



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公告本

(11)證書號數：TW I636978 B

(45)公告日：中華民國 107 (2018) 年 10 月 01 日

(21)申請案號：104107343

(22)申請日：中華民國 104 (2015) 年 03 月 05 日

(51)Int. Cl. : C07D271/06 (2006.01)

A61K31/4245 (2006.01)

A61P27/02 (2006.01)

(30)優先權：2014/03/06 美國

61/949,052

2014/06/06 美國

62/009,111

(71)申請人：美商 P T C 治療公司 (美國) PTC THERAPEUTICS, INC. (US)

美國

(72)發明人：達利 曼達 V DALI, MANDAR V. (US)；高杉 詹姆斯 TAKASUGI, JAMES

(US)；威托爾 瑪拉 L WEETALL, MARLA L. (US)；威爾區 伊簾 WELCH,

ELLEN (US)

(74)代理人：陳長文

(56)參考文獻：

US 7,863,456B2

US 2008/0114039A1

審查人員：劉祥音

申請專利範圍項數：21 項 圖式數：37 共 114 頁

(54)名稱

1, 2, 4-噁二唑苯甲酸之鹽及醫藥組合物

PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS AND SALTS OF A 1,2,4-OXADIAZOLE BENZOIC ACID

(57)摘要

本文提供醫藥組合物，其包含 1,2,4-噁二唑苯甲酸或其醫藥學上可接受之鹽。本文進一步提供 1,2,4-噁二唑苯甲酸之某些醫藥學上可接受之鹽及其製造方法。本文進一步提供治療或預防與無意義突變或過早終止密碼子相關之疾病之方法，其包含向患有與無意義突變或過早終止密碼子相關之疾病之患者投與該等醫藥組合物或醫藥學上可接受之鹽。

Provided herein are pharmaceutical compositions, which comprise a 1,2,4-oxadiazole benzoic acid or a pharmaceutically acceptable salt thereof. Further provided herein are certain pharmaceutically acceptable salts of a 1,2,4-oxadiazole benzoic acid and methods for making the same. Further provided herein are methods of treating or preventing a disease associated with a nonsense mutation or a premature stop codon, comprising administering such pharmaceutical compositions or pharmaceutically acceptable salts to a patient having a disease associated with a nonsense mutation or a premature stop codon.

指定代表圖：

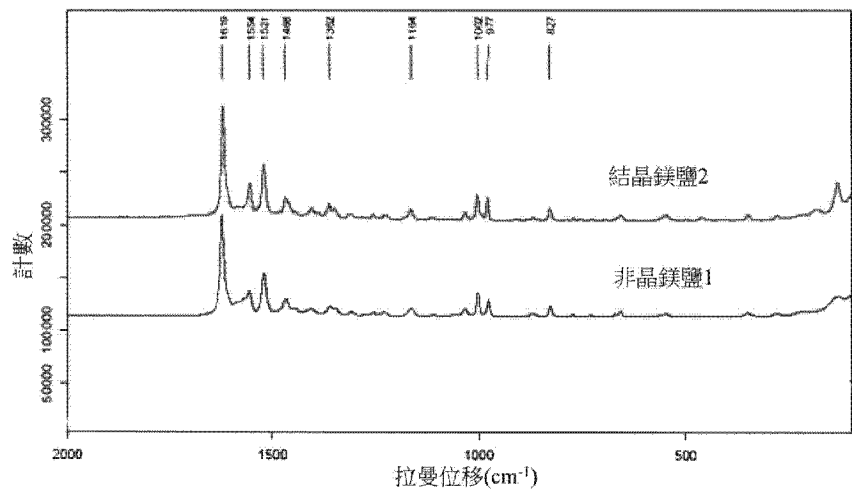


圖 1

I636978

發明摘要

※ 申請案號：

※ 申請日：

※IPC 分類：A61K; C07D

【發明名稱】

1,2,4-噁二唑苯甲酸之鹽及醫藥組合物

PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS AND SALTS OF A 1,2,4-
OXADIAZOLE BENZOIC ACID

【中文】

本文提供醫藥組合物，其包含1,2,4-噁二唑苯甲酸或其醫藥學上可接受之鹽。本文進一步提供1,2,4-噁二唑苯甲酸之某些醫藥學上可接受之鹽及其製造方法。本文進一步提供治療或預防與無意義突變或過早終止密碼子相關之疾病之方法，其包含向患有與無意義突變或過早終止密碼子相關之疾病之患者投與該等醫藥組合物或醫藥學上可接受之鹽。

【英文】

Provided herein are pharmaceutical compositions, which comprise a 1,2,4-oxadiazole benzoic acid or a pharmaceutically acceptable salt thereof. Further provided herein are certain pharmaceutically acceptable salts of a 1,2,4-oxadiazole benzoic acid and methods for making the same. Further provided herein are methods of treating or preventing a disease associated with a nonsense mutation or a premature stop codon, comprising administering such pharmaceutical compositions or pharmaceutically acceptable salts to a patient having a disease associated with a nonsense mutation or a premature stop codon.

【代表圖】

【本案指定代表圖】：第（1）圖。

【本代表圖之符號簡單說明】：

無

【本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式】：

無

發明專利說明書

(本說明書格式、順序，請勿任意更動)

【發明名稱】

1,2,4-噁二唑苯甲酸之鹽及醫藥組合物

PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS AND SALTS OF A 1,2,4-
OXADIAZOLE BENZOIC ACID

本申請案主張2014年3月6日申請之美國臨時申請案序號61/949,052及2014年6月6日申請之美國臨時申請案序號62/009,111之優先權，該等申請案中之每一者以全文引用之方式且出於所有目的併入本文中。

【技術領域】

本文提供醫藥組合物，其包含1,2,4-噁二唑苯甲酸或其醫藥學上可接受之鹽。本文進一步提供1,2,4-噁二唑苯甲酸之某些醫藥組合物及其製造方法。本文進一步提供1,2,4-噁二唑苯甲酸之某些醫藥學上可接受之鹽及其製造方法。本文進一步提供包含1,2,4-噁二唑苯甲酸鹽之某些醫藥組合物及其製造方法。本文進一步提供治療或預防與無意義突變或過早終止密碼子相關之眼部疾病之方法，其包含向患有與無意義突變或過早終止密碼子相關之眼部疾病之患者投與該等醫藥組合物或醫藥學上可接受之鹽。本文進一步提供產前治療或預防與無意義突變或過早終止密碼子相關之眼部疾病之方法，其包含向患有與無意義突變或過早終止密碼子相關之眼部疾病之患者投與1,2,4-噁二唑苯甲酸之該等醫藥組合物或1,2,4-噁二唑苯甲酸之醫藥學上可接受之鹽之醫藥組合物。本文進一步提供產後治療或預防與無意義突變或過早終止密碼子相關之眼部疾病之方法，其包含向患有與無意義突變或

過早終止密碼子相關之眼部疾病之患者投與1,2,4-嘮二唑苯甲酸之該等醫藥組合物或1,2,4-嘮二唑苯甲酸之醫藥學上可接受之鹽之醫藥組合物。

【先前技術】

美國專利第6,992,096號描述適用於治療、預防或管理藉由調變過早轉譯終止或無意義介導之mRNA衰減改善之疾病之1,2,4-嘮二唑化合物，該專利之揭示內容以全文引用之方式併入本文中。該等化合物中之一者為具有一般名稱阿塔路王(ataluren)之3-[5-(2-氟-苯基)-[1,2,4]嘮二唑-3-基]苯甲酸，或其醫藥學上可接受之鹽，在本文中稱為化合物1。化合物1之某些物理特性可影響眼用劑型之加工、製造及藥物可接受性。粒度、溶解度及流動特性亦可影響3-[5-(2-氟-苯基)-[1,2,4]嘮二唑-3-基]苯甲酸之眼用劑型之製造效率。參見Prescott等人, *Pharm. Tech.* 2000年10月, 60-85。此項技術中已知之3-[5-(2-氟-苯基)-[1,2,4]嘮二唑-3-基]苯甲酸之眼用劑型之某些調配物可能仍對於眼睛具有刺激性。因此，需要具有改良之物理及醫藥特性之包含3-[5-(2-氟-苯基)-[1,2,4]嘮二唑-3-基]苯甲酸之新穎醫藥調配物。此外，需要具有改良之物理及醫藥特性之包含3-[5-(2-氟-苯基)-[1,2,4]嘮二唑-3-基]苯甲酸之鹽形式之新穎醫藥調配物。

【發明內容】

本文提供於緩衝系統中包含3-[5-(2-氟-苯基)-[1,2,4]嘮二唑-3-基]苯甲酸之醫藥組合物，其中緩衝系統使3-[5-(2-氟-苯基)-[1,2,4]嘮二唑-3-基]苯甲酸在醫藥學上可接受之pH下溶解以提供適合於眼用之改良溶液。本文提供3-[5-(2-氟-苯基)-[1,2,4]嘮二唑-3-基]苯甲酸之鹽形式，其中3-[5-(2-氟-苯基)-[1,2,4]嘮二唑-3-基]苯甲酸與陽離子改質劑共軛以提供具有增加之滲透率及減小之應激性之3-[5-(2-氟-苯基)-[1,2,4]嘮二唑-3-基]苯甲酸之離子化鹽形式，其中該離子化鹽形式包

括化合物1之鎂鹽、鉀鹽、鈉鹽、緩血酸胺鹽、L-離胺酸鹽、L-精胺酸鹽、N-甲基葡萄糖胺鹽及L-組胺酸鹽。本文進一步提供於緩衝系統中包含3-[5-(2-氟-苯基)-[1,2,4]噁二唑-3-基]苯甲酸之鹽形式之醫藥組合物，其中緩衝系統使3-[5-(2-氟-苯基)-[1,2,4]噁二唑-3-基]苯甲酸之鹽形式溶解以提供適合於眼用之改良化合物1溶液。

本文進一步提供醫藥組合物，其包含3-[5-(2-氟-苯基)-[1,2,4]噁二唑-3-基]苯甲酸或其醫藥學上可接受之鹽；及一或多種其他醫藥學上可接受之賦形劑，以提供適合於眼使用之改良溶液。

在一個態樣中，本發明提供一種預防、治療或改善有需要之哺乳動物個體之眼部疾病之方法，該方法包含向該個體投與治療有效量之3-[5-(2-氟-苯基)-[1,2,4]噁二唑-3-基]苯甲酸或其醫藥學上可接受之鹽。在某些實施例中，該方法包含產前或產後投藥，其中產前投藥為經口或非經腸的且產後投藥為經眼的。在另一態樣中，本發明提供一種預防、治療或改善有需要之哺乳動物個體之眼部疾病之方法，該方法包含向該個體投與治療有效量之醫藥組成物，其包含3-[5-(2-氟-苯基)-[1,2,4]噁二唑-3-基]苯甲酸或其醫藥學上可接受之鹽及一或多種其他醫藥學上可接受之賦形劑。在某些實施例中，該方法包含產前或產後投藥，其中產前投藥為經口或非經腸的且產後投藥為經眼的。

在一些實施例中，治療有效量之3-[5-(2-氟-苯基)-[1,2,4]噁二唑-3-基]苯甲酸或其醫藥學上可接受之鹽經眼投與至眼睛之一或多個區域。在一些實施例中，治療有效量之包含3-[5-(2-氟-苯基)-[1,2,4]噁二唑-3-基]苯甲酸或其醫藥學上可接受之鹽及一或多種其他醫藥學上可接受之賦形劑之醫藥組成物經眼投與至眼睛之一或多個區域。

在一些實施例中，眼睛之一或多種區域係選自由以下組成之群：後房、鋸齒緣(ora serrata)、睫狀肌、睫狀帶、鞏膜靜脈竇(canals of Schlemm)、光瞳、前房、角膜、虹膜、晶體皮質、晶體核、睫狀

突、結膜、下斜肌、下直肌、內直肌、視網膜動脈及靜脈、視神經盤、硬腦膜、中樞視網膜動脈、中樞視網膜靜脈、視神經、渦靜脈、延髓外鞘、黃斑、中央窩、鞏膜、脈絡膜、上直肌及視網膜。在一些實施例中，眼睛之區域為角膜。在一些實施例中，眼睛之區域為中央窩。在一些實施例中，眼睛之區域為脈絡膜。在一些實施例中，眼睛之區域為視網膜。在某些實施例中，哺乳動物為人類。

在一些實施例中，個體處於患有以下中之一或多者之風險中、疑似患有以下中之一或多者或診斷為患有以下中之一或多者：無虹膜、無脈絡膜、腎缺損症候群、雷伯氏先天性黑矇(Leber congenital amaurosis)、色素性視網膜炎、巴比二氏症候群(Bardet-Biedl syndrome)、青光眼、中央窩發育不全、白內障、尤塞氏症候群(Usher syndrome)、中樞聽覺處理困難、視網膜脈絡膜變性、先天性晶體渾濁、高眼壓、滲出性血管性視網膜病、青光眼、虹膜發育不全、角膜病變(角膜變性)、視神經發育不全、視網膜脫落、繼發性斜視及晶狀體血管膜(tunica vasculosa lentis)。

在一些實施例中，3-[5-(2-氟-苯基)-[1,2,4]噁二唑-3-基]苯甲酸或其醫藥學上可接受之鹽與至少一種其他治療劑組合投與。在一些實施例中，其他治療劑在投與3-[5-(2-氟-苯基)-[1,2,4]噁二唑-3-基]苯甲酸或其醫藥學上可接受之鹽之前，在投與3-[5-(2-氟-苯基)-[1,2,4]噁二唑-3-基]苯甲酸或其醫藥學上可接受之鹽之後，與投與3-[5-(2-氟-苯基)-[1,2,4]噁二唑-3-基]苯甲酸或其醫藥學上可接受之鹽同時或其組合來投與。

在一些實施例中，包含3-[5-(2-氟-苯基)-[1,2,4]噁二唑-3-基]苯甲酸或其醫藥學上可接受之鹽及一或多種其他醫藥學上可接受之賦形劑之醫藥組成物與至少一種其他治療劑組合投與。在一些實施例中，其他治療劑在投與醫藥組合物之前，在投與醫藥組合物之後，與投與醫

藥組合物同時或其組合來投與。

本文進一步提供治療、預防或管理藉由調變過早轉譯終止或無意義介導之mRNA衰減改善之眼部疾病之方法，其包含向患有藉由調變過早轉譯終止或無意義介導之mRNA衰減改善之眼部疾病之患者投與有效量之本文提供之3-[5-(2-氟-苯基)-[1,2,4]噁二唑-3-基]苯甲酸之醫藥組合物或有效量之本文提供之3-[5-(2-氟-苯基)-[1,2,4]噁二唑-3-基]苯甲酸之鹽之醫藥組合物。

本文進一步提供治療、預防或管理與無意義突變相關之眼部疾病之方法，其包含向患有與無意義突變相關之眼部疾病之患者投與有效量之本文提供之3-[5-(2-氟-苯基)-[1,2,4]噁二唑-3-基]苯甲酸之醫藥組合物或有效量之本文提供之3-[5-(2-氟-苯基)-[1,2,4]噁二唑-3-基]苯甲酸之鹽之醫藥組合物。

本文進一步提供治療、預防或管理與過早終止密碼子相關之眼部疾病之方法，其包含向患有與過早終止密碼子相關之眼部疾病之患者投與有效量之本文提供之3-[5-(2-氟-苯基)-[1,2,4]噁二唑-3-基]苯甲酸之醫藥組合物或有效量之本文提供之3-[5-(2-氟-苯基)-[1,2,4]噁二唑-3-基]苯甲酸之鹽之醫藥組合物。

【圖式簡單說明】

圖1描繪非晶形式之化合物1鎂鹽1相比於結晶鎂鹽2之形成之拉曼光譜。

圖2描繪非晶形式之化合物1鎂鹽1相比於結晶鎂鹽2之形成之粉末X射線繞射(PXRD)圖案。

圖3描繪化合物1鉀鹽1之拉曼光譜。

圖4描繪化合物1鉀鹽1之PXRD圖案。

圖5描繪化合物1鈉鹽1之拉曼光譜。

圖6描繪化合物1鈉鹽1之PXRD圖案。

圖7描繪化合物1緩血酸胺鹽1之拉曼光譜。

圖8描繪化合物1緩血酸胺鹽1之PXRD圖案。

圖9描繪化合物1緩血酸胺鹽1之¹H-NMR光譜。

圖10描繪製備之化合物1緩血酸胺鹽1、4及5，包括自水溶解度測試剩餘之過量固相之PXRD圖案之疊加圖。

圖11描繪化合物1 L-離胺酸鹽1之拉曼光譜。

圖12描繪化合物1 L-離胺酸鹽1之PXRD圖案。

圖13描繪化合物1 L-精胺酸鹽之拉曼光譜。

圖14描繪化合物1 L-精胺酸鹽之PXRD圖案。

圖15描繪化合物1 L-組胺酸鹽1之拉曼光譜。

圖16描繪疊加於化合物1之形式A及L-組胺酸上之化合物1 L-組胺酸鹽1之PXRD圖案，顯示化合物1峰及L-組胺酸鹽1與L-組胺酸之重疊峰。

圖17描繪化合物1鉀鹽1之動態氣相吸附(DVS)，其顯示可逆水釋放(左箭頭)及具有遲滯之較小不可逆水吸收(右箭頭)。

圖18描繪化合物1鈉鹽1之DVS，其顯示步進式不可逆水吸收。

圖19描繪化合物1緩血酸胺鹽1之DVS，其顯示具有遲滯之較大可逆水吸收，到達比原先較低之質量處。

圖20描繪化合物1 L-離胺酸鹽1之DVS，其顯示較小可逆水吸收。

圖21描繪化合物1鎂鹽2之DVS，其顯示具有遲滯(右箭頭)之較大水釋放(左箭頭)。

圖22描繪製備(底部)、在DVS之後(中間)及自水溶解度測定殘餘(頂部)之化合物1鉀鹽1之疊加FT-Raman光譜。

圖23描繪製備(底部)、在DVS之後(中間)及自水溶解度測定殘餘(頂部)之化合物1鈉鹽1之疊加FT-Raman光譜。

圖24描繪製備(底部)、在DVS之後(中間)及自水溶解度測定殘餘(頂部)之化合物1緩血酸胺鹽1之疊加FT-Raman光譜。未在光譜中觀測到差異。

圖25描繪製備(底部)、在DVS之後(中間)及自水溶解度測定殘餘(頂部)之化合物1 L-離胺酸1之疊加FT-Raman光譜。

圖26描繪製備(底部)、在DVS之後(頂部)及自水溶解度測定殘餘(中間)之化合物1鎂鹽2之疊加FT-Raman光譜。

圖27描繪製備(右側之高峰)及在水溶解度之後(右側之低峰)的化合物1鉀鹽1之疊加PXRD圖案。

圖28描繪製備及在水溶解度之後的化合物1鈉鹽1之疊加PXRD圖案。

圖29描繪製備及在水溶解度之後的化合物1緩血酸胺鹽1之疊加PXRD圖案。

圖30描繪製備及在水溶解度之後的化合物1 L-離胺酸鹽1之疊加PXRD圖案。

圖31描繪製備(較高峰)及在水溶解度之後(較低峰)的化合物1鎂鹽2之疊加PXRD圖案。

圖32描繪微米尺寸化及非微米尺寸化化合物1於含有0.5%月桂基硫酸鈉之0.1N HCl中之溶解度概況之圖形表示。

圖33描繪微米尺寸化化合物1於pH 7.4之磷酸鹽緩衝鹽水中之溶解度概況之圖形表示。

圖34描繪化合物1之微米尺寸化樣品在偏振光下之影像。

圖35描繪化合物1之非微米尺寸化樣品在偏振光下之影像。

圖36A-D描繪化合物1處理於PAX6突變小鼠中之影響。圖36A描繪全身性化合物1處理在具有PAX6表型之小鼠中之影響。箭頭指示凸鏡狀莖；箭號指示角膜；且星號指示睫緣。WT=野生型；Mt=突變

型；L=晶體；R=視網膜；P=產後天數。圖36B描繪PAX6突變眼中局部滴注之1%化合物1懸浮液調配物之組織學比較。圖36C描繪在來自PAX6野生型(WT)及PAX6突變型(SEY及NEU)小鼠之視網膜及角膜上皮中之PAX6蛋白質量測結果。黑色條形圖描繪野生型小鼠；白色條形圖描繪未處理小鼠；且格子花條形圖描繪投與懸浮液調配物之後的小鼠。 $*P<0.001$ (n=6)。圖36D提供比較於水及懸浮液調配物中之局部化合物1之最大空間頻率臨限值之盒鬚圖。製備顯示5%及95%分位數(鬚)、25%及75%分位數(盒)及藉由水平線標示之中值之盒鬚圖。

圖37A-B描繪nmPAX6 (無意義突變PAX6)突變小鼠中之視網膜及角膜組織學。圖37A描繪藉由懸浮液調配物在產後第60天於PAX6突變眼中進行局部(TOP)處理之結果。未處理PAX6突變對照(CON)角膜上皮在產後第60天保持較薄。對係指產後天數。圖37B提供來自野生型全身性處理PAX6突變小鼠及未處理小鼠之視網膜切片之影像，顯示經處理小鼠(n=6)中之感光器內段(IS)及外段(OS)較短。相比於野生型小鼠中之外核層(ONL)，經處理小鼠中之外核層經更稠密填充。未處理小鼠中之所有視網膜層比正常薄。INL係指內核層；IPL係指內網狀層；GCL=神經節細胞層。

【實施方式】

1. 定義

如本文中所用，術語「過早轉譯終止」係指將對應於胺基酸之密碼子改變為終止密碼子之突變結果。

如本文中所用，術語「無意義介導之mRNA衰減」係指介導含有過早轉譯終止密碼子之mRNA之衰減的任何機制。在一個實施例中，無意義介導之mRNA衰減由DNA之無意義突變產生。

如本文中所用，術語「過早終止密碼子(premature termination codon/premature stop codon)」係指在應為對應於胺基酸之密碼子處出

現終止密碼子。

如本文中所使用，術語「無意義突變」係指將對應於胺基酸之密碼子改變為終止密碼子之點突變。在一個實施例中，無意義突變為出現於DNA中之突變且隨後轉錄為mRNA。

如本文中所用，術語「無意義抑止」係指過早轉譯終止及/或無意義介導之mRNA衰減之抑制或抑止。在一個實施例中，mRNA衰減由DNA之無意義突變產生。

如本文中所用，術語「調變過早轉譯終止及/或無意義介導之mRNA衰減」係指在無意義抑止劑存在下上調基因表現。舉例而言，若需要增加藉由具有過早終止密碼子之基因編碼之缺陷蛋白之產量，亦即准許通讀疾病基因之過早終止密碼子因此可mRNA之轉譯，則調變過早轉譯終止及/或無意義介導之mRNA衰減需要使用無意義抑止劑。

如本文中所用，術語「不良作用」及「副作用」包括(但不限於)噁心、嘔吐、腹瀉、頭痛、頭暈、眼睛疼痛、眼睛腫脹、眼燒傷。

如本文中所用，術語「活性劑」、「藥物」及「原料藥」係指本文提供之3-[5-(2-氟-苯基)-[1,2,4]噁二唑-3-基]-苯甲酸或其醫藥學上可接受之鹽(在本文中統稱為「化合物1」)。

如本文中所用，術語「劑量」意謂一次投與之活性劑之量。

如本文中所用，術語「單位劑型」包括固體劑型，諸如錠劑、囊劑、膠囊、口含錠、分散液、散劑、顆粒或凝膠及其類似物，或液體劑型，諸如溶液懸浮液、乳液或酞劑及其類似物，及可復水以提供該等液體劑型之固體形式，其中該等單位劑型適合於局部(例如經眼)、經口或非經腸投與至患者。

如本文中所用，術語「給藥方案」及「劑量」意謂每時間單元給予之活性劑之量及投與之持續時間。

如本文中所用，術語「個體」及「患者」可互換使用以指具有感覺及自發運動能力，且需要氧氣及有機食物以維持生存之動物或任何活有機體。非限制性實例包括人類、靈長類、馬類、豬類、牛類、兔類、鼠屬、鼠類、犬類及貓類物種之成員。在一些實施例中，個體為哺乳動物或溫血脊椎動物。在某些實施例中，個體為非人類動物。在特定實施例中，個體為人類。在某些實施例中，個體為胎兒、胚胎、嬰兒、兒童、青年或成人。在一個實施例中，基因預篩選已測定個體具有無意義突變。在另一實施例中，基因預篩選已測定患者具有何種過早終止密碼子(亦即UAA、UGA或UAG)。

如本文中所用，術語「有效量」在功能通讀蛋白質的情況下係指對於個體具有預防及/或治療效益之功能通讀蛋白質之量。在特定實施例中，有效量之功能通讀蛋白質為具有一種、兩種或兩種以上之以下效應之蛋白質之量：(1)預防與無意義突變相關之眼部病狀之起始、發展及/或進展，(2)預防與無意義突變相關之眼部病狀相關之一或多種症狀之起始、發展及/或進展，(3)減少與無意義突變相關之眼部病狀之持續時間及/或嚴重程度，(4)減少與與無意義突變相關之眼部病狀相關之症狀數目，(5)減少與無意義突變相關之眼部病狀相關之一或多種症狀之持續時間，(6)降低與無意義突變相關之眼部病狀相關之一或多個症狀之嚴重程度及(7)改善個體之生活品質。在一特定實施例中，有效量之功能通讀蛋白質預防失明或視覺喪失。

如本文中所用，術語「有效量」在投與本文所述之化合物的情況下係指對於個體具有預防及/或治療效益之化合物之量。在特定實施例中，有效量之本文所述之化合物為具有一種、兩種或兩種以上之以下效應之蛋白質之量：(1)預防與無意義突變相關之眼部病狀之起始、發展及/或進展，(2)預防與無意義突變相關之眼部病狀相關之一或多種症狀之起始、發展及/或進展，(3)減少與無意義突變相關之眼

部病狀之持續時間及/或嚴重程度，(4)減少與與無意義突變相關之眼部病狀相關之症狀數目，(5)減少與無意義突變相關之眼部病狀相關之一或多種症狀之持續時間，(6)降低與無意義突變相關之眼部病狀相關之一或多個症狀之嚴重程度及/或(7)改善個體之生活品質。在一特定實施例中，有效量之本文所述之化合物預防失明或視覺喪失。有效量之本文所述之化合物之實例提供於下文第5.4部分中。

如本文中所用，術語「功能」在功能通讀蛋白質的情況下係指具有足夠對應野生型蛋白質之功能之蛋白質，在由於編碼蛋白質之核酸序列(例如基因)中之突變(例如無意義突變)不產生或產生不充足量之野生型蛋白質之細胞或個體中具有有益效應。在一特定實施例中，功能通讀蛋白質具有全長野生型蛋白質之一個、兩個三個或三個以上功能。在某些實施例中，產生之功能通讀蛋白質為功能非野生型蛋白質。在某些實施例中，產生之功能通讀蛋白質為功能野生型蛋白質。在一些實施例中，產生之功能非野生型蛋白質為全長的。在一些實施例中，產生之功能野生型蛋白質為全長的。在其他實施例中，功能非野生型蛋白質並非全長的。在其他實施例中，產生之功能野生型蛋白質並非全長的。

如本文中所用，術語「眼部疾病」或「與基因中之無意義突變相關之眼部病狀」係指由基因中之無意義突變直接或間接產生之疾病或病狀，其中無意義突變防止在受影響細胞中產生野生型蛋白質。與無意義突變相關之眼部病狀涵蓋其中單一基因含有一個、兩個、三個或三個以上無意義突變之疾病以及其中兩個、三個或三個以上(多個)基因含有一個、兩個、三個或三個以上無意義突變之眼部疾病。

如本文中所用，「組合」在投與療法的情況下係指使用一種以上療法。使用術語「組合」並不限制向患有疾病之個體投與療法之次序。可在向已患有、正患有或易罹患疾病之個體投與第二療法之前

(例如1分鐘、5分鐘、15分鐘、30分鐘、45分鐘、1小時、2小時、4小時、6小時、12小時、24小時、48小時、72小時、96小時、1週、2週、3週、4週、5週、6週、8週或12週之前)、與其同時或在其之後(例如1分鐘、5分鐘、15分鐘、30分鐘、45分鐘、1小時、2小時、4小時、6小時、12小時、24小時、48小時、72小時、96小時、1週、2週、3週、4週、5週、6週、8週或12週之後)投與第一療法。以使得本文所述之經眼劑型可連同另一療法起作用以相比於單獨投與療法時提供增加之效益之次序及時間間隔向個體投與該等療法。在某些其他實施例中，另一療法可包括共投與之經口或非經腸劑型。

如本文中所用，術語「管理(manage/managing/management)」係指患者自投與包含並不導致治療或預防疾病之本文提供之3-[5-(2-氟-苯基)-[1,2,4]噁二唑-3-基]苯甲酸或其鹽之本文提供之醫藥組合物獲得之有益效應。

如本文中所用，術語「預防(prevent/preventing/prevention)」係指來自於向患有疾病之患者投與包含本文提供之3-[5-(2-氟-苯基)-[1,2,4]噁二唑-3-基]苯甲酸或其鹽之本文提供之醫藥組合物的對於患者中之該疾病或其症狀之起始、復發、擴散或惡化的預防。由於與無意義突變相關之疾病具有遺傳基礎，患者可關於存在無意義突變進行篩選。當經由篩選測定患者具有無意義突變時，可向患者投與包含有效量之本文提供之3-[5-(2-氟-苯基)-[1,2,4]噁二唑-3-基]苯甲酸或其鹽之有效量之醫藥組合物以預防疾病或其症狀之起始、復發、擴散或惡化。

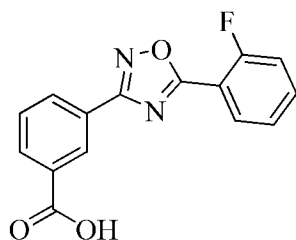
如本文中所用，術語「治療(treat/treating/treatment)」係指根除或改善疾病或與疾病相關之症狀。在某些實施例中，該等術語係指來自於向患有疾病之患者投與包含本文提供之3-[5-(2-氟-苯基)-[1,2,4]噁二唑-3-基]苯甲酸或其鹽之本文提供之醫藥組合物的患者中之該疾病

之擴散或惡化的最小化。當測定患者患有與無意義突變相關之疾病時，可向患者投與包含有效量之本文提供之3-[5-(2-氟-苯基)-[1,2,4]噁二唑-3-基]苯甲酸或其鹽之有效量之醫藥組合物以根除、改善疾病或其症狀、使其擴散或惡化最小化。

如本文中所用，術語「約(about)」或「大約(approximately)」意謂如由一般熟習此項技術者所測定之特定值的可接受誤差，其部分取決於如何量測或測定該值。在某些實施例中，術語「約」或「大約」意謂在1、2、3或4個標準偏差內。在某些實施例中，術語「約」或「大約」意謂在給定值或給定範圍之50%、20%、15%、10%、9%、8%、7%、6%、5%、4%、3%、2%、1%、0.5%或0.05%以內。

2. 化合物

用於製備本文提供之醫藥組合物及鹽之化合物為3-[5-(2-氟-苯基)-[1,2,4]噁二唑-3-基]-苯甲酸，亦藉由一般名稱阿塔路王(ataluren)提及，其具有式(I)之結構：



(I)。

式(I)化合物可根據美國專利第6,992,096號、美國專利第7,678,922號及美國專利第8,367,841號中所述之方法製備，該等專利中之每一者之揭示內容以全文引用之方式併入本文中。或者，亦可基於本文中之教示製備式(I)化合物之鹽形式。本文提供之式(I)化合物及鹽統稱為「化合物1」。

在一個實施例中，用於本文提供之醫藥組合物、製程及方法中之化合物1為游離酸。在一個實施例中，游離酸為固體。在另一實施

例中，固體游離酸為非晶形的。在另一實施例中，固體游離酸為美國專利第7,863,456號、美國專利第8,394,966號及美國專利第8,748,625號中所述之結晶形式，該等專利中之每一者之揭示內容以全文引用之方式併入本文中。在另一實施例中，固體游離酸為結晶形式A。在另一實施例中，固體游離酸為結晶形式B。亦可根據美國專利第7,863,456號、美國專利第8,394,966號及美國專利第8,748,625號中所述之方法製備式(I)化合物之此等固體形式，該等專利中之每一者之揭示內容以全文引用之方式併入本文中。或者，亦可基於本文中之教示根據熟習此項技術者顯而易見之其他方法製備式(I)化合物之固體形式。

在另一實施例中，式(I)化合物之游離酸為醫藥學上可接受之溶劑合物。在一個實施例中，游離酸為水合物。在另一實施例中，式(I)化合物為醫藥學上可接受之無水形式。在另一實施例中，式(I)化合物之游離酸為醫藥學上可接受之共晶體形式，諸如螯合劑、晶籠化合物或與DEAE-C (二乙基胺基乙基-纖維素)、DEAE-D (二乙基胺基乙基-聚葡萄糖)或環糊精之錯合物。在某些實施例中，環糊精係選自 α -環糊精、 β -環糊精、 γ -環糊精、 γ -環糊精、 γ -環糊精、 γ -環糊精、二甲基- β -環糊精及二甲基- γ -環糊精。

在另一實施例中，用於本文提供之醫藥組合物、製程及方法中之化合物1為式(I)化合物之醫藥學上可接受之游離酸。在另一實施例中，用於本文提供之醫藥組合物、製程及方法中之化合物1為式(I)化合物之醫藥學上可接受之鹽。在另一實施例中，用於本文提供之醫藥組合物、製程及方法中之化合物1為式(I)化合物之醫藥學上可接受之無水游離酸或鹽。

3. 鹽形式及其製備

本文提供化合物1之鹽形式，包含選自L-精胺酸、L-組胺酸、L-

離胺酸、甲醇鎂、氫氧化鉀、氫氧化鈉或緩血酸胺之鹽。更特定言之，化合物1之鹽形式包含選自L-離胺酸、鈉或緩血酸胺之鹽。本文亦提供製備化合物1之原位鹽形式之蒸發方法，其包含以下步驟：(1)混合鹽溶液與化合物1之溶液；(2)在以某一流動速率之氣流下在特定溫度下蒸發混合溶液以產生鹽形式；及(3)收集鹽形式。

在一個實施例中，用於製備鹽溶液之溶劑選自丙酮、乙醇、THF、甲醇、水、二氯甲烷或其混合物。在一個實施例中，該鹽選自L-精胺酸、L-組胺酸、L-離胺酸、鎂、鉀、鈉或緩血酸胺鹽。在某些實施例中，該鹽選自L-離胺酸、鈉或緩血酸胺鹽。在某些實施例中，可發現化合物1游離酸為刺激的。當與選自L-精胺酸、L-組胺酸、L-離胺酸、鎂、鉀、鈉或緩血酸胺之陽離子改質劑；或與選自DEAE-C、DEAE-D或環糊精之錯合劑共軛時，所得3-[5-(2-氟-苯基)-[1,2,4]嘔二唑-3-基]苯甲酸之離子中性形式具有對於眼膜增加之滲透性且提供對於眼睛表面減少之應激性。化合物1之共軛或錯合羧酸無法結合至眼睛表面上之離子位點且因此減少應激性及增加滲透性。其他實施例包括選自 α -環糊精、 β -環糊精、 γ -環糊精、羥丙基- β -環糊精、羥丙基- γ -環糊精、二甲基- β -環糊精及二甲基- γ -環糊精之環糊精。在某些實施例中，陽離子改質劑以約0.01%至約5.0% w/v、約0.5%至約5.0% w/v、約0.1%至約5.0% w/v、約0.01%至約2.0% w/v、約0.5%至約2.0% w/v或約0.1%至約2.0% w/v之範圍存在。在某些實施例中，錯合劑以約0.01%至約10.0% w/v、約0.5%至約10.0% w/v、約0.1%至約10.0% w/v、約0.01%至約2.0% w/v、約0.5%至約2.0% w/v或約0.1%至約2.0% w/v之範圍存在。

在一個實施例中，用於製備化合物1之溶液之溶劑選自丙酮、乙醇、THF、甲醇、水、二氯甲烷或其混合物。在一個實施例中，氣體為氮氣。在一個實施例中，用於蒸發之氣體之流動速率為約0.4公升/

分鐘。在一個實施例中，特定溫度為約25°C。在一個實施例中，各混合溶液之體積為約200 μ L。在一個實施例中，鹽溶液濃度在約0.005 mol/L至約0.250 mol/L範圍內；或更特定言之，約0.008 mol/L、約0.028 mol/L、約0.050 mol/L或約0.230 mol/L。

在一個實施例中，與化合物1一起使用之鹽溶液濃度在約0.0025 mol/L至約0.075 mol/L範圍內；或更特定言之，約0.004 mol/L、約0.011 mol/L或約0.050 mol/L。在一個實施例中，化合物1:鹽之化學計量當量為約1:1、約1:1.15、約1:1.25、約1:1.5、約1:1.66、約1:2、約1:2.5、約1:3、約1:4或約1:5。

在一個實施例中，鹽與化合物1之間的質量比為約1.25、約1.5、約1.66、約2、約2.5、約3、約4或約5。在一個實施例中，200 μ L混合溶液中之鹽及化合物1之總質量為約0.001 mg、約0.0015 mg、約0.002 mg、約0.0025 mg、約0.003 mg、約0.004 mg、約0.005 mg、約0.006 mg、約0.007 mg、約0.008 mg、約0.009 mg、約0.01 mg、約0.015 mg、約0.02 mg、約0.025 mg、約0.03 mg、約0.04 mg、約0.05 mg、約0.06 mg、約0.07 mg、約0.08 mg、約0.09 mg、約0.1 mg、約0.15 mg、約0.2 mg、約0.25 mg、約0.3 mg、約0.4 mg、約0.5 mg、約0.6 mg、約0.7 mg、約0.8 mg、約0.9 mg或約1.0 mg。

本文提供一種鹽形式，其包含3-[5-(2-氟-苯基)-[1,2,4]噁二唑-3-基]苯甲酸及選自由以下組成之群之鹽：鎂鹽、鉀鹽、鈉鹽、緩血酸胺鹽、L-離胺酸鹽、L-精胺酸鹽、N-甲基葡萄糖胺鹽及L-組胺酸鹽。本文提供包含3-[5-(2-氟-苯基)-[1,2,4]噁二唑-3-基]苯甲酸之鹽形式及選自由以下組成之群之鹽：緩血酸胺鹽及L-離胺酸鹽。

本文進一步提供製備化合物1之鹽形式之漿液法，其包含以下步驟：(1)在溶劑中混合鹽與化合物1；(2)在以某一流動速率之氣流下在特定溫度下蒸發混合物一定時段以產生鹽形式；及(3)收集鹽形式。

在一個實施例中，用於製備混合物之溶劑係選自乙酸乙酯、2-丙醇、第三丁基甲基醚、甲苯或其混合物。在一個實施例中，氣體為氮氣。在一個實施例中，氣流速率為約0.4公升/分鐘。在一個實施例中，特定溫度為約25°C。在一個實施例中，時段為約2天。

本文進一步提供製備化合物1之鹽形式之沈澱法，其包含以下步驟：(1)將鹽溶液添加至化合物1之溶液中；(2)在以某一流動速率之氣流下在特定溫度下蒸發混合物一定時段以產生鹽形式；及(3)收集鹽。在一個實施例中，用於製備鹽溶液之溶劑為水。在一個實施例中，用於獲得化合物1之溶液之溶劑為THF。在一個實施例中，氣體為氮氣。在一個實施例中，氣流速率為約80毫升/分鐘。在一個實施例中，特定溫度為約25°C。在一個實施例中，時段為約2天。

3.1. 化合物1鎂鹽

在一個實施例中，本文提供一種化合物1之鎂鹽。

在一個實施例中，化合物1之鎂鹽為化合物1之固體形式。在另一實施例中，鎂鹽為非晶形的。在另一實施例中，鎂鹽為結晶的。

在某些實施例中，藉由蒸發法獲得本文提供之鎂鹽。在某些實施例中，鎂鹽獲自包括MeOH及CH₂Cl₂(諸如約1:3 v/v)之混合物之某些溶劑系統。在一個實施例中，獲自MeOH及CH₂Cl₂之混合物之鎂鹽為非晶形的。

在某些實施例中，藉由沈澱法獲得本文提供之鎂鹽。在一個實施例中，鹽形成體之溶液之溶劑為水。在一個實施例中，化合物1之溶液之溶劑為THF。在一個實施例中，獲自THF及水之混合物之鎂鹽為結晶的。

在一個實施例中，鎂鹽為4莫耳水溶劑合物。

在一個實施例中，就化合物1:鎂而言之鎂鹽之化學計量比為約1:0.5。

在某些實施例中，如藉由例如X射線粉末繞射量測所指示，本文提供之固體形式，例如鎂鹽為實質上結晶的。在一個實施例中，鎂鹽具有實質上如圖2中所示之X射線粉末繞射圖。

在一個實施例中，本文提供具有實質上如圖1中所描繪之拉曼光譜(Raman spectra)之鎂鹽。

3.2. 化合物1鉀鹽

在一個實施例中，本文提供一種化合物1之鉀鹽。

在一個實施例中，化合物1之鉀鹽為化合物1之固體形式。在另一實施例中，鉀鹽為結晶的。

在某些實施例中，藉由蒸發法獲得本文提供之鉀鹽。在某些實施例中，鉀鹽獲自包括THF及水(諸如約5:1 v/v)之混合物之某些溶劑系統。

在某些實施例中，如藉由例如X射線粉末繞射量測所指示，本文提供之固體形式，例如鉀鹽為實質上結晶的。在一個實施例中，鉀鹽具有實質上如圖4中所示之X射線粉末繞射圖。

在一個實施例中，本文提供具有實質上如圖3中所描繪之拉曼光譜之鉀鹽。

3.3. 化合物1鈉鹽

在一個實施例中，本文提供化合物1之鈉鹽。

在一個實施例中，化合物1之鈉鹽為化合物1之固體形式。在另一實施例中，鈉鹽為結晶的。

在某些實施例中，藉由蒸發法獲得本文提供之鈉鹽。在某些實施例中，鈉鹽獲自包括乙醇及水(諸如約8:1 v/v)之混合物之某些溶劑系統。

在一個實施例中，鈉鹽為1.5莫耳水溶劑合物。

在一個實施例中，就化合物1:鈉而言之鈉鹽之化學計量比為約

1:1。

在某些實施例中，如藉由例如X射線粉末繞射量測所指示，本文提供之固體形式，例如鈉鹽為實質上結晶的。在一個實施例中，鈉鹽具有實質上如圖6中所示之X射線粉末繞射圖。

在一個實施例中，本文提供具有實質上如圖5中所描繪之拉曼光譜之鈉鹽。

3.4. 化合物1緩血酸胺鹽

在一個實施例中，本文提供化合物1之緩血酸胺鹽。

在一個實施例中，化合物1之緩血酸胺鹽為化合物1之固體形式。在另一實施例中，緩血酸胺鹽為結晶的。

在某些實施例中，藉由蒸發法獲得本文提供之緩血酸胺鹽。在某些實施例中，緩血酸胺鹽獲自包括丙酮及甲醇(諸如約10:1 v/v)之混合物或水及甲醇(諸如約1:1 v/v)之混合物之某些溶劑系統。

在一個實施例中，就化合物1:緩血酸胺而言之緩血酸胺鹽之化學計量比為0.5:0.5甲醇:水混合物中之約1:0.5。

在某些實施例中，如藉由例如X射線粉末繞射量測所指示，本文提供之固體形式，例如緩血酸胺鹽為實質上結晶的。在一個實施例中，緩血酸胺鹽具有實質上如圖8中所示之X射線粉末繞射圖。

在一個實施例中，本文提供具有實質上如圖7中所描繪之拉曼光譜之緩血酸胺鹽。

在一個實施例中，本文提供具有實質上如圖9中所描繪之¹H NMR之緩血酸胺鹽。

在一個實施例中，本文提供具有實質上如圖19中所描繪之DVS之緩血酸胺鹽。在一個實施例中，DVS結果顯示約2%總重量損失。在一個實施例中，DVS結果顯示約3%總重量損失。在一個實施例中，DVS結果顯示約4%總重量損失。

3.5. 化合物1 L-離胺酸鹽

在一個實施例中，本文提供一種化合物1之L-離胺酸鹽。

在一個實施例中，化合物1之L-離胺酸鹽為化合物1之固體形式。

在另一實施例中，L-離胺酸鹽為結晶的。

在某些實施例中，藉由蒸發法獲得本文提供之L-離胺酸鹽。在某些實施例中，L-離胺酸鹽獲自包括THF及水(諸如約5:1 v/v)之混合物之某些溶劑系統。

在一個實施例中，就化合物1:L-離胺酸而言之L-離胺酸鹽之化學計量比為約1:1。

在某些實施例中，如藉由例如X射線粉末繞射量測所指示，本文提供之固體形式，例如L-離胺酸鹽為實質上結晶的。在一個實施例中，L-離胺酸鹽具有實質上如圖12中所示之X射線粉末繞射圖。

在一個實施例中，本文提供具有實質上如圖11中所描繪之拉曼光譜之L-離胺酸鹽。

3.6. 化合物1 L-精胺酸鹽

在一個實施例中，本文提供一種化合物1之L-精胺酸鹽。

在一個實施例中，化合物1之L-精胺酸鹽為化合物1之固體形式。

在另一實施例中，L-精胺酸鹽為結晶的。

在某些實施例中，藉由蒸發法獲得本文提供之L-精胺酸鹽。在某些實施例中，L-精胺酸鹽獲自包括乙醇及水(諸如約10:1 v/v)之混合物之某些溶劑系統。

在某些實施例中，如藉由例如X射線粉末繞射量測所指示，本文提供之固體形式，例如L-精胺酸鹽為實質上結晶的。在一個實施例中，L-精胺酸鹽具有實質上如圖14中所示之X射線粉末繞射圖。

在一個實施例中，本文提供具有實質上如圖13中所描繪之拉曼光譜之L-精胺酸鹽。

3.7. 化合物1 L-組胺酸鹽

在一個實施例中，本文提供化合物1之L-組胺酸鹽。

在一個實施例中，化合物1之L-組胺酸鹽為化合物1之固體形式。
在另一實施例中，L-組胺酸鹽為結晶的。

在某些實施例中，藉由蒸發法獲得本文提供之L-組胺酸鹽。在某些實施例中，L-組胺酸鹽獲自包括THF及水(諸如約5:1 v/v)之混合物之某些溶劑系統。

在某些實施例中，如藉由例如X射線粉末繞射量測所指示，本文提供之固體形式，例如L-組胺酸鹽為實質上結晶的。在一個實施例中，L-組胺酸鹽具有實質上如圖16中所示之X射線粉末繞射圖。

在一個實施例中，本文提供具有實質上如圖15中所描繪之拉曼光譜之L-組胺酸鹽。

4. 醫藥組合物

包含有效量之化合物1之醫藥組合物及單一單位劑型可用於本文中提供之方法。個別劑型可適合於經口、經皮、經黏膜(包括(但不限於)經眼、舌下、頰內、經直腸、經鼻或經陰道)或非經腸投與(包括(但不限於)皮下、肌肉內、動脈內、腹膜內、鞘內、室內、尿道內、胸骨內、顱內、滑膜內、膀胱內、玻璃體內、眼內、角膜內或靜脈內及任何另一類似注射或輸注技術)。較佳醫藥組合物及單一單位劑型適合於經口投與。在某些實施例中，可經由經口或非經腸途徑產前投與化合物1。在某些實施例中，化合物1可經口，諸如以錠劑或膠囊劑型產前投與。在某些其他實施例中，化合物1可非經腸，諸如經由靜脈內劑型產前投與。在某些實施例中，化合物1可以局部、經口或非經腸方式產後投與。在某些實施例中，化合物1可使用諸如局部經眼劑型(例如局部凝膠或滴眼劑溶液)之劑型以局部方式產後投與。

在某些實施例中，醫藥組合物包含約0.1重量/體積(w/v)%至約

99% w/v、約5 w/v%至約90 w/v%、約5 w/v%至約50 w/v%、約10 w/v%至約40 w/v%、約20 w/v%至約30 w/v%、約0.1 w/v%至約5 w/v%、約0.1 w/v%至約2.5 w/v%、約0.1 w/v%至約1 w/v%或約0.25 w/v%至約0.5 w/v%之化合物1。在某些實施例中，醫藥組合物包含約0.01重量%、約0.02重量%、約0.025重量%、約0.05重量%、約0.1重量%、約0.15重量%、約0.2重量%、約0.25重量%、約0.5重量%、約1重量%、約2重量%、約5重量%、約10重量%、約15重量%、約20重量%、約25重量%、約30重量%、約35重量%、約40重量%、約50重量%、約60重量%、約70重量%、約80重量%或約90重量%之化合物1。在某些實施例中，醫藥組合物包含約0.05重量%、約0.1重量%、約0.2重量%、約0.25重量%、約0.5%或約1重量%之化合物1。在其他實施例中，醫藥組合物包含約0.05重量%、約0.1重量%、約0.2重量%或約0.5重量%之化合物1。

在某些實施例中，本文提供之醫藥組合物包含約1至5,000 mg、約10至約2,000 mg、約50至約1,000 mg、約100至約1,000 mg或約100至約500 mg之化合物1。在某些實施例中，本文提供之醫藥組合物包含約125 mg、約200 mg、約250 mg、約325 mg、約400 mg、約500 mg或約1000 mg之化合物1。在某些實施例中，本文提供之醫藥組合物包含約120 mg、約130 mg、約195 mg、約205 mg、約245 mg、約255 mg、約320 mg、約330 mg、約395 mg、約405 mg、約495 mg、約505 mg、約995 mg或約1005 mg之化合物1。

在某些實施例中，此處提供之醫藥組合物中之化合物1為本文提供之3-[5-(2-氟-苯基)-[1,2,4]噁二唑-3-基]-苯甲酸或3-[5-(2-氟-苯基)-[1,2,4]噁二唑-3-基]-苯甲酸之鹽之游離酸。

本文所提供之醫藥組合物可以單位劑型或多次劑型提供。如本文中所示之單位劑型係指適合於使用此項技術中已知之封裝向人類及

動物個體投與之物理離散單位。各單位劑量含有預定量之活性成分，其與所需藥物載劑或賦形劑結合足以產生所需治療效應。單位劑型之實例包括安瓿、注射器及獨立封裝之封包、藥囊、錠劑、膠囊或滴眼劑。舉例而言，125 mg單位劑量含有約125 mg於封裝之封包、藥囊、錠劑、膠囊或滴眼劑中之活性成分。單位劑型可多份或多次投與。多次劑型為封裝於單一容器中以便以分開的單位劑型形式投藥的複數個相同單位劑型。多次劑型之實例包括一封包或藥囊之粒劑或散劑、一小瓶或瓶之錠劑或膠囊或一瓶液體溶液，其以液盎司(ounce)、品脫(pint)或加侖(gallon)計，用於經由眼滴管投與。

本文提供之醫藥組合物可以經一定時段之單一或分次劑量投與。應理解，精確劑量及治療持續時間可隨所治療患者之年齡、體重及病狀而變化，且可使用已知測試方案憑經驗確定或根據活體內或活體外測試或診斷資料由外推法確定。進一步應理解，對於任何特定個體，特定給藥方案應根據個別需要及投與調配物或監督調配物投藥之人士的專業判斷而隨時間加以調整。

在某些實施例中，本文提供之醫藥組合物每天一次、兩次或三次地直接投與至患者眼睛。

4.1. 局部調配物及產後投與

在某些實施例中，包含化合物1之本文提供之醫藥組合物經調配以用於產後局部投與。在特定實施例中，本文提供之醫藥組合物為調配之局部經眼溶液(滴眼劑)，其通常可以視情況進一步包含防腐劑之無菌等張溶液(亦即在約3與約8之間、在約4至約8之間或約4.5、在約7至約8之間或約7.4之pH下)形式獲得。

在某些實施例中，本文提供之醫藥組合物包含化合物1之微米尺寸化形式，其具有增強之滲透性及溶解度及減少之刺激性。在某些實施例中，本文提供之醫藥組合物包含化合物1之奈米粒子形式，其具

有增強之滲透性及溶解度及減少之刺激性。

在特定實施例中，本文提供之醫藥組合物包含化合物1之微米尺寸化形式，其中>90%之化合物1之粒子之直徑(D_{90} 值)為約25微米、約20微米、約15微米、約10微米、約9微米、約8微米、約7微米、約6微米、約5微米、約4微米、約3微米、約2微米或約1微米。在某些實施例中，本文提供之醫藥組合物包含具有增強之溶解度之化合物1之奈米粒子形式。在特定實施例中，本文提供之醫藥組合物包含化合物1之奈米粒子形式，其中>90%之化合物1之粒子之直徑(D_{90} 值)為約0.3微米、約0.25微米、約0.2微米、約0.15微米、約0.1微米、約0.09微米、約0.08微米、約0.07微米、約0.06微米、約0.05微米、約0.04微米、約0.03微米、約0.02微米或約0.01微米。

如本文所用之術語「滴眼劑」係指一種藥物液體調配物，其以眼睛之外表面上之滴劑形式投與且其在包括角膜、虹膜、脈絡膜、視網膜色素上皮、視網膜、黃斑、中央窩、視神經及玻璃體液之眼睛之內部及後部區段上具有局部效應。

對於經眼施用，化合物1調配為適合於在眼睛中使用之溶液、懸浮液或軟膏。對於一般而言之經眼調配物，參見 Mitra (編), *Ophthalmic Drug Delivery Systems*, Marcel Dekker, Inc., New York, N.Y. (1993)以及 Havener, W. H., *Ocular Pharmacology*, C.V. Mosby Co., St. Louis (1983)。經眼醫藥組合物可適於以溶液、懸浮液、軟膏、乳膏或固體插入物形式局部投與至眼睛。對於單一劑量，可將在0.1 ng至5000 μ g、1 ng至500 μ g或10 ng至100 μ g之間的化合物1施用至眼睛表面。

局部調配物可呈適合於局部投與之任何形式，包括(但不限於)眼用溶液(例如滴眼劑)、眼用懸浮液、眼用奈米懸浮液、眼用乳液、眼用奈米乳液、眼用凝膠或眼用軟膏或油性洗劑。局部投與化合物1或

其醫藥學上可接受之鹽亦包含使用在適合之含藥物層中攜有化合物1或其醫藥學上可接受之鹽之眼用貼片及置放於眼睛頂部上以及使用為含有化合物1或其醫藥學上可接受之鹽之裝置的眼插入物且置放至上結膜囊或下結膜囊中。

滴眼劑可藉由將化合物1或其醫藥學上可接受之鹽及陽離子改質劑溶解於諸如生理鹽水、緩衝溶液及其類似物之無菌水溶液中或藉由在使用之前組合待溶解之粉末組合物製備。其他添加劑可包含於滴眼劑中，諸如等張劑(例如氯化鈉、硼酸、甘露醇、山梨糖醇、海藻糖、甘油及其類似物)、緩衝劑(例如硼酸、磷酸單氫鈉、磷酸二氫鈉及其類似物)、防腐劑(例如氯化苺二甲胺、氯化本索寧、乙二胺四乙酸二鈉(EDTA)二鈉、聚四級銨-1 (PolyQuad)、聚六甲二胍(PHMB)、氯丁醇及其類似物)、醣增稠劑(例如乳糖、甘露醇、麥芽糖及其類似物)、玻尿酸或其鹽(例如玻尿酸鈉、玻尿酸鉀及其類似物)、黏多醣(例如硫酸軟骨素及其類似物)、潤濕聚合物(例如聚丙烯酸鈉、羧基乙烯基聚合物、交聯聚丙烯酸酯及其類似物)。

本文所述之眼用調配物之實施例含有等張眼用溶液，其張力等於0.9%氯化鈉溶液之張力(290 mOsm)。眼用溶液之張力可使用熟習此項技術者已知之Remington: The Science and Practice of Pharmacy (DB Troy等人, 2006)中所述之方法調節。

眼軟膏可藉由將化合物1或其醫藥學上可接受之鹽混合至基質中製備。用於眼軟膏之基質之非限制性實例包括礦脂、selen 50、液體石臘和聚乙烯的複合軟膏基質(Plastibase)、聚乙二醇及其類似物。

本文所述之眼用調配物之某些實施例可視情況含有黏度增強劑，諸如羧甲基纖維素、羧甲基纖維素鈉、甲基纖維素、羥丙基纖維素、羥丙基甲基纖維素、羥乙基纖維素、聚乙二醇300、聚乙二醇400、聚乙烯醇、普維酮及其類似物。

本文所述之眼用調配物之其他實施例可視情況含有來源於諸如維格膠(veegum)、海藻酸鹽、三仙膠、明膠、阿拉伯膠、黃蓍及其類似物之天然產品之黏度增強劑。

在一個實施例中，本文所述之眼用傳遞系統包含使用化合物1以產後治療、預防或管理藉由調變過早轉譯終止或無意義介導之mRNA衰減改善之眼部疾病的用於多次劑量經眼施用之等張溶液，包含向患有藉由調變過早轉譯終止或無意義介導之mRNA衰減改善之眼部疾病之患者投與有效量之本文提供之3-[5-(2-氟-苯基)-[1,2,4]噁二唑-3-基]苯甲酸之醫藥組合物或有效量之本文提供之3-[5-(2-氟-苯基)-[1,2,4]噁二唑-3-基]苯甲酸之鹽之醫藥組合物。

在一個實施例中，包含具有延長壽命的用於每日多次或單次劑量使用經眼施用之等張溶液之眼用傳遞系統用於產後治療、預防或管理藉由調變過早轉譯終止或無意義介導之mRNA衰減改善之眼部疾病，包含向患有藉由調變過早轉譯終止或無意義介導之mRNA衰減改善之眼部疾病之患者投與有效量之本文提供之3-[5-(2-氟-苯基)-[1,2,4]噁二唑-3-基]苯甲酸之醫藥組合物或有效量之本文提供之3-[5-(2-氟-苯基)-[1,2,4]噁二唑-3-基]苯甲酸之鹽之醫藥組合物。

在一個實施例中，使用黏滯溶液或熱固性凝膠之眼用傳遞系統用於單位或多次劑量經眼施用以產後治療、預防或管理藉由調變過早轉譯終止或無意義介導之mRNA衰減改善之眼部疾病，包含向患有藉由調變過早轉譯終止或無意義介導之mRNA衰減改善之眼部疾病之患者投與有效量之本文提供之3-[5-(2-氟-苯基)-[1,2,4]噁二唑-3-基]苯甲酸之醫藥組合物或有效量之本文提供之3-[5-(2-氟-苯基)-[1,2,4]噁二唑-3-基]苯甲酸之鹽之醫藥組合物。

在一個實施例中，使用脂質乳液保護化合物1免受蛋白分解之眼用傳遞系統用於產後治療、預防或管理藉由調變過早轉譯終止或無意

義介導之mRNA衰減改善之眼部疾病，包含向患有藉由調變過早轉譯終止或無意義介導之mRNA衰減改善之眼部疾病之患者投與有效量之本文提供之3-[5-(2-氟-苯基)-[1,2,4]噁二唑-3-基]苯甲酸之醫藥組合物或有效量之本文提供之3-[5-(2-氟-苯基)-[1,2,4]噁二唑-3-基]苯甲酸之鹽之醫藥組合物。

在一個實施例中，包含包覆於白蛋白微球中之化合物1之眼用傳遞系統用於緩釋化合物1以產後治療、預防或管理藉由調變過早轉譯終止或無意義介導之mRNA衰減改善之眼部疾病，包含向患有藉由調變過早轉譯終止或無意義介導之mRNA衰減改善之眼部疾病之患者投與有效量之本文提供之3-[5-(2-氟-苯基)-[1,2,4]噁二唑-3-基]苯甲酸之醫藥組合物或有效量之本文提供之3-[5-(2-氟-苯基)-[1,2,4]噁二唑-3-基]苯甲酸之鹽之醫藥組合物。

在一個實施例中，包含包覆於可注射PLA/PGA微球中之化合物1之眼用傳遞系統用於貯存釋放眼組織中之化合物1以產後治療、預防或管理藉由調變過早轉譯終止或無意義介導之mRNA衰減改善之眼部疾病，包含向患有藉由調變過早轉譯終止或無意義介導之mRNA衰減改善之眼部疾病之患者投與有效量之本文提供之3-[5-(2-氟-苯基)-[1,2,4]噁二唑-3-基]苯甲酸之醫藥組合物或有效量之本文提供之3-[5-(2-氟-苯基)-[1,2,4]噁二唑-3-基]苯甲酸之鹽之醫藥組合物。

在一個實施例中，局部或經由植入物傳遞緩釋之化合物1之包含緩慢侵蝕、可生物降解膜中之化合物1之眼用傳遞系統用於產後治療、預防或管理藉由調變過早轉譯終止或無意義介導之mRNA衰減改善之眼部疾病，包含向患有藉由調變過早轉譯終止或無意義介導之mRNA衰減改善之眼部疾病之患者投與有效量之本文提供之3-[5-(2-氟-苯基)-[1,2,4]噁二唑-3-基]苯甲酸之醫藥組合物或有效量之本文提供之3-[5-(2-氟-苯基)-[1,2,4]噁二唑-3-基]苯甲酸之鹽之醫藥組合物。

用於產後治療、預防或管理藉由調變過早轉譯終止或無意義介導之mRNA衰減改善之眼部疾病之本文所述之眼用溶液、懸浮液或軟膏可含有無毒助劑物質，諸如在使用中無害之防腐劑組分，例如氯化苄二甲胺、EDTA二鈉、聚四級胺-1、聚六甲二胍、對羥基苯甲酸甲酯及對羥基苯甲酸丙酯、溴化十二鎘、苯甲醇或苯乙醇；緩衝成分，諸如氯化鈉、硼酸鈉、乙酸鈉、檸檬酸鈉、硼酸、磷酸單氫鈉、磷酸二氫鈉或葡萄糖酸鹽緩衝劑；及其他習知成分，諸如脫水山梨糖醇單月桂酸酯、三乙醇胺、聚氧乙烯脫水山梨糖醇單棕櫚酸酯、乙二胺四乙酸及其類似物。

用於產後治療、預防或管理藉由調變過早轉譯終止或無意義介導之mRNA衰減改善之眼部疾病之本文所述之眼用溶液、懸浮液或軟膏可以如所需之頻率投藥以維持眼睛中之化合物1之可接受含量。向哺乳動物眼睛之投藥可為約每日一次、兩次或三次。

在某些實施例中，化合物1可與純化水組合且使用緩衝劑調節溶解度、生理pH及等張性。維持或調節pH之緩衝劑之實例包括(但不限於)乙酸鹽緩衝劑、檸檬酸鹽緩衝劑、磷酸鹽緩衝劑及硼酸鹽緩衝劑。維持或調節張力之藥劑之實例包括(但不限於)氯化鈉、硼酸、甘露醇、山梨糖醇、海藻糖、甘油及其類似物。在一或多個實施例中，張力劑之濃度可在約0.01%至約10.0% w/v、約0.01%至約5.0% w/v、約0.01%至約2.0% w/v或約0.01%至約1.0% w/v範圍內。在某些實施例中，張力劑之濃度可在約0.1%至約5.0% w/v、約0.1%至約2.0% w/v或約0.1%至約1.0% w/v範圍內。

經眼使用之某些調配物可視情況等分為複數個離散、無菌拋棄式藥筒，其中之每一者適合於單位給藥，或為用於單位給藥之單一藥筒。該單一拋棄式藥筒可例如為圓錐形或圓柱形比容積分配器，其具有一容器，該容器具有可沿徑向向縱軸擠壓的側壁以在容器一端自其

分配容器內容物。該等拋棄式容器當前用於以每單位劑量0.3至0.4 mL分配滴眼劑，且理想地適合於傳遞滴眼劑。

眼用溶液亦可以多劑量形式，例如以具有眼滴管之塑膠瓶形式封裝。在該等調配物中，視情況添加防腐劑以防止打開容器之後的微生物污染。適合之防腐劑包括(但不限於)氯化苄二甲胺、EDTA二鈉、聚四級銨-1、聚六甲二胍、氯丁醇、對羥基苯甲酸甲酯、對羥基苯甲酸丙酯、苯基乙醇、山梨酸或熟習此項技術者已知之其他藥劑，且預期以上所有者用於本發明中。在某些實施例中，防腐劑係選自氯化苄二甲胺、EDTA二鈉、聚四級銨-1或聚六甲二胍。含防腐劑調配物可包含約0.001至約1.0重量/體積%、約0.05至約0.75重量/體積%、約0.05至約0.5重量/體積%、約0.05至約0.25重量/體積%或約0.01至約0.25重量/體積%之防腐劑。

在某些實施例中，可將聚合物添加至眼用調配物以增加媒劑之黏度，進而延長溶液與角膜之接觸且增強生物可用性。在某些實施例中，該等聚合物係選自纖維素衍生物(例如甲基纖維素、羥乙基纖維素、羥丙基纖維素或羧甲基纖維素)、聚葡萄糖70、明膠、多元醇、甘油、聚乙二醇300、聚乙二醇400、聚山梨醇酯80、丙二醇、聚乙烯醇及普維酮或其組合。

在某些實施例中，如本文所揭示之眼用調配物可進一步包含穩定劑/增溶劑，諸如環糊精。在某些實施例中，環糊精係選自 α -環糊精、 β -環糊精、 γ -環糊精、羥丙基- β -環糊精、羥丙基- γ -環糊精、二甲基- β -環糊精及二甲基- γ -環糊精。

在某些實施例中，如本文所揭示之化合物，諸如化合物1可投與於持續釋放眼用溶液調配物中。在一特定實施例中，持續釋放眼用溶液調配物進一步包含「插入物」，其中插入物具有穩定固定至身體之治療靶向區域之生物黏附特性；或具有負載治療劑以經一定時段釋放

之離子交換或滲透性特性；或具有在傳遞有效劑量之治療劑之後非侵襲性移除之生物降解特性。

可採用任何熟悉此項技術者已知的用於使細胞、器官或組織與化合物接觸之方法。適合之方法包括活體外、離體或活體內方法。活體內方法通常包括向哺乳動物，較佳人類投與化合物1。當活體內用於療法時，向個體投與有效量(亦即具有所需治療效應之量)之化合物1。劑量及給藥方案將取決於個體之眼部病狀之程度及化合物1之特徵(例如對於個體之治療指數)以及個體之臨床病史。

化合物1之有效量可在臨床前試驗及臨床試驗期間藉由醫師及臨床醫師熟悉之方法測定。可藉由投與醫藥化合物之多種熟知方法中之任一者向有需要之哺乳動物投與有效量之適用於本發明之方法之化合物1，較佳以醫藥組合物形式。在一些實施例中，化合物1經全身投與。在一些實施例中，化合物1經局部投與。在一些實施例中，化合物1為在皮膚周圍、經口、經鼻、非經腸(靜脈內、肌肉內、腹膜內或皮下)、局部、經直腸、海綿竇內、皮內、經皮、藉由吸入、動脈內、顱內、骨間、鞘內、膀胱內、離子透入、經眼等投與。投與包括自投與及藉由另一者投與。

對於經眼施用，化合物1以治療有效量傳遞至眼睛之選擇部分，包括後房、鋸齒緣(*ora serrata*)、睫狀肌、睫狀帶、鞏膜靜脈竇(*canal of Schlemm*)、光瞳、前房、角膜、虹膜、晶體皮質、晶體核、睫狀突、結膜、下斜肌、下直肌、內直肌、視網膜動脈及靜脈、視神經盤、硬腦膜、中樞視網膜動脈、中樞視網膜靜脈、視神經、渦靜脈、延髓外鞘、黃斑、中央窩、鞏膜、脈絡膜、上直肌及視網膜。

在某些實施例中，投與頻率可取決於各個體之需要及待治療之疾病之嚴重程度而極大地變化，該投與可為約一週一次至約一天十次，諸如約一週三次至約一天三次或一天一次或兩次。

4.2. 口服調配物及產前投藥

在某些實施例中，本文提供之醫藥組合物經調配以經由經口投藥產前傳遞至生母或替代者。在某些實施例中，用於經口投藥之本文提供之醫藥組合物以用於經口投藥之固體、半固體或液體劑型提供。如本文所使用，經口投藥亦包括經頰、經舌及經舌下投藥。適合之口服劑型包括(但不限於)錠劑、舌下或頰內膜(亦即速融劑)、咀嚼錠、膠囊、丸劑、條帶、糖衣錠、口含錠、片劑、扁囊劑、丸粒、藥用口嚼錠、散裝粉劑、泡騰或非泡騰散劑或粒劑、經口噴霧、溶液、乳液、懸浮液、粉片、撒劑、酏劑及糖漿。除活性成分以外，醫藥組合物可含有一或多種醫藥學上可接受之載劑或賦形劑，包括(但不限於)黏合劑、填充劑、稀釋劑、崩解劑、濕潤劑、界面活性劑、潤滑劑、助流劑、pH調節劑、著色劑、染料遷移抑制劑、甜味劑、調味劑、乳化劑、懸浮及分散劑、防腐劑、溶劑、非水液體、有機酸及二氧化碳源。

黏合劑或粒化劑賦予錠劑內聚性以確保錠劑在壓縮後保持完整。適合之黏合劑或粒化劑包括(但不限於)澱粉，諸如玉米澱粉、馬鈴薯澱粉及預膠凝化澱粉(例如STARCH 1500)；明膠；糖，諸如蔗糖、葡萄糖、右旋糖、糖蜜及乳糖；天然及合成膠，諸如阿拉伯膠(acacia)、海藻酸、海藻酸鹽、愛爾蘭藻(Irish moss)之萃取物、潘沃爾膠(panwar gum)、茄替膠(ghatti gum)、車前子殼(isabgol husk)之膠漿、羧甲基纖維素、甲基纖維素、聚乙烯吡咯啶酮(PVP)、維格膠(Veegum)、落葉松阿拉伯半乳糖酏、粉狀黃芪膠及瓜爾膠(guar gum)；纖維素，諸如乙基纖維素、纖維素乙酸酯、羧甲基纖維素(CMC)、羧甲基纖維素鈣、羧甲基纖維素鈉、甲基纖維素、羥乙基纖維素(HEC)、羥丙基纖維素(HPC)、羥丙基甲基纖維素(HPMC)；微晶纖維素，諸如AVICEL-PH-101、AVICEL-PH-103、AVICEL RC-581、

AVICEL-PH-105(FMC Corp., Marcus Hook, PA)；及其混合物。適合之填充劑包括(但不限於)滑石、碳酸鈣、微晶纖維素、粉狀纖維素、葡萄糖結合劑、高嶺土、甘露醇、矽酸、山梨糖醇、澱粉、預膠凝化澱粉及其混合物。

適合之稀釋劑包括(但不限於)磷酸二鈣、硫酸鈣、乳糖、山梨糖醇、蔗糖、肌醇、纖維素、高嶺土、甘露醇、氯化鈉、乾澱粉及粉狀糖。某些稀釋劑(諸如甘露醇、乳糖、山梨糖醇、蔗糖及肌醇)當以足量存在時可賦予一些壓縮錠劑以容許藉由咀嚼在口中崩解的特性。該等壓縮錠劑可用作咀嚼錠。

適合之崩解劑包括(但不限於)瓊脂；膨潤土；纖維素，諸如甲基纖維素及羧甲基纖維素；木製品；天然海綿；陽離子交換樹脂；海藻酸；膠，諸如瓜爾膠及維格膠HV；桔漿；交聯纖維素，諸如交聯羧甲纖維素；交聯聚合物，諸如交聯普維酮(crospovidone)；交聯澱粉；碳酸鈣；微晶纖維素，諸如羥基乙酸澱粉鈉；波拉克林鉀(polacrillin potassium)；澱粉，諸如玉米澱粉、馬鈴薯澱粉、木薯澱粉及預膠凝化澱粉；黏土；木質素；及其混合物。本文所提供之醫藥組合物可含有約0.5重量%至約15重量%或約1重量%至約5重量%崩解劑。

適合之(潤滑劑)包括(但不限於)硬脂酸鈣；硬脂酸鎂；礦物油；輕質礦物油；甘油；山梨糖醇；甘露醇；二元醇，諸如二十二烷酸甘油酯及聚乙二醇(PEG)；硬脂酸；月桂基硫酸鈉；滑石；氫化植物油，包括花生油、棉籽油、葵花油、芝麻油、橄欖油、玉米油及大豆油；硬脂酸鋅；油酸乙酯；月桂酸乙酯；瓊脂；澱粉；石松子；二氧化矽或矽膠，諸如AEROSIL[®] 200(W.R. Grace Co., Baltimore, MD)及CAB-O-SIL[®] (Boston, MA之Cabot Co.)；及其混合物。本文所提供之醫藥組合物可含有約0.1重量%至約5重量%潤滑劑。

適合之助流劑包括(但不限於)膠體二氧化矽、CAB-O-SIL[®]

(Boston, MA之Cabot Co.)及無石棉滑石。適合之著色劑包括(但不限於)已批准之合格水溶性FD&C染料及懸浮於水合氧化鋁上之水不溶性FD&C染料及色澱(color lake)及其混合物中之任一者。色澱為水溶性染料吸附於重金屬水合氧化物從而產生染料之不溶形式的組合。適合之調味劑包括(但不限於)自植物(諸如果實)萃取之天然調味劑及產生愉悅味覺之合成化合物摻合物，諸如胡椒薄荷及柳酸甲酯。

適合之甜味劑包括(但不限於)蔗糖、乳糖、甘露醇、糖漿、甘油及人工甜味劑，諸如糖精及阿斯巴甜糖(aspartame)。適合之乳化劑包括(但不限於)明膠、阿拉伯膠、黃蓍膠、膨潤土及界面活性劑，諸如聚氧乙烯脫水山梨糖醇單油酸酯(TWEEN[®] 20)、聚氧乙烯脫水山梨糖醇單油酸酯80 (TWEEN[®] 80)及油酸三乙醇胺酯。適合之懸浮劑及分散劑包括(但不限於)羧甲基纖維素鈉、果膠、黃蓍膠、維格膠、阿拉伯膠、羧甲基纖維素鈉、羥丙基甲基纖維素及聚乙烯吡咯啉酮。適合之防腐劑包括(但不限於)甘油、對羥基苯甲酸甲酯及對羥基苯甲酸丙酯、苯甲酸、苯甲酸鈉及乙醇。適合之濕潤劑包括(但不限於)單硬脂酸丙二醇酯、單油酸脫水山梨糖醇酯、單月桂酸二甘醇酯及聚氧乙烯月桂基醚。適合之溶劑包括(但不限於)甘油、山梨糖醇、乙醇及糖漿。適合用於乳液中之非水性液體包括(但不限於)礦物油及棉籽油。適合之有機酸包括(但不限於)檸檬酸及酒石酸。適合之二氧化碳源包括(但不限於)碳酸氫鈉及碳酸鈉。

應理解，許多載劑及賦形劑可發揮複數種功能，即使在同一調配物內。

本文所提供之用於經口投藥之醫藥組合物可以壓縮錠劑、錠劑濕磨物、咀嚼口含錠、快速溶解錠劑、多次壓縮錠劑或腸衣錠劑、糖衣錠劑或膜衣錠劑提供。腸衣錠劑為用可抵抗胃酸作用但在腸中溶解或崩解從而保護活性成分不受胃之酸性環境影響之物質包覆的壓縮錠

劑。腸衣包括(但不限於)脂肪酸、脂肪、柳酸苯酯、蠟、蟲膠、氨化蟲膠及纖維素乙酸酯鄰苯二甲酸酯。糖衣錠劑為由糖衣包圍之壓縮錠劑，糖衣可有益於遮蓋令人不愉快的味道或氣味並防止錠劑氧化。膜衣錠劑為用水溶性物質之薄層或薄膜覆蓋的壓縮錠劑。膜衣包括(但不限於)羥乙基纖維素、羧甲基纖維素鈉、聚乙二醇4000及纖維素乙酸酯鄰苯二甲酸酯。膜衣賦予與糖衣相同的一般特性。多次壓縮錠劑為藉由一次以上壓縮循環所製備的壓縮錠劑，包括層狀錠劑及壓製包衣錠劑或乾包衣錠劑。

錠劑劑型可由呈粉狀、結晶或顆粒形式之活性成分單獨製備，或與本文所述之一或多種載劑或賦形劑(包括黏合劑、崩解劑、控制釋放聚合物、潤滑劑、稀釋劑及/或著色劑)組合來製備。調味劑及甜味劑尤其適用於形成咀嚼錠及口含錠。

本文所提供之用於經口投藥之醫藥組合物可以軟膠囊或硬膠囊之形式提供，該等膠囊可由明膠、甲基纖維素、澱粉或海藻酸鈣製成。硬明膠膠囊(亦稱為乾填膠囊(DFC))由兩部分組成，一部分滑套在另一部分上，從而完全封閉活性成分。軟彈性膠囊(SEC)為因添加甘油、山梨糖醇或類似多元醇而塑化之軟球形外殼，諸如明膠外殼。軟明膠外殼可含有防腐劑以防止微生物生長。適合之防腐劑為如本文所述之防腐劑，包括對羥基苯甲酸甲酯及對羥基苯甲酸丙酯及山梨酸。本文所提供之液體、半固體及固體劑型可囊封於膠囊中。適合之液體及半固體劑型包括於碳酸丙二酯、植物油或三酸甘油酯中之溶液及懸浮液。膠囊亦可如熟習此項技術者所知加以包覆以修改或維持活性成分之溶解。

本文所提供之用於經口投藥之醫藥組合物可以液體及半固體劑型提供，包括乳液、溶液、懸浮液、酏劑及糖漿。乳液為一種液體以小球粒形式分散遍佈於另一種液體中的兩相系統，該兩相系統可為水

包油型或油包水型。乳液可包括醫藥學上可接受之非水性液體或溶劑、乳化劑及防腐劑。懸浮液可包括醫藥學上可接受之懸浮劑及防腐劑。水性醇溶液可包括醫藥學上可接受之縮醛，諸如低碳烷基醛之二(低碳烷基)縮醛，例如乙醛二乙縮醛；及具有一或多個羥基之水混溶性溶劑，諸如丙二醇及乙醇。醃劑為透明的甜味水醇溶液。糖漿為糖(例如蔗糖)之濃水溶液且亦可含有防腐劑。對於液體劑型，例如於聚乙二醇中之溶液可用足量醫藥學上可接受之液體載劑(例如水)加以稀釋以便量測用於投藥。

其他適用之液體及半固體劑型包括(但不限於)含有本文所提供之活性成分及二烷基化單烷二醇或聚烷二醇之劑型，二烷基化單烷二醇或聚烷二醇包括1,2-二甲氧基甲烷、二乙二醇二甲醚、三乙二醇二甲醚、四乙二醇二甲醚、聚乙二醇-350-二甲醚、聚乙二醇-550-二甲醚、聚乙二醇-750-二甲醚，其中350、550及750係指聚乙二醇之近似平均分子量。此等調配物可進一步包含一或多種抗氧化劑，諸如丁基化羥基甲苯(BHT)、丁基化羥基苯甲醚(BHA)、沒食子酸丙酯(propyl gallate)、維生素E、氫醌、羥基香豆素、乙醇胺、卵磷脂、腦磷脂、抗環血酸、蘋果酸、山梨糖醇、磷酸、亞硫酸氫鹽、偏亞硫酸氫鈉、硫代二丙酸及其酯，及二硫代胺基甲酸酯。

本文所提供之用於經口投藥之醫藥組合物亦可以脂質體、微胞、微球體或奈米系統之形式提供。

本文所提供之用於經口投藥之醫藥組合物可以待復水成液體劑型之非泡騰性或泡騰性粒劑及散劑提供。用於非泡騰性粒劑或散劑中之醫藥學上可接受之載劑及賦形劑可包括稀釋劑、甜味劑及濕潤劑。用於泡騰性粒劑或散劑中之醫藥學上可接受之載劑及賦形劑可包括有機酸及二氧化碳源。

在某些實施例中，醫藥組合物調配為固體口服劑型。在某些實

施例中，醫藥組合物調配為液體口服劑型。在某些實施例中，單位劑型提供為醫藥學上可接受之溶劑中之懸浮液，該溶劑包括(但不限於)水、牛奶、碳酸飲料、果汁、蘋果醬、嬰兒食品或嬰兒配方乳品。

在某些實施例中，本文提供醫藥組合物，其包含3-[5-(2-氟-苯基)-[1,2,4]噁二唑-3-基]苯甲酸之醫藥學上可接受之鹽及一或多種其他醫藥學上可接受之賦形劑。在一個實施例中，醫藥組合物調配為顆粒。在另一實施例中，一或多種賦形劑係選自由以下組成之群：聚葡萄糖、甘露醇、泊洛沙姆(poloxamer)、聚乙二醇、羥乙基纖維素、交聯普維酮(crospovidone)、人工香草調味劑及硬脂酸鎂。

本文另外提供如下醫藥組合物，其包含約25重量%之3-[5-(2-氟-苯基)-[1,2,4]噁二唑-3-基]-苯甲酸之醫藥學上可接受之鹽；約1重量%之膠態二氧化矽；及一或多種其他醫藥學上可接受之賦形劑。在一個實施例中，醫藥組合物調配為顆粒。在另一實施例中，一或多種賦形劑係選自由以下組成之群：聚葡萄糖、甘露醇、泊洛沙姆、聚乙二醇、羥乙基纖維素、交聯普維酮、人工香草調味劑及硬脂酸鎂。

本文進一步提供醫藥組合物，其包含約25重量%之3-[5-(2-氟-苯基)-[1,2,4]噁二唑-3-基]-苯甲酸之醫藥學上可接受之鹽、約25.65重量%之聚葡萄糖、約26.4重量%之甘露醇、約3.7重量%之泊洛沙姆、約10重量%之聚乙二醇、約1.5重量%之羥乙基纖維素、約5重量%之交聯普維酮、約0.75重量%之人工香草調味劑、約1重量%之膠態二氧化矽及約1重量%之硬脂酸鎂。在一個實施例中，醫藥組合物調配為顆粒。

本文進一步提供醫藥組合物，其包含約130 mg 3-[5-(2-氟-苯基)-[1,2,4]噁二唑-3-基]-苯甲酸之醫藥學上可接受之鹽、約133.38 mg聚葡萄糖、約137.28 mg甘露醇、約19.24 mg泊洛沙姆、約52 mg聚乙二醇、約7.8 mg羥乙基纖維素、約26 mg交聯普維酮、約3.9 mg人工香

草調味劑、約5.2 mg膠態二氧化矽及約5.2 mg硬脂酸鎂。在一個實施例中，醫藥組合物調配為顆粒。

本文進一步提供醫藥組合物，其包含約205 mg 3-[5-(2-氟-苯基)-[1,2,4]呋二唑-3-基]-苯甲酸之醫藥學上可接受之鹽、約210.33 mg聚葡萄糖、約216.48 mg甘露醇、約30.34 mg泊洛沙姆、約82 mg聚乙二醇、約12.3 mg羥乙基纖維素、約41 mg交聯普維酮、約6.15 mg人工香草調味劑、約8.2 mg膠態二氧化矽及約8.2 mg硬脂酸鎂。在一個實施例中，醫藥組合物調配為顆粒。

本文進一步提供醫藥組合物，其包含約330 mg 3-[5-(2-氟-苯基)-[1,2,4]呋二唑-3-基]-苯甲酸之醫藥學上可接受之鹽、約338.58 mg聚葡萄糖、約348.48 mg甘露醇、約48.84 mg泊洛沙姆、約132 mg聚乙二醇、約19.8 mg羥乙基纖維素、約66 mg交聯普維酮、約9.9 mg人工香草調味劑、約13.2 mg膠態二氧化矽及約13.2 mg硬脂酸鎂。在一個實施例中，醫藥組合物調配為顆粒。

本文進一步提供醫藥組合物，其包含約405 mg 3-[5-(2-氟-苯基)-[1,2,4]呋二唑-3-基]-苯甲酸之醫藥學上可接受之鹽、約415.53 mg聚葡萄糖、約427.68 mg甘露醇、約59.94 mg泊洛沙姆、約162 mg聚乙二醇、約24.3 mg羥乙基纖維素、約81 mg交聯普維酮、約12.15 mg人工香草調味劑、約16.2 mg膠態二氧化矽及約16.2 mg硬脂酸鎂。在一個實施例中，醫藥組合物調配為顆粒。

本文另外提供醫藥組合物，其包含約505 mg 3-[5-(2-氟-苯基)-[1,2,4]呋二唑-3-基]-苯甲酸之醫藥學上可接受之鹽、約518.13 mg聚葡萄糖、約4533.28 mg甘露醇、約74.74 mg泊洛沙姆、約202 mg聚乙二醇、約30.3 mg羥乙基纖維素、約101 mg交聯普維酮、約15.15 mg人工香草調味劑、約20.2 mg膠態二氧化矽及約20.2 mg硬脂酸鎂。在一個實施例中，醫藥組合物調配為顆粒。

在某些實施例中，單位劑型包含約35至約1,400、約125至約1,000、約250至約1,000或約500至約1,000 mg 化合物1。

在某些實施例中，單位劑型包含約35、約50、約70、約100、約125、約140、約175、約200、約250、約280、約350、約500、約560、約700、約750、約1,000或約1,400 mg 化合物1。

在某些實施例中，本文提供之醫藥組合物調配為顆粒。在某些實施例中，本文提供之醫藥組合物封裝於封包中。在某些實施例中，本文提供之醫藥組合物封裝於熱密封層合鋁封包中。在某些實施例中，本文提供之醫藥組合物封裝於防止兒童開啟之封包中。在某些實施例中，本文提供之醫藥組合物封裝於封包中，該封包包含聚對苯二甲酸伸乙酯、聚乙烯、鋁箔、黏著劑及密封膜。在某些實施例中，本文提供之醫藥組合物封裝於瓶中，該瓶包括(但不限於)高密度聚乙烯(HDPE)瓶。

在某些實施例中，本文提供之醫藥組合物調配為用於復水之顆粒。在某些實施例中，本文提供之醫藥組合物調配為用於復水之顆粒，呈口服懸浮液形式。

在某些實施例中，本文提供之醫藥組合物在與醫藥學上可接受之溶劑或半固體流體一起投與之前復水，該溶劑包括(但不限於)水、牛奶、碳酸飲料、汁液、果汁、果汁潘趣(fruit punch)、蘋果醬、嬰兒食品或嬰兒配方乳品；該半固體流體包括(但不限於)半固體乳製品、優格(yogurt)、布丁、蘋果醬、基於大豆、水果及穀粒之產品。

在某些實施例中，本文提供之醫藥組合物在與水一起投與之前復水。在一個實施例中，藉由在含有化合物1之瓶中直接添加約10 mL水進行250 mg單位劑量調配物化合物1之復水以獲得懸浮液之總體積中約25 mg/mL之濃度。

在某些實施例中，醫藥學上可接受之鹽為鎂鹽、鉀鹽、鈉鹽、

緩血酸胺鹽、L-離胺酸鹽、L-精胺酸鹽、N-甲基葡萄糖胺鹽或L-組胺酸鹽。

4.3. 非經腸調配物及投藥

本文提供之包含化合物1之醫藥組合物可藉由注射、輸注或植入非經腸投藥以用於局部或全身投藥。如本文所使用，非經腸投藥包括靜脈內、動脈內、腹膜內、鞘內、心室內、尿道內、胸骨內、顱內、肌肉內、滑膜內、膀胱內及皮下投藥。

本文所提供之用於非經腸投藥之醫藥組合物可調配成適合非經腸投藥之任何劑型，包括溶液、懸浮液、乳液、微胞、脂質體、微球體、奈米系統，及適合在注射前於液體中形成溶液或懸浮液的固體形式。該等劑型可根據熟習藥物科學技術者已知之習知方法製備(參見 *Remington: The Science and Practice of Pharmacy*, 同上)。

意欲用於非經腸投藥之醫藥組合物可包括一或多種醫藥學上可接受之載劑及賦形劑，包括(但不限於)水性媒劑、水混溶性媒劑、非水性媒劑、防止微生物生長之抗微生物劑或防腐劑、穩定劑、溶解增強劑、等張劑、緩衝劑、抗氧化劑、局部麻醉劑、懸浮劑及分散劑、濕潤劑或乳化劑、錯合劑、螯合劑(sequestering agent/chelating agent)、低溫保護劑、凍乾保護劑(lyoprotectant)、增稠劑、pH調節劑及惰性氣體。

適合之水性媒劑包括(但不限於)水、鹽水、生理鹽水或磷酸鹽緩衝鹽水(PBS)、氯化鈉注射液、林格氏注射液(Ringers injection)、等張右旋糖注射液、無菌水注射液、右旋糖及乳酸林格氏注射液。適合之非水性媒劑包括(但不限於)植物來源之不揮發性油、蓖麻油、玉米油、棉籽油、橄欖油、花生油、薄荷油、紅花油、芝麻油、大豆油、氫化植物油、氫化大豆油及椰子油之中鏈三酸甘油酯，及棕櫚籽油。適合水混溶性媒劑包括(但不限於)乙醇、1,3-丁二醇、液體聚乙二醇

(例如聚乙二醇300及聚乙二醇400)、丙二醇、甘油、*N*-甲基-2-吡咯啉酮、*N,N*-二甲基乙醯胺及二甲亞碸。

適合之抗微生物劑或防腐劑包括(但不限於)酚、甲酚、苯甲醇、氯丁醇、對羥基苯甲酸甲酯及對羥基苯甲酸丙酯、氯化苄二甲胺(例如氯化本索寧)、EDTA二鈉、聚四級銨-1、聚六甲二胍、對羥基苯甲酸甲酯及對羥基苯甲酸丙酯及山梨酸。適合之等張劑包括(但不限於)氯化鈉、硼酸、甘露醇、山梨糖醇、海藻糖、甘油及右旋糖。適合之緩衝劑包括(但不限於)硼酸鹽、磷酸鹽及檸檬酸鹽。適合之抗氧化劑為如本文所述之抗氧化劑，包括亞硫酸氫鹽及偏亞硫酸氫鈉。適合之懸浮劑及分散劑為如本文所述之懸浮劑及分散劑，包括羧甲基纖維素鈉、羥丙基甲基纖維素及聚乙烯吡咯啉酮。適合之乳化劑為本文所述之乳化劑，包括聚氧乙烯脫水山梨糖醇單月桂酸酯、聚氧乙烯脫水山梨糖醇單油酸酯80及油酸三乙醇胺酯。適合之螯合劑包括(但不限於)EDTA。適合之pH調節劑包括(但不限於)氫氧化鈉、鹽酸、檸檬酸及乳酸。適合之錯合劑包括(但不限於)DEAE-C、DEAE-D或環糊精，包括 α -環糊精、 β -環糊精、羥丙基- β -環糊精、磺基丁醚- β -環糊精及磺基丁醚7- β -環糊精(CAPTISOL[®], CyDex, Lenexa, KS)。

當本文所提供之醫藥組合物經調配以用於多劑量投藥時，多劑量非經腸調配物必須含有抑細菌濃度或抑真菌濃度之抗微生物劑。如此項技術中所已知及實施，所有非經腸調配物須為無菌的。

在一個實施例中，用於非經腸投藥之醫藥組合物係以即用型無菌溶液提供。在另一實施例中，醫藥組合物係以待在使用前用媒劑復原之無菌乾燥可溶產品提供，包括凍乾粉末及皮下注射用錠劑。在又一實施例中，醫藥組合物係以即用型無菌懸浮液提供。在另一實施例中，醫藥組合物係以待在使用前用媒劑復水的無菌乾燥不溶產品提供。在另一實施例中，醫藥組合物係以即用型無菌乳液提供。

本文所提供之用於非經腸投藥之醫藥組合物可調配成立即釋放劑型或修改釋放劑型，包括延遲釋放形式、持續釋放形式、脈衝釋放形式、控制釋放形式、靶向釋放形式及程式化釋放形式。

本文所提供之用於非經腸投藥之醫藥組合物可調配成懸浮液、固體、半固體或觸變性液體，用於以植入式儲槽投藥。在一個實施例中，本文所提供之醫藥組合物係分散於固體內部基質中，該固體內部基質被外部聚合物膜包圍，該外部聚合物膜不溶於體液，但允許醫藥組合物中之活性成分擴散穿過。

適合之內部基質包括(但不限於)聚甲基丙烯酸甲酯、聚甲基丙烯酸丁酯、塑化或非塑化聚氯乙烯、塑化耐綸(nylon)、塑化聚對苯二甲酸乙二酯、天然橡膠、聚異戊二烯、聚異丁烯、聚丁二烯、聚乙烯、乙烯-乙酸乙烯酯共聚物、聚矽氧橡膠、聚二甲基矽氧烷、聚矽氧碳酸酯共聚物、親水性聚合物，諸如丙烯酸及甲基丙烯酸之酯之水凝膠、膠原蛋白、交聯聚乙烯醇及部分水解之交聯聚乙酸乙烯酯。

適合之外部聚合膜包括(但不限於)聚乙烯、聚丙烯、乙烯/丙烯共聚物、乙烯/丙烯酸乙酯共聚物、乙烯/乙酸乙烯酯共聚物、聚矽氧橡膠、聚二甲基矽氧烷、新平橡膠(neoprene rubber)、氯化聚乙烯、聚氯乙烯、氯乙烯與乙酸乙烯酯之共聚物、二氯亞乙烯、乙烯及丙烯、離聚物聚對苯二甲酸乙二酯、丁基橡膠表氯醇橡膠、乙烯/乙烯醇共聚物、乙烯/乙酸乙烯酯/乙烯醇三聚物，及乙烯/乙烯氧乙醇共聚物。

4.4. 粒度

本文提供具有約2 μm 至約12 μm 之體積加權平均直徑D(4,3)之化合物1之形式。本文亦提供具有約1 μm 至約3 μm 之表面加權平均直徑D(3,2)之化合物1之形式。本文進一步提供具有在約5 μm 至約26 μm 範圍內之D₉₀粒度、具有在約1 μm 至約6 μm 範圍內之D₅₀粒度、具有在約

0.1 μm 至約1.5 μm 範圍內之 D_{10} 粒度之化合物1之形式。

4.5. 套組

本文提供之醫藥組合物可提供為使用熟習此項技術者熟知之封裝材料之製品。醫藥封裝材料之實例包括(但不限於)泡殼包裝、瓶子、管、吸入器、泵、袋、小瓶、容器、注射器、眼滴管及適合於所選擇的調配物及預期投與及治療模式之任何封裝材料。

本文提供當醫學從業者使用時可簡化向個體投與適量活性成分的套組。在某些實施例中，本文提供之套組包括容器及本文提供之醫藥調配物之劑型。

在某些實施例中，套組包括包含本文提供之醫藥調配物之劑型的容器，在容器中包含一或多種其他本文所述之治療劑。

本文所提供之套組可進一步包括用於投與活性成分之裝置。該等裝置之實例包括(但不限於)注射器、無針注射器滴液袋、貼片、眼滴管及吸入器。

本文提供之套組可進一步包括可用於投與活性成分之醫藥學上可接受之媒劑。舉例而言，若活性成分以必須復原以用於非經腸投與之固體形式提供，則套組可包含適合之媒劑之密封容器，活性成分可溶解於該媒劑中以形成適合於非經腸投與之無微粒無菌溶液或可復原為用於經口投與之懸浮液。醫藥學上可接受之媒劑之實例包括(但不限於)：水性媒劑，包括(但不限於)注射用水USP、氯化鈉注射液、林格氏注射液、右旋糖注射液、右旋糖及氯化鈉注射液及乳酸林格氏注射液；水可混溶性媒劑，包括(但不限於)乙醇、聚乙二醇及聚丙二醇；及非水性媒劑，包括(但不限於)玉米油、棉籽油、花生油、芝麻油、油酸乙酯、十四烷酸異丙酯及苯甲酸苄酯。

5. 使用方法

本文提供治療、預防或管理藉由調變過早轉譯終止或無意義介

導之mRNA衰減改善之疾病之方法，其包含向患有藉由調變過早轉譯終止或無意義介導之mRNA衰減改善之疾病之患者投與有效量之本文提供之醫藥組合物或有效量之本文提供之3-[5-(2-氟-苯基)-[1,2,4]噁二唑-3-基]苯甲酸之鹽。

本文進一步提供治療、預防或管理與無意義突變相關之疾病之方法，其包含向患有與無意義突變相關之疾病之患者投與有效量之本文提供之醫藥組合物或有效量之本文提供之3-[5-(2-氟-苯基)-[1,2,4]噁二唑-3-基]苯甲酸之鹽。

本文進一步提供治療、預防或管理與過早終止密碼子相關之疾病之方法，其包含向患有與過早終止密碼子相關之疾病之患者投與有效量之本文提供之醫藥組合物或有效量之本文提供之3-[5-(2-氟-苯基)-[1,2,4]噁二唑-3-基]苯甲酸之鹽。

在某些實施例中，本文提供治療、預防或管理與展現過早轉譯終止及/或無意義介導之mRNA衰減之基因相關之任何疾病之方法。在一個實施例中，疾病部分由於由過早終止密碼子產生之基因表現缺乏。可展現過早轉譯終止及/或無意義介導之mRNA衰減之基因及與過早轉譯終止及/或無意義介導之mRNA衰減相關之疾病之實例見於美國專利申請案第60/390,747號中，其揭示內容以全文引用之方式併入本文中。

在某些實施例中，本文提供產前治療、預防或管理與胚胎或胎兒中之基因之無意義突變相關之疾病之方法，諸如本文所述之彼等方法，該胚胎或胎兒患有或易患或易罹患與基因中之無意義突變相關之疾病。在一個實施例中，向懷孕女性投與本文提供之醫藥組合物，活性成分經由其穿過懷孕女性之胎盤到達胚胎或胎兒。在某些實施例中，本文提供之醫藥組合物係經口或非經腸投與至懷孕女性。

與過早轉譯終止及/或無意義介導之mRNA衰減相關或藉由其抑

止改善之眼部疾病或病症包括(但不限於)無虹膜、無脈絡膜、腎缺損症候群、雷伯氏先天性黑矇(*Lebers congenital amaurosis*)、色素性視網膜炎、巴比二氏症候群(*Bardet-Biedl syndrome*)或尤塞氏症候群(*Usher syndrome*)。

本文進一步提供在有需要之個體(諸如人類)中產生有效量之藉由包含無意義突變之核酸序列編碼之功能通讀蛋白質之方法，該等方法包含向個體投與有效量之本文提供之醫藥組合物或有效量之本文提供之3-[5-(2-氟-苯基)-[1,2,4]嘔二唑-3-基]苯甲酸之鹽。在一特定實施例中，核酸序列為與眼部病狀相關之基因。在某些實施例中，眼部病狀為無虹膜、無脈絡膜、腎缺損症候群、雷伯氏先天性黑矇、色素性視網膜炎、巴比二氏症候群、青光眼、中央窩發育不全、白內障、尤塞氏症候群、中樞聽覺處理困難、視網膜脈絡膜變性、先天性晶體渾濁、高眼壓、滲出性血管性視網膜病、青光眼、虹膜發育不全、角膜病變(角膜變性)、視神經發育不全、視網膜脫落、繼發性斜視或晶狀體血管膜(*tunica vasculosa lentis*)。在另一特定實施例中，眼部病狀為尤塞氏症候群2A型。在一些實施例中，核酸序列為*PAX6*基因、*REP1*基因、*CHD7*基因、*PAX2*基因或*BBS2*基因。可藉由活體外分析及/或在動物模型中評估功能通讀蛋白質之產生。舉例而言，可使用熟習此項技術者已知之技術鑑別抑止過早轉譯終止及/或無意義介導之mRNA衰減之化合物。參見例如2005年10月20日公佈之名稱為「*Methods for Identifying Small Molecules that Modulate Premature Translation Termination and Nonsense Mediated mRNA Decay*」之美國公開案第2005/0233327號；名稱為「*Methods of Assaying for Compounds that Inhibit Premature Translation Termination and Nonsense Mediated RNA Decay*」之美國專利第6,458,538號；2003年1月9日公佈之名稱為「*Methods of Assaying for Compounds that Inhibit Premature*

Translation Termination and Nonsense Mediated RNA Decay」之美國公開案第 2003/0008317 號；及名稱為「Methods of Assaying for Compounds that Inhibit Premature Translation Termination and Nonsense Mediated RNA Decay」之國際申請公開案第 WO 2004/010106 號，該等專利中之每一者以全文引用之方式併入本文中。特定言之，基於細胞之分析及無細胞分析可用於鑑別抑止過早轉譯終止及/或無意義介導之 mRNA 衰減之化合物。

在某些實施例中，待藉由本文中提供之方法治療、預防或管理之疾病包括與基因中之無意義突變相關之眼部病狀，該等方法包含向有需要之個體投與有效量之本文提供之醫藥組合物或有效量之本文提供之 3-[5-(2-氟-苯基)-[1,2,4]噁二唑-3-基]苯甲酸之鹽。在一特定實施例中，與基因中之無意義突變相關之眼部病狀為無虹膜、無脈絡膜、腎缺損症候群、雷伯氏先天性黑矇、色素性視網膜炎、巴比二氏症候群、青光眼、中央窩發育不全、白內障、尤塞氏症候群、中樞聽覺處理困難、視網膜脈絡膜變性、先天性晶體渾濁、高眼壓、滲出性血管性視網膜病、青光眼、虹膜發育不全、角膜病變(角膜變性)、視神經發育不全、視網膜脫落、繼發性斜視或晶狀體血管膜。在另一特定實施例中，與基因中之無意義突變相關之眼部病狀為尤塞氏症候群 2A 型。

在一特定實施例中，根據該等方法預防及/或治療之眼部病狀為與無意義突變相關之眼部病狀。可根據該等方法預防及/或治療之眼部病狀之實例包括無虹膜、無脈絡膜、腎缺損症候群、雷伯氏先天性黑矇、色素性視網膜炎、巴比二氏症候群、青光眼、中央窩發育不全、白內障、尤塞氏症候群、中樞聽覺處理困難、視網膜脈絡膜變性、先天性晶體渾濁、高眼壓、滲出性血管性視網膜病、青光眼、虹膜發育不全、角膜病變(角膜變性)、視神經發育不全、視網膜脫落、

繼發性斜視或晶狀體血管膜。在一特定實施例中，尤塞氏症候群為尤塞氏症候群2A型。

在某些實施例中，待藉由本文中提供之方法治療、預防或管理之疾病為無虹膜。在某些實施例中，本文所述之醫藥組合物或活性劑與另一治療劑組合使用以治療無虹膜。在一特定實施例中，除本文所述之醫藥組合物或活性劑以外使用之治療劑為縮瞳藥、 β -阻斷劑、擬交感神經藥、碳酸酐酶抑制劑或前列腺素類似物。在特定實施例中，藉由本文所述之醫藥組合物或活性劑治療無虹膜導致以下效應中之一者、兩者或兩者以上：(i)降低或改善無虹膜之嚴重程度；(ii)延遲無虹膜之起始；(iii)抑制無虹膜之進展；(iv)減少個體之住院；(v)減少個體之住院持續時間；(vi)改善個體之生活品質；(vii)減少與無虹膜相關之症狀數目；(viii)降低或改善與無虹膜相關之一或多種症狀之嚴重程度；(ix)減少與無虹膜相關之症狀之持續時間；(x)預防與無虹膜相關之症狀之復發；(xi)抑制無虹膜之症狀之發展或起始；及/或(xii)抑制與無虹膜相關之症狀之進展。無虹膜之症狀包括白化病、晶體異位(ectopia lentis)、自發性晶體脫位、青年環(arcus juvenilis)、圓錐形角膜；白內障、青光眼、眼球震顫、斜視、視神經發育不全、失明、渾濁角膜、視覺障礙及不存在或部分不存在虹膜。適用於測定治療與無意義突變相關之無虹膜之藥劑之有效性的動物模型為Hill, R.等人, 1991, 「Mouse Small eye results from mutations in a paired-like homeobox-containing gene」, *Nature* 354(6354):522-525 及 Gregory-Evans, C. 等人, 「Postnatal manipulation of Pax6 dosage reverses congenital tissue malformation defects」, *J. Clin. Invest.* Doi:10.1172/JCI70462中所述之彼動物模型，兩篇文獻均以全文引用之方式併入本文中。

在一個實施例中，無虹膜為家族性無虹膜。在另一實施例中，

無虹膜為散發性無虹膜。

在一個實施例中，無虹膜為與WAGR(威爾姆斯腫瘤無虹膜生殖器異常遲緩(Wilms tumor-aniridia-genital anomalies-retardation))症候群或吉列斯匹症候群(Gillespie syndrome)相關之症狀。

在某些實施例中，待藉由本文中提供之方法治療、預防或管理之疾病為無脈絡膜。在某些實施例中，本文所述之醫藥組合物或活性劑與另一治療劑組合使用以治療無脈絡膜。在特定實施例中，藉由本文所述之醫藥組合物或活性劑治療無脈絡膜導致以下效應中之一者、兩者或兩者以上：(i)降低或改善無脈絡膜之嚴重程度；(ii)延遲無脈絡膜之起始；(iii)抑制無脈絡膜之進展；(iv)減少個體之住院；(v)減少個體之住院持續時間；(vi)改善個體之生活品質；(vii)減少與無脈絡膜相關之症狀數目；(viii)降低或改善與無脈絡膜相關之一或多種症狀之嚴重程度；(ix)減少與無脈絡膜相關之症狀之持續時間；(x)預防與無脈絡膜相關之症狀之復發；(xi)抑制無脈絡膜之症狀之發展或起始；及/或(xii)抑制與無脈絡膜相關之症狀之進展。無脈絡膜之症狀包括夜盲症、周邊視力喪失及中樞視力喪失。

在某些實施例中，待藉由本文中提供之方法治療、預防或管理之疾病為腎缺損症候群。在某些實施例中，本文所述之醫藥組合物或活性劑與另一治療劑組合使用以治療腎缺損症候群。在特定實施例中，藉由本文所述之醫藥組合物或活性劑治療腎缺損症候群導致以下效應中之一者、兩者或兩者以上：(i)降低或改善腎缺損症候群之嚴重程度；(ii)延遲腎缺損症候群之起始；(iii)抑制腎缺損症候群之進展；(iv)減少個體之住院；(v)減少個體之住院持續時間；(vi)改善個體之生活品質；(vii)減少與腎缺損症候群相關之症狀數目；(viii)降低或改善與腎缺損症候群相關之一或多種症狀之嚴重程度；(ix)減少與無脈絡膜相關之症狀之持續時間；(x)預防與腎缺損症候群相關之症狀之

復發；(xi)抑制無脈絡膜之症狀之發展或起始；及/或(xii)抑制與腎缺損症候群相關之症狀之進展。與腎缺損症候群相關之症狀包括視神經發育不良、鞏膜葡萄腫、視網膜薄化、近視及視神經囊腫。

在某些實施例中，待藉由本文中提供之方法治療、預防或管理之疾病為色素性視網膜炎。在某些實施例中，本文所述之醫藥組合物或活性劑與另一療法組合使用以治療色素性視網膜炎。在特定實施例中，藉由本文所述之醫藥組合物或活性劑治療色素性視網膜炎導致以下效應中之一者、兩者或兩者以上：(i)降低或改善色素性視網膜炎之嚴重程度；(ii)延遲色素性視網膜炎之起始；(iii)抑制色素性視網膜炎之進展；(iv)改善個體之生活品質；(v)減少與色素性視網膜炎相關之症狀數目；(vi)降低或改善與色素性視網膜炎相關之一或多種症狀之嚴重程度；(vii)減少與色素性視網膜炎相關之症狀之持續時間；(viii)預防與色素性視網膜炎相關之症狀之復發；(ix)抑制色素性視網膜炎之症狀之發展或起始；及/或(x)抑制與色素性視網膜炎相關之症狀之進展。與色素性視網膜炎相關之症狀包括視桿變性、夜間視力喪失、隧道視覺及失明。

在某些實施例中，待藉由本文中提供之方法治療、預防或管理之疾病為巴比二氏症候群。在某些實施例中，本文所述之醫藥組合物或活性劑與另一治療劑組合使用以治療巴比二氏症候群。在特定實施例中，藉由本文所述之醫藥組合物或活性劑治療巴比二氏症候群導致以下效應中之一者、兩者或兩者以上：(i)降低或改善巴比二氏症候群之嚴重程度；(ii)延遲巴比二氏症候群之起始；(iii)抑制巴比二氏症候群之進展；(iv)改善個體之生活品質；(v)減少與巴比二氏相關之症狀數目；(vi)降低或改善與巴比二氏相關之一或多種症狀之嚴重程度；(vii)減少與巴比二氏相關之症狀之持續時間；(viii)預防與巴比二氏相關之症狀之復發；(ix)抑制巴比二氏之症狀之發展或起始；及/或(x)抑

制與巴比二氏相關之症狀之進展。

在某些實施例中，待藉由本文中提供之方法治療、預防或管理之疾病為尤塞氏症候群。在某些實施例中，本文所述之醫藥組合物或活性劑與另一治療劑組合使用以治療尤塞氏症候群。在特定實施例中，藉由本文所述之醫藥組合物或活性劑治療尤塞氏症候群導致以下效應中之一者、兩者或兩者以上：(i)降低或改善尤塞氏症候群之嚴重程度；(ii)延遲尤塞氏症候群之起始；(iii)抑制尤塞氏症候群之進展；(iv)改善個體之生活品質；(v)減少與尤塞氏症候群相關之症狀數目；(vi)降低或改善與尤塞氏症候群相關之一或多種症狀之嚴重程度；(vii)減少與尤塞氏症候群相關之症狀之持續時間；(viii)預防與尤塞氏症候群相關之症狀之復發；(ix)抑制尤塞氏症候群之症狀之發展或起始；及/或(x)抑制與尤塞氏症候群相關之症狀之進展。與尤塞氏症候群相關之症狀包括夜間視力下降。在一特定實施例中，尤塞氏症候群為尤塞氏症候群2A型。

在某些實施例中，本文中提供之方法包含根據下式在24小時時段內以三次劑量產前全身投與本文提供之醫藥組合物或本文提供之3-[5-(2-氟-苯基)-[1,2,4]噁二唑-3-基]苯甲酸之鹽：1X、1X、2X，其中X為活性劑之特定初始劑量(例如4 mg/kg、7 mg/kg、10 mg/kg或20 mg/kg)。在一特定實施例中，持續數天、數週、數月或數年以約2 mg/kg至約6 mg/kg (例如4 mg/kg)、約2 mg/kg至約6 mg/kg (例如4 mg/kg)及約6 mg/kg至約10 mg/kg (例如8 mg/kg)活性劑之劑量連續投與本文提供之醫藥組合物或本文提供之3-[5-(2-氟-苯基)-[1,2,4]噁二唑-3-基]苯甲酸之鹽，每24小時時段三次。在另一特定實施例中，持續數週、數月或數年以約5 mg/kg至約9 mg/kg (例如7 mg/kg)、約5 mg/kg至約9 mg/kg (例如7 mg/kg)及12 mg/kg至約16 mg/kg (例如14 mg/kg)活性劑之劑量連續投與本文提供之醫藥組合物或本文提供之3-

[5-(2-氟-苯基)-[1,2,4]噁二唑-3-基]苯甲酸之鹽，每24小時時段三次。在一特定實施例中，持續數天、數週、數月或數年以約8 mg/kg至約12 mg/kg (例如10 mg/kg)、約8 mg/kg至約12 mg/kg (例如10 mg/kg)及約18 mg/kg至約22 mg/kg (例如20 mg/kg)活性劑之劑量連續投與本文提供之醫藥組合物或本文提供之3-[5-(2-氟-苯基)-[1,2,4]噁二唑-3-基]苯甲酸之鹽，每24小時時段三次。在一特定實施例中，持續數天、數週、數月或數年以約18 mg/kg至約22 mg/kg (例如20 mg/kg)、約18 mg/kg至約22 mg/kg (例如20 mg/kg)及約38 mg/kg至約42 mg/kg (例如40 mg/kg)活性劑之劑量連續投與本文提供之醫藥組合物或本文提供之3-[5-(2-氟-苯基)-[1,2,4]噁二唑-3-基]苯甲酸之鹽，每24小時時段三次。在投與活性劑之各24小時時段中，較佳以大約6、6及12小時間隔(例如在早餐之後的約7:00 AM、在午餐之後的約1:00 PM及在晚餐之後的約7:00 PM)投與三次。連續產前療法較佳用於治療、預防或管理眼部疾病。

在某一實施例中，本文中提供之方法包含持續至少約2、2.5、3、3.5、4、4.5、5、6、8、12或24小時或24小時以上將患者中之化合物1之血漿濃度維持於大於約0.1 µg/mL、約0.5 µg/mL、約2 µg/mL、約5 µg/mL、約10 µg/mL、約20 µg/mL、約25 µg/mL、約40 µg/mL、約50 µg/mL、約100 µg/mL、約150 µg/mL、約200 µg/mL、約250 µg/mL或約500 µg/mL。可例如藉由高效液相層析(HPLC)量測血漿中之化合物1含量。

在另一實施例中，本文中提供之方法包含持續至少約2、2.5、3、3.5、4、4.5、5、6、8、12或24小時或24小時以上將患者中之化合物1之血漿濃度維持於約0.1 µg/mL至約500 µg/mL、約2 µg/mL至約40 µg/mL、約2 µg/mL至約20 µg/mL、約2 µg/mL至約10 µg/mL或約10 µg/mL至約20 µg/mL。

應瞭解，向有需要之患者投與之醫藥組合物或活性劑之量係或可基於所述患者之實際體重或所述患者群體(例如白人男性、白人女性、非裔美國男性、非裔美國女性、亞洲男性或亞洲女性，包括成人及兒童)之平均體重計算。

實例

以下實例係以說明而非限制之方式提供。以下縮寫用於描述及實例中：

縮寫	含義
2-PrOH	2-丙醇
ACN	乙腈
DCM	二氯甲烷
DVS	動態氣相吸附
EMA	元素分析
EtOAc	乙酸乙酯
EtOH	乙醇
FaSSIF	禁食狀態模擬腸液
FeSSIF	飽食狀態模擬腸液
FT-Raman	傅里葉變換拉曼光譜法
HCl	鹽酸鹽
HPLC	高效液相層析
NaOH	氫氧化鈉
SIF	模擬腸液
TBME	第三丁基甲基醚
NMR	核磁共振
RH/r.h.	相對濕度
THF	四氫呋喃
PXRD	粉末X-光繞射

1. 鹽/共晶形成體

基於化合物1之溶解性、pKa及化學結構，共同選擇列於以下表1中之鹽/共晶形成體以用於鹽製備。

表1：鹽/共晶形成體

表1

鹽/共晶形成體	縮寫	來源	化學式	Mw (g/mol)
L-精胺酸	ARG	Fluka	C ₆ H ₁₄ N ₄ O ₂	174.2
組胺酸	HIS	Fluka	C ₆ H ₉ N ₃ O ₂	155.16
L-離胺酸	LYS	Fluka	C ₆ H ₁₄ N ₂ O ₂	146.19
甲醇鎂	Mg	Fluka	C ₂ H ₆ MgO ₂	86.38
氫氧化鉀	K	Fluka	KOH	56.11
緩血酸胺	TRO	ABCR	C ₄ H ₁₁ NO ₃	40

2. 所選鹽/共晶體之表徵之概述

表2：所選鹽/共晶體之表徵(術語鹽編號係指形成指定類型之第一或第二鹽)

表2

鹽編號	水溶解性 ¹⁾	吸濕性 ²⁾	結晶性 ³⁾	水合物形成	批註
鉀1	57	+ 7.81 (吸濕)	+	可能 (EMA, DVS)	單鹽
鈉1	22	+ 19.52 (極吸濕)	++	可能 (EMA, DVS ⁴⁾)	單鹽
緩血酸胺1	18	+ 3.59 (吸濕)	+++	不確定	不確定
L-離胺酸1	15	+ 1.15 (略吸濕)	+++	未發現	單鹽
鎂2	0.44	+ 13.10 (吸濕)	++	可能 (EMA, DVS)	半鹽

¹⁾ 以mg/mL為單位給出之值

²⁾ 在0→85% r.h.範圍內以重量%計之質量改變

³⁾ 根據PXRD估計之結晶性：++++=高，++=良好，+低

⁴⁾ 關於若干水合物之強烈指示

3. 蒸發實驗

在所選溶劑中製備游離酸及各鹽/共晶形成體之儲備溶液(參見表3，其中濃度以mol/L為單位顯示且術語「N/A」指示未製備特定儲備溶液)。除表3中所列之彼等儲備溶液以外，亦各自製備濃度為0.050 mol/L之L-精胺酸、L-組胺酸、L-離胺酸、氫氧化鉀及氫氧化鈉溶劑化於水中之儲備溶液。

藉由在室溫下在N₂流(約0.4 L/min)下蒸發溶劑進行結晶。所得固體藉由目視檢查及拉曼顯微法檢測。

表3

形式	丙酮	EtOH	THF	MeOH	MeOH/CH ₂ Cl ₂
化合物1游離酸	0.050	0.004	0.050	N/A	0.011
甲醇鎂	0.050	0.050	0.050	0.050	N/A
緩血酸胺	0.050	0.050	0.050	0.050	N/A

4. 漿料實驗

選擇第二組溶劑用於相平衡(漿料)實驗。將0.05 mL溶劑添加至蒸發實驗之殘餘物中。在室溫下在Eppendorf Thermo-Mixer上震盪MTP三天。在N₂流(約0.4 L/min；2天)下在室溫下移除溶劑。所得固體藉由目視檢查及拉曼顯微法檢測。

5. 結晶實驗

除非另外規定，否則表4中顯示之所有實驗均在環境實驗室條件下進行。使用Fluka、Aldrich或ABCR分析級溶劑。所有溶劑(除了水)在使用之前經具有3或4 Å之孔徑之分子篩乾燥。

測試方法：

方法	進行之分析型測試
1	拉曼；FT-Raman；PXRD； ¹ H-NMR (DMSO- <i>d</i> ₆)
2	FT-Raman；PXRD； ¹ H-NMR (DMSO- <i>d</i> ₆)
3	FT-Raman；PXRD； ¹ H-NMR (DMSO- <i>d</i> ₆)；DVS；水溶解度
4	FT-Raman；PXRD； ¹ H-NMR (D ₂ O/CD ₃ CN)
5	FT-Raman；PXRD； ¹ H-NMR (D ₂ O)；DVS；水溶解度
6	FT-Raman；PXRD
7	FT-Raman

表3：結晶實驗細節

表4

形式	方法	描述及測試結果
化合物1 (形式A)	1	化合物1 (2 g) 結果：拉曼：對應於游離酸；FT-Raman：對應於游離酸；PXRD：對應於化合物1 (形式A)； ¹ H-NMR：對應於游離酸
化合物1 (形式A) 鎂鹽1	6	化合物1 (154.6 mg)溶解於1:3 (v/v) MeOH/DCM (16 mL)中；添加甲醇鎂(MgMo)(754 μL，0.7 mol/L)；隨後在氮氣流(80 mL/min)下蒸發溶劑 結果：FT-Raman：對應於鎂鹽1；PXRD：對應於非晶形式

化合物1 (形式A)鉀鹽1	3	化合物1 (152.1 mg)溶解於THF (5 mL)中；添加水性氫氧化鉀 (1.06 mL, 0.5 mol/L)；隨後在氮氣流(80 mL/min)下蒸發溶劑 結果： FT-Raman：對應於鉀鹽1；PXRD：部分結晶形式； ¹ H-NMR：對應於形式A，酸性H未偵測；DVS：吸濕樣品，水合物形成；水溶解度：57.00 mg/mL，pH 9.2
化合物1 (形式A)鉀鹽2	6	將鉀鹽1 (28.5 mg)懸浮於水(0.2mL)中且音波處理5 min；隨後在25℃下震盪且在500 rpm下離心20小時；向獲得之濃稠懸浮液中添加水(0.05 mL)；將混合物在25℃下震盪且在500 rpm下離心4小時；隨後經由0.1 μm PVDF離心過濾裝置過濾(25℃，15000 rpm，5 min) 結果： FT-Raman：對應於鉀鹽1；PXRD：對應於鉀鹽1之圖案
化合物1 (形式A)鈉鹽1	3	將化合物1 (153.1 mg)溶解於EtOH (40 mL)中；添加氫氧化鈉水溶液(5.3 mL, 0.1 mol/L)；隨後在氮氣流(80 mL/min)下蒸發溶劑 結果： FT-Raman：對應於鈉鹽1；水溶解度測定顯示對應於DVS後之鈉鹽1之光譜，對應於新形式或二者之混合物；PXRD：結晶樣品； ¹ H-NMR：對應於形式A，酸性H未偵測；DVS：吸濕樣品，水合物形成；水溶解度：22.22 mg/mL，pH 8.3
化合物1 (形式A)鈉鹽2	6	鈉鹽1 (20.2 mg)懸浮於水(0.2 mL)中；混合物經音波處理5 min；隨後在25℃下震盪且在500 rpm下離心1天；產物經由0.1 μm PVDF離心過濾裝置過濾(25℃，15000 rpm，5 min) 結果： FT-Raman：顯示新形式或形式之混合物；PXRD：結晶樣品
化合物1 (形式A)緩血酸胺鹽1	3	化合物1 (154.5 mg)溶解於丙酮(40 mL)中；添加緩血酸胺(67.5 mg)且將混合物溶解於MeOH (4 mL)中；隨後在氮氣流(80 mL/min)下蒸發溶劑 結果： FT-Raman：對應於緩血酸胺鹽4；水溶解度光譜顯示雜質；DVS後之光譜顯示額外的雜質；PXRD：結晶樣品； ¹ H-NMR：對應於形式A及TRO，具有雜質；DVS：吸濕樣品；水溶解度
化合物1 (形式A)緩血酸胺鹽2	6	緩血酸胺鹽1 (20.3 mg)懸浮於水(0.2 mL)中；混合物經音波處理5 min；隨後在25℃下震盪且在500 rpm下離心1天；產物經由0.1 μm PVDF離心過濾裝置過濾(25℃，15000 rpm，5 min) 結果： FT-Raman：對應於緩血酸胺鹽1，具有較少雜質；PXRD：對應於緩血酸胺鹽1，具有不同定向
化合物1 (形式A) L-離胺酸鹽1	5	化合物1 (143.4 mg)溶解於THF (5 mL)中；添加溶解於水(1 mL)中之L-離胺酸(LYS)(71.3 mg)；在氮氣流(80 mL/min)下蒸發溶劑
化合物1 (形式A) L-離胺酸鹽2	6	L-離胺酸鹽1 (8.8 mg)懸浮於水(0.1 mL)中；混合物經音波處理5 min；隨後在25℃下震盪且在500 rpm下離心1天；產物經由0.1 μm PVDF離心過濾裝置過濾(25℃，15000 rpm，5 min)

化合物1 (形式A)鎂鹽2	3	化合物1 (150.7 mg)溶解於THF (5 mL)中；添加氫氧化鎂(32.1 mg, 0.7 mol/L)之水溶液；在氮氣流(80 mL/min)下部分蒸發溶劑；於真空中乾燥所得沈澱 結果： FT-Raman：光譜對應於鎂鹽1；PXRD：結晶形式； ¹ H-NMR：對應於化合物1形式A，具有吸濕水合物形式
化合物1 (形式A)鎂鹽3	6	鎂鹽2 (33.1 mg)懸浮於水(0.1 mL)中；混合物經音波處理5 min；隨後在25°C下震盪且在500 rpm下離心20小時；獲得呈濃稠懸浮液狀之所得產物；添加水(0.05 mL)；且將混合物在25°C下震盪、在500 rpm下離心4小時；隨後經由0.1 μm PVDF離心過濾裝置過濾(25°C, 15000 rpm, 5 min) 結果： FT-Raman：光譜對應於鎂鹽2；PXRD：對應於鎂鹽2
化合物1 (形式A)緩血酸胺鹽3	7	化合物1 (150.6 mg)溶解於丙酮(30 mL)中；添加溶解於水(2 mL)中之緩血酸胺(62.7 mg)；在氮氣流(80 mL/min)下蒸發溶劑 結果： FT-Raman：對應於緩血酸胺、化合物1及化合物1之緩血酸胺鹽之非化學計量混合物
化合物1 (形式A)鎂鹽4	6	化合物1 (148.1 mg)溶解於THF (5 mL)中；添加氫氧化鎂(31.1 mg)溶解於水 (3 mL)中之水溶液，在混合後形成白色沈澱；在氮氣流(80 mL/min)下蒸發溶劑 結果： PXRD：結晶形式；與鎂鹽2類似，具有額外反射；FT-Raman：光譜與鎂鹽2類似，具有額外譜帶
化合物1 (形式A)緩血酸胺鹽4	6	化合物1 (151.6 mg)溶解於THF (5 mL)中；添加溶解於MeOH (5 mL)中之緩血酸胺(63.0 mg)；在氮氣流(80 mL/min)下蒸發溶劑 結果： PXRD：與緩血酸胺、化合物1及化合物1之緩血酸胺鹽之非化學計量混合物類似，一些反射缺失；FT-Raman：對應於緩血酸胺、化合物1及化合物1之緩血酸胺鹽之非化學計量混合物
化合物1 (形式A)緩血酸胺鹽5	6	化合物1 (155.2 mg)溶解於丙酮(40 mL)中；添加溶解於MeOH (5 mL)中之緩血酸胺(63.1 mg)；在氮氣流(80 mL/min)下蒸發溶劑 結果： PXRD：對應於緩血酸胺、化合物1及化合物1之緩血酸胺鹽之非化學計量混合物；FT-Raman：對應於緩血酸胺、化合物1及化合物1之緩血酸胺鹽之非化學計量混合物
化合物1(形式A) L-精胺酸鹽	4	化合物1 (149.1 mg)懸浮於EtOH (20 mL)中；混合物經音波處理5 min；隨後添加溶解於水(2 mL)中之L-精胺酸(ARG)(93.5 mg)，得到澄清溶液；在氮氣流(80 mL/min)下將溶劑蒸發至一半體積；將所得固體殘餘物與其餘溶劑分離 結果： FT-Raman：對應於L-精胺酸鹽1；PXRD：結晶形式； ¹ H-NMR：對應於化合物1及L-精胺酸鹽

化合物1 (形式A) L-組胺酸鹽1	6	化合物1 (150.0 mg)懸浮於EtOH (20 mL)中；混合物經音波處理5 min；隨後添加溶解於水(4 mL)中之L-組胺酸(HIS)(82.0 mg)，得到懸浮液；在氮氣流(80 mL/min)下減小溶劑體積；經由0.45 µm PVDF離心過濾裝置過濾所得產物 結果： FT-Raman：樣品懸浮於2-PrOH (1 mL)中，混合物經音波處理5 min；隨後攪拌5天；加熱至70°C後維持1小時且緩慢冷卻至室溫，所得光譜對應於L-組胺酸鹽1；PXRD：結晶形式具有對應於化合物1及L-組胺酸之混合物之光譜
化合物1 (形式A) L-組胺酸鹽2	7	化合物1 (156.3 mg)溶解於THF (5 mL)中；添加溶解於水(4 mL)中之L-組胺酸(HIS)(86.7 mg)，得到渾濁溶液；混合物經音波處理5 min；攪拌5天；隨後經由0.2 µm PTFE離心過濾裝置過濾 結果： FT-Raman：光譜對應於L-組胺酸，具有痕量化合物1
化合物1 (形式A) L-組胺酸鹽3	7	化合物1 (155.4 mg)懸浮於MeOH (1 mL)中；添加懸浮於水(2 mL)中之L-組胺酸(86.7 mg)，得到渾濁溶液；溶液經音波處理5 min；攪拌5天；隨後經由0.2 µm PTFE離心過濾裝置過濾；將懸浮液加熱至70°C後維持1小時，隨後緩慢冷卻至室溫； 結果： FT-Raman：光譜對應於化合物1及L-組胺酸
化合物1 (形式A) L-組胺酸鹽4	7	化合物1 (151.6 mg)懸浮於EtOH (4 mL)中；添加懸浮於水(2 mL)中之L-組胺酸(81.3 mg)，得到渾濁溶液；溶液經音波處理5 min；攪拌5天；隨後經由0.2 µm PTFE離心過濾裝置過濾；將懸浮液加熱至70°C後維持1小時，隨後緩慢冷卻至室溫； 結果： FT-Raman：光譜對應於化合物1及L-組胺酸
化合物1 (形式A) L-組胺酸鹽5	7	化合物1 (151.8 mg)懸浮於MeCN (3 mL)中；添加懸浮於水(2 mL)中之L-組胺酸(84.5 mg)，得到渾濁溶液；溶液經音波處理5 min；攪拌5天；隨後經由0.2 µm PTFE離心過濾裝置過濾；將懸浮液加熱至70°C後維持1小時，隨後緩慢冷卻至室溫； 結果： FT-Raman：對應於化合物1及L-組胺酸

6. 按比例擴大實驗

6.1. 鎂鹽1及2 (Mg)

在按比例擴大實驗中，發現結晶及非晶形式。

鎂鹽1藉由蒸發製備自MeOH/CH₂Cl₂。拉曼光譜顯示於圖1中：PXRD顯示非晶形式，參見圖2。

鎂鹽2藉由沈澱製備自THF/H₂O。拉曼光譜顯示與非晶形式鎂鹽1類似之帶型，參見圖1。圖2中之PXRD圖案指示結晶形式。¹H-NMR分析確認樣品之化學完整性。

6.2. 鉀鹽1 (K)

鉀鹽1藉由蒸發製備自THF/H₂O。拉曼光譜展示於圖3中。圖4中

之PXRD圖案指示部分結晶樣品。 $^1\text{H-NMR}$ 分析確認樣品之化學完整性。

6.3. 鈉鹽1 (Na)

鈉鹽1藉由蒸發製備自EtOH/ H_2O 。鈉鹽1之拉曼光譜經再現，參見圖5。圖6中之PXRD圖案指示結晶鹽。 $^1\text{H-NMR}$ 分析確認樣品之化學完整性。

6.4. 緩血酸胺鹽1 (TRO)

緩血酸胺鹽1藉由蒸發製備自丙酮/MeOH。拉曼光譜展示於圖7中。圖8中顯示之PXRD圖案指示結晶形式。 $^1\text{H-NMR}$ 分析確認在緩血酸胺、甲醇及痕量未知雜質，例如降解產物存在下化合物1游離酸之化學完整性(圖9)。儘管樣品含有化合物1 ($^1\text{H-NMR}$)，在其他組分存在下，緩血酸胺並非以1:1之化學計量比存在(化合物1/0.5 TRO/0.5 MeOH/0.5 H_2O)。DVS結果顯示測試樣品中3%之總重量損失(圖19)，表明在高相對濕度下之甲醇或水合物形成之損失，因此分別導致4% (在甲醇之損失之情況下)或2% (在甲醇之損失及經水置換之情況下)之總重量損失。

根據拉曼光譜法及 $^1\text{H-NMR}$ 之緩血酸胺鹽之峰之相關性為模糊的，與化合物1之潛在相互作用顯示相比於純參考物較小之帶移/峰移。緩血酸胺及甲醇之參考拉曼及 $^1\text{H-NMR}$ 光譜顯示在相同範圍內之帶/峰。因此，觀測之帶/峰位置可表明與緩血酸胺之鹽/共晶體形成或與甲醇之溶劑合物形成。將位移帶/峰指定為一種或其他種為不可能的。

在拉曼光譜中觀測到帶移。緩血酸胺之一些特徵帶出現於相同波段中；然而，在鹽或溶劑合物中，此等帶經位移。

同樣，在 $^1\text{H-NMR}$ 光譜中，在與甲醇位於相同範圍之緩血酸胺之特徵峰的情況下觀測到峰移。

圖10顯示製備自游離酸及緩血酸胺之所有樣品之PXRD圖案。所有圖案具有許多共同反射，一個或另一個在一或多個圖案中缺失。在不同圖案之間觀測到在相同 2θ 位置之反射之強烈強度變化。在所有樣品為相同相純材料的情況下，此將表明強烈的擇優效應。更可能地，其係由於以不同混合比之兩種或兩種以上形式。另外，擇優定向效應可使情況複雜化。

6.5. L-離胺酸鹽1 (LYS)

L-離胺酸鹽1成功地藉由蒸發製備自THF/H₂O。拉曼光譜展示於圖11中。圖12中之PXRD圖案指示結晶鹽。¹H-NMR分析確認樣品之化學完整性。

6.6. L-精胺酸鹽(ARG)

L-精胺酸鹽1成功地藉由蒸發製備自EtOH/H₂O。拉曼光譜展示於圖13中。圖14中之PXRD圖案指示結晶鹽。¹H-NMR分析確認樣品之化學完整性。

6.7. L-組胺酸鹽1 (HIS)

L-組胺酸鹽1藉由蒸發製備自THF/H₂O。拉曼光譜與在Quick-Screen中獲得之參考光譜類似，參見圖15。圖16中呈現之PXRD圖案構形成A之化合物1及L-組胺酸之混合物。

7. 鉀、鈉、鎂、L-離胺酸及緩血酸胺鹽之表徵

7.1. FT-Raman、PXRD及¹H-NMR

鉀、鈉、鎂、L-離胺酸及緩血酸胺鹽藉由FT-Raman、PXRD及¹H-NMR表徵，參見第0部分。確認鹽形成、結晶性及化學完整性。將鹽之FT-Raman光譜相比於DVS及第6.9部分中之水溶解度測定之後量測之彼等光譜。亦比較「製備」樣品及在水中之平衡之後的殘餘物之PXRD圖案。

7.2. 元素分析

一般而言，所選樣品之元素分析遵從樣品之分子式。對於L-離胺酸鹽1，EMA確認存在單鹽(化學計量1:1，鹽/共晶形成體:游離酸)。在鉀鹽之情況下，藉由EMA觀測到單鹽之去水物。此與DVS量測結果一致。對於鈉鹽1，EMA顯示每份單鹽1.5份水之水合物形成。此高於指示起始材料中無水之DVS量測所表明之結果。對於鎂鹽2，EMA顯示製備半鹽(0.5:1，鹽形成體:游離酸)而非單鹽之四水合物。

對於緩血酸胺鹽1，不可測定精確化學計量。明顯地，樣品含有化合物1 (¹H-NMR)，緩血酸胺並非以化學計量1:1存在且可能存在其他組分：化合物1/0.5 TRO/0.5 MeOH/0.5 H₂O。3%之觀測總重量損失之DVS結果與計算樣品一致。

表4：鉀鹽1之元素分析.

	C	H	N	O	F	K
實驗值	50.20	3.40	7.81	22.41	5.17	11.0
計算值	50.42	3.10	7.84	22.39	5.32	10.94

化學式：C₁₅H₉FN₂O₂ K 2 H₂O

表5：鈉鹽1之元素分析.

	C	H	N	O	F	K
實驗值	54.69	3.26	8.48	20.83	5.69	6.60
計算值	54.14	3.18	8.42	21.64	5.71	6.91

化學式：C₁₅H₉FN₂O₂ Na 1.5 H₂O

表6：緩血酸胺鹽1之元素分析.

	C	H	N	O	F
實驗值	58.15	4.82	9.46	21.40	5.16
C ₁₅ H ₉ FN ₂ O ₂ MeOH H ₂ O計算值	57.66	4.23	8.41	24.00	5.70
C ₁₅ H ₉ FN ₂ O ₂ C ₄ H ₁₁ NO ₃ 計算值	56.29	4.97	10.37	23.68	4.69
C ₁₅ H ₉ FN ₂ O ₂ 0.5 TRO 0.5 MeOH 0.5 H ₂ O計算值	56.91	4.64	9.48	23.82	5.14

化合物1：C₁₅H₉FN₂O₂

緩血酸胺：C₄H₁₁NO₃

表7：L-離胺酸鹽1之元素分析.

	C	H	N	O	F
實驗值	57.28	4.95	11.9	19.75	4.62
計算值	58.60	5.39	13.02	18.58	4.41

化學式：化合物**1**： $C_{15}H_9FN_2O_2$ L-離胺酸： $C_6H_{14}N_2O_2$

表8：鎂鹽**2**之元素分析.

	C	H	N	O	F	Mg
實驗值	48.18	4.03	7.25	29.13	5.04	3.85
鹽計算值	49.44	3.60	7.69	30.73	5.21	3.33

化學式： $C_{15}H_9FN_2O_2 \cdot 0.5 \text{ Mg} \cdot 4 \text{ H}_2\text{O}$

8. DVS

關於鉀鹽**1**、鈉鹽**1**、緩血酸胺鹽**1**、L-離胺酸鹽及鎂鹽**2**之樣品進行DVS量測(50%→0%→95%→50% r.h.)。

在圖17中，鉀鹽之DVS顯示隨著濕度減少至0% r.h. (未達到平衡)約6 wt.%之質量損失，繼之以0%至35% r.h.之連續水吸收，恢復初始質量。約5 wt.%之水釋放將對應於一化學計量水損失。隨著濕度進一步增加至80% r.h.，緩慢吸收更多水(約1.5 wt.%質量改變)，且自80%至95% r.h.，觀測到大約3 wt.%之快速水吸收(達到平衡)。當再次降低相對濕度時，含水量減少且保持在比初始質量略微較高之值(約1 wt.%)。0% r.h.附近之特性強有力地表明存在非溶劑合物或去溶劑化水合物形式。

在圖18中，鈉鹽之DVS顯示大約階梯狀方式之水吸收，表明形成各種水合物。在將濕度自50%減少至0% r.h.且再次增加至50% r.h.時，樣品顯示2 wt.%之可逆重量損失及重量增加。在一步(去水物形成)中自50%至62% r.h.觀測到大約10 wt.%之水吸收。在第二步中，隨著濕度增加至80% r.h. (未達到平衡)，吸收另外的水(約6 wt.%，對應於三水合物形成)。吸收另外的水，在95% r.h.下達到總共20 wt.% (對應於四水合物形成)。在將相對濕度降低至50% r.h.時，含水量減少且保持在比初始質量高約16wt.% (14 wt.%將對應於三水合物)，但在此實驗期間未達到平衡。在DVS量測之前及之後記錄FT-Raman光譜。光譜清楚地顯示鈉鹽樣品轉化成新形式。

在DVS量測之後的鹽之FT-Raman調查確認樣品轉化成新形式。

在圖19中，緩血酸胺鹽之DVS隨著濕度減少至0% r.h.，接著升高至80% r.h.未顯示顯著質量變化。自80%至95% r.h.，樣品可逆地吸收約25 wt.%(達到平衡)。在70% r.h.以下，觀測到達到比初始質量低3 wt.%之值的進一步重量損失。

在圖20中，L-離胺酸鹽之DVS顯示幾乎可逆的水吸收及釋放。隨著濕度增加至95% r.h.吸收水(約2 wt.%質量變化，達到平衡)。在再次降低相對濕度後，含水量減少且幾乎恢復至初始質量。

在圖21中，鎂鹽之DVS顯示幾乎可逆的水吸收及釋放。在濕度自50%減少至0% r.h.且再次增加至50% r.h.時，樣品顯示約13 wt.%之可逆質量變化(未達到平衡)。在較高濕度下，未偵測到顯著質量變化。觀測之質量變化與對應於半鹽 $\text{Mg}_{0.5}$ /化合物 $1/4 \text{ H}_2\text{O}$ 之四水合物之EMA結果一致。

9. 水溶解度測定

將各鹽懸浮於水中且在25℃及500 rpm下震盪24 h。所得懸浮液經過濾(0.1 μm 過濾器)。藉由FT-Raman分析獲得之固體殘餘物。量測濾液之pH，且藉由HPLC測定游離酸之濃度。值於表9中給出。鎂鹽2之溶解度顯著較低。該鹽以鎂:游離酸之1:1化學計量自溶液沈澱。EMA結果對應於鎂:游離酸0.5:1化學計量之半鹽。

在圖22至圖26中顯示關於製備樣品及水溶解度測定之後的樣品量測之FT-Raman光譜。在關於L-離胺酸及緩血酸胺之鹽量測之FT-Raman光譜中，未觀測到新形式。關於鉀鹽量測之FT-Raman光譜顯示略微帶移，表明吸收水。在鎂鹽之光譜中觀測到略微帶移及痕量氫氧化鎂。關於鈉鹽量測之光譜顯示不同形式。

在圖27至圖31中顯示關於製備時樣品及水溶解度測定之後的樣品量測之PXRD圖案。關於鉀及鎂鹽量測之PXRD圖案未顯示新形

式。L-離胺酸鹽之PXRD圖案顯示相同形式，但於水中處理後，反射更強且更急劇且圖案顯示不同樣品定向。鈉鹽之PXRD圖案顯示與拉曼光譜一致之不同形式。

表9：鉀、鈉、緩血酸胺、L-離胺酸及鎂鹽之水溶解度.

樣品	溶解度(mg/mL)	pH	FT-Raman	PXRD
鉀鹽1	57	9.2	相同形式	略微帶移
鈉鹽1	22	8.3	不同形式	不同形式
緩血酸胺鹽1	18	8.1	情況不明	情況不明
L-離胺酸鹽1	15	7.7	相同形式	相同形式
鎂鹽2	0.44	9.1	相同形式	相同形式

10. 儀器及典型量測條件

拉曼顯微法	Renishaw RM 1000。 穩定二極體雷射785 nm激發，NIR強化Peltier冷卻CCD相機作為偵測器。以長工作距離20×物鏡進行量測。量測範圍2000-100 cm ⁻¹ 。
FT-Raman 光譜法	Bruker RFS100。 Nd:YAG 1064 nm激發，300 mW雷射功率，Ge偵測器，64掃描，範圍25-3500 cm ⁻¹ ，2 cm ⁻¹ 解析度。
PXRD	Bruker D8；銅Ka輻射，40 kV/40 mA；LynxEye偵測器，0.025 2θ，步長，37 s步進時間。 樣品製備：樣品一般在除施加略微壓力以獲得平坦表面以外無任何特殊處理之情況下量測。矽單晶樣品固持器類型：a)用於多形現象篩選之標準固持器，0.1 mm深度，需要小於20 mg樣品；b)就約40 mg而言之0.5 mm深度，12 mm空腔直徑；c)就約80 mg而言之1.0 mm深度，12 mm空腔直徑。在Bruker D8上量測之所有樣品在量測期間旋轉。
DVS	Projekt Messtechnik SPS 11-100n多樣品水蒸氣吸附分析器。 使樣品在開始預定義濕度程式之前在50% r.h.下平衡。 程式：50% r.h. → 0% r.h. → 96% r.h. - 50% r.h.，Δr.h. = 5%/h 根據歐洲藥典(European Pharmacopoeia)對吸濕性分類： 極吸濕：質量增加≥15% 吸濕：質量增加小於15%且等於或大於2% 略吸濕：質量增加小於2%且等於或大於0.2% 不吸濕：質量增加小於0.2% 易潮解：吸收足夠水以形成液體
NMR	¹ H-NMR光譜係在Bruker DPX300儀器上在300.13 MHz處記錄。
EMA	F之元素分析係在水溶液中之前述Wurzschnitt消化及吸收之後藉由氟化物敏感電極進行。藉由使用Leco CHN 800或Leco CHNS 932儀器之乾式燃燒對於C、H及N進行元素分析。O之元素分析係藉由使用Leco RO-478儀器之熱解進行。K、Na及Mg之元素分析係藉由原子吸收光譜測定法進行。
溶解度測定	藉由來自Eppendorf之溫控「Thermomixer comfort」以500 rpm攪拌懸浮液(24小時，25°C)。藉由Millipore離心過濾裝置UFC30VVB (0.1 μm)及離心機Hettich EBA 12 R (10,000 g)進行過濾。

HPLC	設備	TSP HPLC (UV3000，AS3000，P4000，SCM1000軟體版本4.1)
	管柱	Waters，Xterra MS C18 4.6×100 mm，5 μm (CC01)
	移動相A	蒸餾H ₂ O+0.1% TFA
	移動相B	ACN + 0.1% TFA
	參考物	約0.04 mg/mL
	濃度	
	滯留時間	5.8 min
	梯度：	0.0 min 55% A / 45% B 10.0 min 55% A / 45% B
	流速	1.0 mL/min
	注射體積	10 μL
	波長：	241 nm

11. 微米尺寸化及非微米尺寸化化合物1之比較平衡溶解度研究

目標：此研究之目的為評估微米尺寸化及非微米尺寸化化合物1之溶解度。在兩種代表性介質中以pH 1 (具有0.5%月桂基硫酸鈉之0.1 N HCl)及pH 7.4 (0.1 M磷酸鹽緩衝鹽水)進行溶解度研究。實驗進一步比較微米尺寸化及非微米尺寸化化合物1經一定時段之初始溶解速率及平衡溶解度。

實驗：

實驗材料包括：1)微米尺寸化化合物1；2)非微米尺寸化化合物1；3)乙酸，冰冷的；4)三乙胺；5)乙腈，HPLC級；6) 10 mL注射器；及7)0.45 μm PTFE針筒過濾器。

用於溶解度研究之介質包括：1) pH 1.0，包含具有0.5%月桂基硫酸鈉(SLS)之0.1 N鹽酸(HCl)；及2) pH 7.4，包含0.1 M磷酸鹽緩衝鹽水(PBS)。

用於溶解度研究之設備包括：1)Waters 2795分離模組；2)Axiovert 200顯微鏡；及3)分析級天平。

用於溶解度研究之HPLC條件提供於表10及表11中。

表10：用於溶解度研究之HPLC條件

管柱	Sunfire C18 4.6×50 mm
管柱溫度	40℃
移動相A	具有0.1%三乙胺之0.3%乙酸；pH 4.5，藉由10% (v/v) NH ₄ OH調節
移動相B	乙腈
流動速率	1.5 mL/min
注射體積	10 µL
偵測	UV 254 nm
運作時間	15分鐘
梯度：	約3.22分鐘

表11：用於溶解度研究之HPLC梯度

時間(分鐘)	移動相A%	移動相B%
0	70	30
10	30	70
15	70	30

溶解度量測程序包含以下步驟：1)將大約100 mg微米尺寸化化合物1及100 mL具有0.5% SLS之0.1 N HCl稱重至琥珀瓶1中且混合；2)將大約100 mg微米尺寸化化合物1及100 mL PBS稱重至琥珀瓶2中且混合；3)將大約100 mg非微米尺寸化化合物1及100 mL具有0.5% SLS之0.1 N HCl稱重至琥珀瓶3中且混合；4)將大約100 mg非微米尺寸化化合物1及100 mL PBS稱重至琥珀瓶4中且混合；5)使用多目標旋轉器持續2小時混合各別琥珀瓶中之所有樣品；6)在5分鐘、10分鐘、30分鐘、60分鐘、90分鐘、120分鐘取樣；7)過濾樣品及8)使用HPLC分析濾液。對於各時間點，使用具有針連接過濾器之10 mL注射器及使用注射器頂部0.45 µm PTFE針筒過濾器抽取10 mL樣品。將第一次收集之9 mL樣品放回初始琥珀瓶中，接著將其餘的1 mL轉移至HPLC小瓶中用於分析。

微米尺寸化及非微米尺寸化化合物1之溶解度研究結果提供於表12中。圖32及圖33分別提供微米尺寸化及非微米尺寸化化合物1於具有0.5% SLS及PBS之0.1 N HCl中之溶解度概況之圖形表示。

表12：微米尺寸化及非微米尺寸化化合物1之時間相對於濃度之溶解

度資料

時間(分鐘)	化合物1於0.1 N HCl+0.5% SLS 中之濃度(µg/mL)		化合物1於PBS中之濃度(µg/mL)	
	微米尺寸化	非微米尺寸化	微米尺寸化	非微米尺寸化
5	6.85	6.24	189.13	141.89
10	6.81	6.38	191.45	152.59
30	6.83	6.87	197.59	176.92
60	7.04	6.99	199.95	185.18
90	6.88	6.97	200.29	194.06
120	7.18	7.04	203.08	196.54

觀測化合物1之微米尺寸化及非微米尺寸化批料且在顯微鏡下分析以獲得粒子之平均長度及平均寬度之評估。作為該方法的一部分，使用稱作IPLab 3.7之程式在Axiovert 200顯微鏡下分析來自各類型之化合物1之5種不同樣品且估計粒度量測結果。分析結果提供於表13中。圖34及圖35提供化合物1之非微米尺寸化及微米尺寸化樣品在偏振光下之影像。

表13：微米尺寸化及非微米尺寸化化合物1之估計平均粒度

樣品	微米尺寸化化合物1		非微米尺寸化化合物1	
	長度(µM)	寬度(µM)	長度(µM)	寬度(µM)
1	6.7	4.0	34.3	3.6
2	5.2	3.3	28.5	3.7
3	5.3	3.3	34.3	4.4
4	7.1	4.1	37.4	3.8
5	5.6	3.7	30.7	4.2
平均	5.9	3.6	33.0	4.4

概述：在早期時間點於兩種pH介質中均觀測到動態現象。在pH 1介質中，微米尺寸化及非微米尺寸化化合物1之動態溶解度存在較小差異；而在pH 7.4下，差異顯著增加。

在兩種介質中，化合物1溶解度似乎達到相同值。在pH 1介質中，在大約30分鐘處達到平衡。在pH 7.4介質中，在大約2小時處達到平衡溶解度。

在pH 7.4介質中，動態溶解度之差異顯著，表明較小粒子確實在增強化合物1原料藥溶解中具有顯著影響。

12. 眼用調配物

表15提供呈包含化合物1以及用作陽離子改質劑之緩血酸胺之溶液形式之眼用調配物。

成分	濃度
化合物1：	0.2 %
緩血酸胺HCl	1.0 %
甘露醇	2.0 %
硼酸	1.0 %
乙二胺四乙酸二鈉	0.025 %
氯化苳二甲烴銨	0.01 %
NaOH/HCl (調節pH)	pH 7.2
水(稀釋至體積)	按需要

表16提供呈包含化合物1以及用作陽離子改質劑之組胺酸之溶液形式之眼用調配物。

成分	濃度
化合物1：	0.1 %
組胺酸HCl	0.5 %
山梨糖醇	3.0 %
乙二胺四乙酸二鈉	0.025 %
氯化苳二甲烴銨	0.01 %
NaOH/HCl (調節pH)	pH 6.5
水(稀釋至體積)	按需要

表17提供呈包含化合物1以及用作陽離子改質劑之離胺酸之溶液形式之眼用調配物。

成分	濃度
化合物1：	0.05 %
離胺酸HCl	0.5 %
甘露醇	4.0 %
乙二胺四乙酸二鈉	0.025 %
氯化苳二甲烴銨	0.01 %
NaOH/HCl (調節pH)	pH 7.5
水(稀釋至體積)	按需要

表18提供呈包含化合物1以及用作陽離子改質劑之DEAE-聚葡萄糖之溶液形式之眼用調配物。

成分	濃度
化合物1：	0.5 %
DEAE-聚葡萄糖	0.5 %
海藻糖	2.0 %
硼酸	1.0 %
乙二胺四乙酸二鈉	0.025 %
氯化苳二甲烴銨	0.01 %
NaOH/HCl (調節pH)	pH 7.2
水(稀釋至體積)	按需要

表 19提供呈包含化合物1以及用作陽離子改質劑之羥丙基β-環糊精之溶液形式之眼用調配物。

成分	濃度
羥丙基β-環糊精	10 %
化合物1：	0.5 %
緩血酸胺HCl	0.5 %
甘露醇	2.0 %
聚葡萄糖	1.0 %
硼酸	1.0 %
乙二胺四乙酸二鈉	0.025 %
氯化苳二甲烴銨	0.01 %
NaOH/HCl (調節pH)	pH 7.2
水(稀釋至體積)	按需要

13. 活體內分析

在向史泊格多利(Sprague Dawley)及Long Evans大鼠投與單次劑量之放射性標記化合物1(¹⁴C-3-[5-(2-氟-苯基)-[1,2,4]嘓二唑-3-基]苯甲酸)之後進行兩個研究以評估包括眼之各種組織中之化合物1/代謝物之濃度。

史泊格多利大鼠：作為定量整體自動放射照像術(QWBA)研究的一部分，向獲自Charles River之4隻雄性及4隻雌性史泊格多利大鼠(白化體)投與單次口服管飼劑量之 50 mg/kg ¹⁴C-3-[5-(2-氟-苯基)-[1,2,4]嘓二唑-3-基]苯甲酸。

將動物單獨圈養且任意提供經認證之嚙齒動物飲食及水。動物在劑量投與之前適應8天。將動物房間之環境對照組設定為維持18至26℃之溫度、50±20%之相對濕度及12小時光/12小時暗循環。可中斷

12小時暗循環以容納研究程序。在給藥當天，動物貫穿給藥後的4小時禁食隔夜。在給藥時，動物稱量為204至260 g且為大約9至11週齡。在給藥後1、4、24及72小時藉由過劑量之氟烷在各時間點殺死各性別之動物各一隻且收集屍體用於藉由整體自動放射照像術(WBA)分析。眼睛及相關組織中之¹⁴C-3-[5-(2-氟-苯基)-[1,2,4]嘓二唑-3-基]苯甲酸之濃度顯示於下表中。

表 20：在向史泊格多利大鼠單次經口投與¹⁴C-3-[5-(2-氟-苯基)-[1,2,4]嘓二唑-3-基]苯甲酸(50 mg/kg)之後的指定時間藉由整體自動放射照像術測定眼睛及相關組織中之放射性濃度(以μg/g給藥計)。

性別	基質	1 h	2 h	3 h	4 h
雄性	眼睛	3.39	2.59	NS	NS
	眶外淚腺	21.1	27.5	NS	NS
	哈氏腺 (Harderian gland)	21.6	22.3	NS	NS
	眶內淚腺	21.8	26.0	NS	NS
雌性		1.41	BLQ	NS	NS
	眶外淚腺	10.3	3.89	NS	NS
	哈氏腺	18.7	8.26	NS	NS
	眶內淚腺	10.2	4.72	NS	NS

BLQ=低於定量限度(小於0.768 μg等效物¹⁴C-3-[5-(2-氟-苯基)-[1,2,4]嘓二唑-3-基]苯甲酸)。NS=未取樣(樣品自先前技術不可辯別)。

Long Evans大鼠：在定量整體自動放射照像術(QWBA)研究中，向獲自Harlan之8隻雄性Long Evans大鼠(部分有色)投與單次口服管飼劑量之50 mg/kg ¹⁴C-化合物1。

將動物單獨圈養且任意提供經認證之嚙齒動物飲食及水。動物在劑量投與之前適應3天。將動物房間之環境對照組設定為維持18至26℃之溫度、50±20%之相對濕度及12小時光/12小時暗循環。視需要，中斷12小時暗循環以容納研究程序。在給藥當天，動物貫穿給藥後的4小時禁食隔夜。在給藥時，動物稱量為160至178 g且為大約7週

齡。在給藥後0.5、1、2、4、8、24、72及168小時在異氟醚麻醉以下經由放血(心臟穿刺)在各時間點殺死一隻動物。眼睛及相關組織中之 ^{14}C -化合物1之濃度顯示於表21中。

表21：在向Long Evans大鼠單次經口投與 ^{14}C -3-[5-(2-氟-苯基)-[1,2,4]嘔二唑-3-基]苯甲酸(50 mg/kg)之後的指定時間藉由整體自動放射照像術測定眼睛及相關組織中之放射性濃度(以 $\mu\text{g/g}$ 給藥計)。

基質	0.5 h	1 h	2 h	4 h	8 h	24 h	72 h	168 h
眼睛	4.59	1.78	3.62	2.69	2.08	BLQ	ND	ND
眼睛(晶體)	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	ND	ND
眶外淚腺	28.0	7.59	22.4	10.2	8.09	BLQ	BLQ	ND
哈氏腺	46.8	16.0	38.2	18.1	13.0	1.59	ND	ND
眶內淚腺	28.8	10.3	25.2	11.7	10.3	BLQ	ND	ND
葡萄膜	20.6	10.4	18.1	6.09	11.6	BLQ	ND	ND

BLQ=低於定量限度(小於0.457 μg 等效物 ^{14}C -3-[5-(2-氟-苯基)-[1,2,4]嘔二唑-3-基]苯甲酸)。ND=未偵測(樣品自先前技術不可辯別)。

14. 無虹膜之無意義突變小鼠模型

化合物1在Gregory-Evans及同事開發之無虹膜之小鼠模型(半顯性小眼模型($\text{PAX6}^{\text{Sey}+/ -}$))中之角膜、晶體及視網膜中抑制疾病進展且逆轉畸形，該模型在小鼠PAX6基因中含有天然存在之無意義突變。

持續10天(產後第4-14天)向PAX6突變及野生型小鼠皮下投與化合物1，或持續46天(產後第14-60天)每天兩次以眼用懸浮液調配物(0.9%氯化鈉、1% Tween 80、1%粉末狀化合物1、1%羧甲基纖維素)形式局部投與。在處理之前，突變眼顯示角膜變厚，出現其中發育不全的晶體連接至角膜之晶狀體莖，及伴以睫緣處異常內折之視網膜變厚(圖36A)。在未處理突變小鼠組中，觀測到視網膜之漸進式內折及異常小之晶體。藉由皮下化合物1之處理校正視網膜內折且增加晶體尺寸70% (圖36A及圖37A及B)。

在將化合物1以眼用懸浮液調配物(0.9%氯化鈉、1% Tween 80、1%粉末狀化合物1、1%羧甲基纖維素)形式直接局部投與至眼睛中之後達成其他成功結果。在未處理眼睛中觀測到之晶體及視網膜缺損在經化合物1處理之突變小鼠中得以逆轉且密切類似於野生型小鼠(圖36B)。角膜之組織學檢查顯示減少之角膜變厚。視網膜顯示對光刺激之反應增加。如藉由酶聯免疫吸附分析(ELISA)量測，化合物1之處理使得角膜及視網膜上皮蛋白質溶解物中，相比於野生型小鼠90%之PAX6蛋白質增加(圖36C)。在PAX6中含有剪接位點突變之小鼠模型(PAX6^{Sey-1^{Neu}})未顯示對化合物1療法之反應，表明化合物1對無意義突變具特異性。

作為對小鼠視力之影響的測試，量測視動追蹤反應，其為經由視網膜-大腦電路介導之行為反應。未處理突變小鼠顯示有限追蹤反應。用化合物1處理之小鼠顯示空間頻率臨限值之顯著提高，該臨限值與野生型小鼠類似(圖36D)。

顯示化合物1抑制PAX6中之無意義密碼子，允許合成全長PAX6蛋白質且使得與疾病相關之先天性眼畸形逆轉。此表明化合物1具有成為無虹膜之有前景治療的潛力。

15. 無虹膜之診斷

經由需要裂隙燈檢查、眼底鏡檢查、虹膜螢光素血管造影、光學相干斷層攝影術及高頻超音波活組織檢視法之臨床檢查診斷無虹膜。診斷技術之概述提供於表22中。

表22.用於鑑別無虹膜之眼部異常之診斷技術

診斷技術	鑑別之眼部異常
裂隙燈檢查	部分或完全不存在虹膜 虹膜半透明性或異常架構 瞳孔異常 角膜渾濁及血管形成 白內障及青光眼

眼底鏡檢查(裂隙燈或雙眼間接檢眼鏡)	正常中央窩架構不存在或減少(常見) 視神經異常(較不常見) 其他視網膜問題(罕見)
虹膜螢光素血管造影	細微的虹膜發育不全
光學相干斷層攝影術(OCT)	中央窩發育不全(難以在眼球震顫存在下進行)
前段OCT	勾畫前段結構之詳細解剖結構
高頻超音波活組織檢視法	嬰兒中之角膜渾濁或嚴重角膜水腫
高頻前段超音波	虹膜發育不全及/或不存在

進行定序分析以鑑別引起疾病之突變。分析PAX6編碼區以測定缺失/複製及偵測PAX6外顯子或全基因缺失。進行之基因測試提供於表23中。

表23.根據表型及家族病史之無虹膜之基因測試

表型	基因	測試	偵測之突變	根據表型及測試方法之突變偵測頻率	
				家族病史	
				陽性	陰性
孤立無虹膜	PAX6	編碼區之定序分析	序列變化	55%	62.5%
		缺失測試	外顯子缺失及對照區之缺失	22%	17%
WAGR症候群	PAX6及鄰近基因	高解析度細胞遺傳學測試	細胞遺傳學缺失11p13	57%	NA
	PAX6及WT1	FISH	亞顯微缺失	14%	NA
		缺失測試	全基因缺失	未知	NA

應瞭解，儘管已出於說明之目的在本文中描述本發明之特定實施例，但本文所述之本發明不限於根據本文中揭示之特定實施例之範疇。此等實施例預期作為本發明之若干態樣之說明。任何等效實施例均意欲處於本發明之範疇內。實際上，除本文所顯示及描述之彼等修改以外的本發明之各種修改將自前述描述而對於熟習此項技術者變得顯而易見，該修改亦意欲在本發明之範疇內。

【符號說明】

無

申請專利範圍

1. 一種結晶鹽形式，其包含3-[5-(2-氟-苯基)-[1,2,4]噁二唑-3-基]苯甲酸及鎂，其中該結晶鹽形式具有實質上如圖2中所示之X射線粉末繞射圖。
2. 一種如請求項1之結晶鹽形式之用途，其用於製造供治療、預防或管理與無意義突變或過早終止密碼子相關之眼部疾病之藥物。
3. 如請求項2之用途，其中該眼部疾病係選自由以下組成之群：無虹膜、無脈絡膜、腎缺損症候群、雷伯氏先天性黑矇(Leber congenital amaurosis)、色素性視網膜炎、巴比二氏症候群(Bardet-Biedl syndrome)、青光眼、中央窩發育不全、白內障、尤塞氏症候群(Usher syndrome)、中樞聽覺處理困難、視網膜脈絡膜變性、先天性晶體渾濁、高眼壓、滲出性血管性視網膜病、虹膜發育不全、角膜病變(角膜變性)、視神經發育不全、視網膜脫落、繼發性斜視及晶狀體血管膜(tunica vasculosa lentis)。
4. 一種結晶鹽形式，其包含3-[5-(2-氟-苯基)-[1,2,4]噁二唑-3-基]苯甲酸及鉀，其中該結晶鹽形式具有實質上如圖4中所示之X射線粉末繞射圖。
5. 一種如請求項4之結晶鹽形式之用途，其用於製造供治療、預防或管理與無意義突變或過早終止密碼子相關之眼部疾病之藥物。
6. 如請求項5之用途，其中該眼部疾病係選自由以下組成之群：無虹膜、無脈絡膜、腎缺損症候群、雷伯氏先天性黑矇、色素性視網膜炎、巴比二氏症候群、青光眼、中央窩發育不全、白內

障、尤塞氏症候群、中樞聽覺處理困難、視網膜脈絡膜變性、先天性晶體渾濁、高眼壓、滲出性血管性視網膜病、虹膜發育不全、角膜病變(角膜變性)、視神經發育不全、視網膜脫落、繼發性斜視及晶狀體血管膜。

7. 一種結晶鹽形式，其包含3-[5-(2-氟-苯基)-[1,2,4]噁二唑-3-基]苯甲酸及鈉，其中該結晶鹽形式具有實質上如圖6中所示之X射線粉末繞射圖。
8. 一種如請求項7之結晶鹽形式之用途，其用於製造供治療、預防或管理與無意義突變或過早終止密碼子相關之眼部疾病之藥物。
9. 如請求項8之用途，其中該眼部疾病係選自由以下組成之群：無虹膜、無脈絡膜、腎缺損症候群、雷伯氏先天性黑矇、色素性視網膜炎、巴比二氏症候群、青光眼、中央窩發育不全、白內障、尤塞氏症候群、中樞聽覺處理困難、視網膜脈絡膜變性、先天性晶體渾濁、高眼壓、滲出性血管性視網膜病、虹膜發育不全、角膜病變(角膜變性)、視神經發育不全、視網膜脫落、繼發性斜視及晶狀體血管膜。
10. 一種結晶鹽形式，其包含3-[5-(2-氟-苯基)-[1,2,4]噁二唑-3-基]苯甲酸及緩血酸胺，其中該結晶鹽形式具有實質上如圖8中所示之X射線粉末繞射圖。
11. 一種如請求項10之結晶鹽形式之用途，其用於製造供治療、預防或管理與無意義突變或過早終止密碼子相關之眼部疾病之藥物。
12. 如請求項11之用途，其中該眼部疾病係選自由以下組成之群：無虹膜、無脈絡膜、腎缺損症候群、雷伯氏先天性黑矇、色素性視網膜炎、巴比二氏症候群、青光眼、中央窩發育不全、白內

障、尤塞氏症候群、中樞聽覺處理困難、視網膜脈絡膜變性、先天性晶體渾濁、高眼壓、滲出性血管性視網膜病、虹膜發育不全、角膜病變(角膜變性)、視神經發育不全、視網膜脫落、繼發性斜視及晶狀體血管膜。

13. 一種結晶鹽形式，其包含3-[5-(2-氟-苯基)-[1,2,4]噁二唑-3-基]苯甲酸及L-離胺酸，其中該結晶鹽形式具有實質上如圖12中所示之X射線粉末繞射圖。
14. 一種如請求項13之結晶鹽形式之用途，其用於製造供治療、預防或管理與無意義突變或過早終止密碼子相關之眼部疾病之藥物。
15. 如請求項14之用途，其中該眼部疾病係選自由以下組成之群：無虹膜、無脈絡膜、腎缺損症候群、雷伯氏先天性黑矇、色素性視網膜炎、巴比二氏症候群、青光眼、中央窩發育不全、白內障、尤塞氏症候群、中樞聽覺處理困難、視網膜脈絡膜變性、先天性晶體渾濁、高眼壓、滲出性血管性視網膜病、虹膜發育不全、角膜病變(角膜變性)、視神經發育不全、視網膜脫落、繼發性斜視及晶狀體血管膜。
16. 一種結晶鹽形式，其包含3-[5-(2-氟-苯基)-[1,2,4]噁二唑-3-基]苯甲酸及L-精胺酸，其中該結晶鹽形式具有實質上如圖14中所示之X射線粉末繞射圖。
17. 一種如請求項16之結晶鹽形式之用途，其用於製造供治療、預防或管理與無意義突變或過早終止密碼子相關之眼部疾病之藥物。
18. 如請求項17之用途，其中該眼部疾病係選自由以下組成之群：無虹膜、無脈絡膜、腎缺損症候群、雷伯氏先天性黑矇、色素性視網膜炎、巴比二氏症候群、青光眼、中央窩發育不全、白

內障、尤塞氏症候群、中樞聽覺處理困難、視網膜脈絡膜變性、先天性晶體渾濁、高眼壓、滲出性血管性視網膜病、虹膜發育不全、角膜病變(角膜變性)、視神經發育不全、視網膜脫落、繼發性斜視及晶狀體血管膜。

19. 一種結晶鹽形式，其包含3-[5-(2-氟-苯基)-[1,2,4]噁二唑-3-基]苯甲酸及L-組胺酸，其中該結晶鹽形式具有實質上如圖16中所示之X射線粉末繞射圖。
20. 一種如請求項19之結晶鹽形式之用途，其用於製造供治療、預防或管理與無意義突變或過早終止密碼子相關之眼部疾病之藥物。
21. 如請求項20之用途，其中該眼部疾病係選自由以下組成之群：
無虹膜、無脈絡膜、腎缺損症候群、雷伯氏先天性黑矇、色素性視網膜炎、巴比二氏症候群、青光眼、中央窩發育不全、白內障、尤塞氏症候群、中樞聽覺處理困難、視網膜脈絡膜變性、先天性晶體渾濁、高眼壓、滲出性血管性視網膜病、虹膜發育不全、角膜病變(角膜變性)、視神經發育不全、視網膜脫落、繼發性斜視及晶狀體血管膜。