

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号

特許第7041298号
(P7041298)

(45)発行日 令和4年3月23日(2022.3.23)

(24)登録日 令和4年3月14日(2022.3.14)

(51)国際特許分類

F I

A 6 1 K	31/385 (2006.01)	A 6 1 K	31/385
A 6 1 P	27/02 (2006.01)	A 6 1 P	27/02
A 6 1 P	27/10 (2006.01)	A 6 1 P	27/10
A 6 1 K	47/40 (2006.01)	A 6 1 K	47/40
A 6 1 K	47/10 (2006.01)	A 6 1 K	47/10

請求項の数 30 外国語出願 (全99頁) 最終頁に続く

(21)出願番号	特願2021-35929(P2021-35929)
(22)出願日	令和3年3月8日(2021.3.8)
(65)公開番号	特開2021-147392(P2021-147392 A)
(43)公開日	令和3年9月27日(2021.9.27)
審査請求日	令和3年8月17日(2021.8.17)
(31)優先権主張番号	PCT/CN2020/079271
(32)優先日	令和2年3月13日(2020.3.13)
(33)優先権主張国・地域又は機関	中国(CN)
(31)優先権主張番号	63/013,836
(32)優先日	令和2年4月22日(2020.4.22)
(33)優先権主張国・地域又は機関	米国(US)
早期審査対象出願	

(73)特許権者	504389991 ノバルティス アーゲー スイス国 パーゼル リヒトシュトラッセ 3 5
(74)代理人	100092783 弁理士 小林 浩
(74)代理人	100095360 弁理士 片山 英二
(74)代理人	100120134 弁理士 大森 規雄
(74)代理人	100131990 弁理士 大野 玲恵
(74)代理人	100104282 弁理士 鈴木 康仁
(72)発明者	ザイクシング リ

最終頁に続く

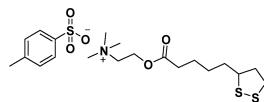
(54)【発明の名称】 リポ酸コリンエステル塩の医薬組成物及びそれを使用した処置方法

(57)【特許請求の範囲】

【請求項 1】

約 0 . 5 % w / v ~ 約 5 % w / v (リポ酸コリンエステルカチオンに基づく) の、下記の構造：

【化 1】



を有するリポ酸コリンエステル塩、

約 2 % w / v ~ 約 2 5 % w / v のヒドロキシプロピル - シクロデキストリン、

最大 1 5 0 m M の等張化剤または最大 3 0 0 m M の等張化剤、

0 . 0 1 % w / v ~ 約 2 0 % w / v の粘度調整剤、及び

0 . 0 1 % w / v ~ 約 1 % w / v の緩衝剤

を含む医薬組成物であって、

前記医薬組成物は、防腐剤を含まず、

前記医薬組成物は、生化学的エネルギー源を含まない、

医薬組成物。

【請求項 2】

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

【請求項 3】

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

【請求項 4】

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

10

【請求項 5】

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

【請求項 6】

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

20

【請求項 7】

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

【請求項 8】

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

【請求項 9】

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

30

【請求項 10】

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

【請求項 11】

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

40

【請求項 12】

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

【請求項 13】

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

【請求項 14】

前記緩衝剤が、酢酸緩衝剤を含むか、実質的に全て酢酸緩衝剤である、請求項 13 に記載

50

の医薬組成物。

【請求項 15】

約 4 ～ 約 5 の pH を有する、請求項 1 ～ 14 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 16】

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

【請求項 17】

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

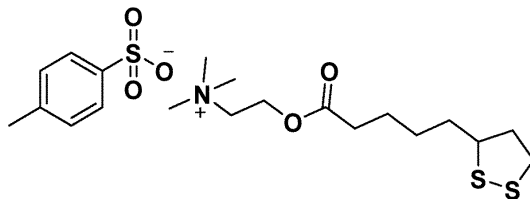
【請求項 18】

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

【請求項 19】

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

【化 1】



を有するリポ酸コリンエステルトシレート、

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

約 0.1 % w / v ～ 約 1 % w / v の塩化ナトリウム、

約 0.1 % w / v ～ 約 0.75 % w / v のヒドロキシプロピルメチルセルロース、及び

約 0.01 % w / v ～ 約 0.5 % w / v の酢酸緩衝剤、

を含む、医薬組成物であって、

前記医薬組成物が、約 4.3 ～ 約 4.7 の pH を有し、

前記医薬組成物が、約 250 mOsm ～ 約 425 mOsm の浸透圧を有し、

前記医薬組成物が、防腐剤を含まず、アラニンを含まず、

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

【請求項 20】

前記医薬組成物が、無菌水溶液である、請求項 19 に記載の医薬組成物。

【請求項 21】

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

【請求項 22】

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

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

約 0.1 % w / v ～ 約 1 % w / v の塩化ナトリウム、

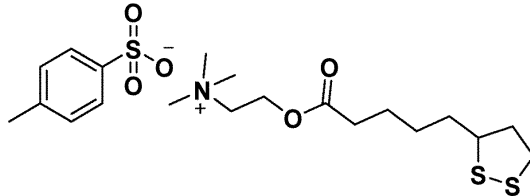
約 0.1 % w / v ～ 約 0.75 % w / v のヒドロキシプロピルメチルセルロース、

約 0.01 % w / v ~ 約 0.5 % w / v の酢酸緩衝剤、
 約 4.3 ~ 約 4.7 の pH に調整するのに適量の水酸化ナトリウム、
 約 4.3 ~ 約 4.7 の pH に調整するのに適量の塩酸、および
 適量の水
 を含む、請求項 19 ~ 21 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 23】

構造：

【化 1】



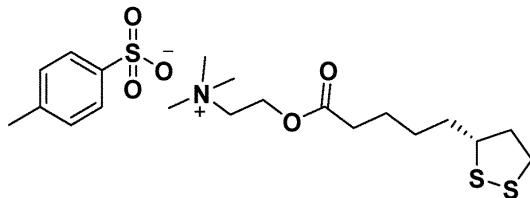
10

を有する、リポ酸コリンエステルトシレート。

【請求項 24】

構造：

【化 2】



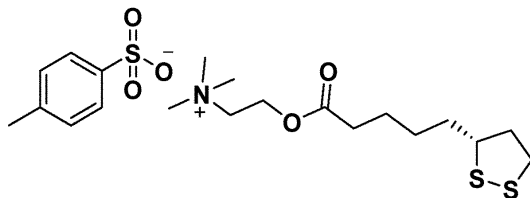
20

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

【請求項 25】

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

【化 2】



30

40

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

【請求項 26】

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

50

【請求項 27】

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

【請求項 28】

約 1.3 % w / v のリポ酸コリンエステルカチオンを含む、請求項 19 ~ 22 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 29】

約 2.3 % w / v のリポ酸コリンエステルカチオンを含む、請求項 19 ~ 22 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 30】

約 3.0 % w / v のリポ酸コリンエステルカチオンを含む、請求項 19 ~ 22 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

優先権の主張

本出願は、2020年3月13日に提出された国際特許出願第 PCT / CN 2020 / 079271号、及び2020年4月22日に提出された米国特許出願第 63 / 013836号の優先権を主張し、これらはそれぞれ、その全体が参照により本明細書に組み込まれる。

【0002】

技術分野

本開示は、リポ酸コリンエステル (LACE) の塩形態、その結晶形、及びその製造のためのプロセス及び方法に関する。本発明はまた、LACE の医薬組成物及びそれを使用して眼障害を処置するための方法に関する。

【背景技術】

【0003】

チオクト酸としても知られるリポ酸は、炭素 6 と 8 を結合して 1, 2 - ジチオラン環を形成するジスルフィド結合を持つ 8 炭素脂肪酸である。酸は、光学異性体を形成し、その異性体である R - a - リポ酸は天然に存在する異性体である。

【0004】

LACE は、リポ酸のコリンエステルである。コリン基は、リポ酸の眼への浸透を補助する働きをすると考えられている。点眼剤を投与した後、リポ酸とコリンの結合は、涙液層及び角膜のエステラーゼによって加水分解される。

【0005】

老眼は、加齢に伴って近くの対象に焦点を合わせることができないことである。この状態は、水晶体の微細構造の生理学的変化によって引き起こされ、焦点距離と水晶体の曲率を自動調整して視覚対象に焦点を合わせる柔軟性が失われる。この状態は、典型的には、矯正レンズの使用によって矯正される。リポ酸コリンエステル (「LACE」) は、近見視力を回復し得ることが報告されている (例えば、(特許文献 1) を参照)。

【0006】

エクスピボ研究により、水晶体の軟化は、タンパク質ジスルフィド還元剤ジチオスレイトール (DTT) を使用するヒトドナー水晶体、及びリポ酸を含むマウス水晶体において薬理学的に誘発できることが実証された。理論に拘束されるものではないが、この作用機序は、複数の眼疾患及び眼障害の処置を可能にすると考えられている。これらの障害には、老眼、加齢性黄斑変性症、白内障、及びドライアイが含まれるが、これらに限定されない。

【0007】

(特許文献 2) には、塩化 LACE 及びヨウ化 LACE の医薬組成物が記載される。しかしながら、本明細書に示されるように、塩化 LACE、ヨウ化 LACE、又はその両方は、大規模製造が困難である可能性があり、不安定性を示す可能性があり、又はそれらの組

10

20

30

40

50

み合わせである。例えば、塩化LACEは、アモルファス特性及び高い吸湿性を有する。その結果、塩化LACE塩は、低水分の不活性雰囲気下で特別な取扱条件を要する。ヨウ化LACE塩は、リポ酸のような酸化還元感受性分子の酸化を触媒し得るリスクを有する。したがって、例えば、化学調製プロセスにおいて、また医薬製剤の調製においても管理がさらに容易である結晶形を形成することができる、より安定したLACEの塩形態が必要とされている。

【先行技術文献】

【特許文献】

【0008】

【文献】米国特許第8,410,462号明細書

10

国際公開第2018/055572号パンフレット

National Institute Of Advanced Industrial Science And Technology; Tanaka, Mutsuo; Yoshioka, Kyoko; Satou, Yukari; Niwa, Osamu; Fujimaki, Makoto; Mizutani, Wataru; Yoshida, Yasukazu, 日本特許第5751578 B2号公報

米国特許出願公開第2010/0317725号明細書

【非特許文献】

【0009】

【文献】Moser, C L et al., AAPS PharmSciTech. 2011 Mar; 12(1): 222 - 226.

20

Belyaev, A. A.; Radina, L. B.; Novoselova, A. A., Bulletin of the Academy of Sciences of the USSR Division of Chemical Science, 1988, 37, 2293 - 2296 and Izvestiya Akademii Nauk SSSR, Seriya Khimicheskaya, 1988, 11, 2542 - 2545.

Lukac, Milos; Mojzsis, Jan; Mojzsisova, Gabriela; Mrva, Martin; Ondriska, Frantisek; Valentova, Jindra; Lacko, Ivan; Bukovsky, Marian; Devinsky, Ferdinand; Karlovska, Janka, European Journal of Medicinal Chemistry, 2009, 44, 4970 - 4977.

30

Tanaka, Mutsuo; Sawaguchi, Takahiro; Sato, Yukari; Yoshioka, Kyoko; Niwa, Osamu, Tetrahedron Letters, 2009, 50, 4092 - 4095.

Klykov; Serebrennikova, Russian Chemical Bulletin, 1998, 47, 1547 - 1549.

【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

40

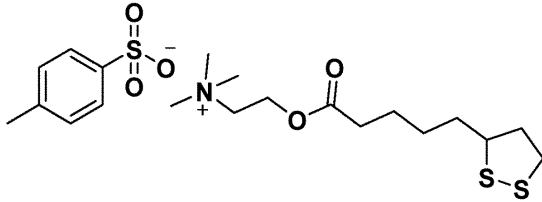
【0010】

本発明は、リポ酸コリンエステルの塩形態、その結晶形、及びそれらの製造のためのプロセス及び方法、並びにLACEの医薬組成物及びそれを使用して眼障害を処置するための方法に関する。

【0011】

一実施形態では、本発明は、以下の構造を有するリポ酸コリンエステルトシレートを提供する。

【化 1】

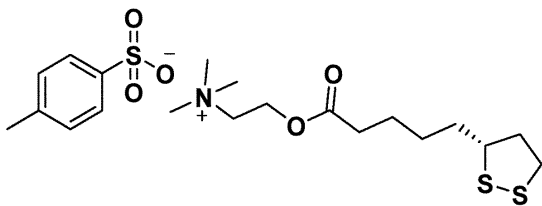


【 0 0 1 2】

いくつかの実施形態では、本発明は、以下の構造を有し、少なくとも約 90 %、少なくとも約 95 %、少なくとも約 96 %、少なくとも約 97 %、少なくとも約 98 %、又は少なくとも約 99 % の鏡像体過剰率の R 異性体を有する、(R) リポ酸コリンエステルトシレートを提供する。

10

【化 2】

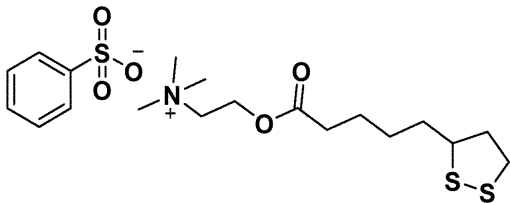


20

【 0 0 1 3】

一実施形態では、本発明は、以下の構造を有するリポ酸コリンエステルベシレートを提供する。

【化 3】

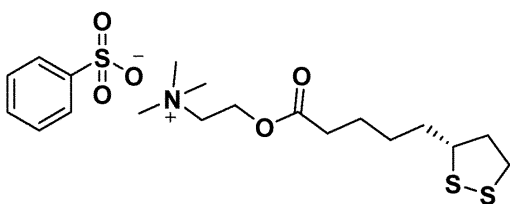


30

【 0 0 1 4】

いくつかの実施形態では、本発明は、以下の構造を有し、少なくとも約 90 %、少なくとも約 95 %、少なくとも約 96 %、少なくとも約 97 %、少なくとも約 98 %、又は少なくとも約 99 % の鏡像体過剰率の R 異性体を有する、(R) リポ酸コリンエステルベシレートを提供する。

【化 4】



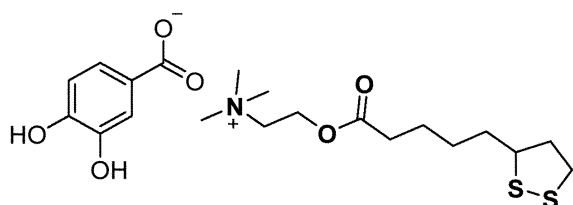
40

【 0 0 1 5】

一実施形態では、本発明は、以下の構造を有するリポ酸コリンエステル 3, 4 - ジヒドロキシベンゾエートを提供する。

50

【化 5】

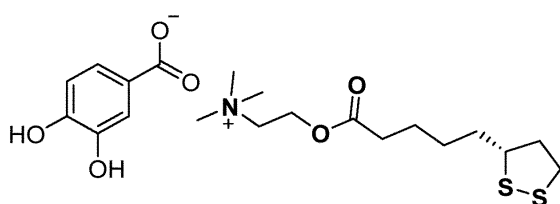


【 0 0 1 6】

いくつかの実施形態では、本発明は、以下の構造を有し、少なくとも約 90 %、少なくとも約 95 %、少なくとも約 96 %、少なくとも約 97 %、少なくとも約 98 %、又は少なくとも約 99 % の鏡像体過剰率の R 異性体を有する、(R) リポ酸コリンエステル 3, 4 - ジヒドロキシベンゾエートを提供する。

10

【化 6】



20

【 0 0 1 7】

いくつかの実施形態では、本発明は、21.9、24.9、25.9、26.7、27.1、30.4、及び $32.1 \pm 0.2^\circ 2\theta$ から選択される 2 値に 3 つ以上のピークを有する X 線回折パターンを特徴とする、リポ酸コリンエステル (L A C E) トシレートの結晶形 A を提供する。いくつかの実施形態では、L A C E トシレートの結晶形 A は、11.4、15.2、18.4、19.0、19.4、19.8、21.9、22.9、24.9、25.9、26.7、27.1、29.6、30.4、 $32.1 \pm 0.2^\circ 2\theta$ から選択される 2 値に 4 つ、5 つ、6 つ、又は 7 つのピークを有する X 線回折パターンを特徴とする。いくつかの実施形態では、L A C E トシレートの結晶形 A は、図 4 に示される X 線粉末回折パターンと実質的に同じ X 線回折パターンを有する。いくつかの実施形態では、L A C E トシレートの結晶形 A は、図 7 に示されるものと実質的に同じ F T I R スペクトルを有する。

30

【 0 0 1 8】

いくつかの実施形態では、本発明は、7.7、20.7、21.4、24.3、及び $25.37 \pm 0.2^\circ 2\theta$ から選択される 2 値に 3 つ以上のピークを有する X 線回折パターンを特徴とする、リポ酸コリンエステル (L A C E) トシレートの結晶形 B を提供する。いくつかの実施形態では、L A C E トシレートの結晶形 B は、7.7、20.7、21.4、24.3、及び $25.37 \pm 0.2^\circ 2\theta$ から選択される 2 値に 4 つ又は 5 つのピークを有する X 線回折パターンを特徴とする。いくつかの実施形態では、L A C E トシレートの結晶形 B は、図 8 に示される X 線粉末回折パターンと実質的に同じ X 線回折パターンを有する。いくつかの実施形態では、L A C E トシレートの結晶形 B は、図 9 に示されるものと実質的に同じ F T I R スペクトルを有する。

40

【 0 0 1 9】

いくつかの実施形態では、本発明は、組成物の重量に基づいて、少なくとも 90 重量 % の L A C E トシレート結晶形 B を含む、リポ酸コリンエステル組成物を提供する。

【 0 0 2 0】

いくつかの実施形態では、本発明は、L A C E トシレートの溶液に貧溶媒を添加して、L A C E トシレートを結晶形 A として結晶化することを含む、L A C E トシレートの結晶形 A を調製する方法を提供する。いくつかの実施形態では、L A C E トシレートの溶液は約

50

25 である。

【0021】

いくつかの実施形態では、本発明は、LACEトシレートの溶液又は懸濁液を約10 未満に冷却して、LACEトシレートを結晶形Bとして結晶化することを含む、LACEトシレートの結晶形Bを調製する方法を提供する。いくつかの実施形態では、方法は、LACEトシレートの溶液又は懸濁液を4 未満に冷却して、LACEトシレートを結晶形Bとして結晶化することを含む。

【0022】

いくつかの実施形態では、本発明は、4.3、12.7、18.4、19.0、19.9、20.6、20.8、21.3、23.3、24.2、25.5、27.6、31.4、33.2、35.0、35.4 ± 0.2 ° 2 から選択される2 値に3つ、4つ、5つ、6つ、又はそれより多くのピークを有するX線回折パターンを特徴とする、リボ酸コリンエステルベシレートの結晶形を提供する。いくつかの実施形態では、LACEベシレートは、図1に示されるX線粉末回折パターンと実質的に同じX線回折パターンを有する。

10

【0023】

いくつかの実施形態では、本発明は、6.2、10.8、12.5、14.5、15.5、16.7、17.4、18.0、18.6、19.6、19.9、21.9、24.2、25.1、25.8、26.8、27.4、31.7 ± 0.2 ° 2 から選択される2 値に3つ、4つ、5つ、6つ、又はそれより多くのピークを有するX線回折パターンを特徴とする、リボ酸コリンエステル3,4-ジヒドロキシベンゾエートの結晶形を提供する。いくつかの実施形態では、LACE3,4-ジヒドロキシベンゾエートは、図13に示されるX線粉末回折パターンと実質的に同じX線回折パターンを有する。

20

【0024】

いくつかの実施形態では、本発明は、塩化LACEを酸のアルカリ金属塩と反応させることを含む、リボ酸コリンエステル(LACE)塩を調製する方法を提供する。いくつかの実施形態では、アルカリ金属塩は、ナトリウム塩又はカリウム塩である。いくつかの実施形態では、酸は、ベンゼンスルホン酸、トルエンスルホン酸、及び3,4-ジヒドロキシ安息香酸からなる群から選択される有機酸である。特定の実施形態では、反応は適切な溶媒中で実施される。さらに特定の実施形態では、溶媒は、アセトン、アセトニトリル、エタノール、及びメタノールからなる群から選択される。LACE塩を調製する方法のいくつかの実施形態では、塩化LACEと酸のアルカリ金属塩との反応は、0 ~ 約30 °C、又は略室温、又は約20 ~ 約25 °Cの温度で実施される。

30

【0025】

いくつかの実施形態では、本発明は、無水アセトン、無水メタノール、及び無水アセトニトリルからなる群から選択される無水溶媒中で塩化LACEをトシレートナトリウムと反応させることを含む、リボ酸コリンエステル(LACE)トシレートを調製する方法を提供する。いくつかの実施形態では、無水溶媒は、無水アセトンである。代替的な実施形態では、反応は、25 °Cで少なくとも24時間、又は少なくとも2、3、4、若しくは5日間維持される。

【0026】

いくつかの実施形態では、本発明は、リボ酸を、任意選択により溶媒中で、任意選択により塩基の存在下で、活性化剤と反応させて活性化リボ酸中間体を生成すること、活性化リボ酸中間体を、任意選択により溶媒中で、任意選択により塩基の存在下で、コリントシレートと反応させてLACEトシレートを生成することを含む、リボ酸コリンエステル(LACE)トシレートを調製する方法を提供する。

40

【0027】

いくつかの実施形態では、活性化剤は、カルボニルジイミダゾールである。いくつかの実施形態では、リボ酸の活性化剤との反応は、溶媒中、塩基の存在下で実施される。いくつかの実施形態では、リボ酸の活性化剤との反応は、25 °C未満の温度で実施される。いく

50

つかの実施形態では、活性化リボ酸中間体のコリントシレートとの反応は、溶媒中及び塩基の存在下で実施される。いくつかの実施形態では、活性化リボ酸中間体のコリントシレートとの反応は、25 未満、又は30 未満の温度で実施される。

【0028】

いくつかの実施形態では、リボ酸イミダゾール中間体は、貧溶媒の添加によって反応物から沈殿され、コリントシレートとの反応の前にさらに単離される。

【0029】

特定の実施形態では、リボ酸の活性化剤との反応は、2 - メチルテトラヒドロフラン中、N , N - ジイソプロピルエチルアミンの存在下で実施される。いくつかの実施形態では、活性化リボ酸中間体のコリントシレートとの反応は、アセトン、アセトニトリル、又はそれらの混合物からなる群から選択される溶媒中、及びN , N - ジイソプロピルエチルアミンの存在下で実施される。

10

【0030】

いくつかの実施形態では、方法は、L A C E トシレートを活性炭で処理することをさらに含み、任意選択により、L A C E トシレートは溶媒に溶解される。

【0031】

いくつかの実施形態では、本発明は、

L A C E トシレートを第1の溶媒に溶解すること、

第1の溶媒中のL A C E トシレートの溶液に第2の溶媒を添加すること、

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

20

L A C E トシレートの結晶形Bを結晶化すること

を含む、L A C E トシレートの結晶形Bを調製する方法を提供する。

【0032】

いくつかの実施形態では、第1の溶媒は、アセトニトリル、エタノール、水、又はそれらの混合物であり、第2の溶媒は、アセトン、2 - ブタノン、メチル t e r t - ブチルケトン、テトラヒドロフラン、又はそれらの混合物である。

【0033】

いくつかの実施形態では、本発明は、無水アセトン、無水メタノール、及び無水アセトニトリルからなる群から選択される溶媒中で塩化L A C E をベシレートナトリウムと反応させることを含む、L A C E ベシレートを調製する方法を提供する。

30

【0034】

いくつかの実施形態では、本発明は、無水アセトン、無水メタノール、又は無水アセトニトリルからなる群から選択される溶媒中で塩化L A C E を3 , 4 - ジヒドロキシベンゾエートナトリウムと反応させることを含む、L A C E 3 , 4 - ジヒドロキシベンゾエートを調製する方法を提供する。

【0035】

いくつかの実施形態では、反応は、25 で少なくとも24時間、又は少なくとも2、3、4、若しくは5日間実施される。

【0036】

40

いくつかの実施形態では、本発明は、有効量のリボ酸コリンエステルトシレート又はリボ酸コリンエステルベシレート、及び薬学的に許容される賦形剤を含む、医薬組成物を提供する。いくつかの実施形態では、医薬組成物は、実質的に純粋な形態のリボ酸コリンエステルトシレートを含む。いくつかの実施形態では、医薬組成物は、実質的に純粋な形態のリボ酸コリンエステルベシレートを含む。

【0037】

いくつかの実施形態では、医薬組成物は、眼用に製剤化される。

【0038】

いくつかの実施形態では、本発明は、リボ酸コリンエステルが溶液中にある医薬組成物を提供する。

50

【 0 0 3 9 】

いくつかの実施形態では、本発明は、老眼の処置における使用のための、本明細書に記載されるような医薬組成物を提供する。

【 0 0 4 0 】

いくつかの実施形態では、本発明は、
リポ酸コリンエステル塩、
ヒドロキシプロピル - - シクロデキストリン、
任意選択により、等張化剤、
任意選択により、粘度調整剤、
任意選択により、緩衝剤、
任意選択により、防腐剤
を含む、医薬組成物を提供する。

10

【 0 0 4 1 】

いくつかの実施形態では、医薬組成物は、
約 0 . 5 % w / v ~ 約 5 % w / v (リポ酸コリンエステルに基づく) のリポ酸コリンエス
テル塩、
約 1 . 5 % w / v ~ 約 2 5 % w / v のヒドロキシプロピル - - シクロデキストリン、
0 % w / v ~ 約 1 % w / v の等張化剤、
0 % w / v ~ 約 1 % w / v の粘度調整剤、
0 % w / v ~ 約 1 % w / v の緩衝剤、
0 % w / v ~ 約 0 . 5 % w / v の防腐剤
を含む。

20

【 0 0 4 2 】

いくつかの実施形態では、リポ酸コリンエステル塩は、リポ酸コリンエステルトシレート
、ヨウ化リポ酸コリンエステル、リポ酸コリンエステルベシレート又は塩化リポ酸コリン
エステルである。特定の実施形態では、リポ酸コリンエステル塩は、リポ酸コリンエス
テルトシレートである。本明細書に記載の実施形態のいずれかでは、リポ酸コリンエステル
は、実質的に (R) - リポ酸コリンエステルである。

【 0 0 4 3 】

いくつかの実施形態では、医薬組成物は、約 0 . 0 1 % w / v ~ 約 2 0 % w / v の粘度調
整剤を含む。いくつかの実施形態では、粘度調整剤は、ポリエチレングリコール、セルロ
ース剤、及びそれらの混合物からなる群から選択される。特定の実施形態では、粘度調整
剤は、セルロース剤からなる群から選択される。さらなる特定の実施形態では、粘度調整
剤は、ヒドロキシプロピルメチルセルロースを含む。特定の実施形態では、粘度調整剤は
、実質的に全てヒドロキシプロピルメチルセルロースである。

30

【 0 0 4 4 】

いくつかの実施形態では、医薬組成物は、イオン性等張化剤、非イオン性等張化剤、及び
それらの混合物からなる群から選択される、約 1 m M ~ 約 3 0 0 m M の等張化剤を含む。
特定の実施形態では、等張化剤は、約 1 m M ~ 約 1 5 0 m M の量で存在する塩化ナトリウ
ム、塩化カリウム、若しくはそれらの混合物であるか、又はマンニトール、デキストロ
ース、及びそれらの混合物から選択される約 1 m M ~ 約 3 0 0 m M の量の等張化剤である。
特定の実施形態では、等張化剤は、塩化ナトリウム、塩化カリウム、マンニトール、デキ
ストロース、グリセリン、プロピレングリコール及びそれらの混合物からなる群から選択
される。さらに特定の実施形態では、等張化剤は、0 . 0 1 % w / v ~ 約 1 % w / v の量
の塩化ナトリウム又は塩化カリウムを含む。さらなる特定の実施形態では、等張化剤は、
0 . 0 1 % w / v ~ 約 1 % w / v の量で、実質的に全て塩化ナトリウムである。

40

【 0 0 4 5 】

いくつかの実施形態では、医薬組成物は、約 0 . 0 1 % w / v ~ 約 1 % w / v の緩衝剤を
含む。特定の実施形態では、緩衝剤は、リン酸緩衝剤 (例えば、リン酸ナトリウム一塩基
性一水和物、リン酸ナトリウム二塩基性無水物) 、酢酸緩衝剤、クエン酸緩衝剤、ホウ酸

50

緩衝剤、及び H B S S（ハンクス平衡塩溶液）からなる群から選択される。特定の実施形態では、緩衝剤は、酢酸塩、例えば、酢酸ナトリウムを含む。さらに特定の実施形態では、緩衝剤は、実質的に全て酢酸緩衝剤である。

【 0 0 4 6 】

いくつかの実施形態では、医薬組成物は、約 4 . 3 ~ 約 4 . 7 の p H を有する。

【 0 0 4 7 】

いくつかの実施形態では、医薬組成物は、0 % w / v ~ 約 0 . 5 % w / v の防腐剤を含む。特定の実施形態では、防腐剤は、塩化ベンザルコニウム、ソルビン酸、ホウ酸、及びそれらの混合物からなる群から選択される。特定の実施形態では、医薬組成物は、塩化ベンザルコニウムを含まない。さらなる特定の実施形態では、医薬組成物は、いかなる防腐剤も含まない。

10

【 0 0 4 8 】

いくつかの実施形態では、医薬組成物は、生化学的エネルギー源、例えば、アラニンを含まない。

【 0 0 4 9 】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載の医薬組成物は、塩化ベンザルコニウムを含まない。特定の実施形態では、医薬組成物は防腐剤を含まず、ここで、医薬組成物は、無菌非経口複数回投与組成物に関する米国薬局方の保存基準を満たす。

【 0 0 5 0 】

いくつかの実施形態では、医薬組成物は、リボ酸コリンエステル塩の約 1 ~ 2 モル当量のヒドロキシプロピル - シクロデキストリンを含む。特定の実施形態では、医薬組成物は、リボ酸コリンエステル塩と等モル量のヒドロキシプロピル - シクロデキストリンを含む。

20

【 0 0 5 1 】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載の医薬組成物は、約 2 5 0 m O s m ~ 約 4 2 5 m O s m、又は約 2 5 0 m O s m ~ 約 3 3 0 m O s m の浸透圧を有する。

【 0 0 5 2 】

特定の実施形態では、本発明は、

約 0 . 5 % w / v、約 1 . 3 % w / v、約 2 . 3 % w / v、約 3 % w / v、約 4 % w / v、又は約 5 % w / v（リボ酸コリンエステルに基づく）のリボ酸コリンエステルトシレート、

30

リボ酸コリンエステルと略等モル量のヒドロキシプロピル - シクロデキストリン、約 0 . 1 % w / v ~ 約 1 % w / v の塩化ナトリウム、約 0 . 1 % w / v ~ 約 0 . 7 5 % w / v のヒドロキシプロピルメチルセルロース、及び約 0 . 0 1 % w / v ~ 約 0 . 5 % w / v の酢酸緩衝剤、を含む医薬組成物を提供し、

ここで、医薬組成物は、約 4 . 3 ~ 約 4 . 7 の p H を有し、

ここで、医薬組成物は、約 2 5 0 m O s m ~ 約 4 2 5 m O s m の浸透圧を有し、

ここで、医薬組成物は、防腐剤を含まず、アラニンを含まず、

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

40

【 0 0 5 3 】

いくつかの実施形態では、医薬組成物は、約 1 . 5 % w / v、約 2 . 5 % w / v、約 3 . 2 % w / v、約 3 . 3 % w / v、約 6 . 3 % w / v、約 6 . 7 % w / v、約 1 1 . 2 % w / v、約 1 1 . 5 % w / v、約 1 5 . 0 % w / v、又は約 1 9 . 6 % w / v のヒドロキシプロピル - シクロデキストリンを含む。

【 0 0 5 4 】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載の医薬組成物は、無菌水溶液である。

【 0 0 5 5 】

本明細書に記載の医薬組成物のいずれかでは、リボ酸コリンエステル塩は、実質的に全て

50

(R) - リポ酸コリンエステル塩である。

【 0 0 5 6 】

いくつかの実施形態では、本発明は、
ある量のリポ酸コリンエステル塩及びヒドロキシプロピル - ベータ - シクロデキストリン
を水に添加して、リポ酸コリンエステル及びヒドロキシプロピル - ベータ - シクロデキス
トリンの溶液を調製するプロセス、
任意選択により、等張化剤、粘度調整剤、緩衝剤、及び防腐剤を、リポ酸コリンエステル
及びヒドロキシプロピル - ベータ - シクロデキストリンの溶液に添加するプロセス、
酸又は塩基で pH を調整するプロセス、
任意選択により、水を添加して L A C E 塩の濃度を最終濃度に調整するプロセス、
任意選択により、溶液を滅菌して医薬組成物を提供するプロセス
によって医薬組成物を作製するプロセスを提供する。

10

【 0 0 5 7 】

いくつかの実施形態では、
ある量のリポ酸コリンエステル塩及びヒドロキシプロピル - ベータ - シクロデキストリン
を水に添加して、リポ酸コリンエステル及びヒドロキシプロピル - ベータ - シクロデキス
トリンの溶液を調製するプロセス、
任意選択により、等張化剤、粘度調整剤、緩衝剤、及び防腐剤を、リポ酸コリンエステル
及びヒドロキシプロピル - ベータ - シクロデキストリンの溶液に添加するプロセス、
酸又は塩基で pH を調整するプロセス、
任意選択により、水を添加して L A C E 塩の濃度を最終濃度に調整するプロセス、
任意選択により、溶液を滅菌して医薬組成物を提供するプロセス
によって調製された医薬組成物が本明細書で提供される。

20

【 0 0 5 8 】

いくつかの実施形態では、本発明は、本明細書に記載の実施形態のいずれかに従う医薬組
成物を患者に眼投与することを含む、酸化的損傷に関連する、疾患又は障害を処置又は予
防するための方法を提供する。

【 0 0 5 9 】

いくつかの実施形態では、本発明は、約 0 . 1 m g ~ 約 5 m g のリポ酸コリンエステル、
約 0 . 2 m g ~ 約 3 m g のリポ酸コリンエステル、約 0 . 4 m g ~ 約 2 . 5 m g のリポ酸
コリンエステル、又は約 0 . 2 m g 、約 0 . 4 m g 、約 0 . 5 m g 、約 0 . 8 m g 、約 0
 . 9 m g 、約 1 m g 、約 1 . 1 m g 、約 1 . 2 m g 、約 1 . 4 m g 、約 1 . 5 m g 、約 1
 . 6 m g 、約 2 . 1 m g 、約 2 . 4 m g 、約 2 . 8 m g 、若しくは約 3 . 2 m g のリポ酸
コリンエステルの 1 日総用量で、リポ酸コリンエステルを患者に眼投与することを含む、
酸化的損傷に関連する疾患又は障害を処置又は予防するための方法を提供する。
ここで、リポ酸コリンエステルは、リポ酸コリンエステルトシレート、リポ酸コリンエス
テルベシレート、塩化リポ酸コリンエステル又はヨウ化リポ酸コリンエステルからなる群
から選択される塩形態である。

30

【 0 0 6 0 】

いくつかの実施形態では、リポ酸コリンエステルは、本明細書に記載の実施形態のいずれ
かによる医薬組成物の形態で患者に投与される。いくつかの実施形態では、方法は、約 0
 . 2 m g ~ 約 7 m g 、又は約 0 . 5 m g ~ 約 5 m g 、又は約 0 . 7 m g ~ 約 3 . 5 m g 、
又は約 0 . 3 m g 、約 0 . 6 m g 、約 0 . 8 m g 、約 1 . 0 m g 、約 1 . 5 m g 、約 1 .
 7 m g 、約 2 . 0 m g 、約 2 . 2 m g 、約 2 . 3 m g 、約 2 . 5 m g 、約 2 . 6 m g 、約
 3 . 0 m g 、約 3 . 4 m g 、約 3 . 9 m g 、約 4 . 5 m g 、約 5 . 0 m g 、約 6 . 0 m g
、又は約 6 . 7 m g のリポ酸コリンエステルトシレートの 1 日総用量を患者に眼投与する
ことを含む。

40

【 0 0 6 1 】

いくつかの実施形態では、本発明は、本明細書に記載の実施形態のいずれかによる有効量
の医薬組成物を眼投与することを含む、それを必要とする対象における距離補正近見視力

50

(DCNVA)を改善する方法を提供する。いくつかの実施形態では、対象の両眼DCNVAにおけるベースラインからの変化が評価される。いくつかの実施形態では、対象の単眼DCNVAにおけるベースラインからの変化が評価される。特定の実施形態では、DCNVAは、少なくとも1文字、少なくとも2文字、少なくとも3文字、少なくとも4文字、又は少なくとも5文字で改善される。

【0062】

いくつかの実施形態では、本発明は、本明細書に記載の実施形態のいずれかによる有効量の医薬組成物を眼投与することを含む、それを必要とする対象における水晶体の調節幅を少なくとも0.1ジオプトリー(D)増加させる方法を提供する。特定の実施形態では、水晶体の調節幅は、少なくとも0.2、0.5、1、1.2、1.5、1.8、2、2.5、3、又は5ジオプトリー増加する。

10

【0063】

本明細書に記載の方法のいずれかでは、対象は、酸化的損傷に関連する疾患又は障害に罹患している。特定の実施形態では、酸化的損傷に関連する疾患又は障害は、老眼又は白内障、例えば、初期白内障又は若年性白内障である。

【0064】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載の医薬組成物は、以下の条件：

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

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

20

医薬組成物は、40で13週間の保存後、リポ酸コリンエステルの初期量の少なくとも80%、少なくとも85%、少なくとも86%、少なくとも87%、若しくは少なくとも88%を含む

のうち1つ以上を満たす。

【0065】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載の医薬組成物は、ウサギに投与した場合、粘度調整剤を含まない医薬組成物の房水リポ酸濃度の少なくとも2倍、少なくとも2.5倍、少なくとも3倍、少なくとも3.5倍、少なくとも4倍、少なくとも5倍、少なくとも6倍、少なくとも7倍、少なくとも8倍、少なくとも9倍、又は少なくとも10倍である、最大房水リポ酸濃度(C_{max})をもたらす。

30

【0066】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載の医薬組成物は、ウサギに投与した場合、粘度調整剤を含む医薬組成物の房水リポ酸濃度の少なくとも2倍、少なくとも2.5倍、少なくとも3倍、少なくとも3.5倍、少なくとも4倍、少なくとも5倍、少なくとも6倍、少なくとも7倍、少なくとも8倍、少なくとも9倍、又は少なくとも10倍である、最大角膜リポ酸濃度(C_{max})をもたらす。特定の実施形態では、粘度調整剤は、ヒドロキシプロピルメチルセルロースである。

【0067】

特定の実施形態では、LACEに関するHPLCピーク面積で測定した場合、本明細書に記載の医薬組成物は、約2%未満、約1%未満、約0.5%未満、約0.4%未満、約0.3%未満、約0.2%未満、又は約0.1%未満のLACEの結合種を含む。

40

【0068】

本発明の特定の実施形態は、以下のある特定の実施形態のより詳細な説明及び特許請求の範囲から明らかになるであろう。

【図面の簡単な説明】

【0069】

【図1】リポ酸コリンエステルベシレートの結晶形のXRPDパターンを提供する。

【図2】リポ酸コリンエステルベシレート塩の示差走査熱量測定サーモグラムを提供する。

【図3】リポ酸コリンエステルベシレート塩の熱重量分析サーモグラムを提供する。

50

【図 4】リボ酸コリンエステルトシレート結晶形 A の X 線回折パターンを提供する。

【図 5】L A C E トシレート形態 A の示差走査熱量測定サーモグラムを提供する。

【図 6】L A C E トシレート形態 A の熱重量分析サーモグラムを提供する。

【図 7】L A C E トシレート形態 A のフーリエ変換赤外 (F T I R) スペクトルを提供する。

【図 8】リボ酸コリンエステルトシレート形態 B の X 線回折パターンを提供する。

【図 9】L A C E トシレート形態 B のフーリエ変換赤外 (F T I R) スペクトルを提供する。

【図 10】L A C E トシレート形態 B の示差走査熱量測定サーモグラムを提供する。

【図 11】L A C E トシレート形態 B の熱重量分析サーモグラムを提供する。

10

【図 12】異なる条件下及び可変温度 X R P D 分析におけるリボ酸コリントシレートの 2 つの多形形態間の関係を提供する。

【図 13】リボ酸コリンエステル 3 , 4 - ジヒドロキシベンゾエートの結晶形の X 線回折パターンを提供する。

【図 14】ヨウ化リボ酸コリンエステルの結晶形の X 線回折パターンを提供する。

【図 15】L A C E トシレート、B A C、及び N a C l 製剤から単離された結晶の X 線回折パターンと、トシレートナトリウム、0 . 0 2 % B A C、及び 0 . 5 % N a C l を含む参照製剤からの結晶の X 線回折パターンを提供する。

【図 16】例示的な方法で調製されたりボ酸コリンエステルトシレートの H P L C クロマトグラムを提供し、(R) 及び (S) 異性体の量を比較している。

20

【発明を実施するための形態】

【0070】

本明細書に記載の化合物の「有効量」という用語は、哺乳動物（例えば、ヒト）内でその意図された機能を実行するために必要又は十分な治療用化合物の量を指す。治療用化合物の有効量は、哺乳動物にすでに存在する原因物質の量、哺乳動物の年齢、性別、及び体重、並びに本開示の治療用化合物が哺乳動物における眼表面の障害及び／又はその症状を処置する能力などの要因に応じて変化し得る。

【0071】

「眼科的適合性」という表現は、過度の毒性、刺激、アレルギー反応、又は他の問題又は合併症がなく、合理的な利益／リスク比に見合った、ヒト及び動物の眼組織と接触した使用に適した製剤、ポリマー及び他の材料及び／又は剤形を指す。

30

【0072】

本明細書で使用される場合、疾患又は障害に関連する「処置する」、「処置すること」又は「処置」という用語は、いくつかの実施形態では、疾患又は障害を改善すること（すなわち、疾患又はその臨床症状の少なくとも 1 つの発症を遅らせるか、阻止するか、又は低減すること）を指す。別の実施形態では、「処置する」、「処置すること」又は「処置」は、患者が認識できない可能性があるものを含む、少なくとも 1 つの物理的パラメータを軽減又は改善することを指す。さらに別の実施形態では、「処置する」、「処置すること」又は「処置」は、物理的（例えば、認識できる症状の安定化）、生理学的（例えば、身体的パラメータの安定化）のいずれか、又はその両方で、疾患又は障害を調節することを指す。さらに別の実施形態では、「処置する」、「処置すること」又は「処置」は、疾患又は障害又はその症状の、発症又は発達又は進行を、予防又は遅延させることを指す。

40

【0073】

本明細書で使用される場合、「対象」又は「患者」という用語は、霊長類、ウサギ、ブタ、ウマ、イヌ、ネコ、ヒツジ、及びウシを含むがこれらに限定されない、ヒト及び非ヒト哺乳動物を指す。特定の実施形態では、対象又は患者は、ヒトである。いくつかの実施形態では、「患者」又は「対象」という用語は、本明細書に記載の状態（すなわち、疾患又は障害）に罹患しており、処置から利益を得るであろうヒトを指す。本明細書で使用される場合、そのような対象（患者）がそのような処置から生物学的、医学的又は生活の質における利益を得るであろう場合、対象は処置を「必要としている」。特定の実施形態では

50

、対象は、少なくとも約 18 歳の成人である。いくつかの実施形態では、対象は、約 40 歳～約 85 歳、約 45 歳～約 65 歳、約 45 歳～約 55 歳、約 55 歳～約 65 歳、又は約 65 歳～約 75 歳の成人である。

【0074】

本明細書で使用される場合、「眼表面」は、解剖学的に、角膜（上皮、ボーマン膜、基質、デスメ膜、内皮を含む）、結膜、結膜嚢、及び強角膜接合部、すなわち、角膜縁を含む、眼の外側表面を指す。

【0075】

本明細書で使用される場合、眼投与は、眼科的投与と同義であり、角膜、結膜、結膜嚢及び強角膜接合部、すなわち、角膜縁などの、眼表面の全ての部分を含む、眼の全ての部分への投与を含む。

10

【0076】

本明細書で使用される場合、「プラセボ」は、投与された薬物組成物の、薬物を含まない全ての成分を含む眼科用製剤を指す。いくつかの実施形態では、プラセボは、防腐剤、pH 調整剤、張性調節剤などの、薬物以外の追加の成分を含み得る。

【0077】

本明細書で使用される場合、「約」という用語は、値の範囲 + 指定された値の 10 % を指す。

【0078】

本明細書で使用される場合、「多形」は、同じ化学的組成を有するが、結晶を形成する分子、原子、及び / 又はイオンの異なる空間的配置を有する結晶形を指す。

20

【0079】

本明細書で使用される場合、「溶媒和物」は、結晶格子構造に組み込まれた溶媒の分子をさらに含む、分子、原子、及び / 又はイオンの結晶形を指す。溶媒和物中の溶媒分子は、規則的な配置及び / 又は無秩序な配置で存在し得る。溶媒和物は、化学量論量又は非化学量論量の溶媒分子を含み得る。例えば、非化学量論量の溶媒分子を含む溶媒和物は、溶媒和物からの溶媒の部分的な喪失から生じ得る。溶媒和物は、結晶格子構造内に複数の L A C E 分子を含む二量体又はオリゴマーとして発生し得る。

【0080】

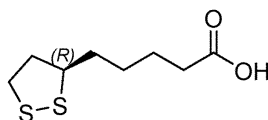
本明細書で使用される場合、「共結晶」は、2 つ以上の異なる分子及び / 又は溶媒和物でも塩でもないイオン性化合物を含む、中性結晶単相材料である固体を指す。2 つ以上の異なる分子及び / 又はイオン性化合物は、一般的に、化学量論比にある。例えば、L A C E : 3 , 4 - ジヒドロキシベンゾエートは、Na - 3 , 4 - ジヒドロキシベンゾエート及び Na C l の共結晶であり得る。

30

【0081】

本明細書で使用される場合、R リポ酸 (a r l i p o i c a c i d) (R) - リポ酸は、以下の構造を有する R リポ酸を指す。

【化 7】

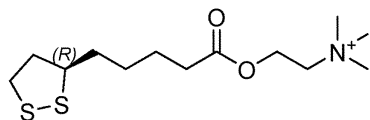


40

【0082】

本明細書で使用される場合、(R) - リポ酸コリンエステルは、以下の式を有する R リポ酸コリンエステル又は R リポ酸 (a r l i p o a t e) コリンエステルを指す。

【化 8】

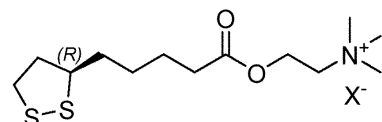


【 0 0 8 3】

本明細書で使用される場合、(R) - リポ酸コリンエステル塩は、以下の式を有する R リポ酸コリンエステル塩又は R リポ酸コリンエステル塩を指し、式中、X⁻ は対イオンである。

10

【化 9】

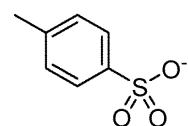


【 0 0 8 4】

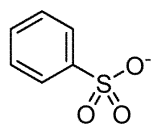
本明細書で使用される場合、「トシレート」は、4 - トルエンスルホネートを指し、「ベシレート」は、アニオンとして以下の構造を有するベンゼンスルホネートを指す。

【化 1 0】

20



トシレート



ベシレート

【 0 0 8 5】

30

本明細書で使用される場合、「アモルファス」は、結晶性でない分子、原子、及び / 又はイオンの固体形態を指す。アモルファス固体は、確定的な X 線回折パターンを示さない。

【 0 0 8 6】

本明細書で使用される場合、「実質的に純粋」とは、形態に関して使用される場合、化合物の重量に基づいて、90、91、92、93、94、95、96、97、98、及び99重量%超を含み、また、約100重量%のLACEと同等を含む、90重量%超の純度を有する形態を意味する。残りの材料は、化合物の他の形態、及び / 又は反応不純物及び / 又はその調製から生じるプロセス不純物を含む。例えば、LACE塩の結晶形は、現時点で公知であり、当技術分野で一般に認められている手段によって測定される場合、90重量%超の純度を有する点で、実質的に純粋であるとみなされ得、ここで、残りの10重量%未満の物質は、他の形態のLACE及び / 又は反応不純物及び / 又はプロセス不純物を含む。

40

【 0 0 8 7】

本明細書で使用される場合、成分又は組成物に関して使用される場合の「実質的に全て」は、成分が少なくとも90重量%を形成することを意味し、組成物の90、91、92、93、94、95、96、97、98、及び99重量%超を含む。

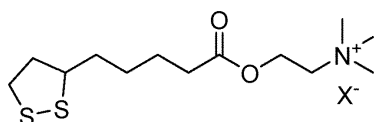
【 0 0 8 8】

本明細書で使用される場合、大文字又は小文字の「結晶形 (crystal form)」、「結晶形 (crystalline form)」、「改変」、「多形」、又は「多形形態」は交換可能に使用され、以下に示す構造 (式中、X はアニオン性対イオン) を有

50

するリポ酸コリンエステル（LACE）塩の結晶形又は多形形態を指す。

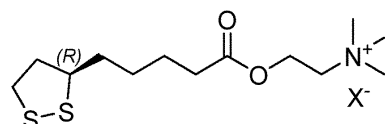
【化 1 1】



【 0 0 8 9 】

特定の実施形態では、LACEは、以下の構造を有するRエナンチオマー形態を有する。

【化 1 2】



【 0 0 9 0 】

LACE塩は、アモルファス又は結晶形であり得る。本明細書で使用される場合、「多形形態」、「多形」、又は「共結晶」は、LACE塩の結晶性水和物又は他の結晶性溶媒和物を包含することを意図している。

【 0 0 9 1 】

X線回折ピーク位置に関する「本質的に同じ」という用語は、典型的なピーク位置及び強度の変動性が考慮されていることを意味する。例えば、当業者は、ピーク位置（2θ）が、いくつかの装置間変動（典型的には0.2°程度）を示すことを理解するであろう。さらに、当業者は、相対的なピーク強度が、装置間の変動性、並びに結晶化度、優先配向、調製されたサンプル表面、及び当業者に公知の他の要因による変動性を示すものであり、定性的な測定としてのみとらえるべきであることを理解するであろう。

【 0 0 9 2 】

本明細書で与えられる任意の化学式はまた、化合物の非標識形態及び同位体標識形態を表すことを意図している。同位体標識された化合物は、1つ以上の原子が選択された原子量又は質量数を有する原子によって置換されることを除き、本明細書に与えられる式によって示される構造を有する。本開示の化合物に組み込むことができる同位体は、例えば、³H、¹¹C、¹³C、¹⁴C、及び¹⁵Nなどの、水素、炭素、窒素、及び酸素の同位体を含む。したがって、本発明の方法は、例えば、³H及び¹⁴Cなどの放射性同位体、又は²H及び¹³Cなどの非放射性同位体の中に存在するものを含む、前述の同位体のいずれか1つ以上を組み込む化合物を含むことができるか、又は含む可能性があることを理解されたい。そのような同位体標識化合物は、代謝研究（¹⁴Cによる）、反応速度研究（例えば、²H又は³Hによる）、薬物又は基質組織分布アッセイを含む陽電子放射断層撮影（PET）又は単一光子放射型コンピュータ断層撮影（SPECT）などの検出又は撮像技術で、又は患者の放射性処置で有用である。同位体標識化合物は、一般に、当業者に公知の従来の技術によって、例えば、以前に使用した非標識試薬の代わりに適切な同位体標識試薬を使用して、調製することができる。

【 0 0 9 3 】

本明細書で使用される「薬学的に許容される」という表現は、健全な医学的判断の範囲内で、過度の毒性、刺激、アレルギー反応、又は他の問題又は合併症がなく、合理的な利益／リスク比に見合った、ヒト及び動物の組織と接触した使用に適した化合物、材料、組成物、及び／又は剤形を指す。

【 0 0 9 4 】

当業者は、本明細書に記載の医薬組成物中の任意の成分の同一の濃度が、異なる単位、例えば、体積あたり重量パーセント（% w/v）、ミリリットルあたりミリグラム（mg/ml）、モル濃度（M）又はミリモル濃度（mM）で表され得ることを理解するであろう。

10

20

30

40

50

【 0 0 9 5 】

固形のリポ酸コリンエステル

固形の塩化 L A C E は、アモルファスであり、吸湿性が高く、熱不安定で、高度に酸素感受性である。その結果、通常の製造及び保管条件下では取り扱いが困難な医薬有効成分が得られる。本開示に記載される新規の塩形態は、これらの課題を克服して、本明細書に記載されるような良好な取り扱い特性を有する塩形態を提供する。

【 0 0 9 6 】

したがって、一態様では、本発明は、リポ酸コリンエステルの塩に関する。一態様では、本発明は、最大 6 0 % R H の条件下で、約 5 % 未満、約 4 % 未満、約 3 % 未満、又は約 2 % 未満の水分を吸収する、及び / 又は 4 0 で 1 週間後に 2 % 未満の分解を示す、リポ酸コリンエステル塩に関する。特定の実施形態では、リポ酸コリンエステル塩は、リポ酸コリンエステルトシレートである。

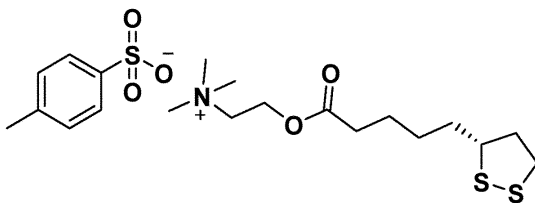
10

【 0 0 9 7 】

いくつかの実施形態では、本発明は、リポ酸コリンエステルの結晶塩に関する。いくつかの実施形態では、本発明は、リポ酸コリンエステルトシレートに関する。特定の実施形態では、本発明は、結晶性リポ酸コリンエステルトシレートに関する。特定の実施形態では、リポ酸コリントシレートは、実質的に純粋な形態である。特定の実施形態では、リポ酸コリンエステルトシレートは、以下の構造を有し、少なくとも約 9 0 %、少なくとも約 9 5 %、少なくとも約 9 6 %、少なくとも約 9 7 %、少なくとも約 9 8 %、又は少なくとも約 9 9 % の鏡像体過剰率の R 異性体を有する、(R) リポ酸コリンエステルトシレートである。

20

【 化 1 3 】



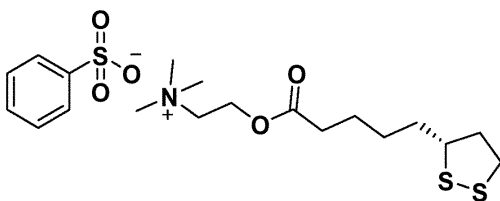
特定の実施形態では、リポ酸コリンエステルトシレートは、実質的に全て (R) リポ酸コリンエステルトシレートである。

30

【 0 0 9 8 】

いくつかの実施形態では、本発明は、リポ酸コリンエステルベシレートに関する。特定の実施形態では、本発明は、結晶性リポ酸コリンエステルベシレートに関する。特定の実施形態では、リポ酸コリンエステルベシレートは、実質的に純粋な形態である。特定の実施形態では、リポ酸コリンエステルベシレートは、以下の構造を有し、少なくとも約 9 0 %、少なくとも約 9 5 %、少なくとも約 9 6 %、少なくとも約 9 7 %、少なくとも約 9 8 %、又は少なくとも約 9 9 % の鏡像体過剰率の R 異性体を有する、(R) リポ酸コリンエステルベシレートである。

【 化 1 4 】



特定の実施形態では、リポ酸コリンエステルベシレートは、実質的に全て (R) リポ酸コリンエステルベシレートである。

【 0 0 9 9 】

40

50

いくつかの実施形態では、本発明は、ヨウ化リボ酸コリンエステル、又は実質的に全てヨウ化(R)-リボ酸コリンエステルに関する。特定の実施形態では、本発明は、ヨウ化リボ酸コリンの結晶塩に関する。いくつかの実施形態では、本発明は、リボ酸コリンエステル3,4-ジヒドロキシベンゾエート、又は実質的に全て(R)-リボ酸コリンエステル3,4-ジヒドロキシベンゾエートに関する。特定の実施形態では、本発明は、リボ酸コリン3,4-ジヒドロキシベンゾエートの結晶形に関する。

【0100】

いくつかの実施形態では、本発明は、21.9、24.9、25.9、26.7、27.1、30.4、及び32.1±0.2°2から選択される2値に3つ以上のピークを有するX線回折パターンを特徴とする、リボ酸コリンエステル(LACE)トシレートの結晶形Aを提供する。いくつかの実施形態では、本発明は、11.4、15.2、18.4、19.0、19.4、19.8、21.9、22.9、24.9、25.9、26.7、27.1、29.6、30.4、32.1±0.2°2から選択される2値に3つ、4つ、5つ、6つ、7つ又はそれより多くのピークを有するX線回折パターンを特徴とする、LACEトシレートの結晶形Aを提供する。いくつかの実施形態では、本発明は、図4に示されるX線回折パターンと実質的に同じX線回折パターンを有する、LACEトシレートの結晶形Aを提供する。いくつかの実施形態では、LACEトシレートの結晶形Aは、図7に示されるものと実質的に同じFTIRスペクトルを有する。

【0101】

いくつかの実施形態では、本発明は、7.7、20.7、21.4、24.3、及び25.37±0.2°2から選択される2値に3つ以上のピークを有するX線回折パターンを特徴とする、リボ酸コリンエステル(LACE)トシレートの結晶形Bを提供する。いくつかの実施形態では、本発明は、7.7、20.7、21.4、24.3、及び25.37±0.2°2から選択される2値に4つ又は5つのピークを有するX線回折パターンを特徴とする、LACEトシレートの結晶形Bを提供する。いくつかの実施形態では、本発明は、7.7、11.5、15.4、18.5、18.8、19.2、20.7、21.4、23.0、24.3、25.4、29.6、30.9、32.7から選択される2値に3つ、4つ、5つ、6つ、7つ又はそれより多くのピークを有するX線回折パターンを特徴とする、リボ酸コリンエステル(LACE)トシレートの結晶形Bを提供する。いくつかの実施形態では、本発明は、図8に示されるX線回折パターンと実質的に同じX線回折パターンを有する、LACEトシレートの結晶形Bを提供する。いくつかの実施形態では、LACEトシレートの結晶形Bは、図9に示されるものと実質的に同じFTIRスペクトルを有する。

【0102】

いくつかの実施形態では、本発明は、4.3、12.7、18.4、19.0、19.9、20.6、20.8、21.3、23.3、24.2、25.5、27.6、31.4、33.2、35.0、35.4±0.2°2から選択される2値に3つ、4つ、5つ、6つ、7つ又はそれより多くのピークを有するX線回折パターンを特徴とする、リボ酸コリンエステルベシレートの結晶形を提供する。いくつかの実施形態では、LACEベシレートは、図1に示されるX線粉末回折パターンと実質的に同じX線回折パターンを有する。

【0103】

いくつかの実施形態では、本発明は、4.9、18.3、19.5、20.6、22.1、24.0、24.4、27.4、29.4、30.2、31.5、31.9、33.6、34.4、36.2±0.2°2から選択される2値に3つ、4つ、5つ、6つ、7つ又はそれより多くのピークを有するX線回折パターンを特徴とする、ヨウ化リボ酸コリンエステルの結晶形を提供する。いくつかの実施形態では、ヨウ化LACEは、図14に示されるX線粉末回折パターンと実質的に同じX線回折パターンを有する。

【0104】

いくつかの実施形態では、本発明は、6.2、10.8、12.5、14.5、15.5

、 16.7、17.4、18.0、18.6、19.6、19.9、21.9、24.2、25.1、25.8、26.8、27.4、 $31.7 \pm 0.2^\circ 2$ から選択される2値に3つ、4つ、5つ、6つ、7つ又はそれより多くのピークを有するX線回折パターンを特徴とする、リポ酸コリンエステル3,4-ジヒドロキシベンゾエートの結晶形を提供する。いくつかの実施形態では、LACE3,4-ジヒドロキシベンゾエートは、図13に示されるX線粉末回折パターンと実質的に同じX線回折パターンを有する。

【0105】

固形のLACEの作製方法

いくつかの実施形態では、本発明は、LACEトシレートの溶液に貧溶媒を添加して、LACEを結晶形Aとして結晶化することを含む、LACEトシレートの結晶形Aを調製する方法を提供する。いくつかの実施形態では、LACEトシレートの溶液は約25である。いくつかの実施形態では、本発明は、LACEを結晶形Aとして結晶化するために、LACEトシレートの溶液に貧溶媒を添加することによって作製された、LACEトシレート結晶形Aを提供する。

10

【0106】

いくつかの実施形態では、本発明は、LACEトシレートの溶液又は懸濁液を10未満に冷却して、LACEを結晶形Bとして結晶化することを含む、LACEトシレートの結晶形Bを調製する方法を提供する。いくつかの実施形態では、方法は、LACEトシレートの溶液又は懸濁液を4未満に冷却して、LACEトシレートを結晶形Bとして結晶化することを含む。いくつかの実施形態では、本発明は、LACEトシレートの溶液又は懸濁液を10未満又は4未満に冷却することによって作製された、LACEトシレート結晶形Bを提供する。

20

【0107】

いくつかの実施形態では、本発明は、塩化LACEを酸のアルカリ金属塩と反応させることを含む、LACE塩を調製する方法を提供する。いくつかの実施形態では、本発明は、塩化LACEを酸のアルカリ金属塩と反応させることによって作製されたLACE塩を提供する。いくつかの実施形態では、アルカリ金属塩は、ナトリウム塩又はカリウム塩である。いくつかの実施形態では、酸は、ベンゼンスルホン酸、トルエンスルホン酸、又は3,4-ジヒドロキシ安息香酸などの有機酸である。特定の実施形態では、本発明は、塩化LACEをベンゼンスルホン酸ナトリウム（ベシレート）、トルエンスルホン酸ナトリウム（トシレート）、又は3,4-ジヒドロキシ安息香酸ナトリウムと反応させて、それぞれLACEトシレート、LACEベシレート、又はLACE3,4-ジヒドロキシベンゾエートを提供することを含む、LACEトシレート、LACEベシレート、又はLACE3,4-ジヒドロキシベンゾエートを調製する方法を提供する。いくつかの実施形態では、反応は、適切な溶媒中で実施される。特定の実施形態では、溶媒は、アセトン、アセトニトリル、エタノール、又はメタノールから選択される。特定の実施形態では、反応は、0～約30、より具体的には、略室温、又は約20～約25の温度で実施される。

30

【0108】

特定の実施形態では、本発明は、適切な溶媒中で塩化LACEをトシレートナトリウムと反応させることを含む、LACEトシレートを調製する方法を提供する。いくつかの実施形態では、本発明は、適切な溶媒中で塩化LACEをトシレートナトリウムと反応させることによって作製されたLACEトシレートを提供する。特定の実施形態では、反応は、無水アセトン、無水メタノール、又は無水アセトニトリルなどの無水溶媒中で実施される。特定の実施形態では、溶媒は無水アセトンであり、反応は25で少なくとも24時間、又は少なくとも2、3、4、又は5日間維持される。

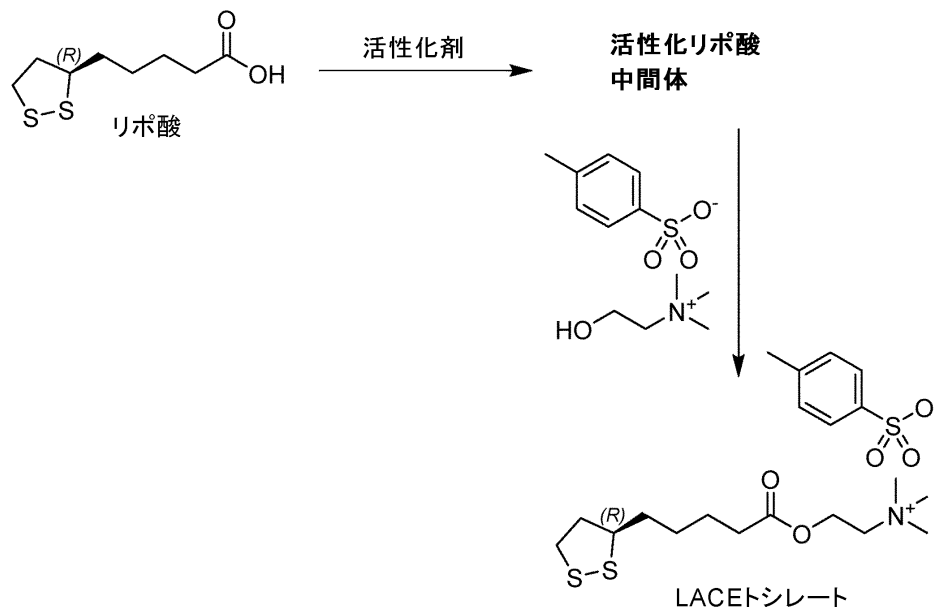
40

【0109】

いくつかの実施形態では、LACEトシレートは、以下のスキームに示されるように調製される。特定の実施形態では、本開示は、以下に示すプロセスによって作製されたLACEトシレートを提供する。

50

【化 1 5】



10

【 0 1 1 0】

いくつかの実施形態では、LACEトシレートは、
 リボ酸を活性化剤と反応させて活性化リボ酸中間体を生成するプロセス、及び
 活性化リボ酸中間体をトシル酸コリンと反応させて、LACEトシレートを生成するプロ
 セス
 によって調製される。

20

【 0 1 1 1】

いくつかの実施形態では、活性化リボ酸中間体は、コリントシレートとの反応の前に単離
 される。他の実施形態では、活性化リボ酸中間体は、コリントシレートとの反応の前に単
 離されない。

【 0 1 1 2】

いくつかの実施形態では、リボ酸の活性化剤との反応は、適切な溶媒中で実施される。特
 定の実施形態では、溶媒は、テトラヒドロフラン又は2-メチルテトラヒドロフランであ
 る。いくつかの実施形態では、リボ酸と活性化剤との反応は、25 未満又は10 未満
 の温度で実施される。特定の実施形態では、リボ酸と活性化剤との反応は、0 未満の温
 度で、又は約5時間、約4時間、約3時間、約2時間、若しくは約1時間の期間にわたっ
 て実施される。いくつかの実施形態では、リボ酸と活性化剤の比は、約1:0.8~約1
 :1.3、又は約1:1.2である。特定の実施形態では、活性化剤は、N,N'-ジシク
 ロヘキシルカルボジイミド、エチル(ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド又はN,
 N'-ジイソプロピルカルボジイミドなどのカルボジイミドである。いくつかの実施形態で
 は、活性化剤は、カルボニルジイミダゾールである。いくつかの実施形態では、リボ酸の
 活性化剤との反応は、塩基の存在下で実施される。特定の実施形態では、塩基は、非求核
 性塩基である。いくつかの実施形態では、塩基は、例えば、ジメチルアミノピリジン、1
 , 8 - ジアザビシクロウンデカ - 7 - エン、1, 5 - ジアザビシクロ(4.3.0)ノン
 - 5 - エン、2, 6 - ジ - tert - ブチルピリジン、又はN,N - ジイソプロピルエチ
 ルアミンである。特定の実施形態では、塩基は、N,N - ジイソプロピルエチルアミンで
 ある。特定の実施形態では、リボ酸は、N,N - ジイソプロピルエチルアミンの存在下、
 25 未満の温度で約2~3時間、2-メチルテトラヒドロフラン中のカルボニルジイミ
 ダゾールと反応して、リボ酸イミダゾール中間体を生成する。特定の実施形態では、リボ
 酸イミダゾール中間体は、任意選択により0 未満に冷却しながら、貧溶媒の添加によっ
 て反応物から沈殿する。特定の実施形態では、貧溶媒は、tert - ブチルメチルエー
 ルである。特定の実施形態では、リボ酸イミダゾール中間体は、遠心分離又はろ過などの

30

40

50

適切な方法によって反応物から単離される。

【0113】

いくつかの実施形態では、活性化リポ酸中間体は、適切な溶媒中、任意選択により塩基の存在下で、コリントシレートと反応して、LACEトシレートを生成する。いくつかの実施形態では、溶媒は、2-ブタノン、アセトン、アセトニトリル、2-メチルテトラヒドロフラン、テトラヒドロフラン、又はそれらの混合物である。いくつかの実施形態では、活性化リポ酸中間体とコリントシレートとの反応は、25 未満、若しくは30 未満の温度で、又は約12時間、約1日間、約2日間、若しくは最大5日間にわたって実施される。いくつかの実施形態では、活性化リポ酸中間体とコリントシレートの比は、約1:0.8~約1:1.3、又は約1:1である。特定の実施形態では、活性化リポ酸中間体は、リポ酸イミダゾール中間体であり、コリントシレートとの反応のための溶媒は、アセトン、アセトニトリル、又はそれらの混合物である。いくつかの実施形態では、LACEトシレートは、貧溶媒の添加によって反応物から沈殿する。特定の実施形態では、貧溶媒は、tert-ブチルメチルエーテルである。特定の実施形態では、LACEトシレートは、遠心分離又はろ過などの適切な方法によって反応物から単離される。

10

【0114】

いくつかの実施形態では、LACEトシレートは、適切な溶媒中、活性炭でさらに処理される。いくつかの実施形態では、LACEトシレートは、溶媒に溶解する。いくつかの実施形態では、溶媒は、2-ブタノン、アセトン、アセトニトリル、水、又はそれらの混合物である。特定の実施形態では、活性炭での処理中、温度は30 未満に維持される。いくつかの実施形態では、活性炭による処理の時間は、最大5時間、約1~3時間、約1時間、約2時間、約3時間、約4時間、又は約5時間である。いくつかの実施形態では、活性炭は、ろ過又は遠心分離などの適切な方法によって混合物から分離される。

20

【0115】

いくつかの実施形態では、本開示は、LACEトシレートを第1の溶媒に溶解し、第2の溶媒を添加して溶液からLACEトシレート形態Bを結晶化することにより、LACEトシレートの結晶形Bを調製する方法を提供する。任意選択により、LACEトシレート、第1の溶媒、及び第2の溶媒の混合物は、10 未満、又は0 未満の温度に冷却される。特定の実施形態では、第1の溶媒は、アセトニトリル、エタノール、水、又はそれらの混合物である。特定の実施形態では、第2の溶媒は、アセトン、2-ブタノン、メチルtert-ブチルケトン、テトラヒドロフラン、又はそれらの混合物である。特定の実施形態では、第1の溶媒は、2-ブタノンと水の混合物であり、第2の溶媒は、2-ブタノンである。他の特定の実施形態では、第1の溶媒はアセトニトリルであり、第2の溶媒はアセトンである。

30

【0116】

いくつかの実施形態では、本開示は、約10%未満、約9%未満、約8%未満、約7%未満、約6%未満、約5%未満、約4%未満、約3%未満、約2%未満、約1%未満、又は約0.5%未満のLACEの結合種を有するLACEトシレートを提供すること。

【0117】

いくつかの実施形態では、本開示は、約1%未満、約0.9%未満、約0.8%未満、約0.7%未満、約0.6%未満、約0.5%未満、約0.4%未満、約0.3%未満、約0.2%未満、約0.1%未満、約0.05%未満、約0.02%未満の遺伝毒性不純物を有するLACEトシレートを提供すること。特定の実施形態では、遺伝毒性不純物は、メチルトシレートである。

40

【0118】

特定の実施形態では、本発明は、適切な溶媒中で塩化LACEをベシレートナトリウムと反応させることを含む、LACEベシレートを調製する方法を提供すること。特定の実施形態では、反応は、無水アセトン、無水メタノール、又は無水アセトニトリルなどの無水溶媒中で実施される。特定の実施形態では、溶媒は無水アセトニトリルであり、反応は25で最大24時間維持される。

50

【0119】

特定の実施形態では、本発明は、適切な溶媒中で塩化LACEを3,4-ジヒドロキシベンゾエートナトリウムと反応させることを含む、LACE 3,4-ジヒドロキシベンゾエートを調製する方法を提供する。特定の実施形態では、反応は、無水アセトン、無水メタノール、又は無水アセトニトリルなどの無水溶媒中で実施される。特定の実施形態では、溶媒は無水メタノールであり、反応は25で少なくとも24時間、又は少なくとも2、3、4、又は5日間維持される。さらに特定の実施形態では、3,4-ジヒドロキシベンゾエートナトリウムは、3,4-ジヒドロキシ安息香酸と、2-エチルヘキサン酸などの有機酸のナトリウム塩との反応によって*in situ*で生成される。

【0120】

LACE塩の医薬組成物

いくつかの実施形態では、リポ酸コリンエステル塩の医薬組成物が本明細書で提供される。特定の実施形態では、リポ酸コリンエステル塩は、リポ酸コリンエステルトシレート、リポ酸コリンエステルベシレート、ヨウ化リポ酸コリンエステル又は塩化リポ酸コリンエステルである。特定の実施形態では、リポ酸コリンエステルトシレートの医薬組成物が本明細書で提供される。

【0121】

いくつかの実施形態では、医薬組成物中のリポ酸エステル塩の濃度は、リポ酸コリンエステルカチオンに基づき、約0.1%w/v~約10%w/v、約1%w/v~約5%w/v、又は約0.5%w/v、1%w/v、約1.1%w/v、約1.2%w/v、約1.3%w/v、約1.4%w/v、約1.5%w/v、約2.0%w/v、約2.3%w/v、約2.5%w/v、約3.0%w/v、約3.5%w/v、約4.0%w/v、約4.5%w/v、約5%w/v、約6%w/v、約7%w/v、約8%w/v、約9%w/v、若しくは約10%w/vである、塩の実際のパーセント量は、使用される塩の形態に依存することが理解されよう。例えば、2.2%w/vのリポ酸コリンエステルトシレートは、1.3%w/vのリポ酸コリンエステルに相当する。特に明記しない限り、本明細書におけるパーセンテージは、重量/体積の単位、すなわち、%w/vで表される。%w/vはmg/mlとして代替的に表すことができることが理解されよう。したがって、1.3%w/vは13mg/mlに相当する。特定の実施形態では、医薬組成物は、リポ酸コリンエステルトシレートを約0.8%w/v、約2.1%w/v、約2.2%w/v、約3.7%w/v、約4.8%w/v、又は約6.4%w/vの濃度で含み、これは、約0.5%w/v、約1.3%w/v、約1.4%w/v、約2.3%w/v、約3.0%w/v、及び約4.0%w/vのリポ酸コリンエステルカチオンに相当する。

【0122】

いくつかの実施形態では、医薬組成物は、シクロデキストリンを含む。いくつかの実施形態では、シクロデキストリンは、ヒドロキシプロピル-シクロデキストリン(HPCD)である。特定の実施形態では、シクロデキストリンは、約1%w/v~約30%w/v、又は約2.5%w/v、約5%w/v、約6%w/v、約10%w/v、約15%w/v、約19%w/v、約20%w/v、約25%w/v、若しくは約30%w/vの量で存在する。特定の実施形態では、医薬組成物は、リポ酸コリンエステルの約1~約2モル当量、又は約1~約1.5モル当量のHPCDを含む。特定の実施形態では、医薬組成物は、約1.5%w/v、2.5%w/v、6.5%w/v、約15%w/v、又は約19.6%w/vのHPCDを含む。いくつかの実施形態では、医薬組成物は、約1.5%w/v、約2.5%w/v、約3.3%w/v、約6.7%w/v、約11.5%w/v、約15.0%w/v、又は約19.6%w/vのHPCDを含む。

【0123】

いくつかの実施形態では、医薬組成物は、粘度調整剤を含む。いくつかの実施形態では、粘度調整剤は、カーボポールゲル、セルロース剤(例えば、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース)、ポリカルボフィル、ポリビニルアルコール、デキストラン、ゼラチン、グリセリン、ポリエチレングリコール、ポロキサマー407、

10

20

30

40

50

ポリビニルアルコール及びポリビニルピロリドン又はそれらの混合物である。粘度調整剤の適切な量は、 $0.1\% w/v \sim 20\% w/v$ の範囲内、又は約 $0.1\% w/v$ 、約 $0.2\% w/v$ 、約 $0.3\% w/v$ 、約 $0.4\% w/v$ 、約 $0.5\% w/v$ 、約 $1\% w/v$ 、約 $2\% w/v$ 、約 $3\% w/v$ 、約 $4\% w/v$ 、約 $5\% w/v$ 、約 $8\% w/v$ 、約 $10\% w/v$ 、約 $12\% w/v$ 、約 $14\% w/v$ 、約 $16\% w/v$ 、約 $18\% w/v$ 、若しくは約 $20\% w/v$ であり得る。特定の実施形態では、粘度調整剤は、 $0.1\% w/v \sim 1\% w/v$ 、又は約 $0.5\% w/v$ の量の、ヒドロキシプロピルメチルセルロース（HPMC）又はヒドロキシエチルセルロース又はそれらの混合物であるセルロース剤である。特定の実施形態では、粘度調整剤は、HPMCである。他の実施形態では、粘度調整剤は、約 $2\% w/v$ 、約 $3\% w/v$ 、約 $4\% w/v$ 、約 $5\% w/v$ 、約 $6\% w/v$ 、約 $7\% w/v$ 、約 $8\% w/v$ 、又は約 $9\% w/v$ 、又は約 $10\% w/v$ 、約 $11\% w/v$ 、約 $12\% w/v$ 、約 $13\% w/v$ 、約 $14\% w/v$ 、約 $15\% w/v$ 、約 $16\% w/v$ 、約 $17\% w/v$ 、約 $18\% w/v$ 、約 $19\% w/v$ 、又は約 $20\% w/v$ の量のポリエチレングリコールである。特定の実施形態では、ポリエチレングリコールは、PEG 300 又は PEG 400 である。特定の実施形態では、粘度調整剤は、実質的に全て HPMC であるか、又は実質的に全て PEG 300 である。

【0124】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載の医薬組成物は、少なくとも 1 cP 、少なくとも 5 cP 、少なくとも 10 cP 、少なくとも 20 cP から最大で約 200 cP の粘度を有する。

【0125】

いくつかの実施形態では、医薬組成物は、緩衝剤を含む。適切な緩衝剤は、製剤に所望の pH（例えば、本明細書に記載）を達成することができる、当技術分野で公知のもののいずれかであり得る。非限定的な例には、リン酸緩衝剤（例えば、リン酸ナトリウム一塩基性一水和物、リン酸ナトリウム二塩基性無水物）、酢酸緩衝剤、クエン酸緩衝剤、ホウ酸緩衝剤、及び HBS（ハンクス平衡塩溶液）が含まれる。緩衝剤の適切な量は、所望の pH に基づいて容易に計算することができる。特定の実施形態では、緩衝剤は、酢酸緩衝剤である。しかし、いくつかの実施形態では、医薬組成物は、緩衝剤を含まない。いくつかの実施形態では、水溶液又は最終医薬組成物の pH は、酸（例えば、塩酸）又は塩基（例えば、水酸化ナトリウム）で、所望の pH 範囲（例えば、本明細書に記載されるもの）に調整される。

【0126】

いくつかの実施形態では、医薬組成物は、 $4 \sim 8$ の pH を有する。いくつかの実施形態では、医薬組成物は、約 $4 \sim 5$ 、約 $4 \sim 6$ 、約 $4.2 \sim 4.8$ 、約 $4.3 \sim 4.7$ 、又は約 $4.25 \sim 4.75$ の pH を有する。特定の実施形態では、医薬組成物は、約 4.5 の pH を有する。いくつかの実施形態では、水溶液又は最終医薬組成物の pH は、酸（例えば、塩酸）又は塩基（例えば、水酸化ナトリウム）で、所望の pH 範囲（例えば、本明細書に記載されるもの）に調整される。

【0127】

いくつかの実施形態では、医薬組成物は、等張化剤を含む。適切な等張化剤は、当技術分野で公知のもののいずれかであり得、イオン性又は非イオン性の等張化剤を含み得る。イオン性等張化剤の非限定的な例には、塩化ナトリウム、塩化カリウム、及び薬学的に許容される他の塩、並びにそれらの混合物が含まれる。非イオン性等張化剤の非限定的な例には、マンニトール、デキストロース、グリセリン、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、及びそれらの混合物が含まれる。特定の実施形態では、等張化剤は、最大 150 mM 、若しくは約 $5 \sim 150\text{ mM}$ 、約 $50 \sim 150\text{ mM}$ 、約 $100 \sim 150\text{ mM}$ 、若しくは約 $50 \sim 100\text{ mM}$ の量で存在するイオン性等張化剤であるか、又は最大 100 mM 、最大 150 mM 、最大 200 mM 、最大 250 mM 、若しくは最大 300 mM の量で存在する非イオン性等張化剤である。いくつかの実施形態では、等張化剤は、約 $0.01\% w/v \sim 1\% w/v$ 、又は約 $0.1\% w/v$ 、約 $0.2\% w/v$ 、約 0.3

10

20

30

40

50

% w / v、約 0 . 4 % w / v、約 0 . 5 % w / v、約 0 . 6 % w / v、約 0 . 7 % w / v、約 0 . 8 % w / v、約 0 . 9 % w / v、若しくは約 1 % w / v の量の塩化ナトリウム又は塩化カリウムである。当業者は、% w / v での濃度は m M でも表すことができることを理解するであろう。特定の実施形態では、等張化剤は、塩化ナトリウムである。特定の実施形態では、塩化ナトリウムは、約 0 . 0 1 % w / v ~ 約 1 % w / v、約 0 . 1 % w / v ~ 約 0 . 5 % w / v、又は約 0 . 1 % w / v、約 0 . 2 % w / v、約 0 . 3 % w / v、約 0 . 4 % w / v、約 0 . 5 % w / v、約 0 . 6 % w / v、約 0 . 7 % w / v、約 0 . 8 % w / v、約 0 . 9 % w / v、若しくは約 1 % w / v の量で存在する。特定の実施形態では、塩化ナトリウムは、約 0 . 1 % w / v、約 0 . 2 % w / v、又は約 0 . 5 % w / v の量で存在する。特定の実施形態では、塩化ナトリウムは、約 0 . 2 5 % w / v、約 0 . 5 % w / v、又は約 0 . 6 % w / v の量で存在する。特定の実施形態では、塩化ナトリウムは、約 0 . 1 % w / v、約 0 . 2 8 % w / v、又は約 0 . 5 3 % w / v の量で存在する。

10

【 0 1 2 8 】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載の医薬組成物は、キログラムあたり約 2 0 0 ~ 約 4 5 0 ミリオスモル (m O s m / k g) の浸透圧を有する。特定の実施形態では、本明細書に記載の医薬組成物は、等張性であるか、又は約 2 5 0 ~ 約 4 2 5 m O s m / k g、又は約 2 5 0 ~ 約 3 3 0 m O s m / k g、又は約 2 6 0 ~ 約 3 0 0 m O s m / k g の浸透圧を有する。

【 0 1 2 9 】

いくつかの実施形態では、医薬組成物は、防腐剤を含む。適切な防腐剤は、当技術分野で公知のもののいずれかであり得る。非限定的な例には、塩化ベンザルコニウム (B A C)、ソルビン酸、ホウ酸、セトリモニウム、クロロブタノール、エデト酸二ナトリウム (E D T A)、ポリクアテルニウム - 1 (P o l y q u a d (登録商標))、ポリヘキサメチレンピグアニド (P H M B)、安定化オキシクロロ錯体 (P U R I T E (登録商標))、ナトリウム過ホウ酸塩、S o f Z i a (登録商標)、又はそれらの組み合わせが含まれる。医薬組成物中の防腐剤の適切な量は、約 0 . 0 0 5 % w / v ~ 0 . 1 % w / v、約 0 . 0 0 5 % w / v、約 0 . 0 1 % w / v、約 0 . 0 2 % w / v、約 0 . 0 5 % w / v、又は約 0 . 1 % w / v の量であり得る。いくつかの実施形態では、防腐剤は、塩化ベンザルコニウムである。いくつかの実施形態では、塩化ベンザルコニウムは、約 0 . 0 0 3 % w / v ~ 約 0 . 1 % w / v、又は 0 . 0 0 3 % w / v、0 . 0 1 % w / v、0 . 0 2 % w / v、0 . 0 5 % w / v、0 . 1 % w / v の量である。いくつかの実施形態では、塩化ベンザルコニウムは、約 0 . 0 1 % w / v 又は 0 . 0 2 % w / v の量である。いくつかの実施形態では、医薬組成物は、約 0 . 1 % w / v ~ 約 0 . 5 % w / v、又は約 0 . 1 % w / v ~ 約 0 . 4 % w / v、又は約 0 . 1 % w / v、約 0 . 2 % w / v、約 0 . 3 % w / v、約 0 . 4 % w / v、又は約 0 . 5 % w / v の量のホウ酸又はソルビン酸を含む。いくつかの実施形態では、医薬組成物は、上記の量のホウ酸及び塩化ベンザルコニウムの混合物を含む。いくつかの実施形態では、医薬組成物は、約 0 . 1 % w / v の量のソルビン酸、又は約 0 . 3 % w / v の量のホウ酸を含む。本明細書に記載の実施形態のいずれかでは、防腐剤は、眼科的に許容される量である。いくつかの実施形態では、医薬組成物は、防腐剤を含まない。

20

30

40

【 0 1 3 0 】

いくつかの実施形態では、本明細書に開示される医薬組成物は、界面活性剤を含み得る。適切な界面活性剤は、イオン性界面活性剤及び非イオン性界面活性剤を含む、当技術分野で公知のもののいずれかであり得る。非イオン性界面活性剤の非限定的な例には、ポリオキシエチレン脂肪酸エステル (例えば、ポリソルベート 8 0 [ポリ (オキシエチレン) ソルピタンモノオレート]、ポリソルベート 6 0 [ポリ (オキシエチレン) ソルピタンモノステアレート]、ポリソルベート 4 0 [ポリ (オキシエチレン) ソルピタンモノパルミテート]、ポリ (オキシエチレン) ソルピタンモノラウレート、ポリ (オキシエチレン) ソルピタントリオレート、又はポリソルベート 6 5 [ポリ (オキシエチレン) ソルピタントリスステアレート])、ポリオキシエチレン水素化ヒマシ油 (例えば、ポリオキシエチ

50

レン水素化ヒマシ油 10、ポリオキシエチレン水素化ヒマシ油 40、ポリオキシエチレン水素化ヒマシ油 50、又はポリオキシエチレン水素化ヒマシ油 60)、ポリオキシエチレンポリオキシプロピレングリコール(例えば、ポリオキシエチレン(160)ポリオキシプロピレン(30)グリコール[プルロニック(登録商標)F681]、ポリオキシエチレン(42)ポリオキシプロピレン(67)グリコール[プルロニック(登録商標)P123]、ポリオキシエチレン(54)ポリオキシプロピレン(39)グリコール[プルロニック(登録商標)P85]、ポリオキシエチレン(196)ポリオキシプロピレン(67)グリコール[プルロニック(登録商標)F1271]、又はポリオキシエチレン(20)ポリオキシプロピレン(20)グリコール[プルロニック(登録商標)L-441])、ポリオキシシル40ステアレート、スクロース脂肪酸エステル、及びそれらの組み合わせが含まれる。いくつかの実施形態では、界面活性剤は、ポリソルベート80である。医薬組成物中の界面活性剤の適切な量は、約0.01%w/v~約5%w/vの範囲(例えば、約0.05%w/v、約0.1%w/v、約0.2%w/v、約0.5%w/v、約1%w/v、約2%w/v、約3%w/v、約4%w/v、若しくは約5%w/v、又はこれらの特定の数値に基づく任意の範囲)であり得る。いくつかの実施形態では、界面活性剤はポリソルベート80であり、ポリソルベート80の量は、組成物の重量の0.05%~5%の範囲(例えば、0.05%、0.1%、0.2%、0.5%、1%、2%、3%、4%、5%、又はこれらの特定の数値に基づく任意の範囲)である。いくつかの実施形態では、ポリソルベート80の量は、組成物の0.5重量%である。本明細書に記載の実施形態のいずれかでは、界面活性剤は、眼科的に許容される量である。いくつかの実施形態では、医薬組成物は、界面活性剤を含まない。

10

20

【0131】

いくつかの実施形態では、医薬組成物は、抗酸化剤を含有する。いくつかの実施形態では、抗酸化剤は、アスコルビン酸から構成される。別の実施形態では、抗酸化剤は、グルタチオンを含む。適切な抗酸化剤は、当技術分野で公知のもののいずれかであり得る。非限定的な例には、アスコルビン酸、L-アスコルビン酸ステアレート、アルファチオグリセリン、エチレンジアミン四酢酸、エリソルビン酸、塩酸システイン、N-アセチルシステイン、L-カルニチン、クエン酸、酢酸トコフェロール、ジクロロイソシアヌレートカリウム、ジブチルヒドロキシルエン、2,6-ジ-t-ブチル-4-メチルフェノール、大豆レシチン、チオ硫酸ナトリウム、チオグリコレートナトリウム、チオリンゴ酸ナトリウム、天然ビタミンE、トコフェロール、アスコルビルパステミネート、ピロ亜硫酸ナトリウム、ブチルヒドロキシアニソール、1,3-ブチレングリコール、ペンタエリスチルトetraキス[3-(3,5-ジ-t-ブチル-4-ヒドロキシフェニル)]プロピオネート、没食子酸プロピル、2-メルカプトベンズイミダゾール及び硫酸オキシキノリンが含まれる。抗酸化剤の適切な量は、組成物の重量の約0.1%~約5%の範囲(例えば、約0.1%、約0.5%、約1%、約2%、約3%、約4%、若しくは約5%、又はこれらの特定の数値に基づく任意の範囲)であり得る。本明細書に記載の実施形態のいずれかでは、抗酸化剤は、眼科的に許容される量である。いくつかの実施形態では、医薬組成物は、抗酸化剤を含まない。

30

【0132】

いくつかの実施形態では、医薬組成物は、生化学的エネルギー源を含有する。適切な生化学的に許容されるエネルギー源は、当技術分野で公知のもののいずれかであり得る。例えば、生化学的に許容されるエネルギー源は、エネルギー代謝経路、特にグルコース代謝経路の中間体として関与することによって還元を促進することができるもののいずれかであり得る。適切な生化学的に許容されるエネルギー源の非限定的な例には、アミノ酸又はその誘導体(例えば、アラニン、グリシン、バリン、ロイシン、イソロイシン、2-オキソグルタル酸、グルタミン酸、及びグルタミンなど)、糖又はその代謝物(例えば、グルコース、グルコース-6-リン酸(G6P))、ビルビン酸(例えば、ビルビン酸エチル)、ラクトース、乳酸、又はそれらの誘導体)、脂質(例えば、脂肪酸又はモノグリセリド、ジグリセリド、トリグリセリド及びリン脂質などのその誘導体)、及びその他(例えば

40

50

、NADH)が含まれる。生化学的に許容されるエネルギー源の適切な量は、0.01% w/v ~ 5% w/v の範囲内 (例えば、0.05% w/v、0.1% w/v、0.2% w/v、0.5% w/v、1% w/v、2% w/v、3% w/v、4% w/v、又は5% w/v) であり得る。いくつかの実施形態では、生化学的エネルギー源は、ピルビン酸エチルである。いくつかの実施形態では、生化学的エネルギー源は、アラニンである。いくつかの実施形態では、ピルビン酸エチル又はアラニンの量は、0.05% w/v ~ 5% w/v (例えば、0.05% w/v、0.1% w/v、0.2% w/v、0.5% w/v、1% w/v、2% w/v、3% w/v、4% w/v、又は5% w/v) の範囲内である。いくつかの実施形態では、アラニンの量は、組成物の0.5重量%である。本明細書に記載の実施形態のいずれかでは、本明細書に記載の医薬組成物は、生化学的エネルギー源を含まない。

10

【0133】

いくつかの実施形態では、
リポ酸コリンエステル塩、
ヒドロキシプロピル - シクロデキストリン、
任意選択により、等張化剤、
任意選択により、粘度調整剤、
任意選択により、緩衝剤、及び
任意選択により、防腐剤
を含む、医薬組成物が本明細書で提供される。

20

【0134】

いくつかの実施形態では、医薬組成物は水性である。

【0135】

いくつかの実施形態では、
約0.5% w/v ~ 約5% w/v (リポ酸コリンエステルに基づく) のリポ酸コリンエステル塩、
約2% w/v ~ 約25% w/v のヒドロキシプロピル - シクロデキストリン、
最大300 mM の等張化剤、
0% w/v ~ 約20% w/v の粘度調整剤、
0% w/v ~ 約1% w/v の緩衝剤、及び
0% w/v ~ 約0.5% w/v の防腐剤
を含む、医薬組成物が本明細書で提供される。

30

【0136】

いくつかの実施形態では、
約0.5% w/v ~ 約5% w/v (リポ酸コリンエステルに基づく) のリポ酸コリンエステル塩、
約2% w/v ~ 約25% w/v のヒドロキシプロピル - シクロデキストリン、
イオン性等張化剤、非イオン性等張化剤、及びそれらの混合物からなる群から選択される、
最大300 mM の等張化剤、
0% w/v ~ 約20% w/v の粘度調整剤、
0% w/v ~ 約1% w/v の緩衝剤、及び
0% w/v ~ 約0.5% w/v の防腐剤
を含む、医薬組成物が本明細書で提供される。

40

【0137】

いくつかの実施形態では、
約0.5% w/v ~ 約5% w/v (リポ酸コリンエステルに基づく) のリポ酸コリンエステルトシレート、
約2% w/v ~ 約25% w/v のヒドロキシプロピル - シクロデキストリン、
最大150 mM のイオン性等張化剤又は最大300 mM の非イオン性等張化剤、
0% w/v ~ 約20% w/v の粘度調整剤、

50

0 % w / v ~ 約 1 % w / v の緩衝剤、及び
0 % w / v ~ 約 0 . 5 % w / v の防腐剤
を含む、医薬組成物が本明細書で提供される。

【 0 1 3 8 】

いくつかの実施形態では、

約 0 . 5 % w / v ~ 約 5 % w / v (リポ酸コリンエステルに基づく) のヨウ化リポ酸コリンエステル、

約 2 % w / v ~ 約 2 5 % w / v のヒドロキシプロピル - - シクロデキストリン、
最大 1 5 0 m M のイオン性等張化剤又は最大 3 0 0 m M の非イオン性等張化剤、

0 % w / v ~ 約 2 0 % w / v の粘度調整剤、

0 % w / v ~ 約 1 % w / v の緩衝剤、及び

0 % w / v ~ 約 0 . 5 % w / v の防腐剤

を含む、医薬組成物が本明細書で提供される。

【 0 1 3 9 】

いくつかの実施形態では、

約 0 . 5 % w / v ~ 約 5 % w / v (リポ酸コリンエステルに基づく) のリポ酸コリンエステルベシレート、

約 2 % w / v ~ 約 2 5 % w / v のヒドロキシプロピル - - シクロデキストリン、
最大 1 5 0 m M のイオン性等張化剤又は最大 3 0 0 m M の非イオン性等張化剤、

0 % w / v ~ 約 2 0 % w / v の粘度調整剤、

0 % w / v ~ 約 1 % w / v の緩衝剤、及び

0 % w / v ~ 約 0 . 5 % w / v の防腐剤

を含む、医薬組成物が本明細書で提供される。

【 0 1 4 0 】

いくつかの実施形態では、

約 0 . 5 % w / v ~ 約 5 % w / v (リポ酸コリンエステルに基づく) の塩化リポ酸コリンエステル、

約 2 % w / v ~ 約 2 5 % w / v のヒドロキシプロピル - - シクロデキストリン、
最大 1 5 0 m M のイオン性等張化剤又は最大 3 0 0 m M の非イオン性等張化剤、

0 % w / v ~ 約 2 0 % w / v の粘度調整剤、

0 % w / v ~ 約 1 % w / v の緩衝剤、及び

0 % w / v ~ 約 0 . 5 % w / v の防腐剤

を含む、医薬組成物が本明細書で提供される。

【 0 1 4 1 】

いくつかの実施形態では、

約 0 . 5 % w / v ~ 約 5 % w / v (リポ酸コリンエステルに基づく) のリポ酸コリンエステルトシレート、

約 2 % w / v ~ 約 2 5 % w / v のヒドロキシプロピル - - シクロデキストリン、
最大 1 5 0 m M のイオン性等張化剤又は最大 3 0 0 m M の非イオン性等張化剤、

0 % w / v ~ 約 2 0 % w / v の粘度調整剤、

0 . 0 1 % w / v ~ 約 1 % w / v の緩衝剤、及び

0 % w / v ~ 約 0 . 5 % w / v の防腐剤

を含む、医薬組成物が本明細書で提供される。

【 0 1 4 2 】

いくつかの実施形態では、

約 0 . 5 % w / v ~ 約 5 % w / v (リポ酸コリンエステルに基づく) のリポ酸コリンエステルトシレート、

約 2 % w / v ~ 約 2 5 % w / v のヒドロキシプロピル - - シクロデキストリン、
最大 1 5 0 m M のイオン性等張化剤又は最大 3 0 0 m M の非イオン性等張化剤、

0 . 0 1 % w / v ~ 約 2 0 % w / v の粘度調整剤、

10

20

30

40

50

0.01% w/v ~ 約1% w/v の緩衝剤、及び
塩化ベンザルコニウム、ソルビン酸、ホウ酸、及びそれらの混合物からなる群から選択される、0% w/v ~ 約0.5% w/v の防腐剤
を含む、医薬組成物が本明細書で提供される。

【0143】

いくつかの実施形態では、

約0.5% w/v ~ 約5% w/v (リポ酸コリンエステルに基づく) のリポ酸コリンエステルトシレート、

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

最大150 mM のイオン性等張化剤又は最大300 mM の非イオン性等張化剤、

0% w/v ~ 約20% w/v の粘度調整剤、

0% w/v ~ 約1% w/v の緩衝剤、及び

ソルビン酸、ホウ酸、及びそれらの混合物からなる群から選択される、0% w/v ~ 約0.5% w/v の防腐剤

を含む、医薬組成物が本明細書で提供され、

ここで、医薬組成物は、生化学的エネルギー源を含まない。

【0144】

いくつかの実施形態では、

約0.5% w/v ~ 約5% w/v (リポ酸コリンエステルに基づく) のリポ酸コリンエステルトシレート、

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

最大150 mM のイオン性等張化剤又は最大300 mM の非イオン性等張化剤、

0% w/v ~ 約20% w/v の粘度調整剤、

0% w/v ~ 約1% w/v の緩衝剤、及び

0% w/v ~ 約0.5% w/v の防腐剤

を含む、医薬組成物が本明細書で提供され、

ここで、医薬組成物は、塩化ベンザルコニウムを含まず、生化学的エネルギー源を含まない。

【0145】

いくつかの実施形態では、

約0.5% w/v ~ 約5% w/v (リポ酸コリンエステルに基づく) のリポ酸コリンエステルトシレート、

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

塩化ナトリウム、塩化カリウム、及びそれらの混合物からなる群から選択される、約1 mM ~ 約150 mM の等張化剤、又はマンニトール、デキストロース、グリセリン、プロピレングリコール及びそれらの混合物からなる群から選択される、約1 mM ~ 約300 mM の等張化剤、

ポリエチレングリコール、セルロース剤、及びそれらの混合物からなる群から選択される、約0.01% w/v ~ 約20% w/v の粘度調整剤、

リン酸緩衝剤 (例えば、リン酸ナトリウム一塩基性一水和物、リン酸ナトリウム二塩基性無水物)、酢酸緩衝剤、クエン酸緩衝剤、ホウ酸緩衝剤、及びHBS (ハンクス平衡塩溶液) からなる群から選択される、約0.01% w/v ~ 約1% w/v の緩衝剤、

ここで、医薬組成物は、約4.3 ~ 約4.7 のpHを有し、

0% w/v ~ 約0.5% w/v の防腐剤

を含む、医薬組成物が本明細書で提供され、

ここで、医薬組成物は、塩化ベンザルコニウムを含まず、生化学的エネルギー源、例えば、アラニンを含まない。

【0146】

いくつかの実施形態では、

約0.5% w/v ~ 約5% w/v (リポ酸コリンエステルに基づく) のリポ酸コリンエス

10

20

30

40

50

テルトシレート、

約 2 % w / v ~ 約 2.5 % w / v のヒドロキシプロピル - - シクロデキストリン、
塩化ナトリウム、塩化カリウム、及びそれらの混合物からなる群から選択される、約 1 mM ~ 約 150 mM の等張化剤、又はマンニトール、デキストロース、及びそれらの混合物
からなる群から選択される、約 1 mM ~ 約 300 mM の等張化剤、

ポリエチレングリコール、セルロース剤、及びそれらの混合物からなる群から選択される、
約 0.01 % w / v ~ 約 20 % w / v の粘度調整剤、

リン酸緩衝剤（例えば、リン酸ナトリウム一塩基性一水和物、リン酸ナトリウム二塩基性
無水物）、酢酸緩衝剤、及びそれらの混合物からなる群から選択される、約 0.01 % w
/ v ~ 約 1 % w / v の緩衝剤、

を含む、医薬組成物が本明細書で提供され、

ここで、医薬組成物は、約 4.3 ~ 約 4.7 の pH を有し、

0 % w / v ~ 約 0.5 % w / v の防腐剤、

ここで、医薬組成物は、塩化ベンザルコニウムを含まず、生化学的エネルギー源、例えば、
アラニンを含まない。

【0147】

いくつかの実施形態では、

約 0.5 % w / v ~ 約 5 % w / v（リポ酸コリンエステルに基づく）のリポ酸コリンエス
テルトシレート、

リポ酸コリンエステルトシレートと等モル量のヒドロキシプロピル - - シクロデキスト
リン、

塩化ナトリウム及び塩化カリウムからなる群から選択される、約 0.2 % w / v ~ 約 1 %
w / v の等張化剤、又はマンニトール、デキストロース、及びそれらの混合物からなる群
から選択される、約 1 mM ~ 約 300 mM の等張化剤、

セルロース剤からなる群から選択される、約 0.01 % w / v ~ 約 1 % w / v の粘度調整
剤、並びに

リン酸緩衝剤（例えば、リン酸ナトリウム一塩基性一水和物、リン酸ナトリウム二塩基性
無水物）、酢酸緩衝剤、及びそれらの混合物からなる群から選択される、約 0.01 % w
/ v ~ 約 0.5 % w / v の緩衝剤

を含む、医薬組成物が本明細書で提供され、

ここで、医薬組成物は、約 4.3 ~ 約 4.7 の pH を有し、

ここで、医薬組成物は、防腐剤を含まず、生化学的エネルギー源、例えば、アラニンを含
まず、

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

【0148】

いくつかの実施形態では、

約 0.5 % w / v ~ 約 5 % w / v（リポ酸コリンエステルに基づく）のリポ酸コリンエス
テルトシレート、

リポ酸コリンエステルトシレートと等モル量のヒドロキシプロピル - - シクロデキスト
リン、

塩化ナトリウム及び塩化カリウムからなる群から選択される、約 0.2 % w / v ~ 約 1 %
w / v の等張化剤、又はマンニトール、デキストロース、及びそれらの混合物からなる群
から選択される、約 1 mM ~ 約 300 mM の等張化剤、

セルロース剤からなる群から選択される、約 0.01 % w / v ~ 約 1 % w / v の粘度調整
剤、並びに

リン酸緩衝剤（例えば、リン酸ナトリウム一塩基性一水和物、リン酸ナトリウム二塩基性
無水物）、酢酸緩衝剤、及びそれらの混合物からなる群から選択される、約 0.01 % w
/ v ~ 約 0.5 % w / v の緩衝剤

を含む、医薬組成物が本明細書で提供され、

10

20

30

40

50

ここで、医薬組成物は、約 4.3 ~ 約 4.7 の pH を有し、
 ここで、医薬組成物は、防腐剤を含まず、生化学的エネルギー源、例えば、アラニンを含
 まず、
 ここで、医薬組成物は、無菌非経口複数回投与組成物に関する欧州薬局方の保存基準を満
 たす。

【0149】

いくつかの実施形態では、
 約 0.5 % w / v ~ 約 5 % w / v (リポ酸コリンエステルに基づく) のリポ酸コリンエス
 テルトシレート、
 リポ酸コリンエステルトシレートと略等モル量のヒドロキシプロピル - シクロデキス
 トリン、
 塩化ナトリウム、塩化カリウムからなる群から選択される、約 0.2 % w / v ~ 約 1 % w
 / v の等張化剤、又はマンニトール、デキストロース、及びそれらの混合物からなる群か
 ら選択される、約 1 mM ~ 約 300 mM の等張化剤、
 セルロース剤からなる群から選択される、約 0.01 % w / v ~ 約 1 % w / v の粘度調整
 剤、並びに
 リン酸緩衝剤 (例えば、リン酸ナトリウム一塩基性一水和物、リン酸ナトリウム二塩基性
 無水物) 、酢酸緩衝剤、及びそれらの混合物からなる群から選択される、約 0.01 % w
 / v ~ 約 0.5 % w / v の緩衝剤、
 を含む、医薬組成物が本明細書で提供され、
 ここで、医薬組成物は、約 4.3 ~ 約 4.7 の pH を有する。

10

20

【0150】

いくつかの実施形態では、
 約 0.5 % w / v 、約 1.3 % w / v 、約 2.3 % w / v 、約 3 % w / v 、又は約 4 % w
 / v (リポ酸コリンエステルに基づく) のリポ酸コリンエステルトシレート、
 リポ酸コリンエステルトシレートと略等モル量のヒドロキシプロピル - シクロデキス
 トリン、
 塩化ナトリウム及び塩化カリウムからなる群から選択される、約 0.1 % w / v ~ 約 1 %
 w / v の等張化剤、
 セルロース剤からなる群から選択される、約 0.1 % w / v ~ 約 0.75 % w / v の粘度
 調整剤、並びに
 リン酸緩衝剤 (例えば、リン酸ナトリウム一塩基性一水和物、リン酸ナトリウム二塩基性
 無水物) 、酢酸緩衝剤、及びそれらの混合物からなる群から選択される、約 0.01 % w
 / v ~ 約 0.5 % w / v の緩衝剤
 を含む、医薬組成物が本明細書で提供される。
 ここで、医薬組成物は、約 4.3 ~ 約 4.7 の pH を有し、
 ここで、医薬組成物は、防腐剤を含まず、アラニンを含まず、
 ここで、医薬組成物は、無菌非経口複数回投与組成物に関する米国薬局方の保存基準を満
 たす。

30

40

【0151】

いくつかの実施形態では、
 約 0.5 % w / v 、約 1.3 % w / v 、約 2.3 % w / v 、約 3 % w / v 、又は約 4 % w
 / v (リポ酸コリンエステルに基づく) のリポ酸コリンエステルトシレート、
 約 1.5 % w / v 、約 2.5 % w / v 、約 3.2 % w / v 、約 6.3 % w / v 、約 11.2 % w / v 、約 15 % w / v 、又は約 19.6 % w / v のヒドロキシプロピル - シク
 ロデキストリン、
 塩化ナトリウム及び塩化カリウムからなる群から選択される、約 0.1 % w / v ~ 約 1 %
 w / v の等張化剤、
 セルロース剤からなる群から選択される、約 0.1 % w / v ~ 約 0.75 % w / v の粘度
 調整剤、並びに

50

リン酸緩衝剤（例えば、リン酸ナトリウム一塩基性一水和物、リン酸ナトリウム二塩基性無水物）、酢酸緩衝剤、及びそれらの混合物からなる群から選択される、約 0.01 % w / v ~ 約 0.5 % w / v の緩衝剤

を含む、医薬組成物が本明細書で提供され、

ここで、医薬組成物は、約 4.3 ~ 約 4.7 の pH を有し、

ここで、医薬組成物は、防腐剤を含まず、アラニンを含まず、

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

【0152】

いくつかの実施形態では、

約 0.5 % w / v、約 1.3 % w / v、約 2.3 % w / v、約 3 % w / v、又は約 4 % w / v（リポ酸コリンエステルに基づく）のリポ酸コリンエステルトシレート、

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

塩化ナトリウム及び塩化カリウムからなる群から選択される、約 0.1 % w / v ~ 約 1 % w / v の等張化剤、

セルロース剤からなる群から選択される、約 0.1 % w / v ~ 約 0.75 % w / v の粘度調整剤、並びに

リン酸緩衝剤（例えば、リン酸ナトリウム一塩基性一水和物、リン酸ナトリウム二塩基性無水物）、酢酸緩衝剤、及びそれらの混合物からなる群から選択される、約 0.01 % w / v ~ 約 0.5 % w / v の緩衝剤

を含む、医薬組成物が本明細書で提供され、

ここで、医薬組成物は、約 4.3 ~ 約 4.7 の pH を有し、

ここで、医薬組成物は、防腐剤を含まず、アラニンを含まず、

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

【0153】

いくつかの実施形態では、

約 0.5 % w / v、約 1.3 % w / v、約 2.3 % w / v、約 3 % w / v、又は約 4 % w / v（リポ酸コリンエステルに基づく）のリポ酸コリンエステルトシレート、

リポ酸コリンエステルと略等モル量のヒドロキシプロピル - シクロデキストリン、

約 0.1 % w / v ~ 約 1 % w / v の塩化ナトリウム、

約 0.1 % w / v ~ 約 0.75 % w / v のヒドロキシプロピルメチルセルロース又はヒドロキシエチルセルロース、及び

約 0.01 % w / v ~ 約 0.5 % w / v の酢酸緩衝剤

を含む、医薬組成物が本明細書で提供され、

ここで、医薬組成物は、約 4.3 ~ 約 4.7 の pH を有し、

ここで、医薬組成物は、約 250 mOsm ~ 約 425 mOsm の浸透圧を有し、

ここで、医薬組成物は、防腐剤を含まず、アラニンを含まず、

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

【0154】

いくつかの実施形態では、

約 0.5 % w / v、約 1.3 % w / v、約 2.3 % w / v、約 3 % w / v、又は約 4 % w / v（リポ酸コリンエステルに基づく）のリポ酸コリンエステルトシレート、

約 1.5 % w / v、約 2.5 % w / v、約 3.2 % w / v、約 6.3 % w / v、約 11.2 % w / v、約 15 % w / v、又は約 19.6 % w / v のヒドロキシプロピル - シクロデキストリン、

約 0.1 % w / v ~ 約 1 % w / v の塩化ナトリウム、

10

20

30

40

50

約 0.1 % w / v ~ 約 0.75 % w / v のヒドロキシプロピルメチルセルロース、
約 0.01 % w / v ~ 約 0.5 % w / v の酢酸緩衝剤、
を含む、医薬組成物が本明細書で提供され、
ここで、医薬組成物は、約 4.3 ~ 約 4.7 の pH を有し、
ここで、医薬組成物は、約 250 mOsm ~ 約 425 mOsm の浸透圧を有し、
ここで、医薬組成物は、防腐剤を含まず、アラニンを含まず、
ここで、医薬組成物は、無菌非経口複数回投与組成物に関する米国薬局方の保存基準を満たす。

【0155】

いくつかの実施形態では、

約 0.5 % w / v、約 1.3 % w / v、約 2.3 % w / v、約 3 % w / v、又は約 4 % w / v (リポ酸コリンエステルに基づく) のリポ酸コリンエステルトシレート、
約 1.5 % w / v、約 2.5 % w / v、約 3.3 % w / v、約 6.7 % w / v、約 11.5 % w / v、約 15.0 % w / v、又は約 19.6 % w / v のヒドロキシプロピル - シクロデキストリン、

約 0.1 % w / v ~ 約 1 % w / v の塩化ナトリウム、

約 0.1 % w / v ~ 約 0.75 % w / v のヒドロキシプロピルメチルセルロース、

約 0.01 % w / v ~ 約 0.5 % w / v の酢酸緩衝剤

を含む、医薬組成物が本明細書で提供され、

ここで、医薬組成物は、約 4.3 ~ 約 4.7 の pH を有し、

ここで、医薬組成物は、約 250 mOsm ~ 約 425 mOsm の浸透圧を有し、

ここで、医薬組成物は、防腐剤を含まず、アラニンを含まず、

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

【0156】

無菌非経口複数回投与組成物に関する米国、欧州、又は日本の薬局方保存基準は、当業者に公知であり、例えば、(非特許文献1)に記載されている。いくつかの実施形態では、医薬組成物は、無菌非経口複数回投与組成物に関する欧州(E.P.)薬局方の保存基準を満たす。いくつかの実施形態では、医薬組成物は、無菌非経口複数回投与組成物に関する日本(J.P.)薬局方の保存基準を満たす。

【0157】

いくつかの実施形態では、細菌チャレンジ生物とインキュベートした場合、本明細書に記載の医薬組成物は、7日でチャレンジ生物の最初に計算された数から1.0 log以上の減少、及び/又は14日でチャレンジ生物の最初の数から3.0 log以上の減少、及び/又は28日でチャレンジ生物の14日の数からの増加なしを達成する。いくつかの実施形態では、酵母又はカビチャレンジ生物とインキュベートした場合、本明細書に記載の医薬組成物は、7、14、及び28日で、チャレンジ生物の最初に計算された数からの増加を達成しない。

【0158】

追加又は代替の実施形態では、細菌チャレンジ生物とインキュベートした場合、本明細書に記載の医薬組成物は、24時間でチャレンジ生物の最初に計算された数から1 log以上の減少、及び/又は7日でチャレンジ生物の最初の数から3 log以上の減少、及び/又は28日でチャレンジ生物の14日の数からの増加なしを達成する。特定の実施形態では、細菌チャレンジ生物とインキュベートした場合、本明細書に記載の医薬組成物は、6時間でチャレンジ生物の最初に計算された数から2 log以上の減少、及び/又は24時間でチャレンジ生物の最初の数から3 log以上の減少、及び/又は28日でチャレンジ生物の細菌数の回復なしを達成する。いくつかの実施形態では、酵母又はカビチャレンジ生物とインキュベートした場合、本明細書に記載の医薬組成物は、14日でチャレンジ生物の最初に計算された数から1 log以上の減少、及び/又は28日でチャレンジ生物の14日の数からの増加なしを達成する。いくつかの実施形態では、酵母又はカビチャレン

10

20

30

40

50

ジ生物とインキュベートした場合、本明細書に記載の医薬組成物は、7日でチャレンジ生物の最初に計算された数から210g以上の減少、及び/又は28日でチャレンジ生物の14日の数からの増加なしを達成する。

【0159】

追加又は代替の実施形態では、細菌チャレンジ生物とインキュベートした場合、本明細書に記載の医薬組成物は、14日で接種数の0.1%以下の減少、及び14日後のレベルと同じか又はそれより低い、28日での細菌数を達成する。追加の又は代替の実施形態では、酵母又はカビチャレンジ生物とインキュベートした場合、本明細書に記載の医薬組成物は、28日で、14日後のレベルと同じであるか、又はそれより少ない微生物数を達成する。

10

【0160】

本明細書に記載の微生物チャレンジ試験のいずれかにおいて、細菌チャレンジ生物は、黄色ブドウ球菌 (*Staphylococcus aureus*)、緑膿菌 (*Escherichia coli*)、大腸菌 (*Escherichia coli*)、又はそれらの組み合わせである。特定の実施形態では、酵母及びカビチャレンジ生物は、カンジダ・アルビカンス (*Candida albicans*)、アスペルギルス・ブラジリエンシス (*Aspergillus brasiliensis*)、又はそれらの組み合わせである。本明細書に記載のいずれかの微生物チャレンジ試験において、チャレンジ生物は、 $10^5 \sim 10^6$ コロニー形成単位/mlの濃度でインキュベートされる。本明細書に記載される場合、微生物数における「増加なし」は、以前に測定されたレベルよりも0.5log

20

【0161】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載の医薬組成物は、25で10週間の保存後、リポ酸コリンエステルの初期量の少なくとも95%、少なくとも96%、少なくとも97%、又は少なくとも98%を含有する。いくつかの実施形態では、本明細書に記載の医薬組成物は、25で13週間の保存後、リポ酸コリンエステルの初期量の少なくとも95%、少なくとも96%、少なくとも97%、又は少なくとも98%を含有する。いくつかの実施形態では、本明細書に記載の医薬組成物は、25で少なくとも10週間（例えば、10週間、3ヶ月、13週間、6ヶ月、9ヶ月、12ヶ月、15ヶ月、18ヶ月、21ヶ月、及び24ヶ月）の保存後、リポ酸コリンエステルの初期量の少なくとも95%、少なくとも96%、少なくとも97%、又は少なくとも98%を含有する。いくつかの実施形態では、本明細書に記載の医薬組成物は、40で13週間の保存後、リポ酸コリンエステルの初期量の少なくとも80%、少なくとも85%、少なくとも86%、少なくとも87%、又は少なくとも88%を含有する。いくつかの実施形態では、本明細書に記載の医薬組成物は、40で少なくとも10週間（例えば、10週間、3ヶ月、13週間、6ヶ月、9ヶ月、12ヶ月、15ヶ月、18ヶ月、21ヶ月、及び24ヶ月）の保存後、リポ酸コリンエステルの初期量の少なくとも80%、少なくとも85%、少なくとも86%、少なくとも87%、又は少なくとも88%を含有する。

30

【0162】

追加又は代替の実施形態では、本明細書に記載の医薬組成物は、ウサギに投与した場合、粘度調整剤を含まない医薬組成物の房水リポ酸濃度の少なくとも2倍、少なくとも2.5倍、少なくとも3倍、少なくとも3.5倍、少なくとも4倍、少なくとも5倍、少なくとも6倍、少なくとも7倍、少なくとも8倍、少なくとも9倍、又は少なくとも10倍である、最大房水リポ酸濃度 (C_{max}) をもたらず。特定の実施形態では、粘度調整剤は、ヒドロキシプロピルメチルセルロースである。

40

【0163】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載の医薬組成物は、ウサギに投与した場合、粘度調整剤を含まない医薬組成物の房水リポ酸濃度の少なくとも2倍、少なくとも2.5倍、少なくとも3倍、少なくとも3.5倍、少なくとも4倍、少なくとも5倍、少なくとも6倍、少なくとも7倍、少なくとも8倍、少なくとも9倍、又は少なくとも10倍である、最大

50

角膜リポ酸濃度 (Cmax) をもたらす。特定の実施形態では、粘度調整剤は、ヒドロキシプロピルメチルセルロースである。

【0164】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載の医薬組成物は、眼への投与に適している。例えば、本明細書に記載の医薬組成物は、眼刺激を引き起こさないか、又は最小レベルの眼刺激を引き起こす。特定の実施形態では、LACE に関する HPLC ピーク面積で測定した場合、本明細書に記載の医薬組成物は、約 2 % 未満、約 1 % 未満、約 0.5 % 未満、約 0.4 % 未満、約 0.3 % 未満、約 0.2 % 未満、又は約 0.1 % 未満の LACE の結合種を含む。

【0165】

LACE 塩製剤の作製方法

いくつかの実施形態では、

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

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

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

任意選択により、溶液を滅菌して最終製剤を提供するプロセス

によって調製された LACE 塩の医薬組成物が本明細書に記載される。

【0166】

いくつかの実施形態では、LACE 塩は、LACE トシレートである。いくつかの実施形態では、粘度調整剤、LACE 塩、及び / 又はヒドロキシプロピル - ベータ - シクロデキストリンは、ストック溶液として添加される。いくつかの実施形態では、リポ酸コリンエステルとヒドロキシプロピル - ベータ - シクロデキストリンとの混合の温度は、30 よりも低いか、又は 20 ~ 25 である。いくつかの実施形態では、混合は、不活性ガス (例えば、窒素) 雰囲気中で実施される。いくつかの実施形態では、pH は、濃水酸化ナトリウム又は濃塩酸を使用して調整される。特定の実施形態では、医薬組成物は、滅菌る過によって滅菌される。さらなる実施形態では、ストック溶液及び / 又はリポ酸コリンエステル及びヒドロキシプロピル - ベータ - シクロデキストリンの溶液は、滅菌る過によって滅菌される。特定の実施形態では、水は、注射用水である。

【0167】

いくつかの実施形態では、最終的な医薬組成物は、眼科用ボトルに充填される。いくつかの実施形態では、眼科用ボトルは、1 型医薬ガラス、高密度ポリエチレン (HDPE)、ポリプロピレン (PP)、低密度ポリエチレン (LDPE)、ポリエチレンテレフタレート (PET)、及びポリテトラフルオロエチレン (PTFE) からなる群から選択される。いくつかの実施形態では、眼科用ボトルは、ブロー・フィル・シールユニットである。いくつかの実施形態では、眼科用ボトルは、複数回投与ユニットである。いくつかの実施形態では、眼科用ボトルはさらに、ガス不透過性材料のパウチ中に包装される。さらなる実施形態では、ガス不透過性材料は、箔である。さらなる実施形態では、パウチは、脱酸素剤をさらに含む。

【0168】

使用方法

リポ酸コリンエステル塩形態 (例えば、本明細書に記載されるようなもの) は、酸化的損傷に関連する疾患又は障害を処置又は予防するための方法において使用することができる。酸化的損傷に関連する疾患又は障害は公知である。

【0169】

いくつかの実施形態では、本発明は、本明細書に記載の LACE 塩形態のいずれかの治療有効量を対象の眼に投与することを含む、それを必要とする対象における眼疾患を処置す

10

20

30

40

50

る方法を提供する。

【0170】

いくつかの実施形態では、眼疾患は、老眼、ドライアイ、白内障、黄斑変性症（加齢性黄斑変性症を含む）、網膜症（糖尿病性網膜症を含む）、緑内障、又は眼炎症である。特定の実施形態では、眼疾患は、老眼である。

【0171】

いくつかの実施形態では、本発明は、アニオンを考慮せず L A C E カチオンを使用して測定する場合、組成物の重量の約 0.1% ~ 10% の濃度（例えば、0.1%、1.0%、1.5%、3%、4%、5%、又は特定の数値の間の任意の範囲）のリボ酸コリンエステル塩を含む医薬組成物を投与することを含む、それを必要とする対象における眼疾患を処置する方法を提供する。例えば、塩化 L A C E 1.5% w/v は 1.3% L A C E に相当する。特定の実施形態では、本発明は、アニオンを考慮せず L A C E カチオンを使用して測定する場合、組成物の重量の約 0.1% ~ 10% の濃度（例えば、0.1%、1.0%、1.5%、3%、4%、5%、又は特定の数値の間の任意の範囲）のリボ酸コリンエステルトシレートを含む医薬組成物を投与することを含む、それを必要とする対象における眼疾患を処置する方法を提供する。特定の実施形態では、眼疾患は、老眼である。

10

【0172】

いくつかの実施形態では、本発明は、有効量の L A C E トシレートを対象に投与することによって、対象における距離補正近見視力（D C N V A）を少なくとも 1 文字、少なくとも 2 文字、少なくとも 3 文字、少なくとも 4 文字、又は少なくとも 5 文字で改善する方法を提供する。いくつかの実施形態では、対象の両眼 D C N V A におけるベースラインからの変化が評価される。いくつかの実施形態では、対象の単眼 D C N V A におけるベースラインからの変化が評価される。

20

【0173】

いくつかの実施形態では、本発明は、有効量の L A C E トシレートを対象に投与することによって、水晶体の調節幅を、対象において少なくとも 0.1 ジオプトリー（D）（例えば、0.1、0.2、0.5、1、1.2、1.5、1.8、2、2.5、3、又は 5 ジオプトリー）増加させる方法を提供する。いくつかの実施形態では、本発明は、細胞を有効量の L A C E トシレートと接触させることによって、細胞への酸化的損傷を処置する方法を提供する。いくつかの実施形態では、本発明は、有効量の L A C E トシレートを対象に投与することによって、それを必要とする対象の眼球水晶体におけるジスルフィド結合を低減する方法を提供する。

30

【0174】

投与量

いくつかの実施形態では、約 0.001 mg ~ 約 50 mg のリボ酸コリンエステルの 1 日総用量を、塩形態、例えば、リボ酸コリンエステルトシレート、リボ酸コリンエステルベシレート、塩化リボ酸コリンエステル又はヨウ化リボ酸コリンエステルで、患者に投与することを含む、酸化的損傷、例えば、老眼に関連する疾患又は障害を処置又は予防するための方法が本明細書で提供される。さらなる実施形態では、約 0.1 mg ~ 約 5 mg のリボ酸コリンエステル、約 0.2 mg ~ 約 3 mg のリボ酸コリンエステル、約 0.4 mg ~ 約 2.5 mg のリボ酸コリンエステルの 1 日総用量を、塩形態、例えば、リボ酸コリンエステルトシレート、リボ酸コリンエステルベシレート、塩化リボ酸コリンエステル又はヨウ化リボ酸コリンエステルで、患者に眼投与することを含む、酸化的損傷、例えば、老眼に関連する疾患又は障害を処置又は予防するための方法が本明細書で提供される。さらなる実施形態では、約 0.2 mg、約 0.4 mg、約 0.5 mg、約 0.8 mg、約 0.9 mg、約 1 mg、約 1.1 mg、約 1.2 mg、約 1.4 mg、約 1.5 mg、約 1.6 mg、約 2.1 mg、約 2.4 mg、約 2.8 mg、又は約 3.2 mg のリボ酸コリンエステルの 1 日総用量を、塩形態、例えば、リボ酸コリンエステルトシレート、リボ酸コリンエステルベシレート、塩化リボ酸コリンエステル又はヨウ化リボ酸コリンエステルで、患者に眼投与することを含む、酸化的損傷、例えば、老眼に関連する疾患又は障害を処置

40

50

又は予防するための方法が本明細書で提供される。いくつかの実施形態では、リポ酸コリンエステル塩は、リポ酸コリンエステルトシレートである。特定の実施形態では、リポ酸コリンエステルは、(R) - リポ酸コリンエステル塩を含む。さらなる実施形態では、リポ酸コリンエステル塩は、実質的に全て(R) - リポ酸コリンエステルトシレートを含む。特定の実施形態では、約0.2 mg ~ 約7 mg、又は約0.5 mg ~ 約5 mg、又は約0.7 mg ~ 約3.5 mg、又は約0.3 mg、約0.8 mg、約0.6 mg、約1.0 mg、約1.5 mg、約1.7 mg、約2.0 mg、約2.2 mg、約2.3 mg、約2.5 mg、約2.6 mg、約3.0 mg、約3.4 mg、約3.9 mg、約4.5 mg、約5.0 mg、約6.0 mg、又は約6.7 mgのリポ酸コリンエステルトシレートの1日総用量を患者に眼投与することを含む、酸化的損傷、例えば、老眼に関連する疾患又は障害を処置又は予防するための方法が本明細書で提供される。さらなる実施形態では、リポ酸コリンエステル塩は、実質的に全て(R) - リポ酸コリンエステルトシレートを含む。当業者は、1日総用量を1日あたりの総投与数で割って、用量あたりの量を算出することを理解するであろう。

10

【0175】

投与経路及び投与計画

特定の実施形態では、リポ酸コリンエステル塩は、患者の眼に投与される。さらなる実施形態では、投与は、眼表面、例えば、角膜、結膜、結膜嚢、又は強角膜接合部、すなわち、角膜縁への投与である。

【0176】

20

いくつかの実施形態では、リポ酸コリンエステル塩、例えば、リポ酸コリンエステルトシレート、リポ酸コリンエステルベシレート、塩化リポ酸コリンエステルベシレート又はヨウ化リポ酸コリンエステルは、1日1回、2回、3回、4回、又は5回に分けた用量で対象に投与され得る。特定の実施形態では、LACE塩は、1日1回、2回、又は3回投与される。いくつかの実施形態では、LACE塩は、1日2回投与される。特定の実施形態では、LACE塩は、1日、2日、3日、4日、5日、6日、又は7日ごとに1回、対象に投与され得る。いくつかの実施形態では、LACE塩は、最大約12週間、又は約12週間を超えて、例えば、少なくとも4ヶ月、少なくとも5ヶ月、少なくとも6ヶ月、少なくとも9ヶ月、又は少なくとも1年にわたって投与され得る。

【0177】

30

いくつかの実施形態では、休薬期間は、LACE塩投与期間の後に続く。いくつかの実施形態では、休薬期間は、少なくとも約2週間であり、例えば、約2週間、約3週間、約1ヶ月、約2ヶ月、約3ヶ月、約4ヶ月、約5ヶ月、約6ヶ月、約9ヶ月、約12ヶ月、約18ヶ月、又は約24ヶ月を含む。

【0178】

使用方法

いくつかの実施形態では、

リポ酸コリンエステル塩、

ヒドロキシプロピル - シクロデキストリン、

任意選択により、等張化剤、

任意選択により、粘度調整剤、

任意選択により、緩衝剤、

任意選択により、防腐剤

を含む、医薬組成物を患者に眼投与することを含む、酸化的損傷、例えば、老眼に関連する、疾患又は障害を処置又は予防するための方法が本明細書で提供される。

40

【0179】

いくつかの実施形態では、医薬組成物は水性である。

【0180】

いくつかの実施形態では、

約0.5 % w / v ~ 約5 % w / v (リポ酸コリンエステルに基づく) のリポ酸コリンエス

50

テル塩、

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

最大 300 mM の等張化剤、

0 % w / v ~ 約 20 % w / v の粘度調整剤、

0 % w / v ~ 約 1 % w / v の緩衝剤、及び

0 % w / v ~ 約 0.5 % w / v の防腐剤

を含む、医薬組成物を患者に眼投与することを含む、酸化的損傷、例えば、老眼に関連する、疾患又は障害を処置又は予防するための方法が本明細書で提供される。

【0181】

いくつかの実施形態では、

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

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

イオン性等張化剤、非イオン性等張化剤、及びそれらの混合物からなる群から選択される、最大 300 mM の等張化剤、

0 % w / v ~ 約 20 % w / v の粘度調整剤、

0 % w / v ~ 約 1 % w / v の緩衝剤、及び

0 % w / v ~ 約 0.5 % w / v の防腐剤

を含む、医薬組成物を患者に眼投与することを含む、酸化的損傷、例えば、老眼に関連する、疾患又は障害を処置又は予防するための方法が本明細書で提供される。

【0182】

いくつかの実施形態では、

約 0.5 % w / v ~ 約 5 % w / v (リポ酸コリンエステルに基づく) のリポ酸コリンエステルトシレート、

約 1.5 % w / v ~ 約 25 % w / v のヒドロキシプロピル - - シクロデキストリン、

最大 150 mM のイオン性等張化剤又は最大 300 mM の非イオン性等張化剤、

0 % w / v ~ 約 20 % w / v の粘度調整剤、

0 % w / v ~ 約 1 % w / v の緩衝剤、及び

0 % w / v ~ 約 0.5 % w / v の防腐剤

を含む、医薬組成物を患者に眼投与することを含む、酸化的損傷、例えば、老眼に関連する、疾患又は障害を処置又は予防するための方法が本明細書で提供される。

【0183】

いくつかの実施形態では、

約 0.5 % w / v ~ 約 5 % w / v (リポ酸コリンエステルに基づく) のヨウ化リポ酸コリンエステル、

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

最大 150 mM のイオン性等張化剤又は最大 300 mM の非イオン性等張化剤、

0 % w / v ~ 約 20 % w / v の粘度調整剤、

0 % w / v ~ 約 1 % w / v の緩衝剤、及び

0 % w / v ~ 約 0.5 % w / v の防腐剤

を含む、医薬組成物を患者に眼投与することを含む、酸化的損傷、例えば、老眼に関連する、疾患又は障害を処置又は予防するための方法が本明細書で提供される。

【0184】

いくつかの実施形態では、

約 0.5 % w / v ~ 約 5 % w / v (リポ酸コリンエステルに基づく) のリポ酸コリンエステルベシレート、

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

最大 150 mM のイオン性等張化剤又は最大 300 mM の非イオン性等張化剤、

0 % w / v ~ 約 20 % w / v の粘度調整剤、

0 % w / v ~ 約 1 % w / v の緩衝剤、及び

10

20

30

40

50

0 % w / v ~ 約 0 . 5 % w / v の防腐剤

を含む、医薬組成物を患者に眼投与することを含む、酸化的損傷、例えば、老眼に関連する、疾患又は障害を処置又は予防するための方法が本明細書で提供される。

【 0 1 8 5 】

いくつかの実施形態では、

約 0 . 5 % w / v ~ 約 5 % w / v (リポ酸コリンエステルに基づく) の塩化リポ酸コリンエステル、

約 2 % w / v ~ 約 2 5 % w / v のヒドロキシプロピル - シクロデキストリン、

最大 1 5 0 m M のイオン性等張化剤又は最大 3 0 0 m M の非イオン性等張化剤、

0 % w / v ~ 約 2 0 % w / v の粘度調整剤、

0 % w / v ~ 約 1 % w / v の緩衝剤、及び

0 % w / v ~ 約 0 . 5 % w / v の防腐剤

を含む、医薬組成物を患者に眼投与することを含む、酸化的損傷、例えば、老眼に関連する、疾患又は障害を処置又は予防するための方法が本明細書で提供される。

【 0 1 8 6 】

いくつかの実施形態では、

約 0 . 5 % w / v ~ 約 5 % w / v (リポ酸コリンエステルに基づく) のリポ酸コリンエステルトシレート、

約 2 % w / v ~ 約 2 5 % w / v のヒドロキシプロピル - シクロデキストリン、

最大 1 5 0 m M のイオン性等張化剤又は最大 3 0 0 m M の非イオン性等張化剤、

0 % w / v ~ 約 2 0 % w / v の粘度調整剤、

0 . 0 1 % w / v ~ 約 1 % w / v の緩衝剤、及び

塩化ベンザルコニウム、ソルビン酸、ホウ酸、及びそれらの混合物からなる群から選択される、0 % w / v ~ 約 0 . 5 % w / v の防腐剤

を含む、医薬組成物を患者に眼投与することを含む、酸化的損傷、例えば、老眼に関連する、疾患又は障害を処置又は予防するための方法が本明細書で提供される。

【 0 1 8 7 】

いくつかの実施形態では、

約 0 . 5 % w / v ~ 約 5 % w / v (リポ酸コリンエステルに基づく) のリポ酸コリンエステルトシレート、

約 2 % w / v ~ 約 2 5 % w / v のヒドロキシプロピル - シクロデキストリン、

最大 1 5 0 m M のイオン性等張化剤又は最大 3 0 0 m M の非イオン性等張化剤、

0 . 0 1 % w / v ~ 約 2 0 % w / v の粘度調整剤、

0 . 0 1 % w / v ~ 約 1 % w / v の緩衝剤、及び

塩化ベンザルコニウム、ソルビン酸、ホウ酸、及びそれらの混合物からなる群から選択される、0 % w / v ~ 約 0 . 5 % w / v の防腐剤

を含む、医薬組成物を患者に眼投与することを含む、酸化的損傷、例えば、老眼に関連する、疾患又は障害を処置又は予防するための方法が本明細書で提供される。

【 0 1 8 8 】

いくつかの実施形態では、

約 0 . 5 % w / v ~ 約 5 % w / v (リポ酸コリンエステルに基づく) のリポ酸コリンエステルトシレート、

約 2 % w / v ~ 約 2 5 % w / v のヒドロキシプロピル - シクロデキストリン、

最大 1 5 0 m M のイオン性等張化剤又は最大 3 0 0 m M の非イオン性等張化剤、

0 % w / v ~ 約 2 0 % w / v の粘度調整剤、

0 % w / v ~ 約 1 % w / v の緩衝剤、及び

ソルビン酸、ホウ酸、及びそれらの混合物からなる群から選択される、0 % w / v ~ 約 0 . 5 % w / v の防腐剤、

を含む、医薬組成物を患者に眼投与することを含む、酸化的損傷、例えば、老眼に関連する、疾患又は障害を処置又は予防するための方法が本明細書で提供され、

10

20

30

40

50

ここで、医薬組成物は、生化学的エネルギー源を含まない。

【 0 1 8 9 】

いくつかの実施形態では、

約 0 . 5 % w / v ~ 約 5 % w / v (リポ酸コリンエステルに基づく) のリポ酸コリンエステルトシレート、

約 2 % w / v ~ 約 2 5 % w / v のヒドロキシプロピル - - シクロデキストリン、

最大 1 5 0 m M のイオン性等張化剤又は最大 3 0 0 m M の非イオン性等張化剤、

0 % w / v ~ 約 2 0 % w / v の粘度調整剤、

0 % w / v ~ 約 1 % w / v の緩衝剤、及び

0 % w / v ~ 約 0 . 5 % w / v の防腐剤、

を含む、医薬組成物を患者に眼投与することを含む、酸化的損傷、例えば、老眼に関連する、疾患又は障害を処置又は予防するための方法が本明細書で提供され、

ここで、医薬組成物は、塩化ベンザルコニウムを含まず、生化学的エネルギー源を含まない。

【 0 1 9 0 】

いくつかの実施形態では、

約 0 . 5 % w / v ~ 約 5 % w / v (リポ酸コリンエステルに基づく) のリポ酸コリンエステルトシレート、

約 2 % w / v ~ 約 2 5 % w / v のヒドロキシプロピル - - シクロデキストリン、

塩化ナトリウム、塩化カリウム、及びそれらの混合物からなる群から選択される、約 1 m M ~ 約 1 5 0 m M の等張化剤、又はマンニトール、デキストロース、グリセリン、プロピレングリコール及びそれらの混合物からなる群から選択される、約 1 m M ~ 約 3 0 0 m M の等張化剤、

ポリエチレングリコール、セルロース剤、及びそれらの混合物からなる群から選択される、約 0 . 0 1 % w / v ~ 約 2 0 % w / v の粘度調整剤、

リン酸緩衝剤 (例えば、リン酸ナトリウム一塩基性一水和物、リン酸ナトリウム二塩基性無水物) 、酢酸緩衝剤、クエン酸緩衝剤、ホウ酸緩衝剤、及び H B S S (ハンクス平衡塩溶液) からなる群から選択される、約 0 . 0 1 % w / v ~ 約 1 % w / v の緩衝剤、並びに 0 % w / v ~ 約 0 . 5 % w / v の防腐剤

を含む、医薬組成物を患者に眼投与することを含む、酸化的損傷、例えば、老眼に関連する、疾患又は障害を処置又は予防するための方法が本明細書で提供され、

ここで、医薬組成物は、約 4 . 3 ~ 約 4 . 7 の p H を有し、

ここで、医薬組成物は、塩化ベンザルコニウムを含まず、生化学的エネルギー源を含まない。

【 0 1 9 1 】

いくつかの実施形態では、

約 0 . 5 % w / v ~ 約 5 % w / v (リポ酸コリンエステルに基づく) のリポ酸コリンエステルトシレート、

約 1 . 5 % w / v ~ 約 2 5 % w / v のヒドロキシプロピル - - シクロデキストリン、

塩化ナトリウム、塩化カリウム、及びそれらの混合物からなる群から選択される、約 1 m M ~ 約 1 5 0 m M の等張化剤、又はマンニトール、デキストロース、及びそれらの混合物からなる群から選択される、約 1 m M ~ 約 3 0 0 m M の等張化剤、

ポリエチレングリコール、セルロース剤、及びそれらの混合物からなる群から選択される、約 0 . 0 1 % w / v ~ 約 2 0 % w / v の粘度調整剤、

リン酸緩衝剤 (例えば、リン酸ナトリウム一塩基性一水和物、リン酸ナトリウム二塩基性無水物) 、酢酸緩衝剤、及びそれらの混合物からなる群から選択される、約 0 . 0 1 % w / v ~ 約 1 % w / v の緩衝剤、並びに

0 % w / v ~ 約 0 . 5 % w / v の防腐剤

を含む、医薬組成物を患者に眼投与することを含む、酸化的損傷、例えば、老眼に関連する、疾患又は障害を処置又は予防するための方法が本明細書で提供され、

10

20

30

40

50

ここで、医薬組成物は、約 4.3 ~ 約 4.7 の pH を有し、
 ここで、医薬組成物は、塩化ベンザルコニウムを含まず、生化学的エネルギー源を含まない。

【0192】

いくつかの実施形態では、

約 0.5 % w / v ~ 約 5 % w / v (リポ酸コリンエステルに基づく) のリポ酸コリンエステルトシレート、

リポ酸コリンエステルトシレートと等モル量のヒドロキシプロピル - シクロデキストリン、

塩化ナトリウム及び塩化カリウムからなる群から選択される、約 0.2 % w / v ~ 約 1 % w / v の等張化剤、又はマンニトール、デキストロース、及びそれらの混合物からなる群から選択される、約 1 mM ~ 約 300 mM の等張化剤、

セルロース剤からなる群から選択される、約 0.01 % w / v ~ 約 1 % w / v の粘度調整剤、並びに

リン酸緩衝剤 (例えば、リン酸ナトリウム一塩基性一水和物、リン酸ナトリウム二塩基性無水物)、酢酸緩衝剤、及びそれらの混合物からなる群から選択される、約 0.01 % w / v ~ 約 0.5 % w / v の緩衝剤

を含む、医薬組成物を患者に眼投与することを含む、酸化的損傷、例えば、老眼に関連する、疾患又は障害を処置又は予防するための方法が本明細書で提供され、

ここで、医薬組成物は、約 4.3 ~ 約 4.7 の pH を有し、

ここで、医薬組成物は、防腐剤を含まず、生化学的エネルギー源を含まず、

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

【0193】

いくつかの実施形態では、

約 0.5 % w / v ~ 約 5 % w / v (リポ酸コリンエステルに基づく) のリポ酸コリンエステルトシレート、

リポ酸コリンエステルトシレートと略等モル量のヒドロキシプロピル - シクロデキストリン、

塩化ナトリウム、塩化カリウムからなる群から選択される、約 0.2 % w / v ~ 約 1 % w / v の等張化剤、又はマンニトール、デキストロース、及びそれらの混合物からなる群から選択される、約 1 mM ~ 約 300 mM の等張化剤、

セルロース剤からなる群から選択される、約 0.01 % w / v ~ 約 1 % w / v の粘度調整剤、

リン酸緩衝剤 (例えば、リン酸ナトリウム一塩基性一水和物、リン酸ナトリウム二塩基性無水物)、酢酸緩衝剤、及びそれらの混合物からなる群から選択される、約 0.01 % w / v ~ 約 0.5 % w / v の緩衝剤、並びに

ソルビン酸、ホウ酸、及びそれらの混合物からなる群から選択される、0 % w / v ~ 約 0.5 % w / v の防腐剤、

を含む、医薬組成物を患者に眼投与することを含む、酸化的損傷、例えば、老眼に関連する、疾患又は障害を処置又は予防するための方法が本明細書で提供され、

ここで、医薬組成物は、約 4.3 ~ 約 4.7 の pH を有する。

【0194】

いくつかの実施形態では、

約 0.5 % w / v、約 1.3 % w / v、約 2.3 % w / v、約 3 % w / v、又は約 4 % w / v (リポ酸コリンエステルに基づく) のリポ酸コリンエステルトシレート、

リポ酸コリンエステルトシレートと略等モル量のヒドロキシプロピル - シクロデキストリン、

塩化ナトリウム及び塩化カリウムからなる群から選択される、約 0.1 % w / v ~ 約 1 % w / v の等張化剤、

10

20

30

40

50

セルロース剤からなる群から選択される、約 0.1 % w / v ~ 約 0.75 % w / v の粘度調整剤、並びに

リン酸緩衝剤（例えば、リン酸ナトリウム一塩基性一水和物、リン酸ナトリウム二塩基性無水物）、酢酸緩衝剤、及びそれらの混合物からなる群から選択される、約 0.01 % w / v ~ 約 0.5 % w / v の緩衝剤

を含む、医薬組成物を患者に眼投与することを含む、酸化的損傷、例えば、老眼に関連する、疾患又は障害を処置又は予防するための方法が本明細書で提供され、

ここで、医薬組成物は、約 4.3 ~ 約 4.7 の pH を有し、

ここで、医薬組成物は、防腐剤を含まず、アラニンを含まず、

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

10

【0195】

いくつかの実施形態では、

約 0.5 % w / v、約 1.3 % w / v、約 2.3 % w / v、約 3 % w / v、又は約 4 % w / v（リポ酸コリンエステルに基づく）のリポ酸コリンエステルトシレート、

約 1.5 % w / v、約 2.5 % w / v、約 3.2 % w / v、約 6.3 % w / v、約 11.2 % w / v、約 15 % w / v、又は約 19.6 % w / v のヒドロキシプロピル - シクロデキストリン、

塩化ナトリウム及び塩化カリウムからなる群から選択される、約 0.1 % w / v ~ 約 1 % w / v の等張化剤、

20

セルロース剤からなる群から選択される、約 0.1 % w / v ~ 約 0.75 % w / v の粘度調整剤、並びに

リン酸緩衝剤（例えば、リン酸ナトリウム一塩基性一水和物、リン酸ナトリウム二塩基性無水物）、酢酸緩衝剤、及びそれらの混合物からなる群から選択される、約 0.01 % w / v ~ 約 0.5 % w / v の緩衝剤

を含む、医薬組成物を患者に眼投与することを含む、酸化的損傷、例えば、老眼に関連する、疾患又は障害を処置又は予防するための方法が本明細書で提供され、

ここで、医薬組成物は、約 4.3 ~ 約 4.7 の pH を有し、

ここで、医薬組成物は、防腐剤を含まず、アラニンを含まず、

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

30

【0196】

いくつかの実施形態では、

約 0.5 % w / v、約 1.3 % w / v、約 2.3 % w / v、約 3 % w / v、又は約 4 % w / v（リポ酸コリンエステルに基づく）のリポ酸コリンエステルトシレート、

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

塩化ナトリウム及び塩化カリウムからなる群から選択される、約 0.1 % w / v ~ 約 1 % w / v の等張化剤、

40

セルロース剤からなる群から選択される、約 0.1 % w / v ~ 約 0.75 % w / v の粘度調整剤、並びに

リン酸緩衝剤（例えば、リン酸ナトリウム一塩基性一水和物、リン酸ナトリウム二塩基性無水物）、酢酸緩衝剤、及びそれらの混合物からなる群から選択される、約 0.01 % w / v ~ 約 0.5 % w / v の緩衝剤

を含む、医薬組成物を患者に眼投与することを含む、酸化的損傷、例えば、老眼に関連する、疾患又は障害を処置又は予防するための方法が本明細書で提供され、

ここで、医薬組成物は、約 4.3 ~ 約 4.7 の pH を有し、

ここで、医薬組成物は、防腐剤を含まず、アラニンを含まず、

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

50

たす。

【 0 1 9 7 】

いくつかの実施形態では、

約 0 . 5 % w / v、約 1 . 3 % w / v、約 2 . 3 % w / v、約 3 % w / v、又は約 4 % w / v (リポ酸コリンエステルに基づく) のリポ酸コリンエステルトシレート、

約 1 . 5 % w / v、約 2 . 5 % w / v、約 3 . 2 % w / v、約 6 . 3 % w / v、約 1 1 . 2 % w / v、約 1 5 % w / v、又は約 1 9 . 6 % w / v のヒドロキシプロピル - シクロデキストリン、

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

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

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

を含む、医薬組成物を患者に眼投与することを含む、酸化的損傷、例えば、老眼に関連する、疾患又は障害を処置又は予防するための方法が本明細書で提供され、

ここで、医薬組成物は、約 4 . 3 ~ 約 4 . 7 の p H を有し、

ここで、医薬組成物は、約 2 5 0 m O s m ~ 約 4 2 5 m O s m の浸透圧を有し、

ここで、医薬組成物は、防腐剤を含まず、アラニンを含まず、

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

【 0 1 9 8 】

いくつかの実施形態では、

約 0 . 5 % w / v、約 1 . 3 % w / v、約 2 . 3 % w / v、約 3 % w / v、又は約 4 % w / v (リポ酸コリンエステルに基づく) のリポ酸コリンエステルトシレート、

約 1 . 5 % w / v、約 2 . 5 % w / v、約 3 . 3 % w / v、約 6 . 7 % w / v、約 1 1 . 5 % w / v、約 1 5 . 0 % w / v、又は約 1 9 . 6 % w / v のヒドロキシプロピル - シクロデキストリン、

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

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

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

を含む、医薬組成物を患者に眼投与することを含む、酸化的損傷、例えば、老眼に関連する、疾患又は障害を処置又は予防するための方法が本明細書で提供され、

ここで、医薬組成物は、約 4 . 3 ~ 約 4 . 7 の p H を有し、

ここで、医薬組成物は、約 2 5 0 m O s m ~ 約 4 2 5 m O s m の浸透圧を有し、

ここで、医薬組成物は、防腐剤を含まず、アラニンを含まず、

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

【 実施例 】

【 0 1 9 9 】

略語

A C N = アセトニトリル

M e O H = メタノール

E t O H = エタノール

E t O A c = 酢酸エチル

B o c = t e r t - ブチルオキシカルボニル

D C M = ジクロロメタン

D C M = 1 , 2 - ジクロロメタン

D M A = N , N - ジメチルアセトアミド

D M A = N , N - ジメチルホルムアミド

D M S O = ジメチルスルホキシド

D T T = ジチオスレイトール
 M E K = メチルエチルケトン
 M T B E = メチル t e r t - ブチルエーテル
 T F A = トリフルオロ酢酸
 T H F = テトラヒドロフラン
 E D C 又は E D C I = 1 - (3 - ジメチルアミノプロピル) - 3 - エチルカルボジイミド
 塩酸塩

D I P E A = ジイソプロピルエチルアミン
 H O B t = 1 - ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物
 m - C P B A = m - クロロ過安息香酸
 N a O H = 水酸化ナトリウム
 P d = パラジウム
 P d / C = パラジウム炭素

10

m i n = 分
 μ l = マイクロリットル
 n g = ナノグラム
 μ M = マイクロモル濃度
 n M = ナノモル濃度
 m M = ミリモル濃度

L = リットル
 m l 又は m L = ミリリットル
 μ L 又は μ l = マイクロリットル
 g = グラム
 m g = ミリグラム
 m o l = モル
 m m o l = ミリモル
 m e q = ミリ当量

20

R T 又は r t = 室温
 r e t . t . = H P L C 保持時間 (分)
 T L C = 薄層クロマトグラフィー
 H P L C = 高速液体クロマトグラフィー
 R P H P L C = 逆相高速液体クロマトグラフィー
 L C / M S = 高速液体クロマトグラフィー / 質量分析
 M S = 質量分析

30

N M R = 核磁気共鳴
 X R P D = X 線粉体回折
 P L M = 偏光顕微鏡
 T G A = 熱重量分析
 D V S = 差動蒸気収着

m p = 融点
 R H = 相対湿度
 S E M = 走査型電子顕微鏡

40

【 0 2 0 0 】

以下の実施例は、本発明の非限定的な実施形態を実証するために含まれている。

【 0 2 0 1 】

実施例 1 ~ 3 は、塩化 L A C E の結晶形の調製及び塩化 L A C E の周囲条件下での取り扱いの困難さを示す。

【 0 2 0 2 】

実施例 1 . 溶媒中の塩化 L A C E の平衡化

多数の極性及び非極性溶媒への塩化 L A C E の溶解度を試験するために、L A C E - C l

50

(1 0 0 m g) を 4 m L のガラスバイアルに量り取り、 1 m L の溶媒を添加した。混合物を 7 日間平衡化し、 1 日目、 2 日目、及び 7 日目に目視観察した。スラリーが発生した場合、それをろ過し、透明な溶液を冷却又は蒸発させた。結果を以下の表 1 に示す。

【 0 2 0 3 】

【表 1】

表1. 25℃で7日間の平衡化

溶媒	コメント
MeOH	7日後に透明溶液
アセトン	初期懸濁液、7日後に粒子が壁に付着
ACN	7日後に透明溶液
ジオキサン	初期懸濁液、7日後に粒子が壁に付着
水	7日後に透明溶液
EtOAc	懸濁液
THF	初期懸濁液が粘性になった
DCM	7日後に透明溶液
MEK	初期懸濁液、7日後に粒子が壁に付着
MTBE	初期懸濁液、7日後に粒子が壁に付着
アニソール	粘性固体
酢酸	ほぼ溶解
ベンジルアルコール	7日後に透明溶液
クロロホルム	溶媒の蒸発後に油を生成した透明な溶液
クメン	7日後に未溶解の固体
シクロヘキサン	7日後に未溶解の固体
EtOH	7日後に透明溶液
ギ酸エチル	懸濁液
IPA	7日後に未溶解の固体
ニトロメタン	7日後に透明溶液
トルエン	粘性固体
ピリジン	ほぼ溶解
キシレン	7日後に未溶解の固体
2メチル2ブタノン	7日後に透明溶液
2-Me-THF	粘性固体
石油エーテル	7日後に未溶解の固体
ジエチルエーテル	7日後に未溶解の固体
プロピレングリコール	7日後に透明溶液

【 0 2 0 4 】

表 1 に示すように、塩化 L A C E はほとんどの極性溶媒に溶解し、多くの非極性溶媒には溶解しない。さらに、塩化 L A C E は、多くの溶媒中で粘着性のある固体を生成した。

【 0 2 0 5 】

実施例 2 . 貧溶媒の添加による塩化 L A C E の結晶化

L A C E - C 1 の濃縮溶液は、室温で十分な量の L A C E - C 1 を溶媒に溶解することに

よって調製した。これらの溶液に、曇った、層分離又は沈殿が生じるまで、選択された貧溶媒の十分な量を添加した。これらの実験を以下の表 2 に要約する。

【 0 2 0 6 】

【表 2】

表2. 貧溶媒添加の結果

溶媒	貧溶媒	観察	コメント
水	アセトン	混濁	-
ACN		混濁	-
MeOH		透明	-
DCM		混濁	-
水		懸濁液、次いで油が分離	
MeOH	EtOAc	混濁	-
ACN		沈殿	@0%RHでPLM:LACE-Cl
DCM	シクロヘキサン	分離層	-
MeOH		分離層	-
DMF		分離層	-
DMF	ヘキサン	分離層	-

【 0 2 0 7 】

表 2 に示すように、0 % R H の A C N / E t O A c 中でのみ塩化 L A C E 結晶固体が形成された。

【 0 2 0 8 】

実施例 3 . 水を用いた塩化 L A C E の結晶化

塩化 L A C E の任意の安定した結晶性水和物形態を分離できるかどうかを決定するために、有機溶媒中の L A C E に対して 5 当量の水を使用する結晶化実験を行った。塩化 L A C E を 5 当量の水に溶解し、溶媒を塩化 L A C E 水溶液に添加した。これらの実験を以下の表 3 に要約する。結果からわかるように、塩化 L A C E の固体形態は得られなかった。

【 0 2 0 9 】

【表 3】

表3. 有機溶媒中、5当量の水で結晶化

溶媒	1日間にわたる観察	14日間にわたる観察
アセトン/EtOH(75mg/mL)	透明	透明
ACN	透明	透明
IPA	透明	透明
EtOH	透明	透明
アセトン	懸濁液	オイルアウト
MEK	透明	透明
EtOAc	底に油	オイルアウト

【 0 2 1 0 】

実施例 4 . 陰イオン交換スクリーニング

塩化 L A C E を、陰イオンのナトリウム塩を使用して、いくつかの陰イオンと陰イオン交換した。反応は、L A C E - C l 及び反応生成物の安定性のために、100mg スケールで、様々な溶媒中及び暗所、室温で実行された。溶媒はエタノール、イソプロピルアルコール水溶液、アセトン/エタノール、アセトニトリル水溶液であった。塩化 L A C E を酢酸ナトリウム、マレイン酸ナトリウム、マレイン酸水素ナトリウム、酒石酸水素ナトリウム、フマル酸ナトリウム、フマル酸水素ナトリウム、クエン酸一ナトリウム、クエン酸二ナトリウム、クエン酸三ナトリウム、コハク酸ナトリウム、コハク酸水素ナトリウム、リン酸ナトリウム (Na_3PO_4)、リン酸水素ナトリウム (Na_2HPO_4)、リン酸二水素ナトリウム (NaH_2PO_4)、硫酸ナトリウム (Na_2SO_4)、及びアスコルビン酸ナトリウムと陰イオン交換した。試験した陰イオンの塩化 L A C E 及びナトリウム塩の当量を、24 時間から 7 日間のスラリー化によって異なる溶媒中で平衡化した。スラリーを評価して、混合物が懸濁液を形成したかどうかを決定した。NaCl の形成は、反応の完了を示した。懸濁液をろ過し、L A C E 塩生成物を分離するために濃縮した。以下の表 4 に示す結果は、どの実験も結晶塩形成に至らなかったことを示す。

【 0 2 1 1 】

10

20

30

40

50

【表 4】

表4. 塩スクリーニング

望ましいLACE 塩形態 (使用試薬)	EtOH	イソプロピル アルコール 20μLの水を 添加	アセトン /EtOH(3:1 v/v)	ACN 20μLの水を 添加	LACE- Cl: 塩基の 比率
LACE-酢酸 (酢酸ナトリウム)	NaCl	酢酸ナトリウム + NaCl	酢酸ナトリウム + NaCl	酢酸ナトリウム+ NaCl	1:1
LACE- マレイン酸水素 (マレイン酸水素 ナトリウム)	NaCl	NaCl	NaCl	NaCl	1:1
LACE-酒石酸塩 (酒石酸 ナトリウム)	酒石酸二 ナトリウム	酒石酸二 ナトリウム	酒石酸二ナト リウム	酒石酸二 ナトリウム	2:1
LACE- 酒石酸水素 (酒石酸水素 ナトリウム)	懸濁液 XRPD:酒石酸 水素ナトリウム	懸濁液 XRPD:酒石酸 水素ナトリウム	懸濁液 XRPD:酒石酸 水素ナトリウム	懸濁液 XRPD:酒石酸 水素ナトリウム	1:1
LACE- フマル酸塩 (フマル酸 ナトリウム)	フマル酸二 ナトリウム	フマル酸二 ナトリウム	フマル酸二ナト リウム	フマル酸二 ナトリウム	2:1
LACE-フマル酸 水素	フマル酸水素 ナトリウム	フマル酸水素 ナトリウム	フマル酸水素 ナトリウム	フマル酸水素 ナトリウム	1:1
LACE- クエン酸塩 (クエン酸 モノナトリウム)	クエン酸モノ ナトリウム	クエン酸モノ ナトリウム	クエン酸モノ ナトリウム	クエン酸モノ ナトリウム	1:1
LACE- クエン酸塩 (クエン酸 ジナトリウム)	クエン酸 ジナトリウム	ゲル様	クエン酸 ジナトリウム	クエン酸ジナ トリウム	2:1
LACE- クエン酸塩 (クエン酸 トリナトリウム)	懸濁液 (少量の 固形物) XRPD: クエン酸 トリナトリウム	クエン酸 トリナトリウム	クエン酸トリナ トリウム	クエン酸 トリナトリウム	3:1
LACE- コハク酸塩 (コハク酸 ナトリウム)	コハク酸二 ナトリウム	コハク酸二 ナトリウム	コハク酸二ナト リウム	コハク酸 二ナトリウム	2:1
LACE- コハク酸水素 (コハク酸水素 ナトリウム)	コハク酸水素 ナトリウム+ 微量のNaCl	コハク酸水素 ナトリウム+ 微量のNaCl	コハク酸水素 ナトリウム+微 量のNaCl	コハク酸水素 ナトリウム+ NaCl	1:1
LACE-リン酸塩 (Na ₃ PO ₄)	Na ₃ PO ₄ + 微量のNaCl	Na ₃ PO ₄ + 微量のNaCl	Na ₃ PO ₄ +微量 のNaCl	Na ₃ PO ₄	3:1
LACE-リン酸 水素 (Na ₂ HPO ₄)	Na ₂ HPO ₄	Na ₂ HPO ₄	Na ₂ HPO ₄	ゲル様	2:1

【 0 2 1 2 】

10

20

30

40

50

【表 5】

望ましいLACE 塩形態 (使用試薬)	EtOH	イソプロピル アルコール 20μLの水を 添加	アセトン /EtOH(3:1 v/v)	ACN 20μLの水を 添加	LACE- Cl: 塩基の 比率
LACE-リン酸 二水素 (NaH ₂ PO ₄)	NaClなし	NaClなし	NaClなし	NaClなし	1:1
LACE-硫酸塩 (Na ₂ SO ₄)	Na ₂ SO ₄	アモルファス	Na ₂ SO ₄	Na ₂ SO ₄	2:1
LACE- アスコルビン 酸塩 (アスコルビン酸 ナトリウム)	アスコルビン酸 ナトリウム	懸濁液 XRPD: アスコルビン酸 ナトリウム	アスコルビン酸 ナトリウム	懸濁液 + 150 μlの水 粘性 XRPD: アスコルビン酸 ナトリウム	1:1

10

【0213】

上記の実験に加えて、塩化LACE 100mgを、臭化ナトリウム、ヨウ化ナトリウム、ベンゼンスルホン酸ナトリウム、トシレートナトリウムを用いて、エタノール、アセトン、アセトニトリルの以下の無水溶媒中で陰イオン交換を行った。反応は、残留塩化ナトリウムの形成及びXRPDによる試薬の不在について監視した。表5に示す結果は、1週間後、臭化LACE及びLACEトシレート塩のみが形成されたが、臭化LACEは吸湿性であり、さらなる開発には不適切であることが判明したことを示している。

20

【0214】

30

40

50

【表 6】

表5. 無水溶媒での塩スクリーニング結果

LACE塩形態 (使用試薬)	EtOH	アセトン	ACN	LACE: 塩基の 比率
LACE-Br (臭化ナトリウム)	懸濁液、 固体NaCl、 溶液 LACE- Br: XRPD、 吸湿性のため それ以上追求 せず	実施されず	実施されず	1:1
LACE-I (ヨウ化ナトリウム)	懸濁液、 固体NaCl、 溶液 LACE- I: XRPD	懸濁液 アセトン: XRPD: LACE-I	実施されず	1:1
LACE-OB (ベシレートナトリウム)	実施されず	実施されず	NaCl及び 製品	1:1
LACE-OT (トシレート ナトリウム)	実施されず	実施されず	製品、 トルエンスル ホン酸 ナトリウム 及びNaClの 混合物; 1週間後、 製品のみ	1:1

【 0 2 1 5 】

塩化 L A C E のさらなるアニオン交換実験を、アセトン、メタノール及び水中の酒石酸二ナトリウム、酒石酸水素ナトリウム、フマル酸ナトリウム、クエン酸一ナトリウム、クエン酸三ナトリウム、コハク酸ナトリウム、コハク酸水素ナトリウム、アスコルビン酸ナトリウム及びトシレートナトリウムを用いて行った。結果は表 6 に示す。

【 0 2 1 6 】

10

20

30

40

50

【表 7】

表6. 異なる溶媒での追加の塩スクリーニング

LACE-塩形態 (使用試薬)	アセトン	MeOH	水	比率: LACE: 塩基
LACE 酒石酸塩 (酒石酸塩 二ナトリウム)	実施されず	実施されず	200 μ Lの水+対 イオン+1 mL ACN 反応なし	2:1
LACE-酒石酸水素 (酒石酸水素 ナトリウム)	実施されず	懸濁液 対イオン	水中スラリー 1日間、貧溶媒と してアセトン を添加、白色沈殿 XRPD:新形態 NMR:主に 対イオン。	1:1
LACE-フマル酸塩 (フマル酸ナトリウム)	懸濁液、固体 XRPD:LACE-CLと フマル酸ナトリウムの 混合物	実施されず	実施されず	1:1
LACE-クエン酸塩 (クエン酸 モノナトリウム)	懸濁液 XRPD:クエン酸 モノナトリウム	実施されず	実施されず	1:1
LACE-クエン酸塩 (クエン酸トリ ナトリウム)	懸濁液 XRPD:LACE-CLと クエン酸トリナトリウム の混合物	実施されず	実施されず	3:1
LACE-コハク酸塩 (コハク酸ナトリウム)	実施されず	懸濁液 XRPD:対イオン	実施されず	2:1
LACE-コハク酸水素	実施されず	懸濁液 XRPD:対イオン	実施されず	1:1
LACE-アスコルビン 酸塩 (アスコルビン酸 ナトリウム)	懸濁液、 粘性物質	懸濁液、 XRPD:対イオン +100 μ Lの水で 変色	200 μ Lの水+対 イオン+ 1 mL ACN 固体:アスコルビン 酸ナトリウム+ 少量のNaCl 油部:NMR:LACE 微量	1:1
LACE-アスコルビン 酸塩 (アスコルビン酸 ナトリウム)	実施されず	実施されず	LACE-Cl及び L-アスコルビン酸 ナトリウム+ 200 μ L の水、スラリー 4時間、アセトンの 添加、粘性沈殿 オイルアウト	1:1
トシレートナトリウム	不完全な反応	実施されず	実施されず	1:1

【0217】

上記の塩に加えて、塩化LACEを芳香族カルボン酸塩ナイアシンナトリウム、安息香酸ナトリウム、及び3,4-ジヒドロキシ安息香酸ナトリウムで処理して、LACEのLACEナイアシン、安息香酸塩、又は3,4-ジヒドロキシ安息香酸塩を得た。塩のスクリーニングは、20~25℃、窒素下、暗所、メタノール中で実施した。

【0218】

これらの実験の結果は、ナイアシンナトリウムが塩化LACEの分解をもたらすことを示した。安息香酸ナトリウム及び3,4-ジヒドロキシ安息香酸ナトリウムとの陰イオン交換により油が生じたが、これは望む生成物ではなかった。さらに、3,4-ジヒドロキシ

安息香酸ナトリウムとの反応により、吸湿性の 3, 4 - ジヒドロ安息香酸 L A C E、残留 3, 4 - ジヒドロキシ安息香酸ナトリウム、及び N a C l の複雑な生成物混合物が生じた。

【 0 2 1 9 】

様々な塩スクリーニング実験に基づいて、L A C E トシレート、L A C E ベシレート、及びヨウ化 L A C E のみが結晶性材料として得られ、さらなる安定性試験のために選択された。

【 0 2 2 0 】

安定性試験に使用される方法、機器、及び基準の詳細は以下のとおりである。

【 0 2 2 1 】

【表 8】

10

TGA(熱重量分析)法	
装置	TA Discovery
温度範囲	30～300℃
スキャン速度	10℃/分
窒素フロー	20mL/分
サンプル質量	約2～10mg
DSC(示差走査熱量測定)法	
装置	TA Discovery
温度範囲	30～250又は300℃
スキャン速度	10℃/分
窒素フロー	50mL/分
サンプル質量	約2mg
XRPD(X線粉末回折)法1(透過モード)	
装置	Bruker D8 Advance
検出器	LYNXEYE(1Dモード)、開放角:1.597°、スリット開口部:5.0 mm
放射線	CuK α (0.15406 nm)
X線発生器の電力	40 kV, 40 mA
ステップサイズ、解像度	0.020度
スキャン範囲	2°～45°(2 θ 値)
スリット	一次ソーラスリット:2.5°、二次ソーラスリット:2.5°
XRPD法2(反射モード)	
装置	Bruker D8 Advance
検出器	LYNXEYE(1Dモード)、開放角:1.198°、スリット開口部:5.0 mm
放射線	CuK α (0.15406 nm)
X線発生器の電力	40 kV, 40 mA
ステップサイズ、解像度	0.020度
スキャン範囲	2°～45°(2 θ 値)
スリット	一次ソーラスリット:2.5°、二次ソーラスリット:2.5°

20

30

40

【 0 2 2 2 】

50

【表 9】

DVS(差動蒸気収着)		
装置	Advantage	
サンプル質量	約10mg	
温度25℃又は60℃		
dm/dt	0.002%/分	
NMR(核磁気共鳴)		
装置	Bruker AVANCE III 400MHZ	
プローブ	5 mm PABBO BB-1H/D Z-GRD Z108618/0226	
温度	295.7 K	
弛緩遅延	1秒	
UPLC(超高速液体クロマトグラフィー)法		
装置	Water Acquity UPLC	
カラムケミストリー	Agilent Poroshell	
カラム製造	Agilent	
粒子サイズ(um)	1.7	
寸法(mm)	2.1X100	
カラム温度(℃)	45	
流速(mL/分)	0.50	
注入量(uL)	1	
サンプル溶媒	5mLアセトニトリル、10mLの100mMメタンスルホン酸(移動相A)と10mLの20mM塩化テトラメチルアンモニウムを添加	
サンプル濃度(ug/mL)	800	
波長(nm)	210	
移動相A	100mMメタンスルホン酸(pH2.3)	
移動相B	アセトニトリル	
実行時間(分)	13	
勾配	分	%B
	0.00	10.0
	11.25	70.0
	12.50	70.0
	13.00	10.0

【 0 2 2 3 】

当業者は、X線回折パターンが、採用された測定条件に依存する測定誤差で得られる可能性があることを理解するであろう。特に、X線回折パターンの強度は、採用された測定条件に依存して変動し得ることが一般的に知られている。さらに、相対強度は、実験条件、サンプルテクスチャ、及び使用されたX線照射の波長によっても異なっており、よいことを理解する必要がある。試料及び参照の間の2シート回折角の一致は、同一の結晶形で0.2°以内であり、そのような測定誤差の程度は、前述の回折角に関して考慮されるべきである。したがって、本発明の結晶形は、本明細書に開示される添付の図に示されるX線回折パターンと完全に同一のX線回折パターンを提供する結晶形に限定されないことを理解さ

れるべきである。添付の図に開示されているものと実質的に同一のX線回折パターンを提供する任意の結晶形は、本発明の範囲内にある。X線回折パターンの実質的な同一性を確認する能力は、当業者の範囲内である。

【0224】

実施例5．ベンゼンスルホン酸LACE（LACE-OB）の調製

Easymaxワークステーションリアクター内の4153.0mg（MW327.93、12.66mmol）のLACE-Clにベンゼンスルホン酸ナトリウム2350.2mg（MW180.16、純度97%、13.05mmol）を添加した。固形物に50mLのアセトニトリル（モレキュラーシーブで乾燥）を添加した。得られた混合物を25で20時間攪拌して、懸濁液を得た。

10

【0225】

懸濁液のアリコートをろ過した。ろ過ケーキはXRPDによってチェックされた。完全な陰イオン交換反応を示す塩化ナトリウムのみであることが確認された。反応混合物をろ過し、ろ液をロータリーエバポレーターで濃縮して、黄色の固形物を得た。この混合物に、上記の表5に記載のように得られた約10mgの種結晶を添加した。この溶液を濃い黄色の粘度が高めの混合物になるまで蒸発させた。約50mLのアセトン（無水）をゆっくりと混合物に添加し、混合物を濃縮し、このプロセスを2回繰り返して黄色の固形物を得た。約50mLの無水アセトンに固形物に加えてスラリーを得て、それを4で3日間保持した。混合物をろ過し、ろ過ケーキを10mLの無水アセトンで洗浄した。固形物を真空下、室温で一晩乾燥させた。LACE-ベンゼンスルホネートが黄色の固形物3.673g（64.53%）として得られた。LACEベシレートのついでX線回折ピークは以下の表7に示す。

20

【0226】

【表10】

表7. LACEベシレートのX線回折ピーク

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

30

40

【0227】

実施例6．LACE-トルエンルホネート（LACE-OT）の調製

ガラス瓶中の500mg（1.52mmol）のLACE-Clに、329mgのトルエンルホネートナトリウム（1.52mmol）及び10mLの無水アセトンを添加した。得られた混合物を25で5日間攪拌し、遠心分離した。得られた固形物に10mLの無

50

水アセトニトリルを添加し、得られた混合物を 25 で 6 時間攪拌した。懸濁液をろ過し、ろ過ケーキを XRPD でチェックして、それが塩化ナトリウムのみであることを示した。懸濁液をろ過し、濃縮物をロータリーエバポレーターでろ過した。

【0228】

溶液に黄色の固形物が沈殿したとき、10 mL のアセトンを追加し、得られた懸濁液をアセトン中で、室温で 1 日間攪拌した。黄色の固形物をろ過し、固形物を室温の真空オーブンで一晩乾燥させた。形態 A の約 300 mg の LACE - トルエンスルホネートが得られた。

【0229】

実施例 7 . 飽和溶液からの LACE トシレートの結晶化

10

残りの結晶が見えなくなるまで、約 100 ~ 300 mg の LACE トシレート (又は飽和を確実にするための適切な量) を最小量の溶媒に溶解した。溶液を攪拌しながらゆっくりと冷却するために周囲温度にさらした。

【0230】

LACE トシレートの溶解度に応じて、8 つの溶媒又は溶媒混合物を選択した。室温まで冷却後に懸濁液が得られなかった場合、又は懸濁液が軽すぎて分析に十分な材料を収集できなかった場合、バイアルを 5 で少なくとも 5 日間、又は -20 で少なくとも 72 時間保存した。

【0231】

得られた懸濁液をろ過し、残りの固形物を XRPD で調査した。

20

【0232】

【表 11】

表8. 飽和溶媒からのLACEトシレートの結晶化

溶媒	XRPD	コメント
アセトン	形態A	沈殿 SEM:フレーク様
アセトニトリル	//	透明溶液
ベンジルアルコール	//	透明溶液
水	//	透明溶液
2-ブタノン	形態A	沈殿 フレーク様
メチルイソブチルケトン	形態A	沈殿
アセトン:アセトニトリル(4:1, v/v)	形態A	沈殿 フレーク様
2-ブタノン:アセトニトリル(4:1, v/v)	形態A	沈殿

30

説明 「//」: 物質が溶媒に溶解しすぎるため実行されず

40

【0233】

表 8 に見られるように、アセトン、2 - ブタノン、アセトン / アセトニトリル混合物、及び 2 - ブタノン / アセトニトリル混合物からの結晶化は、LACE トシレートの結晶形 A をもたらした。

【0234】

実施例 8 . 貧溶媒の添加による LACE トシレートの沈殿

溶解度の研究に基づいて、LACE トシレートにつき 4 つの優れた溶媒が特定された。LACE トシレートの結晶形を得ることができるかどうかを決定するために、25 の LACE トシレートの飽和に近い溶液を、過剰の貧溶媒に激しく攪拌しながら直接添加した。

50

即時の沈殿 / 結晶化がなかった場合、混合物を室温で最大 24 時間攪拌し続けた。

【0235】

得られた懸濁液をろ過し、残りの固形物を XRPD で調査した。XRPD が出発物質と異なる場合、固形物は DSC 及び TGA によってさらに分析された。

【0236】

【表12】

表9. 貧溶媒の添加によるLACETシレートの沈殿

良溶媒	貧溶媒	XRPD	コメント
アセトニトリル	EtOAc	形態A	10分後に針状結晶
	アセトン	透明溶液	
	トルエン	透明溶液	
ベンジル アルコール	EtOAc	透明溶液	
	ヘプタン	透明溶液	
DCM	EtOAc	形態A	
	ヘプタン	形態A	
EtOH	MTBE	形態A	
	EtOAc	透明溶液	
	ヘプタン	透明溶液	

10

20

【0237】

表9に見られるように、25 での貧溶媒添加により、LACETシレートの結晶形Aが得られた。

【0238】

実施例9.4 で24日間の溶媒による平衡化

約50mgのLACETシレートを1.0mLの溶媒（又は飽和溶液を確保する量）に懸濁し、4 で7日間及び24日間振動させた。

30

【0239】

得られた懸濁液をろ過し、残りの固形物をXRPDで調査した。XRPDが出発物質と異なる場合、固形物はDSC及びTGAによってさらに分析された。表10に見られるように、より低い温度で平衡化した後、第2の結晶形（形態B）を同定した。

【0240】

40

50

【表 1 3】

表10. 4℃で7日間及び24日間の溶媒による平衡化

	7日間		24日間	
溶媒	XRPD	コメント	XRPD	コメント
アセトン	+	形態B NMR: 分解なし	+	形態B + 少量の 形態A
アセトニトリル	//		//	//
ベンジルアルコール	//		//	//
ジクロロメタン	//		//	//
エタノール	//		+	4℃で懸濁液 室温で透明溶液 に変換、溶液蒸発 により、10分間で 形態Aが得られる
酢酸エチル	-		+	形態B
ヘプタン	-		-	形態A、低溶解度
酢酸イソプロピル	-		-	形態A、低溶解度
メタノール	//		//	
MTBE	+	形態B	+	形態B
トルエン	+	形態B	+	形態B

10

20

【 0 2 4 1】

30

40

50

【表 1 4】

溶媒	7日間		24日間	
	XRPD	コメント	XRPD	コメント
テトラヒドロフラン	+	形態B + NMR: 分解なし	+	形態B + 形態A
水	//		//	//
アセトン:ヘプタン、 1:1 v/v	-		+	形態B
アセトン:水、 95:5 v/v	//		//	//
アセトン:水、 90:10 v/v	//		//	//
アセトニトリル:水、 95:5 v/v	//		//	//
アセトニトリル:水、 90:10 v/v	//		//	//
2-ブタノン	-		-	形態A
メチルイソブチル ケトン	-		-	形態A
アセトン: アセトニトリル (4:1、v/v)	+	形態B	+	形態B + 微量の 形態A
2-ブタノン: アセトニトリル (4:1、v/v)	+	形態B	+	形態B + 微量の 形態A
MIBK: アセトニトリル (4:1、v/v)	+	形態B	+	形態B
アセトン:水 (99:1 v/v)	+	形態B	+	形態B
2-ブタノン:水 (99:1 v/v)	-	形態A	+	形態A + 形態B
MIBK:水(99:1 v/v)	-	形態A	+	形態B
説明 「-」: 変更は検出されず 「+」: 変更が検出された 「//」: 物質が溶媒に溶解しすぎるため実行されず 「空白」は実施されず				

【0 2 4 2】

可変温度 XRPD は、形態 B が 1 0 0 で形態 A に変換されることを示した。逆に、形態 A から形態 B への変換は、固形状態においても - 2 0 で 3 か月間の保存中に観察された。

【0 2 4 3】

低温での形成に加えて、LACE トシレート を 1 . 0 m l の以下の溶媒に懸濁した後、2 5 で 7 日間又は 2 1 日間振動させた場合に、形態 B が形成されることが観察された。結果は以下の表 1 1 に示す。化合物が溶液から結晶化しないため、LACE トシレートの溶解性の高い溶媒からの結果は示されていない。

【0 2 4 4】

10

20

30

40

50

【表 1 5】

表11. 25℃で7日間又は21日間の溶媒による平衡化

溶媒	7日間	21日間
1,4-ジオキサン		形態B
アセトン		形態B + 微量の形態A
酢酸エチル		形態B
ヘプタン		形態A
酢酸イソプロピル	形態A + 微量の形態B	形態B + 少量の形態A
MTBE	形態A + 微量の形態B	形態B + 形態A
トルエン		形態B + 形態A
テトラヒドロフラン		形態A
アセトン:ヘプタン (1:1 v/v)		形態B
2-ブタノン		形態B
メチルイソブチルケトン		形態A 低溶解度
アセトン:アセトニトリル (4:1. v/v)	形態B	形態B
2-ブタノン:アセトニトリル (4:1. v/v)		形態B
MIBK: アセトニトリル (4:1. v/v)		形態A 低溶解度
アセトン:水(99:1 v/v)		形態B
2-ブタノン:水(99:1 v/v)		形態A
MIBK:水(99:1 v/v)		形態A 低溶解度
説明 「空白」は実施されず		

10

20

30

【 0 2 4 5】

形態 A 及び形態 B の特性の概要を表 1 2 に示す。

【 0 2 4 6】

40

50

【表 1 6】

表12. 形態A及び形態Bの特性評価

パラメータ	方法	形態A	形態B
DSC融解開始	DSC、10 K/分	110.9℃、88.5J/g	80.8℃、17 J/g 110.7℃、79 J/g
X線回折	2-40°(2θ)	高	高
熱重量分析	TGA、20 K/分	0.13%@ 97.6℃	0.16%@96.7℃
形態	SEM	不規則	不規則、小粒子
吸湿性	DVS	70%RHまで0.64%の 吸水 潮解性> 70%RH	70%RHまで0.55%の 吸水 潮解性> 70%RH
	DVS後のXRPD	脱離段階で形態Aの 溶解と(部分的)再結晶に つながる潮解性が発生	脱離段階で形態Aの 溶解と(部分的)再結晶 につながる潮解性が 発生

10

【0 2 4 7】

LACEトシレート形態AについてのX線回折ピークを表13に示す。

【0 2 4 8】

【表 1 7】

20

表13. LACEトシレート形態AのX線回折ピーク

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

30

【0 2 4 9】

LACEトシレート形態BについてのX線回折ピークを表14に示す。

【0 2 5 0】

40

50

【表 1 8】

表14. LACEトシレート形態BのX線回折ピーク

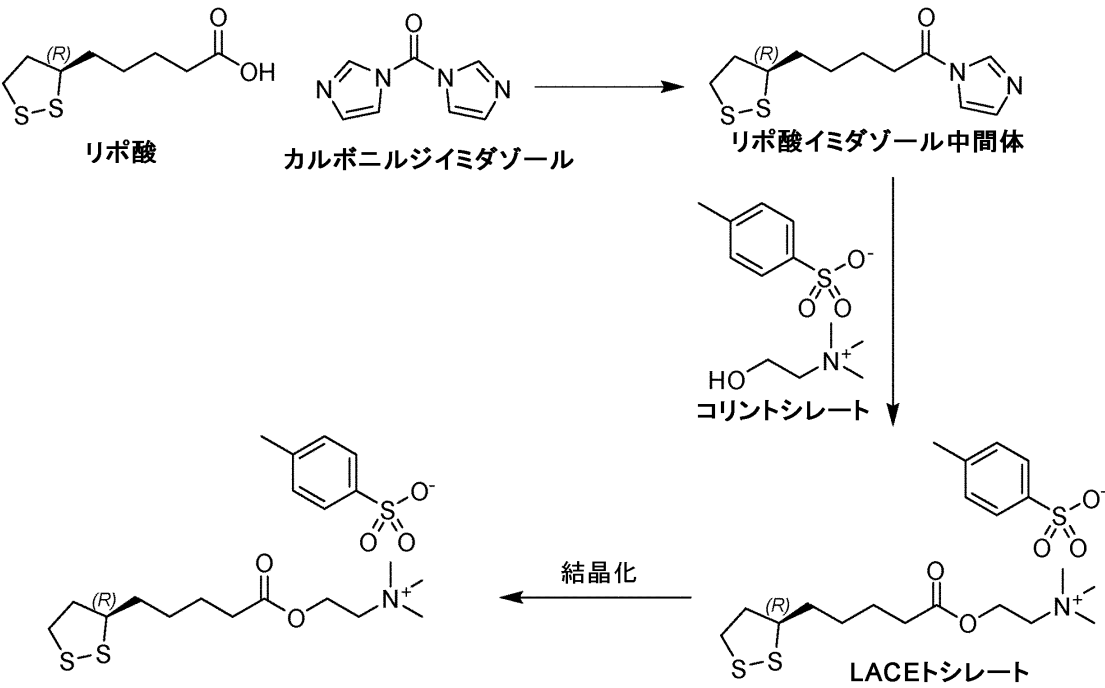
角度	d 値
7.7	11.49
11.5	7.69
15.4	5.77
18.5	4.79
18.8	4.71
19.2	4.63
20.7	4.28
21.4	4.15
23.0	3.86
24.3	3.66
25.4	3.51
29.6	3.02
30.9	2.90
32.7	2.74

10

20

【 0 2 5 1】

実施例 1 0 . L A C E トシレートの代替合成
代替の手順では、L A C E トシレートを以下の合成スキームに示すように調製した。
【化 1 6】



30

40

【 0 2 5 2】

反応手順は以下のとおりである。

【 0 2 5 3】

リボ酸イミダゾール中間体の調製：2 0 で 6 8 . 0 g (4 1 9 . 4 m m o l) の 1 , 1 '

50

- カルボニルジイミダゾールを充填した 2 リットルの反応器に、225 mL の 2 - メチルテトラヒドロフランを添加し、得られた懸濁液を - 10 に冷却し、2.37 g (18.32 mmol) の Hunig の塩基 (N, N - ジイソプロピルエチルアミン) を添加した。次に、375 mL の 2 - メチルテトラヒドロフラン中の 75.0 g (363.5 mmol) (R) - リポ酸の溶液を 60 分以内に連続的に添加し、滴下漏斗を追加の 2 - メチルテトラヒドロフランですすいだ。反応混合物を 60 分間かけて 0 に加温し、30 分間攪拌し、30 分間かけて 25 に加温した。得られた懸濁液を K900 フィルタープレートでろ過し、フィルターを 2 - メチルテトラヒドロフランで洗浄した。得られた透明な黄色の溶液に、75 mL の tert - ブチルメチルエーテル (TBME) を添加し、溶液を 30 分間攪拌した。溶液を 12 時間かけて - 15 に冷却し、懸濁液を得て、それを - 15 で 4.5 時間攪拌した。生成物をろ過により収集し、ろ過ケーキを - 15 で、TBME で 3 回洗浄した。生成物を 25 で、真空下で乾燥させ、黄色の結晶性物質としてリポ酸イミダゾール中間体 96.4 g (85%) を得た。

【0254】

コリントシレートの調製：500 mL の反応器に 50 g (268.5 mmol) のメチルトシレート及び 100 mL のアセトンを 25 で充填し、50.3 g のアセトン中の 25.1 g (281.6 mmol) の N, N - ジメチルエタノールアミンの溶液を 25 で 3 時間かけて連続的に添加した。滴下漏斗を追加のアセトンですすいだ。反応混合物を 25 で 20 時間攪拌し、反応の進行を HPLC で監視した。メチルトシレートのレベルが 500 ppm より低い場合、得られた懸濁液を 150 分かけて 0 まで冷却し、その懸濁液を 0 で 60 分間攪拌した。生成物をろ過により収集し、175 mL のアセトンで 2 回洗浄し、25 で真空乾燥して、73.1 g (99%) のコリントシレートを白色の結晶性固形物として得た。

【0255】

LACE トシレートの調製：500 mL の反応器に、25 で 61.0 g (221.5 mmol) のコリントシレート、70.8 g (227.5 mmol) のリポ酸イミダゾール中間体、300 mL のアセトニトリル及び 300 mL のアセトンを充填した。Hunig の塩基 (2.81 g, 21.8 mmol) を 25 で懸濁液に添加し、HPLC により反応の進行を監視しながら、反応混合物を 25 で 27 時間攪拌した。反応完了後、6.0 g の活性炭を添加し、混合物を 25 で 30 分間攪拌した。懸濁液を K900 フィルタープレートでろ過し、フィルターを 120 mL のアセトン / アセトニトリル (1:1) で洗浄した。得られた透明な溶液を 30 に温め、1200 mL の TBME を 1 時間かけて添加した。得られた懸濁液を 30 で 1 時間攪拌し、続いて混合物を 12 時間かけて - 15 に冷却した。得られた懸濁液を 4 時間かけて 30 に温め、12 時間かけて再び - 15 に冷却し、- 15 で 12 時間維持した。生成物をろ過により収集し、- 15 で 300 mL のアセトンで 3 回洗浄した。生成物を 25 で真空乾燥して、90.7 g (88%) の LACE トシレートを得た。

【0256】

LACE トシレートの再結晶化：

2 - ブタノン / 水を使用した結晶化

活性炭処理：450.0 g の 2 - ブタノン及び 18.0 g の水の混合物を調製した。別のガラス瓶に、5.0 g の活性炭を少量の 2 - ブタノン / 水混合物に懸濁した。50.0 g の粗 LACE トシレート含有の 750 mL の反応器に、2 - ブタノン / 水混合物の残りの画分 (444.6 g) を、20 で攪拌しながら添加した。約 100 分間攪拌した後、黄色及びわずかに不透明な溶液が得られ、活性炭懸濁液とともに容器に充填され、こうして黒色の懸濁液が作成された。80 分間攪拌した後、この懸濁液をろ過し、ガラス瓶及びろ過ケーキを追加の 2 - ブタノンですすいだ。

【0257】

結晶化：透明で黄色の溶液を 3500 mL の反応器に移し、攪拌しながら 30 まで加熱し、2 - ブタノン (1225.0 g) を 120 分間にわたって連続的に添加した。溶液を

10

20

30

40

50

さらに30分間撹拌した後、4時間かけて-5℃に冷却を開始した。結晶化の開始は、約18.5℃で観察された。この懸濁液を-5℃で30分間保持し、2時間かけて30℃まで加熱し、30℃で30分間保持し、10時間かけて-15℃まで冷却し、-15℃で3時間撹拌した。懸濁液をろ過し（孔径4～7μmフィルター）、ろ過ケーキを冷アセトン（-20℃）で3回洗浄し、洗浄時間は1分未満とした。ろ過及び洗浄の間、フィルターは窒素気流下に保たれた。生成物を25℃及び2mbarの真空オーブンで18.5時間乾燥させた。乾燥後、42.65gのLACEトシレートが回収された（85%収率）。LACEトシレートを、凝集物を分解するために、手ふるい（1mmメッシュサイズ）で、手動でふるいにかけ、やや凝集力が高いLACEトシレートの流動性粉末を得た。

【0258】

アセトニトリル/アセトンを使用した交互結晶化

活性炭処理：250mL FlexyLAB反応器で、6.5gの粗LACEトシレート及び0.65gの活性炭を固体状態で撹拌しながら混合し、それに43.4gのアセトニトリルを撹拌しながら添加した。得られた黒色懸濁液を30℃にし、145分間撹拌した。懸濁液をろ過して、透明で黄色の溶液を得た。

【0259】

結晶化：別の250mL FlexyLAB反応器で、ろ過した溶液を撹拌しながら30℃にし、60分間かけて連続投与によりアセトン（83.7g）を添加した。得られた透明で黄色の溶液をさらに60分間撹拌し、10.5時間で0℃に冷却した。結晶化の開始は、約17.8℃で観察された。得られたわずかに黄色い懸濁液を0℃でさらに8時間撹拌した。懸濁液をろ過（S&Sフィルター、孔径4～7μmフィルター）し、ろ過ケーキを2回分の冷アセトン（0℃）で洗浄した。ろ過及び洗浄の間、フィルターは窒素気流下に保たれた。生成物を25℃及び2mbarの真空オーブン内のガラスフィルターホルダー上で45時間乾燥させた。乾燥後、部分的に凝集した4.2gのLACEトシレートをフィルターから回収し、すなわち、このプロセスステップでの収率は、64%であった。

【0260】

上記の合成経路及び再結晶化手順には、以下の利点がある。

リボ酸イミダゾール中間体は安定しており、分離することができる。分離により、次のステップでCDIとコリンが反応することにより形成される不純物の形成リスクが軽減される。

【0261】

鏡像異性体の純度 本発明者らは、驚くべきことに、中間体の合成時にS異性体が枯渇し、それによって所望の（R）異性体の濃度が増大することを観察した。その結果、最終医薬有効成分中のS異性体の量は、2%未満である。

【0262】

コリントシレートの調製中、1つの溶媒のみが使用され、反応はより濃縮された条件下で実行される。この反応は、高温又は蒸留を使用せず、エネルギー消費量を低減し、環境に優しい溶媒を使用する。最後に、反応スキームは最後のステップでメチルトシレートを導入しないため、最終生成物中の遺伝毒性試薬のメチルトシレートの可能性が低くなる。

【0263】

2-ブタノン/水を使用した結晶化では、温度を厳密に制御し、最高温度を30℃に制限することで、眼刺激を引き起こすことが知られている結合種の生成を良好に制御することができた。さらに、活性炭を使用すると、形成されるいかなる結合種が減少する。さらに、これらの手段により、25℃未満の温度で安定した形態である形態Bが形成される。代替の再結晶化手順の間、結晶化中の追加の加熱/冷却サイクルは、懸濁液のろ過及び洗浄に必要な時間を短縮する。このプロセス全体は、毒性の低い溶媒、すなわちICHガイドラインによるクラス3に基づいている。

【0264】

以下の例示的な分析方法を使用して、リボ酸コリンエステルトシレート及び（R）-リボ酸コリンエステルトシレートの純度を定量化した。

10

20

30

40

50

【 0 2 6 5 】

リポ酸コリンエステルトシレート分析についての分析条件

L A C E トシレートを、次のクロマトグラフィー条件下で分析する。

【 0 2 6 6 】

【表 1 9 】

装置 勾配溶出と UV 検出器を備えた HPLC システム、
例えば、Agilent 1260

カラム: ポロシェルフエニルヘキシル
粒子サイズ: 2.7 μ m、サプライヤー: 例えば、Agilent
長さ: 100mm、内径: 4.6mm

10

カラム温度: 15 $^{\circ}$ C オートサンプラー温度: 5 $^{\circ}$ C

移動相: A: 例えば、13.8g の KPF₆ を 1L の水と混合し、1mL のリン酸を添加し、
KPF₆ が溶解するまで攪拌することにより、水中 75mM ヘキサフルオロリン
酸カリウム(KPF₆)を作製。0.2 μ m ナイロン膜フィルターで濾過。

B: アセトニトリル

勾配:	時間 [分]	初期	20	25	25.1	30
	% B	25	75	75	25	25

20

流速: 1.2mL/分 実行時間: 30 分

注入量: 15 μ L

検出 UV 波長: 210 nm

【 0 2 6 7 】

リポ酸コリンエステルトシレート分析についての分析条件

L A C E 塩、例えば L A C E トシレートの鏡像異性体純度は、L A C E をリポ酸及びコリンに加水分解し、リポ酸の鏡像異性体純度を測定することによって測定される。L A C E 塩の加水分解の例示的な方法は以下のとおりである。25mg の L A C E 塩（例えば、L A C E トシレート）を 12mL のアセトニトリル及び 12mL の水に溶解し、この溶液に 250 μ L の 1N NaOH を添加する。この溶液を室温で 30 (\pm 5) 分間保持する。これは、L A C E をリポ酸に加水分解するのに十分である。この溶液を 250 μ L の 10% メタンスルホン酸で中和し、水で適切な量に希釈する。このリポ酸溶液を、現在、以下の例示的な H P L C 法を使用して、鏡像異性体純度について分析する。

【 0 2 6 8 】

30

40

50

【表 2 0】

装置	HPLC システム及び UV 検出器、例えば、Agilent 1260		
カラム:	CHIRALPAK AY-3R		
	粒子サイズ: 3μm、サプライヤー: 例えば、ダイセル		
	長さ: 100mm、内径: 4.6mm		
カラム温度: 30℃	オートサンプラー温度: 室温		
移動相:	A: 例えば、6.5mL の MSA を 1L の水と混合し、4.5mL の 50%水酸化ナトリウムを添加することにより、100mM メタンスルホン酸(MSA)を調製。		
	B: アセトニトリル		
イソクラティック:	%A	70	
	% B	30	
流速: 1mL/分	実行時間: 20 分		
注入量: 15μL			
検出	UV	波長: 210nm	

【 0 2 6 9】

図 1 6 は、上記の方法によって調製されたりボ酸コリンエステルの H P L C クロマトグラムを提供し、(リボ酸への加水分解後に測定されるように)(S)異性体の量が(R)異性体の 2 %未満であったことを示す。

【 0 2 7 0】

以下の参考文献が参照された。

(非特許文献 2)

(非特許文献 3)

(特許文献 3)

(非特許文献 4)

(非特許文献 5)

【 0 2 7 1】

実施例 1 1 . L A C E - 3 , 4 - D H B z (塩 / 共結晶) の調製

1 0 0 m L 反応器中の 3 0 8 m g の 3 , 4 - ジヒドロキシ安息香酸及び 3 6 5 . 2 m g の 2 - エチルヘキサノエートナトリウムに、5 0 m l のメタノール(試薬グレード)を添加した。得られたスラリーを 2 5 で約 2 0 時間撹拌した。2 0 m L のメタノールに溶解した 6 5 8 m g の L A C E - C l 含有溶液を、得られた混合物に 2 時間かけて滴下した。完全に添加した後、ほぼ透明な溶液が観察された。得られた混合物を 2 5 で 2 0 時間撹拌した。反応混合物をろ過し、ろ液を透明な溶液として収集した。ろ液をロータリーエバポレーターで、2 5 で真空下、1 0 m b a r で濃縮した。残留物に無水アセトン(5 0 m L)を加えた。得られた混合物を 2 5 で 2 0 時間平衡化した。スラリーをろ過し、ケーキを 5 m L の無水アセトンで洗浄した。ろ過ケーキを 2 5 で真空下 6 ~ 8 時間乾燥し、8 3 5 m g のオフホワイトの固形物を得た。生成物の H - N M R 分析は、L A C E : 3 , 4 - ジヒドロキシ安息香酸の化学量論は 1 : 2 及び I C 分析は、L A C E : N a の比率は 1 : 2 であることが示された。

【 0 2 7 2】

注意: この反応で産生された N a C l は、このプロセス中で所望の生成物から除去されなかった。本発明者らは、生成物が陰イオン交換生成物であり、共結晶又は N a - 3 , 4 - ジヒドロキシ安息香酸及び N a C l との混合物であり得ると仮定する。

【 0 2 7 3 】

L A C E 3 , 4 ジヒドロ安息香酸についての X 線回折ピークを表 1 5 に示す。

【 0 2 7 4 】

【表 2 1】

表15. LACE3,4-ジヒドロキシベンゾエートのXRPDピーク

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

10

20

30

【 0 2 7 5 】

実施例 1 2 . ヨウ化リボ酸コリンエステルの結晶形

ヨウ化リボ酸コリンエステルは、例えば、(特許文献 4)に記載されている手順によって調製してもよい。簡単に説明すると、(R) - リボ酸を、ジシクロヘキシルカルボジイミド(DCC)などの適切なカップリング剤の存在下で、任意選択により、ジメチルアミノピリジン(DMAP)などの塩基の存在下で、N, N - ジメチルエタノールアミンで処置して、(R) - 2 - (ジメチルアミノ)エチル - 5 - (1, 2 - ジチオラン - 3 - イル)ペンタノエートを得る。(R) - 2 - (ジメチルアミノ)エチル - 5 - (1, 2 - ジチオラン - 3 - イル)ペンタノエートを、適切な溶媒中でヨウ化メチルとさらに反応させてヨウ化 L A C E を得、これを適切な溶媒から結晶化して結晶形を得てもよい。ヨウ化 L A C E の X 線回折パターンは以下のとおりである。

40

【 0 2 7 6 】

50

【表 2 2】

表16. ヨウ化LACEのXRPDパターン

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

10

20

【0 2 7 7】

実施例 1 3 . 選択した L A C E 塩の比較安定性試験

水溶液又は懸濁液中での安定性：L A C E - C 1、L A C E - I 及び L A C E - O B は、酸性及び塩基性水溶液の p H 緩衝剤及び 4 0 の水中で 1 週間の安定性が極めて悪い（1 0 ～ 9 9 % 分解）ことを示す。p H 4 . 7 の緩衝剤では、約 4 % の分解が観察される。L A C E - O T の安定性は、L A C E - O B の安定性と類似である。

【0 2 7 8】

有機溶液又は懸濁液中での安定性：L A C E - C 1、L A C E - I、L A C E - O B、及び L A C E - O T は、メタノール及びエタノール中で完全に分解し、他の溶媒（E t O A C、アセトン、I P A 及び T H F）で、4 0 で 1 週間重度の分解を示す。それらは、同一の条件下（< 2 % 分解）で、アセトニトリル中の 0 . 1 % 溶液及びヘプタン中の 0 . 1 % 懸濁液として安定している。

30

【0 2 7 9】

固体状態の安定性：L A C E - C 1 は、約 7 % の分解を示し、4 0 で 1 週間、及び 4 0 で、7 5 % R H で 1 週間粘着性の塊になる。L A C E - I、L A C E - O B 及び L A C E - O T は、物理的形態に変化はなく 4 0 で 1 週間安定である。ただし、4 0 で、7 5 % R H で 1 週間、L A C E - O B 及び L A C E - O T は粘着性になり、L A C E - I 形態のみが同一で維持し、それらは全て 4 ～ 7 % の分解を示す。

40

【0 2 8 0】

光安定性：透明なバイアルでは、L A C E - C 1、L A C E - I、L A C E - O B、及び L A C E - O T は全て、重度の劣化と色変化を示す。L A C E - C 1 は粘着性になる一方で、L A C E - I は変化しない。L A C E - O B は結晶化度の低下を示す。L A C E - O T s はいくつかの非結晶質含有量を示す。琥珀色のバイアル L A C E - I、L A C E - O B、及び L A C E - O T は、約 5 % 分解して粘着性になる L A C E - C 1 以外は安定している。物理的形態は、L A C E - I、L A C E - O B、及び L A C E - O T で同一である。

【0 2 8 1】

賦形剤の互換性：L A C E - C 1、L A C E - I、及び L A C E - O B の 5 % 溶液は、4

50

0 で2週間、水性賦形剤中で約5%の分解を示す。LACE塩は、次の各賦形剤に溶解した：0.01%塩化ベンザルコニウム、20mM酢酸緩衝剤、20mMクエン酸緩衝剤、1%Na-カルボキシメチルセルロース、1%ヒドロキシプロピルメチルセルロース、及び0.01%Na-エチレンジアミン四酢酸。40 で1週間の同一賦形剤互換性試験において、LACE-OTの5%溶液は、約1~3%の分解を示す。全ての候補は、40 で、2週間で1%アラニン及び1%ヒスチジン溶液中において重度の分解を示す。

【0282】

25 で1週間の賦形剤互換性試験では、LACE-Clは、HPMC及びHP-CDでそれぞれ約8%及び3.35%の分解を示し、Na-CMC、アラニン、及びヒスチジンで2~3%の分解を示す。LACE-I及びLACE-OBは、同一の条件下で<2%の劣化を有する。40 で2週間のLACE-Cl、LACE-I及びLACE-OBはより高い分解を示した一方で、HPMCでは全ての候補が4~6%の分解を示したのを除いて、LACE-OTは、40 で1週間の分解が<2%であった。同一賦形剤を使用して40 /75%RHで2週間、LACE-Cl、LACE-I、及びLACE-OBは高い重度の分解を有する一方で、LACE-OTは40 で、1週間で高度に分解する。

10

【0283】

実施例14．化学的及び物理化学的特性

熱特性：LACE-Clは、DSCで複数の熱現象(thermal events)を示す。第1の現象は、17.8J/gのエンタルピーを有する79.4、及び第2の現象は、43.7J/gのエンタルピーを有する131.7である。TGAによる塩化LACEの重量減少は、64.2 で1.1%、131.7 で1.1%、197.8 で2.0%を示す。

20

【0284】

LACE-Iは、112.4 で単一融点、及び82.3J/gの融解エンタルピーを示す。TGAにより152.6 で0.2%の重量減少を示す。

【0285】

LACE-OBは、80.3 で単一融点、及び90.6J/gの融解エンタルピーを示す。TGAにより139.4 で0.3%の重量減少を示す。

【0286】

LACE-OTはTオンセット107.0 で単一融点、75.9J/gの融解エンタルピーを示す。TGAにより88.3 で0.16%の重量減少を示す。

30

【0287】

加熱/冷却/加熱サイクルのDSCでは、4つの候補全てが冷却中に融解と再結晶を示し、その後の第2の加熱サイクルで融解を示す。LACE-Clは、DSCサイクル中に形態変化を示す。

【0288】

実施例15．形態特性

吸湿性：LACE-Clは、周囲条件で非常に吸湿性がある。58%RHで1日曝露されると潮解性となる。DVS測定では、塩化LACEは0%RHから50%RHまで18.6%の水分を吸収する。DVS等温線は不可逆的である。常温では非晶質であるが、Crysto-XRPDによる0%RHでは、結晶質である。

40

【0289】

LACE-Iは、58%RHで1日曝露及びDVSによって非吸湿性である。DVS後も形態は変更されない。高い結晶質固体であるが、周囲条件に曝露することで色が変化する。

【0290】

LACE-OB塩の形態は結晶性が高いが吸湿性である。58%RHで1日曝露すると潮解性を示すが、6時間までは非吸湿性である。DVSでは、50%RHから90%RHまで潮解性であるが、DVSサイクルの脱着段階における再結晶のために、DVS試験後に初期形態が回復した。

【0291】

50

L A C E - O T は、5 8 % R H、1 日で、結晶性が高く、非吸湿性である。D V S では、6 0 % R H まで 2 % 未満の水分を吸収し、D V S 試験後も形態は変化しない。

【 0 2 9 2 】

結晶改質：L A C E - C 1 は、不溶性の溶媒で平衡化すると、潮解性の粘着性のある固体になる。形態変化は、D S C 及び可変温度 X R P D 試験中に観察される。L A C E - I 及び L A C E - O B は、2 4 時間の溶媒中での平衡化時又は D S C 分析中の多形挙動を示さない。

【 0 2 9 3 】

塩の選択と多型試験の結果に基づいて、L A C E - C 1 は吸湿性であり、酸素、光及び湿気に敏感であり、通常の条件下での取り扱いには適していないことがわかった。L A C E - I は、固体状態の周囲条件で変色を示し、おそらく分解が遅い。L A C E ベシレート及び L A C E トシレートはどちらも劣化することなく周囲条件で取り扱うことができる。

【 0 2 9 4 】

実施例 1 6 . L A C E トシレート医薬組成物の開発

L A C E 塩は水中で自発的に重合し、結合種を形成することがわかった。L A C E の結合種は眼刺激物であることがわかった。結合種の形成は、L A C E の濃度、製造プロセス、温度及び時間を含む多くの因子に依存する。さらに、結合種の形成は不可逆的であることが見出された。したがって、結合種の形成は、A P I 合成及び製剤の調製の両方の間に制御されなければならない。

【 0 2 9 5 】

どの賦形剤が結合種の形成を減少させるかを決定するために、いくつかの賦形剤が調査された。様々な賦形剤を用いた L A C E トシレートの眼球耐性を試験するために、ウサギの急性眼球耐性試験を実施した。試験計画には、治療群ごとに 3 匹のオスのウサギを使用した。ウサギの左眼には、約 1 時間間隔で各 1 滴 6 回、一滴につき約 3 0 マイクロリットルを投与した。右眼は投与されず、対照として機能した。表 1 7 のウサギの眼球耐性の結果からわかるように、等モル量のヒドロキシプロピルベータシクロデキストリンの含有により、結合種の形成が減少又は防止されることが判明した。

【 0 2 9 6 】

10

20

30

40

50

【表 2 3】

表17. 異なる製剤賦形剤による急性ウサギ耐容性の結果

賦形剤	理論的根拠	耐容
プロピレングリコール	陽性対照	いいえ
HP-β-CD を含む 0.7%LACE-OT(0.44%LACE)	結合種の形成を防ぐための HP-β-CD の試験	はい
HP-β-CD を含む 2.2%LACE-OT(1.38%LACE)		はい
HP-β-CD を含む 6.2%LACE-OT(3.9%LACE)		はい、 最小限の刺激
HP-β-CD 及びヒドロキシプロピル メチルセルロース(HPMC)を含む 1.9%LACE-I(1.33%LACE)	粘度調整剤としての HPMC の試験	はい
30%ポリエチレングリコール (PEG)300 を有するビヒクル (HP-β-CD なし)	HP-β-CD の代替としての PEG の試験	はい
10%PEG300 を有する 2.2% LACE-OT(1.3%)(HP-β-CD なし)		いいえ
1.3%LACE(CI)、1.5%グリセリン、 0.5%アラニン、0.005%BAC	陰性対照及びコンパレータ	はい

10

20

【0 2 9 7】

上記に見られるように、HP-β-CDの使用は、結合種の形成が防止し、刺激がまったく
ないか、又は最小限の許容眼形成が得られた。

【0 2 9 8】

ウサギの急性耐性試験のデータに基づいて、プロトタイプのLACEトシレート医薬組成
物を調製し、ウサギの眼球生物学的利用能試験で試験した。それらの組成を表18に示す。

30

【0 2 9 9】

40

50

【表 2 4】

表18. LACEトシレート製剤の組成

成分	量(w/v%)
LACE-OT	0.7～6.4%
酢酸ナトリウム三水和物(緩衝剤)	0.07%
ヒドロキシプロピル-β-シクロデキストリン (HP-β-CD)	2～25% (LACE-OT のモル当量)
グリセリン	0～1.5%
ヒドロキシプロピルメチルセルロース(HPMC)	0～1%
塩(例えば、等張化剤としての NaCl)	0～1%
水酸化ナトリウム/塩酸	pH4.5 まで適量
精製水	100%まで適量
防腐剤(任意選択による)	0%～0.1%
浸透圧	108～510 mOsm
表面張力	35～60mN/m
pH	4.25～4.75
粘度(cps), CP52, @60rpm	1～90

【0300】

以下の特定の医薬組成物は、安定性、毒性、及び眼球生物学的利用能試験のために調製された。

【0301】

10

20

30

40

50

【表 2 5】

表19. LACE塩の眼用製剤の成分

成分	パーセント(w/v)															
	1.5	1.5	3.3	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
LACE Cl	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
LACEトシレート	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
LACE相当	1.3	1.3	3	0.5	0.50	1.3	1.3	1.3	1.3	1.3	1.3	1.3	1.3	1.3	1.3	1.3
HP-β-CD	—	6.3	15	2.5	2.5	6.3	6.3	3.15	6.3	6.3	6.3	6.3	6.7	11.2	11.5	15
HPMC	—	—	—	0.5	0.5	—	—	—	—	—	—	—	0.5	0.5	0.5	0.5
塩化 ベンザルコニウム (防腐剤)	0.005	0.02	0.02	—	—	0.02	—	—	—	—	—	—	0.02	—	—	—
ソルビン酸	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
NaCl	—	0.5	0.25	0.75	0.6	0.5	0.5	—	—	0.5	1.0	0.5	0.53	0.27	0.28	0.25
グリセリン	1.4	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
PEG 300	—	—	—	—	—	—	—	5.3	—	—	—	—	—	—	—	—
アラニン	0.5	—	—	—	—	—	0.5	—	—	—	—	—	—	—	—	—
NaOAc(緩衝剤)	—	0.07	0.07	0.07	0.07	0.07	—	0.07	0.07	0.07	0.07	0.07	0.07	0.07	0.07	0.07
NaOH/HCL (pH調整)	pH 4.5	pH 4.5	pH 4.5	pH 4.5	pH 4.5	pH 4.5	pH 4.5	pH 4.5	pH 4.5	pH 4.5	pH 4.5	pH 4.5	pH 4.5	pH 4.5	pH 4.5	pH 4.5
精製水	qs	100	qs	100	qs	100	qs	100	qs	100	qs	100	qs	100	qs	100

【0302】

実施例17. リボ酸の眼球生物学的利用能に対する様々な賦形剤の効果

リボ酸の眼球生物学的利用能に対する様々な賦形剤の効果を試験するために、2.1% LACEトシレート(1.3% LACE)の様々な医薬組成物を調製し、ウサギで試験した。

【0303】

試験は、次の手順を使用して実行された。投与期間中、用量製剤容器を湿った氷上に保管し、用量投与の前に、個々の用量を数分間周囲温度に平衡化させた。動物は、両眼に単回局所眼投与を受けた。局所用量は、固定ベース(35 μL/眼)で容積式ピペットを介して右左の眼の角膜の中央上部に投与され、眼の表面全体に広げられた。投与後、自然に目

10

20

30

40

50

を閉じることとした。目を擦らないように各動物を約 1 分間拘束した。

【 0 3 0 4 】

各時間点 (0 . 2 5 時間、 0 . 5 時間、 1 時間、及び 2 時間) で 2 匹の動物を犠牲にし、両眼を除核し、左右両眼について適切な組織を収集した。組織サンプルの重量を測定した後、組織サンプルを液体窒素で急速冷凍し、その後約 - 8 0 で保管するまでドライアイスで保管した。

【 0 3 0 5 】

角膜サンプルの調製について、M i l l i - Q 水中の 3 % (w / v) 牛乳を、 3 g の乾燥牛乳を 1 0 0 m L の水で再構成することによって調製した。角膜サンプルと氷冷した 3 % 牛乳を、O m n i P r e p 2 m L を事前に充填したチューブ内で組織 1 g に対して 9 m L のミルクの比率 (希釈係数 = 1 0) で組み合わせた。サンプルを B e a d R u p t o r で 6 m / 秒で 1 分間、 3 0 秒間滞留させ 4 サイクルビーズミルで均質化した (チューブホルダーをドライアイスで事前に冷却した) 。

【 0 3 0 6 】

各サンプル (キャリブレーション標準、品質管理、ブランク、及び試験サンプル) の 1 0 μ L アリコート、事前定義されたレイアウトに従って、 9 6 ウェル抽出プレートに移した。マトリックスブランク用のウェルを除く全てのウェルに、内部標準スパイク溶液 (アセトニトリル中の各 1 0 0 n g / m L のアナンダミド - d 4、アテノロール、カルバマゼピン、クリシン、グラフェニン、デキサメタゾン、カルブタミド、及びグリブライド) の 8 0 μ L のアリコートを添加し、ウェルごとに 8 0 μ L のアセトニトリルのアリコートを添加した。プレートを覆い、ボルテックス混合した後、 > 3 0 0 0 r p m (2 1 0 3 \times g) 、 4 で 5 分間遠心分離した。上清 (7 0 μ L) を清潔な 9 6 ウェルプレートの対応するウェルに移し、窒素気流下、約 4 0 で乾燥させるために蒸発させた。乾燥した残留物を、水中の 0 . 1 % (v / v) ギ酸 1 0 0 μ L で再構成した。プレートを覆い、ボルテックス混合し、注入するまで約 4 で保存した。

【 0 3 0 7 】

リポ酸の機器条件：

カラム：A C E E x c e l S u p e r C 1 8 (5 0 \times 2 . 1 m m 、 1 . 7 μ m)

カラムオープン： 5 0

溶媒 A： 5： 9 5： 0 . 1 (v： v： v) アセトニトリル：水：ギ酸

溶媒 B： 5 0： 5 0： 0 . 1 (v： v： v) メタノール：アセトニトリル：ギ酸

注入量： 1 5 μ L

流速： 0 . 9 m L / 分

カラム流出液を、 0 . 2 0 分 ~ 1 . 8 0 分の間に M S 源に転用した。

L C 勾配は次のとおりであった。

【 0 3 0 8 】

【 表 2 6 】

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

【 0 3 0 9 】

リボ酸コリンエステル機器条件：
カラム：ACE Excel Super C18（50×2.1mm、1.7μm）
カラムオーブン：50
溶媒A：100：0.1（v：v）水：ギ酸
溶媒B：100：0.1（v：v）アセトニトリル：ギ酸
注入量：2μL
流速：0.9mL/分
カラム流出液を、0.20分～1.20分の間にMS源に転用した。
LC溶媒勾配は次のとおりであった。
【0310】
【表27】

10

時間(分)	%A	%B
0.00	80	20
0.20	80	20
1.10	30	70
1.20	5	95
1.70	5	95
1.80	80	20
2.00	80	20

20

【0311】
眼組織におけるリボ酸レベルの結果を表20に示す。
【0312】

30

40

50

【表 2 8】

表20. 2.1%LACEトシレート(1.3%LACE)を含む医薬組成物の投与後の
ウサギ眼組織におけるリボ酸レベル

試験した 賦形剤	製剤	AUC 房水 (時間 *ng/ml)	AUC 角膜 (時間 *ng/ml)	AUC 結膜 (時間 *ng/ml)	Cmax 房水 (ng/ml)	結論(房水)
塩化物対 イオンの効 果	6.3% HPbCD, 0.0% NaCl	66	140	2804	211	
	6.3% HPbCD, 0.5% NaCl	92*	327	2916	333	眼の生物学的 利用能 に対する 塩化物イオン の影響なし
	6.3% HPbCD, 1.0% NaCl	43	224	2373	124	
BAK(HPMC 及びアラニ ン効果のコ ンパレータと しても機能) の添加	6.3% HPbCD, 0.5% NaCl, 0.02% BAC	99	290	2141	381	リボ酸の眼の 生物学的 利用能に 対する BAK の影響なし
HPMC の添 加	6.3% HPbCD, 0.5% NaCl, 0.02% BAC, 0.5% HPMC	57	373	4709	192	1.3%LACE の HPMC で リボ酸の 生物学的 利用能は増加 せず

10

20

【 0 3 1 3 】

30

40

50

【表 2 9】

アラニンの 添加	6.3%HPbCD、 0.5%NaCl、 0.02%BAC、 0.5%アラニン	36	226	1347	83	アラニンはリボ 酸の生物学的 利用能 を増加せず
ソルビン酸 の添加	6.3%HPbCD、 0.5%NaCl、 0.01%BAC、 0.5%HPMC、 0.1%ソルビン酸	114*	165	3202	326	HPMC を含む 製剤における リボ酸の生物 学的利用能 に対する ソルビン酸の 明確な影響 なし
HPbCD + PEG 400	6.3% HPbCD, 0.5% NaCl	92	327	2916	333	
	3.1% HPbCD, 5.3% PEG400	100*	1039	5719	257	HPbCD の減 少による明確 な影響なし
塩化 LACE 製剤	1.3%LACE(Cl)、 1.5%グリセリン、 0.5%アラニン、 0.005%BAC	59	398	6021	88	対照

10

20

【 0 3 1 4 】

次に、より高い L A C E 濃度を有する L A C E トシレート医薬組成物を、上記の方法を使用して、リボ酸のウサギの眼の生物学的利用能について評価した。結果は以下の表 2 1 に示す。

【 0 3 1 5 】

30

40

50

【表 3 0】

表21. 高強度LACEトシレート製剤でのリボ酸の眼の生物学的利用能

成分	製剤	AUC房水 (時間 ・ng/ml)	Cmax 房水 (ng/ml)	AUC角膜 (時間 ・ng/ml)	Cmax 角膜 (ng/ml)	AUC結膜 (時間 ・ng/ml)	Cmax 結膜 (ng/ml)
HPMCなしの 製剤	2.2% LACE-OTs, 6.3% HPbCD, 0.5% NaCl, 0.02% BAC	99	381	290	970	2141	5080
	2.2% LACE-OTs, 6.3% HPbCD, 0.50% NaCl, 0.02% BAC, 0.5% HPMC	57	192	373	1156	4609	8075
HPMCを含む	4.8% LACE-OTs, 15% HPbCD, 0.25% NaCl, 0.02% BAC, 0.5% HPMC	220	702	1019	3045	6048	13960
	6.4 % LACE-OTs, 19.6% HPbCD, 0.0% NaCl, 0.02% BAC, 0.5% HPMC	743	1640	1431	3695	9264	12465
BAC+ ソルビン酸	2.2% LACE-OTs, 6.3% HPbCD, 0.50% NaCl, 0.01% BAC, 0.5% HPMC, 0.1%ソルビン酸	114	326	165	288	3202	5008
	4.8 % LACE-OTs, 15% HPbCD, 0.25% NaCl, 0.01% BAC, 0.5% HPMC, 0.1%ソルビン酸	410	1409	920	2150	6173	9247
塩化 LACE製剤	1.5 % LACE-Cl, 1.5%グリセリン, 0.5%アラニン, 0.005% BAC	59	88	398	349	6021	10955
	1.5% LACE-Cl, 6.3% HPbCD, 0.07% NaOAc, 0.02% BAC	19	42	389	309	8660	4871
	3.3% LACE-Cl, 15% HPbCD, 0.07% NaOAc, 0.02% BAC	235	134	3540	1621	11580	5582

【 0 3 1 6 】

表 2 1 の結果に見られるように、H P M C は低濃度では限定的な寄与しかなかったが、高濃度の L A C E - トシレート及び塩化 L A C E では非線形的にリボ酸の眼の生物学的利用能を増強した。

【 0 3 1 7 】

H P M C の効果を評価するために、H P M C を使用した場合及び使用しない場合の医薬組成物を調製し、上記の方法を使用して、角膜及び房水中の L A C E 及びリボ酸の生物学的利用能を比較した。結果（4 回の測定の前平均値として報告）を表 2 2 に示す。

【 0 3 1 8 】

10

20

30

40

50

【表 3 1】

表22. HPMCを有する及び有しない異なる医薬組成物の房水及び角膜における
リボ酸及びLACEの薬物動態パラメータ

	1.5%LACE- Cl、1.5% グリセリン、 0.5%アラニン、 0.005%BAC	2.2%LACE-OT、 6.3%HPbCD、 0.5%NaCl、 0.02%BAC	4.8%LACE-OT、 15%HPbCD、 0.25%NaCl、 0.02%BAC	6.4%LACE-OT、 19.6%HPbCD、 0.0%NaCl、 0.02%BAC			
		0.5% HPMC なし	0.5% HPMC あり	0.5% HPMC なし	0.5% HPMC あり	0.5% HPMC なし	0.5% HPMC あり
房水(リボ酸)							
AUClast (時間*ng/ml)	60	44.8	57.9	41.9	217	125	1030
Cmax (ng/ml)	220	181	126	39.8	1150	301	3310
Tmax (時間)	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25
房水(LACE)							
AUClast (時間*ng/ml)	0.382	0.144	1.17	19.1	3.28	0.504	15.9
Cmax (ng/ml)	0.449	0.415	2.35	74.8	11.3	0.892	66.7
Tmax (時間)	0.25	0.25	0.50	1.0	0.25	0.25	0.25
角膜(リボ酸)							
AUClast (時間*ng/ml)	395	264	645	567	1260	729	3720
Cmax (ng/ml)	859	667	1530	649	5940	1670	15300
Tmax (時間)	0.25	0.25	0.25	1.0	0.25	0.25	0.25
角膜(LACE)							
AUClast (時間*ng/ml)	92.9	32.3	77.4	48.2	150	492	693
Cmax (ng/ml)	129	82.5	178	96.3	653	802	3230
Tmax (時間)	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25

【0319】

上記の表22に見られるように、HPMCを含めると、試験した製剤のLACE高濃度では、リボ酸とLACEの生物学的利用能が非線形的に増加した。

【0320】

実施例18. LACEトシレート製剤の安定性試験

様々なLACEトシレート医薬組成物を、温度及び期間の異なる条件下、及び加速試験条件下で安定性について試験した。結果は、製剤中のLACEの初期量のパーセンテージとして以下の表23に示す。比較のために、塩化LACE製剤の安定性を提供する。以下に見られるように、LACEトシレート医薬組成物は、加速安定性試験(40℃で13週間

下での塩化 L A C E 製剤よりも安定であった。安定性は、H P M C を有する及び有しない医薬組成物で維持された。

【 0 3 2 1 】

【 表 3 2 】

表23. 製剤安定性データ-10週間アッセイ

サンプル	5℃で10週間			25℃で10週間			40℃で10週間		
	%初期	リボ酸 (%面積)	他の分解物 (%面積)	%初期	リボ酸 (%面積)	他の分解物 (%面積)	%初期	リボ酸 (%面積)	他の分解物 (%面積)
1.5%LACE-Cl, 0.5%アラニン, 1.4%グリセリン, 0.005% BAC pH 4.5	99.23%	0.12%	1.17%	96.87%	1.12%	2.48%	82.09%	6.21%	13.65%
2.2%LACE-OTs, 0.07%酢酸塩, 3.15% HPbCD, 5.3% PEG-300 pH 4.5	96.27%	0.28%	-	97.80%	0.93%	-	86.47%	6.08%	0.91%
2.2%LACE-OTs, 0.07%酢酸塩, 6.3% HPbCD, 0.5% NaCl pH 4.5	99.43%	0.20%	-	98.00%	0.00%	-	89.73%	5.70%	0.48%
2.2%LACE-OTs, 0.07%酢酸塩, 6.3% HPbCD pH 4.5	99.70%	0.24%	-	98.36%	1.00%	-	89.00%	6.54%	0.59%
2.2% LACE-OTs, 0.07%酢酸塩, 6.3% HPbCD, 0.5%NaCl, 0.02% BAC pH 4.5	99.97%	0.26%	-	98.75%	0.93%	-	90.28%	5.64%	0.46%
2.2% LACE-OTs, 6.3% HPbCD, 0.5%アラニン, 0.02% BAC pH 4.5	100.98%	0.28%	-	99.48%	0.95%	-	91.42%	6.01%	0.52%
2.2% LACE-OTs, 0.07%酢酸塩, 6.3% HPbCD, 1.0%NaCl, pH 4.5	99.41%	0.32%	-	98.19%	1.01%	-	89.89%	5.95%	0.49%
2.2% LACE-OTs, 0.07%酢酸塩, 6.3% HPbCD, 0.5%NaCl, 0.5% HPMC, 0.02% BAC pH 4.5	99.03%	0.24%	-	97.83%	0.92%	-	87.74%	5.73%	0.50%
4.8%LACE-OTs, 0.07%酢酸塩, 15% HPbCD, 0.5% HPMC, 0.25% NaCl, 0.02% BAC pH 4.5	98.27%	0.26%	-	96.31%	0.91%	-	90.00%	5.37%	0.34%
6.4%LACE-OTs, 0.07%酢酸塩, 19.6% HPbCD, 0.5% HPMC, 0.02%BAC pH 4.5	96.95%	0.32%	-	97.47%	0.86%	-	91.47%	5.17%	0.30%

【 0 3 2 2 】

10

20

30

40

50

【表 3 3】

表23. 製剤安定性データ-10週間アッセイ(続き)

サンプル	5℃で10週間			25℃で10週間			40℃で10週間		
	%初期	リボ酸 (%面積)	他の分解物 (%面積)	%初期	リボ酸 (%面積)	他の分解物 (%面積)	%初期	リボ酸 (%面積)	他の分解物 (%面積)
2.2% LACE-OTs, 0.07%酢酸塩, 6.3% HPbCD, 0.5% HPMC, 0.1%ソルビン酸, 0.5% NaCl, 0.01% BAC pH 4.5	97.68%	0.36%	0.67%	97.09%	1.20%	1.22%	87.15%	6.47%	3.48%
4.8% LACE-OTs, 0.07%酢酸塩, 15% HPbCD, 0.5% HPMC, 0.25% NaCl, 0.1%ソルビン酸, 0.01% BAC pH 4.5	95.52%	0.41%	0.25%	94.34%	1.19%	0.69%	85.87%	6.42%	2.22%
1.5% LACE-Cl, 0.07%酢酸塩, 6.3% HPbCD, 0.5% NaCl, 0.02% BAC pH 4.5	99.07%	0.37%	0.28%	98.12%	1.01%	1.13%	90.30%	5.40%	5.23%
3.3% LACE-Cl, 0.07%酢酸塩, 15% HPbCD, 0.25% NaCl, 0.02% BAC pH 4.5	98.52%	0.40%	0.24%	97.96%	1.00%	1.00%	89.41%	5.09%	4.58%

【0 3 2 3】

選択した製剤に関するさらなる安定性試験を以下の表 2 4 に示す。

【0 3 2 4】

10

20

30

40

50

【表 3 4】

表24. 13週間の研究におけるLACEトシレート医薬組成物の安定性

サンプル	13 週間@ 5°C 初期からの%	13 週間@ 25°C 初期からの%	13 週間@ 40°C 初期からの%
1.5%LACE-Cl、0.5%アラニン、1.4%グリセリン、 0.005%BAC pH 4.5	99%	95%	76%
2.2%LACE-OT、0.07%酢酸塩、6.3%HPbCD、 0.5%NaCl、0.02%BAC、pH 4.5	100%	98%	88%
2.2%LACE-OT、0.07%酢酸塩、6.3%HPbCD、 0.5%NaCl、0.5%HPMC、0.02%BAC、pH 4.5	100%	97%	87%
4.8%LACE-OT、0.07%酢酸塩、15%HPbCD、 0.25%NaCl、0.5%HPMC、0.02%BAC pH 4.5	99%	98%	88%
6.4%LACE-OT、0.07%酢酸塩、19.6%HPbCD、 0.5%HPMC、0.02%BAC pH 4.5	97%	97%	88%

10

【 0 3 2 5 】

表 2 3 及び表 2 4 に見られるように、L A C E トシレート及び H P B C D 含有の医薬組成物は、周囲条件又は冷蔵条件での長期保存を可能にする加速安定性条件下で安定性を示した。L A C E トシレートの製造可能性及び H P M C を使用した生物学的利用能の増加と組み合わせた安定性データにより、本発明者らは、H P M C 及び H P B C D を有する L A C E トシレート医薬組成物が臨床試験に適していると結論付けた。

20

【 0 3 2 6 】

実施例 1 9 . トシレート及び塩化ナトリウムによる B A C の効果

本発明者らは、塩化ベンザルコニウム (B A C) 及び塩化ナトリウムを有する L A C E トシレート医薬組成物が、長さが約 2 0 0 ~ 4 0 0 ミクロンの小さな結晶性粒子を形成することを観察した。製剤を室温まで温めた場合、結晶が再溶解した。表 2 5 に見られるように、L A C E トシレート、塩化ベンザルコニウム、及び塩化ナトリウムを含有する医薬組成物は、冷蔵時に結晶性粒子を形成した。

30

【 0 3 2 7 】

結晶性粒子の構造を決定するために、トシレートナトリウム、0 . 0 2 % B A C 、及び 0 . 5 % N a C l を含むビヒクル製剤を調製した。この製剤はまた、冷蔵時に結晶性粒子を形成した。ビヒクルであるナトリウムトシレート製剤からの結晶を重ねた薬物製剤中に観察された結晶 (図 1 5) のラマン分析は、これらの粒子が B A C 及びトシレートを含有し L A C E を含有しないことを確認した。

【 0 3 2 8 】

40

50

【表 3 5】

表25. 粒子状結晶物を示すLACE医薬組成物

成分	パーセントw/v															
LACE Cl	1.5	1.5	3.3	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
LACE-OT	—	—	—	2.2	2.2	2.2	2.2	2.2	2.2	2.2	2.2	2.2	2.2	4.8	6.4	2.2
HP-β-CD	—	6.3	15	6.3	6.3	3.15	6.3	6.3	6.3	6.3	6.3	6.3	15	19.6	6.3	15
HPMC	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	0.5	0.5	0.5	0.5
BAC	0.005	0.02	0.02	0.02	0.02	—	—	—	—	—	—	—	0.02	0.02	0.01	0.01
ソルビン酸	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	0.1	0.1
NaCl	—	0.5	0.25	0.5	0.5	—	—	—	0.5	1.0	0.5	0.5	0.25	—	0.5	0.25
グリセリン	1.4	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
PEG 300	—	—	—	—	—	5.3	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
アラニン	0.5	—	—	—	0.5	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
NaOAc	—	0.07	0.07	0.07	—	0.07	0.07	0.07	0.07	0.07	0.07	0.07	0.07	0.07	0.07	0.07
HCl	pH 4.5	pH 4.5	pH 4.5	pH 4.5	pH 4.5	pH 4.5	pH 4.5	pH 4.5	pH 4.5	pH 4.5	pH 4.5	pH 4.5	pH 4.5	pH 4.5	pH 4.5	pH 4.5
精製水	qs 100	qs 100	qs 100	qs 100	qs 100	qs 100	qs 100	qs 100	qs 100	qs 100	qs 100	qs 100	qs 100	qs 100	qs 100	qs 100
粒子	いいえ	いいえ	いいえ	はい	はい	いいえ	いいえ	いいえ	いいえ	いいえ	いいえ	はい	はい	いいえ	いいえ	いいえ

【 0 3 2 9 】

実施例 20 . 保存及び非保存 L A C E トシレート製剤についての抗菌効果試験

上記のように、L A C E トシレート、塩化ベンザルコニウム、及び塩化ナトリウムを含有する医薬組成物は、冷蔵時に結晶性粒子を形成した。対照的に、B A C を含有しない医薬組成物は結晶性粒子を形成しなかった。したがって、本発明者らは、L A C E トシレート製剤中の他の防腐剤を調査した。ビグアニドは防腐剤として評価されたが、シクロデキストリンに結合するため、有効であることを見いだせなかった。したがって、ホウ酸又はソルビン酸を含有、又は任意の防腐剤を含まない医薬組成物を、製剤の抗菌効果について米国薬局方基準に基づいて試験を行った。

10

20

30

40

50

【 0 3 3 0 】

試験は、次の手順を使用して実行された：5種類の異なるチャレンジ生物（黄色ブドウ球菌（*Staphylococcus aureus*）、緑膿菌（*Pseudomonas aeruginosa*）、大腸菌（*Escherichia coli*）、カンジダ・アルビカンス（*Candida albican*）、及びアスペルギルス・ブラジリエンシス（*Aspergillus brasiliensis*））を各試験製剤について評価し、1mlあたり 10^6 コロニー形成単位（CFU/ml）の濃度になるように播種した。微生物懸濁液をインキュベートし、7日目、14日目、21日目、及び28日目にサンプリングした。サンプリング時に、サンプルをトリプターゼソイブロス培地に10倍に希釈し、 $100\mu\text{l}$ を成長寒天プレートにプレーティングして生存物を計数した。生存物数を、対数減少を決定するために使用した。米国薬局方基準に基づく複数回投与医薬組成物についての防腐剤効果試験基準は以下のとおりである。

【 0 3 3 1 】

【表 3 6】

PET 基準		対数減少				
		6 時間	24 時間	7 日	14 日	28 日
細菌	USP/JP	-	-	1	3	増加なし(14 日目から)
酵母/菌	USP/JP	-	-	NI	NI	NI(初期から)
NI=増加なし						

【 0 3 3 2 】

非保存の L A C E トシレート医薬組成物の防腐剤効果試験の結果を表 2 6 に示す。

【 0 3 3 3 】

【表 3 7】

表26. LACEトシレート医薬組成物の防腐効果試験の結果

成分(%w/v)									
LACE-OT	0.79	2.2	4.8	0 (プラセボ)	0 (プラセボ)	6.4	2.2	2.2	0.8
酢酸ナトリウム (三水和物)	0.07	0.07	0.07	0.07	0.07	0.07	0.07	-	0.07
ヒドロキシプロピル- β - シクロデキストリン	2.5	6.3	15	19.6	-	19.6	6.3	6.3	2.5
HPMC	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	-	0.5	-	0.5
塩化ナトリウム	0.75	0.5	0.1	0.5	0.85	-	-	0.5	0.5
ソルビン酸	-	-	-	-	-	-	0.1	0.1	0.1
ホウ酸	-	-	-	-	-	0.3	-	-	-
BAC	-	-	-	-	0.02	-	-	-	-
pH	4.5	4.5	4.5	4.5	4.5	4.5	4.5	4.5	4.5
USP 保存	合格	合格	合格	不合格	合格	合格	合格	合格	合格

【 0 3 3 4 】

表 26 に見られるように、L A C E トシレート医薬組成物は、防腐剤又は防腐剤の補助を使用せず、予期せず U S P 保存要件を満たした。対照的に、非保存プラセボは U S P の保存要件を満たさなかった一方で、塩化ベンザルコニウムで保存されたプラセボは U S P の要件を満たした。

【 0 3 3 5 】

実施例 21 . L A C E トシレート製剤の製造方法

上記の L A C E トシレート医薬組成物は、以下の一般的な手順を使用して調製された。注射用水中の H P M C のストック溶液及び注射用水中の等モル量のヒドロキシプロピル - ベータ - シクロデキストリンを有する L A C E トシレートのストック溶液を調製し、ろ過により滅菌した。最終製剤に従って、適量のバルク溶液を混合し、追加成分（酢酸ナトリウム）をストック溶液として添加し、濃水酸化ナトリウム又は濃塩酸を使用して最終的な pH を調整した。注射用水を最終容量に追加した。製剤は、適切な包装に充填され、最終的に滅菌される。結合種の形成を防ぐために、製造中に以下の注意事項が観察された。

- L A C E トシレートは、ストック溶液中に強く混合して急速に溶解する必要がある
- 注射用水への L A C E トシレートの添加は、ゆっくりと行わなければならない、各添加を迅速に行い、次のアリコートを追加する前に完全に溶解する
- L A C E トシレートは水に添加する必要がある、逆の順序ではない

【 0 3 3 6 】

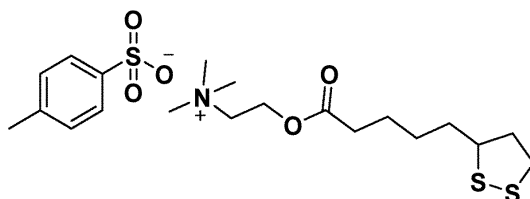
本明細書で引用される全ての出版物及び特許文献は、そのような各出版物又は文書が参照により本明細書に組み込まれることが具体的且つ個別に示されているごとく、参照により本明細書に組み込まれる。本発明及びその実施形態は、詳細に説明されてきた。しかし、本発明の範囲は、本明細書に記載されている任意のプロセス、製造、物質の組成、化合物、手段、方法、及び / 又はステップの特定の実施形態に限定されることを意図するものではない。本発明の精神及び / 又は本質的な特徴から逸脱することなく、開示された材料に対して様々な改変、置換、及び変形を行うことができる。したがって、当業者は、本発明から、本明細書に記載の実施形態と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

本発明は、以下の態様を含む。

< 1 >

構造：

【化 1】



を有する、リボ酸コリンエステルトシレート。

< 2 >

構造：

10

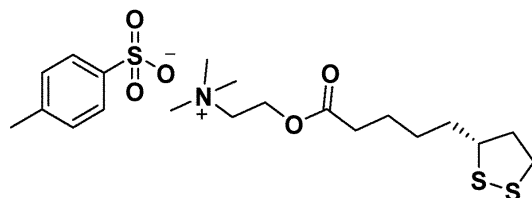
20

30

40

50

【化 2】

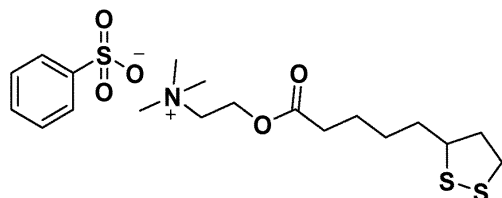


を有し、少なくとも 90 % の鏡像体過剰率の R 異性体を有する、(R) リポ酸コリンエステルトシレート。

< 3 >

構造：

【化 3】

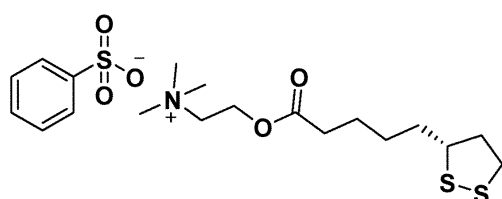


を有する、リポ酸コリンエステルベシレート。

< 4 >

構造：

【化 4】

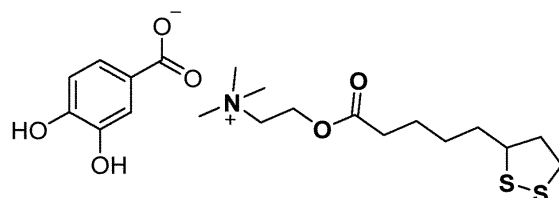


を有し、少なくとも 90 % の鏡像体過剰率の R 異性体を有する、(R) リポ酸コリンエステルベシレート。

< 5 >

構造：

【化 5】



を有する、リポ酸コリンエステル 3, 4 - ジヒドロキシベンゾエート。

< 6 >

構造：

10

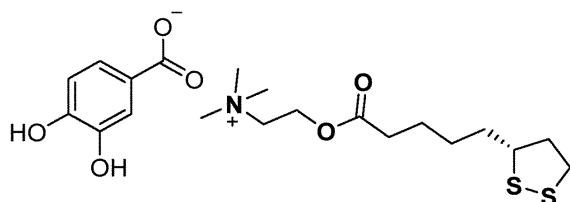
20

30

40

50

【化 6】



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

10

< 7 >

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

< 8 >

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

< 9 >

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

20

< 10 >

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

< 11 >

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

30

< 12 >

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

< 13 >

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

< 14 >

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

40

< 15 >

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

< 16 >

L A C E トシレートの溶液に貧溶媒を添加して、L A C E トシレートを結晶形 A として結晶化することによって作製され、任意選択により、前記 L A C E トシレートの溶液が約 25 である、L A C E トシレートの結晶形 A。

< 17 >

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

50

< 1 8 >

ＬＡＣＥトシレートの溶液又は懸濁液を 4 未満に冷却して、ＬＡＣＥトシレートを結晶形 B として結晶化することを含む、< 1 7 > に記載の方法。

< 1 9 >

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

< 2 0 >

4 . 3、1 2 . 7、1 8 . 4、1 9 . 0、1 9 . 9、2 0 . 6、2 0 . 8、2 1 . 3、2 3 . 3、2 4 . 2、2 5 . 5、2 7 . 6、3 1 . 4、3 3 . 2、3 5 . 0、3 5 . 4 ± 0 . 2 ° 2 から選択される 2 値に 3 つ以上のピークを有する X 線回折パターンを特徴とする、リポ酸コリンエステルベシレートの結晶形。

10

< 2 1 >

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

< 2 2 >

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

20

< 2 3 >

前記アルカリ金属塩が、ナトリウム塩又はカリウム塩である、< 2 2 > に記載の方法。

< 2 4 >

前記酸が、ベンゼンスルホン酸、トルエンスルホン酸、及び 3 , 4 - ジヒドロキシ安息香酸からなる群から選択される有機酸である、< 2 2 > に記載の方法。

< 2 5 >

前記反応が、適切な溶媒中で実施される、< 2 2 > ~ < 2 4 > のいずれかに記載の方法。

< 2 6 >

前記溶媒が、アセトン、アセトニトリル、エタノール、及びメタノールからなる群から選択される、< 2 5 > に記載の方法。

30

< 2 7 >

前記反応が、約 0 ~ 約 3 0 、又は略室温、又は約 2 3 ~ 約 2 5 の温度で実施される、< 2 2 > ~ < 2 6 > のいずれかに記載の方法。

< 2 8 >

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

< 2 9 >

前記無水溶媒が、無水アセトンであり、前記反応が、2 5 で少なくとも 2 4 時間、又は少なくとも 2、3、4、又は 5 日間維持される、< 2 8 > に記載の方法。

40

< 3 0 >

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

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

< 3 1 >

以下の 1 つ以上を伴う：

前記活性化剤が、カルボニルジイミダゾールである；

リポ酸の前記活性化剤との反応が、溶媒中及び塩基の存在下で実施される；

50

リポ酸の活性化剤との反応が、25 未満の温度で実施される；

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

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

< 32 >

リポ酸イミダゾール中間体が、貧溶媒の添加によって反応物から沈殿され、前記コリントシレートとの反応の前にさらに単離される、< 30 >又は< 31 >に記載の方法。

< 33 >

以下の1つ以上を伴う；

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

活性化リポ酸中間体の前記コリントシレートとの反応が、アセトン、アセトニトリル、又はそれらの混合物からなる群から選択される溶媒中、及びN , N - ジイソプロピルエチルアミンの存在下で実施される、< 30 > ~ < 32 >のいずれかに記載の方法。

< 34 >

前記LACEトシレートを活性炭で処理することをさらに含み、任意選択により、前記LACEトシレートが前記溶媒に溶解される、< 30 > ~ < 33 >のいずれかに記載の方法。

< 35 >

LACEトシレートを第1の溶媒に溶解すること、

前記第1の溶媒中のLACEトシレートの溶液に第2の溶媒を添加すること、

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

LACEトシレートの結晶形Bを結晶化すること

を含む、LACEトシレートの結晶形Bを調製する方法。

< 36 >

前記第1の溶媒が、アセトニトリル、エタノール、水、又はそれらの混合物であり、前記第2の溶媒が、アセトン、2 - ブタノン、メチルtert - ブチルケトン、テトラヒドロフラン、又はそれらの混合物である、< 35 >に記載の方法。

< 37 >

< 22 > ~ < 27 >のいずれかに記載の方法によって調製される、LACE塩。

< 38 >

< 22 > ~ < 36 >のいずれかに記載の方法によって調製される、LACEトシレート。

< 39 >

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

< 40 >

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

< 41 >

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

< 42 >

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

< 43 >

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

10

20

30

40

50

医薬組成物。

< 4 4 >

前記リポ酸コリンエステルトシレートが、前記組成物中の全 L A C E 塩の少なくとも 9 0 %、少なくとも 9 2 %、又は少なくとも 9 5 % の量で存在する、< 4 3 > に記載の医薬組成物。

< 4 5 >

実質的に純粋な形態の前記リポ酸コリンエステルベシレートを含む、< 4 2 > に記載の医薬組成物。

< 4 6 >

前記リポ酸コリンエステルベシレートが、前記組成物中の全 L A C E 塩の少なくとも 9 0 %、少なくとも 9 2 %、又は少なくとも 9 5 % の量で存在する、< 4 5 > に記載の医薬組成物。

< 4 7 >

眼用に製剤化された、< 4 2 > ~ < 4 5 > のいずれかに記載の医薬組成物。

< 4 8 >

リポ酸コリンエステルが溶液中にある、< 4 2 > ~ < 4 7 > のいずれかに記載の医薬組成物。

< 4 9 >

老眼の処置における使用のための、< 4 2 > ~ < 4 8 > のいずれかに記載の医薬組成物。

< 5 0 >

リポ酸コリンエステル塩、
ヒドロキシプロピル - シクロデキストリン、
任意選択により、等張化剤、
任意選択により、粘度調整剤、
任意選択により、緩衝剤、及び
任意選択により、防腐剤
を含む、医薬組成物。

< 5 1 >

約 0 . 5 % w / v ~ 約 5 % w / v (リポ酸コリンエステルカチオンに基づく) のリポ酸コリンエステル塩、

約 1 . 5 % w / v ~ 約 2 . 5 % w / v のヒドロキシプロピル - シクロデキストリン、
最大 3 0 0 m M の等張化剤、

0 % w / v ~ 約 2 0 % w / v の粘度調整剤、

0 % w / v ~ 約 1 % w / v の緩衝剤、及び

0 % w / v ~ 約 0 . 5 % w / v の防腐剤

を含む、< 5 0 > に記載の医薬組成物。

< 5 2 >

前記リポ酸コリンエステル塩が、リポ酸コリンエステルトシレート、ヨウ化リポ酸コリンエステル、リポ酸コリンエステルベシレート又は塩化リポ酸コリンエステルである、< 5 0 > 又は < 5 1 > に記載の医薬組成物。

< 5 3 >

前記リポ酸コリンエステル塩が、リポ酸コリンエステルトシレートである、< 5 0 > ~ < 5 2 > のいずれかに記載の医薬組成物。

< 5 4 >

約 0 . 0 1 % w / v ~ 約 2 0 % w / v の粘度調整剤を含む、< 5 0 > ~ < 5 3 > のいずれかに記載の医薬組成物。

< 5 5 >

前記粘度調整剤が、ポリエチレングリコール、セルロース剤、及びそれらの混合物からなる群から選択される、< 5 4 > に記載の医薬組成物。

< 5 6 >

10

20

30

40

50

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

< 57 >

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

< 58 >

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

< 59 >

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

< 60 >

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

< 61 >

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

< 62 >

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

< 63 >

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

< 64 >

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

< 65 >

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

< 66 >

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

< 67 >

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

< 68 >

前記医薬組成物が、塩化ベンザルコニウムを含まない、< 50 > ~ < 67 > のいずれかに記載の医薬組成物。

< 69 >

前記医薬組成物が、防腐剤を含まず、前記医薬組成物が、無菌非経口複数回投与組成物に関する米国薬局方の保存基準を満たす、< 50 > ~ < 68 > のいずれかに記載の医薬組成物。

< 70 >

前記リポ酸コリンエステル塩と略等モル量のヒドロキシプロピル - シクロデキスト

10

20

30

40

50

リン、又は約 1.5 % w / v、約 2.5 % w / v、約 3.2 % w / v、約 3.3 % w / v、約 6.3 % w / v、約 6.7 % w / v、約 11.2 % w / v、約 11.5 % w / v、約 15.0 % w / v、若しくは約 19.6 % w / v のヒドロキシプロピル - シクロデキストリンを含む、< 50 > ~ < 69 > のいずれかに記載の医薬組成物。

< 71 >

約 250 mOsm ~ 約 425 mOsm の浸透圧を有する、< 50 > ~ < 70 > のいずれかに記載の医薬組成物。

< 72 >

約 0.5 % w / v、約 1.3 % w / v、約 2.3 % w / v、約 3 % w / v、又は約 4 % w / v (リボ酸コリンエステルカチオンに基づく) のリボ酸コリンエステルトシレート、前記リボ酸コリンエステルと略等モル量のヒドロキシプロピル - シクロデキストリン、

約 0.1 % w / v ~ 約 1 % w / v の塩化ナトリウム、

約 0.1 % w / v ~ 約 0.75 % w / v のヒドロキシプロピルメチルセルロース、及び

約 0.01 % w / v ~ 約 0.5 % w / v の酢酸緩衝剤、

を含む、医薬組成物であって、

前記医薬組成物が、約 4.3 ~ 約 4.7 の pH を有し、

前記医薬組成物が、約 250 mOsm ~ 約 425 mOsm の浸透圧を有し、

前記医薬組成物が、防腐剤を含まず、アラニンを含まず、

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

< 73 >

約 1.5 % w / v、約 2.5 % w / v、約 3.2 % w / v、約 3.3 % w / v、約 6.3 % w / v、約 6.7 % w / v、約 11.2 % w / v、約 11.5 % w / v、約 15.0 % w / v、又は約 19.6 % w / v のヒドロキシプロピル - シクロデキストリンを含む、< 72 > に記載の医薬組成物。

< 74 >

前記医薬組成物が、無菌水溶液である、< 50 > ~ < 73 > のいずれかに記載の医薬組成物。

< 75 >

前記リボ酸コリンエステル塩が、実質的に全て (R) - リボ酸コリンエステル塩である、< 50 > ~ < 74 > のいずれかに記載の医薬組成物。

< 76 >

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

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

任意選択により、水を添加して LACE 塩の濃度を最終濃度に調整するプロセス、並びに任意選択により、前記溶液を滅菌して医薬組成物を提供するプロセス

を含む、< 50 > ~ < 75 > のいずれかに記載の医薬組成物を調製する方法。

< 77 >

< 76 > に記載のプロセスによって調製された、医薬組成物。

< 78 >

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

< 79 >

約 0.1 mg ~ 約 5 mg のリボ酸コリンエステル、約 0.2 mg ~ 約 3 mg のリボ酸コリンエステル、約 0.4 mg ~ 約 2.5 mg のリボ酸コリンエステル、又は約 0.2 mg、約 0.4 mg、約 0.5 mg、約 0.8 mg、約 0.9 mg、約 1 mg、約 1.1 mg

10

20

30

40

50

、約 1.2 mg、約 1.4 mg、約 1.5 mg、約 1.6 mg、約 2.1 mg、約 2.4 mg、約 2.8 mg、若しくは約 3.2 mg のリポ酸コリンエステルの 1 日総用量で、リポ酸コリンエステル塩を患者に眼投与することを含む、酸化的損傷に関連する疾患又は障害を処置又は予防するための方法であって、

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

< 80 >

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

< 81 >

約 0.2 mg ~ 約 7 mg、又は約 0.5 mg ~ 約 5 mg、又は約 0.7 mg ~ 約 3.5 mg、又は約 0.3 mg、約 0.6 mg、約 0.8 mg、約 1.0 mg、約 1.5 mg、約 1.7 mg、約 2.0 mg、約 2.2 mg、約 2.3 mg、約 2.5 mg、約 2.6 mg、約 3.0 mg、約 3.4 mg、約 3.9 mg、約 4.5 mg、約 5.0 mg、約 6.0 mg、又は約 6.7 mg のリポ酸コリンエステルトシレートの 1 日総用量を前記患者に眼投与することを含む、< 78 > に記載の方法。

< 82 >

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

< 83 >

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

< 84 >

有効量の、< 50 > ~ < 75 > のいずれかに記載の医薬組成物を、対象に眼投与することを含む、それを必要とする前記対象における水晶体の調節幅を少なくとも 0.1 ジオプトリー (D) 増加させる方法。

< 85 >

前記水晶体の前記調節幅が、少なくとも 0.2、0.5、1、1.2、1.5、1.8、2、2.5、3、又は 5 ジオプトリー増加する、< 84 > に記載の方法。

< 86 >

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

< 87 >

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

< 88 >

以下の条件の 1 つ以上を満たす：

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

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

< 89 >

ウサギに投与した場合、粘度調整剤を含まない医薬組成物の房水リポ酸濃度の少なくとも 2 倍、少なくとも 2.5 倍、少なくとも 3 倍、少なくとも 3.5 倍、少なくとも 4 倍、

10

20

30

40

50

少なくとも5倍、少なくとも6倍、少なくとも7倍、少なくとも8倍、少なくとも9倍、又は少なくとも10倍である、最大房水リボ酸濃度 (C_{max}) をもたらす、 $<53> \sim <54>$ 、 $<58> \sim <71>$ 、 $<74>$ 、及び $<75>$ のいずれかに記載の医薬組成物。
 $<90>$

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

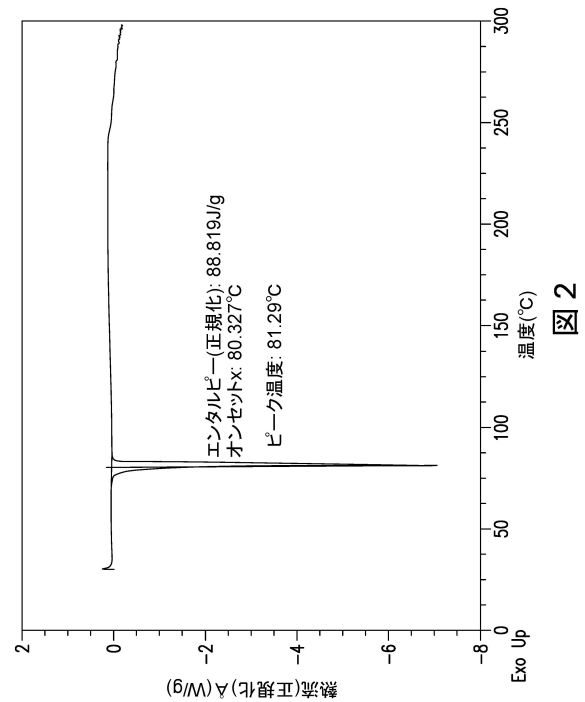
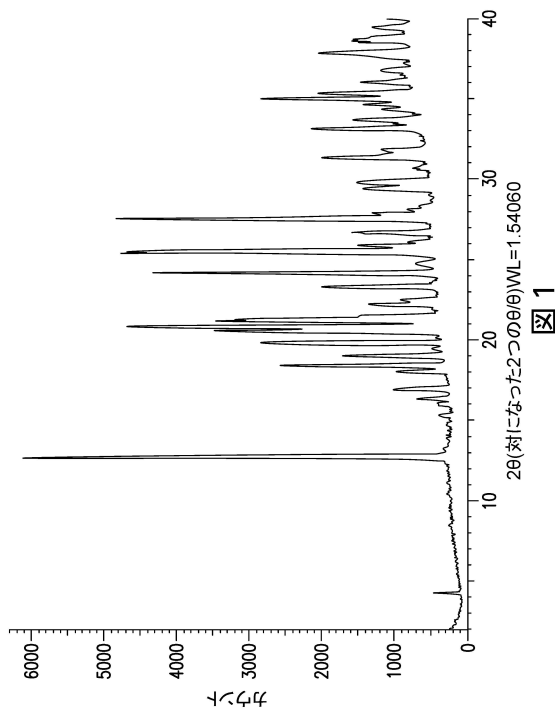
$<91>$

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

【図面】

【図1】

【図2】



10

20

30

40

50

【 図 3 】

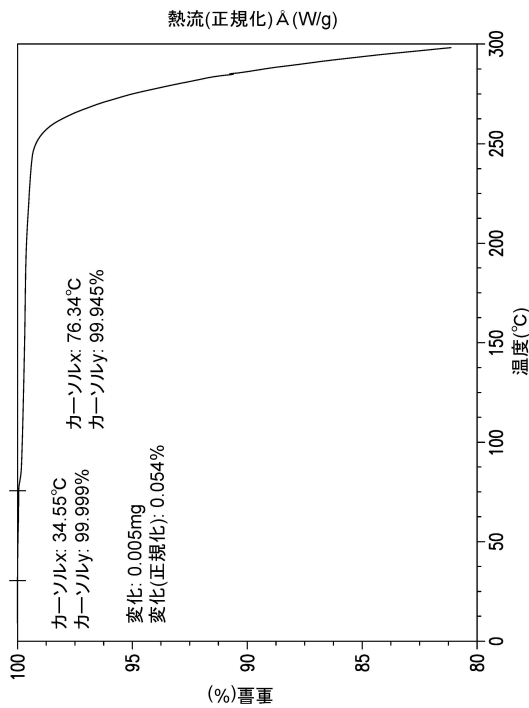


図 3

【 図 4 】

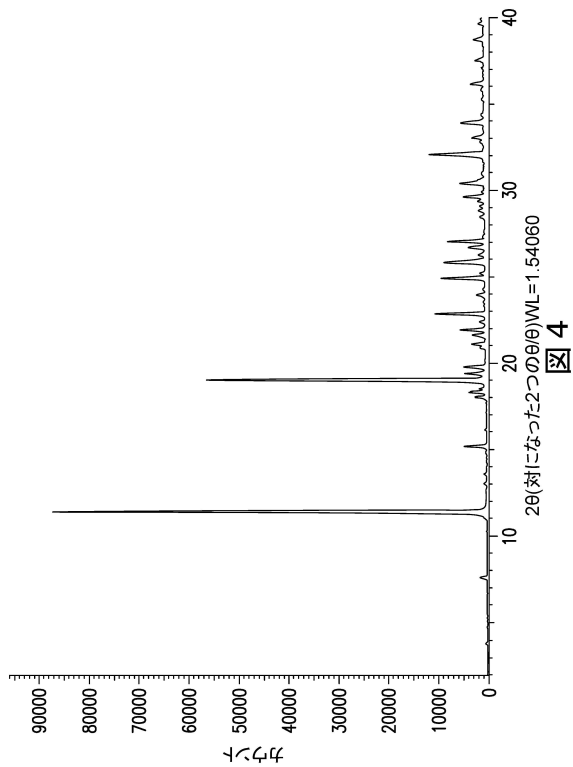


図 4

【 図 5 】

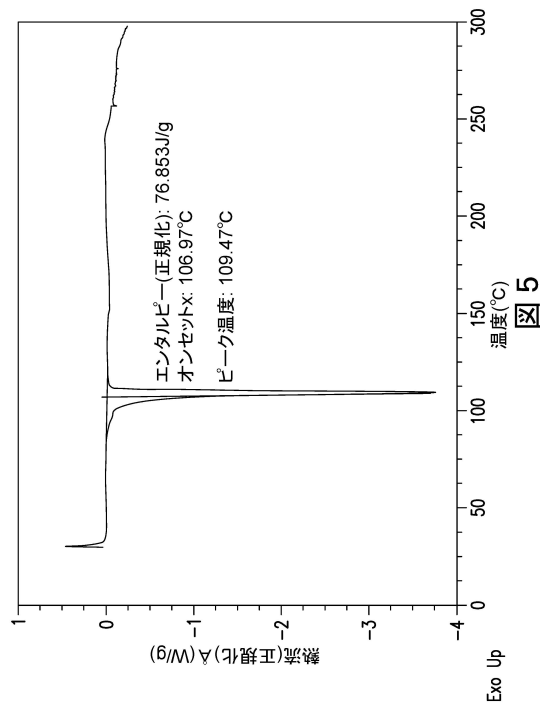


図 5

【 図 6 】

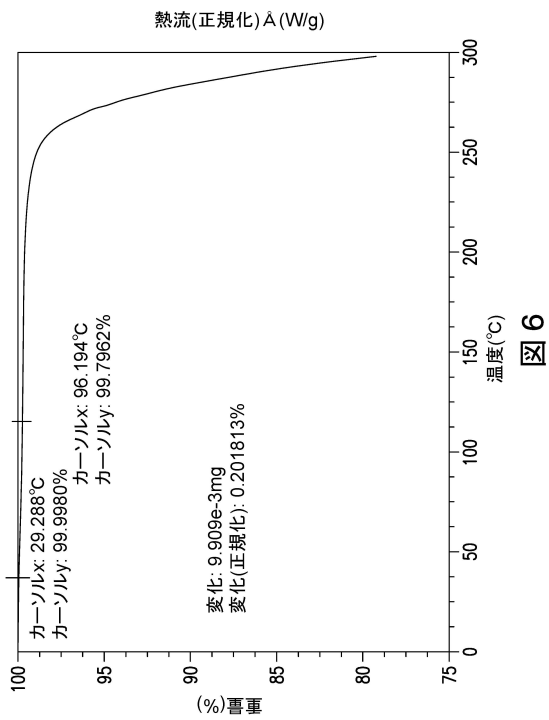


図 6

10

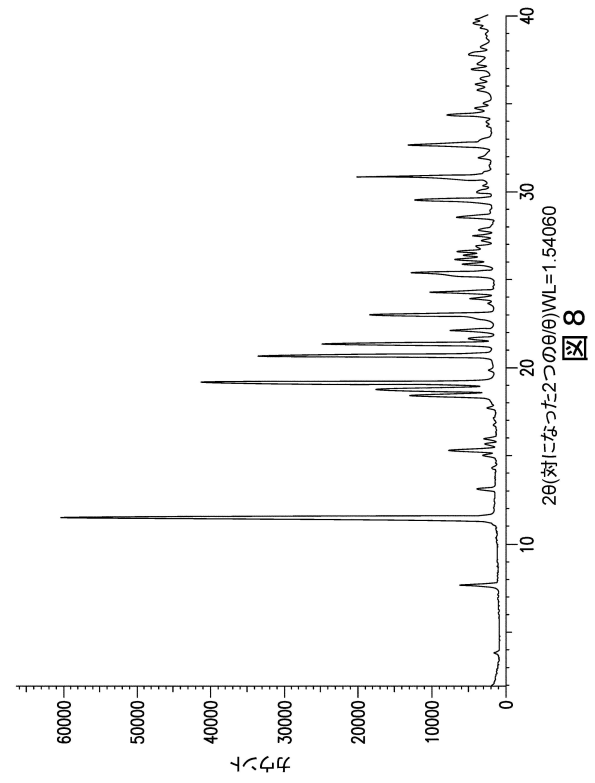
20

30

40

50

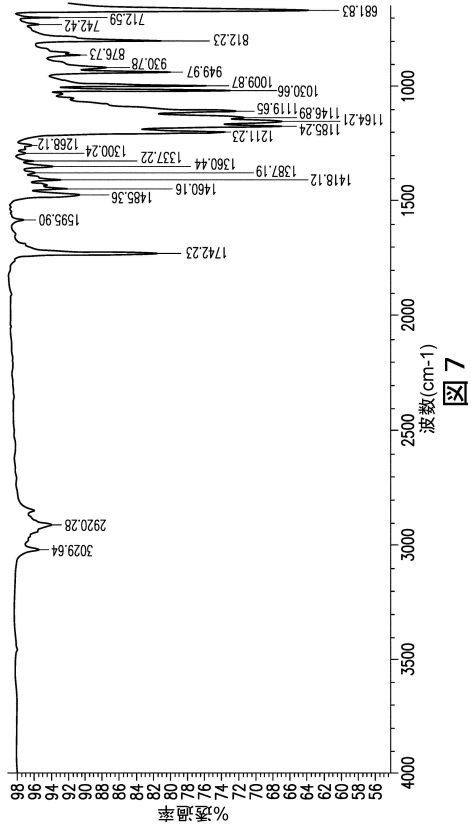
【図8】



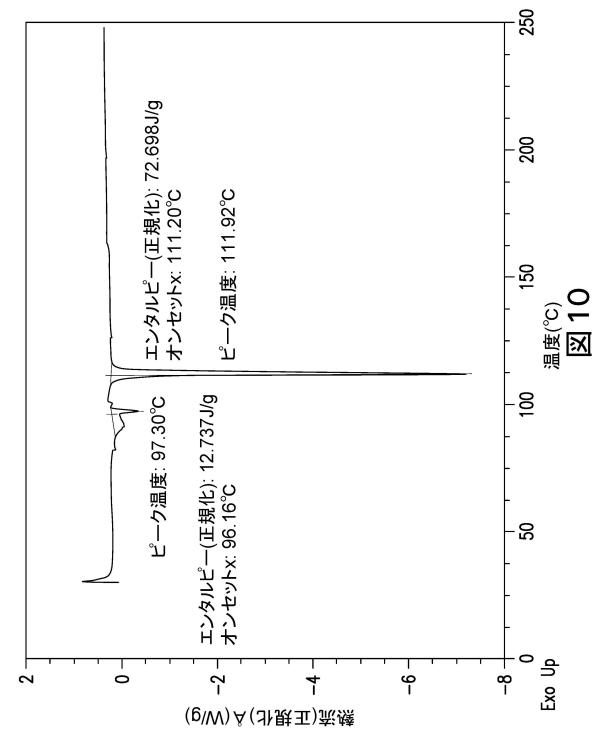
10

20

【図7】



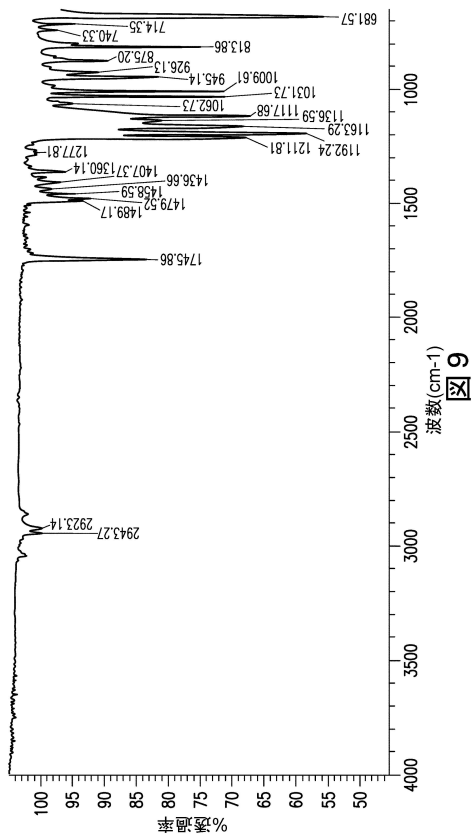
【図10】



30

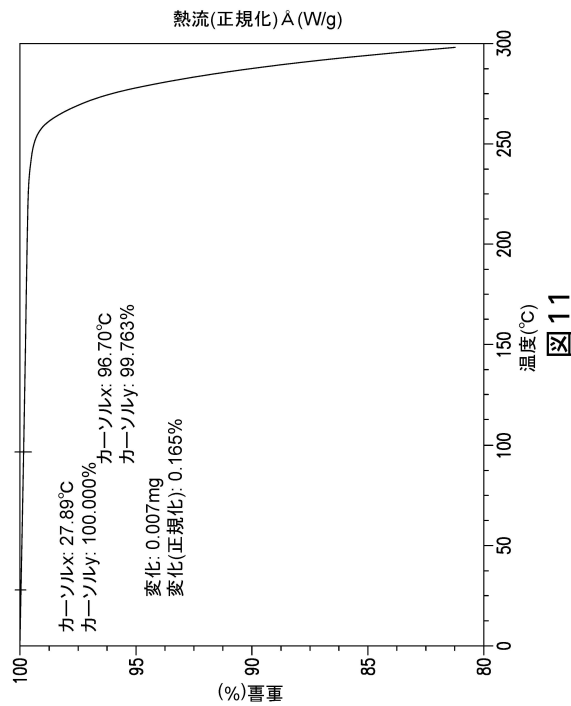
40

【図9】

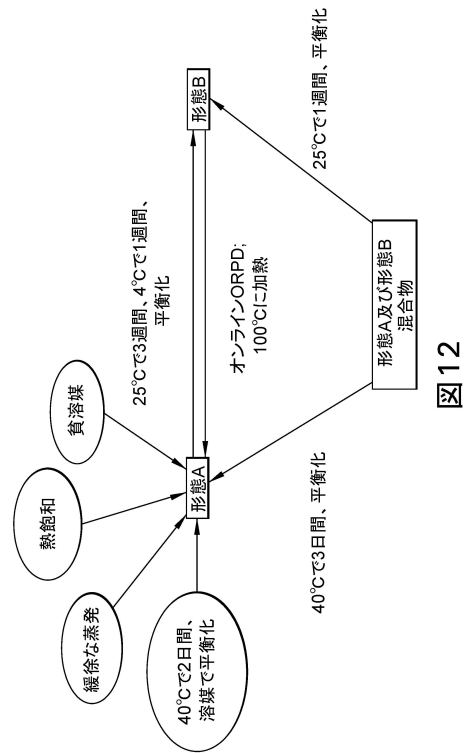


50

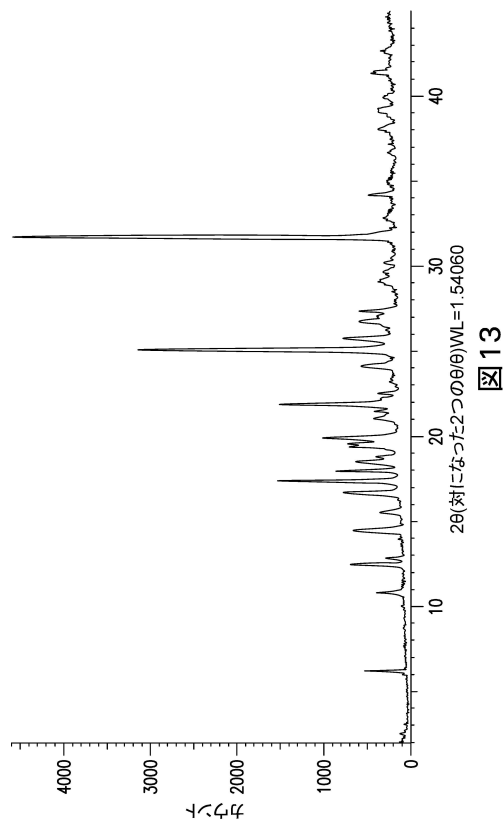
【 図 1 1 】



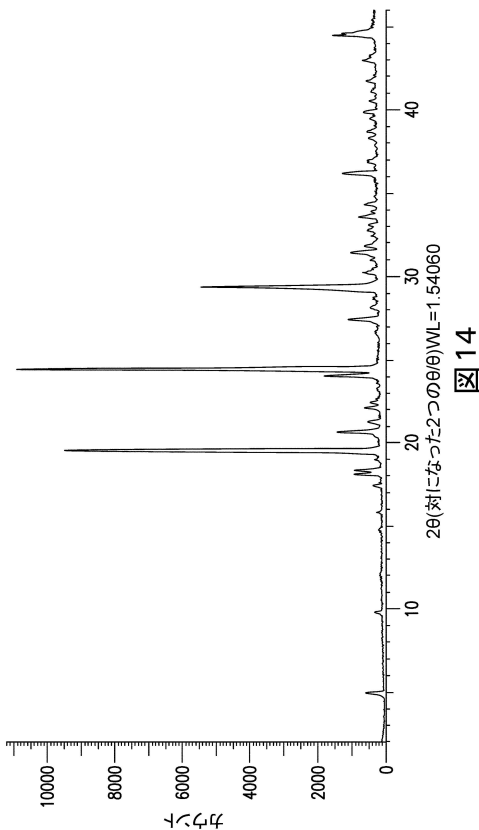
【 図 1 2 】



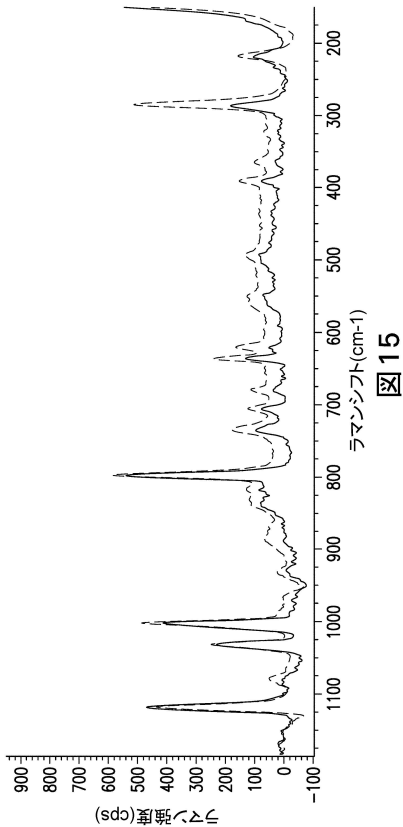
【 図 1 3 】



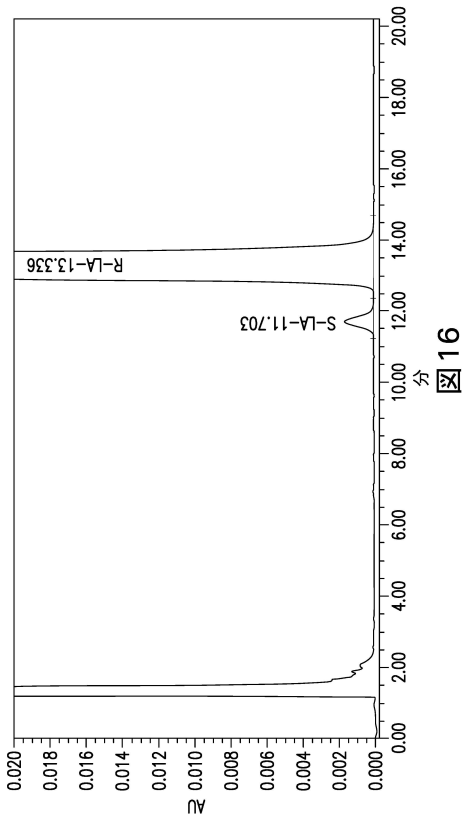
【 図 1 4 】



【図 15】



【図 16】



10

20

30

40

50

フロントページの続き

(51)国際特許分類

F I

A 6 1 K	47/38	(2006.01)	A 6 1 K	47/38
A 6 1 K	47/02	(2006.01)	A 6 1 K	47/02
A 6 1 K	47/26	(2006.01)	A 6 1 K	47/26
A 6 1 K	47/12	(2006.01)	A 6 1 K	47/12
A 6 1 K	47/18	(2006.01)	A 6 1 K	47/18
A 6 1 K	47/24	(2006.01)	A 6 1 K	47/24
A 6 1 P	27/12	(2006.01)	A 6 1 P	27/12
A 6 1 K	9/08	(2006.01)	A 6 1 K	9/08
C 0 7 C	309/30	(2006.01)	C 0 7 C	309/30
C 0 7 C	309/29	(2006.01)	C 0 7 C	309/29
C 0 7 C	303/42	(2006.01)	C 0 7 C	303/42
C 0 7 C	303/32	(2006.01)	C 0 7 C	303/32
C 0 7 C	65/03	(2006.01)	C 0 7 C	65/03
C 0 7 C	51/41	(2006.01)	C 0 7 C	51/41
C 0 7 D	339/04	(2006.01)	C 0 7 D	339/04

D

C S P

中華人民共和国, 2 0 1 2 0 3, シャンハイ, プードン, ジャンチアン ハイ - テク パーク, ジンク ロード 4 2 1 8, シャンハイ ノバルティス トレーディング エルティーディー

(72)発明者 リラダール ムリダール ウェイコール

中華人民共和国, 2 0 1 2 0 3, シャンハイ, プードン, ジャンチアン ハイ - テク パーク, ジンク ロード 4 2 1 8, シャンハイ ノバルティス トレーディング エルティーディー

(72)発明者 テンイング チュー

中華人民共和国, 2 0 1 2 0 3, シャンハイ, ジャンチアン ハイ - テク パーク, ボユン ロード ブ ルアン ビルディング ナンバー 2, ルーム 4 0 2, チャイナ ノバルティス インスティテュート フォー バイオメディカル リサーチ カンパニー リミテッド

(72)発明者 クリストフ バッチャー

スイス国, 4 0 0 2, バーゼル, ポストファッハ ノバルティス ファーマ アーゲー

(72)発明者 ディートマー フルバッハ

スイス国, 4 0 0 2, バーゼル, ポストファッハ ノバルティス ファーマ アーゲー

(72)発明者 ヨハネス フランツ クルーゲ

スイス国, 4 0 0 2, バーゼル, ポストファッハ ノバルティス ファーマ アーゲー

(72)発明者 ジェンス ソーレン ワースマン

スイス国, 4 0 0 2, バーゼル, ポストファッハ ノバルティス ファーマ アーゲー

(72)発明者 マレー ゴーシュ

アメリカ合衆国 7 6 1 3 4, テキサス州, フォートワース, サウス フリーウェイ 6 2 0 1, アルコン リサーチ リミテッド

(72)発明者 エレミヤ ダグラス ファッチ

アメリカ合衆国 0 7 9 3 6 ニュージャージー州, イースト ハノーバー, ワン ヘルス プラザ ノバルティス ファーマシューティカルズ コーポレーションズ

(72)発明者 カール ライ マカリスト

アメリカ合衆国 0 7 9 3 6 ニュージャージー州, イースト ハノーバー, ワン ヘルス プラザ ノバルティス ファーマシューティカルズ コーポレーションズ

審査官 井上 能宏

(56)参考文献 国際公開第 2 0 1 7 / 0 5 3 6 4 6 (WO, A 1)

国際公開第 2 0 1 8 / 0 5 5 5 7 2 (WO, A 1)

(58)調査した分野 (Int.Cl., DB名)

A 6 1 K, A 6 1 P, C 0 7 C, C 0 7 D

J S T P l u s / J M E D P l u s / J S T 7 5 8 0 (J D r e a m I I I)

C A p l u s / M E D L I N E / E M B A S E / B I O S I S (S T N)