



## (12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 111491635 A

(43)申请公布日 2020.08.04

(21)申请号 201880070952.7

(22)申请日 2018.09.04

(30)优先权数据

62/553603 2017.09.01 US

62/678069 2018.05.30 US

(85)PCT国际申请进入国家阶段日  
2020.04.29

(86)PCT国际申请的申请数据  
PCT/US2018/049359 2018.09.04

(87)PCT国际申请的公布数据  
W02019/046849 EN 2019.03.07

(71)申请人 显莎制药公司  
地址 美国马萨诸塞州

(72)发明人 D.E.勒维

(74)专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司 72001

代理人 初明明 杨思捷

(51)Int.Cl.  
A61K 31/519(2006.01)  
A61K 9/20(2006.01)

权利要求书4页 说明书40页 附图16页

(54)发明名称

包含墨蝶呤的药物组合物及其用途

(57)摘要

本发明特点是包含墨蝶呤或其药学上可接受的盐和/或共晶的药物组合物,以及用这样的组合物治疗四氢生物蝶呤相关的病症(例如四氢生物蝶呤缺乏或苯丙酮尿症)的方法。

1. 包含墨蝶呤或其药学上可接受的盐和/或共晶的药物组合物,其中所述药物组合物在室温稳定至少6个月。

2. 权利要求1所述的药物组合物,其中所述药物组合物是固体组合物。

3. 权利要求1或2所述的药物组合物,其中所述药物组合物进一步包含抗氧化剂。

4. 权利要求1所述的药物组合物,其中所述药物组合物中墨蝶呤或其药学上可接受的盐和/或共晶与抗氧化剂的比例大于4:1 (wt/wt)。

5. 权利要求3或4所述的药物组合物,其中所述抗氧化剂包含抗坏血酸、视黄醇、抗坏血酸棕榈酸酯、N-乙酰基半胱氨酸、谷胱甘肽、丁基化的羟基甲苯或丁基化的羟基茴香醚。

6. 权利要求1-5中任一项所述的药物组合物,其进一步包含分散剂。

7. 权利要求6所述的药物组合物,其中所述分散剂是羧甲基纤维素或其药学上可接受的盐。

8. 权利要求7所述的药物组合物,其中所述羧甲基纤维素或其药学上可接受的盐是交联羧甲基纤维素或其药学上可接受的盐。

9. 权利要求8所述的药物组合物,其中所述交联羧甲基纤维素药学上可接受的盐是交联羧甲基纤维素钠。

10. 权利要求6-9中任一项所述的药物组合物,其中所述药物组合物包含按总重量计0.1-1.5%的分散剂。

11. 权利要求1-10中任一项所述的药物组合物,其进一步包含至少一种抗结块剂。

12. 权利要求11所述的药物组合物,其中所述至少一种抗结块剂是胶态二氧化硅或微晶纤维素。

13. 权利要求11或12所述的药物组合物,其中所述药物组合物包含按总重量计60-80%的抗结块剂。

14. 权利要求11-13中任一项所述的药物组合物,其中所述药物组合物包含胶态二氧化硅和微晶纤维素两者。

15. 权利要求14所述的药物组合物,其中所述药物组合物包含按总重量计60-65%的微晶纤维素和按总重量计2-15%的胶态二氧化硅。

16. 权利要求1-15中任一项所述的药物组合物,其中墨蝶呤或其药学上可接受的盐和/或共晶呈晶体形式。

17. 权利要求16所述的药物组合物,其中墨蝶呤的晶体形式具有至少一个在约 $9.7^\circ$ 、约 $10.2^\circ$ 或约 $11.3^\circ$ 的衍射角 $2\theta$  ( $^\circ$ )的峰,如通过用Cu K $\alpha$  X-射线照射的X-射线衍射学测量的或从X-射线衍射学计算出的。

18. 权利要求16或17所述的药物组合物,其中墨蝶呤的晶体形式具有至少一个在约 $9.7^\circ$ 、约 $10.2^\circ$ 和约 $11.3^\circ$ 的衍射角 $2\theta$  ( $^\circ$ )的峰,如通过用Cu K $\alpha$  X-射线照射的X-射线衍射学测量的或从X-射线衍射学计算出的。

19. 权利要求1-18中任一项所述的药物组合物,其中将所述药物组合物配制为颗粒。

20. 权利要求19所述的药物组合物,其中所述颗粒在尺寸上小于140  $\mu\text{m}$ 。

21. 权利要求1-20中任一项所述的药物组合物,其中所述药物组合物包含按组合物中墨蝶呤和乳酰蝶呤的组合量的重量计小于1.3%的乳酰蝶呤。

22. 权利要求1-21中任一项所述的药物组合物,其中所述药物组合物进一步包含给药

媒介物。

23. 权利要求22所述的药物组合物,其中所述给药媒介物具有约50-1750厘泊的粘度。

24. 权利要求1-23中任一项所述的药物组合物,其中,当向受试者给药时,与由包含等剂量的四氢生物蝶呤的药物组合物的给药所引起的值相比,所述受试者在给药以后1小时具有更高的四氢生物蝶呤的血浆水平。

25. 权利要求24所述的药物组合物,其中所述四氢生物蝶呤的血浆水平是由包含所述等剂量的四氢生物蝶呤的所述药物组合物的给药所引起的值的至少两倍。

26. 权利要求1-25中任一项所述的药物组合物,其中所述墨蝶呤或其药学上可接受的盐和/或共晶是墨蝶呤的甲磺酸盐和/或共晶。

27. 权利要求26所述的药物组合物,其中所述墨蝶呤或其药学上可接受的盐和/或共晶是墨蝶呤的甲磺酸盐。

28. 权利要求1-25中任一项所述的药物组合物,其中所述墨蝶呤或其药学上可接受的盐和/或共晶是墨蝶呤的烟酸盐和/或共晶。

29. 权利要求28所述的药物组合物,其中所述墨蝶呤或其药学上可接受的盐和/或共晶是墨蝶呤的烟酸盐。

30. 权利要求1-25中任一项所述的药物组合物,其中所述墨蝶呤或其药学上可接受的盐和/或共晶是墨蝶呤的甲苯磺酸盐和/或共晶。

31. 权利要求30所述的药物组合物,其中所述墨蝶呤或其药学上可接受的盐和/或共晶是墨蝶呤的甲苯磺酸盐。

32. 权利要求1-25中任一项所述的药物组合物,其中所述墨蝶呤或其药学上可接受的盐和/或共晶是墨蝶呤的苯磺酸盐和/或共晶。

33. 权利要求32所述的药物组合物,其中所述墨蝶呤或其药学上可接受的盐和/或共晶是墨蝶呤的苯磺酸盐。

34. 权利要求1-25中任一项所述的药物组合物,其中所述墨蝶呤或其药学上可接受的盐和/或共晶是墨蝶呤的磷酸盐和/或共晶。

35. 权利要求34所述的药物组合物,其中所述墨蝶呤或其药学上可接受的盐和/或共晶是墨蝶呤的磷酸盐。

36. 权利要求1-25中任一项所述的药物组合物,其中所述墨蝶呤或其药学上可接受的盐和/或共晶是墨蝶呤的丙二酸盐和/或共晶。

37. 权利要求36所述的药物组合物,其中所述墨蝶呤或其药学上可接受的盐和/或共晶是墨蝶呤的丙二酸盐。

38. 权利要求1-25中任一项所述的药物组合物,其中所述墨蝶呤或其药学上可接受的盐和/或共晶是墨蝶呤的酒石酸盐和/或共晶。

39. 权利要求38所述的药物组合物,其中所述墨蝶呤或其药学上可接受的盐和/或共晶是墨蝶呤的酒石酸盐。

40. 权利要求1-25中任一项所述的药物组合物,其中所述墨蝶呤或其药学上可接受的盐和/或共晶是墨蝶呤的龙胆酸盐和/或共晶。

41. 权利要求40所述的药物组合物,其中所述墨蝶呤或其药学上可接受的盐和/或共晶是墨蝶呤的龙胆酸盐。

42. 权利要求1-25中任一项所述的药物组合物,其中所述墨蝶呤或其药学上可接受的盐和/或共晶是墨蝶呤的延胡索酸盐和/或共晶。

43. 权利要求42所述的药物组合物,其中所述墨蝶呤或其药学上可接受的盐和/或共晶是墨蝶呤的延胡索酸盐。

44. 权利要求42或43所述的药物组合物,其中所述墨蝶呤的延胡索酸盐和/或共晶是2:1延胡索酸盐和/或共晶。

45. 权利要求1-25中任一项所述的药物组合物,其中所述墨蝶呤或其药学上可接受的盐和/或共晶是墨蝶呤的乙醇酸盐和/或共晶。

46. 权利要求45所述的药物组合物,其中所述墨蝶呤或其药学上可接受的盐和/或共晶是墨蝶呤的乙醇酸盐。

47. 权利要求1-25中任一项所述的药物组合物,其中所述墨蝶呤或其药学上可接受的盐和/或共晶是墨蝶呤的乙酸盐和/或共晶。

48. 权利要求47所述的药物组合物,其中所述墨蝶呤或其药学上可接受的盐和/或共晶是墨蝶呤的乙酸盐。

49. 权利要求1-25中任一项所述的药物组合物,其中所述墨蝶呤或其药学上可接受的盐和/或共晶是墨蝶呤的硫酸盐和/或共晶。

50. 权利要求49所述的药物组合物,其中所述墨蝶呤或其药学上可接受的盐和/或共晶是墨蝶呤的硫酸盐。

51. 权利要求1-25中任一项所述的药物组合物,其中所述墨蝶呤或其药学上可接受的盐和/或共晶是墨蝶呤的盐酸盐和/或共晶。

52. 权利要求51所述的药物组合物,其中所述墨蝶呤或其药学上可接受的盐和/或共晶是墨蝶呤的盐酸盐。

53. 权利要求1-52中任一项所述的药物组合物,其中,当向受试者给药时,与由包含等剂量并且墨蝶呤或其药学上可接受的盐和/或共晶与抗氧化剂的比例小于10:1 (wt/wt)的药物组合物所引起的值相比,所述受试者在给药以后1小时具有更高的四氢生物蝶呤的血浆水平。

54. 在有此需要的受试者中治疗四氢生物蝶呤相关的病症的方法,所述方法包括向所述受试者给药有效量的权利要求1-53中任一项所述的药物组合物。

55. 权利要求54所述的方法,其中所述四氢生物蝶呤相关的病症是苯丙酮尿症或四氢生物蝶呤缺乏。

56. 在有此需要的受试者中增加四氢生物蝶呤水平的方法,所述方法包括向所述受试者给药有效量的权利要求1-53中任一项所述的药物组合物。

57. 在有此需要的受试者中降低苯丙氨酸水平的方法,所述方法包括向所述受试者给药有效量的权利要求1-53中任一项所述的药物组合物。

58. 在受试者中增加苯丙氨酸羟化酶的活性的方法,所述方法包括向所述受试者给药有效量的权利要求1-53中任一项所述的药物组合物。

59. 在有此需要的受试者中治疗苯丙酮尿症的方法,所述方法包括向所述受试者给药有效量的权利要求1-53中任一项所述的药物组合物。

60. 在有此需要的受试者中增加血清素水平的方法,所述方法包括向所述受试者给药

有效量的权利要求1-53中任一项所述的药物组合物。

61. 在受试者中增加色氨酸羟化酶的活性的方法, 所述方法包括向所述受试者给药有效量的权利要求1-53中任一项所述的药物组合物。

62. 在有此需要的受试者中增加多巴胺水平的方法, 所述方法包括向所述受试者给药有效量的权利要求1-53中任一项所述的药物组合物。

63. 在受试者中增加酪氨酸羟化酶的活性的方法, 所述方法包括向所述受试者给药有效量的权利要求1-53中任一项所述的药物组合物。

64. 在受试者中增加一氧化氮合酶的活性的方法, 所述方法包括向所述受试者给药有效量的权利要求1-53中任一项所述的药物组合物。

65. 在受试者中增加烷基甘油单加氧酶的活性的方法, 所述方法包括向所述受试者给药有效量的权利要求1-53中任一项所述的药物组合物。

66. 权利要求54-65中任一项所述的方法, 其中权利要求1-53中任一项所述的药物组合物的有效量包含足以使受试者的血浆中的四氢生物蝶呤水平与给药前的四氢生物蝶呤水平相比增加到至少2倍的量。

67. 权利要求54-65中任一项所述的方法, 其中权利要求1-53中任一项所述的药物组合物的有效量包含足以使受试者的CSF和/或脑中的四氢生物蝶呤水平与给药前的四氢生物蝶呤水平相比增加到至少2倍的量。

68. 权利要求54-65中任一项所述的方法, 其中所述受试者是人。

69. 权利要求54-65中任一项所述的方法, 其进一步包括在给药前将权利要求1-53中任一项所述的药物组合物与给药媒介物组合。

## 包含墨蝶呤的药物组合物及其用途

### [0001] 发明背景

原发性四氢生物蝶呤缺乏 (PBD) 由GTP环化水解酶I (GTP-CH)、6-丙酮酰基-四氢蝶呤合酶 (PTPS) 或墨蝶呤还原酶 (SR) 的缺乏 (损害四氢生物蝶呤 (BH4) 的生物合成) 造成,或由BH4再循环中的缺陷 (蝶呤-4a-甲醇胺脱水酶 (PCD) 或二氢喋啶还原酶 (DHPR) 缺乏) 造成。PBD占高苯丙氨酸血症 (HPA) 的所有病例的1-3%,而几乎所有的其余病例都是由于苯丙氨酸羟化酶缺乏。

[0002] BH4是苯丙氨酸羟化酶、酪氨酸羟化酶、色氨酸羟化酶、脂肪酸甘油醚加氧酶和一氧化氮 (NO) 合酶的必需辅因子。

[0003] 在PBD中,受损的苯丙氨酸 (Phe) 到酪氨酸 (Tyr) 的羟基化导致HPA。减少的Tyr合成以及受损的Tyr和色氨酸羟化酶活性导致减少的神经递质形成,并随之导致神经运动缺陷。

[0004] 在表现型上,BH4缺乏与HPA以及神经递质前体L-多巴和5-羟基色氨酸的缺乏一起存在,并因此可以通过测量Phe以检测苯丙氨酸羟化酶缺乏的筛查程序进行检测 (例外是具有正常Phe浓度的SR缺乏的患者)。

[0005] 当前对BH4缺乏的治疗由通过口服给药BH4 (在GTP-CH和PTPS缺乏中) 和/或低Phe饮食 (主要在DHPR缺乏中) 来降低血液中的Phe浓度和给药神经递质前体L-多巴和5-羟基色氨酸 (5HTP) 组成。

[0006] 具有BH4缺乏的患者的长期随访的报道是稀有的。治疗策略随治疗医师和诊所而不同,远远不是基于临床的证据,并且包括不具有对该适应症的上市许可的药剂。因此,存在对BH4缺乏的新疗法的需要。

### 发明内容

[0007] 本发明特点是包含墨蝶呤或其药学上可接受的盐和/或共晶的药物组合物,以及用这样的组合物治疗四氢生物蝶呤相关的病症的方法。

[0008] 因此,在一个方面,本发明特点是包含墨蝶呤或其药学上可接受的盐和/或共晶的药物组合物,其中药物组合物在室温 (例如,25℃或25℃和60%相对湿度) 稳定至少6个月。例如,当将组合物在室温保存6个月时,组合物中墨蝶呤或其药学上可接受的盐和/或共晶的水平降低了小于5% (例如,小于4%、小于3%、小于2%、小于1%),和/或当将组合物在室温保存6个月时,组合物中乳酰蝶呤的水平增加了小于5% (例如,小于4%、小于3%、小于2%或小于1%)。

[0009] 在一些实施方案中,药物组合物是固体组合物 (例如,粉末、胶囊或片剂)。在一些实施方案中,配制药组合物以在悬浮液中使用。

[0010] 在一些实施方案中,药物组合物进一步包含抗氧化剂。在一些实施方案中,抗氧化剂在组合物中以足以使墨蝶呤或其药学上可接受的盐和/或共晶在室温 (例如,25℃或25℃和60%相对湿度) 稳定至少6个月的量存在。

[0011] 在一个方面,本发明特点是墨蝶呤或其药学上可接受的盐和/或共晶和抗氧化剂的固体药物组合物。在一些实施方案中,抗氧化剂在组合物中以足以使墨蝶呤或其药学上

可接受的盐和/或共晶在室温(例如,25℃或25℃和60%相对湿度)稳定至少6个月的量存在。

[0012] 在一个方面,本发明特点是包含墨蝶呤或其药学上可接受的盐和/或共晶和抗氧化剂(例如抗坏血酸)的药物组合物,其中墨蝶呤或其药学上可接受的盐和/或共晶与抗氧化剂的比例大于4:1(例如,大于5:1、大于6:1、大于7:1、大于8:1、大于9:1、大于10:1、大于15:1、大于20:1) wt/wt。

[0013] 在一个方面,本发明特点是包含墨蝶呤或其药学上可接受的盐和/或共晶和抗氧化剂的药物组合物,其中药物组合物包含按重量计比抗氧化剂更多的墨蝶呤或其药学上可接受的盐和/或共晶。例如,在一些实施方案中,墨蝶呤或其药学上可接受的盐和/或共晶和抗氧化剂(例如抗坏血酸)以至少1:1(例如,2:1、3:1、4:1、5:1、6:1、7:1、8:1、9:1或10:1) wt/wt的比例存在。

[0014] 在一些实施方案中,组合物是墨蝶呤或其药学上可接受的盐和/或共晶和抗氧化剂的固体药物组合物。在一些实施方案中,抗氧化剂在组合物中以足以使墨蝶呤或其药学上可接受的盐和/或共晶在室温(例如,25℃或25℃和60%相对湿度)稳定至少6个月的量存在。在一些实施方案中,墨蝶呤或其药学上可接受的盐和/或共晶与抗氧化剂的比例大于4:1(例如,大于5:1、大于6:1、大于7:1、大于8:1、大于9:1、大于10:1、大于15:1、大于20:1) wt/wt。

[0015] 在一个方面,本发明特点是药物组合物,其包含墨蝶呤或其药学上可接受的盐和/或共晶和按总重量计小于10%(例如,小于9%、小于8%、小于7%、小于6%、小于5%、小于4%、小于3%、小于2%或小于1%)的抗氧化剂(例如抗坏血酸)。在一些实施方案中,药物组合物基本上不含有抗氧化剂。

[0016] 在一个方面,本发明特点是药物组合物,其包含墨蝶呤或其药学上可接受的盐和/或共晶,和按组合物中墨蝶呤或其盐和/或共晶和乳酰蝶呤的组合量的重量计小于50%(例如,小于40%、小于30%、小于25%、小于20%、小于15%、小于10%、小于9%、小于8%、小于7%、小于6%、小于5%、小于4%、小于3%、小于2%、小于1%、小于0.9%、小于0.8%、小于0.7%、小于0.6%、小于0.5%、小于0.4%、小于0.3%或小于0.2%)的乳酰蝶呤。在一些实施方案中,药物组合物包含小于10%的乳酰蝶呤。在一些实施方案中,药物组合物包含小于1.3%的乳酰蝶呤。在一些实施方案中,药物组合物进一步包含抗氧化剂(例如抗坏血酸)。在其它实施方案中,药物组合物不包含抗氧化剂。

[0017] 在一个方面,本发明特点是包含墨蝶呤或其药学上可接受的盐和/或共晶和抗氧化剂(例如抗坏血酸)的微粒药物组合物,例如用于悬浮液中。

[0018] 在一个方面,本发明特点是被配制为在给药媒介物中的悬浮液的药物组合物,其包括填充剂或抗结块剂、墨蝶呤或其药学上可接受的盐和抗氧化剂,其中至少50%(例如,至少60%、至少70%、至少80%、至少90%、至少95%或至少99%)的墨蝶呤或其药学上可接受的盐和/或共晶溶解在给药媒介物中。

[0019] 在一个方面,本发明特点是被配制为在给药媒介物中的悬浮液的药物组合物,其包括填充剂或抗结块剂、墨蝶呤或其药学上可接受的盐和/或共晶和抗氧化剂,其中在给药媒介物中墨蝶呤或其药学上可接受的盐和/或共晶的浓度是1 mg/mL至5 mg/mL(例如,至少1 mg/mL、至少1.1 mg/mL、至少1.2 mg/mL、至少1.3 mg/mL、至少1.4 mg/mL、至少1.5 mg/mL、至少1.6 mg/mL、至少1.7 mg/mL、至少1.8 mg/mL、至少1.9 mg/mL、至少2.0 mg/mL或至

少2.1 mg/mL)。

[0020] 在一个方面,本发明特点是被配制为在给药媒介物中的悬浮液的药物组合物,其包括填充剂或抗结块剂、墨蝶呤或其药学上可接受的盐和/或共晶和抗氧化剂,其中至少50% (例如,至少60%、至少70%、至少80%、至少90%、至少95%或至少99%) 的墨蝶呤或其药学上可接受的盐和/或共晶被吸附在填充剂或抗结块剂上。

[0021] 在前述药物组合物中的任一种的一些实施方案中,抗氧化剂是4-氯-2,6-二叔丁基苯酚、生育酚、 $\alpha$ -生育酚、烷基化的二苯基胺、抗坏血酸、抗坏血酸豆蔻酸酯、抗坏血酸棕榈酸酯、抗坏血酸硬脂酸酯、 $\beta$ -胡萝卜素、丁基化的羟基茴香醚、丁基化的羟基甲苯、柠檬酸、半胱氨酸、D- $\alpha$ -生育酚聚乙二醇1000琥珀酸酯、去铁胺甲磺酸盐、没食子酸十二烷基酯、对羟基苯甲酸乙酯、叶酸、延胡索酸、没食子酸、谷胱甘肽、卵磷脂、苹果酸、对羟基苯甲酸甲酯、单硫代甘油、N-乙酰基半胱氨酸、去甲二氢愈创木酸、没食子酸辛酯、对苯二胺、抗坏血酸钾、偏亚硫酸氢钾、山梨酸钾、丙酸、没食子酸丙酯、视黄醇、山梨酸、抗坏血酸钠、亚硫酸氢钠、低亚硫酸钠、异抗坏血酸钠、偏亚硫酸氢钠、亚硫酸钠、硫代硫酸钠、酒石酸、叔丁基氢醌、生育酚乙酸酯、维生素A、维生素B6、维生素B12或维生素E,或其组合。在前述药物组合物中的任一种的一些实施方案中,抗氧化剂是抗坏血酸、生育酚、视黄醇、抗坏血酸棕榈酸酯、N-乙酰基半胱氨酸、谷胱甘肽、丁基化的羟基甲苯和/或丁基化的羟基茴香醚。

[0022] 在前述组合物中的任一种的一些实施方案中,药物组合物包含按总重量计约20-95% (例如,约20%、约21%、约22%、约23%、约24%、约25%、约26%、约27%、约28%、约29%、约30%、约40%、约50%、约60%、约70%、约80%、约90%、约95%或约20-30%、约25-45%、约40-60%、约50-75%、约65-75%、约70-90%、约85-95%) 的墨蝶呤或其药学上可接受的盐和/或共晶。

[0023] 在前述组合物中的任一种的一些实施方案中,药物组合物进一步包含分散剂(例如,羧甲基纤维素或其药学上可接受的盐和/或共晶,诸如交联羧甲基纤维素钠)。在前述组合物中的任一种的一些实施方案中,药物组合物包含按总重量计0.1-1.5% (例如,0.1-0.3%、0.2-0.4%、0.3-0.5%、0.4-0.6%、0.5-0.7%、0.6-0.8%、0.7-0.9%、0.8-1%、0.9-1.1%、1-1.2%、1.1-1.3%、1.2-1.4%或1.3-1.5%) 的分散剂(例如,交联羧甲基纤维素钠)。

[0024] 在前述组合物中的任一种的一些实施方案中,药物组合物包含至少一种抗结块剂或填充剂(例如,一种填充剂和一种抗结块剂)。在一些实施方案中,至少一种抗结块剂或填充剂是胶态二氧化硅或微晶纤维素。在一些实施方案中,药物组合物包含按总重量计60-80%,例如65-75% (例如,约60%、约61%、约62%、约63%、约64%、约65%、约66%、约67%、约68%、约69%、约70%、约71%、约72%、约73%、约74%、约75%、约76%、约77%、约78%、约79%或约80%) 的抗结块剂和/或填充剂。在前述组合物中的任一种的一些实施方案中,药物组合物包含胶态二氧化硅和微晶纤维素两者。在前述组合物中的任一种的一些实施方案中,药物组合物包含按总重量计60-65% (约60%、约61%、约62%、约63%、约64%或约65%) 的微晶纤维素和按总重量计2-15% (例如,约5-7%、约2%、约3%、约4%、约5%、约6%、约7%、约8%、约9%、约10%、约11%、约12%、约13%、约14%或约15%) 的胶态二氧化硅。

[0025] 在前述组合物中的任一种的一些实施方案中,墨蝶呤或其药学上可接受的盐和/或共晶呈晶体形式。在一些实施方案中,墨蝶呤的晶体形式具有至少一个在约 $9.7^{\circ} \pm 0.5$ 、约 $10.2^{\circ} \pm 0.5$ 和/或约 $11.3^{\circ} \pm 0.5$ 的衍射角 $2\theta (^{\circ})$ 的峰,如通过用Cu K $\alpha$  X-射线照射的X-射线衍射学测量的或从X-射线衍射学计算出的。



[0026] 在一些实施方案中,墨蝶呤的晶体形式的特征在于在至少约 $9.7^\circ$ 、约 $10.2^\circ$ 、约 $11.3^\circ$ 、约 $14.0^\circ$ 、约 $14.6^\circ$ 、约 $19.9^\circ$ 、约 $22.2^\circ$ 、约 $25.3^\circ$ 和约 $32.4^\circ$ 的折射角 $2\theta$ 的峰。在一些实施方案中,墨蝶呤的晶体形式的特征在于在如表1所示的折射角 $2\theta$ 的折射。

[0027] 表1

2 $\theta$ ( $^\circ$ )	强度
9.7	98.27
10.2	100.00
11.3	22.47
14.0	5.01
14.6	12.36
19.9	5.63
21.1	3.72
22.2	5.37
22.7	4.04
24.5	2.99
25.3	17.65
27.2	3.10
32.4	5.29
36.7	2.72

在其它实施方案中,墨蝶呤的晶体形式具有至少一个在约 $8.4^\circ \pm 0.5$ 、 $16.9^\circ \pm 0.5$ 和/或 $25.4^\circ \pm 0.5$ 的衍射角 $2\theta$ ( $^\circ$ )的峰,如通过用Cu K $\alpha$  X-射线照射的X-射线衍射学测量的或从X-射线衍射学计算出的。

[0028] 在一些实施方案中,墨蝶呤的晶体形式的特征在于在至少约 $8.4^\circ$ 、约 $14.9^\circ$ 、约 $16.9^\circ$ 、约 $25.4^\circ$ 和约 $34.1^\circ$ 的折射角 $2\theta$ 的折射。在一些实施方案中,墨蝶呤的晶体形式的特征在于在如表2所示的折射角 $2\theta$ 的折射。

[0029] 表2

2 $\theta$ ( $^\circ$ )	强度
8.4	100.00
14.9	2.34
16.9	10.70
25.4	84.90
34.1	3.00

在进一步的实施方案中,墨蝶呤的晶体形式具有至少一个在约 $5.7^\circ \pm 0.5$ 、 $7.8^\circ \pm 0.5$ 和/或 $25.4^\circ \pm 0.5$ 的衍射角 $2\theta$ ( $^\circ$ )的峰,如通过用Cu K $\alpha$  X-射线照射的X-射线衍射学测量的或从X-射线衍射学计算出的。

[0030] 在一些实施方案中,墨蝶呤的晶体形式的特征在于在至少约 $5.7^\circ$ 、约 $7.8^\circ$ 、约 $9.1^\circ$ 、约 $11.5^\circ$ 、约 $15.3^\circ$ 、约 $16.0^\circ$ 、约 $20.1^\circ$ 、约 $25.4^\circ$ 和约 $26.6^\circ$ 的折射角 $2\theta$ 的折射。在一些实施方案中,墨蝶呤的晶体形式的特征在于在如表3所示的折射角 $2\theta$ 的折射。

[0031] 表3

2 $\theta$ (°)	强度
5.7	48.91
7.8	100.00
9.1	59.49
10.4	8.72
11.5	24.53
12.9	8.50
14.8	9.24
15.3	12.53
16.0	14.09
17.2	7.22
18.2	4.25
19.2	5.78
20.1	14.54
21.5	6.47
22.9	6.85
23.7	4.80
25.4	65.68
26.6	14.53
27.4	8.39
31.5	3.74
34.2	4.36

在其它实施方案中,墨蝶呤的晶体形式具有至少一个在约 $8.9^{\circ} \pm 0.5$ 、 $10.3^{\circ} \pm 0.5$ 和/或 $26.0^{\circ} \pm 0.5$ 的衍射角 $2\theta$ (°)的峰,如通过用Cu K $\alpha$  X-射线照射的X-射线衍射学测量的或从X-射线衍射学计算出的。

[0032] 在一些实施方案中,墨蝶呤的晶体形式的特征在于在至少约 $8.9^{\circ}$ 、约 $10.3^{\circ}$ 、约 $10.9^{\circ}$ 、约 $17.8^{\circ}$ 、约 $24.9^{\circ}$ 、约 $26.0^{\circ}$ 、约 $26.7^{\circ}$ 、约 $26.8^{\circ}$ 和约 $28.3^{\circ}$ 的衍射角 $2\theta$ 的衍射。在一些实施方案中,墨蝶呤的晶体形式的特征在于在如表4所示的衍射角 $2\theta$ 的衍射。

[0033] 表4

2 $\theta$ (°)	强度
8.9	100.00
10.3	49.92
10.9	19.96
11.6	2.15
13.6	2.99
14.2	3.45
14.8	2.35
15.4	2.59
16.4	1.55
17.2	2.33
17.8	6.24
19.6	2.62
20.1	2.28
20.5	3.09
20.8	2.27
21.3	3.60
22.3	4.79
23.7	4.31
24.9	5.19
26.0	41.94
26.7	8.58
26.8	9.17
27.4	3.98
28.3	4.75
28.7	6.60
29.8	3.03
31.8	2.72
33.0	2.03
35.5	1.57
37.1	1.09

在其它实施方案中,墨蝶呤的晶体形式具有至少一个在 $10.0^{\circ}\pm 0.5$ 、 $10.6^{\circ}\pm 0.5$ 和 $25.7^{\circ}\pm 0.5$ 的衍射角 $2\theta$ 的峰。

[0034] 在一些实施方案中,墨蝶呤的晶体形式的特征在于在至少 $10.0^{\circ}\pm 0.5$ 、 $10.6^{\circ}\pm 0.5$ 、 $11.2^{\circ}\pm 0.5$ 、 $15.3^{\circ}\pm 0.5$ 、 $15.9^{\circ}\pm 0.5$ 、 $22.8^{\circ}\pm 0.5$ 、 $24.4^{\circ}\pm 0.5$ 、 $25.0^{\circ}\pm 0.5$ 、 $25.7^{\circ}\pm 0.5$ 和 $26.6^{\circ}\pm 0.5$ 的衍射角 $2\theta$ 的衍射。在一些实施方案中,墨蝶呤的晶体形式的特征在于在如表5所示的衍射角 $2\theta$ 的衍射。

[0035] 表5

2 $\theta$ (°)	强度
5.3	8.30
6.9	4.54
10.0	100.00
10.6	69.64
11.2	6.59
13.5	7.52
15.3	26.59
15.9	26.43
16.0	23.41
16.9	4.28
18.6	13.02
19.3	11.90
20.1	7.22
20.8	11.01
22.8	16.77
23.5	19.60
24.4	41.45
25.0	23.99
25.7	65.40
26.6	39.64
27.6	13.04
28.7	6.55
30.8	14.76
32.2	9.63
33.7	5.16
37.5	5.80

在前述组合物中的任一种的一些实施方案中,墨蝶呤是墨蝶呤的药学上可接受的盐和/或共晶。在一些实施方案中,墨蝶呤的盐和/或共晶是甲磺酸盐和/或共晶、烟酸盐和/或共晶、对甲苯磺酸盐和/或共晶、苯磺酸盐和/或共晶、磷酸盐和/或共晶(例如,1:1磷酸盐和/或共晶,即一个墨蝶呤分子对应一个磷酸盐分子)、丙二酸盐和/或共晶(例如,1:1丙二酸盐和/或共晶,即一个墨蝶呤分子对应一个丙二酸盐分子)、酒石酸盐和/或共晶(例如,1:1酒石酸盐和/或共晶,即一个墨蝶呤分子对应一个酒石酸盐分子)、龙胆酸盐和/或共晶(例如,2:1龙胆酸盐和/或共晶,即两个墨蝶呤分子对应一个龙胆酸盐分子)、延胡索酸盐和/或共晶(例如,2:1延胡索酸盐和/或共晶,即两个墨蝶呤分子对应一个延胡索酸盐分子)、乙醇酸盐和/或共晶(例如,3:1乙醇酸盐和/或共晶,即三个墨蝶呤分子对应一个乙醇酸盐分子)、乙酸盐和/或共晶、或硫酸盐和/或共晶(例如,2:1硫酸盐和/或共晶,即两个墨蝶呤分子对应一个硫酸盐分子)。在一些实施方案中,盐和/或共晶是与该酸的盐。在一些实施方案中,盐和/或共晶是与该酸的共晶。在一些实施方案中,墨蝶呤的盐和/或共晶具有改善的性质,例如改善的稳定性、纯度、暴露和/或生物利用度。

[0036] 在一些实施方案中,墨蝶呤的盐和/或共晶是甲磺酸盐和/或共晶。

[0037] 在一些实施方案中,墨蝶呤的盐和/或共晶是烟酸盐和/或共晶。

[0038] 在一些实施方案中,墨蝶呤的盐和/或共晶是对甲苯磺酸盐和/或共晶。

[0039] 在一些实施方案中,墨蝶呤的盐和/或共晶是苯磺酸盐和/或共晶。

[0040] 在一些实施方案中,墨蝶呤的盐和/或共晶是磷酸盐和/或共晶,其中磷酸盐抗衡离子是 $\text{H}_2\text{PO}_4^-$ 。在一些实施方案中,墨蝶呤的盐和/或共晶是磷酸盐和/或共晶,其中磷酸盐

抗衡离子是 $\text{HPO}_4^{2-}$ 。在一些实施方案中,墨蝶呤的盐和/或共晶是磷酸盐和/或共晶,其中磷酸盐抗衡离子是 $\text{PO}_4^{3-}$ 。在一些实施方案中,墨蝶呤的盐和/或共晶是1:1磷酸盐和/或共晶,即一个墨蝶呤分子对应一个磷酸盐分子。在一些实施方案中,墨蝶呤的盐和/或共晶是2:1磷酸盐和/或共晶,即两个墨蝶呤分子对应一个磷酸盐分子。

[0041] 在一些实施方案中,墨蝶呤的盐和/或共晶是1:1丙二酸盐和/或共晶,即一个墨蝶呤分子对应一个丙二酸盐分子。在一些实施方案中,墨蝶呤的盐和/或共晶是2:1丙二酸盐和/或共晶,即两个墨蝶呤分子对应一个丙二酸盐分子。

[0042] 在一些实施方案中,墨蝶呤的盐和/或共晶是1:1酒石酸盐和/或共晶,即一个墨蝶呤分子对应一个酒石酸盐分子。在一些实施方案中,墨蝶呤的盐和/或共晶是2:1酒石酸盐和/或共晶,即两个墨蝶呤分子对应一个酒石酸盐分子。

[0043] 在一些实施方案中,墨蝶呤的盐和/或共晶是1:1龙胆酸盐和/或共晶,即一个墨蝶呤分子对应一个龙胆酸盐分子。在一些实施方案中,墨蝶呤的盐和/或共晶是2:1龙胆酸盐和/或共晶,即两个墨蝶呤分子对应一个龙胆酸盐分子。

[0044] 在一些实施方案中,墨蝶呤的盐和/或共晶是1:1延胡索酸盐和/或共晶,即一个墨蝶呤分子对应一个延胡索酸盐分子。在一些实施方案中,墨蝶呤的盐和/或共晶是2:1延胡索酸盐和/或共晶,即两个墨蝶呤分子对应一个延胡索酸盐分子。

[0045] 在一些实施方案中,墨蝶呤的盐和/或共晶是1:1乙醇酸盐和/或共晶,即一个墨蝶呤分子对应一个乙醇酸盐分子。在一些实施方案中,墨蝶呤的盐和/或共晶是2:1乙醇酸盐和/或共晶,即两个墨蝶呤分子对应一个乙醇酸盐分子。在一些实施方案中,墨蝶呤的盐和/或共晶是3:1乙醇酸盐和/或共晶,即三个墨蝶呤分子对应一个乙醇酸盐分子。

[0046] 在一些实施方案中,墨蝶呤的盐和/或共晶是硫酸盐和/或共晶,其中硫酸盐抗衡离子是 $\text{HSO}_4^-$ 。在一些实施方案中,墨蝶呤的盐和/或共晶是硫酸盐和/或共晶,其中硫酸盐抗衡离子是 $\text{SO}_4^{2-}$ 。在一些实施方案中,墨蝶呤的盐和/或共晶是1:1硫酸盐和/或共晶,即一个墨蝶呤分子对应一个硫酸盐分子。在一些实施方案中,墨蝶呤的盐和/或共晶是2:1硫酸盐和/或共晶,即两个墨蝶呤分子对应一个硫酸盐分子。

[0047] 在一些实施方案中,墨蝶呤的盐和/或共晶是乙酸盐和/或共晶。

[0048] 在一些实施方案中,药学上可接受的盐和/或共晶是结晶的。在一些实施方案中,药学上可接受的盐和/或共晶包括按重量计小于40% (例如,小于30%、小于20%、小于10%、小于5%、小于1%或在30-40%、25-35%、20-30%、15-25%、10-20%、5-15%或1-10%之间)的无定形化合物。在一些实施方案中,药学上可接受的盐和/或共晶基本上不含有无定形化合物。在一些实施方案中,药学上可接受的盐和/或共晶基本上不含有墨蝶呤的任意其它盐和/或共晶或晶体形式。

[0049] 在一些实施方案中,墨蝶呤的药学上可接受的盐和/或共晶是盐酸盐和/或共晶。在一些实施方案中,盐酸盐和/或共晶在差示扫描量热法(DSC)曲线中具有在约218°C (例如,从216°C至220°C,诸如217°C至219°C)的吸热开始。在一些实施方案中,盐酸盐和/或共晶从31°C至150°C具有小于5% (例如,小于4%、小于3%、小于2%或小于1%)的重量损失,如通过热重量分析所测量的。

[0050] 在一些实施方案中,盐酸盐和/或共晶具有至少一个在 $7.8 \pm 0.5$ 的衍射角 $2\theta$ (°)的峰,如通过X-射线粉末衍射学所测量的。在一些实施方案中,盐酸盐和/或共晶进一步具有

至少一个在 $7.8 \pm 0.5$ 、 $12.9 \pm 0.5$ 和/或 $26.2 \pm 0.5$ 的衍射角 $2\theta$  (°) 的峰,如通过X-射线粉末衍射学所测量的。在一些实施方案中,盐酸盐和/或共晶具有一个或多个(例如,两个或更多个、三个或更多个、四个或更多个、五个或更多个、六个或更多个、七个或更多个、八个或更多个、九个或更多个、十个或更多个、十一个或多个、十二个或更多个、十三个或更多个、或十四个或更多个)在表6中列出的峰,如通过X-射线粉末衍射学所测量的。在一些实施方案中,盐酸盐和/或共晶具有所有在表6中列出的峰,如通过X-射线粉末衍射学所测量的。

[0051] 表6. 墨蝶呤的盐酸盐和/或共晶的XRPD峰的列表

2 $\theta$ (°)	强度
7.8	100.00
8.9	6.89
12.9	58.56
15.6	8.52
17.9	25.23
19.2	5.48
21.1	10.97
23.6	25.15
25.2	22.66
26.2	45.91
27.6	32.94
30.3	10.50
31.7	7.83
34.2	8.87
36.7	3.67

在一些实施方案中,墨蝶呤的药学上可接受的盐和/或共晶是甲磺酸盐和/或共晶。在一些实施方案中,甲磺酸盐和/或共晶在差示扫描量热法(DSC)曲线中具有在约 $182^\circ\text{C}$ (例如,从 $180^\circ\text{C}$ 至 $184^\circ\text{C}$ ,诸如 $181^\circ\text{C}$ 至 $183^\circ\text{C}$ )的吸热开始。在一些实施方案中,甲磺酸盐和/或共晶从 $31^\circ\text{C}$ 至 $150^\circ\text{C}$ 具有小于5% (例如,小于4%、小于3%、小于2%或小于1%)的重量损失,如通过热重量分析所测量的。

[0052] 在一些实施方案中,甲磺酸盐和/或共晶具有至少一个在 $23.5 \pm 0.5$ 的衍射角 $2\theta$  (°) 的峰,如通过X-射线粉末衍射学所测量的。在一些实施方案中,甲磺酸盐和/或共晶进一步具有至少一个在 $7.9 \pm 0.5$ 、 $23.5 \pm 0.5$ 和/或 $29.0 \pm 0.5$ 的衍射角 $2\theta$  (°) 的峰,如通过X-射线粉末衍射学所测量的。在一些实施方案中,甲磺酸盐和/或共晶具有一个或多个(例如,两个或更多个、三个或更多个、四个或更多个、五个或更多个、六个或更多个、七个或更多个、八个或更多个、九个或更多个、十个或更多个、十一个或多个、十二个或更多个、十三个或更多个、或十四个或更多个)在表7中列出的峰,如通过X-射线粉末衍射学所测量的。在一些实施方案中,甲磺酸盐和/或共晶具有所有在表7中列出的峰,如通过X-射线粉末衍射学所测量的。

[0053] 表7. 墨蝶呤的甲磺酸盐和/或共晶形式1的XRPD峰的列表

2 $\theta$ (°)	强度
7.9	21.77
11.7	8.20
13.7	8.52
15.7	4.79
16.6	5.34
18.0	5.66
19.8	2.10
20.3	5.36
20.9	2.43
22.3	4.25
22.7	2.15
23.5	100.00
24.7	3.69
25.6	2.70
26.8	1.79
27.2	1.68
28.3	2.75
29.0	57.60
29.8	5.18
30.5	1.37
32.2	4.66
33.0	1.64
36.5	1.29

在一些实施方案中,甲磺酸盐和/或共晶具有至少一个在 $7.9 \pm 0.5$ 的衍射角 $2\theta$  (°) 的峰,如通过X-射线粉末衍射学所测量的。在一些实施方案中,甲磺酸盐和/或共晶进一步具有至少一个在 $7.9 \pm 0.5$ 、 $23.4 \pm 0.5$ 和/或 $28.9 \pm 0.5$ 的衍射角 $2\theta$  (°) 的峰,如通过X-射线粉末衍射学所测量的。在一些实施方案中,甲磺酸盐和/或共晶具有一个或多个(例如,两个或更多个、三个或更多个、四个或更多个、五个或更多个、六个或更多个、七个或更多个、八个或更多个、九个或更多个、十个或更多个、十一个或多个、十二个或更多个、十三个或更多个、或十四个或更多个)在表8中列出的峰,如通过X-射线粉末衍射学所测量的。在一些实施方案中,甲磺酸盐和/或共晶具有所有在表8中列出的峰,如通过X-射线粉末衍射学所测量的。

[0054] 表8. 墨蝶呤的甲磺酸盐和/或共晶形式2的XRPD峰的列表

2 $\theta$ (°)	强度
7.9	100.00
11.0	21.32
12.1	22.02
13.5	79.87
15.7	11.87
17.8	9.81
19.7	10.93
21.3	26.79
23.4	96.13
24.1	24.88
24.3	22.10
25.5	9.45
26.0	11.27
27.6	7.63
28.9	95.64
31.2	4.39
36.1	6.65

在一些实施方案中,墨蝶呤的药学上可接受的盐和/或共晶是烟酸盐和/或共晶。在一些实施方案中,烟酸盐和/或共晶在差示扫描量热法(DSC)曲线中具有在约220℃(例如,从218℃至222℃,诸如219℃至221℃)的吸热开始。在一些实施方案中,烟酸盐和/或共晶从31℃至150℃具有小于5%(例如,小于4%、小于3%、小于2%或小于1%)的重量损失,如通过热重量分析所测量的。

[0055] 在一些实施方案中,烟酸盐和/或共晶具有至少一个在 $24.5 \pm 0.5$ 的衍射角 $2\theta$ (°)的峰,如通过X-射线粉末衍射学所测量的。在一些实施方案中,烟酸盐和/或共晶进一步具有至少一个在 $9.9 \pm 0.5$ 、 $23.2 \pm 0.5$ 和/或 $24.5 \pm 0.5$ 的衍射角 $2\theta$ (°)的峰,如通过X-射线粉末衍射学所测量的。在一些实施方案中,烟酸盐和/或共晶具有一个或多个(例如,两个或更多个、三个或更多个、四个或更多个、五个或更多个、六个或更多个、七个或更多个、八个或更多个、九个或更多个、十个或更多个、十一个或更多个、十二个或更多个、十三个或更多个、或十四个或更多个)在表9中列出的峰,如通过X-射线粉末衍射学所测量的。在一些实施方案中,烟酸盐和/或共晶具有所有在表9中列出的峰,如通过X-射线粉末衍射学所测量的。

[0056] 表9. 墨蝶呤的烟酸盐和/或共晶的XRPD峰的列表



2 $\theta$ (°)	强度
9.5	10.29
9.9	53.95
11.5	9.31
12.0	11.76
14.7	14.20
15.9	17.61
17.5	7.53
19.0	5.37
20.8	5.88
21.3	6.12
21.7	7.20
23.2	34.05
24.5	100.00
25.2	12.90
28.0	8.51
31.1	5.39
32.3	4.52
33.4	8.02
35.1	5.05

在一些实施方案中,墨蝶呤的盐和/或共晶是甲苯磺酸盐和/或共晶。在一些实施方案中,甲苯磺酸盐和/或共晶在差示扫描量热法(DSC)曲线中具有在约190℃(例如,从188℃至192℃,诸如189℃至191℃)和/或263℃(例如,从261℃至265℃、262℃至264℃)的吸热开始。在一些实施方案中,甲苯磺酸盐和/或共晶从31℃至150℃具有小于5%(例如,小于4%、小于3%、小于2%或小于1%)的重量损失,如通过热重量分析所测量的。

[0057] 在一些实施方案中,甲苯磺酸盐和/或共晶具有至少一个在 $6.5 \pm 0.5$ 的衍射角 $2\theta$ (°)的峰,如通过X-射线粉末衍射学所测量的。在一些实施方案中,甲苯磺酸盐和/或共晶进一步具有至少一个在 $6.5 \pm 0.5$ 、 $15.1 \pm 0.5$ 和/或 $23.4 \pm 0.5$ 的衍射角 $2\theta$ (°)的峰,如通过X-射线粉末衍射学所测量的。在一些实施方案中,甲苯磺酸盐和/或共晶具有一个或多个(例如,两个或更多个、三个或更多个、四个或更多个、五个或更多个、六个或更多个、七个或更多个、八个或更多个、九个或更多个、十个或更多个、十一个或多个、十二个或更多个、十三个或更多个、或十四个或更多个)在表10中列出的峰,如通过X-射线粉末衍射学所测量的。在一些实施方案中,甲苯磺酸盐和/或共晶具有所有在表10中列出的峰,如通过X-射线粉末衍射学所测量的。

[0058] 表10. 墨蝶呤的甲苯磺酸盐和/或共晶的XRPD峰的列表

2 $\theta$ (°)	强度
6.5	100.00
12.9	1.79
14.3	1.39
15.1	15.36
16.2	5.33
18.4	8.96
19.6	3.06
20.2	4.86
21.8	2.23
22.5	2.95
23.1	7.99
23.4	9.14
24.5	1.81
26.0	2.48
27.0	4.49
27.3	3.93
28.1	5.31
28.4	5.59
28.8	2.05
30.6	2.24
31.0	1.98
32.6	1.82

在一些实施方案中，墨蝶呤的盐和/或共晶是苯磺酸盐和/或共晶。在一些实施方案中，苯磺酸盐和/或共晶在差示扫描量热法 (DSC) 曲线中具有在约193°C (例如，从191°C至195°C，诸如192°C至194°C) 和/或206°C (例如，从204°C至208°C、205°C至207°C) 的吸热开始。在一些实施方案中，苯磺酸盐和/或共晶从31°C至150°C具有小于5% (例如，小于4%、小于3%、小于2%或小于1%) 的重量损失，如通过热重量分析所测量的。

[0059] 在一些实施方案中，苯磺酸盐和/或共晶具有至少一个在 $6.5 \pm 0.5$ 的衍射角 $2\theta$  (°) 的峰，如通过X-射线粉末衍射学所测量的。在一些实施方案中，苯磺酸盐和/或共晶进一步具有至少一个在 $6.5 \pm 0.5$ 、 $14.8 \pm 0.5$ 和/或 $19.6 \pm 0.5$ 的衍射角 $2\theta$  (°) 的峰，如通过X-射线粉末衍射学所测量的。在一些实施方案中，苯磺酸盐和/或共晶具有一个或多个 (例如，两个或更多个、三个或更多个、四个或更多个、五个或更多个、六个或更多个、七个或更多个、八个或更多个、九个或更多个、十个或更多个、十一个或多个、十二个或更多个、十三个或更多个、或十四个或更多个) 在表11中列出的峰，如通过X-射线粉末衍射学所测量的。在一些实施方案中，苯磺酸盐和/或共晶具有所有在表11中列出的峰，如通过X-射线粉末衍射学所测量的。

[0060] 表11. 墨蝶呤的苯磺酸盐和/或共晶的XRPD峰的列表

2 $\theta$ (°)	强度
4.9	5.90
6.5	100.00
14.8	16.73
17.8	4.23
19.6	7.98
21.5	2.49
23.7	3.46
24.5	3.84
26.1	3.29

在一些实施方案中,墨蝶呤的盐和/或共晶是硫酸盐。在一些实施方案中,硫酸盐和/或共晶在差示扫描量热法(DSC)曲线中具有在约196°C(例如,从194°C至198°C,诸如195°C至197°C)的吸热开始。在一些实施方案中,硫酸盐和/或共晶从31°C至150°C具有小于5%(例如,小于4%、小于3%、小于2%或小于1%)的重量损失,如通过热重量分析所测量的。

[0061] 在一些实施方案中,硫酸盐和/或共晶具有至少一个在 $5.1 \pm 0.5$ 的衍射角 $2\theta$ (°)的峰,如通过X-射线粉末衍射学所测量的。在一些实施方案中,硫酸盐和/或共晶进一步具有至少一个在 $5.1 \pm 0.5$ 、 $7.8 \pm 0.5$ 和/或 $23.0 \pm 0.5$ 的衍射角 $2\theta$ (°)的峰,如通过X-射线粉末衍射学所测量的。在一些实施方案中,硫酸盐和/或共晶具有一个或多个(例如,两个或更多个、三个或更多个、四个或更多个、五个或更多个、六个或更多个、七个或更多个、八个或更多个、九个或更多个、十个或更多个、十一个或更多个、十二个或更多个、十三个或更多个、或十四个或更多个)在表12中列出的峰,如通过X-射线粉末衍射学所测量的。在一些实施方案中,硫酸盐和/或共晶具有所有在表12中列出的峰,如通过X-射线粉末衍射学所测量的。

[0062] 表12. 墨蝶呤的硫酸盐和/或共晶的XRPD峰的列表

2 $\theta$ (°)	强度
5.1	100.00
6.8	3.33
7.8	43.48
10.2	15.92
15.7	18.13
17.2	8.33
18.7	6.49
19.8	5.19
21.3	5.52
23.0	19.05
23.5	8.29
24.2	5.59
24.8	17.44
25.7	4.97
26.7	10.38
28.7	11.49
30.4	2.88
31.0	3.67

在一些实施方案中,墨蝶呤的药学上可接受的盐和/或共晶是磷酸盐和/或共晶。在一些实施方案中,磷酸盐和/或共晶在差示扫描量热法(DSC)曲线中具有在约144°C(例如,从142°C至146°C,诸如143°C至145°C)和/或207°C(例如,从205°C至209°C、206°C至208°C)的吸热开始。在一些实施方案中,磷酸盐和/或共晶从31°C至150°C具有小于12%(例如,小于

10%、小于5%、小于2%或小于1%)的重量损失,如通过热重量分析所测量的。

[0063] 在一些实施方案中,磷酸盐和/或共晶具有至少一个在 $25.6 \pm 0.5$ 的衍射角 $2\theta$ (°)的峰,如通过X-射线粉末衍射学所测量的。在一些实施方案中,磷酸盐和/或共晶进一步具有至少一个在 $16.6 \pm 0.5$ 、 $22.2 \pm 0.5$ 和/或 $25.6 \pm 0.5$ 的衍射角 $2\theta$ (°)的峰,如通过X-射线粉末衍射学所测量的。在一些实施方案中,磷酸盐和/或共晶具有一个或多个(例如,两个或更多个、三个或更多个、四个或更多个、五个或更多个、六个或更多个、七个或更多个、八个或更多个、九个或更多个、十个或更多个、十一个或多个、十二个或更多个、十三个或更多个、或十四个或更多个)在表13中列出的峰,如通过X-射线粉末衍射学所测量的。在一些实施方案中,磷酸盐和/或共晶具有所有在表13中列出的峰,如通过X-射线粉末衍射学所测量的。

[0064] 表13. 墨蝶呤的磷酸盐和/或共晶的XRPD峰的列表

2 $\theta$ (°)	强度
5.5	4.41
8.1	1.21
8.9	2.21
10.3	1.79
10.8	5.80
15.3	1.84
16.6	8.35
17.7	1.95
20.3	1.40
21.2	1.61
22.2	9.77
23.1	1.74
25.6	100.00
30.8	6.31
31.1	4.85
33.5	0.73
36.0	1.70

在一些实施方案中,墨蝶呤的盐和/或共晶是丙二酸盐和/或共晶。在一些实施方案中,丙二酸盐和/或共晶在差示扫描量热法(DSC)曲线中具有在约175°C(例如,从173°C至177°C,诸如174°C至176°C)的吸热开始。在一些实施方案中,丙二酸盐和/或共晶从31°C至150°C具有小于5%(例如,小于4%、小于3%、小于2%或小于1%)的重量损失,如通过热重量分析所测量的。

[0065] 在一些实施方案中,丙二酸盐和/或共晶具有至少一个在 $6.9 \pm 0.5$ 的衍射角 $2\theta$ (°)的峰,如通过X-射线粉末衍射学所测量的。在一些实施方案中,丙二酸盐和/或共晶进一步具有至少一个在 $6.9 \pm 0.5$ 、 $23.8 \pm 0.5$ 和/或 $25.5 \pm 0.5$ 的衍射角 $2\theta$ (°)的峰,如通过X-射线粉末衍射学所测量的。在一些实施方案中,丙二酸盐和/或共晶具有一个或多个(例如,两个或更多个、三个或更多个、四个或更多个、五个或更多个、六个或更多个、七个或更多个、八个或更多个、九个或更多个、十个或更多个、十一个或多个、十二个或更多个、十三个或更多个、或十四个或更多个)在表14中列出的峰,如通过X-射线粉末衍射学所测量的。在一些实施方案中,丙二酸盐和/或共晶具有所有在表14中列出的峰,如通过X-射线粉末衍射学所测量的。

[0066] 表14. 墨蝶呤的丙二酸盐和/或共晶的XRPD峰的列表

2 $\theta$ (°)	强度
6.9	100.00
8.4	13.11
10.6	7.62
16.4	5.63
17.8	9.73
19.3	8.96
20.1	9.99
22.2	10.50
22.7	20.52
23.8	34.02
24.5	5.82
25.5	24.50
26.6	4.00
27.3	6.96
29.8	5.38
33.1	12.08

在一些实施方案中,墨蝶呤的盐和/或共晶是酒石酸盐和/或共晶(例如,L-酒石酸盐和/或共晶)。在一些实施方案中,酒石酸盐和/或共晶在差示扫描量热法(DSC)曲线中具有在约156°C(例如,从154°C至158°C,诸如155°C至157°C)和/或175°C(例如,从173°C至177°C,诸如174°C至176°C)的吸热开始。在一些实施方案中,酒石酸盐和/或共晶从31°C至150°C具有小于5%(例如,小于4%、小于3%、小于2%或小于1%)的重量损失,如通过热重量分析所测量的。

[0067] 在一些实施方案中,酒石酸盐和/或共晶具有至少一个在 $7.4 \pm 0.5$ 的衍射角 $2\theta$ (°)的峰,如通过X-射线粉末衍射学所测量的。在一些实施方案中,酒石酸盐和/或共晶进一步具有至少一个在 $7.4 \pm 0.5$ 、 $21.8 \pm 0.5$ 和/或 $23.9 \pm 0.5$ 的衍射角 $2\theta$ (°)的峰,如通过X-射线粉末衍射学所测量的。在一些实施方案中,酒石酸盐和/或共晶具有一个或多个(例如,两个或更多个、三个或更多个、四个或更多个、五个或更多个、六个或更多个、七个或更多个、八个或更多个、九个或更多个、十个或更多个、十一个或多个、十二个或更多个、十三个或更多个、或十四个或更多个)在表15中列出的峰,如通过X-射线粉末衍射学所测量的。在一些实施方案中,酒石酸盐和/或共晶具有所有在表15中列出的峰,如通过X-射线粉末衍射学所测量的。

[0068] 表15. 墨蝶呤的L-酒石酸盐和/或共晶的XRPD峰的列表

2 $\theta$ (°)	强度
7.4	100.00
10.1	47.99
14.2	82.76
14.7	27.06
19.1	21.16
20.2	29.91
21.8	85.30
22.1	53.68
23.9	85.30
24.9	19.26
25.5	28.45
26.8	18.58
29.7	21.59
31.6	10.10
32.9	22.18

在一些实施方案中,墨蝶呤的盐和/或共晶是延胡索酸盐和/或共晶。在一些实施方案中,延胡索酸盐和/或共晶在差示扫描量热法(DSC)曲线中具有在约77°C(例如,从75°C至79°C,诸如76°C至78°C)、133°C(例如,从131°C至135°C,诸如132°C至134°C)和/或190°C(例如,从188°C至192°C,诸如189°C至191°C)的吸热开始。在一些实施方案中,延胡索酸盐和/或共晶从31°C至150°C具有小于5%(例如,小于4%、小于3%、小于2%或小于1%)的重量损失,如通过热重量分析所测量的。

[0069] 在一些实施方案中,延胡索酸盐和/或共晶具有至少一个在 $24.0 \pm 0.5$ 的衍射角 $2\theta$ (°)的峰,如通过X-射线粉末衍射学所测量的。在一些实施方案中,延胡索酸盐和/或共晶进一步具有至少一个在 $11.4 \pm 0.5$ 、 $11.9 \pm 0.5$ 和/或 $24.0 \pm 0.5$ 的衍射角 $2\theta$ (°)的峰,如通过X-射线粉末衍射学所测量的。在一些实施方案中,延胡索酸盐和/或共晶具有一个或多个(例如,两个或更多个、三个或更多个、四个或更多个、五个或更多个、六个或更多个、七个或更多个、八个或更多个、九个或更多个、十个或更多个、十一个或多个、十二个或更多个、十三个或更多个、或十四个或更多个)在表16中列出的峰,如通过X-射线粉末衍射学所测量的。在一些实施方案中,延胡索酸盐和/或共晶具有所有在表16中列出的峰,如通过X-射线粉末衍射学所测量的。

[0070] 表16. 墨蝶呤的延胡索酸盐和/或共晶的XRPD峰的列表

2 $\theta$ (°)	强度
6.1	6.43
7.7	5.40
11.4	53.62
11.9	33.37
14.2	8.03
16.5	6.70
18.3	13.86
19.0	6.68
20.7	10.02
21.3	7.02
22.8	24.68
24.0	100.00
28.3	33.26
32.7	6.35
36.0	3.28
38.5	6.02

在一些实施方案中,墨蝶呤的盐是龙胆酸盐和/或共晶。在一些实施方案中,龙胆酸盐和/或共晶在差示扫描量热法(DSC)曲线中具有在约83°C(例如,从81°C至85°C,诸如82°C至84°C)、134°C(例如,从132°C至136°C,诸如133°C至135°C)和/或149°C(例如,从147°C至151°C,诸如148°C至150°C)的吸热开始。在一些实施方案中,龙胆酸盐和/或共晶从31°C至150°C具有小于7%(例如,小于5%、小于3%、小于2%或小于1%)的重量损失,如通过热重量分析所测量的。

[0071] 在一些实施方案中,龙胆酸盐和/或共晶具有至少一个在 $7.1 \pm 0.5$ 的衍射角 $2\theta$ (°)的峰,如通过X-射线粉末衍射学所测量的。在一些实施方案中,龙胆酸盐和/或共晶进一步具有至少一个在 $7.1 \pm 0.5$ 、 $8.7 \pm 0.5$ 和/或 $26.7 \pm 0.5$ 的衍射角 $2\theta$ (°)的峰,如通过X-射线粉末衍射学所测量的。在一些实施方案中,龙胆酸盐和/或共晶具有一个或多个(例如,两个或更多个、三个或更多个、四个或更多个、五个或更多个、六个或更多个、七个或更多个、八个或更多个、九个或更多个、十个或更多个、十一个或多个、十二个或更多个、十三个或更多个、或十四个或更多个)在表17中列出的峰,如通过X-射线粉末衍射学所测量的。在一些实施方案中,龙胆酸盐和/或共晶具有所有在表17中列出的峰,如通过X-射线粉末衍射学所测量的。

[0072] 表17. 墨蝶呤的龙胆酸盐和/或共晶的XRPD峰的列表

2 $\theta$ (°)	强度
5.7	17.29
7.1	100.00
8.7	42.69
10.4	3.94
11.3	11.69
12.1	4.13
14.3	21.10
16.0	6.46
16.4	5.94
17.0	5.85
17.6	7.93
19.1	8.27
20.20	3.47
20.7	2.90
21.5	3.37
23.6	2.69
24.4	4.50
26.7	52.20
27.1	35.49
28.2	8.74
28.9	4.31
29.9	2.62
31.4	2.99
34.4	1.28
35.8	3.54
37.6	0.57

在一些实施方案中,墨蝶呤的盐是乙醇酸盐和/或共晶。在一些实施方案中,乙醇酸盐和/或共晶在差示扫描量热法(DSC)曲线中具有在约79°C(例如,从77°C至81°C,诸如78°C至80°C)、90°C(例如,从88°C至92°C,诸如89°C至91°C)、132°C(例如,从130°C至134°C,诸如131°C至133°C)和/或152°C(例如,从150°C至154°C,诸如151°C至153°C)的吸热开始。在一些实施方案中,乙醇酸盐和/或共晶从31°C至150°C具有小于21%(例如,小于15%、小于10%、小于5%或小于1%)的重量损失,如通过热重量分析所测量的。

[0073] 在一些实施方案中,乙醇酸盐和/或共晶具有至少一个在 $7.6 \pm 0.5$ 的衍射角 $2\theta$ (°)的峰,如通过X-射线粉末衍射学所测量的。在一些实施方案中,乙醇酸盐和/或共晶进一步具有至少一个在 $7.6 \pm 0.5$ 、 $10.7 \pm 0.5$ 和/或 $24.0 \pm 0.5$ 的衍射角 $2\theta$ (°)的峰,如通过X-射线粉末衍射学所测量的。在一些实施方案中,乙醇酸盐和/或共晶具有一个或多个(例如,两个或更多个、三个或更多个、四个或更多个、五个或更多个、六个或更多个、七个或更多个、八个或更多个、九个或更多个、十个或更多个、十一个或多个、十二个或更多个、十三个或更多个、或十四个或更多个)在表18中列出的峰,如通过X-射线粉末衍射学所测量的。在一些实施方案中,乙醇酸盐和/或共晶具有所有在表18中列出的峰,如通过X-射线粉末衍射学所测量的。

[0074] 表18. 墨蝶呤的乙醇酸盐和/或共晶的XRPD峰的列表



2θ(°)	强度
4.8	6.23
7.6	100.00
10.3	68.06
10.7	70.69
15.3	36.51
18.2	24.25
18.7	27.26
19.9	2.66
21.2	17.11
24.0	96.62
24.4	18.44
28.8	47.57
30.3	7.43
32.5	4.42
33.3	7.49
34.3	5.21
36.3	7.37

在前述组合物中的任一种的一些实施方案中,将墨蝶呤或其盐和/或共晶配制为在尺寸上小于200 μm (例如,小于180 μm、小于160 μm、小于140 μm、小于120 μm、小于100 μm或小于80 μm)的颗粒。

[0075] 在前述组合物中的任一种的一些实施方案中,将药物组合物配制为颗粒(例如用于悬浮液中的颗粒)。在一些实施方案中,颗粒在尺寸上小于200 μm (例如,小于180 μm、小于160 μm、小于140 μm、小于120 μm、小于100 μm或小于80 μm)。

[0076] 在前述组合物中的任一种的一些实施方案中,按组合物中墨蝶呤或其盐和/或共晶和乳酰蝶呤的组合量的重量计,药物组合物包含小于50% (例如,小于40%、小于30%、小于25%、小于20%、小于15%、小于10%、小于9%、小于8%、小于7%、小于6%、小于5%、小于4%、小于3%、小于2%、小于1%、小于0.9%、小于0.8%、小于0.7%、小于0.6%、小于0.5%、小于0.4%、小于0.3%或小于0.2%)的乳酰蝶呤。在一些实施方案中,药物组合物包含小于1.3%的乳酰蝶呤。

[0077] 在前述组合物中的任一种的一些实施方案中,药物组合物进一步包含给药媒介物(例如,具有约50-1750厘泊的粘度的给药媒介物)。

[0078] 在前述组合物中的任一种的一些实施方案中,当向受试者给药时,与包含等剂量的四氢生物蝶呤的药物组合物的给药所引起的值相比,药物组合物导致更高的四氢生物蝶呤的血浆或肝细胞水平(例如,至少1.1倍、至少1.2倍、至少1.3倍、至少1.4倍、至少1.5倍、至少2倍、至少3倍、或至少4倍)(例如,如通过在给药后15分钟的血浆中的浓度或T<sub>max</sub>、C<sub>max</sub>、AUC所测量的)。

[0079] 在前述组合物中的任一种的一些实施方案中,当向受试者给药时,与包含等剂量的墨蝶呤或其药学上可接受的盐和/或共晶和超过10%抗氧化剂的药物组合物的给药所引起的值相比,药物组合物导致更高的四氢生物蝶呤的血浆或肝细胞水平(例如,至少1.1倍、至少1.2倍、至少1.3倍、至少1.4倍、至少1.5倍、至少2倍、至少3倍、或至少4倍)(例如,如通过在给药后15分钟的血浆中的浓度或T<sub>max</sub>、C<sub>max</sub>、AUC所测量的)。

[0080] 在一个方面,本发明特点是生产包含墨蝶呤或其药学上可接受的盐和/或共晶的药物组合物的方法。该方法包括:a) 混合微晶纤维素和/或胶态二氧化硅;b) 将墨蝶呤或

其药学上可接受的盐和/或共晶、分散剂和/或抗氧化剂添加到步骤a的混合物中;以及c)混合微晶纤维素、胶态二氧化硅、墨蝶呤或其药学上可接受的盐和/或共晶、分散剂和/或抗氧化剂,由此生产包含墨蝶呤或其药学上可接受的盐和/或共晶的药物组合物。在一些实施方案中,步骤a)、b)和c)可以以任何次序完成。

[0081] 在一些实施方案中,在步骤b之前使微晶纤维素和胶态二氧化硅的混合物穿过具有小于200  $\mu\text{m}$  (例如,小于180  $\mu\text{m}$ 、小于160  $\mu\text{m}$ 、小于140  $\mu\text{m}$ 、小于120  $\mu\text{m}$ 、小于100  $\mu\text{m}$ 或小于80  $\mu\text{m}$ )的孔的过滤器。

[0082] 在一些实施方案中,使微晶纤维素、胶态二氧化硅、墨蝶呤或其药学上可接受的盐和/或共晶、分散剂和抗氧化剂的混合物穿过具有小于200  $\mu\text{m}$  (例如,小于180  $\mu\text{m}$ 、小于160  $\mu\text{m}$ 、小于140  $\mu\text{m}$ 、小于120  $\mu\text{m}$ 、小于100  $\mu\text{m}$ 或小于80  $\mu\text{m}$ )的孔的过滤器。

[0083] 在前述组合物中的任一种的一些实施方案中,测量干燥组合物(例如,在悬浮于液体(诸如水)中之前)的重量百分比。在一些实施方案中,当墨蝶呤或其药学上可接受的盐和/或共晶以药学上可接受的盐和/或共晶存在于组合物中时,重量是墨蝶呤或其药学上可接受的盐和/或共晶(不包括抗衡离子)的重量。

[0084] 在前述方法中的任一种的一些实施方案中,抗氧化剂是抗坏血酸。在前述方法中的任一种的一些实施方案中,分散剂是交联羧甲基纤维素钠。

[0085] 在一个方面,本发明特点是在有此需要的受试者中治疗四氢生物蝶呤相关的病症(例如,苯丙酮尿症或四氢生物蝶呤缺乏)的方法,该方法包括给药有效量的前述药物组合物中的任一种。

[0086] 在一个方面,本发明特点是在有此需要的受试者中增加四氢生物蝶呤水平的方法,该方法包括向受试者给药有效量的前述药物组合物中的任一种。

[0087] 在一个方面,本发明特点是在有此需要的受试者中降低苯丙氨酸水平的方法,该方法包括向受试者给药有效量的前述药物组合物中的任一种。

[0088] 在一个方面,本发明特点是在受试者中增加苯丙氨酸羟化酶的活性的方法,该方法包括向受试者给药有效量的前述药物组合物中的任一种。

[0089] 在一个方面,本发明特点是在有此需要的受试者中治疗苯丙酮尿症的方法,该方法包括向受试者给药有效量的前述药物组合物中的任一种。

[0090] 在一个方面,本发明特点是在有此需要的受试者中治疗胃轻瘫的方法,该方法包括向受试者给药有效量的前述药物组合物中的任一种。

[0091] 在一个方面,本发明特点是在有此需要的受试者中增加血清素水平的方法,该方法包括向受试者给药有效量的前述药物组合物中的任一种。

[0092] 在一个方面,本发明特点是在受试者中增加色氨酸羟化酶的活性的方法,该方法包括向受试者给药有效量的前述药物组合物中的任一种。

[0093] 在一个方面,本发明特点是在有此需要的受试者中增加多巴胺水平的方法,该方法包括向受试者给药有效量的前述药物组合物中的任一种。

[0094] 在一个方面,本发明特点是在受试者中增加酪氨酸羟化酶的活性的方法,该方法包括向受试者给药有效量的前述药物组合物中的任一种。

[0095] 在一个方面,本发明特点是在受试者中增加一氧化氮合酶的活性的方法,该方法包括向受试者给药有效量的前述药物组合物中的任一种。

[0096] 在一个方面,本发明特点是在受试者中增加烷基甘油单加氧酶的活性的方法,该方法包括向受试者给药有效量的前述药物组合物中的任一种。

[0097] 在前述方法中的任一种的一些实施方案中,前述药物组合物中的任一种的有效量包括在给药后1小时足以使受试者的血浆中的四氢生物蝶呤水平与给药前的四氢生物蝶呤水平相比增加到至少2倍(例如,至少3、4、5、6、7、9或10倍)的量。

[0098] 在前述方法中的任一种的一些实施方案中,前述药物组合物中的任一种的有效量包括在给药后1小时足以使受试者的CSF和/或脑中的四氢生物蝶呤水平与给药前的四氢生物蝶呤水平相比增加到至少2倍(例如,至少3、4、5、6、7、9或10倍)的量。

[0099] 在前述方法中的任一种的一些实施方案中,受试者是人。在前述方法中的任一种的一些实施方案中,方法包括在给药前将前述药物组合物中的任一种与给药媒介物组合。

[0100] 定义

在本申请中,除非另外从上下文是明确的,否则(i)术语“一个”可理解为是指“至少一个”;(ii)术语“或”可理解为是指“和/或”;(iii)术语“包含”和“包括”可理解为涵盖逐项列出的组分或步骤,无论它们是单独存在还是与一个或多个另外组分或步骤一起存在;以及(iv)术语“约”和“大约”可理解为允许标准偏差,如本领域普通技术人员将理解的那样;以及(v)在提供范围的情况下,包括端点。

[0101] 本文所使用的术语“给药”是指将组合物给予受试者。向动物受试者(例如,向人)的给药可以通过任何适当的途径。例如,在一些实施方案中,给药可以是支气管的(包括通过支气管滴注)、含服的、肠内的、皮间的、动脉内的、皮内的、胃内的、髓内的、肌肉内的、鼻内的、腹膜内的、鞘内的、静脉内的、心室内的、粘膜的、鼻的、口服的、直肠的、皮下的、舌下的、局部的、气管的(包括通过气管内滴注)、透皮的、阴道的或玻璃体的。

[0102] 术语“抗结块剂”是指添加到粉状或粒状药物制剂中以防止结块形成的添加剂。示例性的抗结块剂包括胶态二氧化硅、微晶纤维素、磷酸三钙、微晶纤维素、硬脂酸镁、碳酸氢钠、亚铁氰化钠、亚铁氰化钾、亚铁氰化钙、磷酸钙、硅酸钠、胶态二氧化硅、硅酸钙、三硅酸镁、滑石粉、铝硅酸钠、硅酸铝钾、铝硅酸钙、膨润土、硅酸铝、硬脂酸和聚二甲基硅氧烷。

[0103] 术语“抗氧化剂”是指可以使活性药物成分的氧化降解最小化的试剂。抗氧化剂的实例包括抗坏血酸、生育酚、视黄醇、抗坏血酸棕榈酸酯、N-乙酰基半胱氨酸、谷胱甘肽、乙二胺四乙酸、亚硫酸氢钠、偏亚硫酸氢钠、硫脲、丁基化的羟基甲苯、丁基化的羟基茴香醚、维生素E、4-氯-2,6-二叔丁基苯酚、烷基化的二苯基胺、抗坏血酸豆蔻酸酯、抗坏血酸硬脂酸酯、 $\beta$ -胡萝卜素、柠檬酸、半胱氨酸、D- $\alpha$ -生育酚聚乙二醇1000琥珀酸酯、去铁胺甲磺酸盐、没食子酸十二烷基酯、对羟基苯甲酸乙酯、叶酸、延胡索酸、没食子酸、卵磷脂、苹果酸、对羟基苯甲酸甲酯、单硫代甘油、去甲二氢愈创木酸、没食子酸辛酯、对苯二胺、抗坏血酸钾、偏亚硫酸氢钾、山梨酸钾、丙酸、没食子酸丙酯、山梨酸、抗坏血酸钠、低亚硫酸钠、异抗坏血酸钠、亚硫酸钠、硫代硫酸钠、酒石酸、叔丁基氢醌、生育酚乙酸酯、维生素A、维生素B6和维生素B12。

[0104] 本文所使用的术语“BH4相关的病症”或“四氢生物蝶呤相关的病症”是指通过调节(例如增加)BH4的水平可以获得治疗益处的任何疾病或病症,例如,苯丙酮尿症。

[0105] 用“确定化合物的水平”是指通过本领域已知的方法直接地或间接地检测化合物。“直接确定”是指进行过程(例如,对样品进行测定或测试,或者如本文所定义的术语“分析

样品”)以获得物理实体或价值。“间接确定”是指从另一方或来源(例如,直接获取物理实体或价值的第三方实验室)接收物理实体或价值。测量化合物水平的方法通常包括、但不限于液相色谱法(LC)-质谱法。

[0106] 术语“分散剂”是指在药物制剂中使用的试剂,其引起制剂中的颗粒分离,例如在与水分接触时释放它们的药物物质。实例包括交联的聚乙烯吡咯烷酮、羧甲基纤维素(例如,交联羧甲基纤维素盐,例如交联羧甲基纤维素钠)、淀粉(例如,淀粉乙醇酸钠)或海藻酸。

[0107] 化合物的“有效量”可以根据以下因素而变化:诸如个体的疾病状态、年龄、性别和重量,以及化合物引起期望的反應的能力。治疗有效量涵盖其中治疗有益效果超过化合物的任何毒性或有害效果的量。治疗有效量还涵盖足以赋予益处(例如临床益处)的量。

[0108] 用“增加酶的活性”是指增加与该酶(例如,苯丙氨酸羟化酶)有关的活性的水平,或相关的下游效果。增加酶活性的非限制性实例包括增加苯丙氨酸羟化酶的活性,导致苯丙氨酸水平的降低。使用本领域已知的任意方法可以测量酶的活性水平。

[0109] 用“水平”是指与参照相比的化合物的水平。该参照可以是如本文所定义的任何有用的参照。用化合物的“降低的水平”或“增加的水平”是指与参照相比化合物水平的降低或增加(例如,降低或增加了约5%、约10%、约15%、约20%、约25%、约30%、约35%、约40%、约45%、约50%、约55%、约60%、约65%、约70%、约75%、约80%、约85%、约90%、约95%、约100%、约150%、约200%、约300%、约400%、约500%或更多;与参照相比超过约10%、约15%、约20%、约50%、约75%、约100%或约200%的降低或增加;降低或增加了小于约0.01倍、约0.02倍、约0.1倍、约0.3倍、约0.5倍、约0.8倍或更小;或增加到超过约1.2倍、约1.4倍、约1.5倍、约1.8倍、约2.0倍、约3.0倍、约3.5倍、约4.5倍、约5.0倍、约10倍、约15倍、约20倍、约30倍、约40倍、约50倍、约100倍、约1000倍或更多)。化合物的水平可以以质量/体积(例如,g/dL、mg/mL、μg/mL、ng/mL)或相对于样品中总化合物的百分比表示。

[0110] 本文所使用的术语“药物组合物”是指含有与药学上可接受的赋形剂一起配制的本文所述的化合物的组合物。作为用于治疗哺乳动物疾病的治疗方案的一部分,药物组合物可以是在政府管理机构的批准下制造或销售的药物组合物。可以将药物组合物配制成例如用于以单位剂型(例如,片剂、胶囊、囊片、凝胶帽、悬浮液、溶液或糖浆)口服给药;用于局部给药(例如,作为乳膏、凝胶、洗剂或软膏);用于静脉内给药(例如,作为无微粒栓的无菌溶液并在适合静脉内使用的溶剂系统中);或在任意其它药学上可接受的制剂中。

[0111] 本文所使用的术语“药学上可接受的盐”是指墨蝶呤的任何药学上可接受的盐。药学上可接受的盐包括在固态中和/或在溶液中的墨蝶呤的离子对。药学上可接受的共晶包括在固态中的游离碱墨蝶呤和酸。盐形式和共晶形式的混合物可以存在于同一组合物中。例如,墨蝶呤的药学上可接受的盐包括这样的盐:其在合理的医学判断范围内,适合用于与人和动物的组织接触,没有不适当的毒性、刺激、过敏反应且与合理的益处/风险比相称。药学上可接受的盐是本领域众所周知的。例如,药学上可接受的盐描述在Remington (Remington: The Science and Practice of Pharmacy, (第22版) ed. L.V. Allen, Jr., 2013, Pharmaceutical Press, Philadelphia, PA)中。可以在本文所述的化合物的最终分离和纯化期间原位制备盐,或通过將游离碱基团与合适的有机酸反应而单独制备盐。

[0112] 可以将墨蝶呤制备为药学上可接受的盐和/或共晶。这些盐可以是涉及无机酸或有机酸的酸加成盐。合适的药学上可接受的酸和合适的盐的制备方法是本领域众所周知的。

[0113] 代表性的酸加成盐包括4-乙酰氨基苯甲酸盐、乙酸盐、己二酸盐、海藻酸盐、4-氨基水杨酸盐、抗坏血酸盐、天冬氨酸盐、苯磺酸盐、苯甲酸盐、硫酸氢盐、硼酸盐、丁酸盐、樟脑酸盐、樟脑磺酸盐、碳酸盐、肉桂酸盐、柠檬酸盐、环戊烷丙酸盐、环拉酸盐、癸酸盐、2,2,-二氯乙酸盐、二葡萄糖酸盐、十二烷基硫酸盐、乙烷-1,2-二磺酸盐、乙磺酸盐、甲酸盐、延胡索酸盐、半乳糖二酸盐、龙胆酸盐、葡庚糖酸盐、葡萄糖酸盐、葡萄糖醛酸盐、谷氨酸盐、戊二酸盐、甘油磷酸盐、乙醇酸盐、半硫酸盐、庚酸盐、己酸盐、马尿酸盐、氢溴酸盐、盐酸盐、氢碘酸盐、1-羟基-2-萘甲酸盐、2-羟基-乙磺酸盐、异丁酸盐、乳糖酸盐、乳酸盐、月桂酸盐、月桂基硫酸盐、苹果酸盐、马来酸盐、丙二酸盐、扁桃酸盐、甲磺酸盐、萘-1,5-二磺酸盐、2-萘磺酸盐、烟酸盐、硝酸盐、辛酸盐、油酸盐、草酸盐、2-氧代戊二酸盐、棕榈酸盐、双羟萘酸盐、果胶酸盐、过硫酸盐、3-苯基丙酸盐、磷酸盐、苦味酸盐、新戊酸盐、丙酸盐、焦谷氨酸盐、水杨酸盐、癸二酸盐、硬脂酸盐、琥珀酸盐、硫酸盐、酒石酸盐、硫氰酸盐、甲苯磺酸盐、十一酸盐和戊酸盐。

[0114] 用“参照”是指用于对比化合物水平的任何有用的参照。参照可以是用于对比目的的任何样品、标准品、标准曲线或水平。参照可以是正常参照样品或参照标准或水平。“参照样品”可以是例如对照,例如预定的阴性对照值,诸如“正常对照”或取自同一受试者的先前样品;来自正常健康受试者的样品,诸如正常细胞或正常组织;来自没有疾病的受试者的样品(例如,细胞或组织);来自被诊断患有疾病但尚未用本发明的化合物治疗的受试者的样品;来自已经用本发明的化合物治疗的受试者的样品;或在已知正常浓度的经纯化的化合物(例如,本文所述的任何)的样品。用“参照标准或水平”是指从参照样品衍生出的值或数字。“正常对照值”是指示非疾病状态的预定的值,例如,在健康对照受试者中预期的值。典型地,将正常对照值表示为范围(“在X和Y之间”)、高阈值(“不高于X”)或低阈值(“不低于X”)。对于特定生物标记物,具有在正常对照值内的测量值的受试者典型地被称作对于该生物标记物“在正常限度内”。正常参照标准或水平可以是来自没有疾病或病症(例如,癌症)的正常受试者衍生出的值或数字;已经用本发明的化合物治疗的受试者。在优选的实施方案中,参照样品、标准或水平通过以下标准中的至少一项与样品受试者样品匹配:年龄、重量、性别、疾病阶段和总体健康。在正常参照范围内的经纯化的化合物(例如,本文所述的任何化合物)的水平的标准曲线也可以用作参照。

[0115] 本文所使用的术语“受试者”或“患者”是指可以向其给予(例如,为了实验、诊断、预防和/或治疗目的)根据本发明的组合物的任何生物体。典型的受试者包括任何动物(例如,哺乳动物诸如小鼠、大鼠、兔、非人灵长类动物和人类)。受试者可寻求或需要治疗,要求治疗,正在接受治疗,将来将接受治疗,或者是被受过训练的专业人员针对特定疾病或病况进行护理的人或动物。

[0116] 本文所使用的术语“治疗”是指治疗性治疗和预防的或预防性的措施,其中目的是预防或减缓(减轻)不期望的生理学病况、病症或疾病,或获得有益的或期望的临床结果。有益的或期望的临床结果包括但不限于:症状的减轻;病况、病症或疾病的程度的减轻;病况、病症或疾病的稳定的状态(即不恶化);病况、病症或疾病进展的延迟开始或减慢;病况、病

症或疾病状态的改善或缓解(部分的或完全的),不论是可检测的还是不可检测的;至少一种可测量的物理参数的改善,患者不一定可辨别;或病况、病症或疾病的改进或改善。治疗包括引起临床上显著的反应,而没有过度的副作用水平。治疗也包括与如果不接受治疗所预期的存活相比延长的存活。

[0117] 除非另有定义,否则本文使用的所有技术和科学术语具有本发明所属领域的普通技术人员所通常理解的相同含义。本文描述了用于本公开中的方法和材料;还可以使用本领域已知的其它合适的方法和材料。材料、方法和实例仅仅是说明性的,且无意成为限制性的。本文所提及的所有出版物、专利申请、专利、序列、数据库条目和其它参考文献通过引用以其整体并入。在冲突的情况下,以本说明书(包括定义)为准。

[0118] 在下面的描述中阐述了本发明的一个或多个实施方案的细节。本发明的其它特点、目的和优点从描述和从权利要求书中将变得显而易见。

[0119] 附图的简要说明

图1是说明了本发明的药物组合物的药代动力学研究的方案的表。

[0120] 图2是说明了给予本发明的药物组合物以后墨蝶呤的血浆浓度的图。

[0121] 图3是说明了在用四氢生物蝶呤或墨蝶呤治疗时,肾、肝和尿中的四氢生物蝶呤水平的表。

[0122] 图4是墨蝶呤的游离碱的IR光谱。

[0123] 图5是墨蝶呤的盐酸盐和/或共晶的IR光谱。

[0124] 图6是墨蝶呤的甲磺酸盐和/或共晶的IR光谱。

[0125] 图7是墨蝶呤的烟酸盐和/或共晶的IR光谱。

[0126] 图8是墨蝶呤的甲苯磺酸盐和/或共晶的IR光谱。

[0127] 图9是墨蝶呤的苯磺酸盐和/或共晶的IR光谱。

[0128] 图10是墨蝶呤的硫酸盐和/或共晶的IR光谱。

[0129] 图11是墨蝶呤的磷酸盐和/或共晶的IR光谱。

[0130] 图12是墨蝶呤的L-酒石酸盐和/或共晶的IR光谱。

[0131] 图13是墨蝶呤的乙醇酸盐和/或共晶的IR光谱。

[0132] 图14是墨蝶呤的丙二酸盐和/或共晶的IR光谱。

[0133] 图15是墨蝶呤的龙胆酸盐和/或共晶的IR光谱。

[0134] 图16是墨蝶呤的延胡索酸盐和/或共晶的IR光谱。

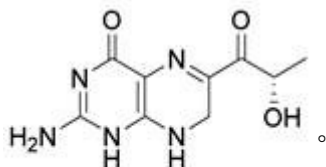
[0135] 详细描述

本发明特点是包含墨蝶呤或其药学上可接受的盐和/或共晶的药物组合物以及用这样的组合物治疗四氢生物蝶呤相关的病症的方法。

[0136] 化合物

墨蝶呤

本发明的药物组合物包含墨蝶呤或其药学上可接受的盐和/或共晶。墨蝶呤具有结构:



### 墨蝶呤

[0137] 在一些实施方案中,墨蝶呤或其药学上可接受的盐和/或共晶以晶体形式存在于本发明的药物组合物中,如本文所述。

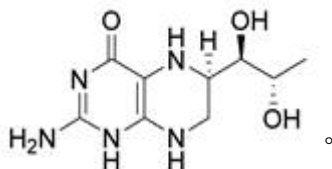
[0138] 在前述组合物中的任一种的一些实施方案中,墨蝶呤呈晶体形式。在一些实施方案中,墨蝶呤的晶体形式具有至少一个在约 $9.7^{\circ} \pm 0.5$ 、约 $10.2^{\circ} \pm 0.5$ 和/或约 $11.3^{\circ} \pm 0.5$ 的衍射角 $2\theta (^{\circ})$ 的峰,如通过用Cu K $\alpha$  X-射线照射的X-射线衍射学测量的或从X-射线衍射学计算出的。

[0139] 在一些实施方案中,墨蝶呤的晶体形式的特征在于在至少约 $9.7^{\circ}$ 、约 $10.2^{\circ}$ 、约 $11.3^{\circ}$ 、约 $14.0^{\circ}$ 、约 $14.6^{\circ}$ 、约 $19.9^{\circ}$ 、约 $22.2^{\circ}$ 、约 $25.3^{\circ}$ 和约 $32.4^{\circ}$ 的衍射角 $2\theta$ 的衍射。在一些实施方案中,墨蝶呤的晶体形式的特征在于在如表1所示的衍射角 $2\theta$ 的衍射。可替换地,墨蝶呤或其药学上可接受的盐和/或共晶以无定形式或晶体形式的组合或至少一种晶体形式和无定形式组合存在。

[0140] 在一些实施方案中,本发明的药物组合物包含按总重量计20-30%的墨蝶呤或其药学上可接受的盐和/或共晶,例如,20%、22%、25%、27%或30%。在一些实施方案中,药物组合物包含按总重量计大于20%的墨蝶呤或其药学上可接受的盐和/或共晶,例如,大于25%、大于30%、大于40%、大于50%、大于60%、大于70%、大于80%或大于90%。

[0141] 四氢生物蝶呤

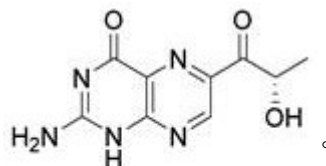
在给予受试者时,墨蝶呤转化成四氢生物蝶呤。四氢生物蝶呤具有结构:



### 四氢生物蝶呤

[0142] 乳酰蝶呤

可能存在于墨蝶呤制剂中的杂质是乳酰蝶呤,这可能由于墨蝶呤的氧化。乳酰蝶呤具有结构:



### 乳酰蝶呤

[0143] 赋形剂

### 抗氧化剂

当暴露于空气时,墨蝶呤易于快速氧化。因此,本发明的药物组合物可包含抗氧化剂。抗氧化剂可以使墨蝶呤的氧化降解最小化。抗氧化剂的实例包括、但不限于4-氯-2,6-二叔丁基苯酚、生育酚、 $\alpha$ -生育酚、烷基化的二苯基胺、抗坏血酸、抗坏血酸豆蔻酸酯、抗坏血酸棕榈酸酯、抗坏血酸硬脂酸酯、 $\beta$ -胡萝卜素、丁基化的羟基茴香醚、丁基化的羟基甲苯、柠檬酸、半胱氨酸、D- $\alpha$ -生育酚聚乙二醇1000琥珀酸酯、去铁胺甲磺酸盐、没食子酸十二烷基酯、对羟基苯甲酸乙酯、叶酸、延胡索酸、没食子酸、谷胱甘肽、卵磷脂、苹果酸、对羟基苯甲酸甲酯、单硫代甘油、N-乙酰基半胱氨酸、去甲二氢愈创木酸、没食子酸辛酯、对苯二胺、抗坏血酸钾、偏亚硫酸氢钾、山梨酸钾、丙酸、没食子酸丙酯、视黄醇、山梨酸、抗坏血酸钠、亚硫酸氢钠、低亚硫酸钠、异抗坏血酸钠、偏亚硫酸氢钠、亚硫酸钠、硫代硫酸钠、酒石酸、叔丁基氢醌、生育酚乙酸酯、维生素A、维生素B6、维生素B12或维生素E。在一些实施方案中,本发明的药物组合物包含抗坏血酸、生育酚、视黄醇、抗坏血酸棕榈酸酯、N-乙酰基半胱氨酸、谷胱甘肽、丁基化的羟基甲苯和/或丁基化的羟基茴香醚作为抗氧化剂。在一些实施方案中,本发明的药物组合物包含抗坏血酸、视黄醇、抗坏血酸棕榈酸酯、N-乙酰基半胱氨酸、谷胱甘肽、丁基化的羟基甲苯和/或丁基化的羟基茴香醚作为抗氧化剂。

[0144] 在一些实施方案中,药物组合物包含按重量计小于10%的抗氧化剂,例如,小于9%、小于8%、小于7%、小于6%、小于5%、小于4%、小于3%、小于2%或小于1%。在一些实施方案中,药物组合物包含按总重量计2-9%的抗氧化剂,例如,2-4%、3-5%、4-6%、5-7%、6-8%或7-9%。在一些实施方案中,药物组合物包含USP最大每日剂量的5-100%的抗氧化剂,例如,在一些实施方案中,药物组合物包含USP最大每日剂量的5%、10%、15%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%或100%的抗氧化剂。在一些实施方案中,墨蝶呤或其药学上可接受的盐和/或共晶与抗氧化剂的比例是至少为1:1,例如,2:1、3:1、4:1、5:1、6:1、7:1、8:1、9:1或10:1 wt/wt。在一些实施方案中,墨蝶呤或其药学上可接受的盐和/或共晶与抗氧化剂的比例大于4:1(例如,大于5:1、大于6:1、大于7:1、大于8:1、大于9:1、大于10:1、大于15:1、大于20:1) wt/wt。由于先前的墨蝶呤制剂包含多达50%的抗氧化剂(例如抗坏血酸)或更多,惊人的是,包含小于10%的抗氧化剂或甚至不含抗氧化剂的组合物有效地稳定墨蝶呤。

### [0145] 分散剂

在一些实施方案中,本发明的药物组合物包含至少一种分散剂。分散剂可以造成制剂中的颗粒分离,例如,在与水分接触时释放它们的药物物质。分散剂的实例包括但不限于交联的聚乙烯吡咯烷酮、羧甲基纤维素(例如,交联羧甲基纤维素盐,例如交联羧甲基纤维素钠)、淀粉(例如,淀粉乙醇酸钠)或海藻酸。在一些实施方案中,药物组合物中的分散剂是羧甲基纤维素诸如交联羧甲基纤维素的药学上可接受的盐。在一些实施方案中,药物组合物可包括按总重量计0.1-1.5%的分散剂,例如,0.1%、0.5%、1%或1.5%。在一些实施方案中,药物组合物包含小于1.5%的分散剂,例如,小于1%、小于0.5%或小于0.1%。

### [0146] 抗结块剂

已发现当将墨蝶呤添加到水溶液中时会结块。经常将抗结块剂添加到药物组合物中以防止团块的形成,例如在溶液中。因此,在一些实施方案中,本发明的药物组合物包含至少一种抗结块剂。在一些实施方案中,药物组合物包含至少两种抗结块剂。示例性的抗结块剂包括胶态二氧化硅、微晶纤维素、磷酸三钙、微晶纤维素、硬脂酸镁、碳酸氢钠、亚铁氰化钠、



亚铁氰化钾、亚铁氰化钙、磷酸钙、硅酸钠、胶态二氧化硅、硅酸钙、三硅酸镁、滑石粉、铝硅酸钠、硅酸铝钾、铝硅酸钙、膨润土、硅酸铝、硬脂酸和聚二甲基硅氧烷。在一些实施方案中，至少一种抗结块剂是胶态二氧化硅或微晶纤维素。在一些实施方案中，药物组合物可包含按总重量计65-75%的抗结块剂，例如，65%、67%、70%、73%或75%。在一些实施方案中，药物组合物包含胶态二氧化硅和微晶纤维素两者。在一些实施方案中，药物组合物包含按总重量计60-65%的微晶纤维素和按总重量计5-7%的胶态二氧化硅。

#### [0147] 给药媒介物

在一些实施方案中，在给药之前将本发明的药物组合物与给药媒介物组合。在所述组合物中的任一种的一些实施方案中，可以在具有大约50-1750厘泊(cP)的粘度的给药媒介物中给予该组合物，例如以辅助药物组合物的悬浮和给药。可以使用的一种类型的助悬剂是在水中的甘油和蔗糖的组合(例如，在水中含有2.5%甘油和27%蔗糖的MEDISCA® oral mix)。可以在即将给药前将适量的组合物添加到给药媒介物混合物中并搅拌以悬浮该组合物。

[0148] 其它助悬剂也可以用作给药媒介物。示例性的助悬剂包括琼脂、海藻酸、羧甲基纤维素钠、角叉菜胶、糊精、明胶、瓜尔胶、羟乙基纤维素、羟丙基纤维素、羟丙甲纤维素、甲基纤维素、聚乙二醇、聚维酮、黄芪胶、黄原胶或本领域已知的其它助悬剂。

#### [0149] 制剂

在一些实施方案中，本发明特点是药物组合物，其包含墨蝶呤或其药学上可接受的盐和/或共晶和按总重量计小于10%的抗氧化剂，例如，9%、7%、5%、3%、1%、0.5%、0.25%或0.1%。抗氧化剂可以是抗坏血酸。在一些实施方案中，墨蝶呤或其药学上可接受的盐和/或共晶与抗氧化剂的比例是1:1，例如，2:1、5:1、7:1或10:1 wt/wt。在一些实施方案中，墨蝶呤或其药学上可接受的盐和/或共晶与抗氧化剂的比例大于4:1(例如，大于5:1、大于6:1、大于7:1、大于8:1、大于9:1、大于10:1、大于15:1、大于20:1) wt/wt。药物组合物可包含按总重量计20-30%的墨蝶呤或其药学上可接受的盐和/或共晶，例如，20%、22%、25%、27%或30%。药物组合物可进一步包含分散剂，例如，交联羧甲基纤维素钠。药物组合物可包含按总重量计0.1-1.5%的分散剂，例如，0.1%、0.5%、1%或1.5%。在一些实施方案中，药物制剂包含至少一种抗结块剂，例如，胶态二氧化硅或微晶纤维素。药物组合物可包含按总重量计65-75%的抗结块剂，例如，65%、67%、70%、73%或75%。在一些实施方案中，药物组合物包含胶态二氧化硅和微晶纤维素两者。在一些实施方案中，药物组合物包含按总重量计60-65%的微晶纤维素和按总重量计5-7%的胶态二氧化硅。在一些实施方案中，将墨蝶呤或其药学上可接受的盐和/或共晶配制为在尺寸上小于140 μm的颗粒，例如，120 μm、110 μm、100 μm、90 μm、80 μm、70 μm、60 μm、50 μm、40 μm、30 μm、20 μm、10 μm或5 μm。在一些实施方案中，药物组合物包含小于50%，例如，小于9%、小于8%、小于7%、小于6%、小于5%、小于4%、小于3%、小于2%、小于1.3%或小于1%的杂质诸如乳酰蝶呤，例如，组合物包含小于0.9%、小于0.8%、小于0.7%、小于0.6%、小于0.5%、小于0.4%、小于0.3%或小于0.2%。

[0150] 墨蝶呤或其药学上可接受的盐和/或共晶可充当与细胞内低BH<sub>4</sub>水平有关或与各种BH<sub>4</sub>依赖性代谢途径的功能障碍有关的疾病的有用治疗剂，所述疾病包括、但不限于原发性四氢生物蝶呤缺乏、GTPCH缺乏、6-丙酮酰基-四氢蝶呤合酶(PTPS)缺乏、DHPR缺乏、墨蝶呤还原酶缺乏、多巴胺反应性张力失常、Segawa综合征、酪氨酸羟化酶缺乏、苯丙酮尿症、

DNAJC12缺乏、帕金森氏病、由帕金森氏病引起的抑郁症、在帕金森氏病患者中的冲动、重性抑郁、孤独症谱系、ADHD、精神分裂症、双相障碍、脑缺血、不安腿综合征、强迫症、焦虑、在阿尔茨海默氏病中的攻击性、脑血管病症、蛛网膜下出血后的痉挛、心肌炎、冠状血管痉挛、心脏肥大、动脉硬化、高血压、血栓症、感染、内毒素性休克、肝硬化、肥厚性幽门狭窄、胃粘膜损伤、肺性高血压、肾功能障碍、阳痿和低血糖症。因而，可以以有效量将根据本发明的各种形式的墨蝶呤或其药学上可接受的盐给予患者，以得到疾病、病症或病况的治疗或改善。

[0151] 在一些实施方案中，墨蝶呤是墨蝶呤的盐和/或共晶，其中所述盐和/或共晶是墨蝶呤与硫酸、对甲苯磺酸、甲磺酸、苯磺酸、丙二酸、酒石酸（例如，L-酒石酸）、磷酸、龙胆酸、延胡索酸、乙醇酸、乙酸或烟酸的盐和/或共晶。

[0152] 在一些实施方案中，药物组合物包含结晶的墨蝶呤游离碱或其药学上可接受的盐和/或共晶。结晶的墨蝶呤游离碱或墨蝶呤的盐和/或共晶的晶体形式可以作为脱水物（例如，没有任何结合的水或溶剂或水合或溶剂化）存在，或作为水合物、部分水合物（例如，半水合物、倍半水合物）、作为二水合物、三水合物存在，其中晶体形式结合水合水或与墨蝶呤或其盐的晶体形式缔合的溶剂分子。在实施方案中，结晶的墨蝶呤作为一水合物或作为半水合物存在。

[0153] 本发明提供了药物组合物，其包含药学上可接受的载体和有效量（例如，治疗有效量，其包括预防有效量）的墨蝶呤或其盐和/或共晶。

[0154] 药学上可接受的载体可以是任何常规使用的载体，并且仅受限于化学物理考虑因素（诸如溶解性和与化合物的反应性的缺乏）以及给药途径。本领域技术人员将理解，除了以下描述的药物组合物之外，可以将墨蝶呤或其药学上可接受的盐和/或共晶配制成包含复合物，诸如环糊精包合物或脂质体。

[0155] 本文所述的药学上可接受的载体（例如，媒介物、佐剂、赋形剂或稀释剂）是本领域技术人员众所周知的，并且是公众容易得到的。优选的是，药学上可接受的载体是对活性化化合物而言是化学惰性的载体，以及在使用条件下不具有有害副作用或毒性的载体。

[0156] 剂量

可以以任何合适的剂量使用墨蝶呤或其药学上可接受的盐和/或共晶。通过常规范围发现技术可以确定合适的剂量和剂量方案。通常，以小于最佳剂量的较小剂量开始治疗。此后，以小的增量增加剂量，直到达到在环境下的最佳效果。为了方便，如果期望的话，可以将每日总剂量分开并在一天中分批给药。以适当的剂量并适当地给予某些化合物，本发明提供了宽范围的反应。典型地，剂量范围为从每天约2.5至约150 mg/kg受治疗患者的体重。例如，在实施方案中，可以每天给予墨蝶呤或其药学上可接受的盐和/或共晶从约20 mg/kg至约200 mg/kg、约40 mg/kg至约150 mg/kg、约60 mg/kg至约120 mg/kg、约80 mg/kg至约100 mg/kg、约40 mg/kg至约60 mg/kg、约2.5 mg/kg至约20 mg/kg、约2.5 mg/kg至约10 mg/kg、约2.5 mg/kg至约5 mg/kg受试者体重，每天一次或多次，以得到期望的治疗效果。

[0157] 在一些实施方案中，剂量是足以在CNS中产生BH4水平（例如，如在CSF中所测量的）的量，和/或足以产生治疗结果（例如，在CNS中增加的血清素或多巴胺水平）的量。在一些实施方案中，通过确定在CSF中的单胺（例如，血清素和/或多巴胺（例如，高草香酸或5-羟基吲哚乙酸（5-HIAA））的代谢物的水平来测量CNS（例如脑）中BH4的增加，其中在CSF中代谢物的增加指示在CNS（例如脑）中BH4水平的增加。在一些实施方案中，剂量是足以增加BH4的水

平到给药前的BH4水平的至少两倍的量,如在受试者的血浆或器官(例如受试者的肝)中测量的。

[0158] 在一些实施方案中,可以将墨蝶呤或其药学上可接受的盐和/或共晶配制为单位固体口服剂型诸如颗粒。在这些实施方案中,每个单位固体口服剂型可包含任何合适量的墨蝶呤或其药学上可接受的盐和/或共晶。例如,每个固体口服剂型可包含约2.5 mg、约5 mg、约10 mg、约20 mg、约30 mg、约40 mg、约50 mg、约60 mg、约70 mg、约80 mg、约90 mg、约100 mg、约125 mg、约150 mg、约175 mg、约200 mg、约225 mg、约250 mg、约275 mg、约300 mg、约325 mg、约350 mg、约375 mg、约400 mg、约425 mg、约450 mg、约475 mg或约500 mg。

#### [0159] 给药途径

载体的选择将部分地取决于特定活性剂以及用于给予组合物的特定方法。因此,本发明的药物组合物存在多种合适的制剂。用于口服、气雾剂、肠胃外、皮下、静脉内、动脉内、肌肉内、腹膜内、鞘内、直肠和阴道给药的以下制剂仅仅是示例性的,并且绝不是限制性的。

[0160] 药物组合物可以是液体制剂,诸如以溶液、悬浮液或乳剂的形式。适合用于口服给药的制剂可以由以下组成:(a) 胶囊剂、片剂、锭剂和糖锭,其各自含有预定量的活性成分,作为固体或颗粒;(b) 粉末;(c) 液体溶液,诸如溶解在稀释剂(诸如水、盐水或橙汁)中的有效量的化合物;(d) 在适当的液体中的悬浮液;和(e) 合适的乳剂。优选的是固体口服剂型诸如胶囊形式、片剂形式和粉末形式。胶囊形式可以是普通硬或软壳明胶类型的胶囊形式,其含有例如表面活性剂、润滑剂和惰性填充剂,诸如乳糖、蔗糖、磷酸钙和玉米淀粉。片剂形式可包括下述的一种或多种:乳糖、蔗糖、甘露醇、玉米淀粉、马铃薯淀粉、海藻酸、微晶纤维素、阿拉伯胶、明胶、瓜尔胶、胶态二氧化硅、交联羧甲基纤维素钠、滑石、硬脂酸镁、硬脂酸钙、硬脂酸锌、硬脂酸和其它赋形剂、着色剂、稀释剂、缓冲剂、崩解剂、润湿剂、防腐剂、调味剂和药理学上相容的载体。锭剂形式可包含在香料(通常是蔗糖和阿拉伯胶或黄芪胶)中的活性成分,以及包含在惰性基质(诸如明胶和甘油、或蔗糖和阿拉伯胶)中的活性成分的软锭剂,乳剂,凝胶等,其除了含有活性成分外还含有如本领域已知的这样的载体。

[0161] 适合用于口服和/或肠胃外给药的制剂包括水性的和非水性的、等渗的无菌注射溶液,其可以含有抗氧化剂、缓冲液、抑菌剂、和使得制剂与预期接受者的血液等渗的溶质、以及水性的和非水性的无菌悬浮液,其可包括助悬剂、增溶剂、增稠剂、稳定剂和防腐剂。化合物可以在药物载体中在生理上可接受的稀释剂(诸如无菌的液体或液体混合物)中给药,其包括水、盐水、水性的右旋糖和相关的糖溶液,醇(诸如乙醇、苯甲醇或十六烷醇),二醇(诸如丙二醇或聚乙二醇)和其它聚乙烯醇,甘油缩酮(诸如2,2-二甲基-1,3-二氧杂环戊烷-4-甲醇),醚(诸如聚(乙二醇) 400),油,脂肪酸,脂肪酸酯或甘油酯,或乙酰化的脂肪酸甘油酯,添加或不添加药学上可接受的表面活性剂,诸如皂或去污剂,助悬剂(诸如果胶、卡波树脂、甲基纤维素、羟丙基甲基纤维素或羧甲基纤维素),或乳化剂和其它药物佐剂。

[0162] 可以用在肠胃外制剂中的油包括石油、动物油、植物油或合成的油。油的具体实例包括花生油、大豆油、芝麻油、棉籽油、玉米油、橄榄油、凡士林和矿物油。用于肠胃外制剂中的合适的脂肪酸包括油酸、硬脂酸和异硬脂酸。油酸乙酯和豆蔻酸异丙酯是合适的脂肪酸酯的实例。用于肠胃外制剂中的合适的皂包括脂肪碱金属、铵、和三乙醇胺盐,以及合适的去污剂包括(a) 阳离子去污剂,例如,二甲基二烷基铵卤化物和烷基吡啶鎓卤化物,(b) 阴离子去污剂,例如,烷基、芳基和烯烴磺酸盐,烷基、烯烴、醚和单甘油酯硫酸盐,和磺基琥珀

酸盐, (c) 非离子去污剂, 例如, 脂肪胺氧化物、脂肪酸烷醇酰胺和聚氧乙烯-聚丙烯共聚物, (d) 两性去污剂, 例如, 烷基- $\beta$ -氨基丙酸盐和2-烷基-咪唑啉季铵盐、和 (3) 它们的混合物。

[0163] 肠胃外制剂典型地将在溶液中含有从约20至约30重量%的墨蝶呤或其药学上可接受的盐和/或共晶。在这样的制剂中可以使用合适的防腐剂和缓冲液。为了最小化或消除在注射部位处的刺激, 这样的组合物可以含有一种或多种具有从约12至约17的亲水亲脂平衡 (HLB) 的非离子型表面活性剂。在这样的制剂中的表面活性剂的量在从约5至约15重量%范围内。合适的表面活性剂包括聚乙烯山梨聚糖脂肪酸酯, 诸如山梨聚糖单油酸酯, 和环氧乙烷与疏水碱的高分子量加合物, 其通过环氧丙烷与丙二醇的缩合而形成。肠胃外制剂可以存在于单位剂量或多次剂量密闭容器 (诸如安瓿和小瓶) 中, 并且可以保存在冷冻干燥 (冻干) 条件下, 仅需要在即将使用前添加用于注射的无菌液体载体 (例如水)。可以从前面所述种类的无菌粉末、颗粒和片剂制备即时注射溶液和悬浮液。

[0164] 药物组合物可以是可注射的制剂。对可注射组合物的有效的药物载体的要求是本领域普通技术人员众所周知的。参见 Remington: The Science and Practice of Pharmacy, (第22版) ed. L.V. Allen, Jr., 2013, Pharmaceutical Press, Philadelphia, PA。

[0165] 局部制剂, 其包括对于透皮药物释放有用的那些, 是本领域技术人员众所周知的且在本发明的上下文中适合于应用到皮肤。局部应用的组合物通常呈液体、乳膏、糊剂、洗剂和凝胶的形式。局部给药包括应用到口腔粘膜, 其包括口腔、口腔上皮、上腭、牙龈和鼻粘膜。在一些实施方案中, 组合物含有墨蝶呤或其药学上可接受的盐和合适的媒介物或载体。它还可以含有其它组分, 诸如抗刺激剂。载体可以是液体、固体或半固体。在实施方案中, 组合物是水溶液。可替换地, 组合物可以是用于各种组分的分散体、乳剂、凝胶、洗剂或乳膏媒介物。在一个实施方案中, 主要媒介物是水或基本上中性的或已经被变成基本上中性的生物相容的溶剂。液体媒介物可包括其它材料, 诸如缓冲液、醇、甘油和矿物油, 其具有本领域已知的各种乳化剂或分散剂以获得期望的 pH、稠度和粘度。可能的是, 组合物可以制备成固体诸如粉末或颗粒。固体可以直接应用或在使用前溶解在水或生物相容的溶剂中以形成基本上中性的或已经被变成基本上中性的溶液, 并且其随后可以被应用到目标部位。在本发明的实施方案中, 用于局部应用到皮肤的媒介物可包括水、缓冲溶液、各种醇、二醇诸如甘油、脂类物质诸如脂肪酸、矿物油、磷酸甘油酯、胶原、明胶和基于硅的材料。

[0166] 药物组合物可以是要通过吸入来给药的气雾剂制剂。这些气雾剂制剂可以置于增压的可接受的抛射剂 (诸如二氯二氟甲烷、丙烷、氮等) 中。它们也可以配制为用于非加压的制剂的药物, 诸如在喷雾器或雾化器中。

[0167] 另外, 药物组合物可以是栓剂。适合用于阴道给药的制剂可以作为子宫托、卫生栓、乳膏、凝胶、糊剂、泡沫或喷雾配方存在, 其除了含有活性成分外还含有如本领域已知的适当的这样的载体。

[0168] *用于口服给药的固体剂型*

用于口服使用的制剂包括含有与无毒的药学上可接受的赋形剂混合的一种或多种活性成分的颗粒, 并且这样的制剂是熟练的技术人员已知的 (例如, 美国专利号: 5,817,307、5,824,300、5,830,456、5,846,526、5,882,640、5,910,304、6,036,949、6,036,949、6,372,

218,通过引用并入本文)。赋形剂可以是例如惰性稀释剂或填充剂(例如,蔗糖、山梨醇、糖、甘露醇、微晶纤维素、淀粉(包括马铃薯淀粉)、碳酸钙、氯化钠、乳糖、磷酸钙、硫酸钙或磷酸钠);成粒剂和崩解剂(例如,纤维素衍生物(包括微晶纤维素)、淀粉(包括马铃薯淀粉)、交联羧甲基纤维素钠、海藻酸盐或海藻酸);粘合剂(例如,蔗糖、葡萄糖、山梨醇、阿拉伯胶、海藻酸、海藻酸钠、明胶、淀粉、预胶化淀粉、微晶纤维素、硅酸铝镁、羧甲基纤维素钠、甲基纤维素、羟丙基甲基纤维素、乙基纤维素、聚乙烯吡咯烷酮或聚乙二醇);和润滑剂、助流剂、抗粘剂(例如,硬脂酸镁、硬脂酸锌、硬脂酸、二氧化硅,氢化植物油或滑石)和抗结块剂(例如,胶态二氧化硅、微晶纤维素、磷酸三钙、微晶纤维素、硬脂酸镁、碳酸氢钠、亚铁氰化钠、亚铁氰化钾、亚铁氰化钙、磷酸钙、硅酸钠、胶态二氧化硅、硅酸钙、三硅酸镁、滑石粉、铝硅酸钠、硅酸铝钾、铝硅酸钙、膨润土、硅酸铝、硬脂酸、聚二甲基硅氧烷)。其它药学上可接受的赋形剂可以是着色剂、调味剂、塑化剂、保湿剂和缓冲剂。在一些实施方案中,赋形剂(例如,调味剂)与组合物一起包装。在一些实施方案中,赋形剂(例如,调味剂)与组合物分开包装(例如在给药前与组合物组合)。

[0169] 本发明的固体组合物可包括适于保护组合物免受不希望的化学变化(例如,在活性物质释放之前的化学降解)的包衣。可以如在Remington: The Science and Practice of Pharmacy, (第22版) ed. L.V. Allen, Jr., 2013, Pharmaceutical Press, Philadelphia, PA中描述的类似方式将包衣应用于固体剂型。

[0170] 使用例如混合器、流化床设备、熔融凝固设备、转子制粒机、挤出/滚圆机或喷雾干燥仪器,可以以常规方式使用上述成分制备粉末和颗粒。

[0171] 治疗方法

本发明特点是药物组合物,例如,以口服可耐受的配方,其含有治疗有效量的墨蝶呤或其药学上可接受的盐和/或共晶,例如,和小于10%的抗氧化剂。在一些实施方案中,药物组合物是分散在药学上可接受的载体中的颗粒制剂,例如可以将组合物混入水或其它给药媒介物中,并由患者摄取(例如,在5-10分钟的过程中)。用于本发明的合适的制剂参见Remington: The Science and Practice of Pharmacy, (第22版) ed. L.V. Allen, Jr., 2013, Pharmaceutical Press, Philadelphia, PA。除非任何常规载体与活性成分不相容,否则考虑将其用于药物组合物中。此外,对于动物(例如人)给药,应当理解,制剂应满足如管理机构要求的无菌性、致热原性、一般安全性和纯度标准。

[0172] 通过物理和生理因素可以确定给予患者的本发明的组合物的实际剂量,诸如体重、病况的严重程度、正在治疗的疾病的类型、先前或同时的治疗干预、患者的特发病和给药途径。取决于剂量和给药途径,优选的剂量和/或有效量的给药次数可以根据受试者的反应而变化。在任何情况下,负责给药的从业人员将决定在组合物中的一种或多种活性成分的浓度和个体受试者的合适一种或多种剂量。

[0173] 在一些实施方案中,患者接受2.5 mg/kg/天、5 mg/kg/天、10 mg/kg/天、20 mg/kg/天、40 mg/kg/天、60 mg/kg/天或80 mg/kg/天的墨蝶呤或其盐和/或共晶。患者在治疗期间可以每天1次、每天2次或每天3次接受包含墨蝶呤或其药学上可接受的盐和/或共晶的药物组合物。在一些实施方案中,患者继续他们的关于BH4相关的病症的其它当前药物(例如,如处方的L-多巴/卡比多巴、5HTP、褪黑素、MAO抑制剂和多巴胺受体激动剂),BH4补充除外(如果他们在摄入BH4)。可能不允许患者摄入任何已知会抑制叶酸合成的药物(例如,甲

氨蝶呤、培美曲塞或三甲曲沙)。

[0174] 在一些实施方案中,在进入研究之前接受BH<sub>4</sub>治疗的患者在给药本发明的药物组合物之前在筛选期间经历“清除”阶段。可指示患者维持就蛋白和苯丙氨酸(Phe)摄入而言一致的饮食。饮食记录可以由合格的营养学家进行审查。营养学家可以计算并记录在3天时间的总Phe浓度。

[0175] 在一些实施方案中,正在摄入BH<sub>4</sub>的患者停止给予BH<sub>4</sub> (即BH<sub>4</sub>清除)。在BH<sub>4</sub>清除阶段期间可获取血液样品的Phe浓度,在用本发明的药物组合物治疗之前的7、5、3和1天或直到在BH<sub>4</sub>清除期间的任何时间点血液Phe水平>360  $\mu\text{mol/L}$ 为止。在一些实施方案中,测试给药前血液样品的墨蝶呤、Phe、BH<sub>4</sub>和酪氨酸(Tyr)。

[0176] 生产制剂的方法

在一些实施方案中,通过将墨蝶呤或其药学上可接受的盐和/或共晶和抗氧化剂与一种或多种赋形剂(例如,分散剂和一种或多种抗结块剂)混合,可以生产本发明的药物组合物。在一些实施方案中,在混合之前,使组合物的每种组分穿过尺寸排阻过滤器(例如,具有200  $\mu\text{m}$ 或更小的孔的过滤器)。在一些实施方案中,在添加到组分(例如,墨蝶呤或其药学上可接受的盐和/或共晶、分散剂和抗氧化剂)之前将抗结块剂混合在一起。

[0177] 在一些实施方案中,通过以下生产药物组合物:

(a) 使至少一种抗结块剂穿过尺寸排阻过滤器(例如,具有小于200  $\mu\text{m}$ 的孔的过滤器);

(b) 将墨蝶呤或其药学上可接受的盐和/或共晶、抗氧化剂和任选的分散剂与至少一种抗结块剂组合(例如,通过在搅拌机中混合);以及

(c) 使步骤b的组合穿过尺寸排阻过滤器(例如,具有小于150  $\mu\text{m}$ 的孔的过滤器)。

[0178] 在一些实施方案中,步骤a的至少一种抗结块剂包括超过一种抗结块剂(例如,两种抗结块剂),它们在穿过尺寸排阻过滤器之前已经混合在一起。

## 实施例

[0179] 尽管在本文中已经说明和描述了本发明的某些特征,本领域普通技术人员现在将可以做出许多修改、替换、变化和等同方案。因此,应当理解,所附权利要求意图涵盖落入本发明的真实精神内的所有这样的修改和变化。这样,提供以下实施例以教导本发明的各个方面。这些实施例代表了本发明的方面的各个实施方案,并且本领域技术人员将认识到,可以产生另外的实施例以等同地教导本发明的方面。

[0180] 实施例1. 包含墨蝶呤和抗氧化剂的药物组合物的制备

与包含墨蝶呤和按总重量计小于10%的抗氧化剂的药物组合物的制造有关的方法如下:

1. 将墨蝶呤(0.34 kg)、抗坏血酸(0.071 kg)、微晶纤维素(0.85 kg)、交联羧甲基纤维素钠(0.14 kg)和胶态二氧化硅(0.085 kg)单独穿过140目筛进行筛选。

[0181] 2. 将胶态二氧化硅与微晶纤维素混合,并将组合的材料穿过80目筛。

[0182] 3. 将步骤2的筛过的材料装入V-搅拌机。

[0183] 4. 将过滤的交联羧甲基纤维素、抗坏血酸和墨蝶呤添加到V-搅拌机。

[0184] 5. 将V-搅拌机的内容物混合至少10分钟。

[0185] 6. 将混合物穿过140目筛进行筛选。

[0186] 7. 将混合物保存在-20℃。

[0187] 实施例2. 在给药媒介物中包含墨蝶呤和抗氧化剂的药物组合物的制备

将在实施例1中制备的组合物(180 mg/kg墨蝶呤)添加到足以产生58.3 mg/mL的墨蝶呤浓度的量的Medisca® oral mix (在水中的2.5% (w/w) 甘油、27% (w/w) 蔗糖)。

[0188] 实施例3. 本发明的药物组合物的体内药代动力学分析

如下所总结,将总共18只CD-1小鼠分为2组。以一种剂量水平(180 mg/kg)评价每种测试物品。每组中的所有动物都接受一个剂量水平的测试或对照物品的单次口服(PO)给药。基于动物体重计算剂量(mg/kg)。每组中有九只雄性小鼠。给予第1组添加到柠檬酸缓冲溶液中的墨蝶呤,该溶液包括在300 mL无菌水中的750 mg偏亚硫酸氢钠、639 mg柠檬酸钠、2.69 g无水柠檬酸和750 mg抗坏血酸。然后添加1.5克羧甲基纤维素并搅拌直至溶解。将墨蝶呤(180 mg/kg)添加到缓冲液中以提供27 mg/mL的浓度。给予第1组小鼠6.67 mL/kg的剂量体积。给予第2组实施例2中制备的制剂。给予第2组小鼠3.086 mL/kg的剂量体积。

[0189] 在剂量给药前称重所有动物。在第1天通过口饲以单次口服(PO)剂量给予剂量。以mg/kg为基础给予剂量。动物在剂量给予前未禁食。

[0190] 将血液样品收集到K<sub>2</sub>EDTA试管中,并保存在避光的湿冰上。在收集的30分钟内通过离心(在5℃下3500 rpm)将血液处理为血浆。将血浆样品与一定体积的在水中的10%抗坏血酸一起放入试管中。对于每0.1 mL血浆,添加11.1 μL的10%抗坏血酸。假设要从每个样品中获得0.3 mL血浆,则用33.3 μL的10%抗坏血酸预填充血浆试管。在血浆样品低于0.3 mL的情况下,则要调整并注意添加剂的量(即将1 g抗坏血酸添加到每10 mL水中)。将所有样品转移进单独的96孔板(矩阵试管)中,并保存在-80℃直至装运进行分析。

[0191] 通过分别与荧光和电化学检测偶联的反相HPLC,分析小鼠组织中的墨蝶呤。通过添加抗坏血酸、二硫赤藓糖醇(DTE)和二亚乙基三胺五乙酸(DETAPAC)来稳定样品中的分析物。样品制备涉及蛋白质在含有稳定剂的高氯酸中的沉淀以及离心后澄清上清液的回收。

[0192] 墨蝶呤的色谱法:使用在分析过程中维持在35℃的Phenomenex SphereClone 5 μm ODS(1) 250 x 4.6 mm LC柱实现分离。使用含有17.5%甲醇的25 mM磷酸钾缓冲液(pH 4.0)以1.0 mL/min的流速等度地实现分离。使用其天然荧光(激发425 nm;发射530nm)检测墨蝶呤。检测下限是柱上的150 fmol,其中线性度维持到至少20 pmol。

[0193] 将每个样品分成两个样品,并在连续的几天中进行分析。调节稀释度。对于图1中的每个组和时间点,报告了原始的和调整后两者的各个数据以及平均血浆浓度(nM)。如图2所示,实施例2的制剂的血浆中的墨蝶呤浓度大于在柠檬酸缓冲液中的墨蝶呤制剂。

[0194] 实施例4. 由本发明的药物组合物产生的BH<sub>4</sub>水平的确定

以20、60或180 mg/kg的剂量水平给予动物测试物,墨蝶呤或BH<sub>4</sub>。在给药当天在给药后0 (给药前,仅对照)、0.5、1、2、4和8小时从3个动物/时间点/组收集血液、肝、肾和尿样品(在可能的情况下)。测定样品中的墨蝶呤或BH<sub>4</sub>(在血浆中未定量),并进行了非隔室药代动力学分析。在各基质中选择的药代动力学参数的总结提供在图3中。

[0195] 药代动力学评价揭示,在给药后30分钟或2小时观察到最大墨蝶呤血浆浓度,而在给药后8小时在低和中剂量水平有次要吸收峰。在肝和肾中,仅在给药后30分钟,且仅在中剂量或高剂量时在肝中检测到墨蝶呤。在尿中,在墨蝶呤给药后,在中剂量和高剂量水平在

给药后30分钟以及低剂量组中的最后一个时间点观察到墨蝶呤C<sub>max</sub>,并且观察直到最后一个时间点,其中获得至少一个样品。在所分析的基质中,在尿中墨蝶呤暴露最高,并且在每个尿、肝和肾的整个剂量范围内以小于剂量比例的方式增加。在血浆中的循环墨蝶呤暴露显示在整个剂量范围内非线性动力学远远大于剂量比例,这提示随着剂量水平增加在血浆中可能的饱和动力学、在组织中墨蝶呤的低分布以及通过尿的高排泄水平。

[0196] 通常在给药后30分钟至2小时之间观察到BH<sub>4</sub>肝和肾C<sub>max</sub>,以及在尿中从2至8小时,与剂量或治疗无关。在给定的剂量水平,墨蝶呤给药后的肝BH<sub>4</sub> C<sub>max</sub>为单独BH<sub>4</sub>的大致2-4倍,并且在肾中两种治疗后均相似,但在高剂量时墨蝶呤给药后肝BH<sub>4</sub> C<sub>max</sub>为大致2倍。两种治疗后,个体之间的高差异性和在尿中的稀疏采样均阻止关于尿BH<sub>4</sub>暴露的明确结论。在墨蝶呤或BH<sub>4</sub>处理后,肾、肝和尿中的BH<sub>4</sub>暴露随剂量水平增加而降低,这提示在这些基质中的非线性BH<sub>4</sub>动力学。在任一种治疗后,在中剂量下在肾中的表观BH<sub>4</sub>消除半衰期为2.5小时。

[0197] 实施例5. 在人中本发明的药物组合物的体内评价

1/2阶段、标签公开、随机平行组、患者内剂量滴定研究可以用于评价实施例2的制剂在成年和青少年原发性四氢生物蝶呤缺乏的具有高苯丙氨酸血症的受试者中的安全性、药代动力学和初步效果。

[0198] 同意研究后,受试者将接受筛查程序,该筛查程序包括医学/外科手术史、人口统计学、生命体征、ECG、体格检查和临床实验室检查(化学、血液学、尿分析)。在筛查时将测量血液Phe水平,并与3个最近的历史Phe浓度对比,以证实在筛查时获得的Phe水平反映了先前的3个值。基于筛选测试符合条件的受试者将进入BH<sub>4</sub>清除阶段。

[0199] 摄入BH<sub>4</sub> [Kuvan® (二盐酸沙丙蝶呤)]的符合条件的受试者将在BH<sub>4</sub>清除阶段停止用药,并在整个研究期间将持续不再使用该药。将指示受试者维持一致的饮食(就蛋白质和Phe摄入而言),并在BH<sub>4</sub>清除期间和整个研究中将收集3天的饮食记录。在BH<sub>4</sub>清除阶段的第-7、-5、-3和-1天,将收集血液用于确定Phe浓度。如果在7天BH<sub>4</sub>清除期间的任何时间点Phe浓度>360 μmol/L,则受试者将符合条件进行研究中的随机分组。在7天BH<sub>4</sub>清除期间未达到>360 μmol/L的Phe浓度的受试者将不符合研究进入条件。

[0200] 受试者将接受墨蝶呤治疗共14天(即两个7天治疗阶段,相隔3-4天清除)。将受试者随机分入2个组群之一,每个组群通过受试者内滴定来评估实施例2的制剂的2个剂量水平。

[0201] 组群1,受试者将在第1阶段接受7天的2.5 mg/kg/天,经历3-4天清除阶段,然后在第2阶段升高至7天的10 mg/kg/天(14天总治疗)。

[0202] 组群2,受试者将在第1阶段接受7天的5 mg/kg/天,经历3-4天清除阶段,然后在第2阶段升高至7天的20 mg/kg/天(14天总治疗)。

[0203] 仅当受试者满足受试者内剂量升高的标准时,受试者才符合在第2阶段期间进行剂量升高的条件。

[0204] 在研究期间,受试者将继续接受他们的其它当前用于PBD的药物(其包括如处方的L-多巴/卡比多巴、5HTP、褪黑素、MAO抑制剂和多巴胺受体激动剂),BH<sub>4</sub>补充除外(如果他们在摄入BH<sub>4</sub>),并将根据PBD的护理标准在临床上监测以优化治疗。

[0205] 将主要通过不利事件(AE)、生命体征和临床实验室检查(包括化学、血液学和尿分



析)、体格检查和12导联心电图(ECG)评估安全性和耐受性。将通过血浆Phe水平的降低来评估初步效果。其它次要措施将包括全血血清素、血清催乳素和BH4以及尿墨蝶呤、BH4和新蝶呤。

[0206] 在每个剂量水平的以下时间点,将收集血液样品以表征墨蝶呤的药代动力学及其对血清BH4、Phe和Tyr的影响:在第1天在给药前(给药的30分钟内),在研究药物的第一剂以后+0.5小时( $\pm 3$  min)、+1小时( $\pm 5$  min)、+2小时( $\pm 6$  min)、+4小时( $\pm 20$  min)、+6小时( $\pm 30$  min)、+12小时( $\pm 60$  min,第1天晚上剂量之前)和+24小时( $\pm 2$ 小时,第2天早晨剂量之前);和在第7天(研究药物的最后一剂之前)。

[0207] 受试者将接受用实施例2的制剂治疗共14天(即两个7天治疗阶段,相隔3-4天清除),除非他们符合停止实施例2的制剂治疗的标准。

[0208] 实施例6. 墨蝶呤的盐和/或共晶的制备

通过将墨蝶呤的游离碱和酸在丙酮/水(9/1,v/v)或甲醇中浆化2-17天,生产墨蝶呤和盐酸、甲磺酸、甲苯磺酸、苯磺酸、烟酸、硫酸、磷酸、丙二酸、L-酒石酸、延胡索酸、龙胆酸和乙醇酸的盐和/或共结晶。

[0209] 通过DSC、TGA、HPLC、IR和XRPD来分析盐和/或共晶。结果总结在下表19中。IR波谱显示在图4-16中。

[0210] 表19. 墨蝶呤盐和/或共晶分析的总结

盐形式	重量(mg)	TGA 重量 损失 (%)	DSC 吸热 ( $^{\circ}\text{C}$ , 开始)	纯度(%)	摩尔比 (FB:酸)	残余溶剂
HCl 盐	190.9	3.6	218.3	93.94	1:1.3	可忽略的丙酮
甲磺酸盐	188.0	4.23	182.3	91.14	1:1.0	可忽略的 MeOH
烟酸盐	246.0	1.27	220.4	97.16	1:0.9	无
甲苯磺酸盐	256.4	0.5	190.3, 262.9	96.84	1:1.0	无
苯磺酸盐	173.3	1.54	192.7, 206.2	90.20	1:1.0	可忽略的 MeOH
硫酸盐	227.5	2.6	196.5	97.33	1:0.6	无
磷酸盐	235.8	11.2	144.0, 206.8	96.75	1:1.1	无
丙二酸盐	95.8	3.83	175.1	99.45	TBD	无
L-酒石酸盐	232.2	1.14	156.5, 174.6	99.75	1:1.0	可忽略的丙酮
延胡索酸盐	217.3	4.81	77.3, 132.8, 190.1	99.46	1:0.6	可忽略的丙酮
龙胆酸盐	98.1	6.92	83.2, 133.8, 149.0	94.35	1:0.5	无
乙醇酸盐	135.4	20.15	79.3, 90.0, 132.3, 151.6	99.19	1:0.3	无

FB=游离碱

实施例7. 墨蝶呤的盐和/或共晶的稳定性分析

在25 $^{\circ}\text{C}$ 和60%相对湿度以及40 $^{\circ}\text{C}$ 和75%相对湿度下1周后,分析所制备的盐和/或共晶的稳定性。结果总结在下表20中。令人惊奇地,在所有测试的盐和/或共晶中,磷酸盐和/或共晶、酒石酸盐和/或共晶以及烟酸盐和/或共晶明显比其它更稳定。在稳定性测试期间,磷酸盐、酒石酸盐或烟酸盐和/或共晶都没有发生形式变化,并且它们中的每种在研究的两周内保持大于97%纯度。实际上,酒石酸盐和烟酸盐两者都保持大于99%纯度。

[0211] 表20. 稳定性研究结果的总结

盐	时间点	条件	形式变化	纯度 (面积%)	纯度相对 于初始 (%)
磷酸盐	初始	NA	NA	96.75	NA
	1 周	25℃/60%RH	无	95.35	98.6
		40℃/75%RH	无	95.91	99.1
	2 周	25℃/60%RH	无	95.87	99.1
		40℃/75%RH	无	94.50	97.7
L-酒石酸盐	初始	NA	NA	99.75	NA
	1 周	25℃/60%RH	无	98.61	99.9
		40℃/75%RH	无	99.06	99.3
	2 周	25℃/60%RH	无	99.39	99.6
		40℃/75%RH	无	99.00	99.3
乙醇酸盐	初始	NA	NA	99.19	NA
	1 周	25℃/60%RH	乙醇酸盐和游离碱	98.93	99.7
		40℃/75%RH	乙醇酸盐和游离碱	98.54	99.3
	2 周	25℃/60%RH	乙醇酸盐和游离碱	98.86	99.7
		40℃/75%RH	乙醇酸盐和游离碱	98.52	99.3
延胡索酸盐	初始	NA	NA	99.46	NA
	1 周	25℃/60%RH	无	99.39	99.9
		40℃/75%RH	无	99.15	99.7
	2 周	25℃/60%RH	延胡索酸盐和游离碱	99.25	99.7
		40℃/75%RH	延胡索酸盐和游离碱	98.98	99.5
龙胆酸盐	初始	NA	NA	94.35	NA
	1 周	25℃/60%RH	龙胆酸盐和游离碱	97.66	103.5
		40℃/75%RH	龙胆酸盐和游离碱	96.89	102.7
	2 周	25℃/60%RH	龙胆酸盐和游离碱	97.00	102.8
		40℃/75%RH	龙胆酸盐和游离碱	93.37	102.1
丙二酸盐	初始	NA	NA	99.45	NA
	1 周	25℃/60%RH	丙二酸盐和游离碱	99.39	99.9
		40℃/75%RH	丙二酸盐和游离碱	99.14	99.7
	2 周	25℃/60%RH	丙二酸盐和游离碱	99.23	99.8
		40℃/75%RH	丙二酸盐和游离碱	97.81	98.3
HCl	初始	NA	NA	93.94	NA
	1 周	25℃/60%RH	无	97.19	103.5
		40℃/75%RH	无	89.25	95.0
	2 周	25℃/60%RH	无	91.84	97.8
		40℃/75%RH	无	84.16	89.6
甲磺酸盐	初始	NA	NA	91.14	NA
	1 周	25℃/60%RH	无	95.26	104.5
		40℃/75%RH	无	88.68	97.3
	2 周	25℃/60%RH	无	91.95	100.9
		40℃/75%RH	无	85.97	94.3

盐	时间点	条件	形式变化	纯度 (面积%)	纯度相对于 初始 (%)
烟酸盐	初始	NA	NA	97.16	NA
	1 周	25°C/60%RH	无	97.43	100.3
		40°C/75%RH	无	97.30	100.2
	2 周	25°C/60%RH	无	97.45	100.3
		40°C/75%RH	无	97.41	100.3
甲苯磺酸盐	初始	NA	NA	96.84	NA
	1 周	25°C/60%RH	无	94.19	97.3
		40°C/75%RH	无	89.11	92.0
	2 周	25°C/60%RH	无	91.40	94.4
		40°C/75%RH	无	88.12	91.0
苯磺酸盐	初始	NA	NA	90.20	NA
	1 周	25°C/60%RH	无	90.68	100.5
		40°C/75%RH	无	82.63	91.6
	2 周	25°C/60%RH	无	86.37	95.8
		40°C/75%RH	无	82.65	91.6
硫酸盐	初始	NA	NA	97.33	NA
	1 周	25°C/60%RH	无	95.22	97.8
		40°C/75%RH	无	89.44	91.9
	2 周	25°C/60%RH	无	93.46	96.0
		40°C/75%RH	无	88.20	90.6

NA=不适用；RH=相对湿度

#### 实施例8. 各种墨蝶呤盐和/或共晶的溶解度和歧化效果

在水和Medisca Oral Mix中评价了墨蝶呤的烟酸盐、磷酸盐、L-酒石酸盐和延胡索酸盐和/或共晶的动力学溶解度。对残留的固体进行X-射线粉末衍射(XRPD)以鉴定形式变化/歧化效果。以约7 mg/mL的目标浓度(按游离碱计算)将固体悬浮于介质中。将悬浮液在滚动培养箱上在25 rpm搅拌1、4和24小时。在每个时间点,将1 mL悬浮液移出用于在10000 rpm (2 min)离心,并穿过0.45 μm膜过滤以获得上清液用于HPLC溶解度和pH测试,通过XRPD分析残留的固体。溶解度结果总结在表21-24中。

[0212] 表21. 烟酸盐和/或共晶的溶解度总结

介质	时间点(小时)	温度(°C)	溶解度(mg/mL)*	纯度(面积%)*	观察	形式变化	pH
水	1	RT	1.5	98.97	混浊	是	2.1
	4		2.3	99.04	混浊	是	2.1
	24		1.8	96.54	混浊	是	2.1
Medisca Oral Mix	1		2.6	99.76	混浊	是	3.1
	4		3.1	99.60	混浊	是	3.1
	24		3.5	97.00	混浊	是	3.1

\*: 使用游离碱计算。

[0213] #: 给予过量的盐样品用于溶解度测量,这可能导致上清液中的杂质富集,因此纯度数据仅供参考。

[0214] 表22. 磷酸盐和/或共晶的溶解度总结

介质	时间 点(小 时)	温度 (°C)	溶解度 (mg/mL)*	纯度 (面积%)*	观察	形式变化	pH
水	1	RT	1.7	89.92	混浊	是	2.1
	4		2.0	89.52	混浊	是	2.1
	24		1.9	82.64	混浊	是	2.1
Medisca Oral Mix	1		2.5	99.23	混浊	是**	3.1
	4		3.2	98.95	混浊	是**	3.1
	24		2.1	87.63	混浊	是**	3.1

\*: 使用游离碱计算。

[0215] \*\*: 低结晶度。

[0216] #: 给予过量的盐样品用于溶解度测量,这可能导致上清液中的杂质富集,因此纯度数据仅供参考。

[0217] 表23. L-酒石酸盐和/或共晶的溶解度总结

介质	时间 点(小 时)	温度 (°C)	溶解度 (mg/mL)*	纯度 (面积%)*	观察	形式变化	pH
水	1	RT	1.6	99.34	混浊	是	2.5
	4		1.8	99.07	混浊	是	2.5
	24		1.8	95.61	混浊	是	2.5
Medisca Oral Mix	1		2.0	99.68	混浊	是	3.3
	4		2.5	99.54	混浊	是	3.3
	24		3.2	95.67	混浊	是	3.3

\*: 使用游离碱计算。

[0218] #: 给予过量的盐样品用于溶解度测量,这可能导致上清液中的杂质富集,因此纯度数据仅供参考。

[0219] 表24. 延胡索酸盐和/或共晶的溶解度总结

介质	时间 点(小 时)	温度 (°C)	溶解度 (mg/mL)*	纯度 (面积%)* <sup>#</sup>	观察	形式变化	pH
水	1	RT	1.2	98.39	混浊	无	3.1
	4		1.4	98.19	混浊	无	3.1
	24		1.5	95.43	混浊	无	3.1
Medisca Oral Mix	1		2.2	99.74	混浊	无**	4.0
	4		3.1	99.60	混浊	无**	4.0
	24		2.9	96.54	混浊	无**	4.0

\*: 使用游离碱计算。

[0220] \*\*: 低结晶度。

[0221] <sup>#</sup>: 给予过量的盐样品用于溶解度测量,这可能导致上清液中的杂质富集,因此纯度数据仅供参考。

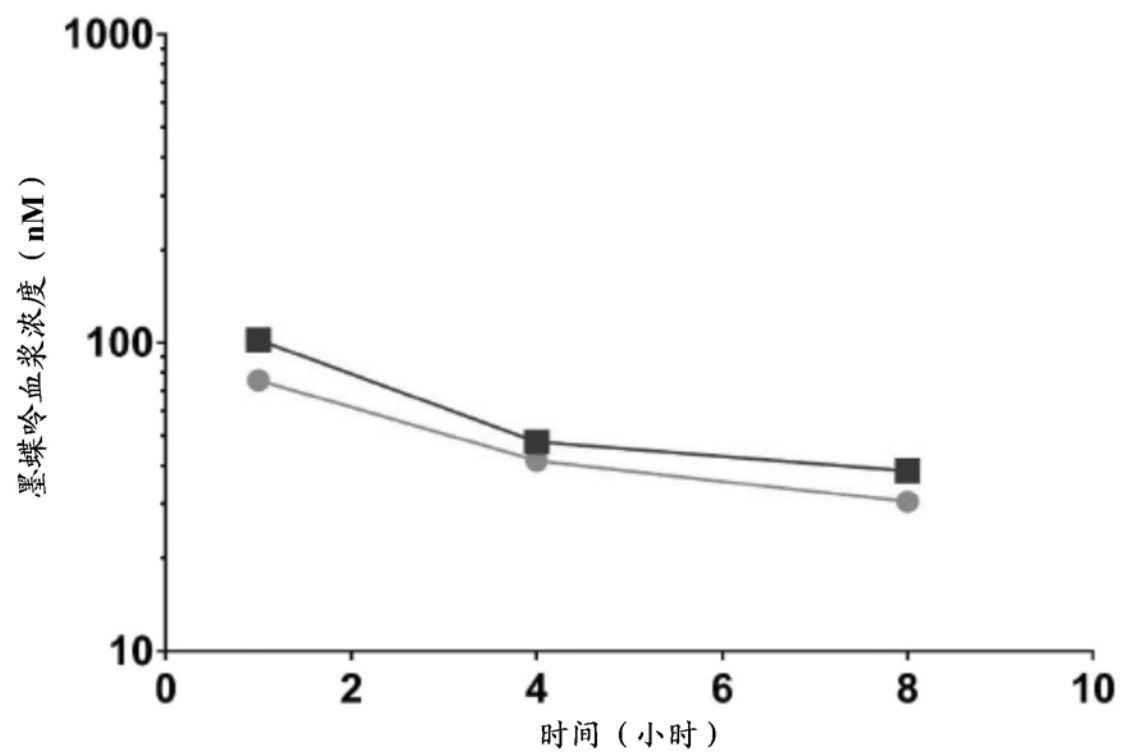
[0222] 结果:对于烟酸盐、磷酸盐和L-酒石酸盐样品,在1小时后,残留的固体在水和Medisca Oral Mix中转化为游离碱。对于延胡索酸盐样品,未观察到在水中的残留固体的形式变化,但在Medisca Oral Mix中1小时后残留固体的结晶度降低。令人惊讶地,在研究的十二种不同的盐和/或共晶形式中,延胡索酸盐和/或共晶是在实施例2的固体形式稳定性研究中发现具有高稳定性的仅有的盐和/或共晶,并在歧化效果研究中没有显示歧化效果的证据。

[0223] 其它实施方案

应当理解,尽管已经结合其详细描述描述了本公开,但是前述描述意图说明而不是限制本公开的范围,本公开的范围由所附权利要求的范围限定。其它方面、优点和改变在所附权利要求的范围内。

组 编号	动物 编号	方案 时间点 (小时)	运行 1 (墨蝶呤, nM)	运行 2 (墨蝶呤, nM)	运行 1 (墨蝶呤, nM)	运行 2 (墨蝶呤, nM)	平均值 (墨蝶呤, nM)
			原始数据		调节过稀释度		
1	1	1	39.9	43.5	46.6	50.7	48.6
1	2	1	62.4	59.1	72.7	68.9	70.8
1	3	1	89.3	95.3	104.2	111.1	107.7
1	4	4	34.6	38.6	40.3	45.1	42.7
1	5	4	32.7	29.8	38.1	34.8	36.5
1	6	4	39.3	38.4	45.8	44.8	45.3
1	7	8	8.3	10.4	9.6	12.1	10.9
1	8	8	42.8	43.0	49.9	50.2	50.1
2	10	1	71.7	72.9	83.7	85.0	84.4
2	11	1	109.9	108.8	128.2	126.9	127.6
2	12	1	81.0	81.7	94.4	95.3	94.9
2	13	4	18.3	20.4	21.4	23.8	22.6
2	14	4	65.4	64.9	76.3	75.8	76.0
2	15	4	37.2	39.1	43.3	45.6	44.5
2	16	8	18.6	19.0	21.7	22.2	22.0
2	17	8	20.5	19.6	23.9	22.9	23.4
2	18	8	59.6	60.8	69.5	70.9	70.2

图 1



正方形——实施例 2 的制剂

圆形——柠檬酸缓冲液中的墨蝶呤

图 2

治疗	组编号 (剂量水平)	分析物	BH4			墨蝶呤			
			肾	肝	尿	肾	肝	尿	血浆
BH4	1 (20 mg/kg)	基质							
		$T_{max}$	1.00	1.00	4.00				
		$C_{max}$	3.42	2.36	385				
		$T_{last}$	8.00	8.00	8.00				
		$C_{last}$	0.426	1.59	252				
		$t_{1/2}$	NA	NA	NA				
		$AUC_{(last)}$	8.83	14.9	2100				
BH4	2 (60 mg/kg)	$T_{max}$	1.00	1.00	4.00				
		$C_{max}$	8.55	4.89	1040				
		$T_{last}$	8.00	8.00	8.00				
		$C_{last}$	0.753	1.81	604				
		$t_{1/2}$	2.50	NA	NA				
		$AUC_{(last)}$	23.6	23.3	6060				
BH4	3 (180 mg/kg)	$T_{max}$	2.00	2.00	8.00				
		$C_{max}$	14.8	11.8	1400				
		$T_{last}$	8.00	8.00	8.00				
		$C_{last}$	1.81	2.47	1400				
		$t_{1/2}$	NA	NA	NA				
		$AUC_{(last)}$	47.2	38.6	5980				
墨蝶呤	4 (20 mg/kg)	$T_{max}$	2.00	0.50	4.00	0.50		8.00	2.00
		$C_{max}$	4.62	9.46	592	0.0980		171	9.29
		$T_{last}$	8.00	8.00	8.00	0.50		8.00	8.00
		$C_{last}$	0.964	1.92	470	0.0980		171	1.56
		$t_{1/2}$	NA	NA	NA	NA		NA	NA
		$AUC_{(last)}$	20.5	32.9	3400	0.0245		1020	26.7
墨蝶呤	5 (60 mg/kg)	$T_{max}$	0.50	2.00	2.00	0.50	0.50	0.50	0.50
		$C_{max}$	9.72	13.8	830	0.281	0.271	312	28.8
		$T_{last}$	8.00	8.00	8.00	0.50	0.50	4.00	8.00
		$C_{last}$	1.34	2.48	89.9	0.281	0.271	171	6.28
		$t_{1/2}$	2.47	NA	NA	NA	NA	NA	NA
		$AUC_{(last)}$	35.6	63.1	3530	0.0702	0.0678	706	85.9
墨蝶呤	6 (180 mg/kg)	$T_{max}$	1.00	2.00	2.00	0.50	0.50	0.50	0.50
		$C_{max}$	31.5	26.6	1540	4.44	19.3	1120	439
		$T_{last}$	8.00	8.00	8.00	0.50	0.50	2.00	8.00
		$C_{last}$	3.13	4.12	144	4.44	19.3	364	24.3
		$t_{1/2}$	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
		$AUC_{(last)}$	75.1	112	8110	1.11	4.83	1400	898

图 3



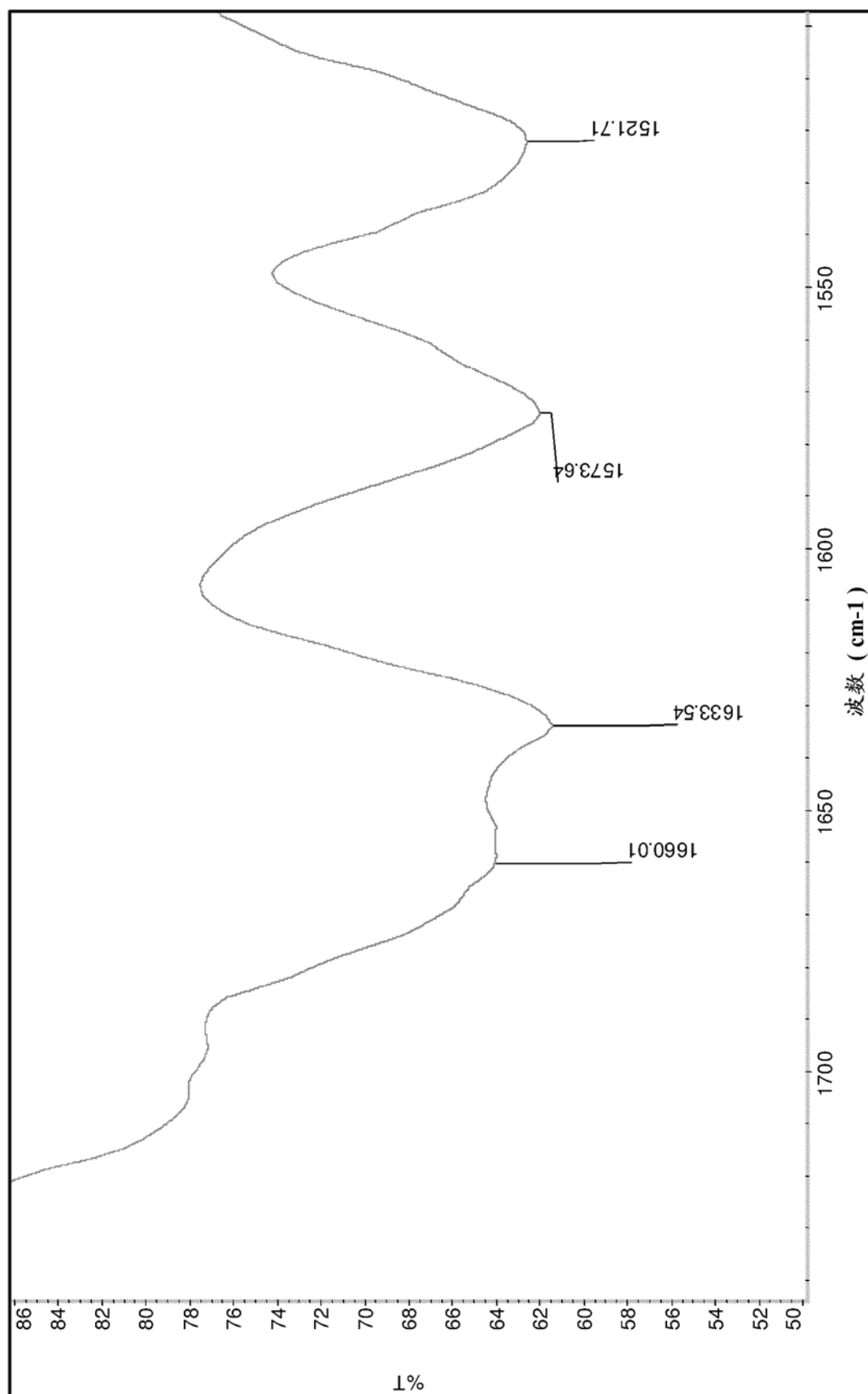


图 4

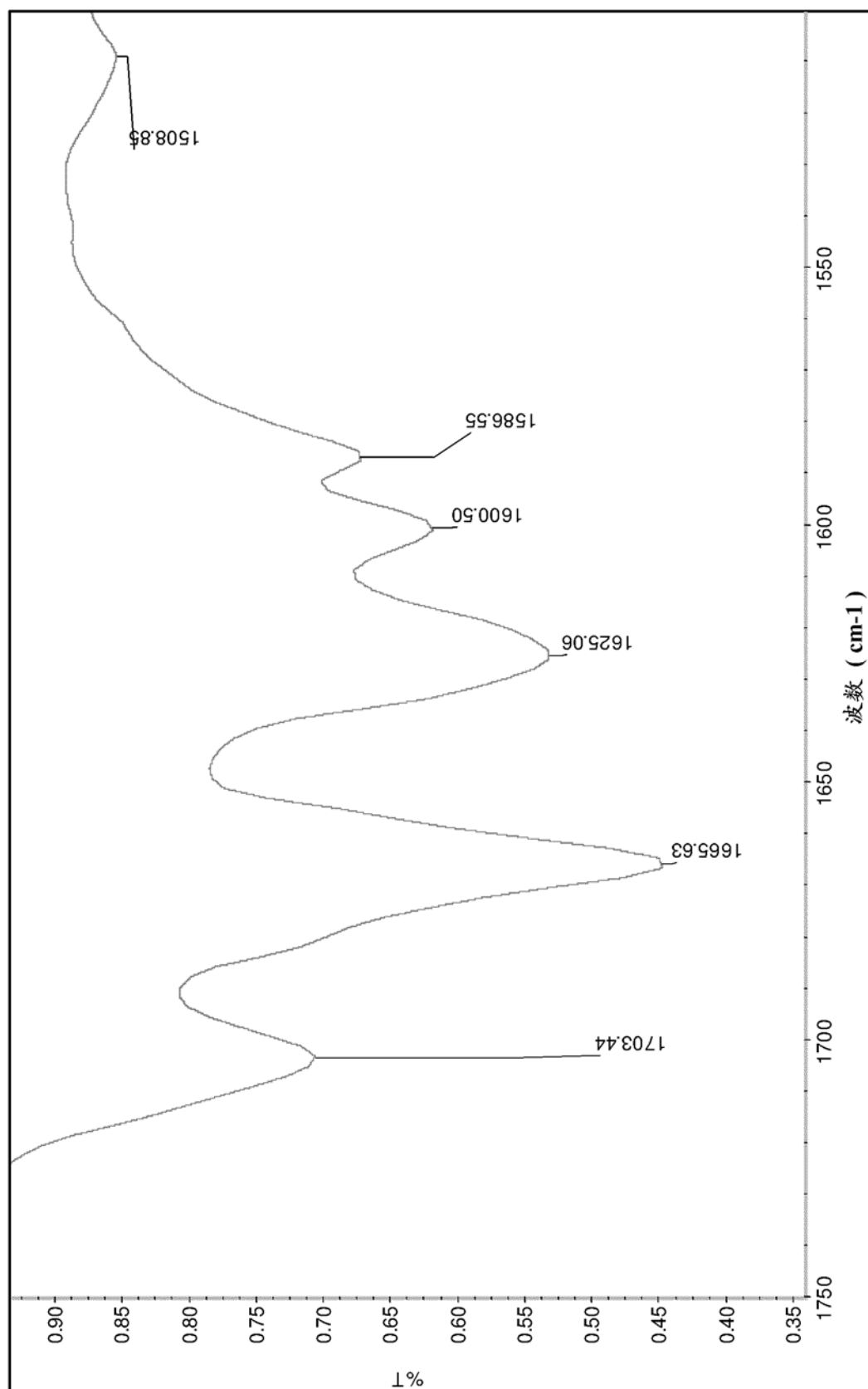


图 5

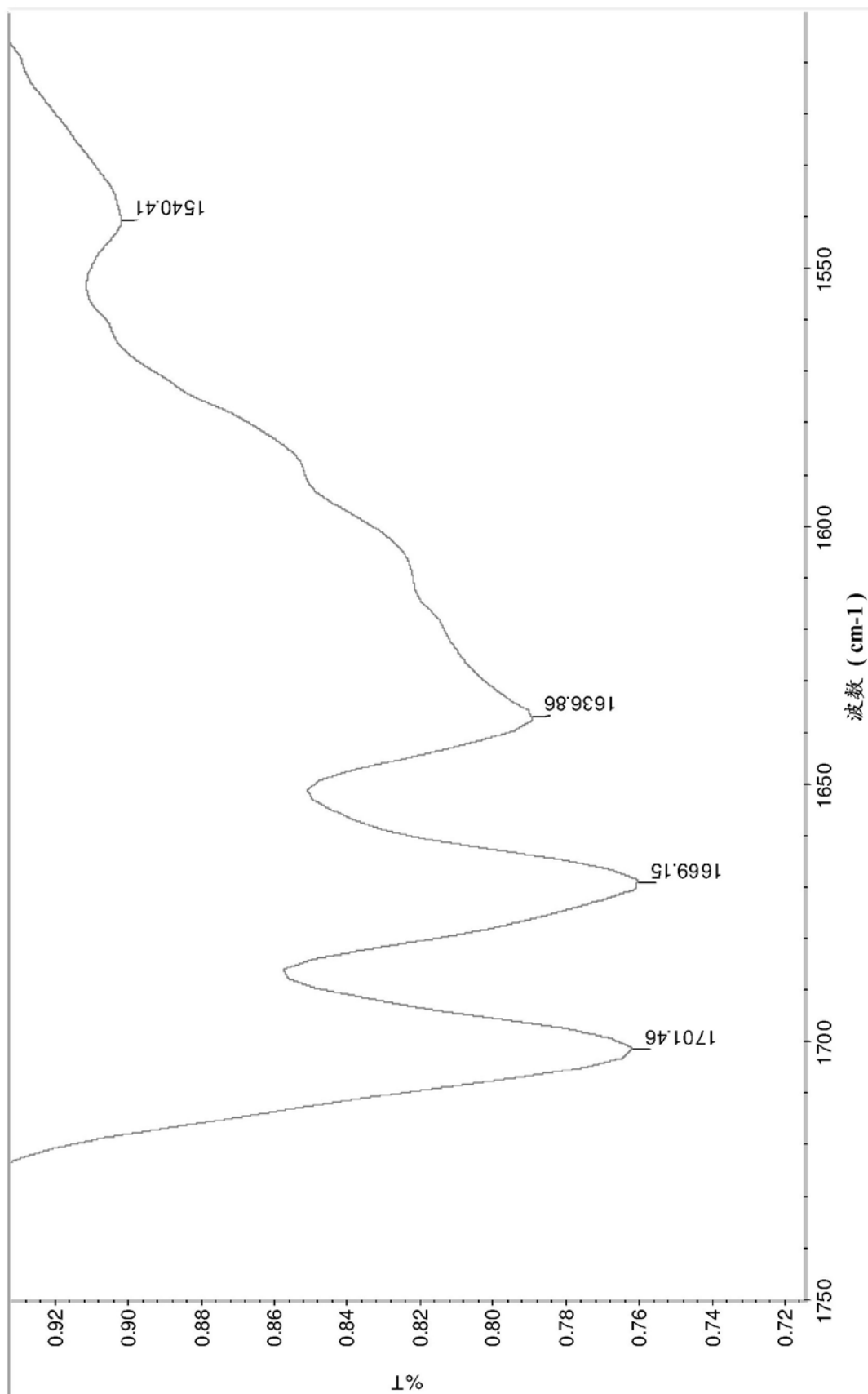


图 6

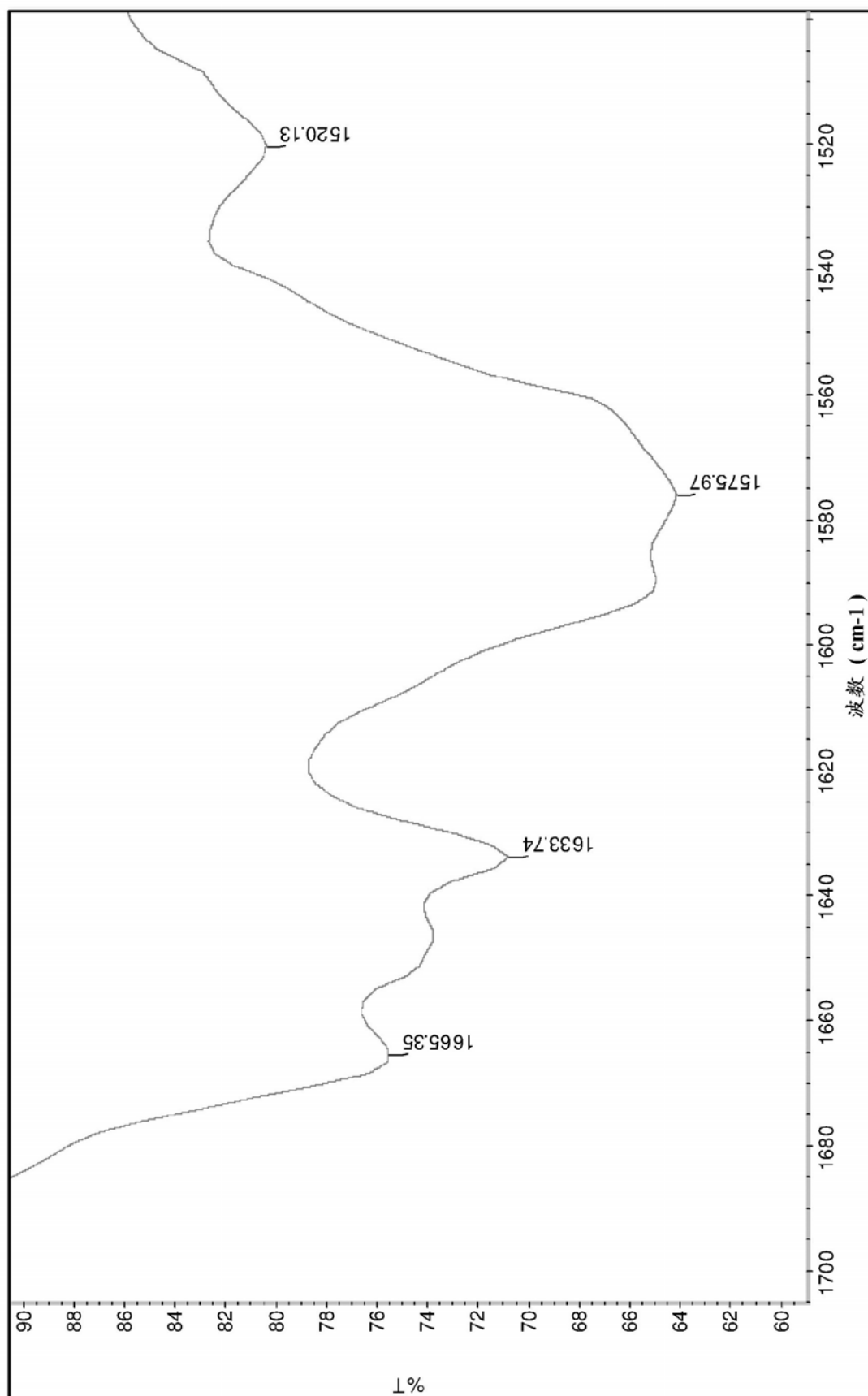


图 7

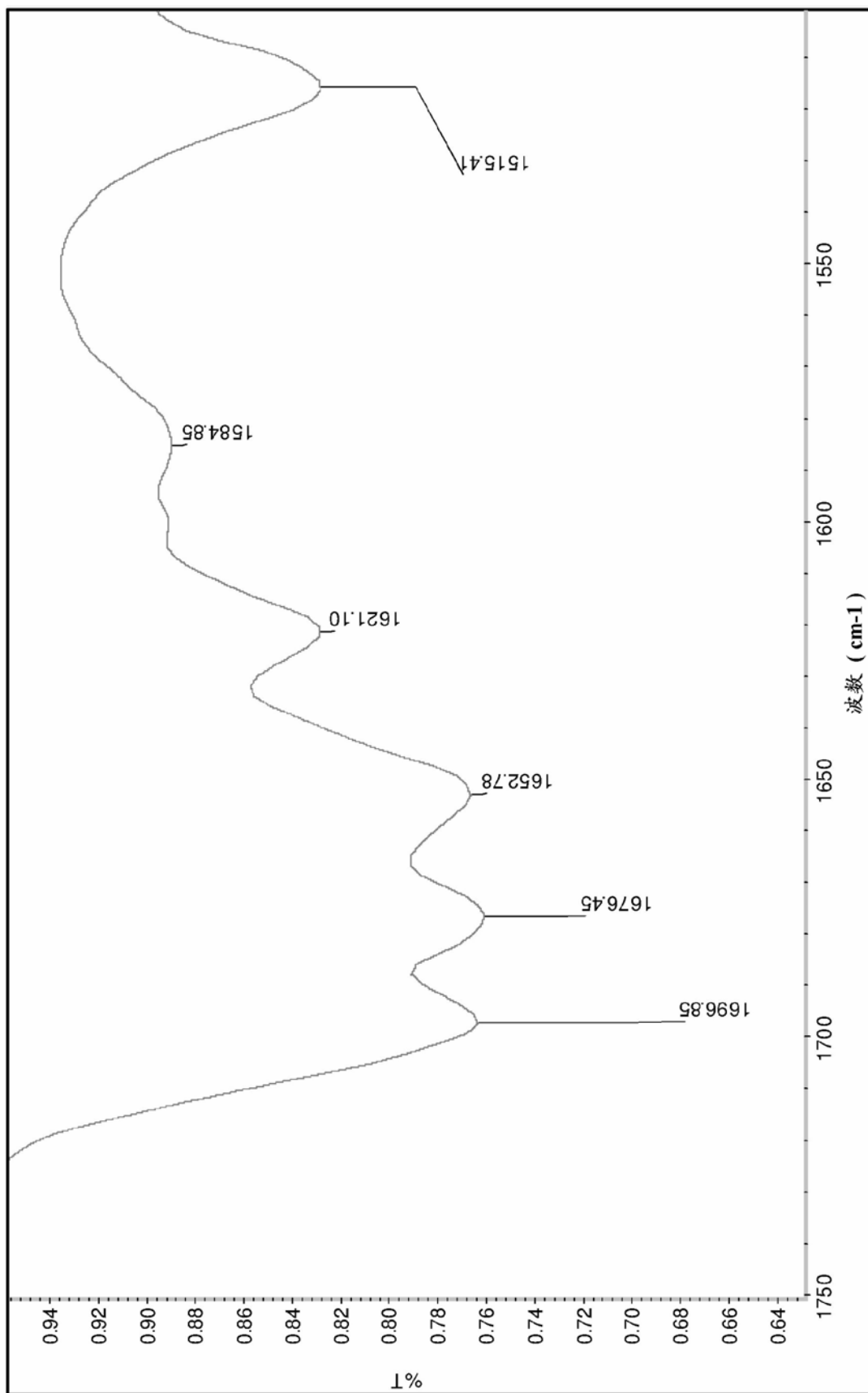


图 8

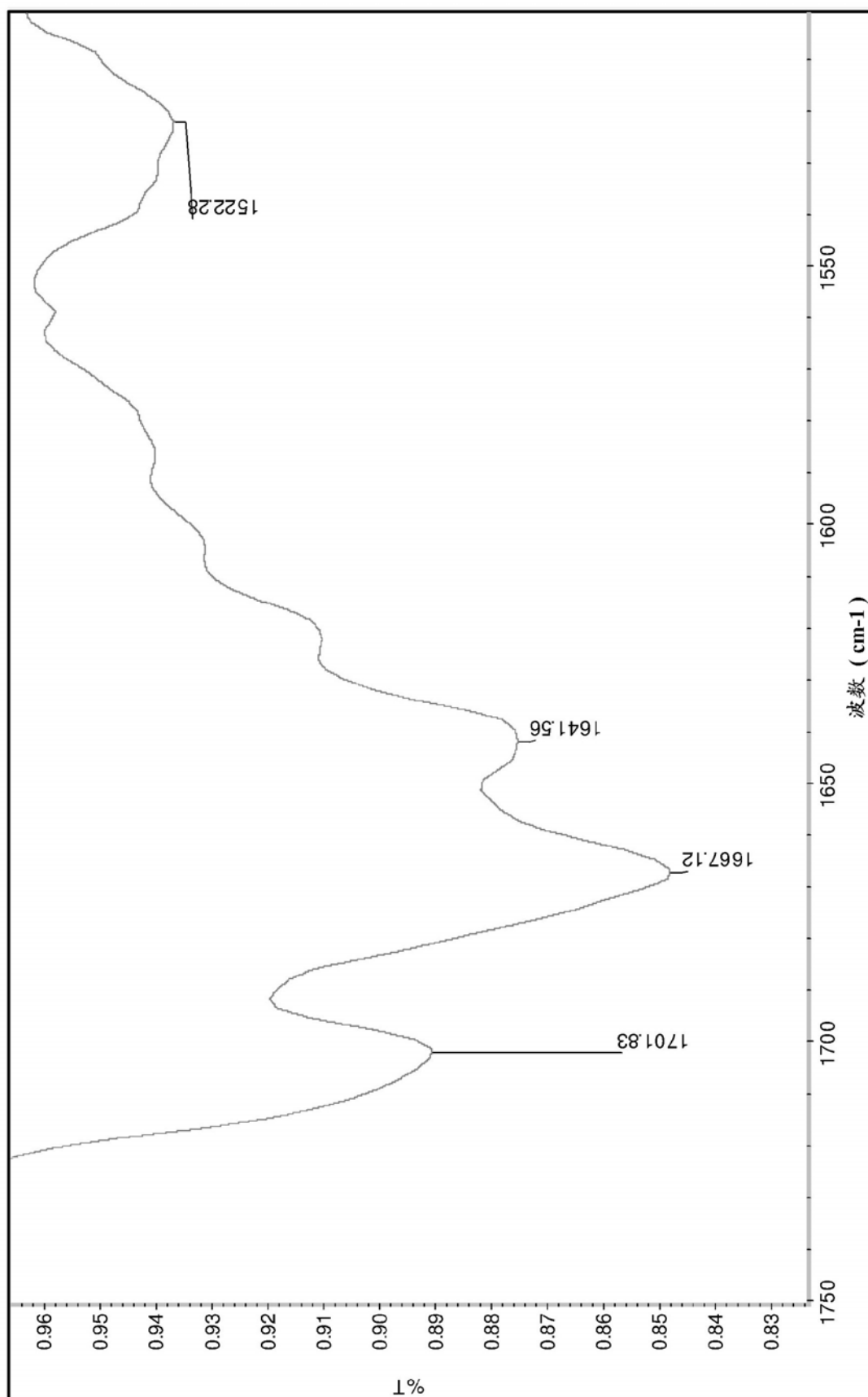


图 9

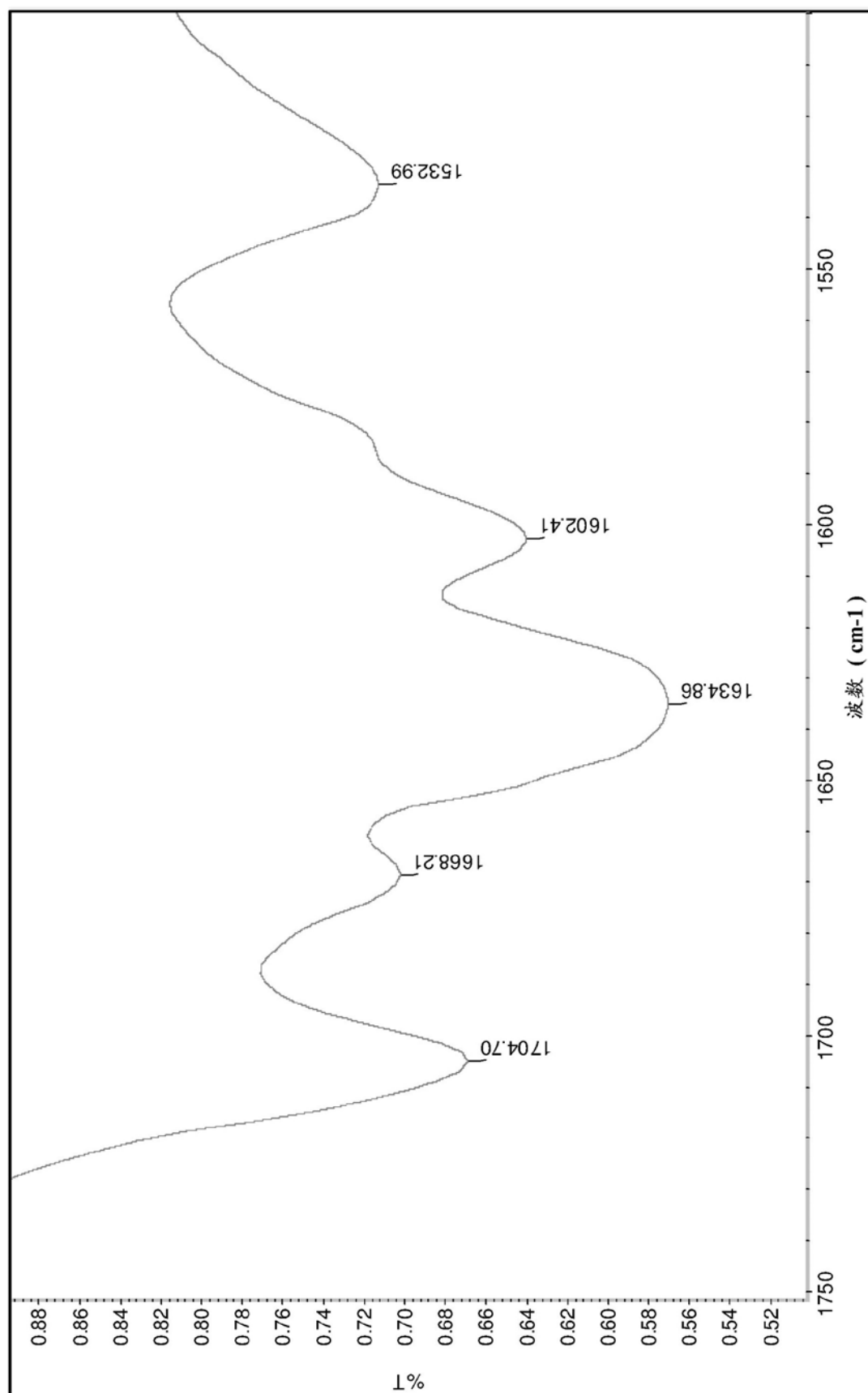


图 10

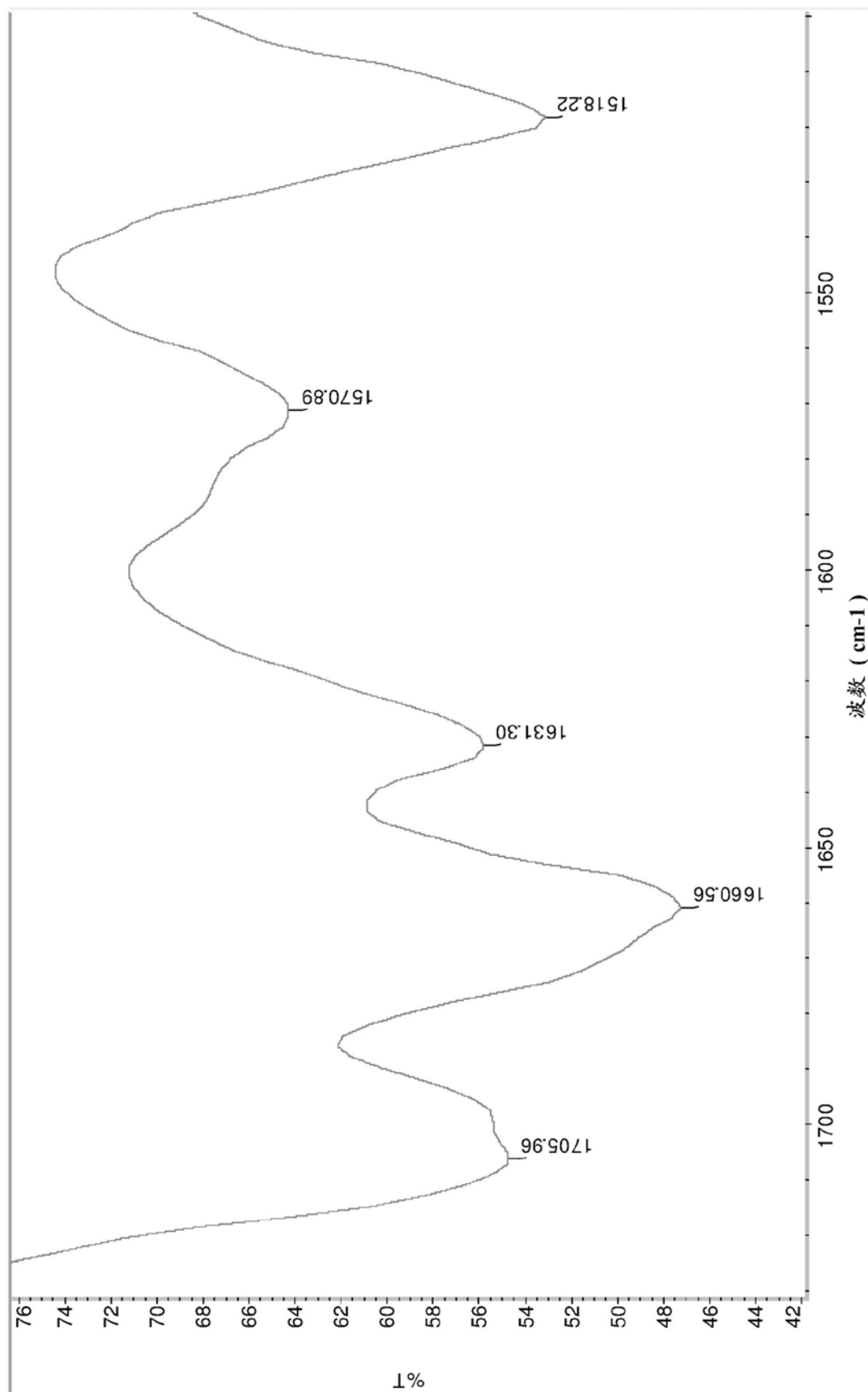


图 11



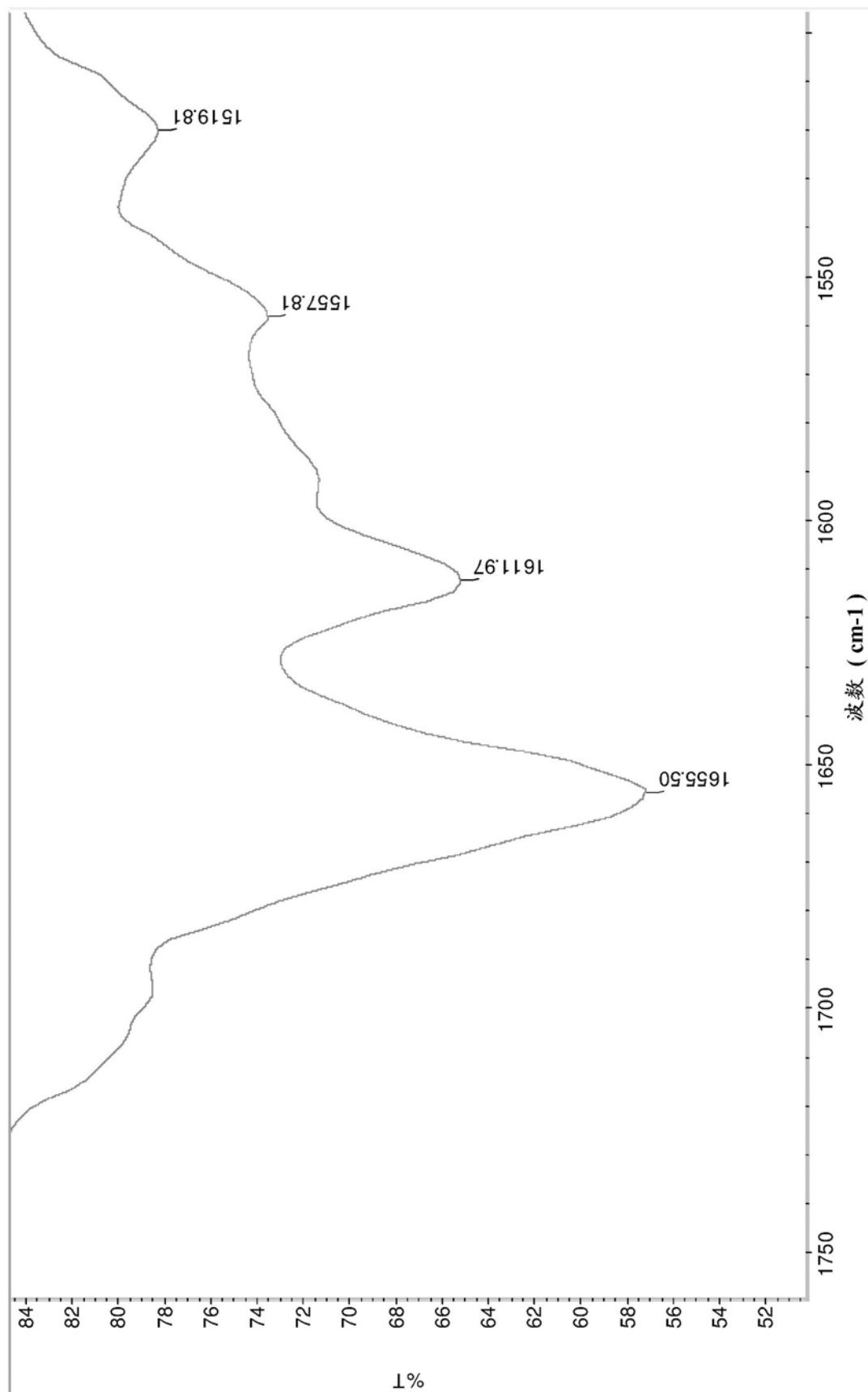


图 12

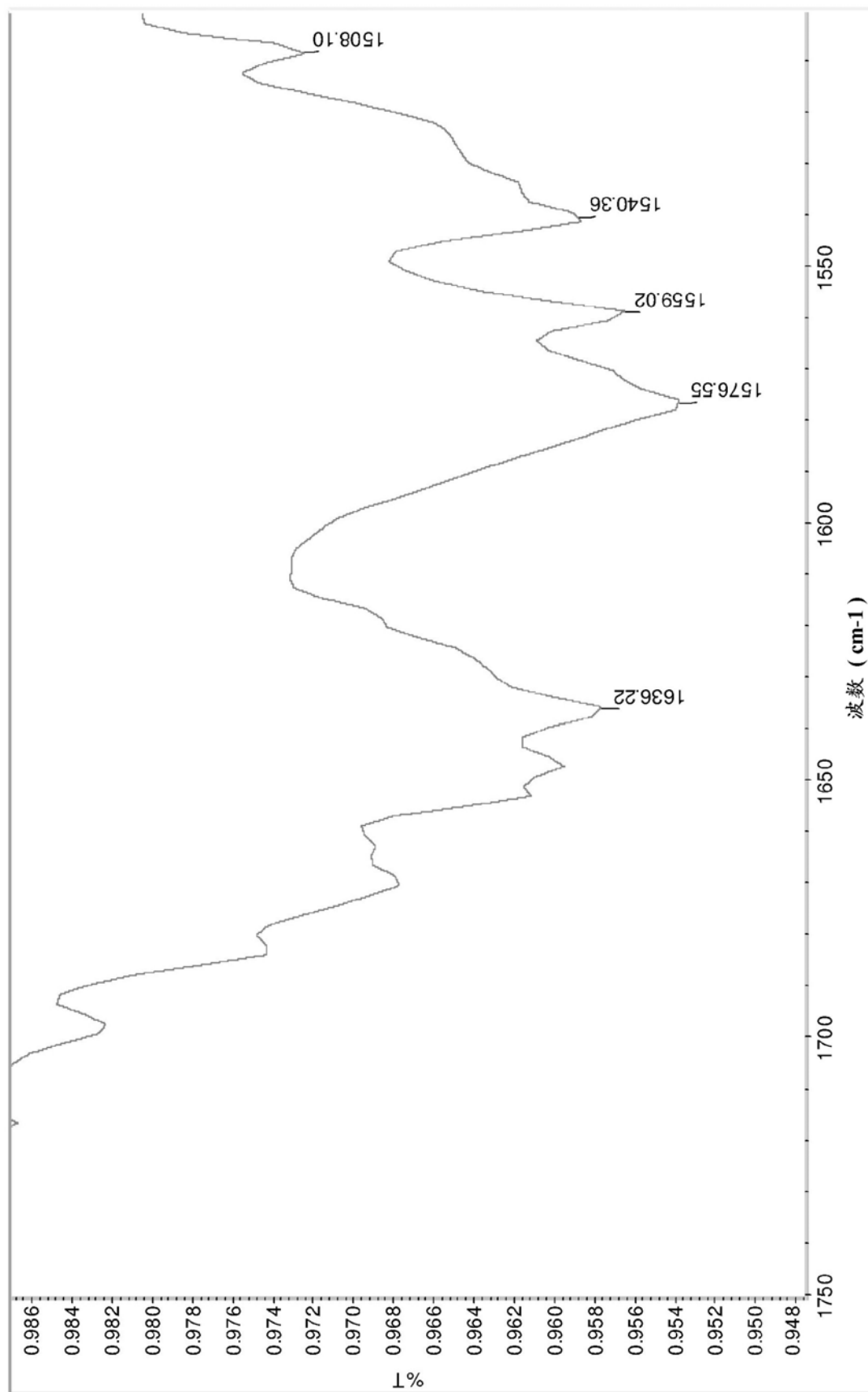


图 13

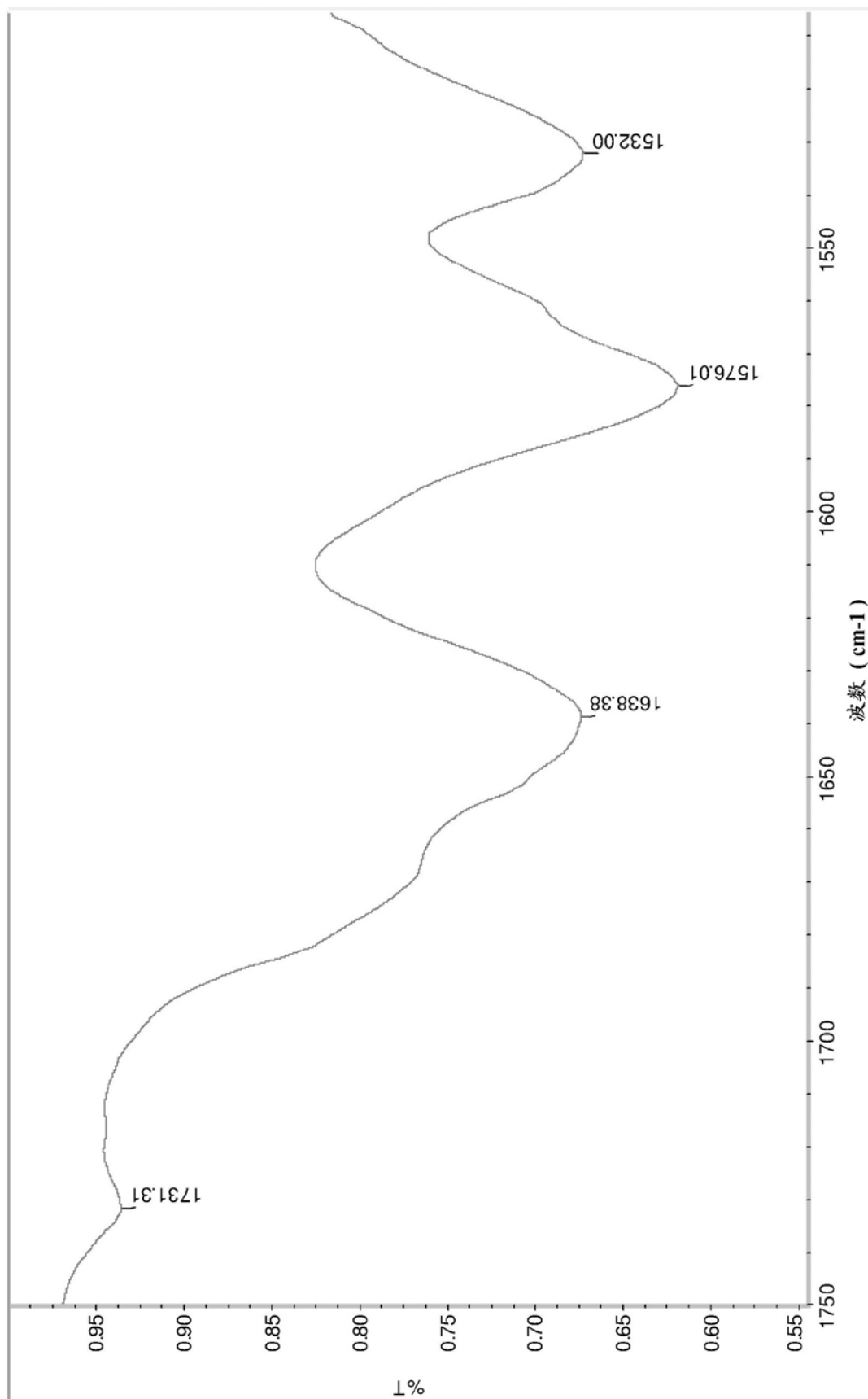


图 14

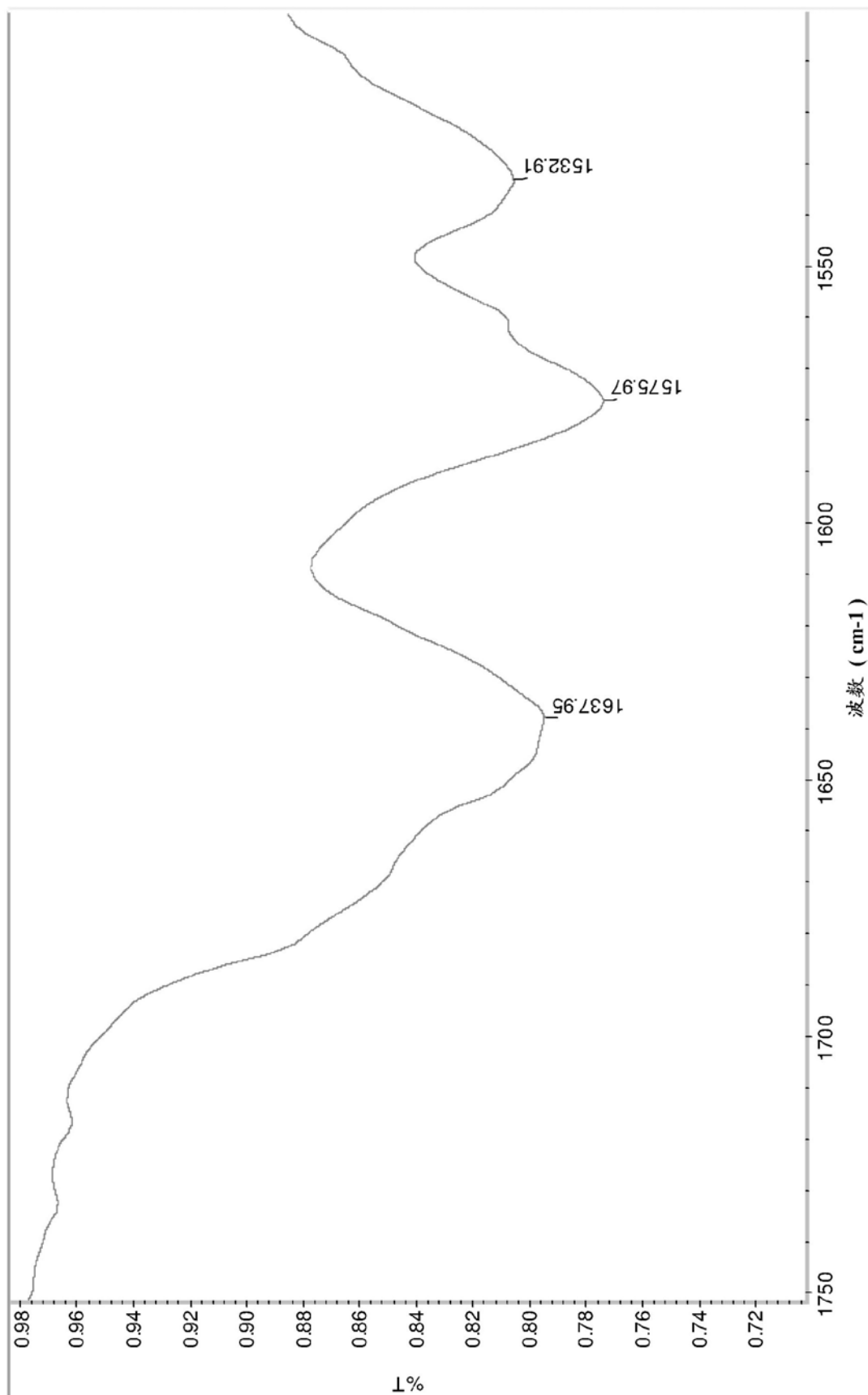


图 15

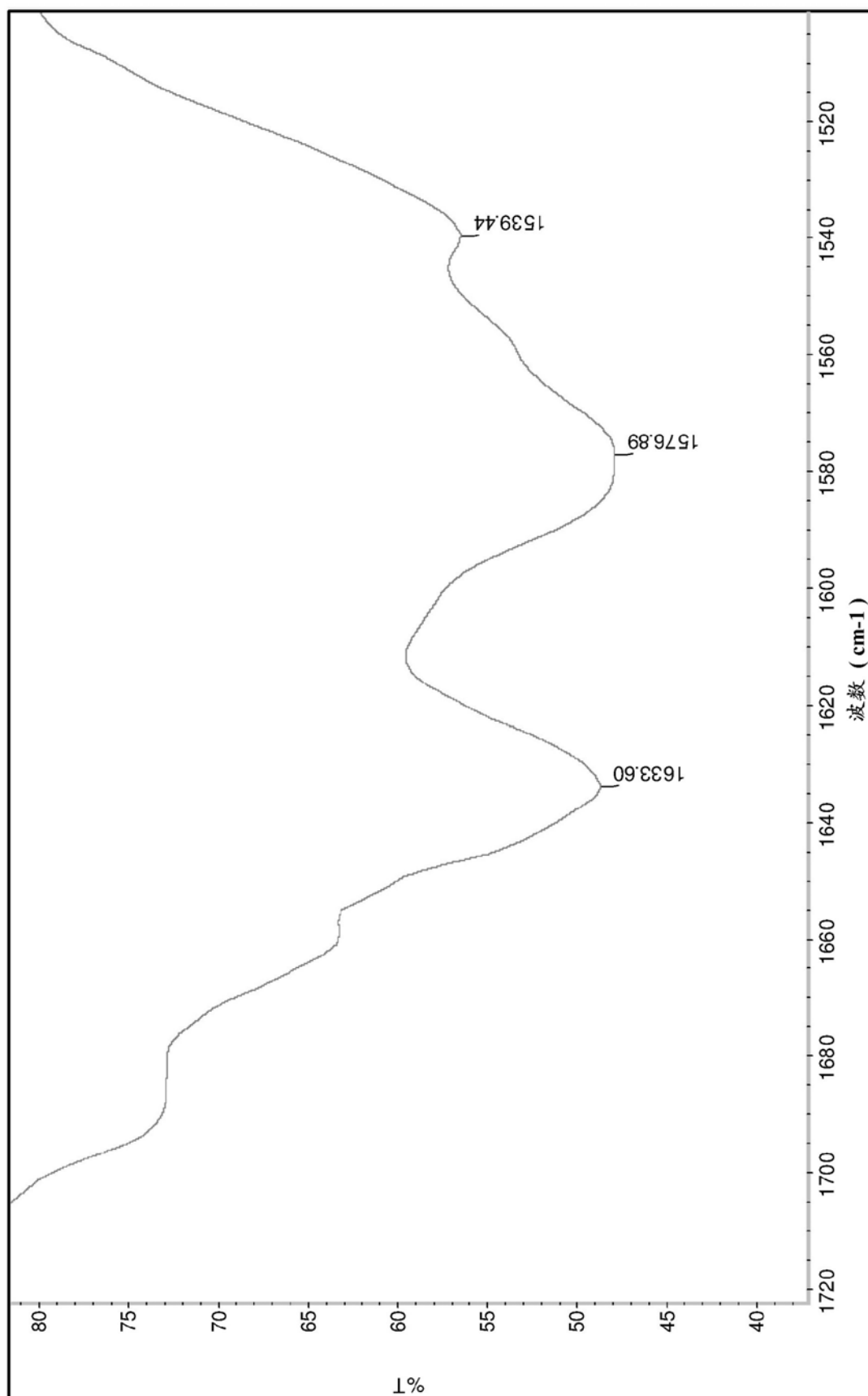


图 16