



(21)申請案號：112117030 (22)申請日：中華民國 107 (2018) 年 08 月 14 日

(51)Int. Cl. : A61K31/5377(2006.01) A61K9/48 (2006.01)

A61K9/20 (2006.01) A61P5/38 (2006.01)

(30)優先權：2017/08/14 美國 62/545,393

(71)申請人：美商雲杉生物科技股份有限公司 (美國) SPRUCE BIOSCIENCES, INC. (US)

美國

(72)發明人：霍爾頓 艾莉西斯 HOWERTON, ALEXIS (US)；嘉寶 哈爾 GERBER, HAL (US)；卡拉波尼 薩米 KARABORNI, SAMI (US)

(74)代理人：陳長文；呂光；朱淑尹

申請實體審查：有 申請專利範圍項數：62 項 圖式數：7 共 79 頁

(54)名稱

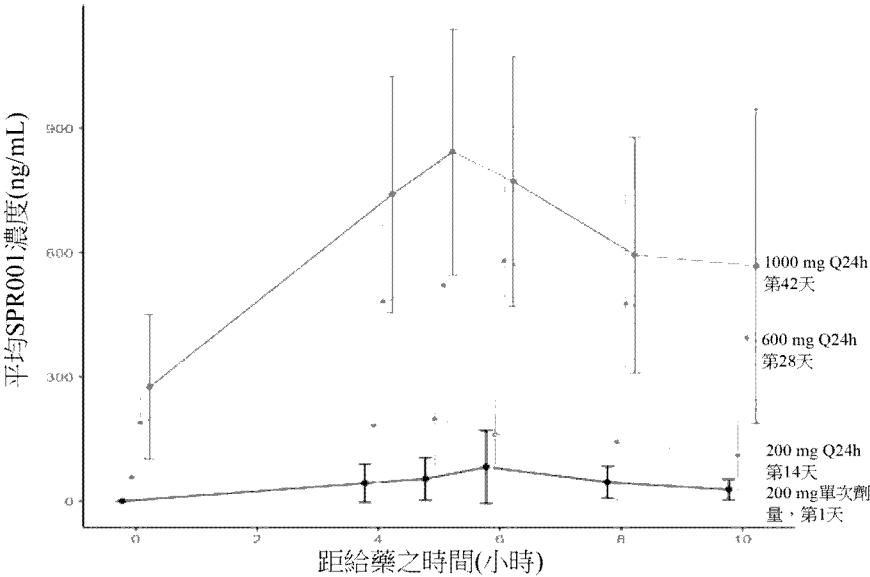
促皮質素釋放因子受體拮抗劑

(57)摘要

本發明提供新穎醫藥組合物及使用該等醫藥組合物治療先天性腎上腺增生(CAH)之方法，該等醫藥組合物包含 3-(4-氯-2-(嗎啉-4-基)噻唑-5-基)-7-(1-乙基丙基)-2,5-二甲基吡唑并(1,5-a)嘧啶。

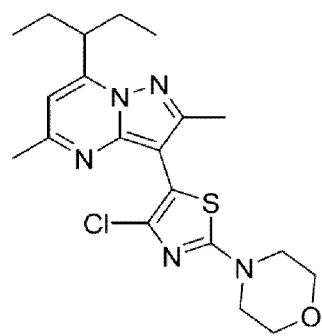
The present invention provides novel pharmaceutical compositions comprising 3-(4-Chloro-2-(morpholin-4-yl)thiazol-5-yl)-7-(1-ethylpropyl)-2,5-dimethylpyrazolo(1,5-a)pyrimidine and methods of using the same for the treatment of Congenital adrenal hyperplasia (CAH).

指定代表圖：



【圖1】

特徵化學式：



【發明摘要】

【中文發明名稱】

促皮質素釋放因子受體拮抗劑

【英文發明名稱】

CORTICOTROPIN RELEASING FACTOR RECEPTOR
ANTAGONISTS

【中文】

本發明提供新穎醫藥組合物及使用該等醫藥組合物治療先天性腎上腺增生(CAH)之方法，該等醫藥組合物包含3-(4-氯-2-(嗎啉-4-基)噻唑-5-基)-7-(1-乙基丙基)-2,5-二甲基吡唑并(1,5-a)嘧啶。

【英文】

The present invention provides novel pharmaceutical compositions comprising 3-(4-Chloro-2-(morpholin-4-yl)thiazol-5-yl)-7-(1-ethylpropyl)-2,5-dimethylpyrazolo(1,5-a)pyrimidine and methods of using the same for the treatment of Congenital adrenal hyperplasia (CAH).

【指定代表圖】

圖1

【代表圖之符號簡單說明】

無

【特徵化學式】

【發明說明書】

【中文發明名稱】

促皮質素釋放因子受體拮抗劑

【英文發明名稱】

CORTICOTROPIN RELEASING FACTOR RECEPTOR
ANTAGONISTS

【技術領域】

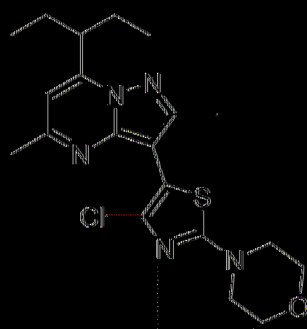
【先前技術】

【0001】 促皮質素釋放因子(Corticotropin releasing factor，CRF)為41個胺基酸的肽，其為自垂體前葉分泌之原嗎啡黑色素皮質素(proopiomelanocortin，POMC)衍生肽的主要生理調節因子。除CRF在垂體處的内分泌作用之外，其免疫組織化學定位亦已展現，激素在中樞神經系統中具有廣泛下丘腦外分佈，且產生與大腦中之神經傳遞素或神經調節物質作用一致的大量自主、電生理及行為影響。亦有證據表明，CRF在整合免疫系統對生理、心理及免疫應激源之反應中起重要作用。

【發明內容】

【0002】 本發明提供新穎醫藥組合物及使用此等醫藥組合物治療先天性腎上腺增生(CAH)之方法，該等醫藥組合物包含3-(4-氯-2-(嗎啉-4-基)噻唑-5-基)-7-(1-乙基丙基)-2,5-二甲基吡唑并(1,5-a)嘧啶。

【0003】 在一個態樣中，本發明提供一種呈膠囊形式的醫藥組合物，其包含化合物1：



或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物。

[(0004)] 在一個實施例中，醫藥組合物包含介於約1 mg與約500 mg之間的化合物1或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物。在一個實施例中，醫藥組合物包含介於約5 mg與約500 mg之間的化合物1或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物。在一個實施例中，醫藥組合物包含介於約10 mg與約500 mg之間的化合物1或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物。在一個實施例中，醫藥組合物包含介於約10 mg與約300 mg之間的化合物1或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物。在一個實施例中，醫藥組合物包含介於約10 mg與約100 mg之間的化合物1或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物。

[(0005)] 在一個實施例中，醫藥組合物包含介於約50 mg與約500 mg之間的化合物1或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物。在一個實施例中，醫藥組合物包含介於約100 mg與約500 mg之間的化合物1或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物。在一個實施例中，醫藥組合物包含介於約100 mg與約400 mg之間的化合物1或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物。在一個實施例中，醫藥組合物包含介於約100 mg與約300 mg之間的化合物1或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物。在一個實施例中，醫藥組合物包含介於約150 mg與約250 mg之間的化合物1或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物。

[(0006)] 在一個實施例中，醫藥組合物包含約400 mg的化合物1或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物。在一個實施例中，醫藥組合物包含約

300 mg的化合物1或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物。在一個實施例中，醫藥組合物包含約250 mg的化合物1或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物。在一個實施例中，醫藥組合物包含約200 mg的化合物1或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物。在一個實施例中，醫藥組合物包含約150 mg的化合物1或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物。在一個實施例中，醫藥組合物包含約100 mg的化合物1或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物。在一個實施例中，醫藥組合物包含約80 mg的化合物1或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物。在一個實施例中，醫藥組合物包含約60 mg的化合物1或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物。在一個實施例中，醫藥組合物包含約50 mg的化合物1或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物。在一個實施例中，醫藥組合物包含約30 mg的化合物1或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物。

【0007】 在一個實施例中，化合物1或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物呈微米粒子形式。在一個實施例中，微米粒子之平均大小介於約1 μm 與約20 μm 之間。在一個實施例中，微米粒子之平均大小介於約5 μm 與約15 μm 之間。在一個實施例中，微米粒子之平均大小小於約10 μm 。

【0008】 在一個實施例中，膠囊為硬性明膠膠囊。在一個實施例中，膠囊為軟性明膠膠囊。在一個實施例中，膠囊係使用選自由以下組成之群的材料形成：天然明膠、合成明膠、果膠、酪蛋白、膠原蛋白、蛋白質、經修飾澱粉、聚乙烯吡咯啶酮、丙烯酸聚合物、纖維素衍生物及其任何組合。

【0009】 在一個實施例中，醫藥組合物不含額外賦形劑。在一個實施例中，醫藥組合物進一步包含一或多種醫藥學上可接受之賦形劑。

【0013】 在一個實施例中，醫藥組合物包含約400 mg的化合物1或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物。在一個實施例中，醫藥組合物包含約300 mg的化合物1或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物。在一個實施例中，醫藥組合物包含約250 mg的化合物1或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物。在一個實施例中，醫藥組合物包含約200 mg的化合物1或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物。在一個實施例中，醫藥組合物包含約150 mg的化合物1或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物。在一個實施例中，醫藥組合物包含約100 mg的化合物1或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物。在一個實施例中，醫藥組合物包含約80 mg的化合物1或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物。在一個實施例中，醫藥組合物包含約60 mg的化合物1或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物。在一個實施例中，醫藥組合物包含約50 mg的化合物1或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物。在一個實施例中，醫藥組合物包含約30 mg的化合物1或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物。

【0014】 在一個實施例中，化合物1或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物呈微米粒子形式。在一個實施例中，微米粒子之平均大小介於約1 μm 與約20 μm 之間。在一個實施例中，微米粒子之平均大小介於約5 μm 與約15 μm 之間。在一個實施例中，微米粒子之平均大小小於約10 μm 。

【0015】 在一個實施例中，錠劑係藉由壓縮、模製或擠壓製得。在一個實施例中，錠劑係藉由熱熔擠壓製得。在一個實施例中，醫藥組合物進一步包含一或多種醫藥學上可接受之賦形劑。

【0016】 在一個實施例中，醫藥組合物在25°C下穩定至少1個月。在一個實施例中，醫藥組合物在25°C下穩定至少3個月。在一個實施例

中，醫藥組合物在25℃下穩定至少6個月。在一個實施例中，醫藥組合物在25℃下穩定至少9個月。在一個實施例中，醫藥組合物在25℃下穩定至少12個月。

以引用之方式併入

【0017】 本說明書中所提及之所有公開案、專利及專利申請案均以引用之方式併入本文中，其引用之程度如各單獨的公開案、專利或專利申請案經特定及單獨地指示以引用之方式併入一般。

【圖式簡單說明】

【0018】 本發明之新穎特徵在隨附申請專利範圍中細緻闡述。將參考闡述利用本發明原理之說明性實施例及其隨附圖式的以下詳細描述，來獲得對本發明之特徵及優勢的較佳理解：

【0019】 圖1展示患有CAH之患者在每一水準下之每日一次給藥14天之後的化合物1；

【0020】 圖2展現ACTH歸因於投與化合物1而在不同受試者中之減輕；

【0021】 圖3展現歸因於投與化合物1之17-OHP的減少；

【0022】 圖4展現歸因於投與化合物1之雄烯二酮的減少；

【0023】 圖5展現使用USP-II (Paddle)，在50 rpm及900 mL下，在0.1N HCl + 1.0% SDS介質中製造式A-1、A-2及A-3的百分比釋放；

【0024】 圖6展現使用USP-II (Paddle)，在50 rpm及900 mL下，在0.1N HCl + 1.0% SDS介質中製造式B-1、B-2及B-3的百分比釋放；及

【0025】 圖7展現使用USP-II (Paddle)，在50 rpm及900 mL下，在0.1N HCl + 1.0% SDS介質中製造式C-1、C-2及C-3的百分比釋放。

【實施方式】**交叉參考**

【0026】 本專利申請案主張2017年8月14日提交之美國臨時專利申請案第62/545,393號之權益，該專利申請案以全文引用之方式併入本文中。

【0027】 CRF已涉及包括抑鬱症及焦慮症之精神病症及神經疾病以及以下病症：阿茲海默氏病 (Alzheimer's disease)、亨廷頓氏病 (Huntington's disease)、進行性核上麻痺、肌肉萎縮性側索硬化、帕金森氏病 (Parkinson's disease)、癲癇症、偏頭痛、酒精及藥物濫用及相關戒斷症狀、肥胖症、代謝症候群、先天性腎上腺增生 (CAH)、庫欣氏疾病 (Cushing's disease)、高血壓、中風、大腸急躁症、應激性潰瘍、經前症候群、性功能障礙、早產、發炎性病症、過敏、多發性硬化症、腹痛、睡眠失調、垂體腫瘤或異位垂體衍生之腫瘤、慢性疲勞症候群及肌肉纖維疼痛。

【0028】 CRF受體次型CRF1及CRF2已經鑑別，且非均質地分佈於大腦內，由此表明潛在功能多樣性。舉例而言，廣泛分佈之大腦CRF1受體很大程度上與伴隨暴露於環境應激源的情感性有關。明顯地，CRF1而非CRF2受體似乎介導選擇性焦慮樣行為。更分散下中丘腦隔 (septallhypothalamic) 分佈及替代內源性配體之可獲得性，表明CRF2受體的不同功能角色。舉例而言，報導相對於CRF1受體對CRF2具有較佳親和力之新穎CRF族神經肽遏制食慾，而在不產生在選擇性CRF1促效作用之情況下觀測到的行為激活特徵。在其他情況下，CRF2促效作用產生與CRF1拮抗劑或CRF1基因缺失所報導之彼等類似的效果。舉例而言，雖然

已提出CRF2促進劑作為減肥試劑，但CRF1拮抗劑亦可為肥胖症之重要治療劑。

【0029】 CAH治療係基於自嬰兒期至成人期之診斷使用各種藥物使激素及類固醇含量的標準化。糖皮質激素為CAH中之當前標準治療，且用於校正內源性皮質醇不足並用於減小來自垂體的升高之ACTH含量(其驅動雄激素產生增加)兩者。不同於皮質醇替代足夠之情況下的艾迪森氏病(腎上腺功能不全)之治療，CAH的治療亦必須減少ACTH產生，以亦控制後續雄激素過量。因此，糖皮質激素治療之目標包括皮質醇替代及ACTH抑制，以防止女性之男性化及月經紊亂。需要鹽皮質素替代，來達成用於保持患有鹽耗型CAH的彼等患者之常規血壓、電解質平衡及體積狀態之正常血漿腎素活性。

【0030】 糖皮質激素治療方案必須支持正常生理，且亦確保在可引發較強壓力反應(例如，間發疾病、鍛煉、低血壓)之事件期間可獲得足夠皮質醇。亦必需謹慎監測，以避免歸因於治療不足之艾迪森氏症候群(Addisonian syndrome)的發展。使用鹽皮質激素過量治療可造成高血壓，而治療不足可導致低血壓、鹽損失、疲乏及增加對糖皮質激素之需求。監測治療功效之典型實驗室測試包括量測17-OHP、雄烯二酮、睪固酮、腎素活性及電解液之血漿濃度。

【0031】 患有CAH之成人患者具有包括肥胖症、高血壓及胰島素抗性之心血管疾病的增加之風險因素發病率。兒童及成人CAH患者之較大群體(n = 244)之研究表明，患者使用各種糖皮質激素治療方案，但常常遭受不良激素控制及前述有害結果。CAH治療包括使用糖皮質激素(通常兒童中使用氫皮質酮，但通常在成年人中使用諸如地塞米松

(dexamethasone)之具有狹窄治療指數的更有效試劑)及必要時對鹽耗型患者使用鹽皮質激素(通常氟氫可的松(fludrocortisone))來使皮質醇不足正常的努力。然而，為達成過量雄激素之足夠抑制所需之糖皮質激素劑量，通常遠高於如在患有艾迪森氏病之患者中單獨用皮質醇替代所使用之正常生理學劑量。此增加之糖皮質激素之暴露，可導致CAH患者中的增加之心臟血管風險因素、葡萄糖不耐及減小之骨礦物質密度。

【0032】 咸信，CRF為來自垂體前葉之促腎上腺皮質激素(「ACTH」)、 β -內啡肽及其他原嗎啡黑色素皮質素(「POMC」)衍生肽之基礎及應激釋放的主要生理調節因子。CRF分泌造成ACTH自垂體前葉中之促腎上腺皮質激素細胞經由與CRF₁受體結合而釋放，該受體為G蛋白偶聯受體之B類族的成員。

【0033】 歸因於CRF₁的生理重要性，具有顯著CRF受體結合活性且能夠拮抗CRF₁受體之生物活性小分子的開發，仍為合乎需要的目標，且已成為對於治療焦慮症、抑鬱症、大腸急躁症、創傷後壓力症及藥物濫用之持續研究及開發之主題。

【0034】 在下丘腦促皮質素釋放因子(corticotropin-releasing factor，CRF)之控制下，垂體激素ACTH刺激膽固醇吸收，且驅動引發腎上腺中之類固醇生成的孕烯醇酮之合成。腎上腺皮質由三個區域構成，該等區域產生不同類別的激素，該等激素中之多種由ACTH調動膽固醇通過此路徑來驅動。由於突變或缺失造成之此等酶之不足，造成受質濃度增加。在由21-羥化酶基因(CYP21A2)中之突變或缺失產生之最常見CAH形式中，有效雄激素由腎上腺產生，此係由於類固醇前體、孕酮及17-羥基孕酮(17-OHP)之積聚。在此等情況下，17-OHP之血漿含量可達至正常濃

度之10至1000倍。此等增加引起雄激素，具體而言雄烯二酮、睪固酮及雙氫睪酮(dihydroxytestosterone)之過度產生，從而造成女性之男性化。另外，CAH中21-羥化酶不足造成糖皮質激素及鹽皮質激素(具體而言皮質醇及醛固酮)之不足生物合成。皮質醇為下丘腦CRF分泌及垂體ACTH釋放之關鍵負回饋調節子。糖皮質激素合成及釋放之缺乏消除對丘腦下部及垂體之限制，此造成ACTH含量增加。過度ACTH刺激造成束狀帶(zona fasciculata)及網狀層(zona reticularis)之肥大，引起腎上腺增生。

【0035】 在一個實施例中，適用於治療CAH之CRF受體拮抗劑為3-(4-氯-2-(嗎啉-4-基)噻唑-5-基)-7-(1-乙基丙基)-2,5-二甲基吡唑并(1,5-a)嘧啶。

某些定義

【0036】 除非另外定義，否則本文中所使用之所有技術及科學術語均具有與一般熟習此項技術者通常所理解相同的含義。儘管類似或等效於本文中所描述之方法及材料的任何方法及材料可用於本文中所描述之實施例的實踐或測試中，但現在描述某些較佳之方法、器件及材料。

【0037】 除非上下文另外明確指示，否則如本文中及隨附申請專利範圍中所使用，單數形式「一(a/an)」及「該」包括複數個指示物。因此，舉例而言，提及「一賦形劑」係指一或多種賦形劑及其熟習此項技術者已知之等效物等。

【0038】 術語「約」用於指示包括用以測定值之器件或方法之標準誤差量的值。

【0039】 儘管本發明支持僅指替代物及指「及/或」之定義，但除非明確指示為僅指替代物或替代物相互排斥，否則術語「或」在申請專利範

圍中的使用用於意謂「及/或」。

【0040】術語「包含」、「具有」及「包括」為開放式連接動詞。此等動詞中之一或多者之任何形式或時態，諸如「包含(comprises)」、「包含(comprising)」、「具有(has)」、「具有(having)」、「包括(includes)」及「包括(including)」亦為開放式的。舉例而言，「包含」、「具有」或「包括」一或多個步驟之任何方法不限於僅擁有彼等一或多個步驟且亦涵蓋其他未列舉步驟。

【0041】在與治療劑結合使用時，「投與」意謂如直接地將治療劑全身性或局部地投與至靶標組織中或上，或意謂向患者投與治療劑，從而治療劑積極地影響其靶向之組織。「投與」醫藥組合物可藉由注射、局部投與及經口投與或藉由單獨其他方法或與其他已知技術組合來實現。

【0042】「醫藥學上可接受」，其意謂載劑、稀釋劑或賦形劑必須與組合物之其他成分相容且對其接受者無害。

【0043】術語「醫藥組合物」意謂包含諸如化合物1之至少一種活性成分的組合物，從而組合物容許對哺乳動物(例如但不限於人類)中之指定、有效結果的研究。一般熟習此項技術者將瞭解及理解，適合基於技術人員之需要判定活性成分是否具有所需有效結果的技術。

【0044】術語「超生理學量」描述與健康個體中所發現之平均含量相比升高之激素含量。

【0045】術語「生理學量」描述健康個體中所發現之平均激素含量。

【0046】如本文中所使用之「治療有效量」或「有效量」係指研究人員、獸醫、醫生或其他臨床醫師所探尋的在組織、系統、動物、個體或

人類中引發生物或醫學反應之活性化合物或藥劑的量，該反應包括以下中之一或多者：(1)預防疾病，例如，預防可能易患疾病、病況或病症但尚未經受或顯示疾病之病變或症狀之個體的疾病、病況或病症；(2)抑制疾病，例如，抑制正經受或顯示疾病、病況或病症之病變或症狀的個體之疾病、病況或病症(亦即，遏制病變及/或症狀的進一步發展)；及(3)改善疾病，例如，改善正經受或顯示疾病、病況或病症之病變或症狀的個體之疾病、病況或病症(亦即，逆轉病變及/或症狀)。

【0047】如本文中所使用之術語「治療(treat/treated/treatment/treating)」係指一些實施例中之治療性治療及其他實施例中的防治性或預防性措施，其中目標為預防或減慢(減輕)非所需生理病況、病症或疾病，或獲得有益或所需臨床結果。出於本文中所描述之目的，有益或所需臨床結果包括但不限於：減輕症狀；減輕病況、病症或疾病之程度；使病況、病症或疾病的狀態穩定(亦即，不惡化)；延遲發病或減慢病況、病症或疾病之發展；改善病況、病症或疾病狀態；及緩解(不論部分或總體)(不論可偵測或不可偵測的)或促進或改良病況、病症或疾病。治療包括引發臨床上顯著反應而無過量副作用。「治療」亦包括與在未接受治療時之預計存活期相比延長存活期。治療之防治效益包括預防病況、延遲病況之發展、使病況穩定或減小發生病況的可能性。如本文中所使用，「治療(treat/treated/treatment/treating)」在一些實施例中包括防治。

【0048】雖然本文中已展示及描述本發明之較佳實施例，但熟習此項技術者將明白，此等實施例僅藉助於實例提供。在不脫離本發明之情況下，熟習此項技術者現將想到大量變體、變化及替代。應理解，本文中所

物。然而，隨著藥物濃度增加至高於某一位準，顆粒形成可變得更困難，且在某一載藥量時，其可變得不可能。

【0052】 在一個實施例中，本文中所描述之醫藥組合物可用於兒童群體。從而，可能有必要將醫藥組合物保持儘可能小，以有助於吞咽丸劑且因此增加患者順應性。在一些實施例中，錠劑重量小於400 mg。在一些實施例中，錠劑重量小於300 mg。在一些實施例中，在劑量強度為200 mg時，錠劑中之載藥量高於50%。在一些實施例中，在劑量強度為200 mg時，錠劑中之載藥量高於66%。在一些實施例中，在劑量強度為200 mg時，載藥量儘可能高。

【0053】 本文中揭示一種醫藥組合物，其包含化合物1、其醫藥學上可接受之鹽及/或溶劑合物。

劑型

【0054】 在一些實施例中，本文中所描述之醫藥組合物以單位劑型提供。如本文中所使用，「單位劑型」為含有適合於根據良好醫學實踐以單次劑量向之動物(較佳哺乳動物)受試者投與之量的化合物1之組合物。然而，單個或單位劑型之製備不暗示，劑型每天投與一次或在每個療法過程中投與一次。考慮將此等劑型每天投與一次、兩次、三次或更多，且可作為輸液在一段時間(例如，約30分鐘至約2-6小時)內投與、或可作為連續輸液投與，且可在療法過程期間給予多於一次，但不特別排除單個投與。

【0055】 以適合於待治療(或待預防)之疾病的方式投與醫藥組合物。投與之適當劑量及適合持續時間及頻率將藉由諸如以下之因素來判定：患者之病況、患者疾病的類型及嚴重程度、活性成分之特定形式及投

與之方法。一般而言，適當劑量及治療方案提供呈足夠提供治療效益及/或預治效益(例如，經改良之臨床結果，諸如通常完全或部分緩解、或較長無病存活期及/或總存活期、或減輕症狀嚴重程度)之量的組合物。一般使用實驗模型及/或臨床試驗來判定最佳劑量。最佳劑量視患者之身體質量、重量或血量而定。

【0056】 在一些實施例中，本文中所描述之醫藥組合物調配為口服劑型。適合口服劑型包括例如錠劑、丸劑、藥囊或膠囊。在一些實施例中，醫藥組合物包含一或多種額外醫藥學上可接受之賦形劑。對於醫藥學上可接受之賦形劑之清單，參見例如 *Remington: The Science and Practice of Pharmacy* (Gennaro, 第21版 Mack Pub. Co., Easton, PA (2005))。

膠囊

【0057】 在一些實施例中，醫藥組合物調配為膠囊。在一些實施例中，醫藥組合物調配為硬性凝膠膠囊。在一些實施例中，醫藥組合物調配為軟性凝膠膠囊。

【0058】 在一些實施例中，膠囊使用包括但不限於以下之材料來形成：天然或合成明膠、果膠、酪蛋白、膠原蛋白、蛋白質、經改質之澱粉、聚乙烯吡咯啉酮、丙烯酸聚合物、纖維素衍生物或其任何組合。在一些實施例中，膠囊使用防腐劑、著色及乳濁劑、調味劑及甜味劑、糖、耐胃酸物質或其任何組合來形成。在一些實施例中，膠囊經塗佈。在一些實施例中，覆蓋膠囊之塗層包括但不限於立即釋放塗層、保護塗層、腸溶或延遲釋放塗層、持續釋放塗層、阻擋塗層、密封塗層或其組合。在一些實施例中，本文中之膠囊為硬性或軟性的。在一些實施例中，膠囊為無縫

的。在一些實施例中，打破膠囊，以使得顆粒噴灑在軟性食品上且在不咀嚼之情況下吞嚥。在一些實施例中，膠囊之形狀及大小亦變化。膠囊形狀之實例包括但不限於：圓形、橢圓形、管狀、長橢圓形、旋出形或非標準形狀。膠囊之大小可根據顆粒的體積變化。在一些實施例中，膠囊之大小基於顆粒及粉劑的體積而調整。硬性或軟性明膠膠囊可根據習知方法製造為包含標準膠囊形狀之單體單位。單體軟性明膠膠囊通常可例如以3至22量滴(1量滴等於0.0616 ml)之大小且以橢圓形、長橢圓形或其他的形狀提供。明膠膠囊亦可根據習知方法製造為例如兩片式硬性明膠膠囊，密封或未密封，通常呈標準形狀及各種標準大小，習知地指定為(000)、(00)、(0)、(1)、(2)、(3)、(4)及(5)。最大數字對應於最小大小。在一些實施例中，本文中所描述之醫藥組合物(例如，膠囊)作為整體吞嚥。

【0059】 在一些實施例中，膠囊包含一或多種醫藥學上可接受之賦形劑。在一些實施例中，膠囊不含額外賦形劑。

【0060】 在一些實施例中，研發、製造且商品化不可溶藥物的膠囊。在一些實施例中，若在水中溶解度小於0.002 mg/mL，則藥物不可溶。在一些實施例中，膠囊具有至多200 mg之劑量強度。在一些實施例中，膠囊中之藥物使用USP裝置I即刻釋放於溶解介質中。在一些實施例中，膠囊中之藥物使用USP裝置II即刻釋放於溶解介質中。

錠劑

【0061】 不可溶藥物可能難以使用諸如高剪切濕式粒化之標準技術調配。不可溶藥物之最佳傳遞可能需要諸如固溶體非晶形分散液(熱熔擠壓或噴霧乾燥)、奈米調配物或基於脂質之調配物的複雜技術。根據USP標準，疏水性藥物可認為為不可溶的，且可已知難以用水及其他賦形劑粒

化。此很可能係歸因於用於立即釋放調配物之大部分已知賦形劑為水溶性或水可溶脹的。製作不可溶的高劑量藥物之錠劑可能需要高濃度藥物。然而，隨著藥物濃度增加至高於某一位準，顆粒之形成可變得愈來愈困難。此外，在某一載藥量時，顆粒之形成可變得不可能。

【0062】 在一些實施例中，醫藥組合物調配為錠劑。

【0063】 在一些實施例中，錠劑視情況使用一或多種醫藥學上可接受的賦形劑，藉由壓縮、模製或擠壓製得。在一些實施例中，壓製錠劑藉由壓縮呈自由流動形式、視情況與醫藥學上可接受之賦形劑混合的化合物1製備。在一些實施例中，模製錠劑藉由模製用惰性液體稀釋劑濕潤之粉末狀化合物1的混合物來製得。在一些實施例中，錠劑藉由熱熔擠壓製備。在一些實施例中，擠壓錠劑藉由迫使包含化合物1之混合物在受控條件下通過噴嘴或模具來製得。在一些實施例中，錠劑經塗佈或刻痕。在一些實施例中，錠劑經調配以便提供化合物1之緩慢或受控釋放。在一些實施例中，研發、製造且商品化不可溶藥物的錠劑。在一些實施例中，若在水中溶解度小於0.002 mg/mL，則藥物不可溶。在一些實施例中，錠劑具有至多200 mg之劑量強度。在一些實施例中，錠劑中之藥物使用USP裝置I即刻釋放於溶解介質中。在一些實施例中，錠劑中之藥物使用USP裝置II即刻釋放於溶解介質中。

【0064】 在一些實施例中，錠劑大小小於約1000 mg、小於約800 mg、小於約600 mg、小於約400 mg或小於約200 mg。在一些實施例中，錠劑具有多於約50 mg、多於約100 mg、多於約150 mg、多於約200 mg或多於約250 mg之劑量強度。在一些實施例中，針對多於約50 mg之劑量強度，錠劑大小小於約1000 mg。在一些實施例中，針對多於約100 mg之

劑量強度，錠劑大小小於800 mg。在一些實施例中，針對多於約150 mg之劑量強度，錠劑大小小於600 mg。在一些實施例中，針對多於約200 mg之劑量強度，錠劑大小小於400 mg。在一些實施例中，針對200 mg之劑量強度，錠劑大小小於400 mg。

【0065】 在一些實施例中，多於約20%之錠劑溶解於習知溶解介質中。在一些實施例中，多於約40%之錠劑溶解於習知溶解介質中。在一些實施例中，多於約50%之錠劑溶解於習知溶解介質中。在一些實施例中，多於約60%之錠劑溶解於習知溶解介質中。在一些實施例中，多於約70%之錠劑溶解於習知溶解介質中。在一些實施例中，多於約80%之錠劑溶解於習知溶解介質中。在一些實施例中，多於約20%之錠劑在小於24小時內溶解於習知溶解介質中。在一些實施例中，多於約20%之錠劑在小於12小時內溶解於習知溶解介質中。在一些實施例中，多於約20%之錠劑在小於6小時內溶解於習知溶解介質中。在一些實施例中，多於約20%之錠劑在小於3小時內溶解於習知溶解介質中。在一些實施例中，多於約20%之錠劑在小於2小時內溶解於習知溶解介質中。在一些實施例中，多於約20%之錠劑在小於60分鐘內溶解於習知溶解介質中。在一些實施例中，多於約40%之錠劑在小於60分鐘內溶解於習知溶解介質中。在一些實施例中，多於約50%之錠劑在小於60分鐘內溶解於習知溶解介質中。在一些實施例中，多於約60%之錠劑在小於60分鐘內溶解於習知溶解介質中。在一些實施例中，多於約70%之錠劑在小於60分鐘內溶解於習知溶解介質中。在一些實施例中，多於約80%之錠劑在小於60分鐘內溶解於習知溶解介質中。在一些實施例中，多於約70%之錠劑在60分鐘內溶解於習知溶解介質中。

【0066】 在一些實施例中，錠劑以市售規模生產。

【0067】 在一些實施例中，錠劑包含一或多種醫藥學上可接受之賦形劑。

【0068】 在一些實施例中，錠劑塗佈有塗層材料，例如，密封劑。在一些實施例中，塗層材料為水溶性的。在一些實施例中，塗層材料包含聚合物、塑化劑、顏料或其任何組合。在一些實施例中，塗層材料呈薄膜衣形式，該薄膜衣例如光滑膜、pH獨立薄膜衣、水性薄膜衣、乾粉薄膜衣(例如，完全乾粉薄膜衣)或其任何組合。在一些實施例中，塗層材料為高度黏合的。在一些實施例中，塗層材料提供低位準之水滲透。在一些實施例中，塗層材料提供氧氣阻擋保護。在一些實施例中，塗層材料允許即時崩解，以快速釋放化合物1。在一些實施例中，塗層材料經著色，透明或白色。在一些實施例中，塗層為腸溶塗層。例示性塗層材料包括但不限於：聚乙烯吡咯啉酮、聚乙烯醇、丙烯酸酯-甲基丙烯酸共聚物、甲基丙烯酸酯-甲基丙烯酸共聚物、鄰苯二甲酸醋酸纖維素、醋酸琥珀酸纖維素 (cellulose acetate succinate)、鄰苯二甲酸羥丙基甲基纖維素 (hydroxypropyl methylcellulose phthalate)、醋酸琥珀酸羥丙基甲基纖維素 (hydroxypropyl methylcellulose acetate succinate)、聚乙酸乙烯酯鄰苯二甲酸酯、蟲膠、苯偏三酸醋酸纖維素、海藻酸鈉、玉米蛋白及其任何組合。

醫藥學上可接受之賦形劑

【0069】 在一些實施例中，醫藥組合物包含醫藥學上可接受之賦形劑。在一些實施例中，組合物不含醫藥學上可接受之賦形劑。如本文中所使用，術語「醫藥學上可接受之賦形劑」意謂適合於向哺乳動物投與之一或多種相容固體或囊封物質。如本文中所使用，術語「相容」意謂組合物

之組分能夠以使得不存在相互作用之方式與本發明化合物及與彼此共混，該相互作用在一般使用情況下將實質上降低組合物之醫藥功效。在一些實施例中，醫藥學上可接受之賦形劑具有足夠高之純度及足夠低之毒性，以使得其適合於較佳向所治療之動物(較佳地哺乳動物)投與。

【0070】 可充當醫藥學上可接受之賦形劑的物質之一些實例包括：

- 胺基酸，諸如丙胺酸、精胺酸、天冬醯胺、天冬胺酸、半胱胺酸、麩醯胺酸、麩胺酸、甘胺酸、組胺酸、異白胺酸、白胺酸、離胺酸、甲硫胺酸、苯丙胺酸、脯胺酸、絲胺酸、蘇胺酸、色胺酸、酪胺酸及纈胺酸。在一些實施例中，胺基酸為精胺酸。在一些實施例中，胺基酸為L-精胺酸。
- 單醣，諸如葡萄糖(右旋糖)、阿拉伯糖、甘露糖醇、果糖(左旋糖)及半乳糖。
- 纖維素及其衍生物，諸如羧甲基纖維素鈉、乙基纖維素及甲基纖維素。
- 固體潤滑劑，諸如滑石、硬脂酸、硬脂酸鎂及硬脂醯反丁烯二酸鈉。
- 多元醇，諸如丙二醇、丙三醇、山梨糖醇、甘露糖醇及聚乙二醇。
- 乳化劑，諸如聚山梨醇酯。
- 濕潤劑，月桂基硫酸鈉、Tween[®]、Span、烷基硫酸鹽及烷基乙氧基化物硫酸鹽。
- 陽離子界面活性劑，諸如西曲溴胺(cetrimide)、氯化苯甲脒及氯化十六烷基吡啶。

- 稀釋劑，諸如碳酸鈣、微晶纖維素、磷酸鈣、澱粉、預膠凝化澱粉、碳酸鈉、甘露糖醇及乳糖。
- 黏合劑，諸如澱粉(玉米澱粉及馬鈴薯澱粉)、明膠、蔗糖脛丙基纖維素(hydroxypropyl cellulose，HPC)、聚乙烯吡咯啉酮(polyvinylpyrrolidone，PVP)及脛基丙基甲基纖維素(hydroxypropyl methyl cellulose，HPMC)。
- 崩解劑，諸如澱粉及海藻酸。
- 超崩解劑，諸如ac-di-sol、交聯羧甲纖維素鈉(croscarmellose sodium)、乙醇酸澱粉鈉及交聯普維酮(crospovidone)。
- 助滑劑，諸如二氧化矽。
- 著色劑，諸如FD&C染料。
- 甜味劑及調味劑，諸如阿斯巴甜糖(aspartame)、糖精(saccharin)、薄荷腦、胡椒薄荷及水果調味劑。
- 防腐劑，諸如氯化苯甲脞銨、PHMB、氯丁醇、硫柳汞、苯汞基、醋酸、硝酸苯汞、對脛基苯甲酸酯(parabens)及苯甲酸鈉。
- 張力調節劑，諸如氯化鈉、氯化鉀、甘露糖醇及丙三醇。
- 抗氧化劑，諸如亞硫酸氫鈉、丙酮合亞硫酸氫鈉(acetone sodium bisulfite)、甲醛合次硫酸鈉、硫脲及EDTA。
- pH調節劑，諸如NaOH、碳酸鈉、醋酸鈉、HCl及檸檬酸。
- 低溫保護劑，諸如磷酸鈉或磷酸鉀、檸檬酸、酒石酸、明膠及碳水化合物，該等碳水化合物諸如右旋糖、甘露糖醇及聚葡萄糖。
- 界面活性劑，諸如月桂基硫酸鈉。舉例而言，陽離子界面活性劑，諸如西曲溴胺(包括十四烷基三甲基溴化銨以及十二烷基及十六烷基

化合物)、氯化苯甲烴銨及氯化十六烷基吡啶。陰離子界面活性劑之一些實例為烷基硫酸鹽、烷基乙氧基化(alkylethoxylate)硫酸鹽、皂類、羧酸根離子、硫酸根離子及磺酸根離子。非離子界面活性劑之一些實例為聚氧化乙烯衍生物、聚氧化丙烯衍生物、多元醇衍生物、多元醇酯、聚氧化乙稀酯、泊洛沙姆(poloxamer)、乙二醇、丙三醇酯、脫水山梨糖醇衍生物、聚乙二醇(諸如PEG-40、PEG-50或PEG-55)及脂肪醇酯。

- 有機材料，諸如碳水化合物、經修飾之碳水化合物、乳糖(包括 α -乳糖、單水合物噴霧乾燥之乳糖或無水乳糖)、澱粉、預膠凝化澱粉、蔗糖、甘露糖醇、山梨糖醇、纖維素(包括粉末狀纖維素及微晶纖維素)。
- 無機材料，諸如磷酸鈣(包括無水磷酸氫鈣、磷酸氫鈣或磷酸三鈣)。
- 共處理稀釋劑。
- 壓縮助劑。
- 抗黏著劑，諸如二氧化矽及滑石。

量

【0071】 在一些實施例中，呈錠劑或膠囊形式之醫藥組合物包含介於約1 mg與約500 mg之間的化合物1或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物。在一些實施例中，呈錠劑或膠囊形式之醫藥組合物包含介於約1 mg與約500 mg之間的化合物1或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物。在一些實施例中，呈錠劑或膠囊形式之醫藥組合物包含介於約1 mg與約400 mg之間的化合物1或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物。在一些實施例中，呈錠劑或膠囊形式之醫藥組合物包含介於約1 mg與約300 mg之間的化合物1或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物。在一些實施例中，呈錠劑或膠

囊形式之醫藥組合物包含介於約1 mg與約200 mg之間的化合物1或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物。在一些實施例中，呈錠劑或膠囊形式之醫藥組合物包含介於約1 mg與約100 mg之間的化合物1或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物。在一些實施例中，呈錠劑或膠囊形式之醫藥組合物包含介於約1 mg與約90 mg之間的化合物1或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物。在一些實施例中，呈錠劑或膠囊形式之醫藥組合物包含介於約1 mg與約80 mg之間的化合物1或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物。在一些實施例中，呈錠劑或膠囊形式之醫藥組合物包含介於約1 mg與約70 mg之間的化合物1或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物。在一些實施例中，呈錠劑或膠囊形式之醫藥組合物包含介於約1 mg與約60 mg之間的化合物1或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物。在一些實施例中，呈錠劑或膠囊形式之醫藥組合物包含介於約1 mg與約50 mg之間的化合物1或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物。在一些實施例中，呈錠劑或膠囊形式之醫藥組合物包含介於約1 mg與約40 mg之間的化合物1或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物。在一些實施例中，呈錠劑或膠囊形式之醫藥組合物包含介於約1 mg與約30 mg之間的化合物1或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物。在一些實施例中，呈錠劑或膠囊形式之醫藥組合物包含介於約1 mg與約20 mg之間的化合物1或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物。在一些實施例中，呈錠劑或膠囊形式之醫藥組合物包含介於約1 mg與約10 mg之間的化合物1或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物。在一些實施例中，呈錠劑或膠囊形式之醫藥組合物包含介於約1 mg與約5 mg之間的化合物1或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物。在一些實施例中，呈錠劑或膠囊形式之醫藥組合物包含約1 mg的化合物1或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物。在一

些實施例中，呈錠劑或膠囊形式之醫藥組合物包含約5 mg的化合物1或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物。

【0072】 在一些實施例中，呈錠劑或膠囊形式之醫藥組合物包含介於約1 mg與約500 mg之間的化合物1或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物。在一些實施例中，呈錠劑或膠囊形式之醫藥組合物包含介於約5 mg與約500 mg之間的化合物1或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物。在一些實施例中，呈錠劑或膠囊形式之醫藥組合物包含介於約10 mg與約500 mg之間的化合物1或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物。在一些實施例中，呈錠劑或膠囊形式之醫藥組合物包含介於約10 mg與約400 mg之間的化合物1或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物。在一些實施例中，呈錠劑或膠囊形式之醫藥組合物包含介於約10 mg與約300 mg之間的化合物1或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物。在一些實施例中，呈錠劑或膠囊形式之醫藥組合物包含介於約10 mg與約200 mg之間的化合物1或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物。在一些實施例中，呈錠劑或膠囊形式之醫藥組合物包含介於約10 mg與約100 mg之間的化合物1或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物。在一些實施例中，呈錠劑或膠囊形式之醫藥組合物包含介於約10 mg與約90 mg之間的化合物1或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物。在一些實施例中，呈錠劑或膠囊形式之醫藥組合物包含介於約10 mg與約80 mg之間的化合物1或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物。在一些實施例中，呈錠劑或膠囊形式之醫藥組合物包含介於約10 mg與約70 mg之間的化合物1或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物。在一些實施例中，呈錠劑或膠囊形式之醫藥組合物包含介於約10 mg與約60 mg之間的化合物1或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物。

【0073】 在一些實施例中，呈錠劑或膠囊形式之醫藥組合物包含介於約20 mg與約500 mg之間的化合物1或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物。在一些實施例中，呈錠劑或膠囊形式之醫藥組合物包含介於約20 mg與約400 mg之間的化合物1或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物。在一些實施例中，呈錠劑或膠囊形式之醫藥組合物包含介於約20 mg與約300 mg之間的化合物1或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物。在一些實施例中，呈錠劑或膠囊形式之醫藥組合物包含介於約20 mg與約200 mg之間的化合物1或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物。在一些實施例中，呈錠劑或膠囊形式之醫藥組合物包含介於約20 mg與約100 mg之間的化合物1或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物。在一些實施例中，呈錠劑或膠囊形式之醫藥組合物包含介於約20 mg與約90 mg之間的化合物1或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物。在一些實施例中，呈錠劑或膠囊形式之醫藥組合物包含介於約20 mg與約80 mg之間的化合物1或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物。在一些實施例中，呈錠劑或膠囊形式之醫藥組合物包含介於約20 mg與約70 mg之間的化合物1或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物。在一些實施例中，呈錠劑或膠囊形式之醫藥組合物包含介於約20 mg與約60 mg之間的化合物1或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物。

【0074】 在一些實施例中，呈錠劑或膠囊形式之醫藥組合物包含介於約30 mg與約500 mg之間的化合物1或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物。在一些實施例中，呈錠劑或膠囊形式之醫藥組合物包含介於約30 mg與約400 mg之間的化合物1或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物。在一些實施例中，呈錠劑或膠囊形式之醫藥組合物包含介於約30 mg與約300 mg之間的化合物1或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物。在一些實施例中，

呈錠劑或膠囊形式之醫藥組合物包含介於約30 mg與約200 mg之間的化合物1或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物。在一些實施例中，呈錠劑或膠囊形式之醫藥組合物包含介於約30 mg與約100 mg之間的化合物1或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物。在一些實施例中，呈錠劑或膠囊形式之醫藥組合物包含介於約30 mg與約90 mg之間的化合物1或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物。在一些實施例中，呈錠劑或膠囊形式之醫藥組合物包含介於約30 mg與約80 mg之間的化合物1或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物。在一些實施例中，呈錠劑或膠囊形式之醫藥組合物包含介於約30 mg與約70 mg之間的化合物1或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物。在一些實施例中，呈錠劑或膠囊形式之醫藥組合物包含介於約30 mg與約60 mg之間的化合物1或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物。

【0075】 在一些實施例中，呈錠劑或膠囊形式之醫藥組合物包含介於約40 mg與約500 mg之間的化合物1或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物。在一些實施例中，呈錠劑或膠囊形式之醫藥組合物包含介於約40 mg與約400 mg之間的化合物1或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物。在一些實施例中，呈錠劑或膠囊形式之醫藥組合物包含介於約40 mg與約300 mg之間的化合物1或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物。在一些實施例中，呈錠劑或膠囊形式之醫藥組合物包含介於約40 mg與約200 mg之間的化合物1或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物。在一些實施例中，呈錠劑或膠囊形式之醫藥組合物包含介於約40 mg與約100 mg之間的化合物1或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物。在一些實施例中，呈錠劑或膠囊形式之醫藥組合物包含介於約40 mg與約90 mg之間的化合物1或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物。在一些實施例中，呈錠劑或膠囊形式之醫藥組合物包含

介於約40 mg與約80 mg之間的化合物1或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物。在一些實施例中，呈錠劑或膠囊形式之醫藥組合物包含介於約40 mg與約70 mg之間的化合物1或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物。在一些實施例中，呈錠劑或膠囊形式之醫藥組合物包含介於約40 mg與約60 mg之間的化合物1或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物。在一些實施例中，呈錠劑或膠囊形式之醫藥組合物包含約50 mg的化合物1或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物。

【0076】 在一些實施例中，呈錠劑或膠囊形式之醫藥組合物包含介於約50 mg與約500 mg之間的化合物1或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物。在一些實施例中，呈錠劑或膠囊形式之醫藥組合物包含介於約50 mg與約400 mg之間的化合物1或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物。在一些實施例中，呈錠劑或膠囊形式之醫藥組合物包含介於約50 mg與約300 mg之間的化合物1或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物。在一些實施例中，呈錠劑或膠囊形式之醫藥組合物包含介於約50 mg與約200 mg之間的化合物1或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物。在一些實施例中，呈錠劑或膠囊形式之醫藥組合物包含介於約50 mg與約100 mg之間的化合物1或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物。在一些實施例中，呈錠劑或膠囊形式之醫藥組合物包含介於約50 mg與約90 mg之間的化合物1或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物。在一些實施例中，呈錠劑或膠囊形式之醫藥組合物包含介於約50 mg與約80 mg之間的化合物1或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物。在一些實施例中，呈錠劑或膠囊形式之醫藥組合物包含介於約50 mg與約70 mg之間的化合物1或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物。

【0077】 在一些實施例中，醫藥組合物包含介於約100 mg與約500

mg之間的化合物1或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物。在一些實施例中，醫藥組合物包含介於約100 mg與約400 mg之間的化合物1或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物。在一些實施例中，醫藥組合物包含介於約100 mg與約300 mg之間的化合物1或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物。在一些實施例中，醫藥組合物包含介於約150 mg與約250 mg之間的化合物1或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物。在一些實施例中，醫藥組合物包含介於約100 mg與約200 mg之間的化合物1或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物。

【0078】 在一些實施例中，醫藥組合物包含約500 mg的化合物1或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物。在一些實施例中，醫藥組合物包含約400 mg的化合物1或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物。在一些實施例中，醫藥組合物包含約300 mg的化合物1或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物。在一些實施例中，醫藥組合物包含約250 mg的化合物1或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物。在一些實施例中，醫藥組合物包含約200 mg的化合物1或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物。在一些實施例中，醫藥組合物包含約150 mg的化合物1或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物。在一些實施例中，醫藥組合物包含約100 mg的化合物1或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物。在一些實施例中，醫藥組合物包含約90 mg的化合物1或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物。在一些實施例中，醫藥組合物包含約80 mg的化合物1或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物。在一些實施例中，醫藥組合物包含約70 mg的化合物1或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物。在一些實施例中，醫藥組合物包含約60 mg的化合物1或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物。在一些實施例中，醫藥組合物包含約50 mg的

化合物1或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物。在一些實施例中，醫藥組合物包含約40 mg的化合物1或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物。在一些實施例中，醫藥組合物包含約30 mg的化合物1或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物。在一些實施例中，醫藥組合物包含約20 mg的化合物1或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物。在一些實施例中，醫藥組合物包含約10 mg的化合物1或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物。

粒子大小

【0079】 在一些實施例中，呈錠劑或膠囊形式之醫藥組合物包含呈微米粒子形式的化合物1或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物。在一些實施例中，化合物1之微米粒子具有約1 μm 至約100 μm 的平均大小。在一些實施例中，化合物1之微米粒子具有約1 μm 至約50 μm 的平均大小。在一些實施例中，化合物1之微米粒子具有約1 μm 至約30 μm 的平均大小。在一些實施例中，化合物1之微米粒子具有約1 μm 至約20 μm 的平均大小。在一些實施例中，化合物1之微米粒子具有約5 μm 至約15 μm 的平均大小。在一些實施例中，化合物1之微米粒子具有約1 μm 至約10 μm 的平均大小。在一些實施例中，化合物1之微米粒子具有約3 μm 至約10 μm 的平均大小。在一些實施例中，化合物1之微米粒子具有約4 μm 至約9 μm 的平均大小。

【0080】 在一些實施例中，化合物1之微米粒子具有小於約100 μm 的平均大小。在一些實施例中，化合物1之微米粒子具有小於約80 μm 的平均大小。在一些實施例中，化合物1之微米粒子具有小於約60 μm 的平均大小。在一些實施例中，化合物1之微米粒子具有小於約50 μm 的平均大小。在一些實施例中，化合物1之微米粒子具有小於約40 μm 的平均大

小。在一些實施例中，化合物1之微米粒子具有小於約30 μm 的平均大小。在一些實施例中，化合物1之微米粒子具有小於約20 μm 的平均大小。在一些實施例中，化合物1之微米粒子具有小於約10 μm 的平均大小。

藥物動力學

【0081】 在一些實施例中，化合物1調配為膠囊或錠劑，以便在受試者中提供約1至約8小時的T_{max}。在一些實施例中，化合物1調配為膠囊或錠劑，以便在受試者中提供約2至約7小時的T_{max}。在一些實施例中，化合物1調配為膠囊或錠劑，以便在受試者中提供約2至約6小時的T_{max}。在一些實施例中，化合物1調配為膠囊或錠劑，以便在受試者中提供約3至約5小時的T_{max}。

【0082】 在一些實施例中，化合物1調配為膠囊或錠劑，以便在受試者中提供約8小時的T_{max}。在一些實施例中，化合物1調配為膠囊或錠劑，以便在受試者中提供約7小時的T_{max}。在一些實施例中，化合物1調配為膠囊或錠劑，以便在受試者中提供約6小時的T_{max}。在一些實施例中，化合物1調配為膠囊或錠劑，以便在受試者中提供約5小時的T_{max}。在一些實施例中，化合物1調配為膠囊或錠劑，以便在受試者中提供約4小時的T_{max}。在一些實施例中，化合物1調配為膠囊或錠劑，以便在受試者中提供約3小時的T_{max}。在一些實施例中，化合物1調配為膠囊或錠劑，以便在受試者中提供約2小時的T_{max}。在一些實施例中，化合物1調配為膠囊或錠劑，以便在受試者中提供約1小時的T_{max}。

穩定性

【0083】 本文中所描述之醫藥組合物在包括冷藏、環境及加速條件

之各種儲存條件中穩定。如本文中所使用之穩定，係指醫藥組合物在給定儲存週期結束時具有約95%或更高之初始化合物1量與約5% w/w或更少總雜質或相關物質。根據雜質之量相對於化合物1之量計算雜質百分比。穩定性藉由HPLC或任何其他已知測試方法評估。在一些實施例中，穩定醫藥組合物具有約5% w/w、約4% w/w、約3% w/w、約2.5% w/w、約2% w/w、約1.5% w/w、約1% w/w或約0.5% w/w總雜質或相關物質。在其他實施例中，穩定醫藥組合物具有約5% w/w總雜質或相關物質。在又其他實施例中，穩定醫藥組合物具有約4% w/w總雜質或相關物質。在又其他實施例中，穩定醫藥組合物具有約3% w/w總雜質或相關物質。在又其他實施例中，穩定醫藥組合物具有約2% w/w總雜質或相關物質。在又其他實施例中，穩定醫藥組合物具有約1% w/w總雜質或相關物質。

【0084】 在冷藏條件下，本文中所描述之醫藥組合物穩定至少1個月、至少2個月、至少3個月、至少6個月、至少9個月、至少12個月、至少15個月、至少18個月、至少24個月、至少30個月及至少36個月。在一些實施例中，冷藏條件為 $5\pm5^{\circ}\text{C}$ 。在一些實施例中，冷藏條件為約 0°C 、約 0.1°C 、約 0.2°C 、約 0.3°C 、約 0.4°C 、約 0.5°C 、約 0.6°C 、約 0.7°C 、約 0.8°C 、約 0.9°C 、約 1°C 、約 1.1°C 、約 1.2°C 、約 1.3°C 、約 1.4°C 、約 1.5°C 、約 1.6°C 、約 1.7°C 、約 1.8°C 、約 1.9°C 、約 2°C 、約 2.1°C 、約 2.2°C 、約 2.3°C 、約 2.4°C 、約 2.5°C 、約 2.6°C 、約 2.7°C 、約 2.8°C 、約 2.9°C 、約 3°C 、約 3.1°C 、約 3.2°C 、約 3.3°C 、約 3.4°C 、約 3.5°C 、約 3.6°C 、約 3.7°C 、約 3.8°C 、約 3.9°C 、約 4°C 、約 4.1°C 、約 4.2°C 、約 4.3°C 、約 4.4°C 、約 4.5°C 、約 4.6°C 、約 4.7°C 、約 4.8°C 、約 4.9°C 、約 5°C 、約 5.1°C 、約 5.2°C 、約 5.3°C 、約 5.4°C 、約 5.5°C 、約 5.6°C 、約 5.7°C 、約 5.8°C 、約 5.9°C 、約 6°C 、

約6.1℃、約6.2℃、約6.3℃、約6.4℃、約6.5℃、約6.6℃、約6.7℃、約6.8℃、約6.9℃、約7℃、約7.1℃、約7.2℃、約7.3℃、約7.4℃、約7.5℃、約7.6℃、約7.7℃、約7.8℃、約7.9℃、約8℃、約8.1℃、約8.2℃、約8.3℃、約8.4℃、約8.5℃、約8.6℃、約8.7℃、約8.8℃、約8.9℃、約9℃、約9.1℃、約9.2℃、約9.3℃、約9.4℃、約9.5℃、約9.6℃、約9.7℃、約9.8℃、約9.9℃或約10℃。在加速條件下，本文中所描述之醫藥組合物穩定至少1個月、至少2個月、至少3個月、至少4個月、至少5個月、至少6個月、至少7個月、至少8個月、至少9個月、至少10個月、至少11個月、至少12個月、至少18個月或至少24個月。本文中所描述之醫藥組合物的加速條件包括處於或高於環境位準(例如， $25\pm5^{\circ}\text{C}$)之溫度。在一些情況下，加速條件為處於約 $40\pm2^{\circ}\text{C}$ 。在一些情況下，加速條件為處於約 35°C 、約 40°C 、約 45°C 、約 50°C 、約 55°C 或約 60°C 。本文中所描述之醫藥組合物的加速條件亦包括處於或高於環境位準($55\pm10\%$ RH)之相對濕度(relative humidity, RH)。在其他情況下，加速情況為高於約65% RH、約70% RH、約75% RH或約80% RH。在其他情況下，加速條件為在環境濕度下約 40°C 或 60°C 。在又其他情況下，加速條件為在 $75\pm5\%$ RH濕度下約 $40\pm2^{\circ}\text{C}$ 。

【0085】 在一些實施例中，醫藥組合物在約 $5\pm5^{\circ}\text{C}$ 至約 $25\pm5^{\circ}\text{C}$ 下穩定至少12個月。在一個實施例中，醫藥組合物在約 $5\pm5^{\circ}\text{C}$ 下穩定至少12個月。在一個實施例中，醫藥組合物在約 $25\pm5^{\circ}\text{C}$ 下穩定至少12個月。在一個實施例中，醫藥組合物在約 $5\pm5^{\circ}\text{C}$ 下穩定至少24個月。在一個實施例中，醫藥組合物在約 $25\pm5^{\circ}\text{C}$ 下穩定至少24個月。

使用方法

腺皮質激素(ACTH)、睪固酮或雄烯二酮。

【0089】 在一些實施例中，激素為17-OHP，且預定範圍為約200 ng/dL至約400 ng/dL。在一些實施例中，激素為17-OHP，且預定範圍小於約400 ng/dL、小於約350 ng/dL、小於約300 ng/dL、小於約250 ng/dL或小於約200 ng/dL。

【0090】 在一些實施例中，激素為ACTH，且預定範圍低於約100 pg/mL。在一些實施例中，激素為ACTH，且預定範圍低於約100 pg/mL、低於約90 pg/mL或低於約80 pg/mL。

【0091】 在一些實施例中，激素為睪固酮，且預定範圍為約14 ng/dL至約76 ng/dL。在一些實施例中，激素為睪固酮，且預定範圍小於約76 ng/dL、小於約70 ng/dL、小於約65 ng/dL、小於約60 ng/dL、小於約55 ng/dL、小於約50 ng/dL、小於約45 ng/dL、小於約40 ng/dL、小於約35 ng/dL、小於約30 ng/dL、小於約25 ng/dL、小於約20 ng/dL或小於約15 ng/dL。

【0092】 在一些實施例中，激素為雄烯二酮，且男性之預定範圍為約30 ng/dL至約200 ng/dL。在一些實施例中，激素為雄烯二酮，且男性之預定範圍小於約200 ng/dL、小於約150 ng/dL、小於約100 ng/dL、小於約50 ng/dL或小於約30 ng/dL。

【0093】 在一些實施例中，激素為雄烯二酮，且女性之預定範圍為約40 ng/dL至約150 ng/dL。在一些實施例中，激素為雄烯二酮，且女性之預定範圍小於約150 ng/dL、小於約100 ng/dL、小於約50 ng/dL或小於約40 ng/dL。

【0094】 在一些實施例中，本文中所描述之方法包括每月一次、每

月兩次、每月三次、一週一次、一週兩次、一週三次、每兩天一次、一天一次、一天兩次、一天三次或一天四次投與包含化合物1或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物的醫藥組合物。在一些實施例中，本文中所描述之方法一天一次投與化合物1或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物。在一些實施例中，本文中所描述之方法一天兩次投與化合物1或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物。

【0095】 在一些實施例中，本文中所描述之方法包括每天投與約1 mg至約2000 mg的化合物1或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物。在一些實施例中，每天投與約100 mg至約1600 mg的化合物1或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物。在一些實施例中，每天投與約200 mg至約1600 mg的化合物1或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物。在一些實施例中，每天投與約200 mg至約1200 mg的化合物1或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物。在一些實施例中，每天投與約200 mg至約1000 mg的化合物1或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物。在一些實施例中，每天投與約200 mg至約800 mg的化合物1或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物。在一些實施例中，每天投與約100 mg至約800 mg的化合物1或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物。在一些實施例中，每天投與約200 mg至約800 mg的化合物1或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物。在一些實施例中，每天投與約100 mg至約600 mg的化合物1或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物。在一些實施例中，每天投與約200 mg至約600 mg的化合物1或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物。在一些實施例中，每天投與約300 mg至約600 mg的化合物1或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物。在一些實施例中，每天投與約100 mg至約400 mg的化合物1或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物。在一

些實施例中，每天投與約200 mg至約400 mg的化合物1或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物。在一些實施例中，每日投與約300 mg至約400 mg的化合物1或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物。

【0096】 在一些實施例中，每天投與小於約2000 mg的化合物1或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物。在一些實施例中，每天投與小於約1800 mg的化合物1或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物。在一些實施例中，每天投與小於約1600 mg的化合物1或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物。在一些實施例中，每天投與小於約1400 mg的化合物1或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物。在一些實施例中，每天投與小於約1200 mg的化合物1或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物。在一些實施例中，每天投與小於約1000 mg的化合物1或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物。在一些實施例中，每天投與小於約800 mg的化合物1或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物。在一些實施例中，每天投與小於約600 mg的化合物1或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物。在一些實施例中，每天投與小於約500 mg的化合物1或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物。在一些實施例中，每天投與小於約400 mg的化合物1或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物。在一些實施例中，每天投與小於約300 mg的化合物1或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物。在一些實施例中，每天投與小於約200 mg的化合物1或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物。

【0097】 在一些實施例中，本文中所描述之方法包括投與本文中所描述之醫藥組合物，其中受試者處於進食狀態。在一些實施例中，本文中所描述之方法包括投與本文中所描述之醫藥組合物，其中受試者處於空腹狀態。

【0098】 在一些實施例中，本文中所描述之方法包括在就寢時間投與本文中所描述之醫藥組合物。

【0099】 在一些實施例中，本文中所描述之方法包括在睡覺前小於約4小時投與本文中所描述之醫藥組合物。在一些實施例中，本文中所描述之方法包括在睡覺前小於約3小時投與本文中所描述之醫藥組合物。在一些實施例中，本文中所描述之方法包括在睡覺前小於約2小時投與本文中所描述之醫藥組合物。在一些實施例中，本文中所描述之方法包括在睡覺前小於約1小時投與本文中所描述之醫藥組合物。在一些實施例中，本文中所描述之方法包括在睡覺前小於約30 min投與本文中所描述之醫藥組合物。

【0100】 在一些實施例中，本文中所描述之方法包括在晚上投與本文中所描述之醫藥組合物。

【0101】 在一些實施例中，本文中所描述之方法包括在晚上約11點投與本文中所描述之醫藥組合物。在一些實施例中，本文中所描述之方法包括在晚上約10點投與本文中所描述之醫藥組合物。在一些實施例中，本文中所描述之方法包括在晚上約9點投與本文中所描述之醫藥組合物。在一些實施例中，本文中所描述之方法包括在晚上約8點投與本文中所描述之醫藥組合物。

【0102】 在一些實施例中，本文中所描述之方法包括在促腎上腺皮質激素(ACTH)之所預期晝夜釋放時或之前投與本文中所描述之醫藥組合物。在一些實施例中，本文中所描述之方法包括在促腎上腺皮質激素(ACTH)之所預期晝夜釋放之前約3-4小時投與本文中所描述之醫藥組合物。

組合療法

【0103】本文中揭示一種治療有需要之受試者之先天性腎上腺增生 (CAH) 的方法，該方法包含投與化合物1或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物與糖皮質激素之組合。在一些實施例中，與不包含投與化合物1或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物的方法相比，所投與糖皮質激素之量減少。

【0104】在一些實施例中，本文中所描述之方法將所投與糖皮質激素之量自超生理學量減少至生理學量。

【0105】在一些實施例中，本文中所描述之方法減少與高劑量糖皮質激素療法相關的症狀。在一些實施例中，與高劑量糖皮質激素療法相關的症狀為肥胖症、胰島素抗性、代謝異常、高血壓、心血管疾病或骨質疏鬆。

【0106】在一些實施例中，與不包含投與化合物1或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物的方法相比，所投與糖皮質激素之量減小了約5%、約10%、約15%、約20%、約25%、約30%、約35%、約40%、約45%、約50%、約55%、約60%、約65%、約70%、約80%或約90%。在一些實施例中，與不包含投與化合物1或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物的方法相比，所投與糖皮質激素之量減小了約5%、約10%、約15%、約20%、約25%、約30%、約35%、約40%、約45%、約50%、約55%或約60%。

【0107】在一些實施例中，與不包含投與化合物1或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物的方法相比，所投與糖皮質激素之量減小了約1%至約90%、約1%至約60%、約1%至約30%、約1%至約10%、約10%至約50%、約10%至約40%、約10%至約30%、約15%至約25%、約20%至約

30%、約5%至約25%、約20%至約50%、約30%至約60%或約40%至約70%。

【0108】 在一些實施例中，糖皮質激素以介於約0.1 mg/天與約25 mg/天之間的劑量投與。在一些實施例中，糖皮質激素以介於約1 mg/天與約20 mg/天之間的劑量投與。在一些實施例中，糖皮質激素以介於約1 mg/天與約15 mg/天之間的劑量投與。在一些實施例中，糖皮質激素以介於約1 mg/天與約12 mg/天之間的劑量投與。在一些實施例中，糖皮質激素以介於約1 mg/天與約11 mg/天之間的劑量投與。在一些實施例中，糖皮質激素以介於約1 mg/天與約10 mg/天之間的劑量投與。在一些實施例中，糖皮質激素以介於約1 mg/天與約9 mg/天之間的劑量投與。在一些實施例中，糖皮質激素以介於約1 mg/天與約8 mg/天之間的劑量投與。在一些實施例中，糖皮質激素以介於約1 mg/天與約7 mg/天之間的劑量投與。在一些實施例中，糖皮質激素以介於約1 mg/天與約6 mg/天之間的劑量投與。在一些實施例中，糖皮質激素以介於約1 mg/天與約5 mg/天之間的劑量投與。在一些實施例中，糖皮質激素以介於約1 mg/天與約4 mg/天之間的劑量投與。在一些實施例中，糖皮質激素以介於約1 mg/天與約3 mg/天之間的劑量投與。在一些實施例中，糖皮質激素以介於約1 mg/天與約2 mg/天之間的劑量投與。在一些實施例中，糖皮質激素以介於約3 mg/天與約13 mg/天之間的劑量投與。在一些實施例中，糖皮質激素以介於約5 mg/天與約11 mg/天之間的劑量投與。在一些實施例中，糖皮質激素以介於約8 mg/天與約11 mg/天之間的劑量投與。在一些實施例中，糖皮質激素以介於約9 mg/天與約12 mg/天之間的劑量投與。在一些實施例中，糖皮質激素以介於約9 mg/天與約10 mg/天之間的劑量投與。在一些實施例

中，糖皮質激素以介於約5 mg/天與約10 mg/天之間的劑量投與。

【0109】 在一些實施例中，化合物1或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物與糖皮質激素同時投與。在一些實施例中，化合物1或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物與糖皮質激素在一種醫藥組合物中投與。在一些實施例中，化合物1或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物與糖皮質激素在獨立醫藥組合物中同時投與。

【0110】 在一些實施例中，化合物1或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物與糖皮質激素依序投與。在一些實施例中，化合物1或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物與糖皮質激素在24小時內投與。在一些實施例中，化合物1或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物與糖皮質激素在12小時內投與。在一些實施例中，化合物1或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物與糖皮質激素在8小時內投與。在一些實施例中，化合物1或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物與糖皮質激素在6小時內投與。在一些實施例中，化合物1或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物與糖皮質激素在4小時內投與。在一些實施例中，化合物1或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物與糖皮質激素在2小時內投與。在一些實施例中，化合物1或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物與糖皮質激素在1小時內投與。在一些實施例中，化合物1或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物與糖皮質激素在30分鐘內投與。在一些實施例中，化合物1或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物與糖皮質激素在10分鐘內投與。

【0111】 在一些實施例中，糖皮質激素為倍氯米松 (beclomethasone)、倍他米松(betamethasone)、布地奈德(budesonide)、可的松(cortisone)、地塞米松(dexamethasone)、氫皮質酮、甲潑尼龍

(methylprednisolone)、潑尼龍(prednisolone)、潑尼松(prednisone)或曲安西龍(triamcinolone)。在一些實施例中，糖皮質激素為氫皮質酮。

【0112】 在一些實施例中，糖皮質激素為氫皮質酮，且所投與劑量小於15-25 mg/天之推薦劑量。

【0113】 在一些實施例中，糖皮質激素為潑尼松，且所投與劑量小於5-7.5 mg/天之推薦劑量。

【0114】 在一些實施例中，糖皮質激素為潑尼龍，且所投與劑量小於4-6 mg/天之推薦劑量。

【0115】 在一些實施例中，糖皮質激素為地塞米松，且所投與劑量小於0.25-0.5 mg/天之推薦劑量。

【0116】 本文中揭示一種治療有需要之受試者之先天性腎上腺增生(CAH)的方法，該方法包含投與以下之組合：化合物1或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物；糖皮質激素；及視情況鹽皮質激素。在一些實施例中，糖皮質激素為氟氫可的松，且劑量小於0.05-0.2 mg/天之推薦劑量。

實例

【0117】 以下實例進一步說明本發明，但不應視為以任何方式限制其範疇。特定言之，處理條件僅為例示性的，且可易於由一般熟習此項技術者改變。

【0118】 除非本文中另外指示或與上下文明顯矛盾，否則本文中所描述之所有方法均可以適合之順序進行。除非另外主張，否則使用本文中所提供的任何及所有實例或例示性語言(例如，「諸如」)僅意欲較好地闡明本發明，而不對本發明之範疇造成限制。除非另外定義，否則本文中所使用之所有技術及科學術語具有與熟習本發明所屬技術者通常所理解相同

之含義。

實例1：醫藥組合物

【0119】 將醫藥組合物製造為含有200 mg經微粉化之化合物1且平均大小為10微米或更小的大小1之白色硬明膠膠囊。醫藥組合物不含額外賦形劑。

實例2：醫藥組合物之穩定性

穩定性資料概述

【0120】 醫藥組合物穩定性研究之概述提供於表1中。醫藥組合物為在無添加之賦形劑之情況下經純填充至大小0的膠囊中之化合物1，呈3個強度組態：1 mg、5 mg及50 mg。膠囊為經封裝於基於聚氯乙烯(PVC)之膜中之泡殼。

【0121】 在長期及加速條件下，貫穿穩定性研究過程所評價之屬性中之任一者之三個批次中未觀測到顯著趨勢。

表1. 穩定性概述

批次號	強度	CCS	穩定性條件	可獲得資料
#1	1-mg	基於PVC之泡殼包裝	25°C/60% RH	6個月
			40°C/75% RH	6個月
#2	5-mg	基於PVC之泡殼包裝	25°C/60% RH	6個月
			40°C/75% RH	6個月
#3	50-mg	基於PVC之泡殼包裝	25°C/60% RH	6個月
			40°C/75% RH	6個月
#4	200-mg	75 mL HDPE瓶	25°C/60% RH	1個月
			40°C/75% RH	9個月
#5	200-mg	30 mL HDPE瓶	25°C/60% RH	6個月
			40°C/75% RH	6個月
#6	200-mg	30 mL HDPE瓶	25°C/60% RH	6個月
			40°C/75% RH	6個月

CCS = 容器閉合件系統；CRC = 防止兒童開啟閉合件；DoM = 製造日期；HDPE = 高密度聚乙烯；PVC = 聚氯乙烯

穩定性方案

【0122】 各種醫藥組合物之穩定性方案提供於表2、3及4中。

表2. 穩定性方案

測試	接受標準	時間(月)			
		T ₀	1	3	6
外觀	含有黃色粉末、泡殼包裝及箔片襯底 無破損的大小0之藍色膠囊	X	A、B	A、B	A、B
分析	報導(標示值%)	X	A、B	A、B	A、B
相關物質	報導RRT及各單獨物種%與總%	X	A、B	A、B	A、B
崩解	報導	X	A、B	A、B	A、B

RRT =相對滯留時間

在開始研究時執行X測試

A樣本在25 ± 2°C/60 ± 5% RH之長期條件下儲存

B樣本在40 ± 2°C/75 ± 5% RH之加速條件下儲存

表3. 穩定性方案(於30 mL HDPE瓶中之200 mg膠囊)

測試	接受標準	時間(月)			
		T ₀	1	3	6
外觀	含有灰白色至黃色粉末 之大小1之白色膠囊	X	A、B	A、B	A、B
分析(LC%)	90.0 - 110.0	X	A、B	A、B	A、B
相關物質 任何未指定雜質(%) 總雜質(%)	≤ 1.0 ≤ 2.0	X	A、B	A、B	A、B
崩解(min)	NMT 15	X	A、B	A、B	A、B
水活性	報導結果	X	A、B	A、B	A、B

LC =標示值；NMT =不超過

在開始研究時執行X測試

A樣本在25 ± 2°C/60 ± 5% RH之長期條件下儲存

B樣本在40 ± 2°C/75 ± 5% RH之加速條件下儲存

表4. 待用於2期臨床研究之批次的穩定性方案(於30 mL HDPE瓶中之200 mg 膠囊)

測試	接受標準	時間(月)					
		T ₀	1	3	6	9	12
外觀	含有灰白色至黃色粉末之大小1之白色膠囊	X	B	A、B	A、B	A	A
分析(LC%)	90.0 - 110.0	X	B	A、B	A、B	A	A
相關物質 任何未指定雜質(%) 總雜質(%)	≤ 1.0 ≤ 2.0	X	B	A、B	A、B	A	A
崩解(min)	NMT 15	X	B	A、B	A、B	A	A
水活性	報導結果	X	n/a	n/a	n/a	A	A
微生物計數 總好氧微生物數 (CFU/g) 總組合酵母菌及黴菌 (CFU/g)數	NMT 2000 CFU/g NMT 200 CFU/g	X	n/a	n/a	n/a	A	A
指定微生物大腸桿菌 (<i>E. coli</i>)之測試(/g)	不存在	X	n/a	n/a	n/a	A	A

CFU = 菌落形成單位；LC = 標示值；n/a = 不適用；NMT = 不超過
在開始研究時執行X測試

A樣本在25 ± 2°C / 60 ± 5% RH之長期條件下儲存

B樣本在40 ± 2°C / 75 ± 5% RH之加速條件下儲存

【0123】 支持性數據顯示，醫藥組合物在至少6個月內(研究終點)穩定。在長期及加速條件下未觀測到負面傾向。分析結果在整個研究中一致，且在穩定性研究期間未觀測到新的相關物質物種。將呈泡殼包裝組態儲存之批次所報導之穩定性結果視為支持30 mL HDPE瓶、感應式密封及兒童保護蓋之最新封裝組態。任一組態中均沒有賦形劑，且兩種組態皆提供避光保護。

實例3：第1期臨床研究

【0124】 在健康成人志願者之2個第1期研究中研究化合物1。

【0125】 研究1為研究以口服方式給予健康成人受試者單次遞增劑量之化合物1的安全性、耐受性及PK的首次人體研究。在廣泛範圍之單次口服劑量內進行安全性及耐受性評估，且在已審閱來自前述劑量之安全性資料之前不進行劑量遞增。來自此研究之數據用於選擇研究2的劑量。

【0126】 由研究2之兩部分多重劑量研究測定重複每日劑量之化合物1的安全性及耐受性，且探討對與治療酒精依賴性相關之生物標記之影響。B部分探討化合物1與咪達唑侖(midazolam) (細胞色素P450 3A4 [CYP3A4]受質)之相互作用，測定化合物1是否顯著抑制被CYP3A4代謝之藥物的代謝作用。

【0127】 在研究1中，向健康成人受試者，在進食狀態下投與2、10、50、150、400或800 mg，及在空腹狀態下投與150 mg之單次PO劑量之化合物1。出現中度延遲吸收，在進食狀態下，在投藥之後4-6小時之間達到峰值 C_{max} 。

【0128】 表5提供在各劑量下之PK參數的概述。在進食狀態下投與化合物1時，達到最大血漿濃度之中值時間(T_{max})出現在4與6小時之間。在空腹狀態下投與150 mg 化合物1時，中值 T_{max} 為10.05小時且範圍介於6與12小時之間，表示空腹狀態下可能延遲吸收。單次PO劑量(進食及空腹狀態)之後的平均半衰期($t_{1/2}$)介於31與44小時之間，範圍介於11至101小時。表觀體積分佈(V_z/F)較大，且呈現高度可變性，其中在400 mg及800 mg之2個最高劑量下觀測到最大變化。

表5. 健康志願者(全部進食)中單次口服劑量投與之後的化合物1之藥物動力學參數的概述

PK參數	幾何平均值 (CV%)					
	分析物=血漿化合物1					
	2 mg	10 mg	50 mg	150 mg	400 mg	800 mg
N	6	6	6	6	6	6
C _{max} (ng/mL)	0.867 (53)	3.01 (87)	19.5 (39)	93.4 (22)	207 (92)	382 (110)
T _{max} ^a (h)	6.00 (4.00-6.00)	4.00 (2.00 -6.00)	4.00 (3.00 - 6.00)	4.00 (3.00 - 6.00)	4.00 (3.00 - 6.00)	6.00 (4.00 - 6.00)
t _{1/2} ^b (h)	NC (NC)	NC (NC)	31 (10.8-53.4)	29.2 (20.0 - 41.5)	44.2 (20.2 - 101)	41.9 (24.1 - 67.8)
AUC _{0-t最後} (ng • h/mL)	NC (NC)	NC (NC)	152 (60)	891 (26)	2300 (103)	4390 (100)
AUC _{0-∞} (ng • h/mL)	NC (NC)	NC (NC)	165 (64)	956 (25)	2580 (93)	4850 (95)
CL/F (L/h)	NC (NC)	NC (NC)	302 (64)	157 (25)	155 (93)	165 (95)
V _z /F (L)	NC (NC)	NC (NC)	13500 (45)	6620 (38)	9890 (212)	9970 (144)
V _{ss} /F (L)	NC (NC)	NC (NC)	8080 (36)	4600 (33)	6580 (152)	6820 (120)

AUC =血漿濃度-時間曲線下之面積；CL/F =口服清除率；C_{max} =最大血漿濃度；CV =變化係數；NC =不可計算；t_{1/2} =消除半衰期；T_{max} =達至最大血漿濃度之時間；V_{ss}/F =穩態下的分佈體積；V_z/F =末期時之分佈體積

- a 中值(範圍)
- b 幾何平均值(範圍)

【0129】 作為此單次劑量遞增研究之部分，執行食物影響PK研究，以檢查150 mg之劑量下進食及空腹狀態兩者下的化合物1暴露。在此等2個劑量組中之各者中向總共6個受試者投與150 mg化合物1。在此等6個受試者中，4個受試者在進食及空腹狀態兩者下接受相同劑量之化合物1。在與標準化早餐用餐之後5分鐘內給予，在相同劑量下之平均曲線比較時，在空腹狀態下投與化合物1產生扁平得多的平均濃度-時間(亦即，具有明

顯較低吸收)曲線。進食狀態下150 mg之劑量的平均AUC_{0-∞}及C_{max}值大致比空腹狀態下之彼等值分別大3倍及11倍。表6提供在進食及空腹狀態條件兩者下150 mg之劑量的PK參數之概述。

表6. 健康志願者中在進食與空腹狀態下單次口服劑量投與之後的化合物1之藥物動力學參數的概述

藥物動力學參數	幾何平均值(CV %)	
	分析物=血漿化合物1	
	150 mg，進食	150 mg，空腹
N	6	6
C _{max} (ng/mL)	93.4 (22)	8.22 (83)
T _{max} ^a (h)	4.00 (3.00 - 6.00)	10.05 (6.00 - 12.00)
t _{1/2} ^b (h)	29.2 (20.0 - 41.5)	38.4 (24.2 - 88.5)
AUC _{0-t最後} (ng · h/mL)	891 (26)	288 (48)
AUC _{0-∞} (ng · h/mL)	956 (25)	331 (44)
CL/F (L/h)	157 (25)	454 (44)
V _z /F (L)	6620 (38)	25100 (81)
V _{ss} /F (L)	4600 (33)	25200 (68)

AUC =血漿濃度-時間曲線下之面積；CL/F =表觀總身體清除率；C_{max} =最大血漿濃度；CV =變化係數；N =受試者的數目；NC =不可計算；PK =藥物動力學；T_{max}=達至最大血漿濃度之時間；t_{1/2} =消除半衰期；V_{ss}F =在血管外投與後在末期期間穩態下之表觀體積分佈；V_z/F =在血管外投與後在末期期間之表觀體積分佈。

- a 中值(範圍)
- b 幾何平均值(範圍)

【0130】 在進食狀態下投與時，單獨地分析50至800 mg之化合物1之劑量比例的PK參數AUC_{0-∞}及C_{max}。分析結果表明，對於每一劑量加倍而言，可預期AUC_{0-∞}比在劑量比例下所預期的增加1.74倍。C_{max}呈現多

於劑量比例，但縮甲醛測試由於90%信賴區間部分在0.8至1.25間隔內而不確定。進食狀態下在投與劑量中之劑量比例可不基於AUC_{0-∞}或C_{max}而得出結論。

【0131】亦在多劑量、劑量遞增研究(研究2)中評價PK。在研究之A部分中，受試者分成3個群體，且接受50、150或200 mg 化合物1或安慰劑(在各群體中，至少6個受試者接受化合物1且2個受試者接受安慰劑) 14個連續日。化合物1之血液濃度在給藥2週之後接近於穩態位準，且積聚比率介於2.51至3.65之間。B部分研究化合物1與咪達唑侖(CYP3A4受質)之相互作用，由此判定此化合物是否明顯地抑制由CYP3A4代謝之藥物的代謝，收集連續血液樣本以判定在已投與單次劑量之化合物1之後及在穩態下所研究藥物的血漿濃度。所有劑量在進食狀態下出現。亦在給藥週期之前及期間，進行日皮質醇位準之評估以及在葡萄糖夾鉗條件下時之評估。

【0132】化合物1之總體濃度時間曲線展示，吸收適當延遲，其中C_{max}在口服給藥之後5個小時的中值時達成。與單次劑量研究(研究1)一致，濃度呈現以雙指數方式下降，其特徵為在第一個24小時內快速降低。在2週之多個每日給藥之後，化合物1之t_{1/2}超過100小時；因此，化合物1之積聚比率介於2.51至3.65之間(參見表7)。T_{max}呈現在不同劑量中一致。150及200 mg之總體半衰期、重量標準化之CL/F及V/F一致。然而，此等的後2個參數之值在50 mg之劑量下幾乎加倍。表觀清除率及表觀分佈體積之變化(CV%)較大，且不隨著重量標準化而減少。

表7. 在研究之A部分中，在50 mg、150 mg及200 mg化合物1的單次(第1天)及多次(第14天)口服劑量之後，化合物1的非室體藥物動力學參數之概述

	幾何平均值 (CV%)					
	50 mg 第1天	150 mg 第1天	200 mg 第1天	50 mg 第14天	150 mg 第14天	200 mg 第14天
N	8	9	7	8	9	6
C _{max} (ng/mL)	22.7 (59)	127 (52)	143 (62)	50.3 (56)	222 (58)	314 (93)
T _{max} ^a (hr)	4.52 (3.00 - 10.00)	5.00 (5.00 - 6.00)	5.00 (2.00 - 5.00)	5.00 (3.00 - 5.00)	5.00 (3.00 - 5.03)	5.00 (3.00 - 5.00)
有效t _{1/2} ^b (hr)	NC NC	NC NC	NC NC	37.7 (27.4)	32.7 (29.7)	52.0
AUC _{0-∞} (ng•hr/mL)	NC NC	NC NC	NC NC	980 (53.8)	4680 (104)	5660 (122)
AUC _{0-24h} (ng•hr/mL)	97.6 (58)	590 (56)	559 (55 ^c)	273 (56)	1480 (66)	2040 (98)
C _{avg} (ng/mL)	NC NC	NC NC	NC NC	11.4 (56)	61.7 (66)	85.0 (98)
CL _{aa} /F (L/hr)	NC NC	NC NC	NC NC	183 (56)	101 (66)	98 (98)
WT-norm						
CL _{aa} /F (L/hr/kg)	NC NC	NC NC	NC NC	2.88 (46.9)	1.42 (72.9)	1.50 (89.9)
V _z /F (L)	NC NC	NC NC	NC NC	33500 (90)	17600 (59)	16300 (76)
V _{ss} /F (L)	NC NC	NC NC	NC NC	12900 (91)	6170 (40)	5080 (78)
WT-norm						
V _{ss} /F (L/kg)	NC NC NC	NC NC NC	NC NC NC	204 (71.3) 2.80	86.5 (41.0) 2.51	77.4 (68.6) 3.65
R _A	NC	NC	NC	(27.4)	(29.7)	(34.4)

AUC = 血漿濃度-時間曲線下之面積；CL/F = 表觀清除率；C_{max} = 最大血漿濃度；RA = 經計算為第14天AUC₀₋₂₄/第1天AUC₀₋₂₄之積聚比率；t_{1/2} = 終半衰期；有效t_{1/2} = 由積聚比率計算之半衰期；T_{max} = 最大血漿濃度之時間；V_{ss}/F = 穩態下的分佈體積；V_z/F = 末期時之分佈體積；WT-norm = 標準化之重量

^a 中值(範圍)。

- ^b 幾何平均值(範圍)。
- ^c n = 6，丟棄受試者306，不包括於概括統計量之計算中。

【0133】 表8呈現在所測試劑量範圍內AUC₀₋₂₄及C_{max}的劑量比例評估之結果。對於AUC₀₋₂₄及C_{max}而言，第1天及第14天之經調節平均斜率之值全部高於1，表明在增大劑量之情況下略微多於AUC₀₋₂₄及C_{max}值的比例增加。

表8. 如由血漿化合物1之功率模型評估之劑量比例之評估的概述

參數	天	平均斜率	標準誤差	斜率之90% CI	CV%
AUC ₀₋₂₄ (ng hr/mL)	1	1.40	0.194	(1.069, 1.737)	59.3
	14	1.48	0.221	(1.104, 1.864)	69.1
C _{max} (ng/mL)	1	1.41	0.185	(1.092, 1.728)	57.5
	14	1.33	0.210	(0.972, 1.693)	64.8

AUC =血漿濃度-時間曲線下之面積；C_{max} =最大血漿濃度

安全性

【0134】 在健康成人志願者中，在2個1期研究(研究1及研究2)中評價化合物1的安全性。在兩個研究中，評價不良跡象(AE)、臨床實驗室測試、生命體徵(仰臥血壓及脈搏率)及心電圖(ECG)。總體而言，在研究1中，化合物1具有良好耐受性。在以至多200 mg之多劑量投與時，化合物1在所研究的健康受試者群體中一般具有良好耐受性。

【0135】 在研究1中，研究對治療酒精依賴之關聯性的生物標記之影響。成癮研究中心庫存調查表(ARCI-49)之五集群用於分別比較化合物1與安慰劑之效果：嗎啡鹼-苯丙胺(Benzedrine)組量表測定欣快感；麥角酸-酸-二乙胺組表估計焦慮及軀體變化；戊巴比妥-氯丙嗪-醇組量表測定鎮靜；苯丙胺組(BG)量表測定心智效率及能量；安非他命組量表測定d-安非他命之效果。各集群中未觀測到自基線之變化或安慰劑差異的全身圖案

或劑量-反應。

【0136】 綜上所述，健康男性及女性受試者較好耐受至多800 mg的單次口服劑量及至多200 mg之多劑量的化合物1。

實例4：2期多劑量、劑量遞增臨床研究

【0137】 2期研究之群體A包括化合物1用於治療患有典型CAH的成年人之6週、多劑量、劑量遞增研究。在篩檢之後，符合條件之患者將加入6週治療期，隨後4週清除/安全性後續期。

【0138】 此群體將在大致9個患者中實施，該等患者將每日接受化合物1至多6週。化合物1將以口服每日劑量投與。患者將在2週間隔下經由三種遞增劑量強度經歷化合物1的滴定。患者將具有在基線所執行之隔夜PK/PD評估，該等評估包括在投與第一次劑量後的PK/PD之給藥前隔夜評估及給藥後隔夜評估。在各2週給藥期結束時，患者將返回以進行單次隔夜訪視，以供穩態PK/PD評估。後續門診病人訪視將在其最後給藥後30天出現。在初始群體(群體A)完成時，研究將在至多3個連續群體(群體B、C及D)之情況下進行多次遞增劑量(multiple ascending dose，MAD)設計，以進一步評價各種SPR001給藥方案之安全性、PK及PD，且以確認最佳給藥方案。各群體將經歷2週導入期、2週治療期及30天清除及安全性後續期。在將在篩檢期間出現的導入期期間，受試者將在紙張日記中記錄所採用糖皮質激素藥療之各劑量、各用餐之時間及其每日睡覺與起床的時間，以確保符合背景糖皮質激素方案及其每日常規的穩定性。

【0139】 群體B中之患者將以200 mg BID接受研究藥物，其中一次劑量在上午及一次劑量在晚上，或者用餐或食用標準化點心。對於群體C及D而言，劑量及給藥頻率及時程將基於來自先前群體之中期資料而判

定。然而，各連續群體之劑量將限制在先前群體之每日劑量的兩倍下。

研究設計

- 研究類型：介入
- 主要目的：治療
- 研究期：2期
- 介入研究模型：順序指配
- 群體的數目：至多4個
- 遮罩：無遮罩
- 分配：非隨機
- 參與人：至多大致27個[預期]

隊組及介入

隊組	指配介入
實驗：群體A 第一組9個患者將以200 mg每日一次之劑量強度投與化合物1持續2週，且每天遞增600 mg持續2週及每天遞增1,000 mg持續2週。	藥物：化合物1 200 mg之膠囊
實驗：群體B 群體B患者將以200 mg每日兩次(BID)之劑量強度投與化合物1持續2週。	藥物：化合物1 200 mg之膠囊
實驗：群體C 群體C之劑量/給藥方案將基於來自先前群體的安全性及PK/PD資料之中期審閱而判定	藥物：化合物1 50 mg或200 mg之膠囊
實驗：群體D 群體C之劑量/給藥方案將基於來自先前群體的安全性及PK/PD資料之中期審閱而判定	藥物：化合物1 50 mg或200 mg之膠囊

結果量測

主要結果量測：

1. 評價化合物1在患有CAH之受試者中的安全性。
2. 評估化合物1在患有典型CAH之受試者中的功效，如藉由與基線相比在17-OHP中之百分比變化及絕對變化所量測。

次要結果量測：

- 3. 探究造成ACTH、雄烯二酮及辜固酮之血漿濃度中之藥力學變化的化合物1之劑量，如藉由利用劑量自基線之絕對變化及百分比變化所量測。
- 4. 測定化合物1在患有CAH之受試者中的藥物動力學。
- 5. 探究藥力學與藥物動力學之間的潛在關係。

探究

- 7. 探究造成尿液中之藥力學生物標記中之變化的化合物1之劑量，如藉由利用劑量自基線的絕對變化及百分比變化所量測。

適用性

- 最小年齡：18歲
- 最大年齡：
- 性別：全部
- 基於性別：否
- 接受健康志願者：否
- 準則：納入

準則：

納入準則：

- 男性及女性患者年齡18或更大
- 所記錄典型CAH之診斷歸因於21-羥化酶不足
- 在篩選時升高之17-OHP
- 處於30天最小值之穩定糖皮質激素替代方案

排除準則：

- 臨床上顯著不穩定醫學病況、疾病或慢性疾病

- 臨床上顯著精神病症。
- 臨床上顯著異常實驗室發現或評估
- 兩側腎上腺切除術或垂體機能減退症之病史
- 懷孕或哺乳女性
- 在30天內使用任何其他研究性藥物
- 不能理解及遵守研究程序、瞭解風險及/或不願意提供書面知情同意書。

結果：

2期研究展示，化合物1一般較好耐受。研究在探究廣泛範圍的劑量(5倍範圍)之後確立安全劑量之範圍(參見圖1)。

【0140】 相對於對化合物1之患者級別反應，80%展示減少之ACTH(參見圖2)。一般而言，ACTH減輕展現目標接合及功能性CRF₁受體拮抗。80%患者受試者展現ACTH減少。70%受試者展現多於25%之ACTH減少。40%受試者在治療後處於正常範圍。

【0141】 17-OHP減少展現基於標準指導原則之疾病的「控制」。此允許類固醇逐漸減少。80%受試者展現17-OHP減少(參見圖3)。50%受試者展現多於25%之17-OHP減少。50%受試者在治療後處於指南範圍(1200 ng/dL)內。

【0142】 化合物1減輕早晨A4上升，此指示控制過量雄激素產生及相關症狀之能力(參見圖4)。100%受試者展現雄烯二酮減少(在各種劑量下)。60%受試者展現多於25%之雄烯二酮減少。50%受試者在治療後處於正常參考範圍內。

實例5：調配物研發

【0143】 此實驗之目標為：(1)評價不同調配物以獲得化合物1 200 mg立即釋放核心錠劑；(2)評價化合物1錠劑在濕式粒化製程及在使用Gelucire 48/16及/或維生素E TPGS粒化中的溶解曲線；及(3)評價錠劑/膠囊在各種生物相關介質及沉沒條件中之溶解度，以比較API在膠囊中之溶解度。

實驗結果

【0144】 化合物1錠劑之調配在兩階段中執行。

【0145】 在第一製造階段中，製造兩種立即釋放試驗調配物。第一次試驗涉及使用Gelucire (10%)粒化化合物1，且包括填充劑及崩解劑。界面活性劑未用於其調配。顆粒最終經摻合及壓縮呈500 mg錠劑重量。顆粒及壓縮中未觀測到問題。第二次試驗涉及使用HPC作為黏合劑與填充劑及崩解劑一起之濕式粒化。月桂基硫酸鈉以1%的濃度用作界面活性劑。在與第一次試驗相比時顆粒更軟，且最終摻合物具有不良流動性。增加超顆粒部分中之填充劑，以改良在壓縮期間之流動性及重量差異。錠劑經壓縮呈600 mg錠劑重量。測試第一及第二試驗批次在以下不同生物相關介質中之溶解度：SGF (模擬胃液)、SIF (模擬腸液)、FaSSIF (空腹狀態模擬腸液)及FeSSIF (進食狀態模擬腸液)。

【0146】 在第二製造階段中，製造具有呈8%之百分比的Gelucire及維生素E TPGS及具有高濃度月桂基硫酸鈉之兩種額外調配物。界面活性劑之百分比增加至7%。錠劑經壓縮呈570 mg錠劑重量。製造製程中未觀測到問題。其他研發包括使用高濃度Gelucire (25%)製造。歸因於調配物中之高濃度Gelucire，顆粒可不經壓縮且手動地填充至大小0之膠囊中。

【0147】 推薦濕式粒化製程之其他研發，此係由於流動性不良且顆

粒之粒子大小並非最佳。來自濕式粒化調配物之顆粒在壓縮期間亦展示重量差異。

【0148】 SIF及FaSSIF中之釋放極低，對於Gelucire及HPC調配物而言在60分鐘時之範圍介於0.5%至3%之間。SGF及FeSSIF中之釋放較高，且在60分鐘內之範圍為11-16%。SGF及FeSSIF中之較高釋放可歸因於介質中存在界面活性劑。然而，生物相關介質中之溶解並不展示隨著脂質賦形劑或高濃度界面活性劑而改良。SIF及FeSSIF中之釋放低於2%，在60分鐘時，在SGF中大致15%及在FeSSIR中10%。溶解並不展示隨著膠囊調配物中之高濃度Gelucire而改良。API在膠囊及不同調配物中的溶解之比較並不展示溶解中之任何改良。亦利用濕式粒化調配物及Gelucire調配物來執行動物pK研究。溶解及pK研究指示，當前調配物方法可能不適合於改良化合物1之生物可用性或最小化食物影響。對2/3期研究之化合物1推薦不同調配物方法。

實例6：基本錠劑調配物

【0149】 一般實驗之目標為研發、製造及商業化不可溶(在水中及範圍介於1.2至7.5的全部生理pH下之溶解度小於0.002 mg/mL)之藥物及至多200 mg的劑量強度之小錠劑或膠囊。錠劑應使用USP裝置I或II即刻釋放於溶解介質中。

成功準則

1. 對於200 mg之劑量強度而言，錠劑大小小於400 mg
2. 多於70%在60分鐘內溶解於習知溶解介質中。

一般製造程序

【0150】 手動地篩分相關賦形劑且隨後乾性混合。添加黏合劑溶

液，且混合物進行濕式粒化。顆粒隨後經濕式研磨且乾燥。所得顆粒經乾性研磨，且添加至其他相關共用顆粒及賦形劑中。混合物隨後壓縮成錠劑至目標錠劑重量。

【0151】 用最少量及最少數目之賦形劑來研發粒化。顆粒由至少90%化合物1與界面活性劑及黏合劑以及在一些情況下超級崩解劑組成。在粒化成功之後，添加其他賦形劑以實現壓縮。此等賦形劑包括壓縮助劑、潤滑劑、抗黏著試劑及超級崩解劑。

【0152】 兩種摻合物為顆粒狀的。一種摻合物具有95%化合物1、1%月桂基硫酸鈉及4% HPC-EXF。第二摻合物具有91%化合物1、1%月桂基硫酸鈉(界面活性劑及濕潤劑)、6% PVP (水溶性黏合劑)及2% Ac-di-sol (水可溶脹超級崩解劑)。

【0153】 由HPC-EXF (黏合劑)組成之顆粒進一步與SiO₂ (助流劑及抗黏著試劑)、ac-di-sol (水膨脹崩解劑)及硬脂酸鎂(潤滑劑)摻合。將不同量之MCC添加至錠劑(0%、10%及20%含量)。全部三種調配物(90%、81%及71% DL)均快速溶解，且在開盤條件下之加速穩定性期間不存在顯著變化。使用PVP作為黏合劑之粒化重複三次。第一顆粒由93%化合物1、6% PVP及1% SLS組成。此調配物展現較差製造特徵(顆粒流動性)，然而，錠劑具有可接受溶解。未實施其他穩定性。

【0154】 第二顆粒(與第一顆粒一致)具有可接受製造特徵(良好流動性及壓縮)，然而，溶解在某種程度上更慢且在極大壓力條件下之穩定性期間存在顯著變化。

【0155】 第三顆粒由91%化合物1、6% PVP、1% SLS及作為顆粒內超級崩解劑之2% Ac-di-sol組成。顆粒進一步與SiO₂ (助流劑及抗黏著試劑)、ac-di-sol (水膨脹崩解劑)及硬脂酸鎂(潤滑劑)摻合。將不同量之

MCC添加至錠劑(0%、10%及20%含量)。全部三種調配物(86%、77%及68% DL)均全部快速溶解。

【0156】 此展現具有水溶性小於0.002 mg/ml同時保持高於50%之載藥量且引起在習知溶解介質(1% SLS及USP裝置II)中之可接受溶解的成功化合物1錠劑。使用習知高剪切濕式粒化方法製造錠劑。

表10. 不同水性介質中之化合物1 溶解度的概述(n = 2，在室溫下24小時)

水性介質	平衡pH	溶解度 mg/mL	標準差 (n = 2)	描述
水	7.78	0.0003	0.0000	不可溶
0.1N HCl	1.06	0.0018	0.0000	不可溶
0.01N HCl	2.06	0.0004	0.0000	不可溶
0.001N HCl	3.36	0.0003	0.0000	不可溶
pH 4.5醋酸 (USP)	4.65	0.0005	0.0000	不可溶
pH 6.0磷酸 (USP)	6.08	0.0002	0.0000	不可溶
pH 7.5磷酸 (USP)	7.57	0.0006	0.0000	不可溶
0.1N NaOH	11.65	0.0002	0.0000	不可溶
SGF	2.25	0.0204	0.0001	不可溶
FaSSiF	6.73	0.0036	0.0000	不可溶
FaSSiF	5.16	0.0104	0.0000	不可溶

實例7：錠劑調配物A

【0157】 三種調配物使用濕式製粒利用常用顆粒及PVP K30作為黏合劑製備(參見表11)。顆粒用MCC PH102稀釋，其中載藥量分別為95%、85%及75%。

表11. 製造配方A

材料	A-1		A-2		A-3	
	w/w %	mg/錠	w/w %	mg/錠	w/w %	mg/錠
常用顆粒						
化合物1	93	200.00	93	200.00	93	200.00
普維酮藥典[plasdoneK-29/32]	6	12.90	6	12.90	6	12.90
Kolliphor® SLS細粒	1	2.15	1	2.15	1	2.15
額外顆粒						
常用顆粒	95	215.05	85	215.05	75	215.05
微晶纖維素PH102	-	0.00	10	25.30	20	57.35
交聯羧甲纖維素鈉，藥典	3	6.79	3	7.59	3	8.60
二氧化矽(Aerosil200Pharma)	1	2.26	1	2.53	1	2.87
LIGAMEDMF-2-V硬脂酸鎂	1	2.26	1	2.53	1	2.87
目標錠劑重量 (mg)		226.37		253.00		286.73

【0158】 混合化合物1、普維酮及月桂基硫酸鈉以產生乾混合物。將水添加至乾混合物中，且以約550 - 560 rpm之葉輪速度進行濕式粒化。濕式顆粒隨後經篩分且乾燥。乾性顆粒經乾性篩分，其後將顆粒壓縮成錠劑。

【0159】 在製程控制測試中，各錠劑令人滿意。A-1及A-3之溶解結果展示類似曲線，而A-2在前幾個點中比另兩者略慢(參見表12及圖5)。

表12. 製造配方A之溶解

在50 rpm及900 ml下使用USP-II (槳式)，在0.1N HCl + 1.0% SDS介質中之溶解			
時間點(分鐘)	A-1	A-2	A-3
5分鐘	48.4	35.0	46.7
10分鐘	58.3	48.2	56.4
15分鐘	65.2	55.9	62.2
20分鐘	70.4	61.3	65.9
30分鐘	78.1	68.3	71.9
45分鐘	85.6	77.4	79.3
60分鐘	91.5	84.1	85.1
90分鐘	98.5	92.6	91.9
120分鐘	100.5	97.2	95.6

實例8：錠劑調配物B

【0160】 三種調配物使用濕式製粒利用常用顆粒及PVP K30作為黏合劑製備(參見表13)。顆粒用MCC PH102稀釋，其中載藥量分別為95%、85%及75%。

表13. 製造配方B

材料	B-1		B-2		B-3	
	w/w %	mg/錠	w/w %	mg/錠	w/w %	mg/錠
常用顆粒						
化合物1	93	200.00	93	200.00	93	200.00
普維酮藥典[plasdoneK-29/32]	6	12.90	6	12.90	6	12.90
Kolliphor® SLS細粒	1	2.15	1	2.15	1	2.15
額外顆粒						
常用顆粒	95	215.05	85	215.05	75	215.05
微晶纖維素PH102	-	0.00	10	25.30	20	57.35
交聯羧甲纖維素鈉，藥典	3	6.79	3	7.59	3	8.60
二氧化矽(Aerosil200Pharma)	1	2.26	1	2.53	1	2.87
LIGAMEDMF-2-V硬脂酸鎂	1	2.26	1	2.53	1	2.87
目標錠劑重量 (mg)		226.37		253.00		286.73

【0161】 混合化合物1、普維酮及月桂基硫酸鈉以產生乾混合物。將水添加至乾混合物中，且以約600 - 610 rpm之葉輪速度進行濕式粒化。濕式顆粒隨後經篩分且乾燥。乾性顆粒經乾性篩分，其後將顆粒壓縮成錠劑。

【0162】 溶解結果展示比先前錠劑更慢之溶解，此可能係由更多顆粒及更大硬度造成(參見表14及圖6)。

表14. 製造配方B之溶解

在50 rpm及900 ml下使用USP-II (藥式)，在0.1N HCl + 1.0% SDS介質中之溶解			
時間點(分鐘)	B-1	B-2	B-3
5分鐘	9.4	13.7	20.4
10分鐘	21.2	33.3	47.0
15分鐘	28.6	47.8	56.4
20分鐘	34.7	54.3	61.9
30分鐘	41.8	62.0	68.2
45分鐘	49.5	70.1	74.4
60分鐘	56.3	75.8	78.8
90分鐘	66.9	84.0	84.3
120分鐘	74.8	89.5	87.4

實例9：錠劑調配物C

【0163】 三種調配物使用濕式粒化利用常用顆粒、PVP K30作為黏合劑及2%交聯羧甲纖維素鈉顆粒來製備(參見表15)。

表15. 製造配方C

材料名稱	C-1		C-2		C-3	
	w/w%	mg/錠	w/w%	mg/錠	w/w%	mg/錠
常用顆粒						
C07102401-F	91	200	91	200	91	200
普維酮藥典[plasdoneK-29/32]	6	13.2	6	13.2	6	13.2
Kolliphor® SLS細粒	1	2.2	1	2.2	1	2.2
交聯羧甲纖維素鈉，藥典	2	4.4	2	4.4	2	4.4
額外顆粒						
常用顆粒	95	219.78	85	219.78	75	219.78
微晶纖維素PH102	-	-	10	25.86	20	58.61
交聯羧甲纖維素鈉，藥典	3	6.94	3	7.76	3	8.79
二氧化矽(Aerosil200Pharma)	1	2.31	1	2.59	1	2.93
LIGAMEDMF-2-V硬脂酸鎂	1	2.31	1	2.59	1	2.93
目標錠劑重量(mg)		231.36		258.60		293.06

【0164】 將化合物1、普維酮、交聯羧甲纖維素鈉及月桂基硫酸鈉混合以產生乾混合物。將水添加至乾混合物中，且以約600 - 610 rpm之葉輪速度進行濕式粒化。濕式顆粒隨後經篩分且乾燥。乾性顆粒經乾性篩分，其後將顆粒壓縮成錠劑。

【0165】 溶解結果展示比其他錠劑更快之溶解，此可能係由額外數量之交聯羧甲纖維素鈉造成(參見表16及圖7)。

表16. 製造配方C之溶解性

在50 rpm及900 ml下使用USP-II (藥式)，在0.1N HCl + 1.0% SDS介質中之溶解			
時間點(分鐘)	1806DFP2555-02A	1806DFP2555-02B	1806DFP2555-02C
5分鐘	26.3	25.1	26.2
10分鐘	66.3	62.7	65.8
15分鐘	79.9	81.7	77.8
20分鐘	85.4	89.3	83.6
30分鐘	90.6	94.9	88.5
45分鐘	94.2	98.3	92.4
60分鐘	95.4	99.6	94.1
90分鐘	95.3	100.2	95.0
120分鐘	95.5	100.4	95.7
250RPM/5min	95.6	100.5	98.0

實例10：錠劑調配物D

【0166】 兩種調配物使用濕式粒化製備(參見表17)。

表17. 製造配方D

材料名稱	D-1			D-2		
	w/w %	mg/錠	批次配方	w/w %	mg/錠	批次配方
C07102401-F	71.25	200.000	570.00	77.35	200.000	546.00
Klucel(TM)EXF PHARM 羥丙基纖維素	3.00	8.421	24.00	-	-	-
普維酮藥典[plasdoneK-29/32]	-	-	-	5.10	13.187	36.00
Kolliphor® SLS細粒	0.75	2.105	6.00	0.85	2.198	6.00
交聯羧甲纖維素鈉，藥典	-	-	-	1.70	4.396	12.00
額外顆粒材料						
微晶纖維素PH102	20.00	56.140	160.00	10.00	25.856	70.59
交聯羧甲纖維素鈉，藥典	3.00	8.421	24.00	3.00	7.757	21.18
二氧化矽(Aerosil200 Pharma)	1.00	2.807	8.00	1.00	2.586	7.06
LIGAMEDMF-2-V硬脂酸鎂	1.00	2.807	8.00	1.00	2.586	7.06
目標錠劑重量(mg)		280.701	800.00		258.566	705.89

【0167】 將化合物1、普維酮、交聯羧甲纖維素鈉及月桂基硫酸鈉混合以產生乾混合物。將水添加至乾混合物中，且以約600 - 610 rpm之葉輪速度進行濕式粒化。濕式顆粒隨後經篩分且乾燥。乾性顆粒經乾性篩分，其後將顆粒壓縮成錠劑。

【0168】 調配物D-1及D-2之釋放曲線與先前調配物類似，無顯著變化(參見表18)。

表18. 製造配方C之溶解性

在50 rpm及900 ml下使用USP-II (槳式)，在0.1N HCl + 1.0% SDS介質中之溶解		
時間點(分鐘)	D-1	D-2
5分鐘	18.7	30.6
10分鐘	43.8	72.1
15分鐘	56.9	85.1
20分鐘	65.2	91.5
30分鐘	73.9	96.4
45分鐘	81.9	99.9
60分鐘	87.1	101.3
90分鐘	92.4	102.3
120分鐘	95.6	-
250RPM/5min	99.4	100.9

【0169】 兩種調配物在SGF介質中具有更快釋放曲線(參見表19)。

表19. 製造配方C在SGF介質中之溶解性

在60 rpm及900 ml下使用USP-II(槳式)，在SGF介質中之溶解			
時間點(分鐘)	D-1	D-2	具有化合物1之膠囊
5分鐘	10.8	7.0	0.3
10分鐘	18.4	11.0	1.9
15分鐘	21.3	11.8	4.2
20分鐘	23.4	12.2	6.5
30分鐘	24.4	12.4	9.4
45分鐘	26.1	12.8	13.6
60分鐘	25.7	13.0	15.1
90分鐘	27.9	13.1	15.5
120分鐘	28.2	13.2	15.2
250 RPM/5 min	28.0	13.2	15.8

【0170】 雖然本文中已展示及描述本發明之較佳實施例，但熟習此

項技術者將明白，此等實施例僅藉助於實例提供。在不脫離本發明之情況下，熟習此項技術者現將想到大量變體、變化及替代。應理解，本文中所描述之本發明實施例之各種替代方案可用於實踐本發明。意欲隨附申請專利範圍界定本發明之範疇，且由此涵蓋此等申請專利範圍及其等效物之範疇內的方法及結構。

約10 mg與約100 mg之間的化合物1或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物。

【請求項7】

如請求項1至4中任一項之醫藥組合物，其中該醫藥組合物包含介於約50 mg與約500 mg之間的化合物1或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物。

【請求項8】

如請求項1至4中任一項之醫藥組合物，其中該醫藥組合物包含介於約100 mg與約500 mg之間的化合物1或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物。

【請求項9】

如請求項1至4中任一項之醫藥組合物，其中該醫藥組合物包含介於約100 mg與約400 mg之間的化合物1或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物。

【請求項10】

如請求項1至5中任一項之醫藥組合物，其中該醫藥組合物包含介於約100 mg與約300 mg之間的化合物1或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物。

【請求項11】

如請求項1至5中任一項之醫藥組合物，其中該醫藥組合物包含介於約150 mg與約250 mg之間的化合物1或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物。

【請求項12】

如請求項1至4中任一項之醫藥組合物，其中該醫藥組合物包含約400 mg的化合物1或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物。

【請求項13】

如請求項1至5中任一項之醫藥組合物，其中該醫藥組合物包含約300 mg的化合物1或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物。

【請求項14】

如請求項1至5中任一項之醫藥組合物，其中該醫藥組合物包含約250 mg的化合物1或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物。

【請求項15】

如請求項1至5中任一項之醫藥組合物，其中該醫藥組合物包含約200 mg的化合物1或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物。

【請求項16】

如請求項1至5中任一項之醫藥組合物，其中該醫藥組合物包含約150 mg的化合物1或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物。

【請求項17】

如請求項1至6中任一項之醫藥組合物，其中該醫藥組合物包含約100 mg的化合物1或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物。

【請求項18】

如請求項1至6中任一項之醫藥組合物，其中該醫藥組合物包含約80 mg的化合物1或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物。

【請求項19】

如請求項1至6中任一項之醫藥組合物，其中該醫藥組合物包含約60 mg的化合物1或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物。

【請求項20】

如請求項1至6中任一項之醫藥組合物，其中該醫藥組合物包含約50 mg的化合物1或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物。

【請求項21】

如請求項1至6中任一項之醫藥組合物，其中該醫藥組合物包含約30 mg的化合物1或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物。

【請求項22】

如請求項1至21中任一項之醫藥組合物，其中化合物1或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物呈微米粒子形式。

【請求項23】

如請求項22之醫藥組合物，其中該等微米粒子之平均大小介於約1 μm 與約20 μm 之間。

【請求項24】

如請求項22或23之醫藥組合物，其中該等微米粒子之平均大小介於約5 μm 與約15 μm 之間。

【請求項25】

如請求項22至24中任一項之醫藥組合物，其中該等微米粒子之平均大小小於約10 μm 。

【請求項26】

如請求項1至25中任一項之醫藥組合物，其中該膠囊為硬性明膠膠囊。

【請求項27】

如請求項1至25中任一項之醫藥組合物，其中該膠囊為軟性明膠膠囊。

與約500 mg之間的化合物1或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物。

【請求項34】

如請求項31至33中任一項之醫藥組合物，其中該醫藥組合物包含介於約10 mg與約500 mg之間的化合物1或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物。

【請求項35】

如請求項31至34中任一項之醫藥組合物，其中該醫藥組合物包含介於約10 mg與約300 mg之間的化合物1或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物。

【請求項36】

如請求項31至35中任一項之醫藥組合物，其中該醫藥組合物包含介於約10 mg與約100 mg之間的化合物1或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物。

【請求項37】

如請求項31至34中任一項之醫藥組合物，其中該醫藥組合物包含介於約50 mg與約500 mg之間的化合物1或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物。

【請求項38】

如請求項31至34中任一項之醫藥組合物，其中該醫藥組合物包含介於約100 mg與約500 mg之間的化合物1或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物。

【請求項39】

如請求項31至34中任一項之醫藥組合物，其中該醫藥組合物包含介

於約100 mg與約400 mg之間的化合物1或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物。

【請求項40】

如請求項31至35中任一項之醫藥組合物，其中該醫藥組合物包含介於約100 mg與約300 mg之間的化合物1或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物。

【請求項41】

如請求項31至35中任一項之醫藥組合物，其中該醫藥組合物包含介於約150 mg與約250 mg之間的化合物1或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物。

【請求項42】

如請求項31至34中任一項之醫藥組合物，其中該醫藥組合物包含約400 mg的化合物1或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物。

【請求項43】

如請求項31至35中任一項之醫藥組合物，其中該醫藥組合物包含約300 mg的化合物1或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物。

【請求項44】

如請求項31至35中任一項之醫藥組合物，其中該醫藥組合物包含約250 mg的化合物1或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物。

【請求項45】

如請求項31至35中任一項之醫藥組合物，其中該醫藥組合物包含約200 mg的化合物1或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物。

【請求項46】

如請求項31至35中任一項之醫藥組合物，其中該醫藥組合物包含約150 mg的化合物1或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物。

【請求項47】

如請求項31至36中任一項之醫藥組合物，其中該醫藥組合物包含約100 mg的化合物1或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物。

【請求項48】

如請求項31至36中任一項之醫藥組合物，其中該醫藥組合物包含80 mg的化合物1或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物。

【請求項49】

如請求項31至36中任一項之醫藥組合物，其中該醫藥組合物包含約60 mg的化合物1或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物。

【請求項50】

如請求項31至36中任一項之醫藥組合物，其中該醫藥組合物包含約50 mg的化合物1或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物。

【請求項51】

如請求項31至36中任一項之醫藥組合物，其中該醫藥組合物包含約30 mg的化合物1或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物。如請求項31至50中任一項之醫藥組合物，其中化合物1或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物呈微米粒子形式。

【請求項52】

如請求項51之醫藥組合物，其中該等微米粒子之平均大小介於約1 μm 與約20 μm 之間。

【請求項53】

如請求項51或52之醫藥組合物，其中該等微米粒子之平均大小介於約5 μm 與約15 μm 之間。

【請求項54】

如請求項51至53中任一項之醫藥組合物，其中該等微米粒子之平均大小小於約10 μm 。

【請求項55】

如請求項31至54中任一項之醫藥組合物，其中該錠劑係藉由壓縮、模製或擠壓製得。

【請求項56】

如請求項55之醫藥組合物，其中該錠劑係藉由熱熔擠壓製得。

【請求項57】

如請求項31至56中任一項之醫藥組合物，其中該醫藥組合物進一步包含一或多種醫藥學上可接受之賦形劑。

【請求項58】

如請求項1至57中任一項之醫藥組合物，其中該醫藥組合物在25°C下穩定至少1個月。

【請求項59】

如請求項1至58中任一項之醫藥組合物，其中該醫藥組合物在25°C下穩定至少3個月。

【請求項60】

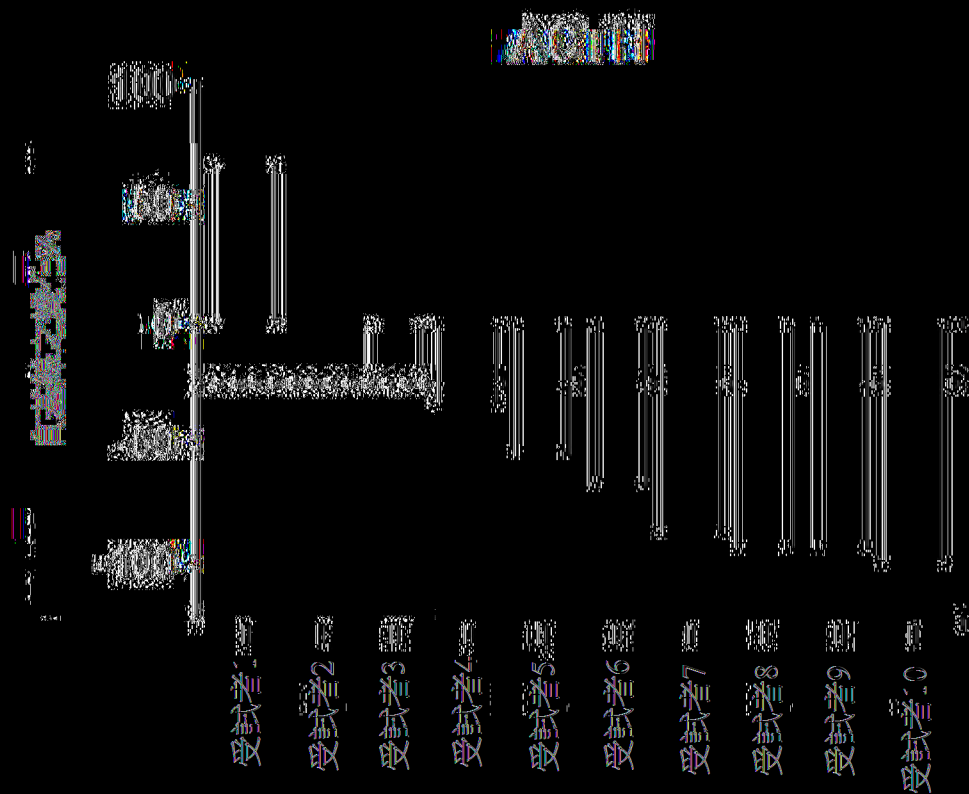
如請求項1至59中任一項之醫藥組合物，其中該醫藥組合物在25°C下穩定至少6個月。

【請求項61】

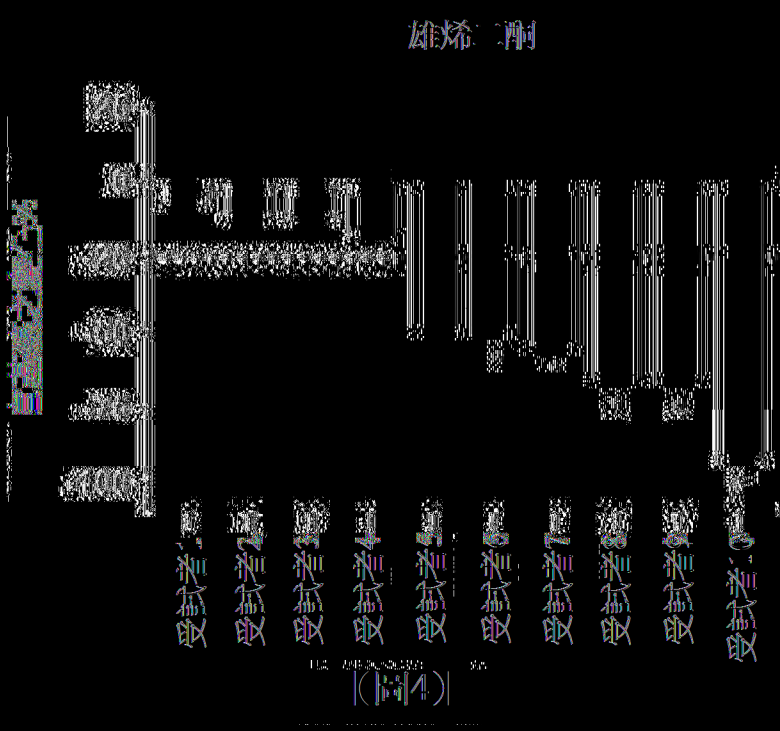
如請求項1至60中任一項之醫藥組合物，其中該醫藥組合物在25℃下穩定至少9個月。

【請求項62】

如請求項1至61中任一項之醫藥組合物，其中該醫藥組合物在25℃下穩定至少12個月。

[illegible]
$$\left| \left(\frac{1}{2} \right) \right|$$

© 2000 Blackwell Science Ltd *Journal of Internal Medicine* 247: 369–376



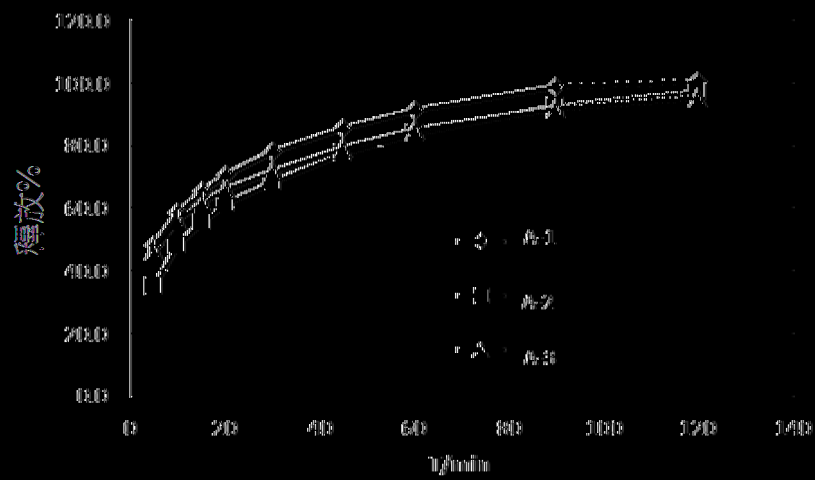


圖5

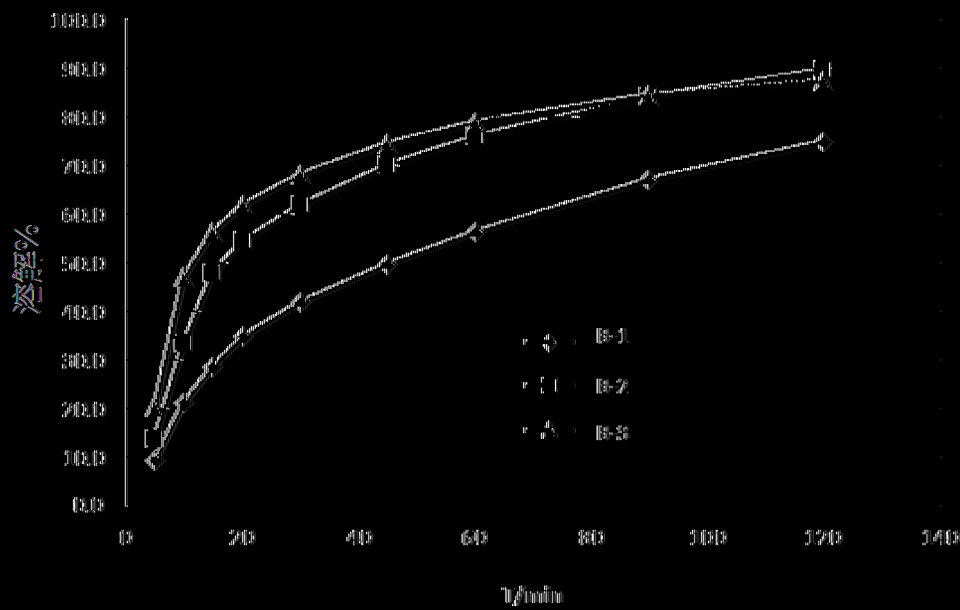
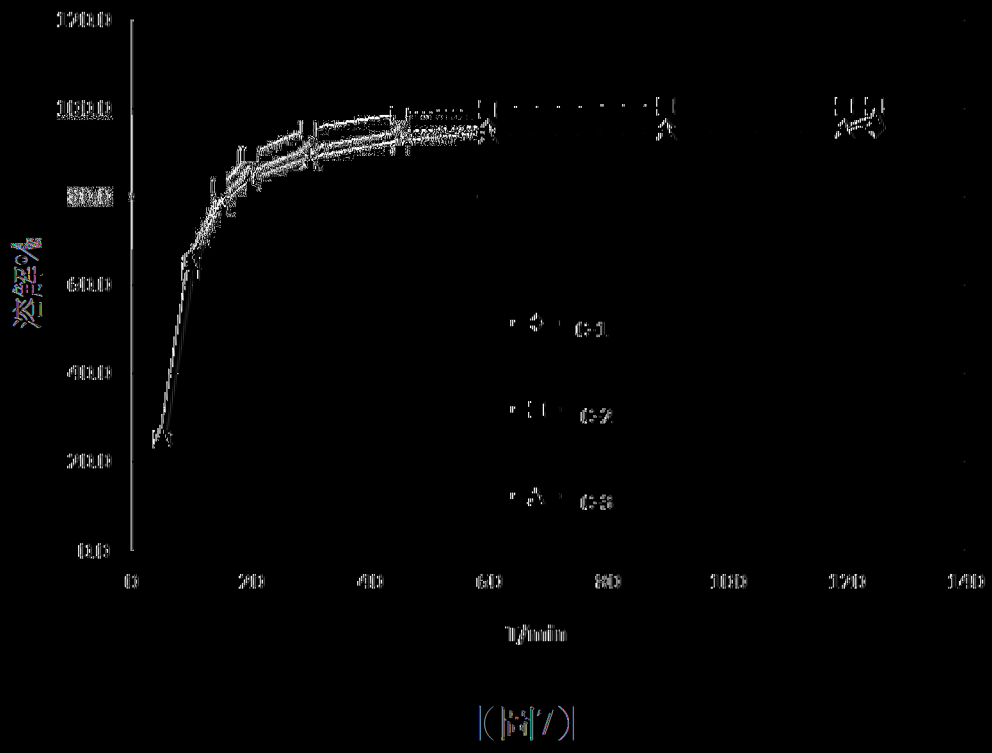


圖6



【發明說明書】

【中文發明名稱】

促皮質素釋放因子受體拮抗劑

【英文發明名稱】

CORTICOTROPIN RELEASING FACTOR RECEPTOR
ANTAGONISTS

【技術領域】

【0001】 本發明係關於促皮質素釋放因子受體拮抗劑。

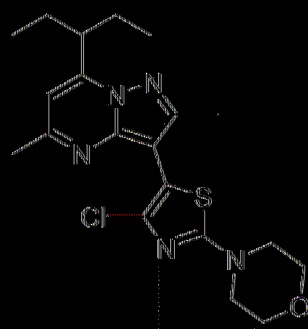
【先前技術】

【0002】 促皮質素釋放因子(Corticotropin releasing factor，CRF)為41個胺基酸的肽，其為自垂體前葉分泌之原嗎啡黑色素皮質素(proopiomelanocortin，POMC)衍生肽的主要生理調節因子。除CRF在垂體處的內分泌作用之外，其免疫組織化學定位亦已展現，激素在中樞神經系統中具有廣泛下丘腦外分佈，且產生與大腦中之神經傳遞素或神經調節物質作用一致的大量自主、電生理及行為影響。亦有證據表明，CRF在整合免疫系統對生理、心理及免疫應激源之反應中起重要作用。

【發明內容】

【0003】 本發明提供新穎醫藥組合物及使用此等醫藥組合物治療先天性腎上腺增生(CAH)之方法，該等醫藥組合物包含3-(4-氯-2-(嗎啉-4-基)噻唑-5-基)-7-(1-乙基丙基)-2,5-二甲基吡唑并(1,5-a)嘧啶。

【0004】 在一個態樣中，本發明提供一種呈膠囊形式的醫藥組合物，其包含化合物1：



或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物。

[(0005)] 在一個實施例中，醫藥組合物包含介於約1 mg與約500 mg之間的化合物1或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物。在一個實施例中，醫藥組合物包含介於約5 mg與約500 mg之間的化合物1或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物。在一個實施例中，醫藥組合物包含介於約10 mg與約500 mg之間的化合物1或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物。在一個實施例中，醫藥組合物包含介於約10 mg與約300 mg之間的化合物1或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物。在一個實施例中，醫藥組合物包含介於約10 mg與約100 mg之間的化合物1或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物。

[(0006)] 在一個實施例中，醫藥組合物包含介於約50 mg與約500 mg之間的化合物1或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物。在一個實施例中，醫藥組合物包含介於約100 mg與約500 mg之間的化合物1或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物。在一個實施例中，醫藥組合物包含介於約100 mg與約400 mg之間的化合物1或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物。在一個實施例中，醫藥組合物包含介於約100 mg與約300 mg之間的化合物1或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物。在一個實施例中，醫藥組合物包含介於約150 mg與約250 mg之間的化合物1或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物。

[(0007)] 在一個實施例中，醫藥組合物包含約400 mg的化合物1或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物。在一個實施例中，醫藥組合物包含約

300 mg的化合物1或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物。在一個實施例中，醫藥組合物包含約250 mg的化合物1或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物。在一個實施例中，醫藥組合物包含約200 mg的化合物1或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物。在一個實施例中，醫藥組合物包含約150 mg的化合物1或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物。在一個實施例中，醫藥組合物包含約100 mg的化合物1或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物。在一個實施例中，醫藥組合物包含約80 mg的化合物1或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物。在一個實施例中，醫藥組合物包含約60 mg的化合物1或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物。在一個實施例中，醫藥組合物包含約50 mg的化合物1或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物。在一個實施例中，醫藥組合物包含約30 mg的化合物1或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物。

【0008】 在一個實施例中，化合物1或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物呈微米粒子形式。在一個實施例中，微米粒子之平均大小介於約1 μm 與約20 μm 之間。在一個實施例中，微米粒子之平均大小介於約5 μm 與約15 μm 之間。在一個實施例中，微米粒子之平均大小小於約10 μm 。

【0009】 在一個實施例中，膠囊為硬性明膠膠囊。在一個實施例中，膠囊為軟性明膠膠囊。在一個實施例中，膠囊係使用選自由以下組成之群的材料形成：天然明膠、合成明膠、果膠、酪蛋白、膠原蛋白、蛋白質、經修飾澱粉、聚乙烯吡咯啉酮、丙烯酸聚合物、纖維素衍生物及其任何組合。

【0010】 在一個實施例中，醫藥組合物不含額外賦形劑。在一個實施例中，醫藥組合物進一步包含一或多種醫藥學上可接受之賦形劑。

【0014】 在一個實施例中，醫藥組合物包含約400 mg的化合物1或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物。在一個實施例中，醫藥組合物包含約300 mg的化合物1或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物。在一個實施例中，醫藥組合物包含約250 mg的化合物1或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物。在一個實施例中，醫藥組合物包含約200 mg的化合物1或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物。在一個實施例中，醫藥組合物包含約150 mg的化合物1或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物。在一個實施例中，醫藥組合物包含約100 mg的化合物1或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物。在一個實施例中，醫藥組合物包含約80 mg的化合物1或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物。在一個實施例中，醫藥組合物包含約60 mg的化合物1或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物。在一個實施例中，醫藥組合物包含約50 mg的化合物1或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物。在一個實施例中，醫藥組合物包含約30 mg的化合物1或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物。

【0015】 在一個實施例中，化合物1或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物呈微米粒子形式。在一個實施例中，微米粒子之平均大小介於約1 μm 與約20 μm 之間。在一個實施例中，微米粒子之平均大小介於約5 μm 與約15 μm 之間。在一個實施例中，微米粒子之平均大小小於約10 μm 。

【0016】 在一個實施例中，錠劑係藉由壓縮、模製或擠壓製得。在一個實施例中，錠劑係藉由熱熔擠壓製得。在一個實施例中，醫藥組合物進一步包含一或多種醫藥學上可接受之賦形劑。

【0017】 在一個實施例中，醫藥組合物在25°C下穩定至少1個月。在一個實施例中，醫藥組合物在25°C下穩定至少3個月。在一個實施例

中，醫藥組合物在25℃下穩定至少6個月。在一個實施例中，醫藥組合物在25℃下穩定至少9個月。在一個實施例中，醫藥組合物在25℃下穩定至少12個月。

以引用之方式併入

【0018】 本說明書中所提及之所有公開案、專利及專利申請案均以引用之方式併入本文中，其引用之程度如各單獨的公開案、專利或專利申請案經特定及單獨地指示以引用之方式併入一般。

【圖式簡單說明】

【0019】 本發明之新穎特徵在隨附申請專利範圍中細緻闡述。將參考闡述利用本發明原理之說明性實施例及其隨附圖式的以下詳細描述，來獲得對本發明之特徵及優勢的較佳理解：

【0020】 圖1展示患有CAH之患者在每一水準下之每日一次給藥14天之後的化合物1；

【0021】 圖2展現ACTH歸因於投與化合物1而在不同受試者中之減輕；

【0022】 圖3展現歸因於投與化合物1之17-OHP的減少；

【0023】 圖4展現歸因於投與化合物1之雄烯二酮的減少；

【0024】 圖5展現使用USP-II (Paddle)，在50 rpm及900 mL下，在0.1N HCl + 1.0% SDS介質中製造式A-1、A-2及A-3的百分比釋放；

【0025】 圖6展現使用USP-II (Paddle)，在50 rpm及900 mL下，在0.1N HCl + 1.0% SDS介質中製造式B-1、B-2及B-3的百分比釋放；及

【0026】 圖7展現使用USP-II (Paddle)，在50 rpm及900 mL下，在0.1N HCl + 1.0% SDS介質中製造式C-1、C-2及C-3的百分比釋放。

【實施方式】

交叉參考

【0027】 本專利申請案主張2017年8月14日提交之美國臨時專利申請案第62/545,393號之權益，該專利申請案以全文引用之方式併入本文中。

【0028】 CRF已涉及包括抑鬱症及焦慮症之精神病症及神經疾病以及以下病症：阿茲海默氏病(Alzheimer's disease)、亨廷頓氏病(Huntington's disease)、進行性核上麻痺、肌肉萎縮性側索硬化、帕金森氏病(Parkinson's disease)、癲癇症、偏頭痛、酒精及藥物濫用及相關戒斷症狀、肥胖症、代謝症候群、先天性腎上腺增生(CAH)、庫欣氏疾病(Cushing's disease)、高血壓、中風、大腸急躁症、應激性潰瘍、經前症候群、性功能障礙、早產、發炎性病症、過敏、多發性硬化症、腹痛、睡眠失調、垂體腫瘤或異位垂體衍生之腫瘤、慢性疲勞症候群及肌肉纖維疼痛。

【0029】 CRF受體次型CRF1及CRF2已經鑑別，且非均質地分佈於大腦內，由此表明潛在功能多樣性。舉例而言，廣泛分佈之大腦CRF1受體很大程度上與伴隨暴露於環境應激源的情感性有關。明顯地，CRF1而非CRF2受體似乎介導選擇性焦慮樣行為。更分散下中丘腦隔(septallhypothalamic)分佈及替代內源性配體之可獲得性，表明CRF2受體的不同功能角色。舉例而言，報導相對於CRF1受體對CRF2具有較佳親和力之新穎CRF族神經肽遏制食慾，而在不產生在選擇性CRF1促效作用之情況下觀測到的行為激活特徵。在其他情況下，CRF2促效作用產生與CRF1拮抗劑或CRF1基因缺失所報導之彼等類似的效果。舉例而言，雖然

已提出CRF2促進劑作為減肥試劑，但CRF1拮抗劑亦可為肥胖症之重要治療劑。

【0030】 CAH治療係基於自嬰兒期至成人期之診斷使用各種藥物使激素及類固醇含量的標準化。糖皮質激素為CAH中之當前標準治療，且用於校正內源性皮質醇不足並用於減小來自垂體的升高之ACTH含量(其驅動雄激素產生增加)兩者。不同於皮質醇替代足夠之情況下的艾迪森氏病(腎上腺功能不全)之治療，CAH的治療亦必須減少ACTH產生，以亦控制後續雄激素過量。因此，糖皮質激素治療之目標包括皮質醇替代及ACTH抑制，以防止女性之男性化及月經紊亂。需要鹽皮質素替代，來達成用於保持患有鹽耗型CAH的彼等患者之常規血壓、電解質平衡及體積狀態之正常血漿腎素活性。

【0031】 糖皮質激素治療方案必須支持正常生理，且亦確保在可引發較強壓力反應(例如，間發疾病、鍛煉、低血壓)之事件期間可獲得足夠皮質醇。亦必需謹慎監測，以避免歸因於治療不足之艾迪森氏症候群(Addisonian syndrome)的發展。使用鹽皮質激素過量治療可造成高血壓，而治療不足可導致低血壓、鹽損失、疲乏及增加對糖皮質激素之需求。監測治療功效之典型實驗室測試包括量測17-OHP、雄烯二酮、睪固酮、腎素活性及電解液之血漿濃度。

【0032】 患有CAH之成人患者具有包括肥胖症、高血壓及胰島素抗性之心血管疾病的增加之風險因素發病率。兒童及成人CAH患者之較大群體(n = 244)之研究表明，患者使用各種糖皮質激素治療方案，但常常遭受不良激素控制及前述有害結果。CAH治療包括使用糖皮質激素(通常兒童中使用氫皮質酮，但通常在成年人中使用諸如地塞米松

(dexamethasone)之具有狹窄治療指數的更有效試劑)及必要時對鹽耗型患者使用鹽皮質激素(通常氟氫可的松(fludrocortisone))來使皮質醇不足正常的努力。然而，為達成過量雄激素之足夠抑制所需之糖皮質激素劑量，通常遠高於如在患有艾迪森氏病之患者中單獨用皮質醇替代所使用之正常生理學劑量。此增加之糖皮質激素之暴露，可導致CAH患者中的增加之心臟血管風險因素、葡萄糖不耐及減小之骨礦物質密度。

【0033】 咸信，CRF為來自垂體前葉之促腎上腺皮質激素(「ACTH」)、 β -內啡肽及其他原嗎啡黑色素皮質素(「POMC」)衍生肽之基礎及應激釋放的主要生理調節因子。CRF分泌造成ACTH自垂體前葉中之促腎上腺皮質激素細胞經由與CRF₁受體結合而釋放，該受體為G蛋白偶聯受體之B類族的成員。

【0034】 歸因於CRF₁的生理重要性，具有顯著CRF受體結合活性且能夠拮抗CRF₁受體之生物活性小分子的開發，仍為合乎需要的目標，且已成為對於治療焦慮症、抑鬱症、大腸急躁症、創傷後壓力症及藥物濫用之持續研究及開發之主題。

【0035】 在下丘腦促皮質素釋放因子(corticotropin-releasing factor，CRF)之控制下，垂體激素ACTH刺激膽固醇吸收，且驅動引發腎上腺中之類固醇生成的孕烯醇酮之合成。腎上腺皮質由三個區域構成，該等區域產生不同類別的激素，該等激素中之多種由ACTH調動膽固醇通過此路徑來驅動。由於突變或缺失造成之此等酶之不足，造成受質濃度增加。在由21-羥化酶基因(CYP21A2)中之突變或缺失產生之最常見CAH形式中，有效雄激素由腎上腺產生，此係由於類固醇前體、孕酮及17-羥基孕酮(17-OHP)之積聚。在此等情況下，17-OHP之血漿含量可達至正常濃

度之10至1000倍。此等增加引起雄激素，具體而言雄烯二酮、睪固酮及雙氫睪酮(dihydroxytestosterone)之過度產生，從而造成女性之男性化。另外，CAH中21-羥化酶不足造成糖皮質激素及鹽皮質激素(具體而言皮質醇及醛固酮)之不足生物合成。皮質醇為下丘腦CRF分泌及垂體ACTH釋放之關鍵負回饋調節子。糖皮質激素合成及釋放之缺乏消除對丘腦下部及垂體之限制，此造成ACTH含量增加。過度ACTH刺激造成束狀帶(zona fasciculata)及網狀層(zona reticularis)之肥大，引起腎上腺增生。

【0036】 在一個實施例中，適用於治療CAH之CRF受體拮抗劑為3-(4-氯-2-(嗎啉-4-基)噻唑-5-基)-7-(1-乙基丙基)-2,5-二甲基吡唑并(1,5-a)嘧啶。

某些定義

【0037】 除非另外定義，否則本文中所使用之所有技術及科學術語均具有與一般熟習此項技術者通常所理解相同的含義。儘管類似或等效於本文中所描述之方法及材料的任何方法及材料可用於本文中所描述之實施例的實踐或測試中，但現在描述某些較佳之方法、器件及材料。

【0038】 除非上下文另外明確指示，否則如本文中及隨附申請專利範圍中所使用，單數形式「一(a/an)」及「該」包括複數個指示物。因此，舉例而言，提及「一賦形劑」係指一或多種賦形劑及其熟習此項技術者已知之等效物等。

【0039】 術語「約」用於指示包括用以測定值之器件或方法之標準誤差量的值。

【0040】 儘管本發明支持僅指替代物及指「及/或」之定義，但除非明確指示為僅指替代物或替代物相互排斥，否則術語「或」在申請專利範

圍中的使用用於意謂「及/或」。

【0041】術語「包含」、「具有」及「包括」為開放式連接動詞。此等動詞中之一或多者之任何形式或時態，諸如「包含(comprises)」、「包含(comprising)」、「具有(has)」、「具有(having)」、「包括(includes)」及「包括(including)」亦為開放式的。舉例而言，「包含」、「具有」或「包括」一或多個步驟之任何方法不限於僅擁有彼等一或多個步驟且亦涵蓋其他未列舉步驟。

【0042】在與治療劑結合使用時，「投與」意謂如直接地將治療劑全身性或局部地投與至靶標組織中或上，或意謂向患者投與治療劑，從而治療劑積極地影響其靶向之組織。「投與」醫藥組合物可藉由注射、局部投與及經口投與或藉由單獨其他方法或與其他已知技術組合來實現。

【0043】「醫藥學上可接受」，其意謂載劑、稀釋劑或賦形劑必須與組合物之其他成分相容且對其接受者無害。

【0044】術語「醫藥組合物」意謂包含諸如化合物1之至少一種活性成分的組合物，從而組合物容許對哺乳動物(例如但不限於人類)中之指定、有效結果的研究。一般熟習此項技術者將瞭解及理解，適合基於技術人員之需要判定活性成分是否具有所需有效結果的技術。

【0045】術語「超生理學量」描述與健康個體中所發現之平均含量相比升高之激素含量。

【0046】術語「生理學量」描述健康個體中所發現之平均激素含量。

【0047】如本文中所使用之「治療有效量」或「有效量」係指研究人員、獸醫、醫生或其他臨床醫師所探尋的在組織、系統、動物、個體或

人類中引發生物或醫學反應之活性化合物或藥劑的量，該反應包括以下中之一或多者：(1)預防疾病，例如，預防可能易患疾病、病況或病症但尚未經受或顯示疾病之病變或症狀之個體的疾病、病況或病症；(2)抑制疾病，例如，抑制正經受或顯示疾病、病況或病症之病變或症狀的個體之疾病、病況或病症(亦即，遏制病變及/或症狀的進一步發展)；及(3)改善疾病，例如，改善正經受或顯示疾病、病況或病症之病變或症狀的個體之疾病、病況或病症(亦即，逆轉病變及/或症狀)。

【0048】如本文中所使用之術語「治療(treat/treated/treatment/treating)」係指一些實施例中之治療性治療及其他實施例中的防治性或預防性措施，其中目標為預防或減慢(減輕)非所需生理病況、病症或疾病，或獲得有益或所需臨床結果。出於本文中所描述之目的，有益或所需臨床結果包括但不限於：減輕症狀；減輕病況、病症或疾病之程度；使病況、病症或疾病的狀態穩定(亦即，不惡化)；延遲發病或減慢病況、病症或疾病之發展；改善病況、病症或疾病狀態；及緩解(不論部分或總體)(不論可偵測或不可偵測的)或促進或改良病況、病症或疾病。治療包括引發臨床上顯著反應而無過量副作用。「治療」亦包括與在未接受治療時之預計存活期相比延長存活期。治療之防治效益包括預防病況、延遲病況之發展、使病況穩定或減小發生病況的可能性。如本文中所使用，「治療(treat/treated/treatment/treating)」在一些實施例中包括防治。

【0049】雖然本文中已展示及描述本發明之較佳實施例，但熟習此項技術者將明白，此等實施例僅藉助於實例提供。在不脫離本發明之情況下，熟習此項技術者現將想到大量變體、變化及替代。應理解，本文中所

物。然而，隨著藥物濃度增加至高於某一位準，顆粒形成可變得更困難，且在某一載藥量時，其可變得不可能。

【0053】 在一個實施例中，本文中所描述之醫藥組合物可用於兒童群體。從而，可能有必要將醫藥組合物保持儘可能小，以有助於吞咽丸劑且因此增加患者順應性。在一些實施例中，錠劑重量小於400 mg。在一些實施例中，錠劑重量小於300 mg。在一些實施例中，在劑量強度為200 mg時，錠劑中之載藥量高於50%。在一些實施例中，在劑量強度為200 mg時，錠劑中之載藥量高於66%。在一些實施例中，在劑量強度為200 mg時，載藥量儘可能高。

【0054】 本文中揭示一種醫藥組合物，其包含化合物1、其醫藥學上可接受之鹽及/或溶劑合物。

劑型

【0055】 在一些實施例中，本文中所描述之醫藥組合物以單位劑型提供。如本文中所使用，「單位劑型」為含有適合於根據良好醫學實踐以單次劑量向之動物(較佳哺乳動物)受試者投與之量的化合物1之組合物。然而，單個或單位劑型之製備不暗示，劑型每天投與一次或在每個療法過程中投與一次。考慮將此等劑型每天投與一次、兩次、三次或更多，且可作為輸液在一段時間(例如，約30分鐘至約2-6小時)內投與、或可作為連續輸液投與，且可在療法過程期間給予多於一次，但不特別排除單個投與。

【0056】 以適合於待治療(或待預防)之疾病的方式投與醫藥組合物。投與之適當劑量及適合持續時間及頻率將藉由諸如以下之因素來判定：患者之病況、患者疾病的類型及嚴重程度、活性成分之特定形式及投

與之方法。一般而言，適當劑量及治療方案提供呈足夠提供治療效益及/或預治效益(例如，經改良之臨床結果，諸如通常完全或部分緩解、或較長無病存活期及/或總存活期、或減輕症狀嚴重程度)之量的組合物。一般使用實驗模型及/或臨床試驗來判定最佳劑量。最佳劑量視患者之身體質量、重量或血量而定。

【0057】 在一些實施例中，本文中所描述之醫藥組合物調配為口服劑型。適合口服劑型包括例如錠劑、丸劑、藥囊或膠囊。在一些實施例中，醫藥組合物包含一或多種額外醫藥學上可接受之賦形劑。對於醫藥學上可接受之賦形劑之清單，參見例如*Remington: The Science and Practice of Pharmacy* (Gennaro, 第21版 Mack Pub. Co., Easton, PA (2005))。

膠囊

【0058】 在一些實施例中，醫藥組合物調配為膠囊。在一些實施例中，醫藥組合物調配為硬性凝膠膠囊。在一些實施例中，醫藥組合物調配為軟性凝膠膠囊。

【0059】 在一些實施例中，膠囊使用包括但不限於以下之材料來形成：天然或合成明膠、果膠、酪蛋白、膠原蛋白、蛋白質、經改質之澱粉、聚乙烯吡咯啉酮、丙烯酸聚合物、纖維素衍生物或其任何組合。在一些實施例中，膠囊使用防腐劑、著色及乳濁劑、調味劑及甜味劑、糖、耐胃酸物質或其任何組合來形成。在一些實施例中，膠囊經塗佈。在一些實施例中，覆蓋膠囊之塗層包括但不限於立即釋放塗層、保護塗層、腸溶或延遲釋放塗層、持續釋放塗層、阻擋塗層、密封塗層或其組合。在一些實施例中，本文中之膠囊為硬性或軟性的。在一些實施例中，膠囊為無縫

的。在一些實施例中，打破膠囊，以使得顆粒噴灑在軟性食品上且在不咀嚼之情況下吞咽。在一些實施例中，膠囊之形狀及大小亦變化。膠囊形狀之實例包括但不限於：圓形、橢圓形、管狀、長橢圓形、旋出形或非標準形狀。膠囊之大小可根據顆粒的體積變化。在一些實施例中，膠囊之大小基於顆粒及粉劑的體積而調整。硬性或軟性明膠膠囊可根據習知方法製造為包含標準膠囊形狀之單體單位。單體軟性明膠膠囊通常可例如以3至22量滴(1量滴等於0.0616 ml)之大小且以橢圓形、長橢圓形或其他的形狀提供。明膠膠囊亦可根據習知方法製造為例如兩片式硬性明膠膠囊，密封或未密封，通常呈標準形狀及各種標準大小，習知地指定為(000)、(00)、(0)、(1)、(2)、(3)、(4)及(5)。最大數字對應於最小大小。在一些實施例中，本文中所描述之醫藥組合物(例如，膠囊)作為整體吞咽。

【0060】 在一些實施例中，膠囊包含一或多種醫藥學上可接受之賦形劑。在一些實施例中，膠囊不含額外賦形劑。

【0061】 在一些實施例中，研發、製造且商品化不可溶藥物的膠囊。在一些實施例中，若在水中溶解度小於0.002 mg/mL，則藥物不可溶。在一些實施例中，膠囊具有至多200 mg之劑量強度。在一些實施例中，膠囊中之藥物使用USP裝置I即刻釋放於溶解介質中。在一些實施例中，膠囊中之藥物使用USP裝置II即刻釋放於溶解介質中。

錠劑

【0062】 不可溶藥物可能難以使用諸如高剪切濕式粒化之標準技術調配。不可溶藥物之最佳傳遞可能需要諸如固溶體非晶形分散液(熱熔擠壓或噴霧乾燥)、奈米調配物或基於脂質之調配物的複雜技術。根據USP標準，疏水性藥物可認為為不可溶的，且可已知難以用水及其他賦形劑粒

化。此很可能係歸因於用於立即釋放調配物之大部分已知賦形劑為水溶性或水可溶脹的。製作不可溶的高劑量藥物之錠劑可能需要高濃度藥物。然而，隨著藥物濃度增加至高於某一位準，顆粒之形成可變得愈來愈困難。此外，在某一載藥量時，顆粒之形成可變得不可能。

【0063】 在一些實施例中，醫藥組合物調配為錠劑。

【0064】 在一些實施例中，錠劑視情況使用一或多種醫藥學上可接受的賦形劑，藉由壓縮、模製或擠壓製得。在一些實施例中，壓製錠劑藉由壓縮呈自由流動形式、視情況與醫藥學上可接受之賦形劑混合的化合物1製備。在一些實施例中，模製錠劑藉由模製用惰性液體稀釋劑濕潤之粉末狀化合物1的混合物來製得。在一些實施例中，錠劑藉由熱熔擠壓製備。在一些實施例中，擠壓錠劑藉由迫使包含化合物1之混合物在受控條件下通過噴嘴或模具來製得。在一些實施例中，錠劑經塗佈或刻痕。在一些實施例中，錠劑經調配以便提供化合物1之緩慢或受控釋放。在一些實施例中，研發、製造且商品化不可溶藥物的錠劑。在一些實施例中，若在水中溶解度小於0.002 mg/mL，則藥物不可溶。在一些實施例中，錠劑具有至多200 mg之劑量強度。在一些實施例中，錠劑中之藥物使用USP裝置I即刻釋放於溶解介質中。在一些實施例中，錠劑中之藥物使用USP裝置II即刻釋放於溶解介質中。

【0065】 在一些實施例中，錠劑大小小於約1000 mg、小於約800 mg、小於約600 mg、小於約400 mg或小於約200 mg。在一些實施例中，錠劑具有多於約50 mg、多於約100 mg、多於約150 mg、多於約200 mg或多於約250 mg之劑量強度。在一些實施例中，針對多於約50 mg之劑量強度，錠劑大小小於約1000 mg。在一些實施例中，針對多於約100 mg之劑

量強度，錠劑大小小於800 mg。在一些實施例中，針對多於約150 mg之劑量強度，錠劑大小小於600 mg。在一些實施例中，針對多於約200 mg之劑量強度，錠劑大小小於400 mg。在一些實施例中，針對200 mg之劑量強度，錠劑大小小於400 mg。

【0066】 在一些實施例中，多於約20%之錠劑溶解於習知溶解介質中。在一些實施例中，多於約40%之錠劑溶解於習知溶解介質中。在一些實施例中，多於約50%之錠劑溶解於習知溶解介質中。在一些實施例中，多於約60%之錠劑溶解於習知溶解介質中。在一些實施例中，多於約70%之錠劑溶解於習知溶解介質中。在一些實施例中，多於約80%之錠劑溶解於習知溶解介質中。在一些實施例中，多於約20%之錠劑在小於24小時內溶解於習知溶解介質中。在一些實施例中，多於約20%之錠劑在小於12小時內溶解於習知溶解介質中。在一些實施例中，多於約20%之錠劑在小於6小時內溶解於習知溶解介質中。在一些實施例中，多於約20%之錠劑在小於3小時內溶解於習知溶解介質中。在一些實施例中，多於約20%之錠劑在小於2小時內溶解於習知溶解介質中。在一些實施例中，多於約20%之錠劑在小於60分鐘內溶解於習知溶解介質中。在一些實施例中，多於約40%之錠劑在小於60分鐘內溶解於習知溶解介質中。在一些實施例中，多於約50%之錠劑在小於60分鐘內溶解於習知溶解介質中。在一些實施例中，多於約60%之錠劑在小於60分鐘內溶解於習知溶解介質中。在一些實施例中，多於約70%之錠劑在小於60分鐘內溶解於習知溶解介質中。在一些實施例中，多於約80%之錠劑在小於60分鐘內溶解於習知溶解介質中。在一些實施例中，多於約70%之錠劑在60分鐘內溶解於習知溶解介質中。

【0067】 在一些實施例中，錠劑以市售規模生產。

【0068】 在一些實施例中，錠劑包含一或多種醫藥學上可接受之賦形劑。

【0069】 在一些實施例中，錠劑塗佈有塗層材料，例如，密封劑。在一些實施例中，塗層材料為水溶性的。在一些實施例中，塗層材料包含聚合物、塑化劑、顏料或其任何組合。在一些實施例中，塗層材料呈薄膜衣形式，該薄膜衣例如光滑膜、pH獨立薄膜衣、水性薄膜衣、乾粉薄膜衣(例如，完全乾粉薄膜衣)或其任何組合。在一些實施例中，塗層材料為高度黏合的。在一些實施例中，塗層材料提供低位準之水滲透。在一些實施例中，塗層材料提供氧氣阻擋保護。在一些實施例中，塗層材料允許即時崩解，以快速釋放化合物1。在一些實施例中，塗層材料經著色，透明或白色。在一些實施例中，塗層為腸溶塗層。例示性塗層材料包括但不限於：聚乙烯吡咯啉酮、聚乙烯醇、丙烯酸酯-甲基丙烯酸共聚物、甲基丙烯酸酯-甲基丙烯酸共聚物、鄰苯二甲酸醋酸纖維素、醋酸琥珀酸纖維素 (cellulose acetate succinate)、鄰苯二甲酸羥丙基甲基纖維素 (hydroxypropyl methylcellulose phthalate)、醋酸琥珀酸羥丙基甲基纖維素 (hydroxypropyl methylcellulose acetate succinate)、聚乙酸乙烯酯鄰苯二甲酸酯、蟲膠、苯偏三酸醋酸纖維素、海藻酸鈉、玉米蛋白及其任何組合。

醫藥學上可接受之賦形劑

【0070】 在一些實施例中，醫藥組合物包含醫藥學上可接受之賦形劑。在一些實施例中，組合物不含醫藥學上可接受之賦形劑。如本文中所使用，術語「醫藥學上可接受之賦形劑」意謂適合於向哺乳動物投與之一或多種相容固體或囊封物質。如本文中所使用，術語「相容」意謂組合物

之組分能夠以使得不存在相互作用之方式與本發明化合物及與彼此共混，該相互作用在一般使用情況下將實質上降低組合物之醫藥功效。在一些實施例中，醫藥學上可接受之賦形劑具有足夠高之純度及足夠低之毒性，以使得其適合於較佳向所治療之動物(較佳地哺乳動物)投與。

【0071】 可充當醫藥學上可接受之賦形劑的物質之一些實例包括：

- 胺基酸，諸如丙胺酸、精胺酸、天冬醯胺、天冬胺酸、半胱胺酸、麩醯胺酸、麩胺酸、甘胺酸、組胺酸、異白胺酸、白胺酸、離胺酸、甲硫胺酸、苯丙胺酸、脯胺酸、絲胺酸、蘇胺酸、色胺酸、酪胺酸及纈胺酸。在一些實施例中，胺基酸為精胺酸。在一些實施例中，胺基酸為L-精胺酸。
- 單醣，諸如葡萄糖(右旋糖)、阿拉伯糖、甘露糖醇、果糖(左旋糖)及半乳糖。
- 纖維素及其衍生物，諸如羧甲基纖維素鈉、乙基纖維素及甲基纖維素。
- 固體潤滑劑，諸如滑石、硬脂酸、硬脂酸鎂及硬脂醯反丁烯二酸鈉。
- 多元醇，諸如丙二醇、丙三醇、山梨糖醇、甘露糖醇及聚乙二醇。
- 乳化劑，諸如聚山梨醇酯。
- 濕潤劑，月桂基硫酸鈉、Tween[®]、Span、烷基硫酸鹽及烷基乙氧基化物硫酸鹽。
- 陽離子界面活性劑，諸如西曲溴胺(cetrimide)、氯化苯甲脒及氯化十六烷基吡啶。

- 稀釋劑，諸如碳酸鈣、微晶纖維素、磷酸鈣、澱粉、預膠凝化澱粉、碳酸鈉、甘露糖醇及乳糖。
- 黏合劑，諸如澱粉(玉米澱粉及馬鈴薯澱粉)、明膠、蔗糖脛丙基纖維素(hydroxypropyl cellulose, HPC)、聚乙炔吡咯啉酮(polyvinylpyrrolidone, PVP)及羥基丙基甲基纖維素(hydroxypropyl methyl cellulose, HPMC)。
- 崩解劑，諸如澱粉及海藻酸。
- 超崩解劑，諸如ac-di-sol、交聯羧甲纖維素鈉(croscarmellose sodium)、乙醇酸澱粉鈉及交聯普維酮(crospovidone)。
- 助滑劑，諸如二氧化矽。
- 著色劑，諸如FD&C染料。
- 甜味劑及調味劑，諸如阿斯巴甜糖(aspartame)、糖精(saccharin)、薄荷腦、胡椒薄荷及水果調味劑。
- 防腐劑，諸如氯化苯甲炔銨、PHMB、氯丁醇、硫柳汞、苯汞基、醋酸、硝酸苯汞、對羥基苯甲酸酯(parabens)及苯甲酸鈉。
- 張力調節劑，諸如氯化鈉、氯化鉀、甘露糖醇及丙三醇。
- 抗氧化劑，諸如亞硫酸氫鈉、丙酮合亞硫酸氫鈉(acetone sodium bisulfite)、甲醛合次硫酸鈉、硫脲及EDTA。
- pH調節劑，諸如NaOH、碳酸鈉、醋酸鈉、HCl及檸檬酸。
- 低溫保護劑，諸如磷酸鈉或磷酸鉀、檸檬酸、酒石酸、明膠及碳水化合物，該等碳水化合物諸如右旋糖、甘露糖醇及聚葡萄糖。
- 界面活性劑，諸如月桂基硫酸鈉。舉例而言，陽離子界面活性劑，諸如西曲溴胺(包括十四烷基三甲基溴化銨以及十二烷基及十六烷基

化合物)、氯化苯甲烴銨及氯化十六烷基吡啶。陰離子界面活性劑之一些實例為烷基硫酸鹽、烷基乙氧基化(alkylethoxylate)硫酸鹽、皂類、羧酸根離子、硫酸根離子及磺酸根離子。非離子界面活性劑之一些實例為聚氧化乙烯衍生物、聚氧化丙烯衍生物、多元醇衍生物、多元醇酯、聚氧化乙稀酯、泊洛沙姆(poloxamer)、乙二醇、丙三醇酯、脫水山梨糖醇衍生物、聚乙二醇(諸如PEG-40、PEG-50或PEG-55)及脂肪醇酯。

- 有機材料，諸如碳水化合物、經修飾之碳水化合物、乳糖(包括 α -乳糖、單水合物噴霧乾燥之乳糖或無水乳糖)、澱粉、預膠凝化澱粉、蔗糖、甘露糖醇、山梨糖醇、纖維素(包括粉末狀纖維素及微晶纖維素)。
- 無機材料，諸如磷酸鈣(包括無水磷酸氫鈣、磷酸氫鈣或磷酸三鈣)。
- 共處理稀釋劑。
- 壓縮助劑。
- 抗黏著劑，諸如二氧化矽及滑石。

量

【0072】 在一些實施例中，呈錠劑或膠囊形式之醫藥組合物包含介於約1 mg與約500 mg之間的化合物1或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物。在一些實施例中，呈錠劑或膠囊形式之醫藥組合物包含介於約1 mg與約500 mg之間的化合物1或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物。在一些實施例中，呈錠劑或膠囊形式之醫藥組合物包含介於約1 mg與約400 mg之間的化合物1或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物。在一些實施例中，呈錠劑或膠囊形式之醫藥組合物包含介於約1 mg與約300 mg之間的化合物1或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物。在一些實施例中，呈錠劑或膠囊形

式之醫藥組合物包含介於約1 mg與約200 mg之間的化合物1或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物。在一些實施例中，呈錠劑或膠囊形式之醫藥組合物包含介於約1 mg與約100 mg之間的化合物1或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物。在一些實施例中，呈錠劑或膠囊形式之醫藥組合物包含介於約1 mg與約90 mg之間的化合物1或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物。在一些實施例中，呈錠劑或膠囊形式之醫藥組合物包含介於約1 mg與約80 mg之間的化合物1或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物。在一些實施例中，呈錠劑或膠囊形式之醫藥組合物包含介於約1 mg與約70 mg之間的化合物1或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物。在一些實施例中，呈錠劑或膠囊形式之醫藥組合物包含介於約1 mg與約60 mg之間的化合物1或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物。在一些實施例中，呈錠劑或膠囊形式之醫藥組合物包含介於約1 mg與約50 mg之間的化合物1或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物。在一些實施例中，呈錠劑或膠囊形式之醫藥組合物包含介於約1 mg與約40 mg之間的化合物1或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物。在一些實施例中，呈錠劑或膠囊形式之醫藥組合物包含介於約1 mg與約30 mg之間的化合物1或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物。在一些實施例中，呈錠劑或膠囊形式之醫藥組合物包含介於約1 mg與約20 mg之間的化合物1或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物。在一些實施例中，呈錠劑或膠囊形式之醫藥組合物包含介於約1 mg與約10 mg之間的化合物1或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物。在一些實施例中，呈錠劑或膠囊形式之醫藥組合物包含介於約1 mg與約5 mg之間的化合物1或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物。在一些實施例中，呈錠劑或膠囊形式之醫藥組合物包含約1 mg的化合物1或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物。在一些實施例

中，呈錠劑或膠囊形式之醫藥組合物包含約5 mg的化合物1或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物。

【0073】 在一些實施例中，呈錠劑或膠囊形式之醫藥組合物包含介於約1 mg與約500 mg之間的化合物1或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物。在一些實施例中，呈錠劑或膠囊形式之醫藥組合物包含介於約5 mg與約500 mg之間的化合物1或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物。在一些實施例中，呈錠劑或膠囊形式之醫藥組合物包含介於約10 mg與約500 mg之間的化合物1或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物。在一些實施例中，呈錠劑或膠囊形式之醫藥組合物包含介於約10 mg與約400 mg之間的化合物1或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物。在一些實施例中，呈錠劑或膠囊形式之醫藥組合物包含介於約10 mg與約300 mg之間的化合物1或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物。在一些實施例中，呈錠劑或膠囊形式之醫藥組合物包含介於約10 mg與約200 mg之間的化合物1或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物。在一些實施例中，呈錠劑或膠囊形式之醫藥組合物包含介於約10 mg與約100 mg之間的化合物1或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物。在一些實施例中，呈錠劑或膠囊形式之醫藥組合物包含介於約10 mg與約90 mg之間的化合物1或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物。在一些實施例中，呈錠劑或膠囊形式之醫藥組合物包含介於約10 mg與約80 mg之間的化合物1或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物。在一些實施例中，呈錠劑或膠囊形式之醫藥組合物包含介於約10 mg與約70 mg之間的化合物1或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物。在一些實施例中，呈錠劑或膠囊形式之醫藥組合物包含介於約10 mg與約60 mg之間的化合物1或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物。

【0074】 在一些實施例中，呈錠劑或膠囊形式之醫藥組合物包含介於約20 mg與約500 mg之間的化合物1或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物。在一些實施例中，呈錠劑或膠囊形式之醫藥組合物包含介於約20 mg與約400 mg之間的化合物1或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物。在一些實施例中，呈錠劑或膠囊形式之醫藥組合物包含介於約20 mg與約300 mg之間的化合物1或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物。在一些實施例中，呈錠劑或膠囊形式之醫藥組合物包含介於約20 mg與約200 mg之間的化合物1或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物。在一些實施例中，呈錠劑或膠囊形式之醫藥組合物包含介於約20 mg與約100 mg之間的化合物1或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物。在一些實施例中，呈錠劑或膠囊形式之醫藥組合物包含介於約20 mg與約90 mg之間的化合物1或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物。在一些實施例中，呈錠劑或膠囊形式之醫藥組合物包含介於約20 mg與約80 mg之間的化合物1或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物。在一些實施例中，呈錠劑或膠囊形式之醫藥組合物包含介於約20 mg與約70 mg之間的化合物1或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物。在一些實施例中，呈錠劑或膠囊形式之醫藥組合物包含介於約20 mg與約60 mg之間的化合物1或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物。

【0075】 在一些實施例中，呈錠劑或膠囊形式之醫藥組合物包含介於約30 mg與約500 mg之間的化合物1或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物。在一些實施例中，呈錠劑或膠囊形式之醫藥組合物包含介於約30 mg與約400 mg之間的化合物1或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物。在一些實施例中，呈錠劑或膠囊形式之醫藥組合物包含介於約30 mg與約300 mg之間的化合物1或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物。在一些實施例中，

呈錠劑或膠囊形式之醫藥組合物包含介於約30 mg與約200 mg之間的化合物1或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物。在一些實施例中，呈錠劑或膠囊形式之醫藥組合物包含介於約30 mg與約100 mg之間的化合物1或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物。在一些實施例中，呈錠劑或膠囊形式之醫藥組合物包含介於約30 mg與約90 mg之間的化合物1或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物。在一些實施例中，呈錠劑或膠囊形式之醫藥組合物包含介於約30 mg與約80 mg之間的化合物1或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物。在一些實施例中，呈錠劑或膠囊形式之醫藥組合物包含介於約30 mg與約70 mg之間的化合物1或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物。在一些實施例中，呈錠劑或膠囊形式之醫藥組合物包含介於約30 mg與約60 mg之間的化合物1或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物。

【0076】 在一些實施例中，呈錠劑或膠囊形式之醫藥組合物包含介於約40 mg與約500 mg之間的化合物1或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物。在一些實施例中，呈錠劑或膠囊形式之醫藥組合物包含介於約40 mg與約400 mg之間的化合物1或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物。在一些實施例中，呈錠劑或膠囊形式之醫藥組合物包含介於約40 mg與約300 mg之間的化合物1或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物。在一些實施例中，呈錠劑或膠囊形式之醫藥組合物包含介於約40 mg與約200 mg之間的化合物1或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物。在一些實施例中，呈錠劑或膠囊形式之醫藥組合物包含介於約40 mg與約100 mg之間的化合物1或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物。在一些實施例中，呈錠劑或膠囊形式之醫藥組合物包含介於約40 mg與約90 mg之間的化合物1或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物。在一些實施例中，呈錠劑或膠囊形式之醫藥組合物包含

介於約40 mg與約80 mg之間的化合物1或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物。在一些實施例中，呈錠劑或膠囊形式之醫藥組合物包含介於約40 mg與約70 mg之間的化合物1或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物。在一些實施例中，呈錠劑或膠囊形式之醫藥組合物包含介於約40 mg與約60 mg之間的化合物1或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物。在一些實施例中，呈錠劑或膠囊形式之醫藥組合物包含約50 mg的化合物1或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物。

【0077】 在一些實施例中，呈錠劑或膠囊形式之醫藥組合物包含介於約50 mg與約500 mg之間的化合物1或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物。在一些實施例中，呈錠劑或膠囊形式之醫藥組合物包含介於約50 mg與約400 mg之間的化合物1或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物。在一些實施例中，呈錠劑或膠囊形式之醫藥組合物包含介於約50 mg與約300 mg之間的化合物1或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物。在一些實施例中，呈錠劑或膠囊形式之醫藥組合物包含介於約50 mg與約200 mg之間的化合物1或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物。在一些實施例中，呈錠劑或膠囊形式之醫藥組合物包含介於約50 mg與約100 mg之間的化合物1或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物。在一些實施例中，呈錠劑或膠囊形式之醫藥組合物包含介於約50 mg與約90 mg之間的化合物1或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物。在一些實施例中，呈錠劑或膠囊形式之醫藥組合物包含介於約50 mg與約80 mg之間的化合物1或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物。在一些實施例中，呈錠劑或膠囊形式之醫藥組合物包含介於約50 mg與約70 mg之間的化合物1或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物。

【0078】 在一些實施例中，醫藥組合物包含介於約100 mg與約500

mg之間的化合物1或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物。在一些實施例中，醫藥組合物包含介於約100 mg與約400 mg之間的化合物1或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物。在一些實施例中，醫藥組合物包含介於約100 mg與約300 mg之間的化合物1或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物。在一些實施例中，醫藥組合物包含介於約150 mg與約250 mg之間的化合物1或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物。在一些實施例中，醫藥組合物包含介於約100 mg與約200 mg之間的化合物1或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物。

【0079】 在一些實施例中，醫藥組合物包含約500 mg的化合物1或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物。在一些實施例中，醫藥組合物包含約400 mg的化合物1或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物。在一些實施例中，醫藥組合物包含約300 mg的化合物1或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物。在一些實施例中，醫藥組合物包含約250 mg的化合物1或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物。在一些實施例中，醫藥組合物包含約200 mg的化合物1或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物。在一些實施例中，醫藥組合物包含約150 mg的化合物1或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物。在一些實施例中，醫藥組合物包含約100 mg的化合物1或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物。在一些實施例中，醫藥組合物包含約90 mg的化合物1或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物。在一些實施例中，醫藥組合物包含約80 mg的化合物1或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物。在一些實施例中，醫藥組合物包含約70 mg的化合物1或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物。在一些實施例中，醫藥組合物包含約60 mg的化合物1或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物。在一些實施例中，醫藥組合物包含約50 mg的

化合物1或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物。在一些實施例中，醫藥組合物包含約40 mg的化合物1或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物。在一些實施例中，醫藥組合物包含約30 mg的化合物1或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物。在一些實施例中，醫藥組合物包含約20 mg的化合物1或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物。在一些實施例中，醫藥組合物包含約10 mg的化合物1或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物。

粒子大小

【0080】 在一些實施例中，呈錠劑或膠囊形式之醫藥組合物包含呈微米粒子形式的化合物1或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物。在一些實施例中，化合物1之微米粒子具有約1 μm 至約100 μm 的平均大小。在一些實施例中，化合物1之微米粒子具有約1 μm 至約50 μm 的平均大小。在一些實施例中，化合物1之微米粒子具有約1 μm 至約30 μm 的平均大小。在一些實施例中，化合物1之微米粒子具有約1 μm 至約20 μm 的平均大小。在一些實施例中，化合物1之微米粒子具有約5 μm 至約15 μm 的平均大小。在一些實施例中，化合物1之微米粒子具有約1 μm 至約10 μm 的平均大小。在一些實施例中，化合物1之微米粒子具有約3 μm 至約10 μm 的平均大小。在一些實施例中，化合物1之微米粒子具有約4 μm 至約9 μm 的平均大小。

【0081】 在一些實施例中，化合物1之微米粒子具有小於約100 μm 的平均大小。在一些實施例中，化合物1之微米粒子具有小於約80 μm 的平均大小。在一些實施例中，化合物1之微米粒子具有小於約60 μm 的平均大小。在一些實施例中，化合物1之微米粒子具有小於約50 μm 的平均大小。在一些實施例中，化合物1之微米粒子具有小於約40 μm 的平均大

小。在一些實施例中，化合物1之微米粒子具有小於約30 μm 的平均大小。在一些實施例中，化合物1之微米粒子具有小於約20 μm 的平均大小。在一些實施例中，化合物1之微米粒子具有小於約10 μm 的平均大小。

藥物動力學

【0082】 在一些實施例中，化合物1調配為膠囊或錠劑，以便在受試者中提供約1至約8小時的T_{max}。在一些實施例中，化合物1調配為膠囊或錠劑，以便在受試者中提供約2至約7小時的T_{max}。在一些實施例中，化合物1調配為膠囊或錠劑，以便在受試者中提供約2至約6小時的T_{max}。在一些實施例中，化合物1調配為膠囊或錠劑，以便在受試者中提供約3至約5小時的T_{max}。

【0083】 在一些實施例中，化合物1調配為膠囊或錠劑，以便在受試者中提供約8小時的T_{max}。在一些實施例中，化合物1調配為膠囊或錠劑，以便在受試者中提供約7小時的T_{max}。在一些實施例中，化合物1調配為膠囊或錠劑，以便在受試者中提供約6小時的T_{max}。在一些實施例中，化合物1調配為膠囊或錠劑，以便在受試者中提供約5小時的T_{max}。在一些實施例中，化合物1調配為膠囊或錠劑，以便在受試者中提供約4小時的T_{max}。在一些實施例中，化合物1調配為膠囊或錠劑，以便在受試者中提供約3小時的T_{max}。在一些實施例中，化合物1調配為膠囊或錠劑，以便在受試者中提供約2小時的T_{max}。在一些實施例中，化合物1調配為膠囊或錠劑，以便在受試者中提供約1小時的T_{max}。

穩定性

【0084】 本文中所描述之醫藥組合物在包括冷藏、環境及加速條件

之各種儲存條件中穩定。如本文中所使用之穩定，係指醫藥組合物在給定儲存週期結束時具有約95%或更高之初始化合物1量與約5% w/w或更少總雜質或相關物質。根據雜質之量相對於化合物1之量計算雜質百分比。穩定性藉由HPLC或任何其他已知測試方法評估。在一些實施例中，穩定醫藥組合物具有約5% w/w、約4% w/w、約3% w/w、約2.5% w/w、約2% w/w、約1.5% w/w、約1% w/w或約0.5% w/w總雜質或相關物質。在其他實施例中，穩定醫藥組合物具有約5% w/w總雜質或相關物質。在又其他實施例中，穩定醫藥組合物具有約4% w/w總雜質或相關物質。在又其他實施例中，穩定醫藥組合物具有約3% w/w總雜質或相關物質。在又其他實施例中，穩定醫藥組合物具有約2% w/w總雜質或相關物質。在又其他實施例中，穩定醫藥組合物具有約1% w/w總雜質或相關物質。

【0085】 在冷藏條件下，本文中所描述之醫藥組合物穩定至少1個月、至少2個月、至少3個月、至少6個月、至少9個月、至少12個月、至少15個月、至少18個月、至少24個月、至少30個月及至少36個月。在一些實施例中，冷藏條件為 $5\pm 5^{\circ}\text{C}$ 。在一些實施例中，冷藏條件為約 0°C 、約 0.1°C 、約 0.2°C 、約 0.3°C 、約 0.4°C 、約 0.5°C 、約 0.6°C 、約 0.7°C 、約 0.8°C 、約 0.9°C 、約 1°C 、約 1.1°C 、約 1.2°C 、約 1.3°C 、約 1.4°C 、約 1.5°C 、約 1.6°C 、約 1.7°C 、約 1.8°C 、約 1.9°C 、約 2°C 、約 2.1°C 、約 2.2°C 、約 2.3°C 、約 2.4°C 、約 2.5°C 、約 2.6°C 、約 2.7°C 、約 2.8°C 、約 2.9°C 、約 3°C 、約 3.1°C 、約 3.2°C 、約 3.3°C 、約 3.4°C 、約 3.5°C 、約 3.6°C 、約 3.7°C 、約 3.8°C 、約 3.9°C 、約 4°C 、約 4.1°C 、約 4.2°C 、約 4.3°C 、約 4.4°C 、約 4.5°C 、約 4.6°C 、約 4.7°C 、約 4.8°C 、約 4.9°C 、約 5°C 、約 5.1°C 、約 5.2°C 、約 5.3°C 、約 5.4°C 、約 5.5°C 、約 5.6°C 、約 5.7°C 、約 5.8°C 、約 5.9°C 、約 6°C 、

約6.1℃、約6.2℃、約6.3℃、約6.4℃、約6.5℃、約6.6℃、約6.7℃、約6.8℃、約6.9℃、約7℃、約7.1℃、約7.2℃、約7.3℃、約7.4℃、約7.5℃、約7.6℃、約7.7℃、約7.8℃、約7.9℃、約8℃、約8.1℃、約8.2℃、約8.3℃、約8.4℃、約8.5℃、約8.6℃、約8.7℃、約8.8℃、約8.9℃、約9℃、約9.1℃、約9.2℃、約9.3℃、約9.4℃、約9.5℃、約9.6℃、約9.7℃、約9.8℃、約9.9℃或約10℃。在加速條件下，本文中所描述之醫藥組合物穩定至少1個月、至少2個月、至少3個月、至少4個月、至少5個月、至少6個月、至少7個月、至少8個月、至少9個月、至少10個月、至少11個月、至少12個月、至少18個月或至少24個月。本文中所描述之醫藥組合物的加速條件包括處於或高於環境位準(例如， $25\pm 5^{\circ}\text{C}$)之溫度。在一些情況下，加速條件為處於約 $40\pm 2^{\circ}\text{C}$ 。在一些情況下，加速條件為處於約 35°C 、約 40°C 、約 45°C 、約 50°C 、約 55°C 或約 60°C 。本文中所描述之醫藥組合物的加速條件亦包括處於或高於環境位準($55\pm 10\%$ RH)之相對濕度(relative humidity, RH)。在其他情況下，加速情況為高於約65% RH、約70% RH、約75% RH或約80% RH。在其他情況下，加速條件為在環境濕度下約 40°C 或 60°C 。在又其他情況下，加速條件為在 $75\pm 5\%$ RH濕度下約 $40\pm 2^{\circ}\text{C}$ 。

【0086】 在一些實施例中，醫藥組合物在約 $5\pm 5^{\circ}\text{C}$ 至約 $25\pm 5^{\circ}\text{C}$ 下穩定至少12個月。在一個實施例中，醫藥組合物在約 $5\pm 5^{\circ}\text{C}$ 下穩定至少12個月。在一個實施例中，醫藥組合物在約 $25\pm 5^{\circ}\text{C}$ 下穩定至少12個月。在一個實施例中，醫藥組合物在約 $5\pm 5^{\circ}\text{C}$ 下穩定至少24個月。在一個實施例中，醫藥組合物在約 $25\pm 5^{\circ}\text{C}$ 下穩定至少24個月。

使用方法

腺皮質激素(ACTH)、睪固酮或雄烯二酮。

【0090】 在一些實施例中，激素為17-OHP，且預定範圍為約200 ng/dL至約400 ng/dL。在一些實施例中，激素為17-OHP，且預定範圍小於約400 ng/dL、小於約350 ng/dL、小於約300 ng/dL、小於約250 ng/dL或小於約200 ng/dL。

【0091】 在一些實施例中，激素為ACTH，且預定範圍低於約100 pg/mL。在一些實施例中，激素為ACTH，且預定範圍低於約100 pg/mL、低於約90 pg/mL或低於約80 pg/mL。

【0092】 在一些實施例中，激素為睪固酮，且預定範圍為約14 ng/dL至約76 ng/dL。在一些實施例中，激素為睪固酮，且預定範圍小於約76 ng/dL、小於約70 ng/dL、小於約65 ng/dL、小於約60 ng/dL、小於約55 ng/dL、小於約50 ng/dL、小於約45 ng/dL、小於約40 ng/dL、小於約35 ng/dL、小於約30 ng/dL、小於約25 ng/dL、小於約20 ng/dL或小於約15 ng/dL。

【0093】 在一些實施例中，激素為雄烯二酮，且男性之預定範圍為約30 ng/dL至約200 ng/dL。在一些實施例中，激素為雄烯二酮，且男性之預定範圍小於約200 ng/dL、小於約150 ng/dL、小於約100 ng/dL、小於約50 ng/dL或小於約30 ng/dL。

【0094】 在一些實施例中，激素為雄烯二酮，且女性之預定範圍為約40 ng/dL至約150 ng/dL。在一些實施例中，激素為雄烯二酮，且女性之預定範圍小於約150 ng/dL、小於約100 ng/dL、小於約50 ng/dL或小於約40 ng/dL。

【0095】 在一些實施例中，本文中所描述之方法包括每月一次、每

月兩次、每月三次、一週一次、一週兩次、一週三次、每兩天一次、一天一次、一天兩次、一天三次或一天四次投與包含化合物1或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物的醫藥組合物。在一些實施例中，本文中所描述之方法一天一次投與化合物1或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物。在一些實施例中，本文中所描述之方法一天兩次投與化合物1或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物。

【0096】 在一些實施例中，本文中所描述之方法包括每天投與約1 mg至約2000 mg的化合物1或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物。在一些實施例中，每天投與約100 mg至約1600 mg的化合物1或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物。在一些實施例中，每天投與約200 mg至約1600 mg的化合物1或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物。在一些實施例中，每天投與約200 mg至約1200 mg的化合物1或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物。在一些實施例中，每天投與約200 mg至約1000 mg的化合物1或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物。在一些實施例中，每天投與約200 mg至約800 mg的化合物1或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物。在一些實施例中，每天投與約100 mg至約800 mg的化合物1或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物。在一些實施例中，每天投與約200 mg至約800 mg的化合物1或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物。在一些實施例中，每天投與約100 mg至約600 mg的化合物1或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物。在一些實施例中，每天投與約200 mg至約600 mg的化合物1或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物。在一些實施例中，每天投與約300 mg至約600 mg的化合物1或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物。在一些實施例中，每天投與約100 mg至約400 mg的化合物1或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物。在一

些實施例中，每天投與約200 mg至約400 mg的化合物1或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物。在一些實施例中，每日投與約300 mg至約400 mg的化合物1或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物。

【0097】 在一些實施例中，每天投與小於約2000 mg的化合物1或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物。在一些實施例中，每天投與小於約1800 mg的化合物1或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物。在一些實施例中，每天投與小於約1600 mg的化合物1或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物。在一些實施例中，每天投與小於約1400 mg的化合物1或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物。在一些實施例中，每天投與小於約1200 mg的化合物1或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物。在一些實施例中，每天投與小於約1000 mg的化合物1或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物。在一些實施例中，每天投與小於約800 mg的化合物1或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物。在一些實施例中，每天投與小於約600 mg的化合物1或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物。在一些實施例中，每天投與小於約500 mg的化合物1或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物。在一些實施例中，每天投與小於約400 mg的化合物1或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物。在一些實施例中，每天投與小於約300 mg的化合物1或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物。在一些實施例中，每天投與小於約200 mg的化合物1或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物。

【0098】 在一些實施例中，本文中所描述之方法包括投與本文中所描述之醫藥組合物，其中受試者處於進食狀態。在一些實施例中，本文中所描述之方法包括投與本文中所描述之醫藥組合物，其中受試者處於空腹狀態。

【0099】 在一些實施例中，本文中所描述之方法包括在就寢時間投與本文中所描述之醫藥組合物。

【0100】 在一些實施例中，本文中所描述之方法包括在睡覺前小於約4小時投與本文中所描述之醫藥組合物。在一些實施例中，本文中所描述之方法包括在睡覺前小於約3小時投與本文中所描述之醫藥組合物。在一些實施例中，本文中所描述之方法包括在睡覺前小於約2小時投與本文中所描述之醫藥組合物。在一些實施例中，本文中所描述之方法包括在睡覺前小於約1小時投與本文中所描述之醫藥組合物。在一些實施例中，本文中所描述之方法包括在睡覺前小於約30 min投與本文中所描述之醫藥組合物。

【0101】 在一些實施例中，本文中所描述之方法包括在晚上投與本文中所描述之醫藥組合物。

【0102】 在一些實施例中，本文中所描述之方法包括在晚上約11點投與本文中所描述之醫藥組合物。在一些實施例中，本文中所描述之方法包括在晚上約10點投與本文中所描述之醫藥組合物。在一些實施例中，本文中所描述之方法包括在晚上約9點投與本文中所描述之醫藥組合物。在一些實施例中，本文中所描述之方法包括在晚上約8點投與本文中所描述之醫藥組合物。

【0103】 在一些實施例中，本文中所描述之方法包括在促腎上腺皮質激素(ACTH)之所預期晝夜釋放時或之前投與本文中所描述之醫藥組合物。在一些實施例中，本文中所描述之方法包括在促腎上腺皮質激素(ACTH)之所預期晝夜釋放之前約3-4小時投與本文中所描述之醫藥組合物。

組合療法

【0104】本文中揭示一種治療有需要之受試者之先天性腎上腺增生(CAH)的方法，該方法包含投與化合物1或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物與糖皮質激素之組合。在一些實施例中，與不包含投與化合物1或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物的方法相比，所投與糖皮質激素之量減少。

【0105】在一些實施例中，本文中所描述之方法將所投與糖皮質激素之量自超生理學量減少至生理學量。

【0106】在一些實施例中，本文中所描述之方法減少與高劑量糖皮質激素療法相關的症狀。在一些實施例中，與高劑量糖皮質激素療法相關的症狀為肥胖症、胰島素抗性、代謝異常、高血壓、心血管疾病或骨質疏鬆。

【0107】在一些實施例中，與不包含投與化合物1或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物的方法相比，所投與糖皮質激素之量減小了約5%、約10%、約15%、約20%、約25%、約30%、約35%、約40%、約45%、約50%、約55%、約60%、約65%、約70%、約80%或約90%。在一些實施例中，與不包含投與化合物1或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物的方法相比，所投與糖皮質激素之量減小了約5%、約10%、約15%、約20%、約25%、約30%、約35%、約40%、約45%、約50%、約55%或約60%。

【0108】在一些實施例中，與不包含投與化合物1或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物的方法相比，所投與糖皮質激素之量減小了約1%至約90%、約1%至約60%、約1%至約30%、約1%至約10%、約10%至約50%、約10%至約40%、約10%至約30%、約15%至約25%、約20%至約

30%、約5%至約25%、約20%至約50%、約30%至約60%或約40%至約70%。

【0109】 在一些實施例中，糖皮質激素以介於約0.1 mg/天與約25 mg/天之間的劑量投與。在一些實施例中，糖皮質激素以介於約1 mg/天與約20 mg/天之間的劑量投與。在一些實施例中，糖皮質激素以介於約1 mg/天與約15 mg/天之間的劑量投與。在一些實施例中，糖皮質激素以介於約1 mg/天與約12 mg/天之間的劑量投與。在一些實施例中，糖皮質激素以介於約1 mg/天與約11 mg/天之間的劑量投與。在一些實施例中，糖皮質激素以介於約1 mg/天與約10 mg/天之間的劑量投與。在一些實施例中，糖皮質激素以介於約1 mg/天與約9 mg/天之間的劑量投與。在一些實施例中，糖皮質激素以介於約1 mg/天與約8 mg/天之間的劑量投與。在一些實施例中，糖皮質激素以介於約1 mg/天與約7 mg/天之間的劑量投與。在一些實施例中，糖皮質激素以介於約1 mg/天與約6 mg/天之間的劑量投與。在一些實施例中，糖皮質激素以介於約1 mg/天與約5 mg/天之間的劑量投與。在一些實施例中，糖皮質激素以介於約1 mg/天與約4 mg/天之間的劑量投與。在一些實施例中，糖皮質激素以介於約1 mg/天與約3 mg/天之間的劑量投與。在一些實施例中，糖皮質激素以介於約1 mg/天與約2 mg/天之間的劑量投與。在一些實施例中，糖皮質激素以介於約3 mg/天與約13 mg/天之間的劑量投與。在一些實施例中，糖皮質激素以介於約5 mg/天與約11 mg/天之間的劑量投與。在一些實施例中，糖皮質激素以介於約8 mg/天與約11 mg/天之間的劑量投與。在一些實施例中，糖皮質激素以介於約9 mg/天與約12 mg/天之間的劑量投與。在一些實施例中，糖皮質激素以介於約9 mg/天與約10 mg/天之間的劑量投與。在一些實施例

中，糖皮質激素以介於約5 mg/天與約10 mg/天之間的劑量投與。

【0110】 在一些實施例中，化合物1或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物與糖皮質激素同時投與。在一些實施例中，化合物1或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物與糖皮質激素在一種醫藥組合物中投與。在一些實施例中，化合物1或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物與糖皮質激素在獨立醫藥組合物中同時投與。

【0111】 在一些實施例中，化合物1或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物與糖皮質激素依序投與。在一些實施例中，化合物1或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物與糖皮質激素在24小時內投與。在一些實施例中，化合物1或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物與糖皮質激素在12小時內投與。在一些實施例中，化合物1或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物與糖皮質激素在8小時內投與。在一些實施例中，化合物1或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物與糖皮質激素在6小時內投與。在一些實施例中，化合物1或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物與糖皮質激素在4小時內投與。在一些實施例中，化合物1或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物與糖皮質激素在2小時內投與。在一些實施例中，化合物1或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物與糖皮質激素在1小時內投與。在一些實施例中，化合物1或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物與糖皮質激素在30分鐘內投與。在一些實施例中，化合物1或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物與糖皮質激素在10分鐘內投與。

【0112】 在一些實施例中，糖皮質激素為倍氯米松 (beclomethasone)、倍他米松(betamethasone)、布地奈德(budesonide)、可的松(cortisone)、地塞米松(dexamethasone)、氫皮質酮、甲潑尼龍

(methylprednisolone)、潑尼龍(prednisolone)、潑尼松(prednisone)或曲安西龍(triamcinolone)。在一些實施例中，糖皮質激素為氫皮質酮。

【0113】 在一些實施例中，糖皮質激素為氫皮質酮，且所投與劑量小於15-25 mg/天之推薦劑量。

【0114】 在一些實施例中，糖皮質激素為潑尼松，且所投與劑量小於5-7.5 mg/天之推薦劑量。

【0115】 在一些實施例中，糖皮質激素為潑尼龍，且所投與劑量小於4-6 mg/天之推薦劑量。

【0116】 在一些實施例中，糖皮質激素為地塞米松，且所投與劑量小於0.25-0.5 mg/天之推薦劑量。

【0117】 本文中揭示一種治療有需要之受試者之先天性腎上腺增生(CAH)的方法，該方法包含投與以下之組合：化合物1或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物；糖皮質激素；及視情況鹽皮質激素。在一些實施例中，糖皮質激素為氟氫可的松，且劑量小於0.05-0.2 mg/天之推薦劑量。

實例

【0118】 以下實例進一步說明本發明，但不應視為以任何方式限制其範疇。特定言之，處理條件僅為例示性的，且可易於由一般熟習此項技術者改變。

【0119】 除非本文中另外指示或與上下文明顯矛盾，否則本文中所描述之所有方法均可以適合之順序進行。除非另外主張，否則使用本文中所提供的任何及所有實例或例示性語言(例如，「諸如」)僅意欲較好地闡明本發明，而不對本發明之範疇造成限制。除非另外定義，否則本文中所使用之所有技術及科學術語具有與熟習本發明所屬技術者通常所理解相同

之含義。

實例1：醫藥組合物

【0120】 將醫藥組合物製造為含有200 mg經微粉化之化合物1且平均大小為10微米或更小的大小1之白色硬明膠膠囊。醫藥組合物不含額外賦形劑。

實例2：醫藥組合物之穩定性

穩定性資料概述

【0121】 醫藥組合物穩定性研究之概述提供於表1中。醫藥組合物為在無添加之賦形劑之情況下經純填充至大小0的膠囊中之化合物1，呈3個強度組態：1 mg、5 mg及50 mg。膠囊為經封裝於基於聚氯乙烯(PVC)之膜中之泡殼。

【0122】 在長期及加速條件下，貫穿穩定性研究過程所評價之屬性中之任一者之三個批次中未觀測到顯著趨勢。

表1. 穩定性概述

批次號	強度	CCS	穩定性條件	可獲得資料
#1	1-mg	基於PVC之泡殼包裝	25°C/60% RH	6個月
			40°C/75% RH	6個月
#2	5-mg	基於PVC之泡殼包裝	25°C/60% RH	6個月
			40°C/75% RH	6個月
#3	50-mg	基於PVC之泡殼包裝	25°C/60% RH	6個月
			40°C/75% RH	6個月
#4	200-mg	75 mL HDPE瓶	25°C/60% RH	1個月
			40°C/75% RH	9個月
#5	200-mg	30 mL HDPE瓶	25°C/60% RH	6個月
			40°C/75% RH	6個月
#6	200-mg	30 mL HDPE瓶	25°C/60% RH	6個月
			40°C/75% RH	6個月

CCS = 容器閉合件系統；CRC = 防止兒童開啟閉合件；DoM = 製造日期；HDPE = 高密度聚乙烯；PVC = 聚氯乙烯

穩定性方案

【0123】 各種醫藥組合物之穩定性方案提供於表2、3及4中。

表2. 穩定性方案

測試	接受標準	時間(月)			
		T ₀	1	3	6
外觀	含有黃色粉末、泡殼包裝及箔片襯底 無破損的大小0之藍色膠囊	X	A、B	A、B	A、B
分析	報導(標示值%)	X	A、B	A、B	A、B
相關物質	報導RRT及各單獨物種%與總%	X	A、B	A、B	A、B
崩解	報導	X	A、B	A、B	A、B

RRT =相對滯留時間

在開始研究時執行X測試

A樣本在25 ± 2℃/60 ± 5% RH之長期條件下儲存

B樣本在40 ± 2℃/75 ± 5% RH之加速條件下儲存

表3. 穩定性方案(於30 mL HDPE 瓶中之200 mg膠囊)

測試	接受標準	時間(月)			
		T ₀	1	3	6
外觀	含有灰白色至黃色粉末 之大小1之白色膠囊	X	A、B	A、B	A、B
分析(LC%)	90.0 - 110.0	X	A、B	A、B	A、B
相關物質 任何未指定雜質(%) 總雜質(%)	≤ 1.0 ≤ 2.0	X	A、B	A、B	A、B
崩解(min)	NMT 15	X	A、B	A、B	A、B
水活性	報導結果	X	A、B	A、B	A、B

LC =標示值；NMT =不超過

在開始研究時執行X測試

A樣本在25 ± 2℃/60 ± 5% RH之長期條件下儲存

B樣本在40 ± 2℃/75 ± 5% RH之加速條件下儲存

表4. 待用於2期臨床研究之批次的穩定性方案(於30 mL HDPE瓶中之200 mg膠囊)

測試	接受標準	時間(月)					
		T ₀	1	3	6	9	12
外觀	含有灰白色至黃色粉末之大小1之白色膠囊	X	B	A、B	A、B	A	A
分析(LC%)	90.0 - 110.0	X	B	A、B	A、B	A	A
相關物質 任何未指定雜質(%) 總雜質(%)	≤ 1.0 ≤ 2.0	X	B	A、B	A、B	A	A
崩解(min)	NMT 15	X	B	A、B	A、B	A	A
水活性	報導結果	X	n/a	n/a	n/a	A	A
微生物計數 總好氧微生物數 (CFU/g) 總組合酵母菌及黴菌 (CFU/g)數	NMT 2000 CFU/g NMT 200 CFU/g	X	n/a	n/a	n/a	A	A
指定微生物大腸桿菌 (<i>E. coli</i>)之測試(/g)	不存在	X	n/a	n/a	n/a	A	A

CFU = 菌落形成單位；LC = 標示值；n/a = 不適用；NMT = 不超過
在開始研究時執行X測試

A樣本在25 ± 2°C/60 ± 5% RH之長期條件下儲存

B樣本在40 ± 2°C/75 ± 5% RH之加速條件下儲存

【0124】 支持性數據顯示，醫藥組合物在至少6個月內(研究終點)穩定。在長期及加速條件下未觀測到負面傾向。分析結果在整個研究中一致，且在穩定性研究期間未觀測到新的相關物質物種。將呈泡殼包裝組態儲存之批次所報導之穩定性結果視為支持30 mL HDPE瓶、感應式密封及兒童保護蓋之最新封裝組態。任一組態中均沒有賦形劑，且兩種組態皆提供避光保護。

實例3：第1期臨床研究

【0125】 在健康成人志願者之2個第1期研究中研究化合物1。

【0126】 研究1為研究以口服方式給予健康成人受試者單次遞增劑量之化合物1的安全性、耐受性及PK的首次人體研究。在廣泛範圍之單次口服劑量內進行安全性及耐受性評估，且在已審閱來自前述劑量之安全性資料之前不進行劑量遞增。來自此研究之數據用於選擇研究2的劑量。

【0127】 由研究2之兩部分多重劑量研究測定重複每日劑量之化合物1的安全性及耐受性，且探討對與治療酒精依賴性相關之生物標記之影響。B部分探討化合物1與咪達唑侖(midazolam) (細胞色素P450 3A4 [CYP3A4]受質)之相互作用，測定化合物1是否顯著抑制被CYP3A4代謝之藥物的代謝作用。

【0128】 在研究1中，向健康成人受試者，在進食狀態下投與2、10、50、150、400或800 mg，及在空腹狀態下投與150 mg之單次PO劑量之化合物1。出現中度延遲吸收，在進食狀態下，在投藥之後4-6小時之間達到峰值 C_{max} 。

【0129】 表5提供在各劑量下之PK參數的概述。在進食狀態下投與化合物1時，達到最大血漿濃度之中值時間(T_{max})出現在4與6小時之間。在空腹狀態下投與150 mg 化合物1時，中值 T_{max} 為10.05小時且範圍介於6與12小時之間，表示空腹狀態下可能延遲吸收。單次PO劑量(進食及空腹狀態)之後的平均半衰期($t_{1/2}$)介於31與44小時之間，範圍介於11至101小時。表觀體積分佈(V_z/F)較大，且呈現高度可變性，其中在400 mg及800 mg之2個最高劑量下觀測到最大變化。

表5. 健康志願者(全部進食)中單次口服劑量投與之後的化合物1之藥物動力學參數的概述

PK參數	幾何平均值 (CV%)					
	分析物=血漿化合物1					
	2 mg	10 mg	50 mg	150 mg	400 mg	800 mg
N	6	6	6	6	6	6
C _{max} (ng/mL)	0.867 (53)	3.01 (87)	19.5 (39)	93.4 (22)	207 (92)	382 (110)
T _{max} ^a (h)	6.00 (4.00-6.00)	4.00 (2.00 -6.00)	4.00 (3.00 - 6.00)	4.00 (3.00 - 6.00)	4.00 (3.00 - 6.00)	6.00 (4.00 - 6.00)
t _{1/2} ^b (h)	NC (NC)	NC (NC)	31 (10.8-53.4)	29.2 (20.0 - 41.5)	44.2 (20.2 - 101)	41.9 (24.1 - 67.8)
AUC _{0-t最後} (ng • h/mL)	NC (NC)	NC (NC)	152 (60)	891 (26)	2300 (103)	4390 (100)
AUC _{0-∞} (ng • h/mL)	NC (NC)	NC (NC)	165 (64)	956 (25)	2580 (93)	4850 (95)
CL/F (L/h)	NC (NC)	NC (NC)	302 (64)	157 (25)	155 (93)	165 (95)
V _z /F (L)	NC (NC)	NC (NC)	13500 (45)	6620 (38)	9890 (212)	9970 (144)
V _{ss} /F (L)	NC (NC)	NC (NC)	8080 (36)	4600 (33)	6580 (152)	6820 (120)

AUC =血漿濃度-時間曲線下之面積；CL/F =口服清除率；C_{max} =最大血漿濃度；CV =變化係數；NC =不可計算；t_{1/2} =消除半衰期；T_{max}=達至最大血漿濃度之時間；V_{ss}/F =穩態下的分佈體積；V_z/F =末期時之分佈體積

- a 中值(範圍)
- b 幾何平均值(範圍)

【0130】 作為此單次劑量遞增研究之部分，執行食物影響PK研究，以檢查150 mg之劑量下進食及空腹狀態兩者下的化合物1暴露。在此等2個劑量組中之各者中向總共6個受試者投與150 mg化合物1。在此等6個受試者中，4個受試者在進食及空腹狀態兩者下接受相同劑量之化合物1。在與標準化早餐用餐之後5分鐘內給予，在相同劑量下之平均曲線比較時，在空腹狀態下投與化合物1產生扁平得多的平均濃度-時間(亦即，具有明

顯較低吸收)曲線。進食狀態下150 mg之劑量的平均AUC_{0-∞}及C_{max}值大致比空腹狀態下之彼等值分別大3倍及11倍。表6提供在進食及空腹狀態條件兩者下150 mg之劑量的PK參數之概述。

表6. 健康志願者中在進食與空腹狀態下單次口服劑量投與之後的化合物1之藥物動力學參數的概述

藥物動力學參數	幾何平均值(CV %)	
	分析物=血漿化合物1	
	150 mg，進食	150 mg，空腹
N	6	6
C _{max} (ng/mL)	93.4 (22)	8.22 (83)
T _{max} ^a (h)	4.00 (3.00 - 6.00)	10.05 (6.00 - 12.00)
t _{1/2} ^b (h)	29.2 (20.0 - 41.5)	38.4 (24.2 - 88.5)
AUC _{0-t最後} (ng · h/mL)	891 (26)	288 (48)
AUC _{0-∞} (ng · h/mL)	956 (25)	331 (44)
CL/F (L/h)	157 (25)	454 (44)
V _z /F (L)	6620 (38)	25100 (81)
V _{ss} /F (L)	4600 (33)	25200 (68)

AUC =血漿濃度-時間曲線下之面積；CL/F =表觀總身體清除率；C_{max} =最大血漿濃度；CV =變化係數；N =受試者的數目；NC =不可計算；PK =藥物動力學；T_{max}=達至最大血漿濃度之時間；t_{1/2} =消除半衰期；V_{ss}F =在血管外投與後在末期期間穩態下之表觀體積分佈；V_z/F =在血管外投與後在末期期間之表觀體積分佈。

- a 中值(範圍)
- b 幾何平均值(範圍)

【0131】 在進食狀態下投與時，單獨地分析50至800 mg之化合物1之劑量比例的PK參數AUC_{0-∞}及C_{max}。分析結果表明，對於每一劑量加倍

而言，可預期AUC_{0-∞}比在劑量比例下所預期的增加1.74倍。C_{max}呈現多於劑量比例，但縮甲醛測試由於90%信賴區間部分在0.8至1.25間隔內而不確定。進食狀態下在投與劑量中之劑量比例可不基於AUC_{0-∞}或C_{max}而得出結論。

【0132】亦在多劑量、劑量遞增研究(研究2)中評價PK。在研究之A部分中，受試者分成3個群體，且接受50、150或200 mg 化合物1或安慰劑(在各群體中，至少6個受試者接受化合物1且2個受試者接受安慰劑) 14個連續日。化合物1之血液濃度在給藥2週之後接近於穩態位準，且積聚比率介於2.51至3.65之間。B部分研究化合物1與咪達唑侖(CYP3A4受質)之相互作用，由此判定此化合物是否明顯地抑制由CYP3A4代謝之藥物的代謝，收集連續血液樣本以判定在已投與單次劑量之化合物1之後及在穩態下所研究藥物的血漿濃度。所有劑量在進食狀態下出現。亦在給藥週期之前及期間，進行日皮質醇位準之評估以及在葡萄糖夾鉗條件下時之評估。

【0133】化合物1之總體濃度時間曲線展示，吸收適當延遲，其中C_{max}在口服給藥之後5個小時的中值時達成。與單次劑量研究(研究1)一致，濃度呈現以雙指數方式下降，其特徵為在第一個24小時內快速降低。在2週之多個每日給藥之後，化合物1之t_{1/2}超過100小時；因此，化合物1之積聚比率介於2.51至3.65之間(參見表7)。T_{max}呈現在不同劑量中一致。150及200 mg之總體半衰期、重量標準化之CL/F及V/F一致。然而，此等的後2個參數之值在50 mg之劑量下幾乎加倍。表觀清除率及表觀分佈體積之變化(CV%)較大，且不隨著重量標準化而減少。

表7. 在研究之A部分中，在50 mg、150 mg及200 mg化合物1的單次(第1天)及多次(第14天)口服劑量之後，化合物1的非室體藥物動力學參數之概述

	幾何平均值 (CV%)					
	50 mg 第1天	150 mg 第1天	200 mg 第1天	50 mg 第14天	150 mg 第14天	200 mg 第14天
N	8	9	7	8	9	6
C _{max} (ng/mL)	22.7 (59)	127 (52)	143 (62)	50.3 (56)	222 (58)	314 (93)
T _{max} ^a (hr)	4.52 (3.00 - 10.00)	5.00 (5.00 - 6.00)	5.00 (2.00 - 5.00)	5.00 (3.00 - 5.00)	5.00 (3.00 - 5.03)	5.00 (3.00 - 5.00)
有效t _{1/2} ^b (hr)	NC NC	NC NC	NC NC	37.7 (27.4)	32.7 (29.7)	52.0
AUC _{0-∞} (ng•hr/mL)	NC NC	NC NC	NC NC	980 (53.8)	4680 (104)	5660 (122)
AUC _{0-24h} (ng•hr/mL)	97.6 (58)	590 (56)	559 (55°)	273 (56)	1480 (66)	2040 (98)
C _{avg} (ng/mL)	NC NC	NC NC	NC NC	11.4 (56)	61.7 (66)	85.0 (98)
CL _{aa} /F (L/hr)	NC NC	NC NC	NC NC	183 (56)	101 (66)	98 (98)
WT-norm						
Cl _{aa} /F (L/hr/kg)	NC NC	NC NC	NC NC	2.88 (46.9)	1.42 (72.9)	1.50 (89.9)
V _z /F (L)	NC NC	NC NC	NC NC	33500 (90)	17600 (59)	16300 (76)
V _{ss} /F (L)	NC NC	NC NC	NC NC	12900 (91)	6170 (40)	5080 (78)
WT-norm						
V _{ss} /F (L/kg)	NC NC NC	NC NC NC	NC NC NC	204 (71.3) 2.80	86.5 (41.0) 2.51	77.4 (68.6) 3.65
R _A	NC	NC	NC	(27.4)	(29.7)	(34.4)

AUC = 血漿濃度-時間曲線下之面積；CL/F = 表觀清除率；C_{max} = 最大血漿濃度；RA = 經計算為第14天AUC₀₋₂₄/第1天AUC₀₋₂₄之積聚比率；t_{1/2} = 終半衰期；有效t_{1/2} = 由積聚比率計算之半衰期；T_{max}=最大血漿濃度之時間；V_{ss}/F = 穩態下的分佈體積；V_z/F = 末期時之分佈體積；WT-norm = 標準化之重量

- ^a 中值(範圍)。
- ^b 幾何平均值(範圍)。
- ^c n = 6，丟棄受試者306，不包括於概括統計量之計算中。

【0134】 表8呈現在所測試劑量範圍內AUC₀₋₂₄及C_{max}的劑量比例評估之結果。對於AUC₀₋₂₄及C_{max}而言，第1天及第14天之經調節平均斜率之值全部高於1，表明在增大劑量之情況下略微多於AUC₀₋₂₄及C_{max}值的比例增加。

表8. 如由血漿化合物1之功率模型評估之劑量比例之評估的概述

參數	天	平均斜率	標準誤差	斜率之90% CI	CV%
AUC ₀₋₂₄ (ng hr/mL)	1	1.40	0.194	(1.069, 1.737)	59.3
	14	1.48	0.221	(1.104, 1.864)	69.1
C _{max} (ng/mL)	1	1.41	0.185	(1.092, 1.728)	57.5
	14	1.33	0.210	(0.972, 1.693)	64.8

AUC =血漿濃度-時間曲線下之面積；C_{max} =最大血漿濃度

安全性

【0135】 在健康成人志願者中，在2個1期研究(研究1及研究2)中評價化合物1的安全性。在兩個研究中，評價不良跡象(AE)、臨床實驗室測試、生命體徵(仰臥血壓及脈搏率)及心電圖(ECG)。總體而言，在研究1中，化合物1具有良好耐受性。在以至多200 mg之多劑量投與時，化合物1在所研究的健康受試者群體中一般具有良好耐受性。

【0136】 在研究1中，研究對治療酒精依賴之關聯性的生物標記之影響。成癮研究中心庫存調查表(ARCI-49)之五集群用於分別比較化合物1與安慰劑之效果：嗎啡鹼-苯丙胺(Benzedrine)組量表測定欣快症；麥角酸-酸-二乙胺組表估計焦慮及軀體變化；戊巴比妥-氯丙嗪-醇組量表測定鎮靜；苯丙胺組(BG)量表測定心智效率及能量；安非他命組量表測定d-安

非他命之效果。各集群中未觀測到自基線之變化或安慰劑差異的全身圖案或劑量-反應。

【0137】 綜上所述，健康男性及女性受試者較好耐受至多800 mg的單次口服劑量及至多200 mg之多劑量的化合物1。

實例4：2期多劑量、劑量遞增臨床研究

【0138】 2期研究之群體A包括化合物1用於治療患有典型CAH的成年人之6週、多劑量、劑量遞增研究。在篩檢之後，符合條件之患者將加入6週治療期，隨後4週清除/安全性後續期。

【0139】 此群體將在大致9個患者中實施，該等患者將每日接受化合物1至多6週。化合物1將以口服每日劑量投與。患者將在2週間隔下經由三種遞增劑量強度經歷化合物1的滴定。患者將具有在基線所執行之隔夜PK/PD評估，該等評估包括在投與第一次劑量後的PK/PD之給藥前隔夜評估及給藥後隔夜評估。在各2週給藥期結束時，患者將返回以進行單次隔夜訪視，以供穩態PK/PD評估。後續門診病人訪視將在其最後給藥後30天出現。在初始群體(群體A)完成時，研究將在至多3個連續群體(群體B、C及D)之情況下進行多次遞增劑量(multiple ascending dose, MAD)設計，以進一步評價各種SPR001給藥方案之安全性、PK及PD，且以確認最佳給藥方案。各群體將經歷2週導入期、2週治療期及30天清除及安全性後續期。在將在篩檢期間出現的導入期期間，受試者將在紙張日記中記錄所採用糖皮質激素藥療之各劑量、各用餐之時間及其每日睡覺與起床的時間，以確保符合背景糖皮質激素方案及其每日常規的穩定性。

【0140】 群體B中之患者將以200 mg BID接受研究藥物，其中一次劑量在上午及一次劑量在晚上，或者用餐或食用標準化點心。對於群體C

及D而言，劑量及給藥頻率及時程將基於來自先前群體之中期資料而判定。然而，各連續群體之劑量將限制在先前群體之每日劑量的兩倍下。

研究設計

- 研究類型：介入
- 主要目的：治療
- 研究期：2期
- 介入研究模型：順序指配
- 群體的數目：至多4個
- 遮罩：無遮罩
- 分配：非隨機
- 參與人：至多大致27個[預期]

隊組及介入

隊組	指配介入
實驗：群體A 第一組9個患者將以200 mg每日一次之劑量強度投與化合物1持續2週，且每天遞增600 mg持續2週及每天遞增1,000 mg持續2週。	藥物：化合物1 200 mg之膠囊
實驗：群體B 群體B患者將以200 mg每日兩次(BID)之劑量強度投與化合物1持續2週。	藥物：化合物1 200 mg之膠囊
實驗：群體C 群體C之劑量/給藥方案將基於來自先前群體的安全性及PK/PD資料之中期審閱而判定	藥物：化合物1 50 mg或200 mg之膠囊
實驗：群體D 群體C之劑量/給藥方案將基於來自先前群體的安全性及PK/PD資料之中期審閱而判定	藥物：化合物1 50 mg或200 mg之膠囊

結果量測

主要結果量測：

1. 評價化合物1在患有CAH之受試者中的安全性。
2. 評估化合物1在患有典型CAH之受試者中的功效，如藉由與基線相

比在17-OHP中之百分比變化及絕對變化所量測。

次要結果量測：

3. 探究造成ACTH、雄烯二酮及辜固酮之血漿濃度中之藥力學變化的化合物1之劑量，如藉由利用劑量自基線之絕對變化及百分比變化所量測。

4. 測定化合物1在患有CAH之受試者中的藥物動力學。

5. 探究藥力學與藥物動力學之間的潛在關係。

探究

7. 探究造成尿液中之藥力學生物標記中之變化的化合物1之劑量，如藉由利用劑量自基線的絕對變化及百分比變化所量測。

適用性

- 最小年齡：18歲
- 最大年齡：
- 性別：全部
- 基於性別：否
- 接受健康志願者：否
- 準則：納入

準則：

納入準則：

- 男性及女性患者年齡18或更大
- 所記錄典型CAH之診斷歸因於21-羥化酶不足
- 在篩選時升高之17-OHP
- 處於30天最小值之穩定糖皮質激素替代方案

排除準則：

- 臨床上顯著不穩定醫學病況、疾病或慢性疾病
- 臨床上顯著精神病症。
- 臨床上顯著異常實驗室發現或評估
- 兩側腎上腺切除術或垂體機能減退症之病史
- 懷孕或哺乳女性
- 在30天內使用任何其他研究性藥物
- 不能理解及遵守研究程序、瞭解風險及/或不願意提供書面知情同意書。

結果：

2期研究展示，化合物1一般較好耐受。研究在探究廣泛範圍的劑量(5倍範圍)之後確立安全劑量之範圍(參見圖1)。

【0141】 相對於對化合物1之患者級別反應，80%展示減少之ACTH(參見圖2)。一般而言，ACTH減輕展現目標接合及功能性CRF₁受體拮抗。80%患者受試者展現ACTH減少。70%受試者展現多於25%之ACTH減少。40%受試者在治療後處於正常範圍。

【0142】 17-OHP減少展現基於標準指導原則之疾病的「控制」。此允許類固醇逐漸減少。80%受試者展現17-OHP減少(參見圖3)。50%受試者展現多於25%之17-OHP減少。50%受試者在治療後處於指南範圍(1200 ng/dL)內。

【0143】 化合物1減輕早晨A4上升，此指示控制過量雄激素產生及相關症狀之能力(參見圖4)。100%受試者展現雄烯二酮減少(在各種劑量下)。60%受試者展現多於25%之雄烯二酮減少。50%受試者在治療後處於

正常參考範圍內。

實例5：調配物研發

【0144】 此實驗之目標為：(1)評價不同調配物以獲得化合物1 200 mg立即釋放核心錠劑；(2)評價化合物1錠劑在濕式粒化製程及在使用 Gelucire 48/16及/或維生素E TPGS粒化中的溶解曲線；及(3)評價錠劑/膠囊在各種生物相關介質及沉沒條件中之溶解度，以比較API在膠囊中之溶解度。

實驗結果

【0145】 化合物1錠劑之調配在兩階段中執行。

【0146】 在第一製造階段中，製造兩種立即釋放試驗調配物。第一次試驗涉及使用Gelucire (10%)粒化化合物1，且包括填充劑及崩解劑。界面活性劑未用於其調配。顆粒最終經摻合及壓縮呈500 mg錠劑重量。顆粒及壓縮中未觀測到問題。第二次試驗涉及使用HPC作為黏合劑與填充劑及崩解劑一起之濕式粒化。月桂基硫酸鈉以1%的濃度用作界面活性劑。在與第一次試驗相比時顆粒更軟，且最終摻合物具有不良流動性。增加超顆粒部分中之填充劑，以改良在壓縮期間之流動性及重量差異。錠劑經壓縮呈600 mg錠劑重量。測試第一及第二試驗批次在以下不同生物相關介質中之溶解度：SGF (模擬胃液)、SIF (模擬腸液)、FaSSIF (空腹狀態模擬腸液)及FeSSIF (進食狀態模擬腸液)。

【0147】 在第二製造階段中，製造具有呈8%之百分比的Gelucire及維生素E TPGS及具有高濃度月桂基硫酸鈉之兩種額外調配物。界面活性劑之百分比增加至7%。錠劑經壓縮呈570 mg錠劑重量。製造製程中未觀測到問題。其他研發包括使用高濃度Gelucire (25%)製造。歸因於調配物

中之高濃度Gelucire，顆粒可不經壓縮且手動地填充至大小0之膠囊中。

【0148】 推薦濕式粒化製程之其他研發，此係由於流動性不良且顆粒之粒子大小並非最佳。來自濕式粒化調配物之顆粒在壓縮期間亦展示重量差異。

【0149】 SIF及FaSSIF中之釋放極低，對於Gelucire及HPC調配物而言在60分鐘時之範圍介於0.5%至3%之間。SGF及FeSSIF中之釋放較高，且在60分鐘內之範圍為11-16%。SGF及FeSSIF中之較高釋放可歸因於介質中存在界面活性劑。然而，生物相關介質中之溶解並不展示隨著脂質賦形劑或高濃度界面活性劑而改良。SIF及FeSSIF中之釋放低於2%，在60分鐘時，在SGF中大致15%及在FeSSIR中10%。溶解並不展示隨著膠囊調配物中之高濃度Gelucire而改良。API在膠囊及不同調配物中的溶解之比較並不展示溶解中之任何改良。亦利用濕式粒化調配物及Gelucire調配物來執行動物pK研究。溶解及pK研究指示，當前調配物方法可能不適合於改良化合物1之生物可用性或最小化食物影響。對2/3期研究之化合物1推薦不同調配物方法。

實例6：基本錠劑調配物

【0150】 一般實驗之目標為研發、製造及商業化不可溶(在水中及範圍介於1.2至7.5的全部生理pH下之溶解度小於0.002 mg/mL)之藥物及至多200 mg的劑量強度之小錠劑或膠囊。錠劑應使用USP裝置I或II即刻釋放於溶解介質中。

成功準則

1. 對於200 mg之劑量強度而言，錠劑大小小於400 mg
2. 多於70%在60分鐘內溶解於習知溶解介質中。

一般製造程序

【0151】 手動地篩分相關賦形劑且隨後乾性混合。添加黏合劑溶液，且混合物進行濕式粒化。顆粒隨後經濕式研磨且乾燥。所得顆粒經乾性研磨，且添加至其他相關共用顆粒及賦形劑中。混合物隨後壓縮成錠劑至目標錠劑重量。

【0152】 用最少量及最少數目之賦形劑來研發粒化。顆粒由至少90%化合物1與界面活性劑及黏合劑以及在一些情況下超級崩解劑組成。在粒化成功之後，添加其他賦形劑以實現壓縮。此等賦形劑包括壓縮助劑、潤滑劑、抗黏著試劑及超級崩解劑。

【0153】 兩種摻合物為顆粒狀的。一種摻合物具有95%化合物1、1%月桂基硫酸鈉及4% HPC-EXF。第二摻合物具有91%化合物1、1%月桂基硫酸鈉(界面活性劑及濕潤劑)、6% PVP (水溶性黏合劑)及2% Ac-di-sol (水可溶脹超級崩解劑)。

【0154】 由HPC-EXF (黏合劑)組成之顆粒進一步與SiO₂ (助流劑及抗黏著試劑)、ac-di-sol (水膨脹崩解劑)及硬脂酸鎂(潤滑劑)摻合。將不同量之MCC添加至錠劑(0%、10%及20%含量)。全部三種調配物(90%、81%及71% DL)均快速溶解，且在開盤條件下之加速穩定性期間不存在顯著變化。使用PVP作為黏合劑之粒化重複三次。第一顆粒由93%化合物1、6% PVP及1% SLS組成。此調配物展現較差製造特徵(顆粒流動性)，然而，錠劑具有可接受溶解。未實施其他穩定性。

【0155】 第二顆粒(與第一顆粒一致)具有可接受製造特徵(良好流動性及壓縮)，然而，溶解在某種程度上更慢且在極大壓力條件下之穩定性期間存在顯著變化。

【0156】 第三顆粒由91%化合物1、6% PVP、1% SLS及作為顆粒內

超級崩解劑之2% Ac-di-sol組成。顆粒進一步與SiO₂ (助流劑及抗黏著試劑)、ac-di-sol (水膨脹崩解劑)及硬脂酸鎂(潤滑劑)摻合。將不同量之MCC添加至錠劑(0%、10%及20%含量)。全部三種調配物(86%、77%及68% DL)均全部快速溶解。

【0157】 此展現具有水溶性小於0.002 mg/ml同時保持高於50%之載藥量且引起在習知溶解介質(1% SLS及USP裝置II)中之可接受溶解的成功化合物1錠劑。使用習知高剪切濕式粒化方法製造錠劑。

表10. 不同水性介質中之化合物1溶解度的概述(n = 2，在室溫下24小時)

水性介質	平衡pH	溶解度 mg/mL	標準差 (n = 2)	描述
水	7.78	0.0003	0.0000	不可溶
0.1N HCl	1.06	0.0018	0.0000	不可溶
0.01N HCl	2.06	0.0004	0.0000	不可溶
0.001N HCl	3.36	0.0003	0.0000	不可溶
pH 4.5醋酸 (USP)	4.65	0.0005	0.0000	不可溶
pH 6.0磷酸 (USP)	6.08	0.0002	0.0000	不可溶
pH 7.5磷酸 (USP)	7.57	0.0006	0.0000	不可溶
0.1N NaOH	11.65	0.0002	0.0000	不可溶
SGF	2.25	0.0204	0.0001	不可溶
FaSSIF	6.73	0.0036	0.0000	不可溶
FaSSIF	5.16	0.0104	0.0000	不可溶

實例7：錠劑調配物A

【0158】 三種調配物使用濕式製粒利用常用顆粒及PVP K30作為黏合劑製備(參見表11)。顆粒用MCC PH102稀釋，其中載藥量分別為95%、85%及75%。

表11. 製造配方A

材料	A-1		A-2		A-3	
	w/w%	mg/錠	w/w%	mg/錠	w/w%	mg/錠
常用顆粒						
化合物1	93	200.00	93	200.00	93	200.00
普維酮藥典[plasdoneK-29/32]	6	12.90	6	12.90	6	12.90
Kolliphor® SLS細粒	1	2.15	1	2.15	1	2.15
額外顆粒						

常用顆粒	95	215.05	85	215.05	75	215.05
微晶纖維素PH102	-	0.00	10	25.30	20	57.35
交聯羧甲纖維素鈉，藥典	3	6.79	3	7.59	3	8.60
二氧化矽(Aerosil200Pharma)	1	2.26	1	2.53	1	2.87
LIGAMEDMF-2-V硬脂酸鎂	1	2.26	1	2.53	1	2.87
目標錠劑重量 (mg)		226.37		253.00		286.73

【0159】 混合化合物1、普維酮及月桂基硫酸鈉以產生乾混合物。將水添加至乾混合物中，且以約550 - 560 rpm之葉輪速度進行濕式粒化。濕式顆粒隨後經篩分且乾燥。乾性顆粒經乾性篩分，其後將顆粒壓縮成錠劑。

【0160】 在製程控制測試中，各錠劑令人滿意。A-1及A-3之溶解結果展示類似曲線，而A-2在前幾個點中比另兩者略慢(參見表12及圖5)。

表12. 製造配方A之溶解

在50 rpm及900 ml下使用USP-II (藥式)，在0.1N HCl + 1.0% SDS介質中之溶解			
時間點(分鐘)	A-1	A-2	A-3
5分鐘	48.4	35.0	46.7
10分鐘	58.3	48.2	56.4
15分鐘	65.2	55.9	62.2
20分鐘	70.4	61.3	65.9
30分鐘	78.1	68.3	71.9
45分鐘	85.6	77.4	79.3
60分鐘	91.5	84.1	85.1
90分鐘	98.5	92.6	91.9
120分鐘	100.5	97.2	95.6

實例8：錠劑調配物B

【0161】 三種調配物使用濕式製粒利用常用顆粒及PVP K30作為黏合劑製備(參見表13)。顆粒用MCC PH102稀釋，其中載藥量分別為95%、85%及75%。

表13. 製造配方B

材料	B-1		B-2		B-3	
	w/w%	mg/錠	w/w%	mg/錠	w/w%	mg/錠
常用顆粒						
化合物1	93	200.00	93	200.00	93	200.00
普維酮藥典[plasdoneK-29/32]	6	12.90	6	12.90	6	12.90
Kolliphor® SLS細粒	1	2.15	1	2.15	1	2.15

額外顆粒						
常用顆粒	95	215.05	85	215.05	75	215.05
微晶纖維素PH102	-	0.00	10	25.30	20	57.35
交聯羧甲纖維素鈉，藥典	3	6.79	3	7.59	3	8.60
二氧化矽(Aerosil200Pharma)	1	2.26	1	2.53	1	2.87
LIGAMEDMF-2-V硬脂酸鎂	1	2.26	1	2.53	1	2.87
目標錠劑重量 (mg)		226.37		253.00		286.73

【0162】 混合化合物1、普維酮及月桂基硫酸鈉以產生乾混合物。將水添加至乾混合物中，且以約600 - 610 rpm之葉輪速度進行濕式粒化。濕式顆粒隨後經篩分且乾燥。乾性顆粒經乾性篩分，其後將顆粒壓縮成錠劑。

【0163】 溶解結果展示比先前錠劑更慢之溶解，此可能係由更多顆粒及更大硬度造成(參見表14及圖6)。

表14. 製造配方B之溶解

在50 rpm及900 ml下使用USP-II (漿式)，在0.1N HCl + 1.0% SDS介質中之溶解			
時間點(分鐘)	B-1	B-2	B-3
5分鐘	9.4	13.7	20.4
10分鐘	21.2	33.3	47.0
15分鐘	28.6	47.8	56.4
20分鐘	34.7	54.3	61.9
30分鐘	41.8	62.0	68.2
45分鐘	49.5	70.1	74.4
60分鐘	56.3	75.8	78.8
90分鐘	66.9	84.0	84.3
120分鐘	74.8	89.5	87.4

實例9：錠劑調配物C

【0164】 三種調配物使用濕式粒化利用常用顆粒、PVP K30作為黏合劑及2%交聯羧甲纖維素鈉顆粒來製備(參見表15)。

表15. 製造配方C

材料名稱	C-1		C-2		C-3	
	w/w%	mg/錠	w/w%	mg/錠	w/w%	mg/錠
常用顆粒						
C07102401-F	91	200	91	200	91	200
普維酮藥典[plasdoneK-29/32]	6	13.2	6	13.2	6	13.2
Kolliphor® SLS細粒	1	2.2	1	2.2	1	2.2
交聯羧甲纖維素鈉，藥典	2	4.4	2	4.4	2	4.4

額外顆粒						
常用顆粒	95	219.78	85	219.78	75	219.78
微晶纖維素PH102	-	-	10	25.86	20	58.61
交聯羧甲纖維素鈉，藥典	3	6.94	3	7.76	3	8.79
二氧化矽(Aerosil200Pharma)	1	2.31	1	2.59	1	2.93
LIGAMEDMF-2-V硬脂酸鎂	1	2.31	1	2.59	1	2.93
目標錠劑重量(mg)		231.36		258.60		293.06

【0165】 將化合物1、普維酮、交聯羧甲纖維素鈉及月桂基硫酸鈉混合以產生乾混合物。將水添加至乾混合物中，且以約600 - 610 rpm之葉輪速度進行濕式粒化。濕式顆粒隨後經篩分且乾燥。乾性顆粒經乾性篩分，其後將顆粒壓縮成錠劑。

【0166】 溶解結果展示比其他錠劑更快之溶解，此可能係由額外數量之交聯羧甲纖維素鈉造成(參見表16及圖7)。

表16. 製造配方C之溶解性

在50 rpm及900 ml下使用USP-II (槳式)，在0.1N HCl + 1.0% SDS介質中之溶解			
時間點(分鐘)	1806DFP2555-02A	1806DFP2555-02B	1806DFP2555-02C
5分鐘	26.3	25.1	26.2
10分鐘	66.3	62.7	65.8
15分鐘	79.9	81.7	77.8
20分鐘	85.4	89.3	83.6
30分鐘	90.6	94.9	88.5
45分鐘	94.2	98.3	92.4
60分鐘	95.4	99.6	94.1
90分鐘	95.3	100.2	95.0
120分鐘	95.5	100.4	95.7
250RPM/5min	95.6	100.5	98.0

實例10：錠劑調配物D

【0167】 兩種調配物使用濕式粒化製備(參見表17)。

表17. 製造配方D

材料名稱	D-1			D-2		
	w/w %	mg/錠	批次配方	w/w %	mg/錠	批次配方
C07102401-F	71.25	200.000	570.00	77.35	200.000	546.00
Klucel(TM)EXF PHARM羥丙基纖維素	3.00	8.421	24.00	-	-	-
普維酮藥典[plasdoneK-29/32]	-	-	-	5.10	13.187	36.00
Kolliphor® SLS細粒	0.75	2.105	6.00	0.85	2.198	6.00

交聯羧甲纖維素鈉，藥典	-	-	-	1.70	4.396	12.00
額外顆粒材料						
微晶纖維素PH102	20.00	56.140	160.00	10.00	25.856	70.59
交聯羧甲纖維素鈉，藥典	3.00	8.421	24.00	3.00	7.757	21.18
二氧化矽(Aerosil200 Pharma)	1.00	2.807	8.00	1.00	2.586	7.06
LIGAMEDMF-2-V硬脂酸鎂	1.00	2.807	8.00	1.00	2.586	7.06
目標錠劑重量(mg)		280.701	800.00		258.566	705.89

【0168】 將化合物1、普維酮、交聯羧甲纖維素鈉及月桂基硫酸鈉混合以產生乾混合物。將水添加至乾混合物中，且以約600 - 610 rpm之葉輪速度進行濕式粒化。濕式顆粒隨後經篩分且乾燥。乾性顆粒經乾性篩分，其後將顆粒壓縮成錠劑。

【0169】 調配物D-1及D-2之釋放曲線與先前調配物類似，無顯著變化(參見表18)。

表18. 製造配方C之溶解性

在50 rpm及900 ml下使用USP-II (槳式)，在0.1N HCl + 1.0% SDS介質中之溶解		
時間點(分鐘)	D-1	D-2
5分鐘	18.7	30.6
10分鐘	43.8	72.1
15分鐘	56.9	85.1
20分鐘	65.2	91.5
30分鐘	73.9	96.4
45分鐘	81.9	99.9
60分鐘	87.1	101.3
90分鐘	92.4	102.3
120分鐘	95.6	-
250RPM/5min	99.4	100.9

【0170】 兩種調配物在SGF介質中具有更快釋放曲線(參見表19)。

表19. 製造配方C在SGF介質中之溶解性

在60 rpm及900 ml下使用USP-II(槳式)，在SGF介質中之溶解			
時間點(分鐘)	D-1	D-2	具有化合物1之膠囊
5分鐘	10.8	7.0	0.3
10分鐘	18.4	11.0	1.9
15分鐘	21.3	11.8	4.2
20分鐘	23.4	12.2	6.5
30分鐘	24.4	12.4	9.4

45分鐘	26.1	12.8	13.6
60分鐘	25.7	13.0	15.1
90分鐘	27.9	13.1	15.5
120分鐘	28.2	13.2	15.2
250 RPM/5 min	28.0	13.2	15.8

【0171】 雖然本文中已展示及描述本發明之較佳實施例，但熟習此項技術者將明白，此等實施例僅藉助於實例提供。在不脫離本發明之情況下，熟習此項技術者現將想到大量變體、變化及替代。應理解，本文中所描述之本發明實施例之各種替代方案可用於實踐本發明。意欲隨附申請專利範圍界定本發明之範疇，且由此涵蓋此等申請專利範圍及其等效物之範疇內的方法及結構。

【發明申請專利範圍】

【請求項1】

一種CRF1拮抗劑或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物之用途，其係用於製備治療先天性腎上腺增生（CAH）之醫藥組合物，

其中該CRF1拮抗劑或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物係以約1 mg至約500 mg之劑量存在；

該CRF1拮抗劑或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物於水中的溶解度小於約0.002 mg/mL；及

該醫藥組合物為口服劑型。

【請求項2】

如請求項1之用途，其中該口服劑型為錠劑。

【請求項3】

如請求項1之用途，其中該口服劑型為膠囊。

【請求項4】

如請求項1至3中任一項之用途，其中該劑量為約50 mg至約200 mg。

【請求項5】

如請求項4之用途，其中該劑量為約50 mg。

【請求項6】

如請求項4之用途，其中該劑量為約100 mg。

【請求項7】

如請求項4之用途，其中該劑量為約150 mg。

【請求項8】

如請求項4之用途，其中該劑量為約200 mg。

如請求項1至3中任一項之用途，其中該醫藥組合物進一步包含潤滑劑。

【請求項 18】

如請求項1至3中任一項之用途，其中該醫藥組合物進一步包含稀釋劑。

【請求項 19】

如請求項18之用途，其中該稀釋劑包含微晶纖維素。

【請求項 20】

如請求項1至3中任一項之用途，其中該醫藥組合物之投與使雄烯二酮(A4)之水準自基線降低。