-36;Personal v4.7.1-36.LeadScope®,Inc.(Columbus,OH).

[0778] Leber A,Dacre J,Thake D等人(1993).p-Chlorophenyl methyl sulfide,p-Chlorophenyl methyl sulfoxide,and p-Chlorophenyl methyl sulfone-acute toxicity and bacterial mutagenicity studies.J.Am.Coll.Toxicol.,12(4):369-376.

[0779] Matthews E,Kruhlak N,Benz D,Contrera J.(2008).Combined Use of MC4PC,MDL-QSAR,BioEpisteme,Leadscope PDM,and Derek for Windows Software to Achieve High-Performance,High-Confidence,Mode of Action-Based Predictions of Chemical Carcinogenesis in Rodents.Toxicology Mechanisms and Methods,18:189-206.

[0780] Müller L,Mauthe R,Riley C等人(2006).Arationale for determining,testing,and controlling 724 specific impurities in pharmaceuticals that possess potential for genotoxicity.Regul Toxicol Pharmacol.44:198-211.

[0781] NDA 21,042(1999).VIOXX(rofecoxib).Merck&Co.

[0782] Steinbeck C,Han Y,Kuhn S等人(2003).The Chemistry Development Kit(CDK):An Open-Source Java Library for Chemo-and Bioinformatics.Journal of Chemical Information and Computer Sciences,43:493-500.

[0783] SutterA,Amberg A,Boyer S,Brigo A等人(2013).Use of in silico systems and expert knowledge for structure-based assessment of potentially mutagenic impurities.Reg.Toxicol.Pharmacol.,67:39-52.

[0784] US Food and Drug Administration.VIOXX(Rofecoxib)U.S.Prescribing Information,2016年5月09日.

[0785] Zeiger E,Anderson B,Haworth S,Lawlor T和Mortelmans K(1992).Salmonella mutagenicity tests:V.Results from the testing of 311chemicals.,Environmental and Molecular Mutagenesis,19(supplement 21),2-141.

[0786] 等同物

[0787] 本文所述的主题能够以其他具体形式实施,而不脱离其精神或基本特征。因此,前

述实施方案在所有方面都应被认为是例示性的而不是对本文所述的主题的限制。因此，本文所述的主题的范围由所附权利要求而非前述具体实施方式来指示，并且落入权利要求书的等同物的含义和范围内的所有改变都旨在涵盖于其中。

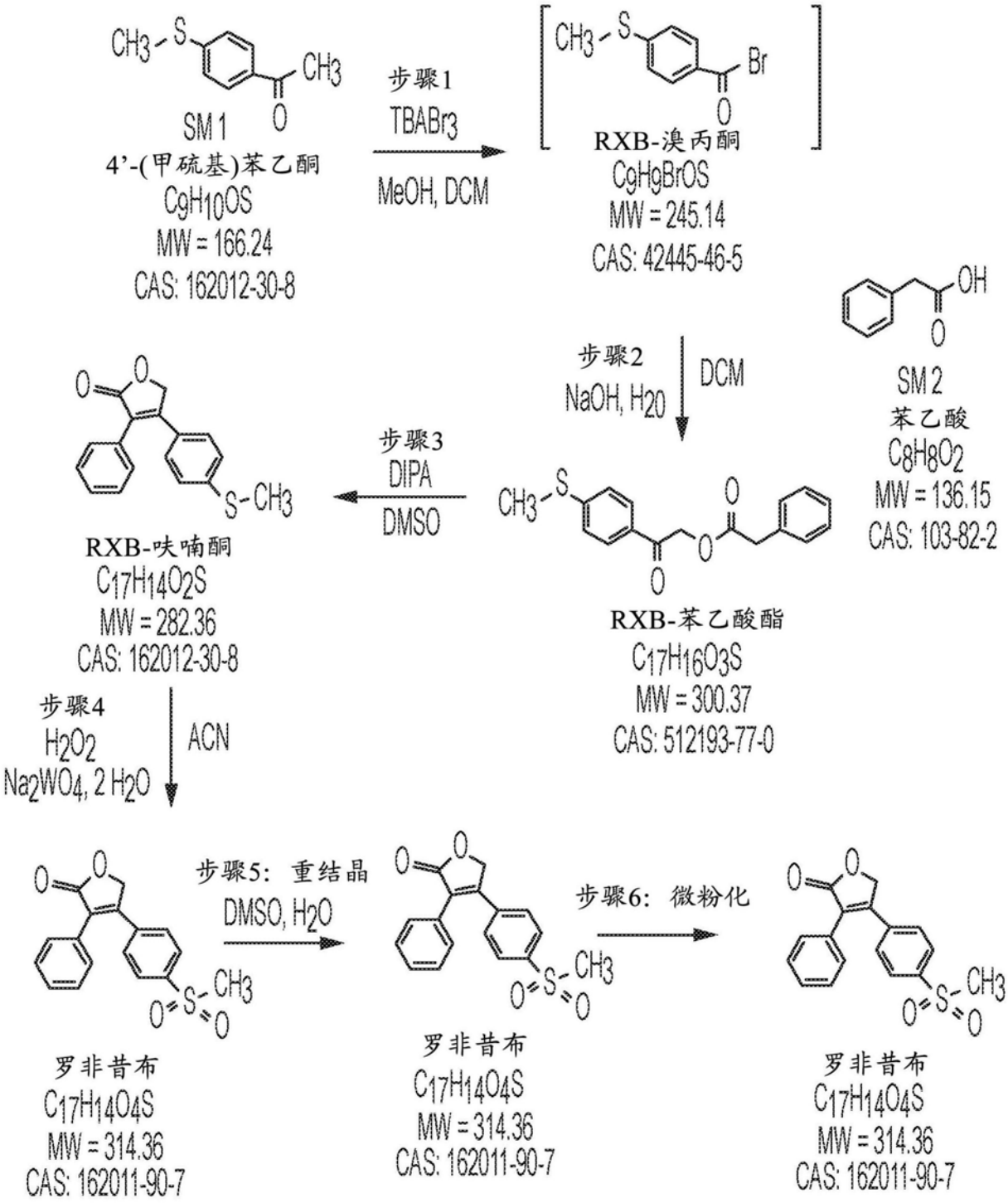

SM 1
4'-(甲硫基)苯乙酮
C9H10OS
MW = 166.24
CAS: 162012-30-8
步骤1
TBABr3
MeOH, DCM
RXB-溴丙酮
C9H9BrOS
MW = 245.14
CAS: 42445-46-5
步骤2
NaOH, H20
DCM
SM 2
苯乙酸
C8H8O2
MW = 136.15
CAS: 103-82-2
RXB-苯乙酸酯
C17H16O3S
MW = 300.37
CAS: 512193-77-0
步骤3
DIPA
DMSO
RXB-呋喃酮
C17H14O2S
MW = 282.36
CAS: 162012-30-8
步骤4
H2O2
Na2WO4, 2 H2O
ACN
步骤5: 重结晶
DMSO, H2O
罗非昔布
C17H14O4S
MW = 314.36
CAS: 162011-90-7
步骤6: 微粉化
罗非昔布
C17H14O4S
MW = 314.36
CAS: 162011-90-7
罗非昔布
C17H14O4S
MW = 314.36
CAS: 162011-90-7

图1

批量F851	分析参考	测试	结果	技术参数
重结晶的RXB-201，第4阶段 微粉化之前	CQ18-0560	外观	确认	白色至灰白色粉末
		鉴定	确认	相对于参照物确认
		UPLC特征(290nm，%面积)	-	-
		纯度	99.9%	≥ 99.5%
		总杂质	0.1%	≤ 0.5%
		RXB-呋喃酮，第3阶段	0.08%	≤ 0.15%
		3(rrt= 4.40)		
		RXB亚砜	< 0.05%	记录结果
		(rrt = 0.49)		
		残余溶剂	-	-
		(ppm):		
		乙腈	ND	≤ 410 ppm
		二氯甲烷	ND	≤ 600 ppm
		异丙醇	117 ppm	≤ 5000 ppm
		甲醇	ND	≤ 3000 ppm
		DMSO	439 ppm	≤ 5000 ppm
		水含量(KF，%)	0.1%	Report result
		硫酸盐灰分(%)	0.0%	≤ 0.1%
		多态性(XRPD)	确认	相对于参照物确认
		UPLC测定(%)	99.1%	95.0 – 105.0%
			-	-
		粒度分布(PSD):		
		D10 (μm)	78.8 μm	记录结果
		D50 (μm)	153 μm	记录结果
		D90 (μm)	256 μm	记录结果

图2

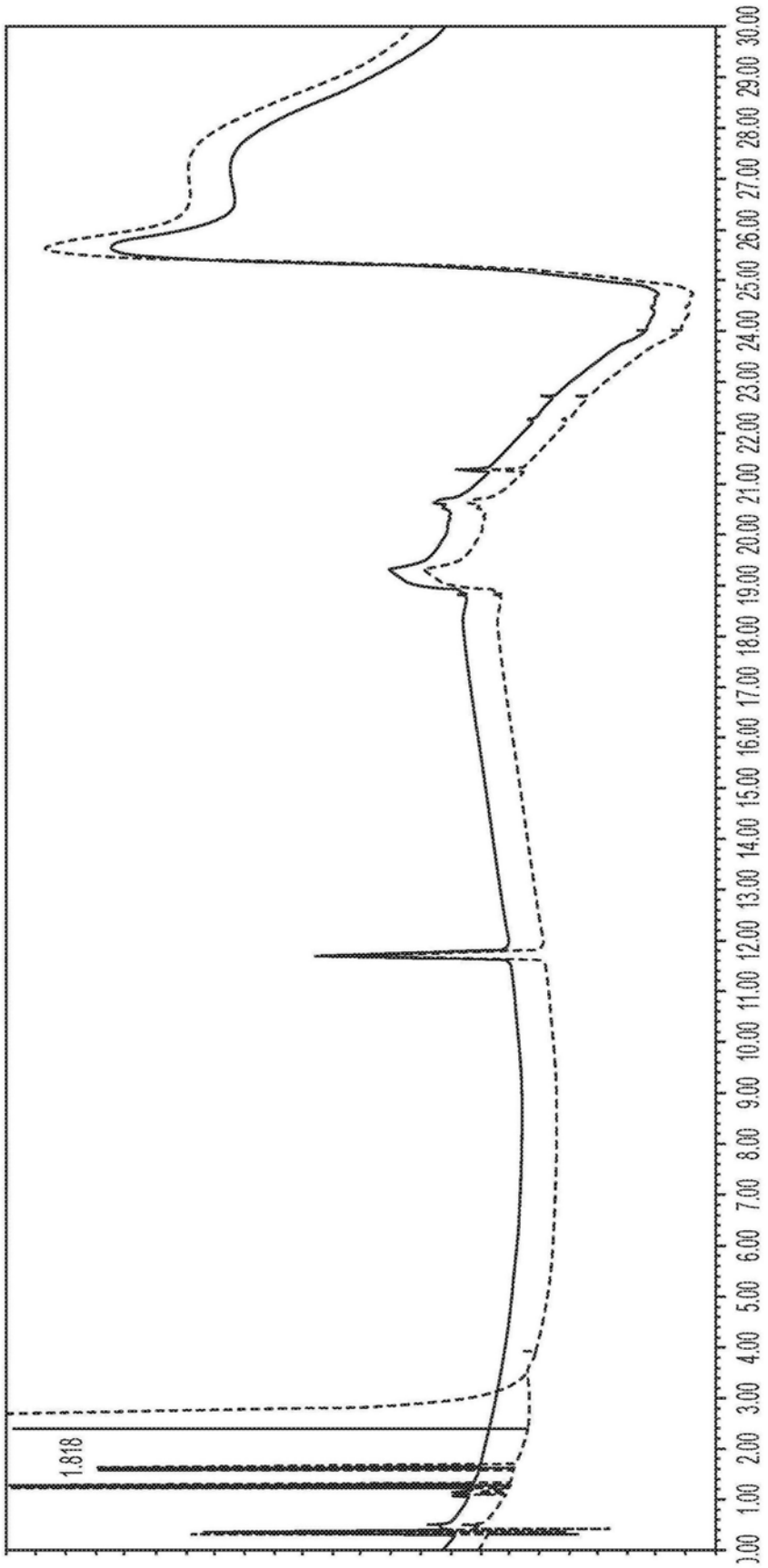

1.818
3.00
1.00
2.00
3.00
4.00
5.00
6.00
7.00
8.00
9.00
10.00
11.00
12.00
13.00
14.00
15.00
16.00
17.00
18.00
19.00
20.00
21.00
22.00
23.00
24.00
25.00
26.00
27.00
28.00
29.00
30.00

图3

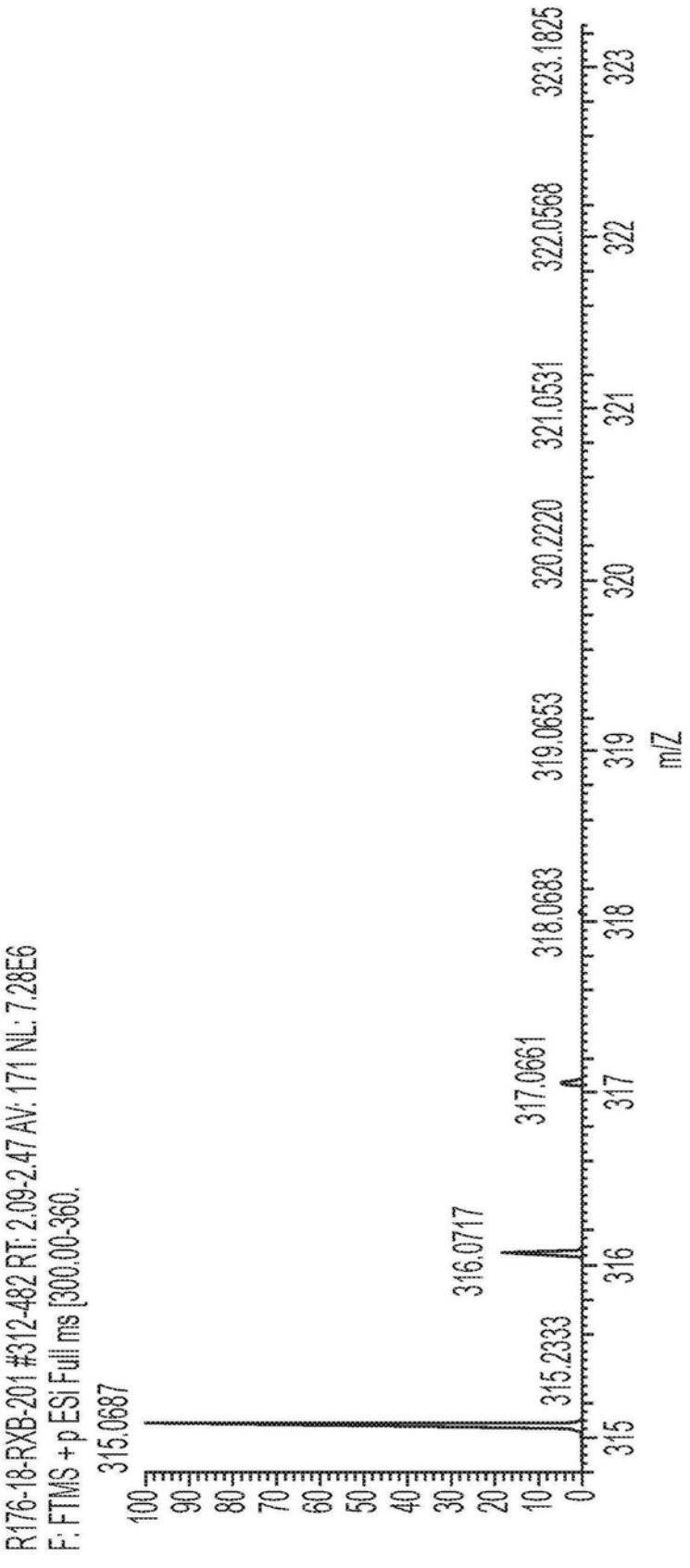

R176-18-RXB-201 #312-482 RT: 2.09-2.47 AV: 171 NL: 7.28E6
F: FTMS + p ESI Full ms [300.00-360.
315.0687
316.0717
315.2333
317.0661
318.0683
319.0653
320.2220
321.0531
322.0568
323.1825
m/Z

图4

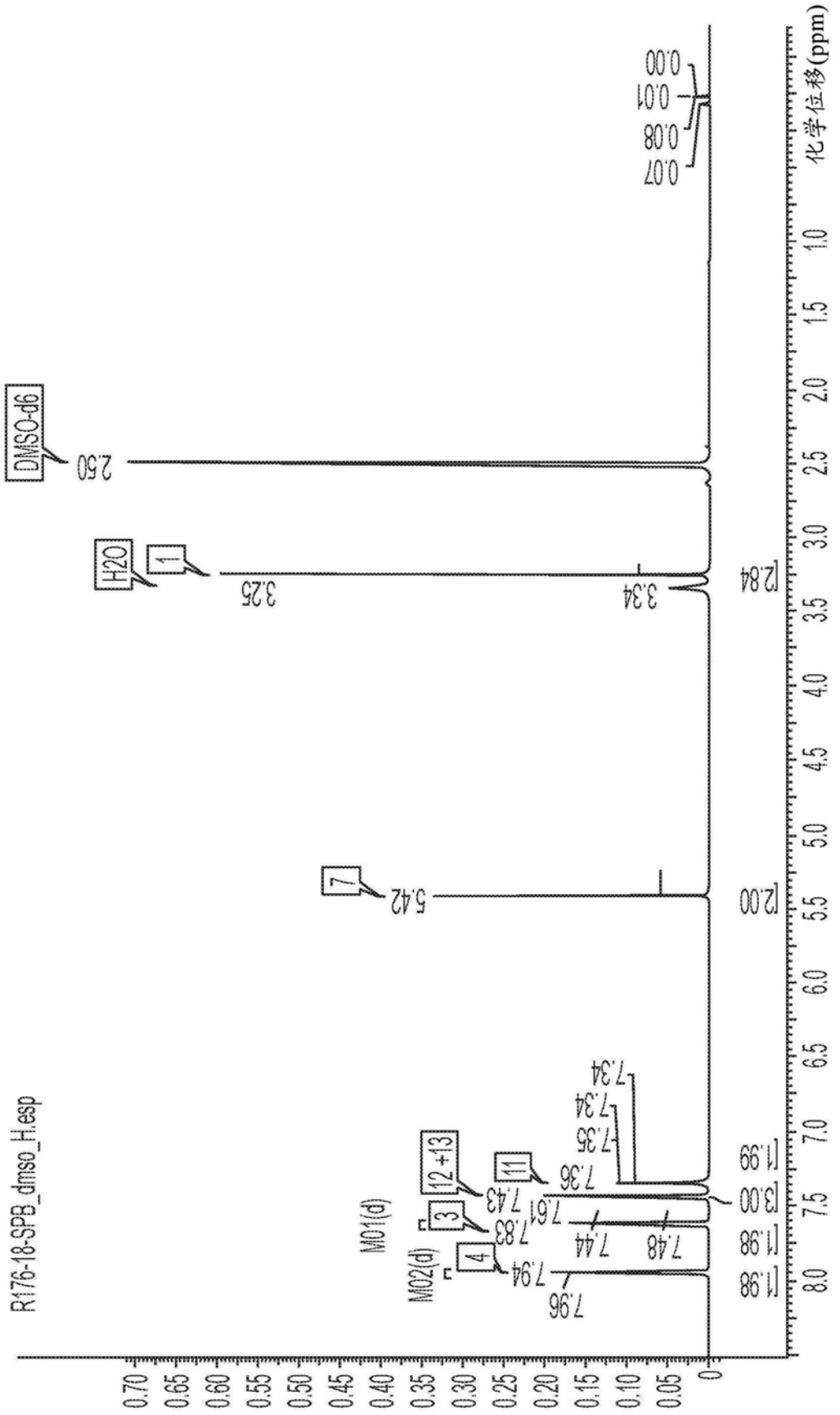

R176-18-SPB_dmso_H.esp
化学位移(ppm)
DMSO-d6
2.50
H2O
1
3.25
3.34
2.84
0.07
0.08
0.01
0.00
7
5.42
2.00
7.34
7.34
7.35
7.36
11
12+13
7.43
7.61
3
7.83
7.48
7.44
4
7.94
7.96
M01(d)
M02(d)
1.99
3.00
1.98
1.98

图5A

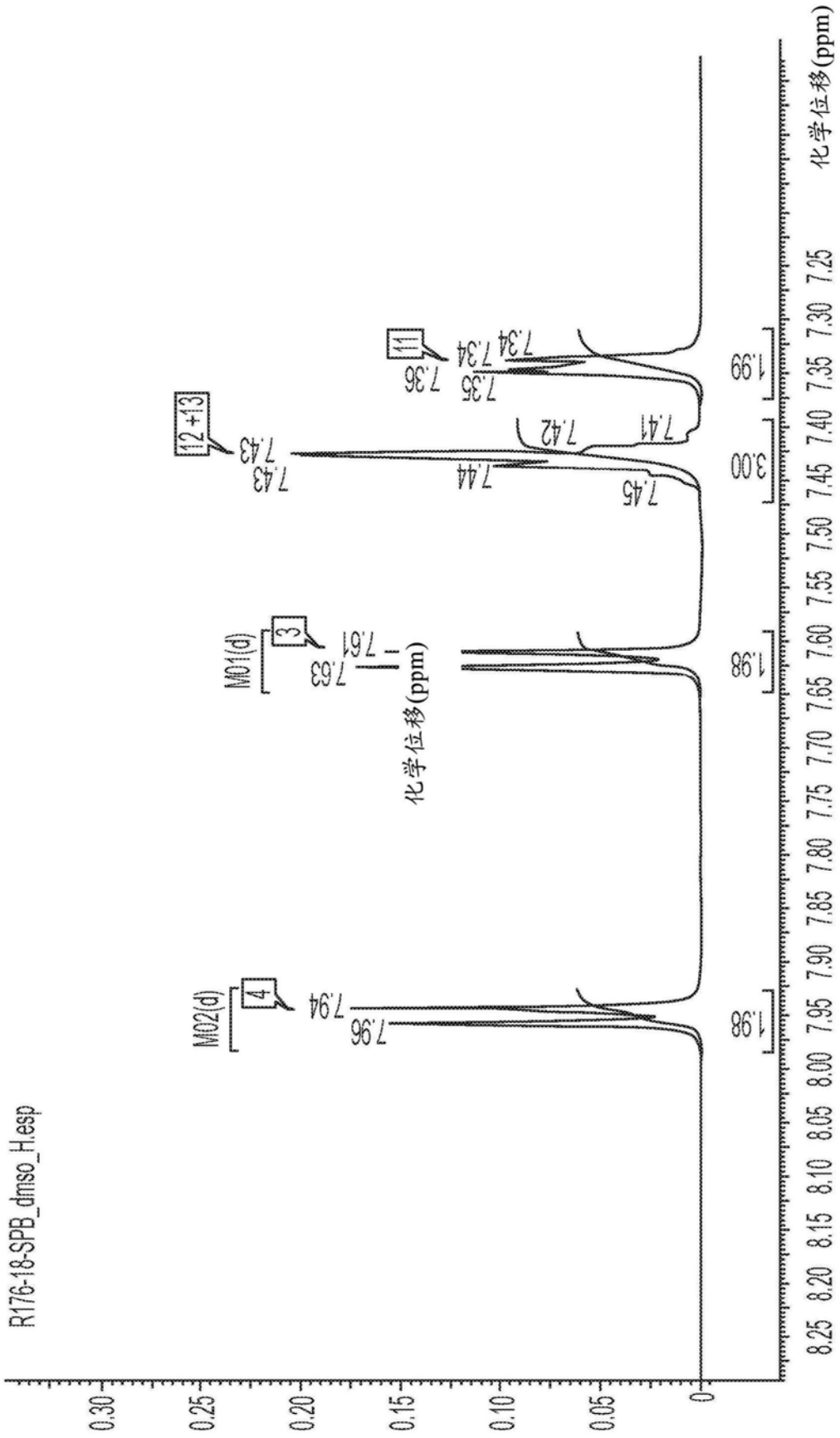

R176-18-SPB_dmso_H.esp
化学位移(ppm)
M01(d)
M02(d)
12+13
11
3
4
7.94
7.96
7.61
7.63
7.43
7.44
7.45
7.41
7.42
7.34
7.35
7.36
1.98
1.98
1.98
3.00
1.99

图5B

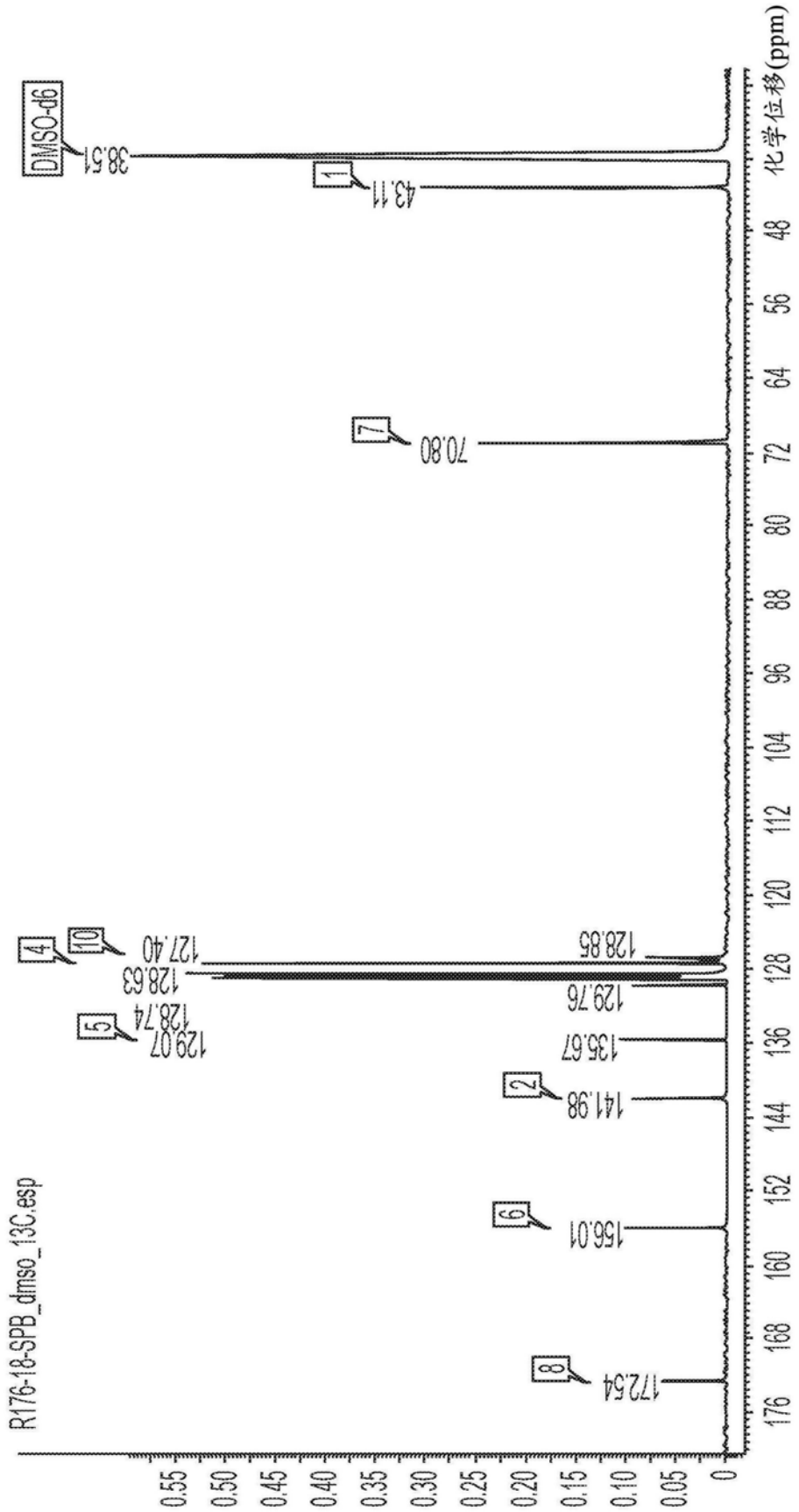

R176-18-SPB_dmso_13C.esp
化学位移(ppm)
DMSO-d6
38.51
1
43.11
7
70.80
4
10
127.40
128.63
5
129.07
128.74
129.76
128.85
135.67
2
141.98
9
156.01
8
172.54

图5C

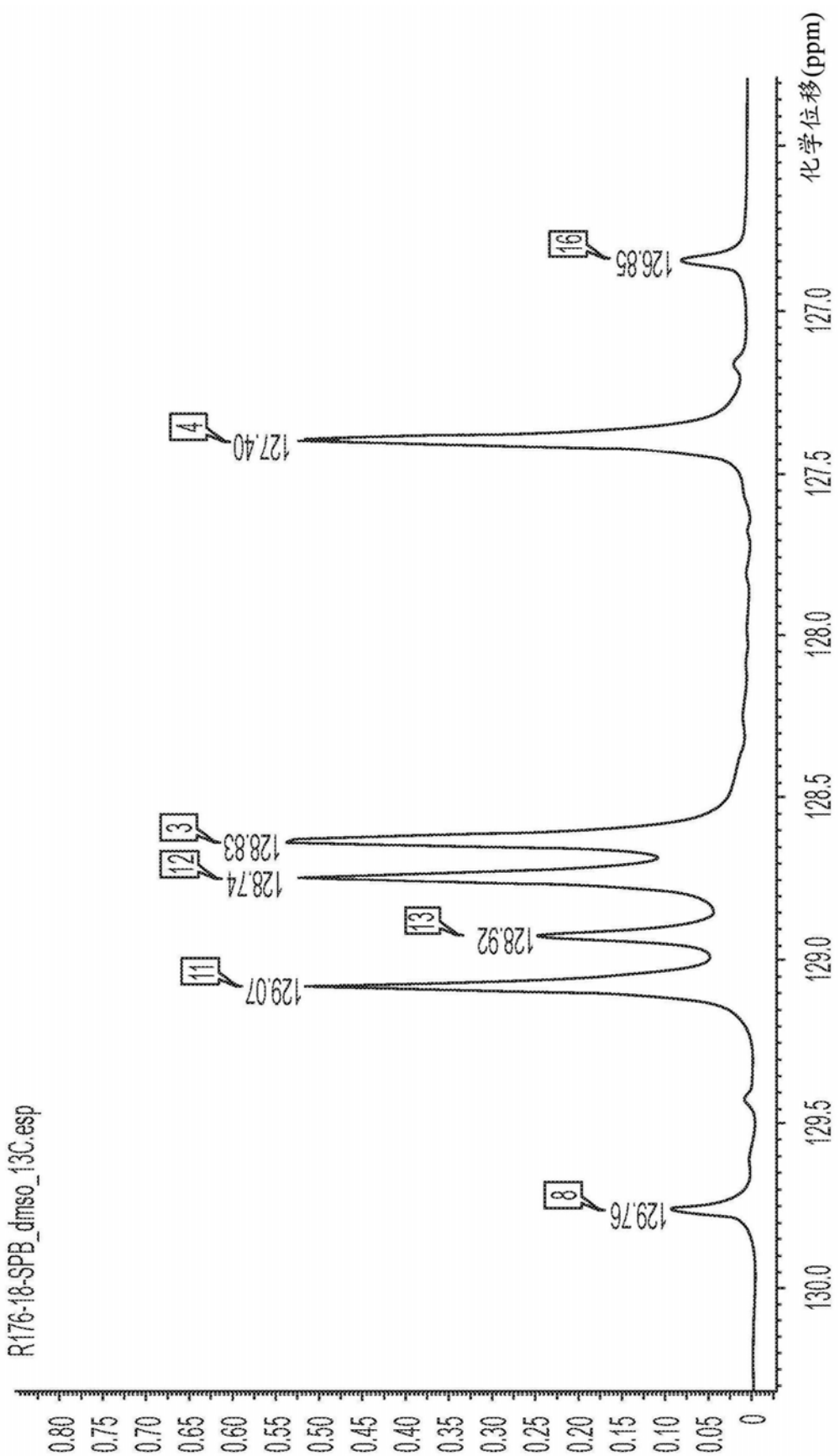

R176-18-SPB_dmso_13C.esp
化学位移(ppm)
130.0
129.5
129.0
128.5
128.0
127.5
127.0
0.80
0.75
0.70
0.65
0.60
0.55
0.50
0.45
0.40
0.35
0.30
0.25
0.20
0.15
0.10
0.05
0
8
129.76
11
129.07
13
128.92
12
128.74
3
128.83
4
127.40
16
126.85

图5D

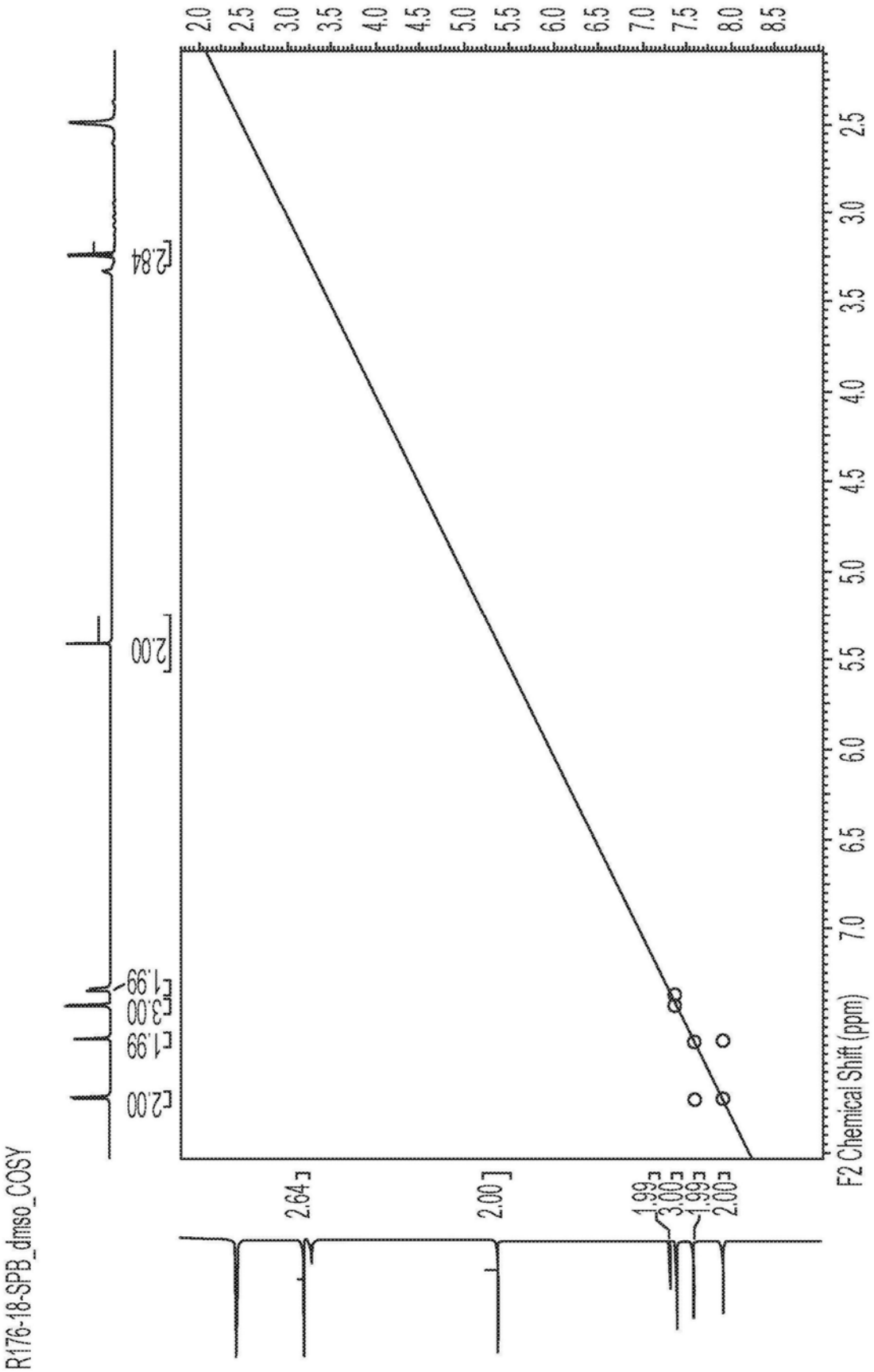

R176-18-SPB_dmso_COSY
F2 Chemical Shift (ppm)
2.84
2.00
1.99
3.00
1.99
2.00
2.64
2.00
1.99
3.00
1.99
2.00

图6A

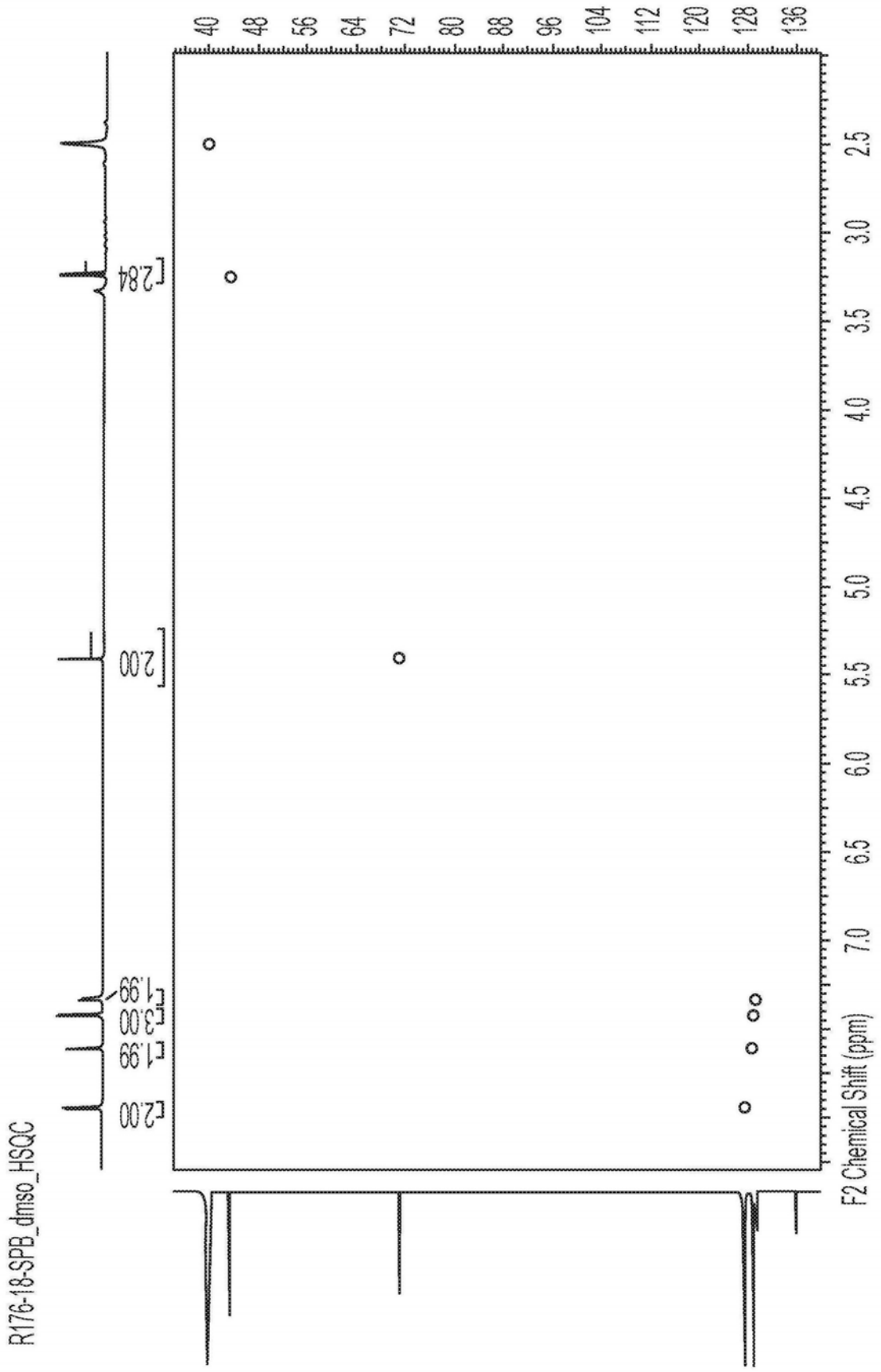

R176-18-SPB_dmso_HSQC
2.00
1.99
3.00
1.99
2.00
2.84
2.00
40
48
56
64
72
80
88
96
104
112
120
128
136
2.5
3.0
3.5
4.0
4.5
5.0
5.5
6.0
6.5
7.0
F2 Chemical Shift (ppm)

图6B

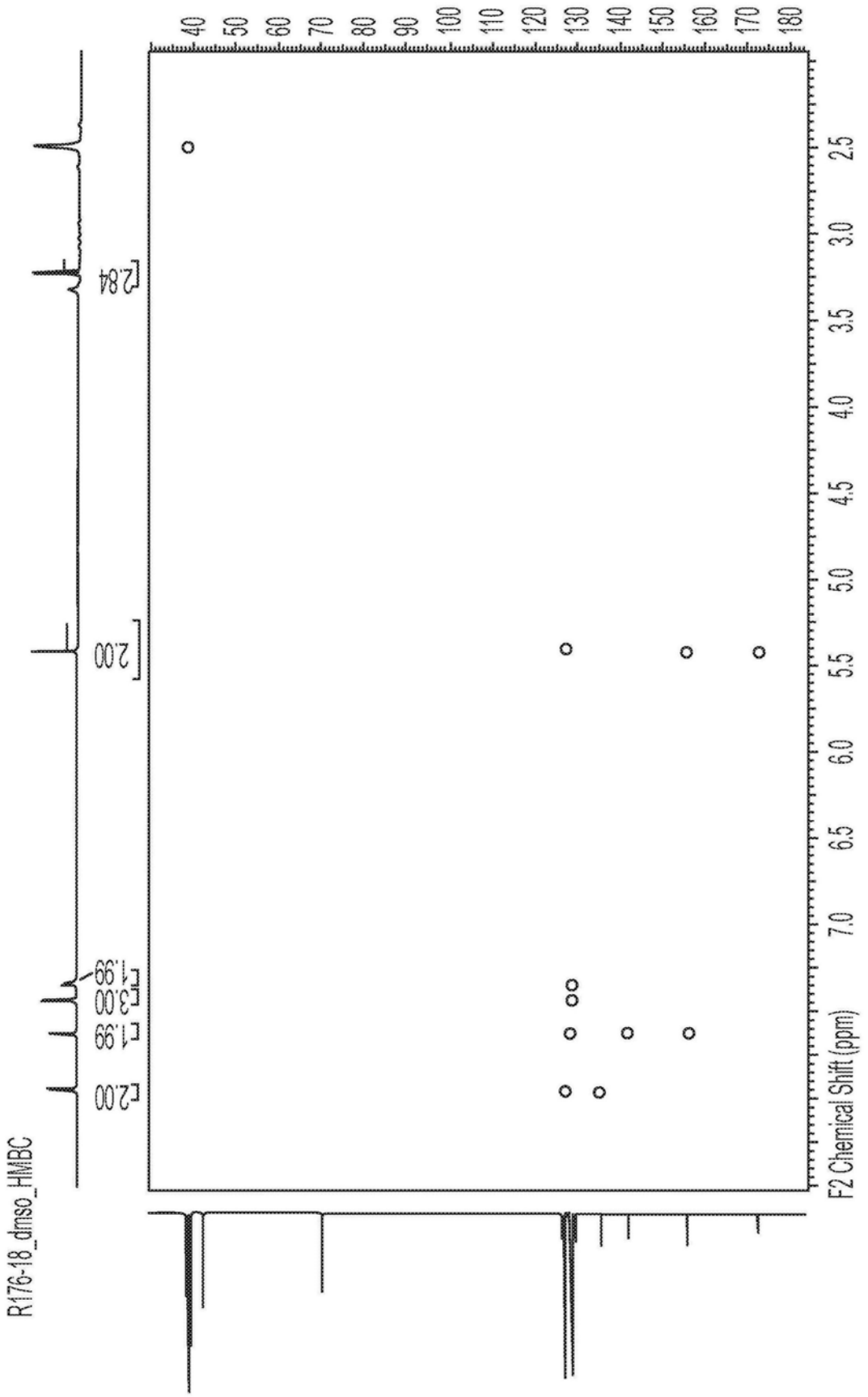

R176-18_dmso_HMBC
2.84
2.00
1.99
3.00
1.99
2.00
F2 Chemical Shift (ppm)
40
50
60
70
80
90
100
110
120
130
140
150
160
170
180
2.5
3.0
3.5
4.0
4.5
5.0
5.5
6.0
6.5
7.0

图6C

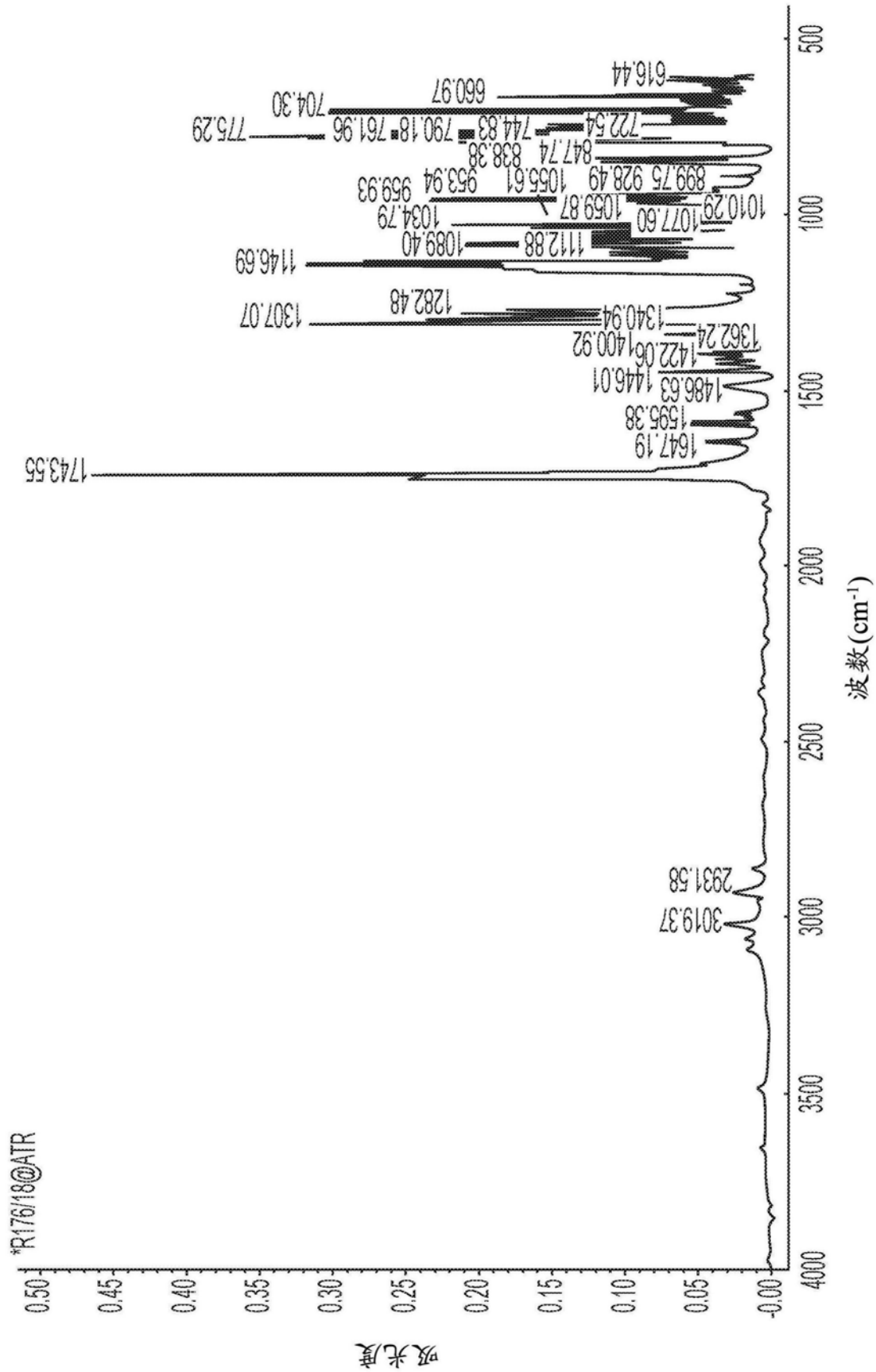

*R176/18@ATR
吸光度
波数(cm-1)
0.50
0.45
0.40
0.35
0.30
0.25
0.20
0.15
0.10
0.05
-0.00
4000
3500
3000
2500
2000
1500
1000
500
3019.37
2931.58
1743.55
1647.19
1595.38
1486.63
1446.01
1422.06
1400.92
1362.24
1340.94
1307.07
1282.48
1146.69
1112.88
1089.40
1077.60
1059.87
1034.79
1010.29
959.93
953.94
1055.61
928.49
899.75
847.74
838.38
790.18
761.96
744.83
722.54
775.29
704.30
660.97
616.44

图7

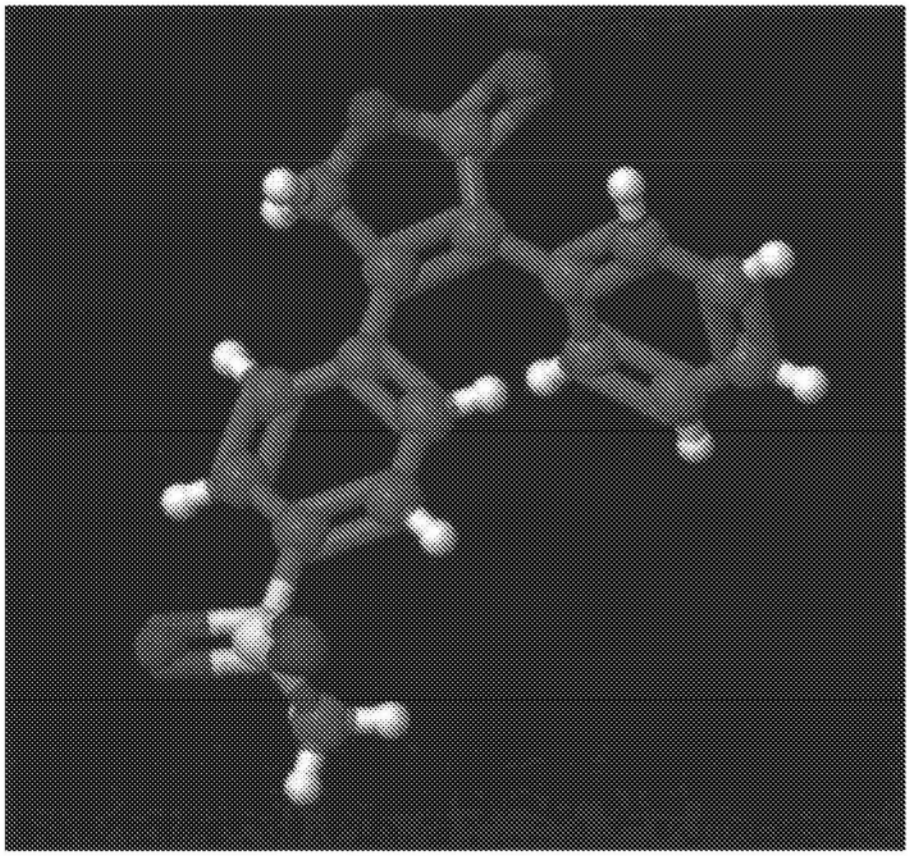


图8

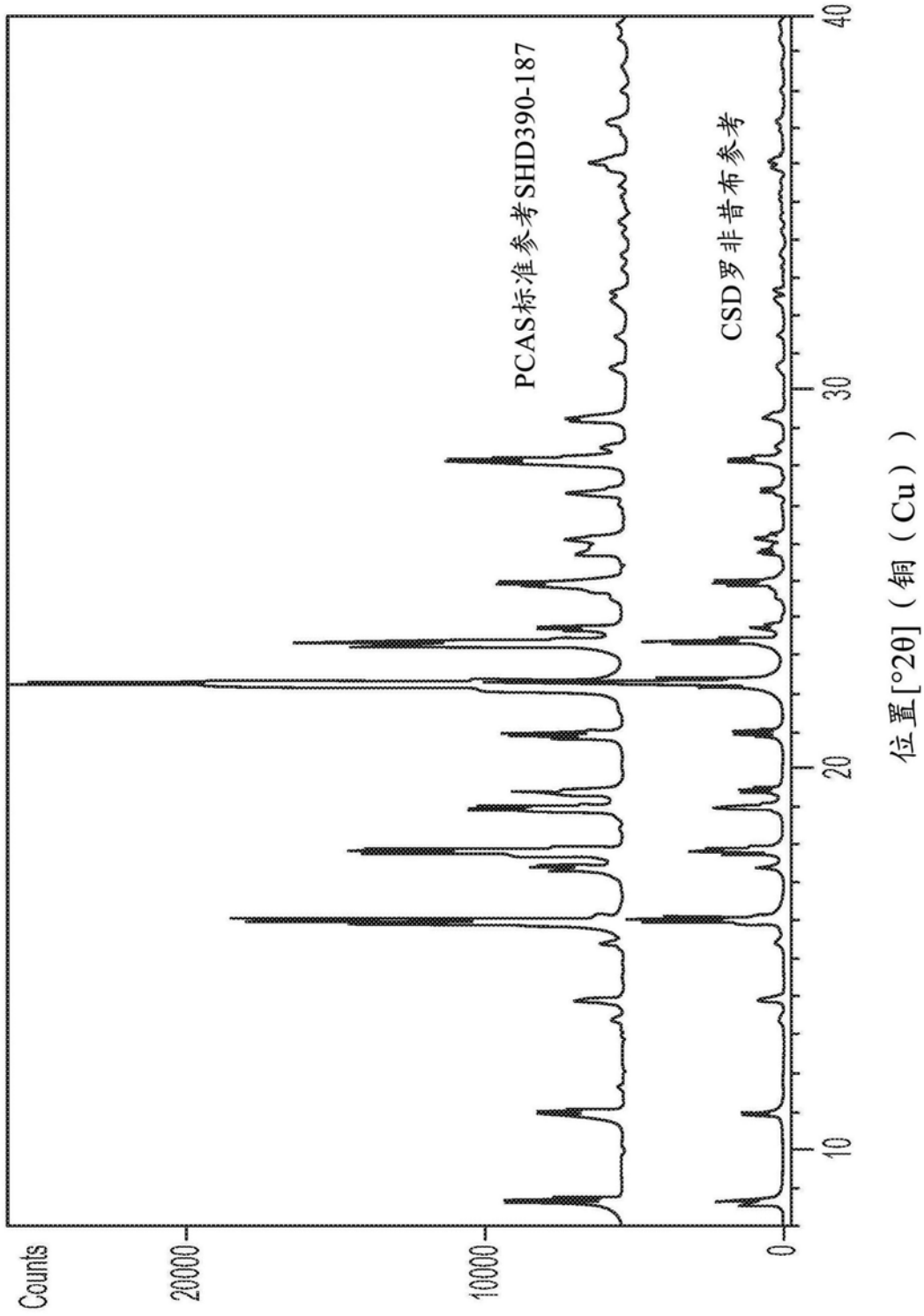

Counts
20000
10000
0
10
20
30
40
PCAS标准参考SHD390-187
CSD罗非昔布参考
位置[°2θ]（铜（Cu））

图9

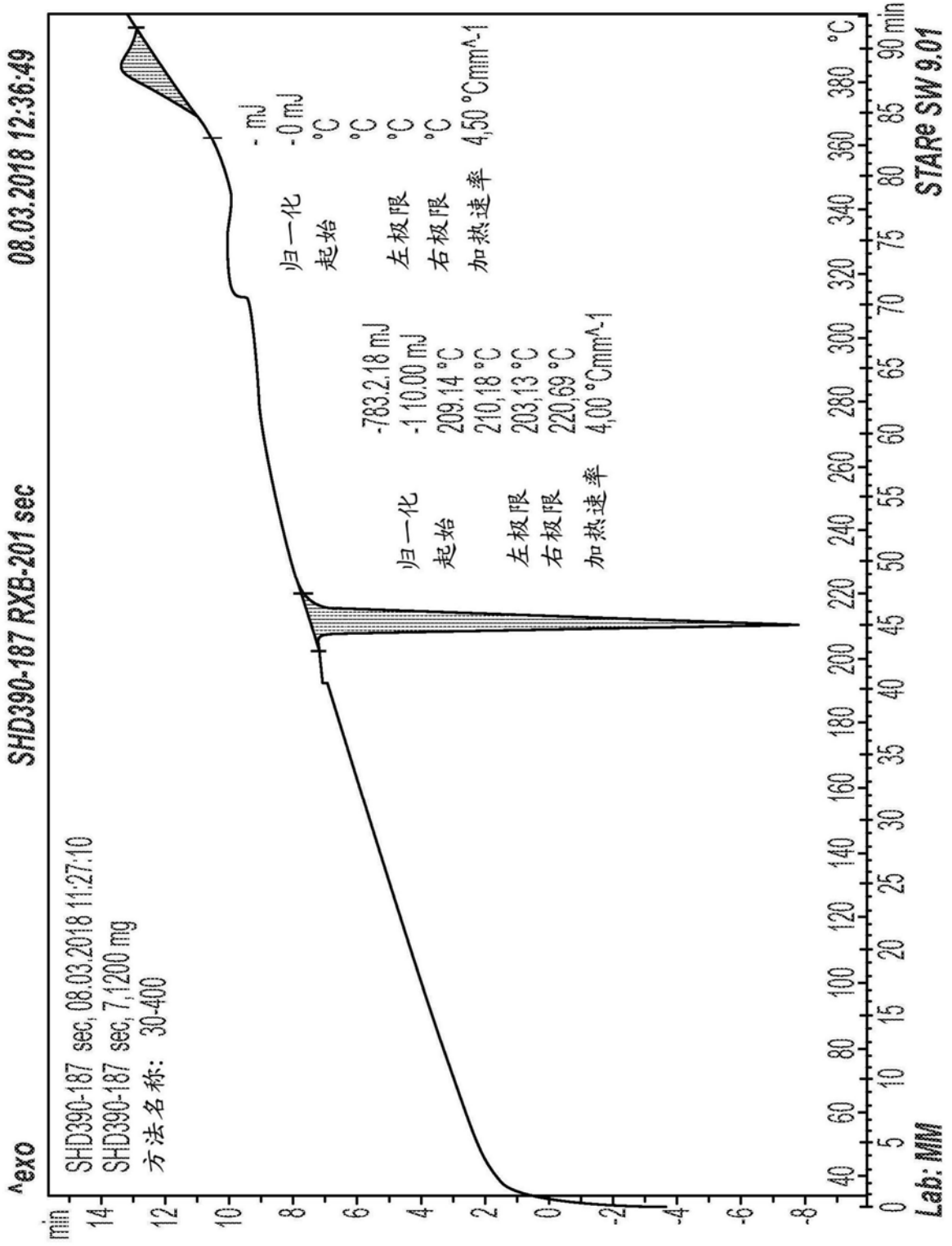

^exo
SHD390-187 RXB-201 sec
08.03.2018 12:36:49
SHD390-187 sec, 08.03.2018 11:27:10
SHD390-187 sec, 7,1200 mg
方法名称: 30-400
- mJ
归一化 -0 mJ
起始 °C
°C
-783.2.18 mJ
归一化 -1 10.00 mJ
起始 209.14 °C
210,18 °C
左极限 203,13 °C
右极限 220,69 °C
加热速率 4,00 °Cmm^-1
左极限 °C
右极限 °C
加热速率 4,50 °Cmm^-1
min
°C
90 min
Lab: MM
STARe SW 9.01

图10A

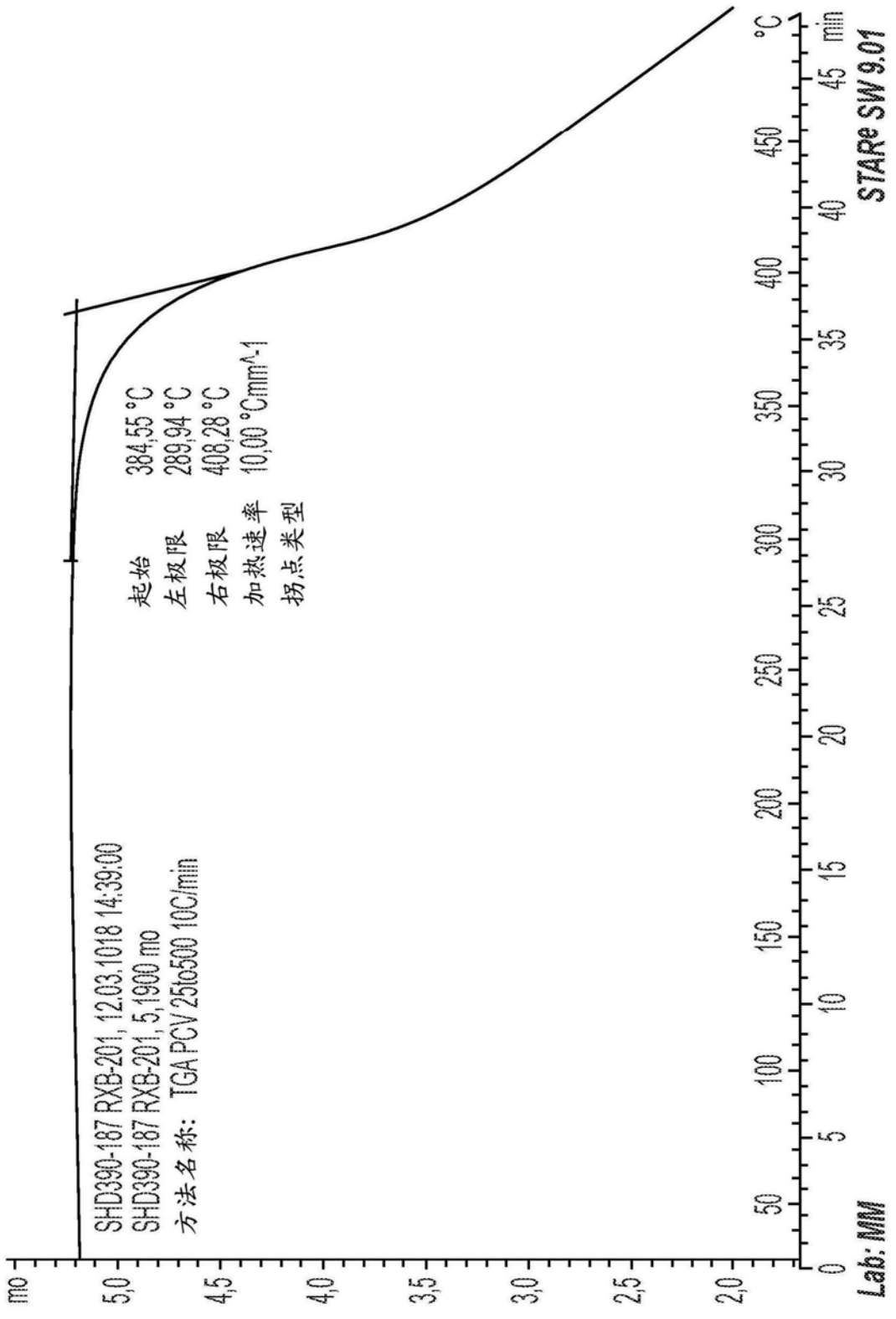
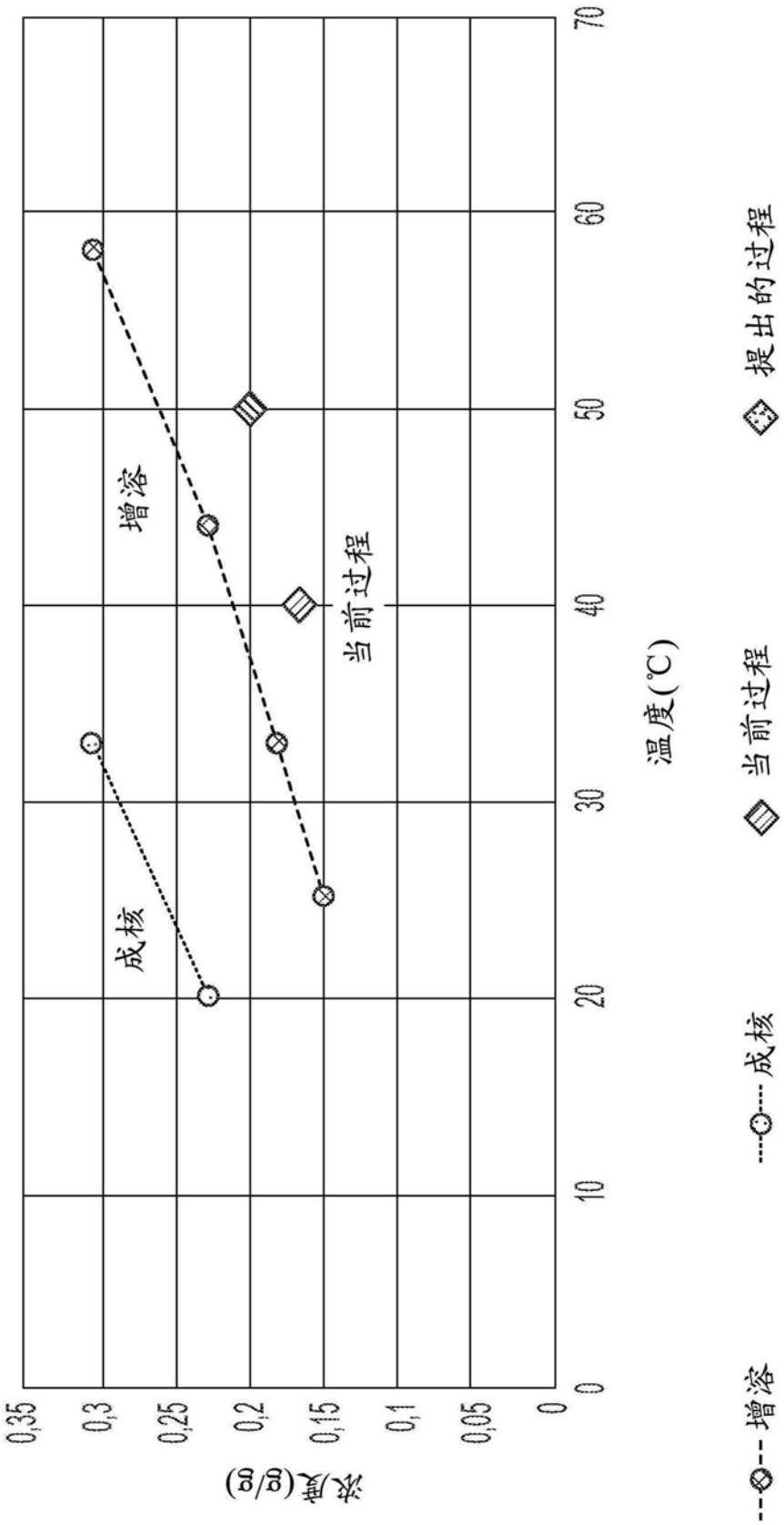
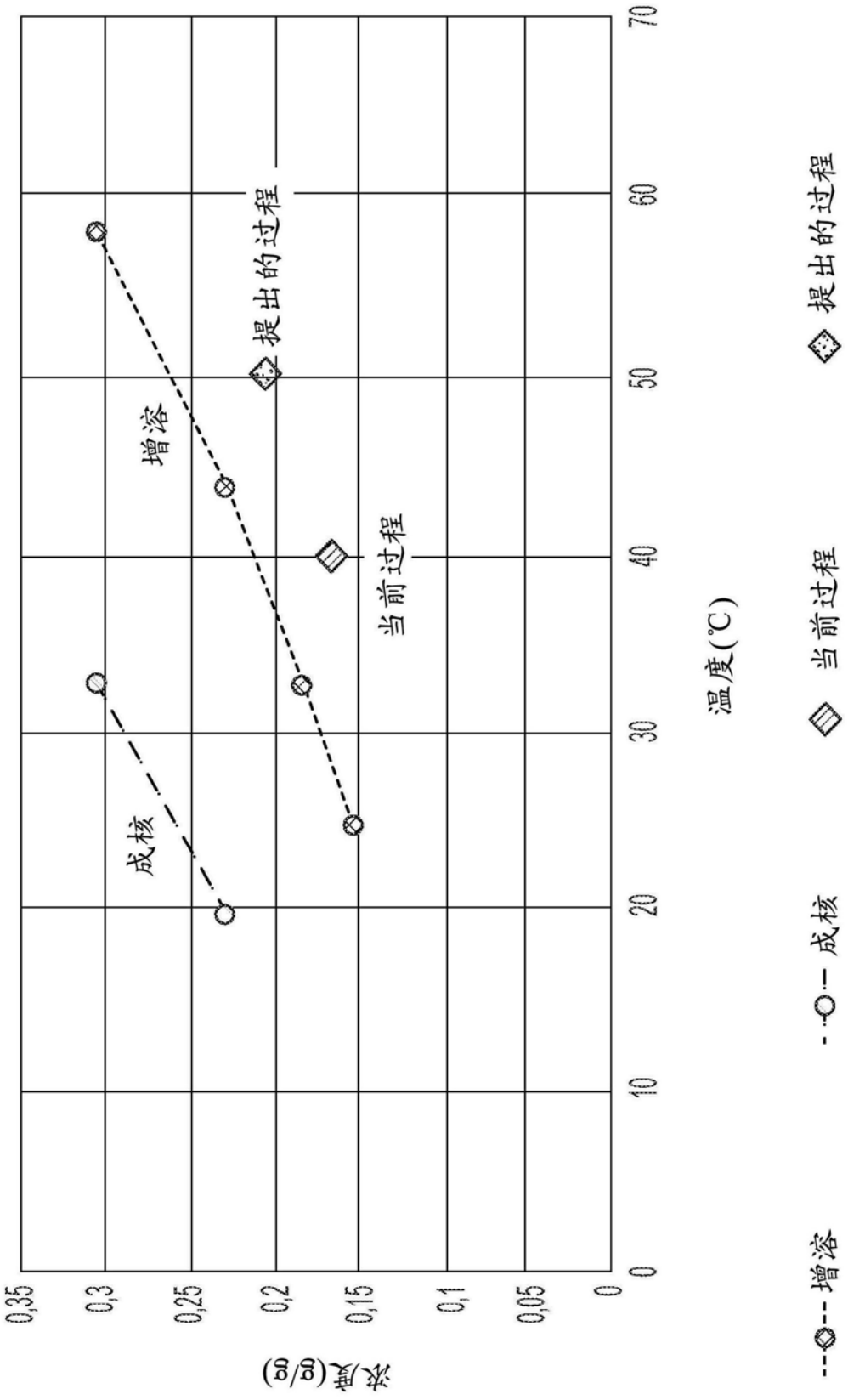

SHD390-187 RXB-201
12.03.2018 14:53:08
SHD390-187 RXB-201, 12.03.1018 14:39:00
SHD390-187 RXB-201, 5,1900 mo
方法名称: TGA PCV 25to500 10C/min
起始 384,55 °C
左极限 289,94 °C
右极限 408,28 °C
加热速率 10,00 °Cmm^-1
拐点类型
mo
5,0
4,5
4,0
3,5
3,0
2,5
2,0
0
5
10
15
20
25
30
35
40
45
min
50
100
150
200
250
300
350
400
450
°C
Lab: MM
STARe SW 9.01

图10B



浓度(g/g)
0,35
0,3
0,25
0,2
0,15
0,1
0,05
0
0
10
20
30
40
50
60
70
温度(℃)
增溶
成核
当前过程
增溶
成核
当前过程
提出的过程

图11



0,35
0,3
0,25
0,2
0,15
0,1
0,05
0
浓度(g/g)
0
10
20
30
40
50
60
70
温度(℃)
成核
增溶
当前过程
提出的过程
增溶
成核
当前过程
提出的过程

图12

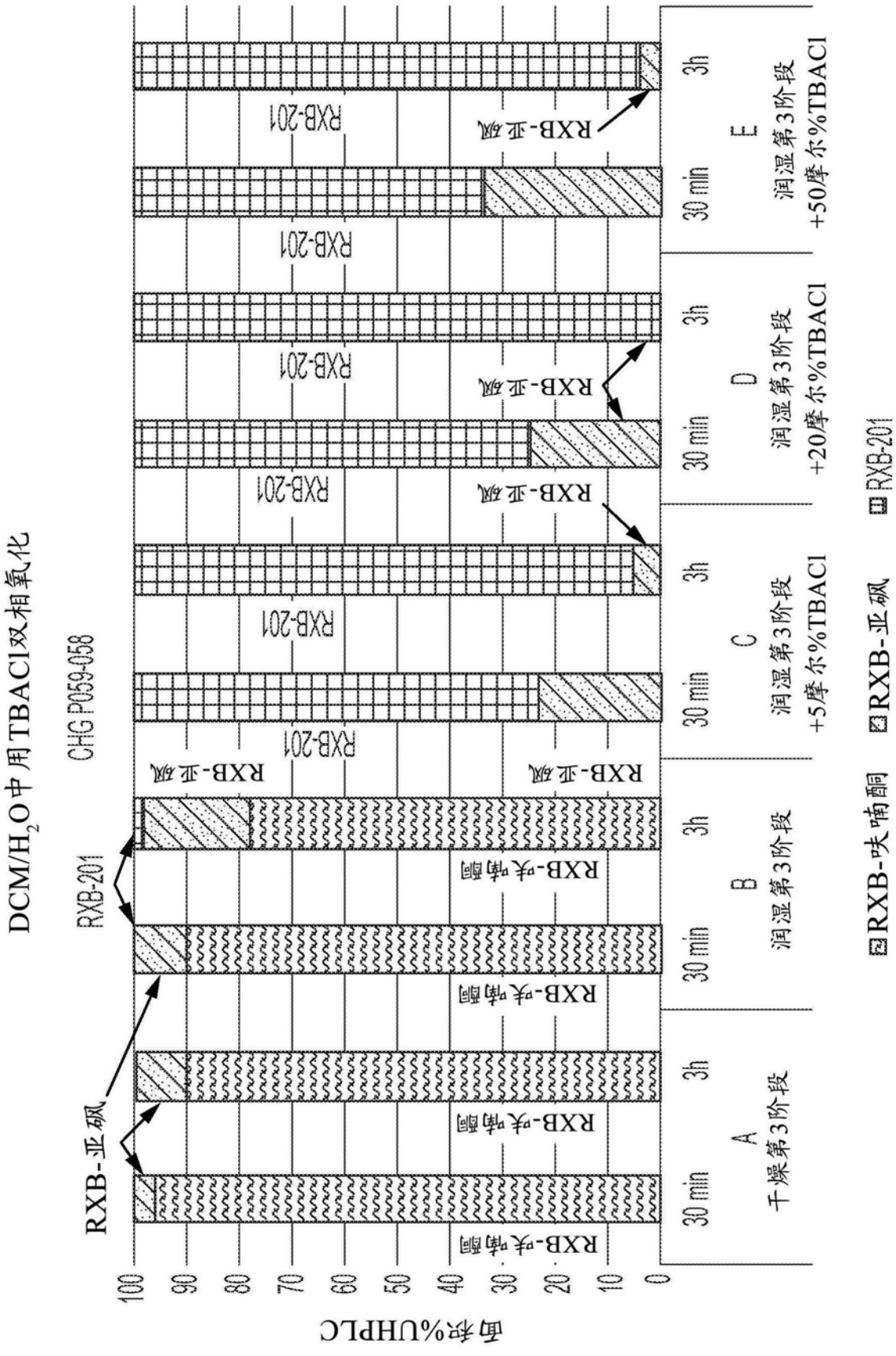

DCM/H2O中用TBACl双相氧化
CHG P059-058
RXB-201
RXB-亚砜
面积%UHPLC
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0
RXB-吠喃酮
RXB-201
RXB-亚砜
30 min
3h
A
干燥第3阶段
B
润湿第3阶段
C
润湿第3阶段
+5摩尔%TBACl
D
润湿第3阶段
+20摩尔%TBACl
E
润湿第3阶段
+50摩尔%TBACl
RXB-吠喃酮
RXB-亚砜
RXB-201

图13

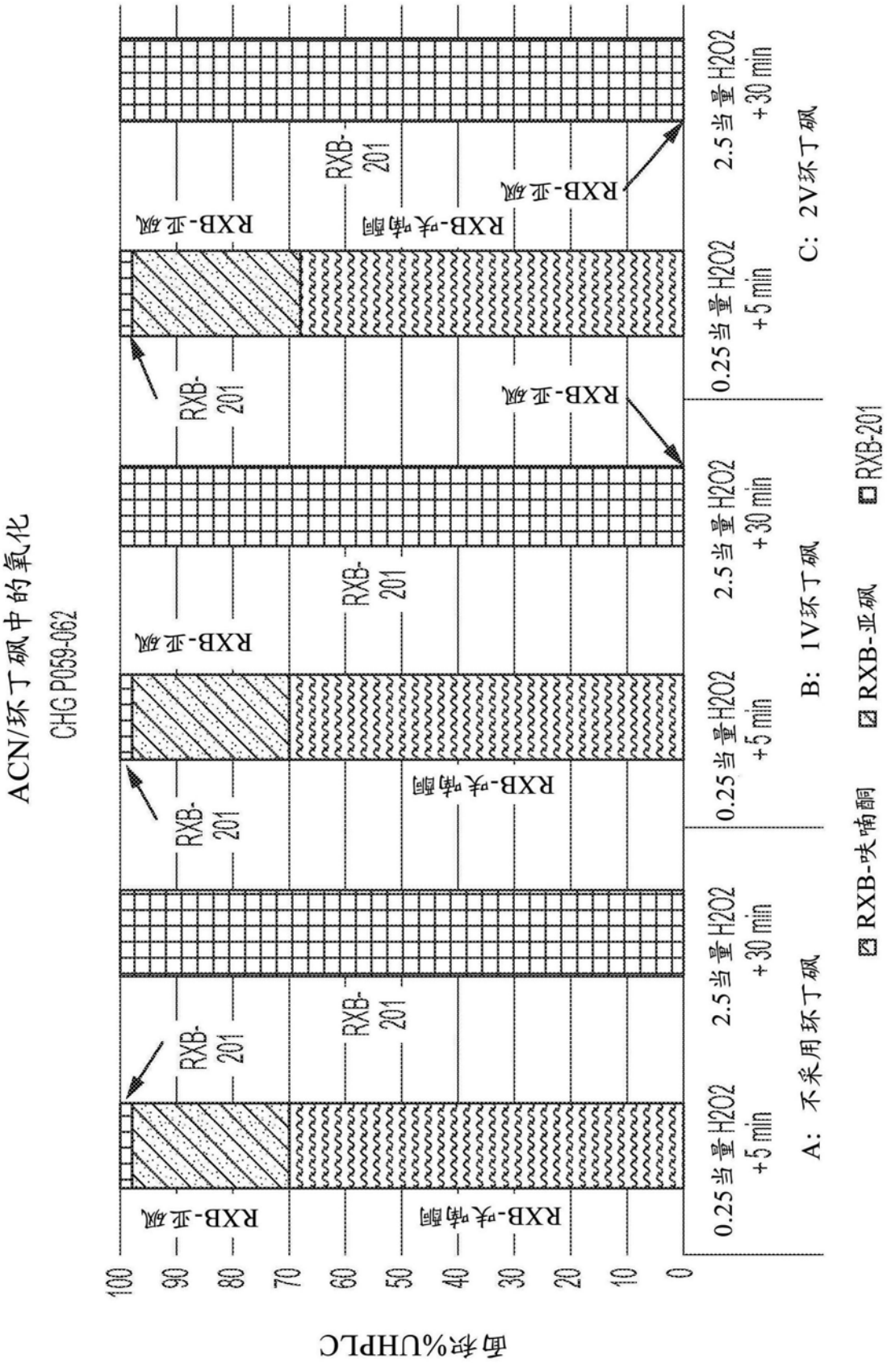

ACN/环丁砜中的氧化
CHG P059-062
面积%UHPLC
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0
RXB-亚砜
RXB-呋喃酮
RXB-201
0.25当量H2O2 +5 min
2.5当量H2O2 +30 min
A：不采用环丁砜
B：1V环丁砜
C：2V环丁砜
RXB-呋喃酮
RXB-亚砜
RXB-201

图14

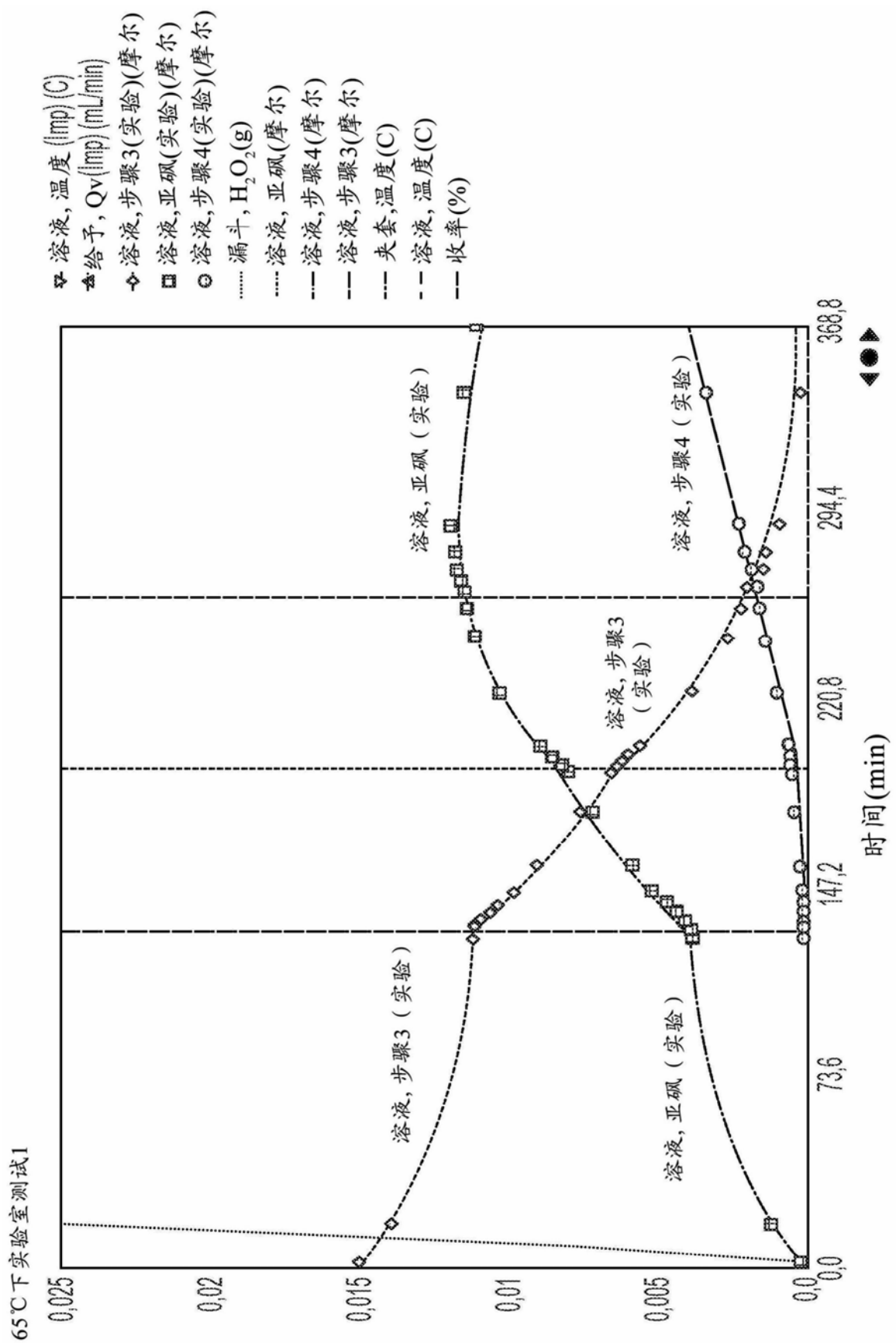

溶液,温度(Imp)(C)
给予,Qv(Imp)(mL/min)
溶液,步骤3(实验)(摩尔)
溶液,亚砜(实验)(摩尔)
溶液,步骤4(实验)(摩尔)
漏斗,H_2O_2(g)
溶液,亚砜(摩尔)
溶液,步骤4(摩尔)
溶液,步骤3(摩尔)
夹套,温度(C)
溶液,温度(C)
收率(%)
65℃下实验室测试1
0,025
0,02
0,015
0,01
0,005
0,0
0,0
73,6
147,2
220,8
294,4
368,8
时间(min)
溶液,步骤3(实验)
溶液,亚砜(实验)
溶液,步骤3(实验)
溶液,亚砜(实验)
溶液,步骤4(实验)

图15A

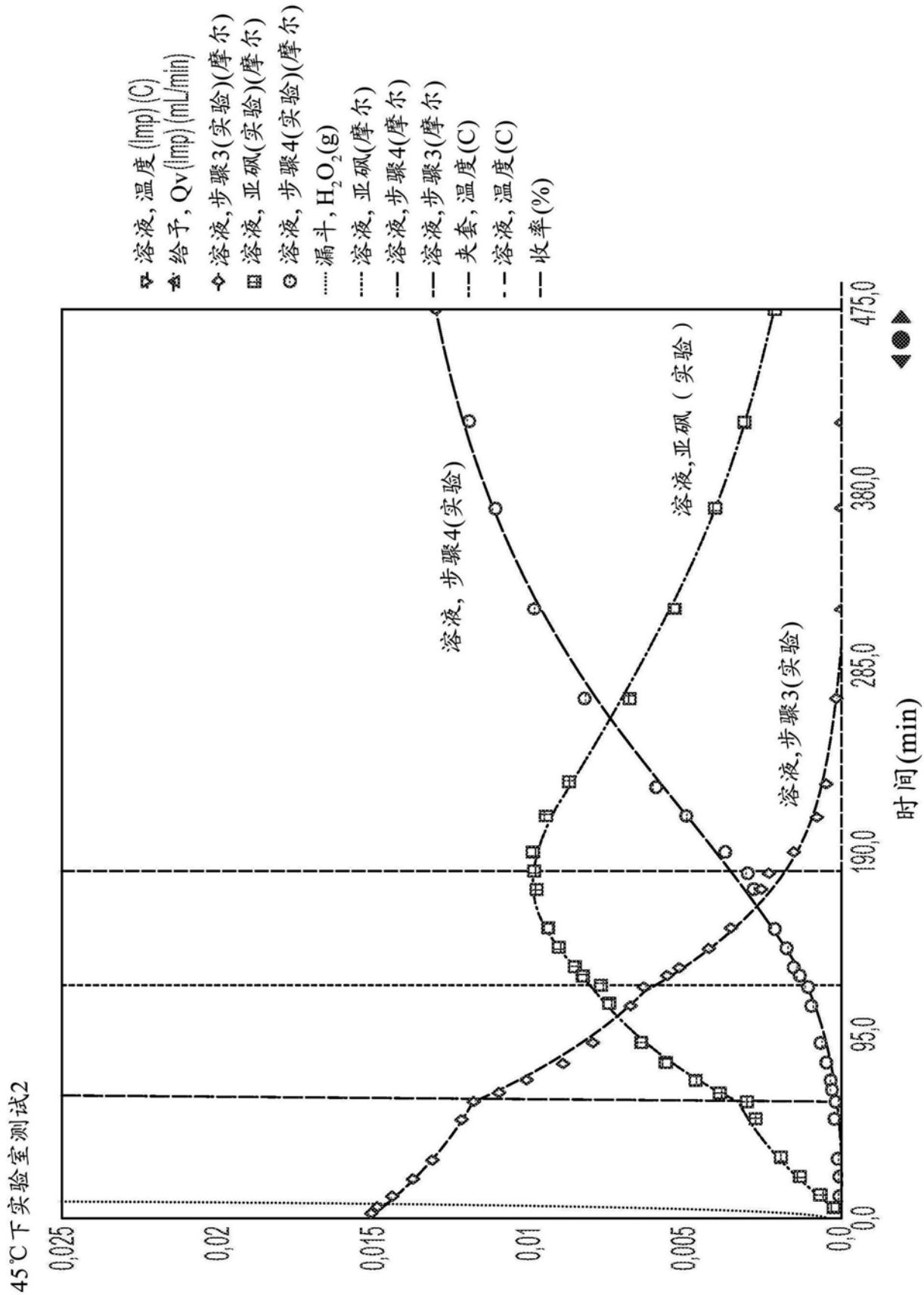

45℃下实验室测试2
溶液,温度(Imp)(C)
给予,Qv(Imp)(mL/min)
溶液,步骤3(实验)(摩尔)
溶液,亚砜(实验)(摩尔)
溶液,步骤4(实验)(摩尔)
漏斗,H_2O_2(g)
溶液,亚砜(摩尔)
溶液,步骤4(摩尔)
溶液,步骤3(摩尔)
夹套,温度(C)
溶液,温度(C)
收率(%)
溶液,步骤4(实验)
溶液,亚砜(实验)
溶液,步骤3(实验)
0,025
0,02
0,015
0,01
0,005
0,0
0,0
95,0
190,0
285,0
380,0
475,0
时间(min)

图15B

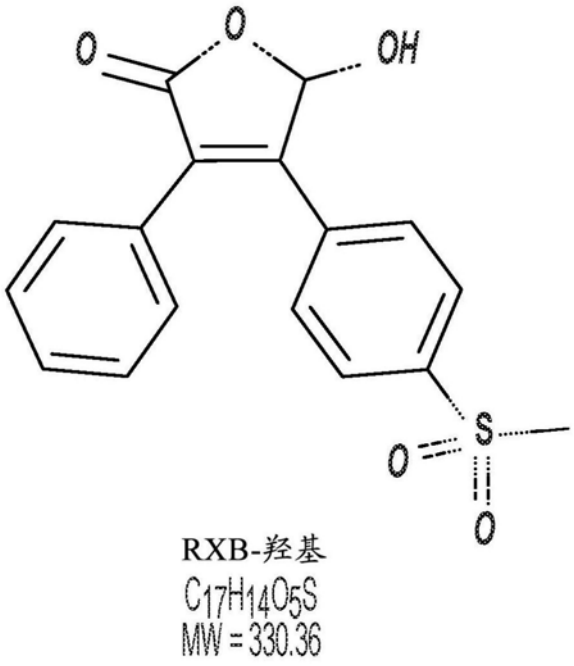


图16

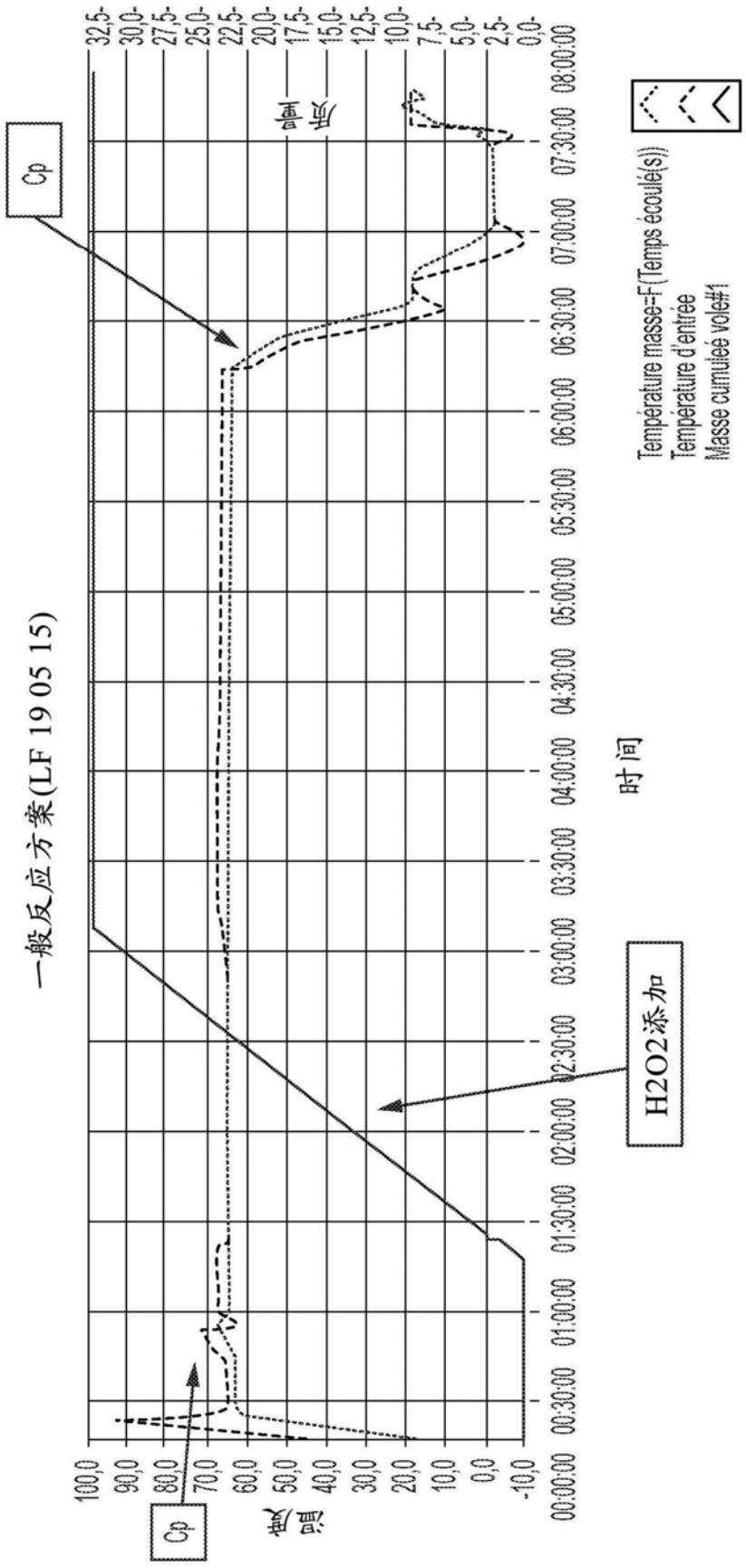

一般反应方案(LF 19 05 15)
Cp
H2O2添加
Cp
温度
时间
Température masse=F(Temps écoulé(s))
Température d'entrée
Masse cumulée voie#1

图17

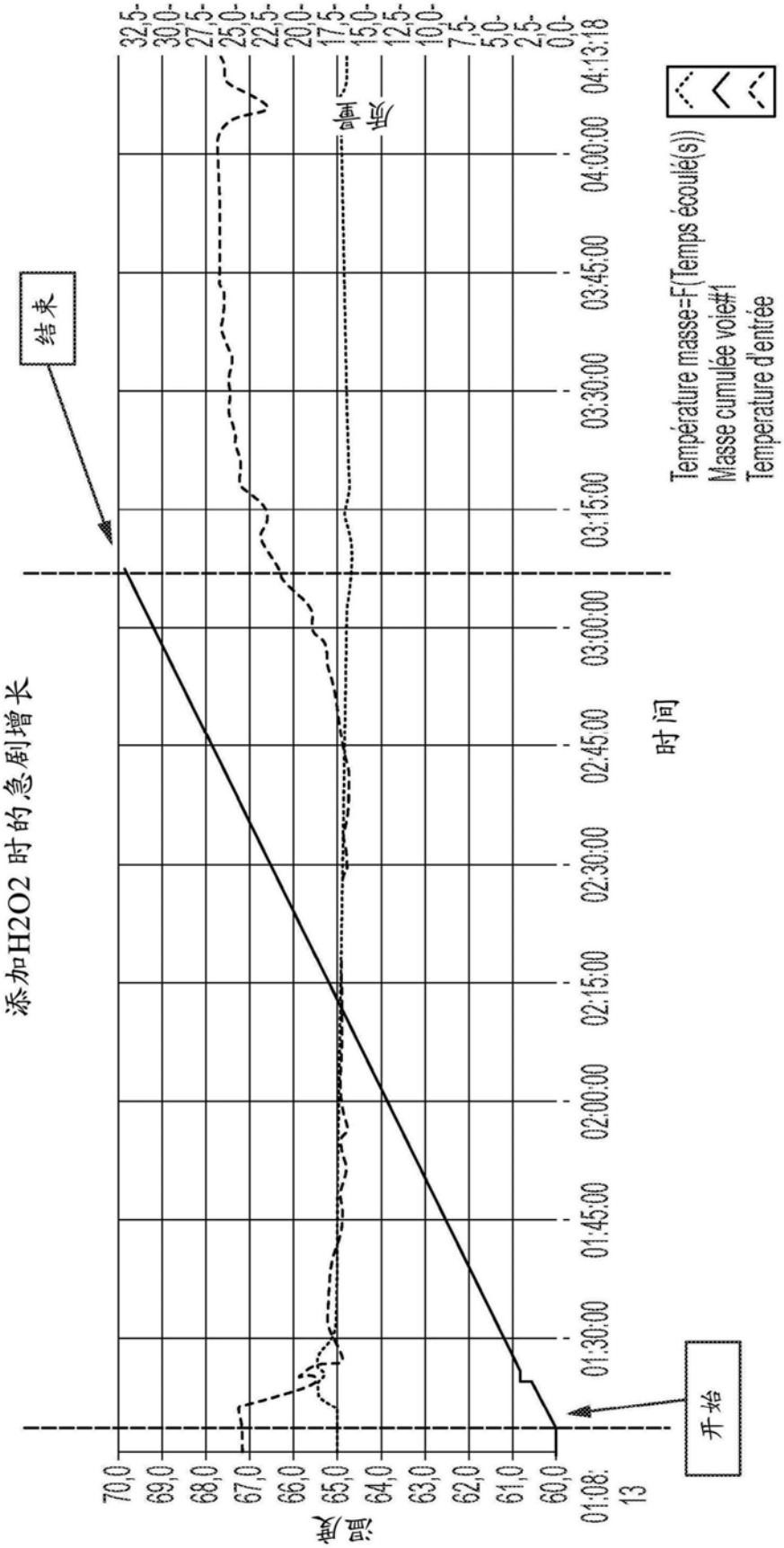

添加H2O2 时的急剧增长
结束
开始
温度
时间
Température masse=F(Temps écoulé(s))
Masse cumulée voie#1
Température d'entrée
70,0
69,0
68,0
67,0
66,0
65,0
64,0
63,0
62,0
61,0
60,0
01:08:13
01:30:00
01:45:00
02:00:00
02:15:00
02:30:00
02:45:00
03:00:00
03:15:00
03:30:00
03:45:00
04:00:00
04:13:18
32,5
30,0
27,5
25,0
22,5
20,0
17,5
15,0
12,5
10,0
7,5
5,0
2,5
0,0

图18

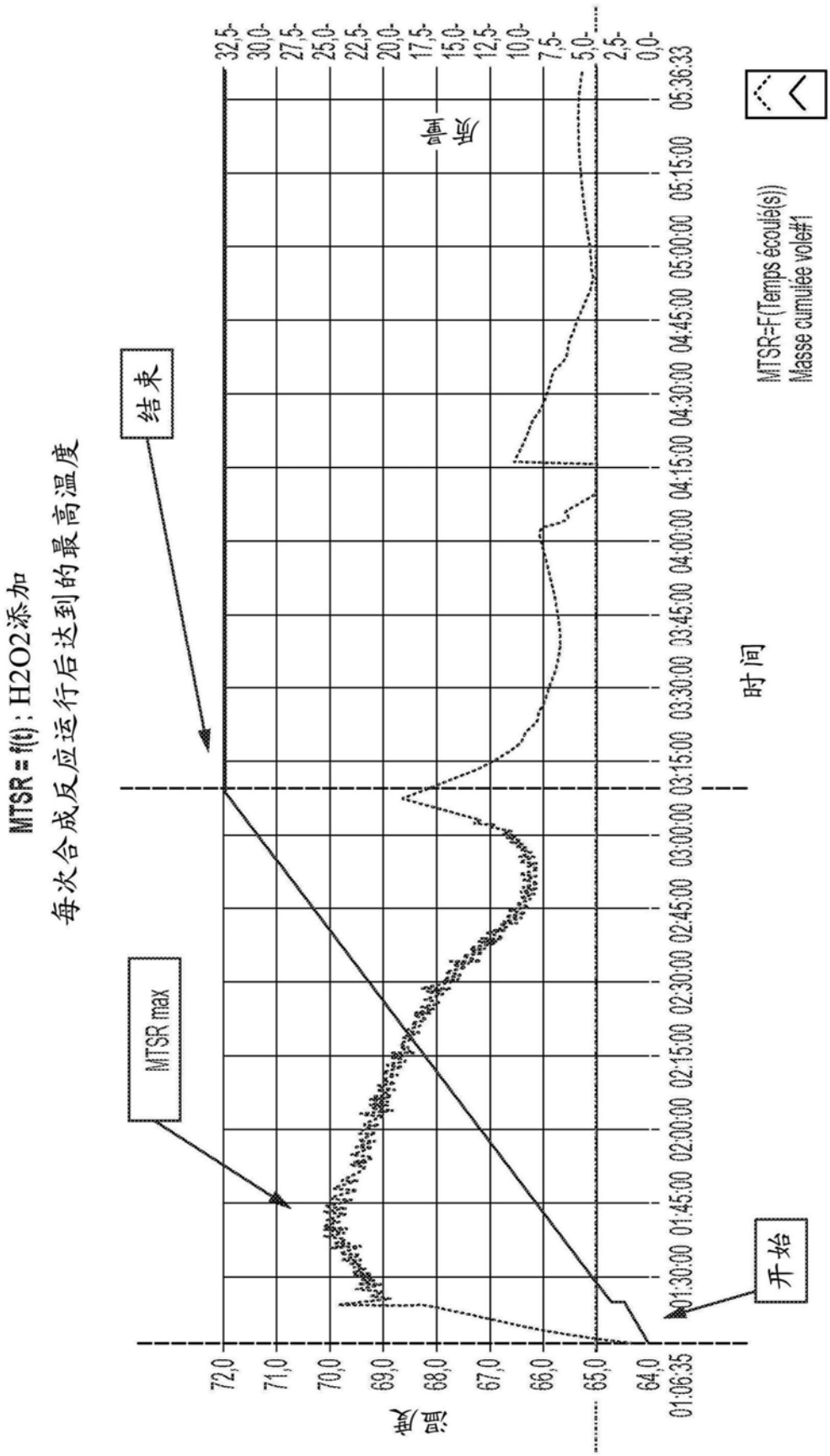

MTSR=f(t): H2O2添加
每次合成反应运行后达到的最高温度
结束
MTSR max
开始
温度
时间
MTSR=F(Temps écoulé(s))
Masse cumulée vole#1
72,0
71,0
70,0
69,0
68,0
67,0
66,0
65,0
64,0
01:06:35
01:30:00
01:45:00
02:00:00
02:15:00
02:30:00
02:45:00
03:00:00
03:15:00
03:30:00
03:45:00
04:00:00
04:15:00
04:30:00
04:45:00
05:00:00
05:15:00
05:36:33
32,5
30,0
27,5
25,0
22,5
20,0
17,5
15,0
12,5
10,0
7,5
5,0
2,5
0,0

图19

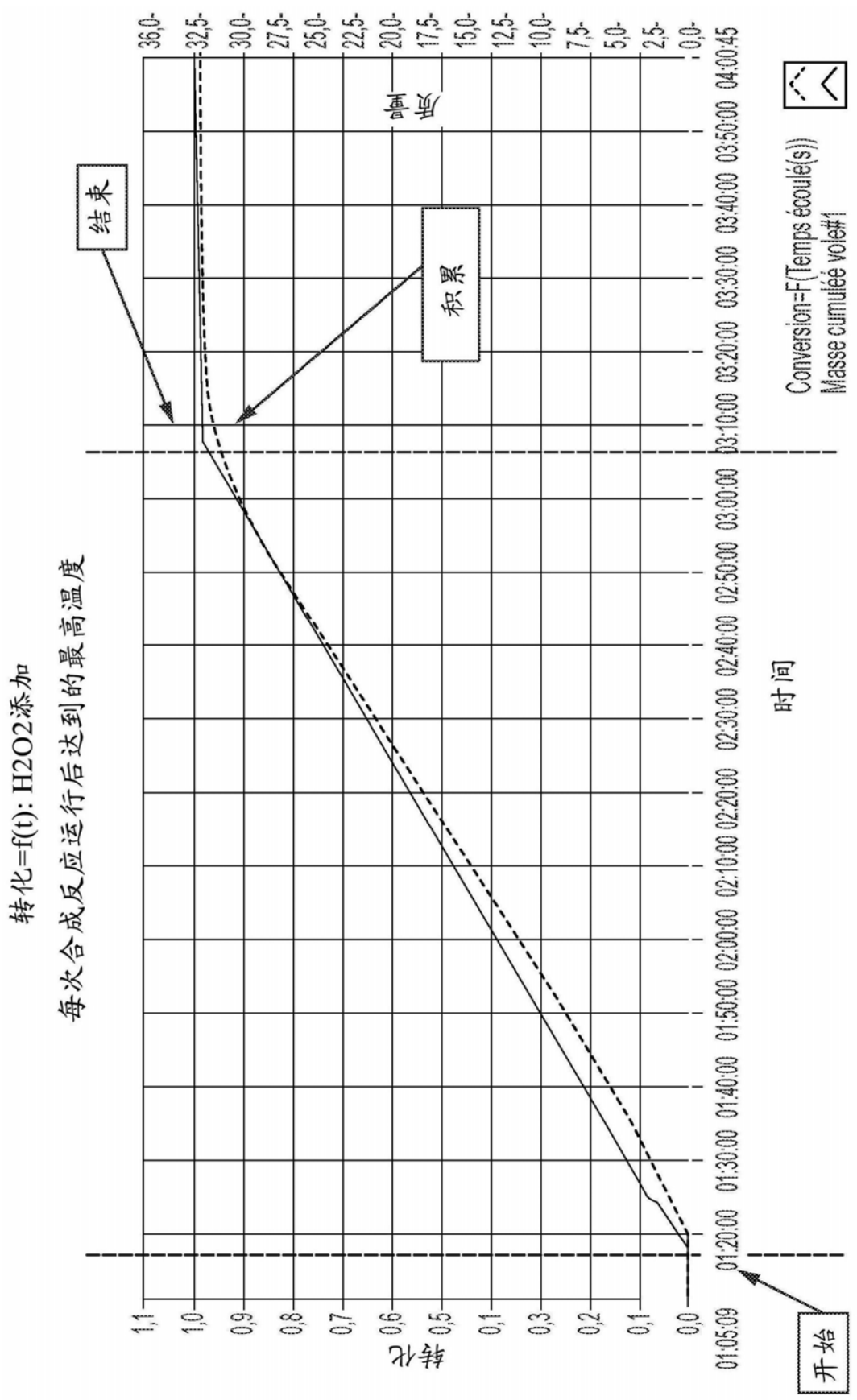

转化=f(t): H2O2添加
每次合成反应运行后达到的最高温度
结束
积累
开始
转化
时间
Conversion=F(Temps écoulé(s))
Masse cumulée voie#1

图20

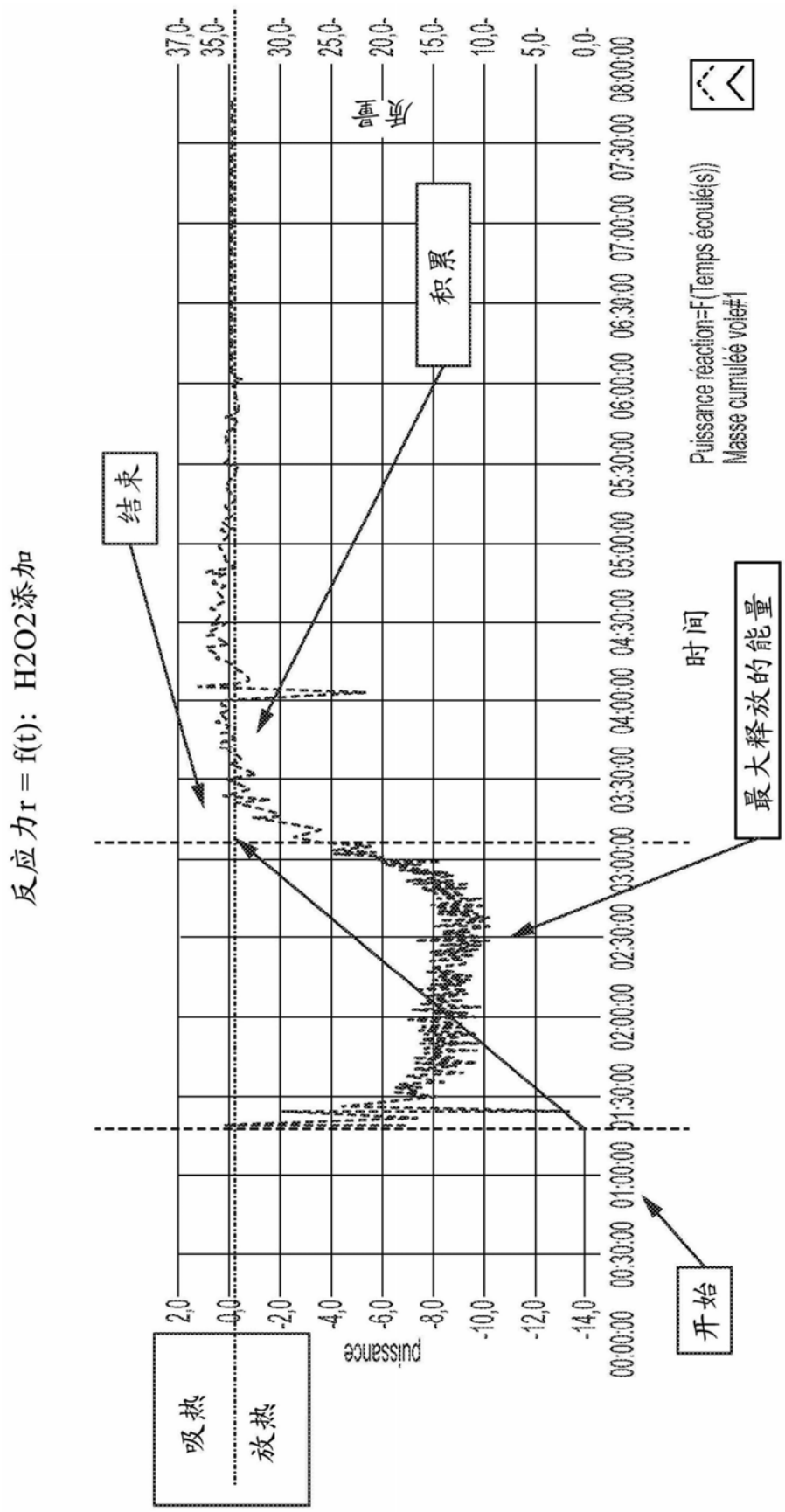

反应力r = f(t): H2O2添加
结束
积累
开始
最大释放的能量
时间
吸热
放热
puissance
Puissance réaction=F(Temps écoulé(s))
Masse cumulée voie#1
37,0-
35,0-
30,0-
25,0-
20,0-
15,0-
10,0-
5,0-
0,0-
2,0
0,0
-2,0
-4,0
-6,0
-8,0
-10,0
-12,0
-14,0
00:00:00
00:30:00
01:00:00
01:30:00
02:00:00
02:30:00
03:00:00
03:30:00
04:00:00
04:30:00
05:00:00
05:30:00
06:00:00
06:30:00
07:00:00
07:30:00
08:00:00

图21

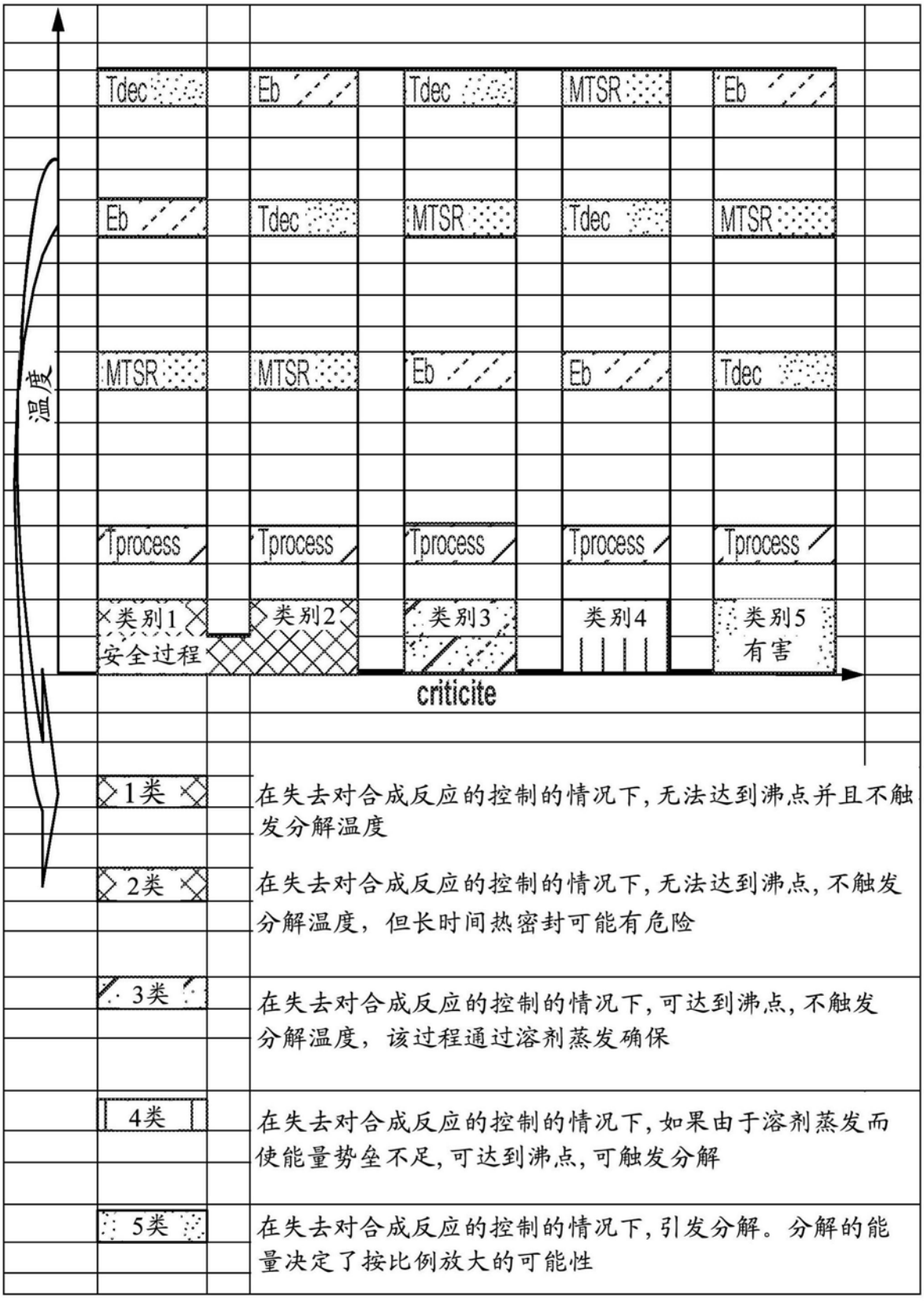

Tdec
Eb
Tdec
MTSR
Eb
Eb
Tdec
MTSR
Tdec
MTSR
MTSR
MTSR
Eb
Eb
Tdec
Tprocess
Tprocess
Tprocess
Tprocess
Tprocess
类别1
安全过程
类别2
类别3
类别4
类别5
有害
温度
criticite
1类
在失去对合成反应的控制的情况下,无法达到沸点并且不触发分解温度
2类
在失去对合成反应的控制的情况下,无法达到沸点,不触发分解温度,但长时间热密封可能有危险
3类
在失去对合成反应的控制的情况下,可达到沸点,不触发分解温度,该过程通过溶剂蒸发确保
4类
在失去对合成反应的控制的情况下,如果由于溶剂蒸发而使能量势垒不足,可达到沸点,可触发分解
5类
在失去对合成反应的控制的情况下,引发分解。分解的能量决定了按比例放大的可能性

图22

计算机致突变性研究结果的汇总

结构	基于规则的	基于统计的			总体预测	控制类别[1]
	DEREK	Model Applier	E.P.A. TEST	Case Ultra		
A-RSM1-00	N	N	n/a	n/a	N	5
A-RSM1-01	N	IND	n/a	N	N	5
A-RSM1-02	N	IND	N	INC	N	5
A-RSM2-00	N	N	n/a	n/a	N	5
A-RSM2-01	N	N	n/a	n/a	N	5
A-RSM2-02	N	N	n/a	n/a	N	5
A-CRM1-00	N	N	n/a	n/a	N	5
A-STG1-00	N	P	N	n/a	N	4
A-STG1-01	P	P	n/a	n/a	**P**	**3**
A-STG2-00	N	N	n/a	n/a	N	5
A-STG2-01	P	P	n/a	n/a	**P**	**3**
A-STG3-00	N	IND	n/a	N	N	5
A-STG3-01	N	IND	n/a	INC	N	5
A-STG4-01	N	N	n/a	n/a	N	5
A-STG4-02	N	N	n/a	n/a	N	5
A-STG4-03	N	N	n/a	n/a	N	5

N=阴性；P=阳性；NID=未处于域中；INC=不确定性；n/a=不适用；*=包含错误分类或未分类的特征；[1]关于潜在致突变和致癌性的杂质分类和产生的控制作用(ICH M7(R1), 2018).

图23