



(19) 中華民國智慧財產局

(12) 發明說明書公開本

(11) 公開編號：TW 202408459 A

(43) 公開日：中華民國 113 (2024) 年 03 月 01 日

(21) 申請案號：112118792

(22) 申請日：中華民國 105 (2016) 年 06 月 17 日

(51) Int. Cl. :

A61K9/08 (2006.01)

A61K31/57 (2006.01)

A61K47/40 (2006.01)

(30) 優先權：2015/06/18

美國

62/181,550

(71) 申請人：美商賽吉醫療公司 (美國) SAGE THERAPEUTICS, INC. (US)

美國

(72) 發明人：薩突羅 法藍西司科 G SALITURO, FRANCESCO G. (US)；羅比喬德 亞伯特
珍 ROBICHAUD, ALBERT JEAN (US)；華森 保羅 WATSON, PAUL (US)；漢
克 威廉 HUNKE, WILLIAM (US)

(74) 代理人：陳長文；王淑靜

申請實體審查：有 申請專利範圍項數：72 項 圖式數：3 共 83 頁

(54) 名稱

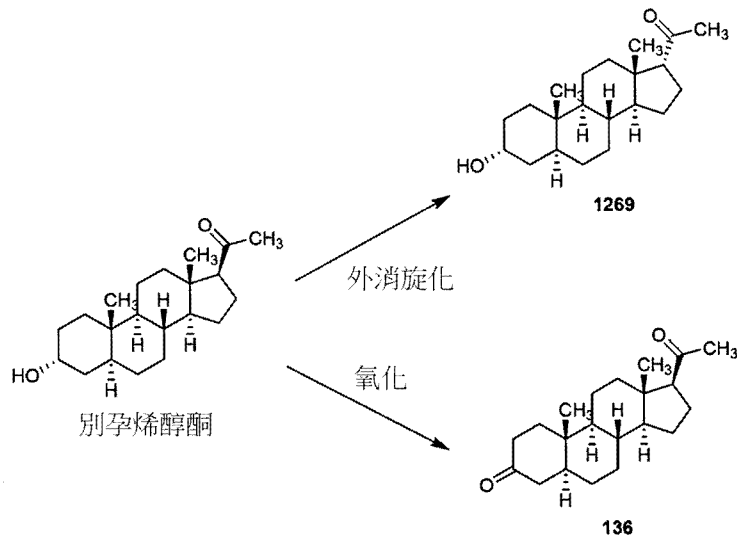
神經活性類固醇溶液及其使用方法

(57) 摘要

本發明提供一種醫藥學上可接受之水溶液，其包含神經活性類固醇、磺基丁醚β環糊精及緩衝劑；其中：該溶液為 pH 在約 3 與約 9 之間的穩定溶液，其例如在室溫下穩定至少 1、2、3、4 週；1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12 個月；1、2、3 年或更久；該緩衝劑以至少 0.1 mM 之濃度存在；或該溶液保持實質上不含雜質(例如，該溶液在室溫下持續至少 1、2、3、4 週；1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12 個月；1、2、3 年或更久實質上不含雜質)。

Provided herein are pharmaceutically acceptable aqueous solution comprising a neuroactive steroid, a sulfobutyl ether beta cyclodextrin and a buffer; wherein: the solution is a stable solution between a pH of about 3 and about 9, e.g., at room temperature, for at least 1, 2, 3, 4 weeks; 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 months; 1, 2, 3 years or more; the buffer is present at a concentration of at least 0.1 mM; or the solution remains substantially free of impurities (e.g., the solution is substantially free of impurities at room temperature for at least 1, 2, 3, 4 weeks; 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 months; 1, 2, 3 years or more).

指定代表圖：



【圖1】

【發明摘要】

【中文發明名稱】

神經活性類固醇溶液及其使用方法

【英文發明名稱】

NEUROACTIVE STEROID SOLUTIONS AND THEIR METHODS
OF USE

【中文】

本發明提供一種醫藥學上可接受之水溶液，其包含神經活性類固醇、磺基丁醚β環糊精及緩衝劑；其中：該溶液為pH在約3與約9之間的穩定溶液，其例如在室溫下穩定至少1、2、3、4週；1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12個月；1、2、3年或更久；該緩衝劑以至少0.1 mM之濃度存在；或該溶液保持實質上不含雜質(例如，該溶液在室溫下持續至少1、2、3、4週；1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12個月；1、2、3年或更久實質上不含雜質)。

【英文】

Provided herein are pharmaceutically acceptable aqueous solution comprising a neuroactive steroid, a sulfobutyl ether beta cyclodextrin and a buffer; wherein: the solution is a stable solution between a pH of about 3 and about 9, e.g., at room temperature, for at least 1, 2, 3, 4 weeks; 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 months; 1, 2, 3 years or more; the buffer is present at a concentration of at least 0.1 mM; or the solution remains substantially free of impurities (e.g., the solution is substantially free of impurities at room temperature for at least 1, 2, 3, 4

weeks; 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 months; 1, 2, 3 years or more).

【指定代表圖】

圖 1

【代表圖之符號簡單說明】

無

【發明說明書】

【中文發明名稱】

神經活性類固醇溶液及其使用方法

【英文發明名稱】

NEUROACTIVE STEROID SOLUTIONS AND THEIR METHODS
OF USE

【技術領域】

【先前技術】

包含治療劑，例如本文所述之神經活性類固醇的均質溶液(例如，水溶液)能夠藉由不同投與方式(例如，口服、非經腸(例如，靜脈內、肌肉內、皮下)遞送)向有需要之人類個體投與。神經活性類固醇通常為具有低固有水溶性之高親脂性化合物。尤其對於靜脈內投藥而言，溶液通常為pH穩定或化學穩定的，較佳持續延長之時間段。

【發明內容】

本發明提供一種醫藥學上可接受之水溶液，其包含神經活性類固醇、磺基丁醚 β 環糊精及緩衝劑；其中：溶液為pH在約3與約9之間(例如，在約5與約7之間、在約5.5與約6.5之間)的穩定溶液，其例如在室溫下穩定至少1、2、3、4週；1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12個月；1、2、3年或更久；緩衝劑以至少0.5 mM之濃度存在；或溶液保持實質上不含(例如，符合低於3、2、1、0.5、0.3、0.2、0.1% w/w之產品規格)雜質(例如，溶液在室溫下持續至少1、2、3、4週；1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12個月；1、2、3年或更久實質上不含(例如，符合低於3、2、1、0.5、0.3、0.2、0.1%

w/w之產品規格)雜質)。在一些實施例中，醫藥學上可接受之水溶液基本上由神經活性類固醇、磺基丁醚 β 環糊精及緩衝劑組成。在一些實施例中，醫藥學上可接受之水溶液由神經活性類固醇、磺基丁醚 β 環糊精及緩衝劑組成。

在一些實施例中，溶液中之緩衝劑以約5 mM至10 mM之濃度存在。在一些實施例中，溶液中之緩衝劑以約0.1 mM至約4 mM之濃度存在。在一些實施例中，溶液中之緩衝劑以約0.1 mM、約0.5 mM、約1.67 mM或約3.3 mM之濃度存在。

在一些實施例中，溶液進一步包含稀釋劑。

在一些實施例中，溶液適合於非經腸用途。

在一些實施例中，溶液為均質的。

在一些實施例中，神經活性類固醇選自孕烷醇酮、加奈索酮(ganaxolone)、阿法多龍(alphadalone)、阿法沙龍(alphaxalone)及別孕烯醇酮。在一些實施例中，神經活性類固醇為別孕烯醇酮。

在一些實施例中，神經活性類固醇為雌酚。

在一些實施例中，神經活性類固醇之濃度在室溫(例如，23 +/- 2°C)下儲存1、2、3、4、5、6、7天；1、2、3、4、5、6個月或大於6個月或1、2、3年或更久期間之下降小於10%。

在一些實施例中，溶液之分析值(%LC)為100 +/- 10%。

在一些實施例中，溶液為在化學上穩定。在一些實施例中，溶液為在物理上穩定。在一些實施例中，溶液為對pH穩定。

在一些實施例中，溶液包括小於0.1% w/w之神經活性類固醇之降解物。在一些實施例中，降解物為神經活性類固醇之氧化產物。在

一些實施例中，降解物為神經活性類固醇之外消旋物。在一些實施例中，持續1、2、3、4、5、6、7天或大於7天；1、2、3、4週或大於4週；1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12個月或大於12個月；1、2、3年或更久，溶液中所存在的神經活性類固醇之降解物(例如，神經活性類固醇之外消旋物或氧化產物)之量為實質上相似的(例如，符合 ± 0.1 、 0.2 、 0.5 、 1 、 2% w/w%之產品規格)。在一些實施例中，持續1、2、3、4、5、6、7天或大於7天；1、2、3、4週或大於4週；1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12個月或大於12個月；1、2、3年或更久，溶液中所存在的神經活性類固醇之降解物之量小於 0.1% w/w。

在一些實施例中，持續1、2、3、4、5、6、7天或大於7天；1、2、3、4週或大於4週；1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12個月或大於12個月；1、2、3年或更久，溶液之pH為實質上相似的(例如，符合產品規格；pH為 ± 1.2 、 1 、 0.8 、 0.5 、 0.3 或小於 0.3)。

在一些實施例中，持續1、2、3、4、5、6、7天或大於7天；1、2、3、4週或大於4週；1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12個月或大於12個月；1、2、3年或更久，溶液之pH為約3至約9(例如，在約5與約7之間、在約5.5與約6.5之間)。

在一些實施例中，溶液處於 3°C 與 37°C 之間。在一些實施例中，溶液處於 3°C 與 30°C 之間。在一些實施例中，溶液處於室溫(例如， 25°C)下。

在一些實施例中，緩衝劑選自酸性、鹼性或中性緩衝劑。在一些實施例中，緩衝劑選自酸性或中性緩衝劑。在一些實施例中，緩衝

劑之pKa為約2至約8。在一些實施例中，緩衝劑包含單質子酸。在一些實施例中，緩衝劑包含多質子酸(例如，檸檬酸鹽)。在一些實施例中，緩衝劑選自由以下組成之群：檸檬酸鹽、磷酸鹽、乙酸鹽、乳酸鹽、葡糖酸鹽、蘋果酸鹽、丁二酸鹽及酒石酸鹽及其混合物。

在一些實施例中，緩衝劑為一或多種物質(例如，弱酸及弱鹼之鹽；弱酸及弱酸之鹽與強鹼的混合物)之溶液。

在一些實施例中，緩衝劑選自4-2-羥乙基-1-哌嗪乙磺酸(HEPES)、2-[[參(羥甲基)甲基]胺基]乙磺酸(TES)、3-(N-嗎啉基)丙磺酸(MOPS)、哌嗪-N,N'-雙(2-乙磺酸)(PIPES)、二甲次胂酸(二甲胂酸)、檸檬酸鹽(例如，鹽水檸檬酸鈉)、2-(N-嗎啉基)乙磺酸(MES)、磷酸鹽(例如，PBS、D-PBS)、丁二酸鹽(亦即，2(R)-2-甲胺基)丁二酸)、乙酸鹽、二甲基戊二酸鹽、順丁烯二酸鹽、咪唑、N-(2-乙醯胺基)-2-胺基乙磺酸(ACES)、N,N-雙(2-羥乙基)-2-胺基乙磺酸(BES)、二羥乙甘胺酸、Bis-Tris、硼酸鹽、N-環己基-3-胺基丙磺酸(CAPS)、甘胺酸、3-[4-(2-羥乙基)-1-哌嗪基]丙磺酸(HEPPS或EPPS)、N-[參(羥甲基)甲基]-3-胺基丙磺酸、[(2-羥基-1,1-雙(羥甲基)乙基)胺基]-1-丙磺酸(TAPS)、麥黃酮、Tris、Tris鹼、Tris緩衝劑、Tris-甘胺酸、Tris-HCl、三甲基吡啶、乙酸佛羅那(veronal acetate)、N-(2-乙醯胺基)亞胺二乙酸；N-(胺甲醯基甲基)亞胺二乙酸(ADA)、β-羥基-4-嗎啉丙磺酸、3-嗎啉基-2-羥基丙磺酸(MOPSO)、氯化乙醇胺(choline chloride)、3-(N,N-雙[2-羥乙基]胺基)-2-羥基丙磺酸(DIPSO)、乙醯胺基甘胺酸、3-[[1,3-二羥基-2-(羥甲基)-2-丙基]胺基]-2-羥基-1-丙磺酸(TAPSO)、哌嗪-N,N'-雙(2-羥基丙磺酸)(POPSO)、N-(2-羥乙基)哌嗪-

N'-(2-羥基丙磺酸) (HEPPSO)、N-環己基-2-胺基乙磺酸(CHES)、2-胺基-甲基-1,3-丙二醇(AMPd)及甘胺醯胺。在一些實施例中，緩衝劑包含哌嗪(例如，PIPES、HEPES、POPSO、EPPS)。

在一些實施例中，緩衝劑包含非金屬錯合化合物(例如，MES、MOPS、PIPES)。

在一些實施例中，緩衝劑處於適合於注射(例如，安全、可耐受、無刺激)之pH下。

在一些實施例中，緩衝劑處於其有效緩衝能力範圍內。

在一些實施例中，緩衝劑為檸檬酸鹽。在一些實施例中，檸檬酸鹽緩衝劑以約1 mM至約100 mM或大於100 mM之濃度存在。在一些實施例中，檸檬酸鹽緩衝劑以5 mM、10 mM、20 mM、50 mM、100 mM或大於100 mM之濃度存在。

在一些實施例中，溶液之pH為約3至約9(例如，較佳為約5至約7、更佳為約5.5至6.5)。在一些實施例中，溶液之pH為約7。

在一些實施例中，神經活性類固醇以0.1 mg/mL、0.5 mg/mL、1 mg/mL、1.25 mg/mL、2.5 mg/mL、3.75 mg/mL、5 mg/mL、6.25 mg/mL、7.5 mg/mL、8 mg/mL、9 mg/mL或10 mg/mL或大於10 mg/mL存在。在一些實施例中，用2.5、5、6、7.5、10、15、20、30% w/v或大於30% w/v之磺基丁醚- β -環糊精調配神經活性類固醇。

在一些實施例中，神經活性類固醇與磺基烷醚- β -環糊精之莫耳比為約1:1、1:2、1:3、1:4、1:5、1:6、1:7、1:8、1:9、1:10、1:20、1:30、1:50、1:75、1:100、1:120或大於1:120。在一些實施例中，神經活性類固醇與磺基烷醚- β -環糊精之莫耳比為約0.1、0.05、0.03、

0.02、0.01、0.008、0.005或小於0.005。

在一些實施例中，別孕烯醇酮與磺基烷醚- β 環糊精之莫耳比為約1:1、1:2、1:3、1:4、1:5、1:6、1:7、1:8、1:9、1:10、1:20、1:30、1:50、1:75、1:100、1:120或大於1:120。

在一些實施例中，溶液另外包含界面活性劑。

在一些實施例中，溶液另外包含螯合劑。

在一個態樣中，本文提供一種非經腸投藥之方法，該方法包含將本文所述之溶液與本文所述之稀釋劑(例如，WFI)混合。在一些實施例中，每份水溶液用兩份稀釋劑稀釋。在一些實施例中，每份水溶液用9份稀釋劑稀釋。

本文亦提供醫藥學上可接受之水溶液，其包含小於5、4、3、2、1或0.5% w/v雜質。在一些實施例中，在1、2、3或4週；1、2、3、6、9或12個月；1、2、3年或更久之後，溶液包含小於5、4、3、2、1或0.5% w/v雜質。在一些實施例中，在1、2、3或4週；1、2、3、6、9或12個月；1、2、3年或更久之後，溶液在0°C、25°C、45°C、60°C、120°C或大於120°C下包含小於5、4、3、2、1或0.5% w/v雜質。

在一個態樣中，本文提供一種製備包含神經活性類固醇、磺基烷醚 β 環糊精(例如，磺基丁醚 β 環糊精或磺基丁醚- β -環糊精)及緩衝劑之水溶液的方法，其中混合(例如，藉由高剪切均質化)溶液以提供實質上不含(例如，小於約1、0.5、0.2、0.1% w/v)固體(例如，不含粒徑為0.22微米、0.45微米、1微米或大於1微米之任何固體)之溶液。

在一些實施例中，用適合之混合裝置或方法來混合溶液。在一

些實施例中，混合裝置為高剪切葉輪混合器、轉子定子混合器、均質器、超音波裝置或微流化床。

在一些實施例中，轉子定子混合器以2,000 rpm至18,000 rpm旋轉。在一些實施例中，均質器在1000 psi至5000 psi下運作。

在一些實施例中，藉由適合之高剪切混合裝置，諸如轉子/定子裝置、均質器、微流化床或音波處理裝置來混合溶液。在一些實施例中，高剪切混合裝置(例如，轉子/定子、均質器、微流化床或音波處理裝置)使用連續高剪切總組合。

在一些實施例中，使用該方法持續適合之時間段以達成溶解(例如，至少15分鐘、30分鐘、60分鐘或大於60分鐘)。

在一些實施例中，例如，用稀釋劑稀釋溶液以產生混合物。

在一個態樣中，本文提供一種封閉容器，其包含神經活性類固醇、磺基烷醚 β 環糊精(例如，磺基丁醚 β 環糊精或磺基丁醚- β -環糊精)及緩衝劑；其另外包含氣態層，該氣態層實質上包含(例如，包含超過90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、99.1%、99.5%、99.98%、99.99%)惰性氣體(例如，氮氣、氬氣)。

在一些實施例中，氣態層包含小於21%、20%、17%、15%、12%、10%、8%、5%、3%、1%、0.5%、0.2%、0.1%、0.05%氧氣(例如，不含氧氣)。

在一些實施例中，容器包含小瓶、塞子或外封口。

在一些實施例中，容器為預裝注射器。在一些實施例中，容器為玻璃容器。在一些實施例中，容器為塑膠容器。在一些實施例中，由外包裝(例如鋁層壓袋)提供塑膠容器及低氧含量。

在一個態樣中，本文提供一種治療個體(例如，患有本文所述之疾病或病症(例如，抑鬱(例如，產後抑鬱))的個體)之方法，該方法包含投與本文所述之水溶液或混合物，由此治療個體。

在一個態樣中，本文提供一種治療個體(例如，患有本文所述之疾病或病症(例如，抑鬱(例如，產後抑鬱))的個體)之方法，該方法包含投與一份本文所述之水溶液/兩份本文所述之稀釋劑(例如，WFI)，由此治療個體。

在一個態樣中，本文提供一種治療個體(例如，患有本文所述之疾病或病症(例如，抑鬱(例如，產後抑鬱))的個體)之方法，該方法包含投與一份本文所述之水溶液/9份本文所述之稀釋劑(例如，WFI)，由此治療個體。

【圖式簡單說明】

圖1. 別孕烯醇酮降解過程之描述

圖2. 時間=0、4、6及12週時磷酸鹽緩衝劑中之別孕烯醇酮的穩定性：(A)40°C下之曲線下面積；(B)40°C下之標準化曲線下面積；(C)60°C下之曲線下面積；(D)60°C下之標準化曲線下面積

圖3. 時間=0、4、6及12週時檸檬酸鹽緩衝劑中之別孕烯醇酮的穩定性：(A)40°C下之曲線下面積；(B)40°C下之標準化曲線下面積；(C)60°C下之曲線下面積；(D)60°C下之標準化曲線下面積

【實施方式】

相關申請案

本申請案根據35 U.S.C. § 119(e)主張2015年6月18日申請的美國臨時申請案第62/181,550號之優先權，其全部內容以引用之方式併入

本文中。

本文描述包含神經活性類固醇、環糊精及緩衝劑之水溶液或混合物；其使用方法及投與方法；其製備方法及包含該溶液或混合物之容器。

定義

如本文所用，本文所述之術語「穩定化」及「穩定」水溶液(例如，包含神經活性類固醇之水溶液)係指「化學穩定」及「物理穩定」之溶液。若神經活性類固醇未經歷化學轉化或降解(例如，外消旋化、氧化)，或若溶液為「pH穩定」，則包含神經活性類固醇之溶液為在化學上穩定。舉例而言，例如，在一段時間(例如，1、2、3、4、5、6、8、10、12、14、16、18、20、24小時或大於24小時；1、2、3、4、5、6、7天或大於7天；1、2、3、4週或大於4週；1、2、3、4、5、6、8、10、12個月或大於12個月；1、2、3、4、5年或大於5年)之後或在一定溫度(例如，環境溫度或高溫)下，例如溶液中之化學穩定神經活性類固醇將不會發生外消旋化(例如，在敏感位置處(例如，在神經活性類固醇中之C17位處外消旋化))或氧化(例如，在敏感位置處(例如，在神經活性類固醇之C3位處氧化))或還原(例如，在敏感位置處(例如，在神經活性類固醇之C21位處還原))。如本文所用，「pH穩定」係指持續1、2、3、4、5、6、7天或大於7天；1、2、3、4週或大於4週；1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12個月或大於12個月；1、2、3、4、5年或大於5年，例如持續至少1、2、3、4、5、6、7、8週；1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12個月或大於12個月；1、2、3、4、5年或大於5年，其中溶液之pH實質上為相

似(例如， ± 1.2 、 1 、 0.8 、 0.5 、 0.3 或小於 0.3)的溶液。若例如，在一定時間段之後或在不同溫度下，溶液未經物理變化，諸如顏色或微粒含量之變化，則包含神經活性類固醇之溶液為「物理穩定」的。舉例而言，包含神經活性類固醇之穩定水溶液在製造(例如，製備、混配、裝填、標記及滅菌)、運輸或儲存條件下為化學穩定及物理穩定的。

如本文所用，「雜質」係指經外消旋化(例如，在敏感位置處(例如，在神經活性類固醇中之C17位處外消旋化))或經氧化(例如，在敏感位置處(例如，在神經活性類固醇之C3位處氧化))或經還原(例如，在敏感位置處(例如，在神經活性類固醇之C21位處還原))之神經活性類固醇。當溶液含有小於 3 、 2 、 1 、 0.5 、 0.3 、 0.2 或 0.1% w/w雜質時，該溶液不含雜質。

如本文所用，「純度」係指例如隨時間推移相對於最初(例如， $t=0$ 時)或分析開始時所存在的神經活性類固醇之量，溶液中所存在的神經活性類固醇之量。

如本文所用，「分析值」或「% LC」係指相對於例如藉由高效液相層析法(HPLC)之分析中所偵測到之其他化合物，溶液中所存在的神經活性類固醇之量。

如本文所用，「滅菌」係指無菌填充(例如，無菌滅菌)或終端滅菌。

溶液

本文所述之水溶液或混合物包含神經活性類固醇。神經活性類固醇通常為具有低固有水溶性之高親脂性化合物。環糊精，例如，如

本文所述之環糊精，可促進化合物，例如，神經活性類固醇化合物之穩定。意外地發現，包含磺基丁醚- β -環糊精的某些未緩衝之神經活性類固醇溶液並非為對pH穩定。舉例而言，溶液(例如，未緩衝之溶液)之pH在約3至約9之間，例如，在約5至約8之間，例如，在約5.5至約7.5之間。此外，發現溶液(例如，未緩衝之溶液)之pH會有所變動(例如，pH並未保持在所期望之pH範圍之間)。發現例如在臨床環境中，某些緩衝劑較適合與包含磺基丁醚- β -環糊精的未緩衝之神經活性類固醇溶液組合使用，因為溶液或混合物之pH不變(例如，pH保持在5.5與7.5之間)。意外地發現，當在4°C至40°C之溫度下儲存1、2、3、4、5、6個月或大於6個月時，某些緩衝溶液或混合物要比某些未緩衝之溶液穩定。此外，意外地發現，例如在高溫(例如，121°C)下，本文所述之某些緩衝溶液或混合物在短時間段內對滅菌處理(例如，本文所述之滅菌處理)穩定(例如，物理穩定及化學穩定)。舉例而言，在高溫(例如，121°C)下，本文所述之某些緩衝溶液或混合物穩定(例如，物理穩定及化學穩定)10、20、30、40、50、60、70、80、90分鐘或大於90分鐘。此外，意外地發現，本文所述之某些緩衝神經活性類固醇溶液或混合物在一定溫度及時間範圍內對雜質之形成不太敏感。舉例而言，某些緩衝神經活性類固醇溶液或混合物在一定溫度及儲存時間範圍內可具有比某些未緩衝之神經活性類固醇溶液低之雜質含量(例如，2% w/v或低於2% w/v)。

本文所述之某些緩衝神經活性類固醇溶液或混合物亦穩定(例如，化學穩定及物理穩定)1、2、3、4、5、6、8、10、12、14、16、18、20、24小時或大於24小時；1、2、3、4、5、6、7天或大於7天；

1、2、3、4週或大於4週；1、2、3、4、5、6、8、10、12個月或大於12個月；1、2、3、4、5年或大於5年。某些緩衝神經活性類固醇溶液或混合物在約3°C至約125°C之間為穩定的(例如，pH穩定、化學穩定)。在一些實施例中，緩衝神經活性類固醇溶液或混合物在約3°C至約6°C之間為穩定的。在一些實施例中，緩衝神經活性類固醇溶液或混合物在約4°C下為穩定的。在一些實施例中，緩衝神經活性類固醇溶液或混合物在約20°C至約40°C之間為穩定的。在一些實施例中，緩衝神經活性類固醇溶液或混合物在室溫(例如，環境溫度)下為穩定的。在一些實施例中，緩衝神經活性類固醇溶液或混合物在約25°C下為穩定的。在一些實施例中，緩衝神經活性類固醇溶液或混合物在約37°C下為穩定的。在一些實施例中，緩衝神經活性類固醇溶液或混合物在約115°C至約125°C之間穩定例如數分鐘(例如，10、20、30、40、50、60、70、80、90分鐘或大於90分鐘)、數小時(例如，1、2、3小時或大於3小時)。在一些實施例中，緩衝神經活性類固醇溶液或混合物在高壓釜溫度下為穩定的。在一些實施例中，緩衝神經活性類固醇溶液或混合物在約121°C下為穩定的。

在一些實施例中，本文所述之緩衝神經活性類固醇溶液或混合物在範圍為約20°C至30°C之溫度下穩定至少1、2、3、4、5、6、7、8週；1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12個月或大於12個月；1、2、3、4、5年或大於5年)。

在一些實施例中，本文所述之緩衝神經活性類固醇溶液或混合物在範圍為約2°C至8°C之溫度下穩定至少1、2、3、4、5、6、7、8週；1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12個月或大於12個月；

1、2、3、4、5年或大於5年)。

在一些實施例中，本文所述之緩衝神經活性類固醇溶液或混合物製備用於注射至個體中。因此，其將藉由經設計以確保其為無菌的且不含熱原質、微粒物質及其他污染物之方法製備，且適當時含有微生物生長之抑制劑。因此，緩衝神經活性類固醇溶液或混合物將基本上不含可見固體粒子。在一些實施例中，可對本文所述之緩衝神經活性類固醇溶液或混合物進行過濾。在一些實施例中，可對本文所述之緩衝神經活性類固醇溶液或混合物進行滅菌(例如，藉由過濾(例如，經由0.45微米及0.22微米過濾器過濾)、藉由加熱(例如，在121°C下蒸汽滅菌)或藉由照射(例如 γ 照射)滅菌)。在一些實施例中，滅菌緩衝神經活性類固醇溶液或混合物不包含較高含量之雜質(例如，氧化神經活性類固醇或外消旋化神經活性類固醇)。舉例而言，滅菌緩衝神經活性類固醇溶液或混合物不包含超過0.001、0.002、0.005、0.01、0.02、0.05、0.1、0.2、0.5、1% w/w雜質。在一些實施例中，滅菌緩衝神經活性類固醇溶液或混合物之pH在約3與約8之間(例如，在約5與約7之間、在約5.5與約6.5之間)。

在一些實施例中，緩衝神經活性類固醇溶液或混合物對人類投藥為安全、很好耐受或無刺激的。

在一些實施例中，將如本文所述之緩衝神經活性類固醇製備為適合於非經腸投藥之乳液。此類乳液將含有處於適合之油或油之混合物中的本文所述之神經活性類固醇、適合之乳化成分、適合之緩衝劑及視需要以調節張力且確保組合物之化學及物理穩定性的其他成分。因此，其將藉由經設計以確保其為無菌的且不含熱原質、微粒物質及

其他污染物之方法製備，且適當時含有微生物生長之抑制劑。因此，緩衝神經活性類固醇溶液將基本上不含可見固體粒子。在一些實施例中，可對本文所述之緩衝神經活性類固醇溶液進行過濾。在一些實施例中，可對本文所述之緩衝神經活性類固醇溶液進行滅菌(例如，藉由過濾(例如，經由0.45微米及0.22微米過濾器過濾)、藉由加熱(例如，在121°C下蒸汽滅菌)或藉由照射(例如 γ 照射)滅菌)。在一些實施例中，滅菌緩衝神經活性類固醇乳液維持所需微滴或小液滴大小以確保安全且有效投與緩衝神經活性類固醇乳液。在一些實施例中，滅菌緩衝神經活性類固醇乳液不包含較高含量之雜質(例如，氧化神經活性類固醇或外消旋化神經活性類固醇)。舉例而言，滅菌緩衝神經活性類固醇乳液不包含超過0.001、0.002、0.005、0.01、0.02、0.05、0.1、0.2、0.5、1% w/w雜質。在一些實施例中，滅菌緩衝神經活性類固醇乳液之pH在約3與約8之間(例如，在約5與約7之間、在約5.5與約6.5之間)。

在一些實施例中，將緩衝神經活性類固醇製備為適合於注射之油液。此類油液將含有處於適合之油或油之混合物中的神經活性類固醇及視需要以確保組合物之化學及物理穩定性的其他成分。在一些實施例中，油及調配賦形劑之選擇會提供神經活性類固醇所期望之釋放及持續活性。因此，其將藉由經設計以確保其為無菌的且不含熱原質、微粒物質及其他污染物之方法製備，且適當時含有微生物生長之抑制劑。因此，緩衝神經活性類固醇油液將基本上不含可見固體粒子。在一些實施例中，可對本文所述之緩衝神經活性類固醇油液進行過濾。在一些實施例中，可對本文所述之緩衝神經活性類固醇油液進

行滅菌(例如，藉由過濾(例如，經由0.45微米及0.22微米過濾器過濾)、藉由加熱(在 $> 150^{\circ}\text{C}$ 下乾熱滅菌)滅菌)。在一些實施例中，滅菌緩衝神經活性類固醇油液不包含較高含量之雜質(例如，氧化神經活性類固醇或外消旋化神經活性類固醇)。舉例而言，滅菌緩衝神經活性類固醇油液不包含超過0.001、0.002、0.005、0.01、0.02、0.05、0.1、0.2、0.5、1% w/w雜質。

在一些實施例中，緩衝神經活性類固醇溶液或乳液為冷凍乾燥的。此類冷凍乾燥溶液或乳液可含有如用於本文所述之神經活性類固醇溶液的相似賦形劑。在一些實施例中，冷凍乾燥的緩衝神經活性類固醇溶液或乳液可含有熟習此項技術者已知的額外組分以加強冷凍乾燥處理，該等額外組分諸如(但不限於)糖類、改性碳水化合物及溶劑，諸如第三丁醇。因此，其將藉由經設計以確保其為無菌的且不含熱原質、微粒物質及其他污染物之方法製備，且適當時含有微生物生長之抑制劑。因此，當復原後，冷凍乾燥的緩衝神經活性類固醇溶液或乳液將基本上不含可見固體粒子。在一些實施例中，可在復原之前及之後過濾本文所述之冷凍乾燥的緩衝神經活性類固醇溶液或乳液。在一些實施例中，可對本文所述之冷凍乾燥的緩衝神經活性類固醇溶液或乳液進行滅菌(例如，藉由過濾(例如，經由0.45微米及0.22微米過濾器過濾)或藉由照射(例如， γ 照射)滅菌)。在一些實施例中，冷凍乾燥的滅菌緩衝神經活性類固醇溶液或乳液不包含超過0.001、0.002、0.005、0.01、0.02、0.05、0.1、0.2、0.5、1% w/w雜質(例如，氧化神經活性類固醇或外消旋化神經活性類固醇)。在一些實施例中，在復原之後，冷凍乾燥的滅菌緩衝神經活性類固醇溶液或乳液

之pH在約3與約8之間(例如，在約5與約7之間、在約5.5與約6.5之間)。

混合物

本文所述之水溶液可與本文所述之稀釋劑混合以提供「混合物」。適合之稀釋劑包括無菌注射用水(「WFI」)、鹽水及右旋糖。在一些實施例中，使本文所述之水溶液與本文所述之稀釋劑以1:2水溶液:稀釋劑之比混合。在一些實施例中，使本文所述之水溶液與本文所述之稀釋劑以1:9水溶液:稀釋劑之比混合。

在一些實施例中，混合物包含約1 mg/mL至約3 mg/mL神經活性類固醇。在一些實施例中，混合物包含約1.2 mg/mL至約2.5 mg/mL神經活性類固醇。在一些實施例中，混合物包含約1.4 mg/mL至約2.0 mg/mL神經活性類固醇。在一些實施例中，混合物包含約1.6 mg/mL至約1.7 mg/mL神經活性類固醇。在一些實施例中，混合物包含約1.67 mg/mL神經活性類固醇。在一些實施例中，藉由與本文所述之稀釋劑以1:2水溶液:稀釋劑之比混合來提供所述混合物。在一些實施例中，例如，藉由將神經活性類固醇提供至經pH調整之緩衝溶液中，且對混合物進行加熱或混合(例如，用高剪切混合器)來直接提供所述混合物(無需稀釋)。

在一些實施例中，混合物包含約0.1 mg/mL至約1 mg/mL神經活性類固醇。在一些實施例中，混合物包含約0.25 mg/mL至約0.75 mg/mL神經活性類固醇。在一些實施例中，混合物包含約0.5 mg/mL神經活性類固醇。在一些實施例中，藉由與本文所述之稀釋劑以1:9水溶液:稀釋劑之比混合來提供所述混合物。在一些實施例中，例

如，藉由將神經活性類固醇提供至經pH調整之緩衝溶液中，且對混合物進行加熱或混合(例如，用高剪切混合器)來直接提供所述混合物(無需稀釋)。

在一些實施例中，混合物包含約1% w/w至約20% w/w環糊精，例如，磺基烷醚-β環糊精。在一些實施例中，混合物包含約2.5% w/w至約15% w/w環糊精，例如，磺基烷醚-β環糊精。在一些實施例中，混合物包含約5% w/w至約15% w/w環糊精，例如，磺基烷醚-β環糊精。在一些實施例中，混合物包含約5% w/w至約10% w/w環糊精，例如，磺基烷醚-β環糊精。在一些實施例中，混合物包含約8.3% w/w環糊精，例如，磺基烷醚-β環糊精。

在一些實施例中，混合物包含約0.1% w/w至約10% w/w環糊精，例如，磺基烷醚-β環糊精。在一些實施例中，混合物包含約0.5% w/w至約7.5% w/w環糊精，例如，磺基烷醚-β環糊精。在一些實施例中，混合物包含約0.5% w/w至約5% w/w環糊精，例如，磺基烷醚-β環糊精。在一些實施例中，混合物包含約1% w/w至約5% w/w環糊精，例如，磺基烷醚-β環糊精。在一些實施例中，混合物包含約2.5% w/w環糊精，例如，磺基烷醚-β環糊精。

在一些實施例中，混合物包含約1 mg/mL至約3 mg/mL神經活性類固醇與約1% w/w至約20% w/w環糊精，例如，磺基烷醚-β環糊精。在一些實施例中，混合物包含約1.2 mg/mL至約2.5 mg/mL神經活性類固醇與約2.5% w/w至約15% w/w環糊精，例如，磺基烷醚-β環糊精。在一些實施例中，混合物包含約1.4 mg/mL至約2.0 mg/mL神經活性類固醇與約5% w/w至約15% w/w環糊精，例如，磺基烷醚-β環糊精。在

一些實施例中，混合物包含約1.6 mg/mL至約1.7 mg/mL神經活性類固醇與約5% w/w至約10% w/w環糊精，例如，磺基烷醚-β環糊精。在一些實施例中，混合物包含約1.67 mg/mL神經活性類固醇與約8.3% w/w環糊精，例如，磺基烷醚-β環糊精。

在一些實施例中，混合物包含約0.1 mg/mL至約1 mg/mL神經活性類固醇與約0.1% w/w至約10% w/w環糊精，例如，磺基烷醚-β環糊精。在一些實施例中，混合物包含約0.25 mg/mL至約0.75 mg/mL神經活性類固醇與約0.5% w/w至約5% w/w環糊精，例如，磺基烷醚-β環糊精。在一些實施例中，混合物包含約0.5 mg/mL神經活性類固醇與約2.5% w/w環糊精，例如，磺基烷醚-β環糊精。

在一些實施例中，混合物包含本文所述之緩衝劑，例如，檸檬酸鹽緩衝劑、磷酸鹽緩衝劑。在一些實施例中，緩衝劑以約1 mM至約500 mM (例如，約1 mM至約250 mM、約1 mM至約200 mM、約1 mM至約150 mM、約1 mM至約100 mM、約1 mM至約50 mM)存在。在一些實施例中，緩衝劑處於或接近生理pH。較佳地，混合物之pH在約3至約8之間(例如，在約5與約7之間、在約5.5與約6.5之間、在約5.9與約6.1之間)或為該範圍內之任何特定值。在一些實施例中，混合物之pH在約5至約6.5之間或為該範圍內之任何特定值(例如，5.5、5.6、5.7、5.8、5.9、6、6.1、6.2、6.3、6.4)。在一些實施例中，混合物之pH為約6。在一些實施例中，緩衝劑為檸檬酸鹽緩衝劑且pH在約3至約7.4之間。在一些實施例中，緩衝劑為檸檬酸鹽緩衝劑且pH在約5.5至約6.2之間。在一些實施例中，緩衝劑為磷酸鹽緩衝劑且pH在約6.2至8.2之間，較佳為約7.4。

在一些實施例中，混合物包含一份緩衝神經活性類固醇溶液(如本文所述之緩衝神經活性類固醇溶液)/兩份稀釋劑(例如，WFI)。

在一些實施例中，混合物包含一份緩衝神經活性類固醇溶液(如本文所述之緩衝神經活性類固醇溶液)/9份稀釋劑(例如，鹽水、WFI)。

在一些實施例中，混合物為等張的。在一些實施例中，混合物為低張的。在一些實施例中，例如藉由張力增強劑調節混合物之張力以提供為約300 mOsm/L或小於300 mOsm/L之溶液。

緩衝劑

本文所述之神經活性類固醇水溶液或水性混合物包含緩衝劑(例如，pH在約3與約8之間(例如，在約5與約7之間、在約5.5與約6.5之間、在約5.9與約6.1之間)的緩衝劑)。如本文所用，術語「緩衝劑」、「緩衝劑系統」或「緩衝組分」係指通常與至少一個其他化合物組合之化合物，其在溶液中提供展現緩衝能力，亦即在一定程度內，分別中和強酸或強鹼(鹼(alkali))之pH降低或升高作用，而原pH(例如，受到例如強酸或強鹼影響之前的pH)變化相對較小或不變的能力之化學系統。舉例而言，本文所述之緩衝劑將溶液之pH保持或控制在一定pH範圍內。舉例而言，「緩衝能力」可指當添加至一公升(標準單位)之緩衝溶液中時，使pH變化一個單位所需的強酸或強鹼(或對應氫離子或氫氧離子)之毫莫耳(mM)。根據此定義，顯而易見的是，由添加指定量之酸或鹼所引起的溶液之pH變化愈小，溶液之緩衝能力愈強。參見，例如 Remington: The Science and Practice of Pharmacy, Mack Publishing Co., Easton, Pennsylvania (第19版，1995)，

第17章，第225-227頁。緩衝能力將視緩衝組分之種類及濃度而定。

根據一些實施例，緩衝組分以1 mM、2 mM、5 mM、10 mM、20 mM、50 mM、75 mM、100 mM、150 mM、200 mM、250 mM或大於250 mM存在於溶液中。

較佳緩衝劑包括4-2-羥乙基-1-哌嗪乙磺酸(HEPES)、2-[[參(羥甲基)甲基]胺基]乙磺酸(TES)、3-(N-嗎啶基)丙磺酸(MOPS)、哌嗪-N,N'-雙(2-乙磺酸)(PIPES)、二甲次胂酸(二甲胂酸)、檸檬酸鹽(例如，鹽水檸檬酸鈉、檸檬酸鉀、檸檬酸銨)、2-(N-嗎啶基)乙磺酸(MES)、磷酸鹽(例如，PBS、D-PBS)、丁二酸鹽(亦即，2(R)-2-甲胺基)丁二酸)、乙酸鹽、二甲基戊二酸鹽、順丁烯二酸鹽、咪唑、N-(2-乙醯胺基)-2-胺基乙磺酸(ACES)、N,N-雙(2-羥乙基)-2-胺基乙磺酸(BES)、二羥乙甘胺酸、Bis-Tris、硼酸鹽、N-環己基-3-胺基丙磺酸(CAPS)、甘胺酸、3-[4-(2-羥乙基)-1-哌嗪基]丙磺酸(HEPPS或EPPS)、N-[參(羥甲基)甲基]-3-胺基丙磺酸、[(2-羥基-1,1-雙(羥甲基)乙基)胺基]-1-丙磺酸(TAPS)、麥黃酮、Tris、Tris鹼、Tris緩衝劑、Tris-甘胺酸、Tris-HCl、三甲基吡啶、乙酸佛羅那、N-(2-乙醯胺基)亞胺二乙酸；N-(胺甲醯基甲基)亞胺二乙酸(ADA)、β-羥基-4-嗎啶丙磺酸、3-嗎啶基-2-羥基丙磺酸(MOPSO)、氯化乙醇胺、3-(N,N-雙[2-羥乙基]胺基)-2-羥基丙磺酸(DIPSO)、乙醯胺基甘胺酸、3-[[1,3-二羥基-2-(羥甲基)-2-丙基]胺基]-2-羥基-1-丙磺酸(TAPSO)、哌嗪-N,N'-雙(2-羥基丙磺酸)(POPSO)、N-(2-羥乙基)哌嗪-N'-(2-羥基丙磺酸)(HEPPSO)、N-環己基-2-胺基乙磺酸(CHES)、2-胺基-甲基-1,3-丙二醇(AMPd)及甘胺醯胺。

在一些實施例中，緩衝劑包含單質子酸。在一些實施例中，緩衝劑包含多質子酸(例如，檸檬酸鹽或磷酸鹽)。在一些實施例中，緩衝劑為一或多種物質(例如，弱酸及弱鹼之鹽；弱酸及弱酸之鹽與強鹼的混合物)之溶液。在一些實施例中，緩衝劑包含哌嗪(例如，PIPES、HEPES、POPSO、EPPS)。

在一些實施例中，緩衝劑包含非金屬錯合化合物(例如，MES、MOPS、PIPES)。

在一些實施例中，緩衝劑包含金屬錯合化合物(亦即，金屬螯合劑)。在一些實施例中，金屬螯合劑為檸檬酸鹽。

在一些實施例中，緩衝劑為檸檬酸鹽緩衝劑。在一些實施例中，緩衝劑為磷酸鹽緩衝劑。在一些實施例中，緩衝劑為組胺酸緩衝劑。

在一些實施例中，緩衝劑以約0.01、0.05、0.1、0.5、1、5、10、20、50、100、200、250、500 mM或大於500 mM之濃度存在。在一些實施例中，緩衝劑以約1 mM至約500 mM、約1 mM至約300 mM、約1 mM至約200 mM、約1 mM至約100 mM、約1 mM至約50 mM、約10 mM至約500 mM、約10 mM至約300 mM、約10 mM至約200 mM、約10 mM至約100 mM、約10 mM至約50 mM之濃度存在。

在一些實施例中，緩衝劑以約0.01 mM至約10 mM、約0.05 mM至約5 mM、約0.05 mM至約5 mM、約0.1 mM至約5 mM、約0.1 mM至約3.5 mM之濃度存在。

在一些實施例中，水溶液之pH處於或接近生理pH。較佳地，水溶液之pH在約3至約8之間(例如，在約5與約7之間、在約5.5與約6.5之

間、在約5.9與約6.1之間)或為該範圍內之任何特定值。在一些實施例中，水溶液之pH在約5至約6.5之間或為該範圍內之任何特定值(例如，5.5、5.6、5.7、5.8、5.9、6、6.1、6.2、6.3、6.4)。在一些實施例中，水溶液之pH為約6。熟習此項技術者將認識到，pH可調節至較佳pH，其視溶液中所包括之神經活性類固醇及磺基烷醚-醚活環糊精之穩定性而定。可例如用氫氯酸、磷酸或有機酸，諸如檸檬酸、乳酸、蘋果酸、酒石酸、乙酸、葡萄糖酸、丁二酸及其組合來調節pH。在一些實施例中，用鹼(例如，1 N氫氧化鈉)或酸(例如，1 N鹽酸)來調節pH。

在一些實施例中，緩衝劑為檸檬酸鹽緩衝劑且pH在約3至約7.4之間。在一些實施例中，緩衝劑為檸檬酸鹽緩衝劑且pH在約5.5至約6.2之間。

在一些實施例中，緩衝劑為磷酸鹽緩衝劑且pH在約6.2至8.2之間，較佳為約7.4。

神經活性類固醇

本文所述之水溶液或混合物包含本文所述之神經活性類固醇。神經活性類固醇(或神經類固醇)為經由與神經傳遞素閘控之離子通道相互作用而迅速改變神經元興奮性的天然、合成或半合成類固醇。神經活性類固醇實現與諸如用於抑制及(或)興奮性神經傳遞素之受體，包括GABAA、NMDA及 δ 受體之膜結合受體之結合。

類固醇可根據化學結構及生理活性分類成功能性群組，且包括雌激素、促孕激素及雄激素。尤其關注促孕激素(本文中稱作「孕激素」或「助孕素」)及其衍生物及生物活性代謝物。此廣泛家族之成

員包括 Remington's Pharmaceutical Sciences, Gennaro 等人, Mack Publishing Co. (第18版, 1990), 990-993中所揭示之類固醇激素。如同所有其他類別類固醇, 立體異構性具有性激素之基本重要性。如本文所用, 多種孕激素(例如孕酮)及其衍生物, 包括合成與天然產物, 均可使用, 以及孕激素代謝物, 諸如孕酮。

如本文所用, 術語「孕酮」係指孕激素家族之成員且包括21個碳之類固醇激素。孕酮亦稱為D4-孕烯-3,20-二酮、 Δ^4 -孕烯-3,20-二酮或孕-4-烯-3,20-二酮。如本文所用, 「合成孕激素」為結構與孕酮有關, 以合成方式衍生且保留孕酮生物活性之分子。

代表性合成性孕激素包括(但不限於)在孕酮環之17位之取代, 以引入羥基、乙醯基、羥基乙醯基、脂族基、硝基或雜環基; 產生17 α -OH酯(例如17 α -羥基孕酮己酸酯)之修飾; 以及在孕酮(例如乙酸甲羥孕酮、乙酸甲地孕酮及乙酸氯地孕酮)上引入6-甲基、6-烯及6-氯取代基之修飾, 且保留孕酮之生物活性。此類孕激素衍生物包括5-去氫孕酮、6-去氫-反孕酮(去氫孕酮)、別孕烯醇酮(別孕烯-3 α 或3 β -醇-20-酮)、炔諾醇二乙酸酯、羥基孕酮己酸酯(孕-4-烯-3,20-二酮、17-(1-側氧基己基)氧基); 左炔諾孕酮、炔諾酮、炔諾酮乙酸酯(19-去甲孕甾-4-烯-20-炔-3-酮、17-(乙醯氧基)-、(17 α)-); 羥炔諾酮、炔諾孕酮、孕烯醇酮、加奈索酮(ganaxolone; 亦稱為CCD-1042或INN)及乙酸甲地孕酮。在一些實施例中, 神經活性類固醇為加奈索酮。

適用之孕激素亦可包括別孕酮-3 α 或3 β ,20 α 或20 β -二醇(參見默克索引(Merck Index)258-261); 別孕烷-3 β ,21-二醇-11,20-二酮; 別孕烷-3 β ,17 α -二醇-20-酮; 3,20-別孕烷二酮、別孕烷、3 β ,11 β ,17 α ,20 β ,21-五

醇；別孕烷-3 β ,17 α ,20 β ,21-四醇；別孕烷-3 α 或3 β ,11 β ,17 α ,21-四醇-20-酮、別孕烷-3 β ,17 α 或20 β -三醇；別孕烷-3 β ,17 α ,21-三醇-11,20-二酮；別孕烷-3 β ,11 β ,21-三醇-20-酮；別孕烷-3 β ,17 α ,21-三醇-20-酮；別孕烷-3 α 或3 β -醇-20-酮；孕烷二醇；3,20-孕烷二酮；孕烷-3 α -醇-20-酮；4-孕烯-20,21-二醇-3,11-二酮；4-孕烯-11 β ,17 α ,20 β ,21-四醇-3-酮；4-孕烯-17 α ,20 β ,21-三醇-3,11-二酮；4-孕烯-17 α ,20 β ,21-三醇-3-酮及孕烯醇酮甲醚。其他孕激素衍生物包括諸如乙酸、苯甲酸、順丁烯二酸、蘋果酸、己酸及檸檬酸之無毒有機酸之酯，及無機鹽，諸如鹽酸鹽、硫酸鹽、硝酸鹽、碳酸氫鹽及碳酸鹽。其他適合孕激素包括阿法沙龍 (alphaxalone) (亦稱為 INN、阿法西龍 (alfaxolone) 及阿法索龍 (alphaxolone))、阿法多龍 (alphadolone)(亦稱為阿法多龍 (alfadolone))、羥孕二酮及米那索龍 (minaxolone)。在一些實施例中，神經活性類固醇為阿法索龍。

其他適合神經活性類固醇揭示於 WIPO 公開案第 WO2013/188792 號、第 WO 2013/056181 號、第 WO2015/010054 號、第 WO2014/169832 號、第 WO2014/169836 號、第 WO2014/169833 號、第 WO2014/169831 號、第 WO2015/027227 號、第 WO 2014/100228 號及美國專利第 5,232,917 號、第 US 8,575,375 號及第 US 8,759,330 號中，其中描述之神經活性類固醇以引用之方式併入本文中。

在特定實施例中，類固醇為一系列鎮靜-催眠 3 α -羥基環 A 還原之孕烷類固醇中之一或多者，包括孕酮及去氧皮質酮之主要代謝物，分別為 3 α -羥基-5 α -孕烷-20-酮(別孕烯醇酮)及 3 α ,21-二羥基-5 α -孕烷-20-酮(別四氫 DOC)。此等 3 α -羥基類固醇不與經典胞內類固醇受體相互作用

用，但立體選擇性且以高親和性結合於針對大腦中主要之抑制性神經傳遞素 γ -胺基-丁酸(GABA)的受體。

在某些實施例中，神經活性類固醇為孕酮、孕烷醇酮、別孕烯醇酮、阿法多龍、加奈索酮、阿法沙龍或其他孕酮類似物。在一特定實施例中，神經活性類固醇為別孕烯醇酮或其衍生物。在一些實施例中，神經活性類固醇為別孕烯醇酮。例示性衍生物包括(但不限於)(20R)-17 β -(1-羥基-2,3-丁二烯基)-5 α -雄甾烷-3 α 烷基醇(HBAO)。其他衍生物描述於WO 2012/127176中。

在一些實施例中，神經活性類固醇為別孕烯醇酮。在一些實施例中，神經活性類固醇為加奈索酮。在一些實施例中，神經活性類固醇為阿法沙龍。

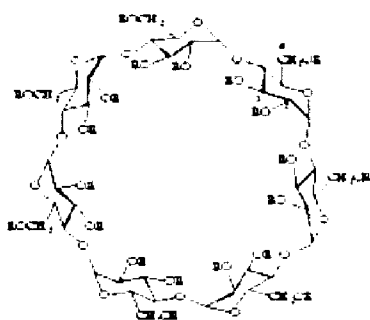
神經活性類固醇(例如孕烷醇酮、別孕烯醇酮、阿法多龍、加奈索酮或阿法沙龍)之親脂性可使調配用於活體內投與不同。如上文所論述，神經活性類固醇(例如，孕烷醇酮、別孕烯醇酮、阿法多龍、加奈索酮或阿法沙龍)可與諸如環糊精之主體一起調配以改良可溶性。或者或另外，神經活性類固醇(例如孕烷醇酮、別孕烯醇酮、阿法多龍、加奈索酮或阿法沙龍)可嘗試改性以改良溶解性。舉例而言，極性基團可引入位16 α 上，以增加水溶性、腦可達性及神經活性類固醇之效能，如Kasal等人, *J. Med. Chem.*, 52(7), 2119-215 (2009)中所述。

環糊精

本文所述之神經活性類固醇水溶液或水性混合物包含環糊精。神經活性類固醇之可溶性可藉由環糊精得到改良。類固醇-環糊精複

合物為此項技術中已知。參見例如 Backensfeld 等人之美國專利第 7,569,557 號及 Zoppetti 等人之美國專利申請公開案第 US 2006/0058262 號。

環糊精為含有或包含六個(α -糊精環糊精)、七個(β -環糊精)、八個(γ -環糊精)或大於八個 α -(1,4)鍵聯之葡萄糖殘基的環狀寡醣。在糖苷氧及不可交換氫原子之兩個環朝向槽內部時，環糊精之羥基定向環外側。



神經活性類固醇-環糊精複合物較佳由選自由 β -環糊精及其衍生物組成之群的環糊精形成。環糊精可經化學改質以使得巨環中之一些或所有一級或二級羥基或兩者經側基官能化。適合側基包括(但不限於)亞砷基、磺醯基、磷酸酯基、醯基及視情況經一或多個(例如1、2、3或4個)羥基、羧基、羰基、醯基、氧基、側氧基或其組合取代之 C_1 - C_{12} 烷基。改質此等醇殘基之方法為此項技術中已知且許多環糊精衍生物可在市面上購得，包括可以商標 CAPTISOL® 自 Ligand Pharmaceuticals(La Jolla, CA)獲得之磺基丁酰 β -環糊精。

較佳環糊精包括(但不限於)烷基環糊精、羥烷基環糊精(諸如羥丙基 β -環糊精)、羧烷基環糊精及磺基烷酰環糊精(諸如磺基丁酰 β -環糊精)。

在特定實施例中，環糊精為在表面上具有複數個電荷(例如，負

或正電荷)之 β 環糊精。在更特定實施例中，環糊精為含有或包含複數個在生理pH下帶負電之官能基的 β -環糊精。此類官能基之實例包括(但不限於)羧酸(羧酸酯)基、磺酸酯基(RSO_3^-)、膦酸酯基、亞膦酸酯基及在生理pH值下帶負電之胺基酸。帶電官能基可直接鍵結至環糊精或可藉由諸如伸烷基鏈之間隔基鍵聯。伸烷基鏈中之碳原子數目可變化，但一般在約1與10個碳、較佳1-6個碳、更佳1-4個碳之間。高度硫酸化環糊精描述於美國專利第6,316,613號中。

在一個實施例中，環糊精為經複數個磺基丁醚基官能化之 β -環糊精。此類環糊精以商標CAPTISOL®出售。

CAPTISOL®為一種聚陰離子 β -環糊精衍生物，其中磺酸鈉鹽藉由丁醚間隔基或磺基丁醚(SBE)與親脂槽分離。CAPTISOL®不為單一化學物質，而是包含具有不同取代程度及位置/區域異構體之多種聚合結構，該等結構藉由專利授權之不斷實踐且改良以控制雜質的製造方法指示且控制為均一模式。

CAPTISOL®之每一環糊精分子含有六個至七個磺基丁醚基。由於磺酸基之pKa極低，因此CAPTISOL®在生理相容pH值下帶有多個負電荷。在端基負電荷之排斥力下偶合在一起之四碳丁基鏈使得環糊精槽可「延伸」。相較於使用其他經改質之環糊精可達成之結果，此常常與候選藥物產生較強結合。其亦為環糊精與帶正電藥物分子之間的離子電荷相互作用提供可能性。此外，此等衍生物賦予分子極佳可溶性及非經腸安全性。相對於 β -環糊精，CAPTISOL®提供較高相互作用特徵及超過100公克/100毫升之優良水溶性，改良50倍。

較佳地，環糊精以總溶液(例如，經緩衝神經活性類固醇溶液)之

約0.1% w/w至約40% w/w、較佳約5% w/w至約40% w/w、更佳約10% w/w至約40% w/w、最佳約10% w/w至約35% w/w之量存在。在某些實施例中，環糊精之濃度為約15% w/w至約35% w/w、較佳約20% w/w至約35% w/w、更佳約20% w/w至約30% w/w。在某些實施例中，環糊精之濃度為約25% w/w。

在一個實施例中，調配物中每毫升環糊精(例如，CAPTISOL®)含有約1 mg至約2 mg、較佳約1.5 mg神經活性類固醇(例如，孕烷醇酮、別孕烯醇酮、阿法多龍、加奈索酮、阿法沙龍)。在一些實施例中，環糊精(例如，磺基烷醚-β環糊精)以0.1、0.2、0.3、0.5、0.7、1、1.2、1.5、1.8、2、2.5、3、4、5、6、7、8、10、11、12 mg/mL或大於12 mg/mL存在於本文所述之水溶液中。

在一些實施例中，環糊精(例如，磺基烷醚-β環糊精)以1、2、3、5、7、10、12、20、25、30、40% w/w或大於40% w/w存在於本文所述之水溶液中。

在一些實施例中，環糊精(例如，磺基烷醚-β環糊精)以至少0.1、0.2、0.3、0.5、0.7、1、1.2、1.5、2、3、4、5、6、7、8、10 mg/mL或大於10 mg/mL存在於本文所述之水溶液中。

在一些實施例中，神經活性類固醇與環糊精(例如，磺基烷醚-β環糊精)之莫耳比為約0.1、0.05、0.03、0.02、0.01、0.008、0.005或小於0.005。

張力增強劑

本文所述之神經活性類固醇水溶液或水性混合物可進一步包含張力增強劑。張力為有效滲透壓當量或決定擴散方向及程度的相對溶

液濃度。若需要可通常藉由張力增強劑調節張力。此類增強劑可例如為離子及/或非離子型。離子張力增強劑之實例為鹼金屬或鹼土金屬鹵化物，諸如 CaCl_2 、 KBr 、 KCl 、 LiCl 、 NaI 、 NaBr 或 NaCl 、 Na_2SO_4 或硼酸。非離子張力增強劑為例如脲、甘油、山梨糖醇、甘露糖醇、丙二醇或右旋糖。通常用張力劑將所述水溶液調節為等張的(例如，約270 mOsm/L至約300 mOsm/L、約275 mOsm/L至約295 mOsm/L)。在一些實施例中，用張力劑將所述水溶液之滲透壓調節至在約150 mOsm/L至約320 mOsm/L (例如，約200 mOsm/L至約300 mOsm/L)範圍內。在一些實施例中，水溶液為小於約320 mOsm/L (例如，小於約300、290、280、270、260、250 mOsm/L)。

在一些實施例中，所述水溶液為高張的。例如，水溶液可為高張的(例如，約900 mOsm/L至約1000 mOsm/L)。在一些實施例中，用例如注射用水(「WFI」，例如，不含任何添加組分之高純化水；注射用蒸餾水之無菌、非熱解、不含溶質之製劑)稀釋水溶液以提供等張或低張溶液。

在一些實施例中，用 NaCl 之溶液(例如，鹽水)稀釋混合物。

滅菌

本文所述之神經活性類固醇水溶液或水性混合物可需要滅菌，例如，在投與之前。在一些實施例中，緩衝神經活性類固醇溶液或混合物為無菌的。在一些實施例中，經由無菌處理(例如，無菌填充、無菌過濾)對神經活性類固醇水溶液或水性混合物進行滅菌。在一些實施例中，經由終端滅菌(例如，加熱(諸如乾熱或蒸汽高壓釜)或照射(諸如 γ 照射)對神經活性類固醇水溶液或水性混合物進行滅菌。

混合

例如，本文所述之神經活性類固醇水溶液或水性混合物可需要混合以提供均質溶液或混合物。在一些實施例中，製造緩衝神經活性類固醇溶液或乳液需要劇烈、高強度、高剪切混合(攪動)。在加熱或不加熱之情況下提供攪動。在一些實施例中，在攪動期間加熱混合物可促進混合效率且減少溶解或乳化所需之時間。所施加之加熱量(混合物溫度)視正經混合之系統而定；但可能會受到設備操作及混合物之物理及化學穩定性限制。在一些實施例中，發現約40°C之溫度適用於促進產物之製備。

可藉由諸如高剪切葉輪混合器、轉子定子混合器、均質器、超音波裝置或微流化床之裝置提供攪動。劇烈、高強度、高剪切攪動或混合用於混合且摻合兩種相互不可溶之液體或促進固體粒子溶解於媒劑中以使固體粒子均勻位於整個媒劑中。高剪切混合器運作以誘導液體以相對於鄰近區域中之液體不同之速度移動。可藉由使產物相中之一者變成由均勻分佈在整個另一液體中之極小粒子組成的態來達成溶解或乳化。

用高剪切葉輪混合可提供用於溶解神經活性類固醇溶液之一些實施例或乳化的足夠攪動。然而，在一些實施例中，針對實際製造循環，混合之持續時間可能會過長。由轉子定子混合器、均質器、超音波裝置或微流化床提供之攪動可加速且促進溶解以產生實際製造循環時間。在一些實施例中，在攪動期間加熱混合物可促進混合效率且減少溶解或乳化所需之時間。所施加之加熱量(混合物溫度)視正經混合之系統而定；但可能會受到設備操作及混合物之物理及化學穩定性限

制。在一些實施例中，約40°C之溫度會促進產物之製備。

諸如轉子定子混合器之高剪切混合裝置可提供用於溶解神經活性類固醇溶液之一些實施例或乳化的足夠攪動。高轉子/定子使用通常藉由電馬達供以動力之旋轉葉輪或高速轉子。混合物中轉子在固定環(定子)中以極高速(例如，2,000 RPM至18,000 RPM)旋轉而產生流動及剪切。抽吸由將混合物抽至轉子/定子總成之中心中的轉子葉片在定子中之高速旋轉而產生。高速離心力驅使混合物朝向朝著定子的轉子之邊緣，其中歸因於轉子與定子之間的間隙受限，混合物會經歷研磨作用。藉由強液壓剪切，混合物以高速通過混合容器中的定子中之孔洞而排出。水平(徑向)排出及抽吸轉子/定子中之混合物的作用會在混合容器中建立循環模式。轉子設計及定子設計會隨設備之類型及設計而變化；且熟習此項技術者可發現可以可接受方式運作的轉子與定子設計之諸多組合。轉子/定子總成之尺寸將視分批量及處理之所需持續時間而設定大小轉子/定子總成之位置將視設備設計而變化，但一些實施例可使用安裝於混合容器之底部上或接近其之轉子/定子總成。可使用經設計以浸沒於混合物中之頂部安裝的轉子/定子。將轉子/定子總成安裝於混合容器之外部，其中引入混合物且可致使其通過或再循環通過轉子/定子頭。定子中之轉子的所需速度通常會有所不同，且可經設定以在實際製造循環中提供所需流動及剪切混合。熟習此項技術者將認識到，當分批量增加時，可使用轉子之尖端速度來促進轉子/定子總成之尺寸按比例擴大。在一些實施例中，在攪動期間加熱混合物可促進高剪切混合效率且減少溶解或乳化所需之時間。所施加之加熱量(混合物溫度)視正經混合之系統而定；但可能會受到

設備操作及混合物之物理及化學穩定性限制。在一些實施例中，發現約40°C之溫度適用於促進產物(例如，如本文所述之水溶液或混合物)之製備。

諸如均質器之高剪切混合裝置可提供用於溶解神經活性類固醇溶液之一些實施例或乳化的足夠攪動。當均質器在高壓(例如，1000 psi至5000 psi)下運作以將混合物泵送至由閥座、衝擊環及閥門所構成之小腔室中時，其提供高剪應力。以高速以快速壓降使混合物在高壓下流動通過閥門與閥座之間的區域。快速壓降藉由空蝕及當空泡崩塌時所產生之衝擊來使混合物破裂。混合物隨後打在衝擊環上，在混合物中引起額外破裂及剪切。混合物排出至本體溶液中。可使用不同閥門總成、乳化器相對於產物批料之位置、多個閥門總成及具有廣泛範圍之容量之設備。在一些實施例中，在攪動期間加熱混合物可促進高剪切混合效率且減少溶解或乳化所需之時間。所施加的混合處理之加熱量或溫度控制(混合物溫度)視正經混合之系統而定；但可能會受到設備操作及混合物之物理及化學穩定性限制。在一些實施例中，發現約40°C之溫度適用於促進產物(例如，如本文所述之水溶液或混合物)之製備。

諸如微流化床之高剪切混合裝置可提供用於溶解神經活性類固醇溶液之一些實施例或乳化的足夠攪動。利用微流化床之高剪切混合結果係由在高壓(例如，2,000 psi至40,000 psi)下以極高速度使混合物泵送通過小通道而進入相互作用腔室引起。在相互作用腔室中，對混合物進行高剪切、擾流、衝擊及空蝕。所有此等力均可促進高剪切混合效率且減少溶解或乳化所需之時間。可使用不同相互作用腔室總

成、微流化床相對於產物批料之位置及具有廣泛範圍之容量之設備。所施加的混合處理之加熱量或溫度控制(混合物溫度)視正經混合之系統而定；但可能會受到設備操作及混合物之物理及化學穩定性限制。在一些實施例中，發現約40°C之溫度適用於促進產物之製備。

使用超音波能量之高剪切混合裝置可提供用於溶解神經活性類固醇溶液之一些實施例或乳化的足夠攪動。利用超音波能量之高剪切混合結果係由空蝕及由空蝕形成之小氣泡的快速崩塌引起。此等力可促進高剪切混合效率且減少溶解或乳化所需之時間。可使用不同音波處理總成、音波處理總成相對於產物批料之位置及具有廣泛範圍之容量之設備。所施加的混合處理之加熱量或溫度控制(混合物溫度)視正經混合之系統而定；但可能會受到設備操作及混合物之物理及化學穩定性限制。在一些實施例中，發現約40°C之溫度適用於促進產物之製備。

在一些實施例中，將如本文所述神經活性類固醇添加至緩衝(例如，檸檬酸鹽緩衝)溶液中。在一些實施例中，將鹽(例如，檸檬酸鹽)添加至水中，之後調節pH。在一些實施例中，加熱或混合(例如，在高剪切混合器中)包含神經活性類固醇的緩衝、經pH調節之溶液。

一種製備包含神經活性類固醇之溶液的方法，該方法包含：提供緩衝水溶液，且將神經活性類固醇添加至緩衝溶液中。

在一些實施例中，在添加神經活性類固醇之前，緩衝溶液包含環糊精。在一些實施例中，在已添加神經活性類固醇之後將環糊精添加至溶液中。

在一些實施例中，該方法進一步包含加熱。在一些實施例中，

該方法進一步包含混合(例如，用高剪切混合器)。

容器

包括本文所述之水溶液或混合物的容器亦描述於本文中。容器之實例包括袋(例如，塑膠或聚合物袋，諸如PVC)、小瓶(例如，玻璃瓶)、瓶或注射器。在一實施例中，容器經配置以非經腸(例如，肌肉內或靜脈內)方式來遞送溶液或混合物。

在一些實施例中，欲用於注射之產物會封裝於適當大小之氣密封式玻璃容器中。在一些實施例中，在輸注之前意欲對產物進行稀釋，且封裝於醫藥小瓶或瓶(例如，適當大小的適合之玻璃或塑膠小瓶或瓶)中。在一些實施例中，可製備產物以備用於注射且可封裝於預裝注射器或其他注射器裝置(例如，適當大小的適合之玻璃或塑膠封裝體)或意欲用於輸注之大容積容器(例如，適當大小的適合之玻璃或塑膠容器)中。在一些實施例中，將產物提供於不浸濾(例如，不引入(或不允許生長))溶液中之污染物或雜質的容器中。

神經退化性疾病及病症

本文所述之溶液或混合物可用於本文所述之方法中，例如用於治療本文所述之病症，諸如神經退化性疾病中。

術語「神經退化性疾病」包括與神經元結構或功能之進行性喪失或神經元死亡相關的疾病及病症。神經退化性疾病及病症包括(但不限於)阿茲海默氏病(包括輕度、中度或重度認知障礙之相關症狀)；肌肉萎縮性側索硬化(ALS)；缺氧性及缺血性損傷；共濟失調及抽搐(包括用於治療及預防及預防由分裂情感性精神障礙或由用於治療精神分裂症之藥物引起的癲癇)；良性健忘；腦水腫；小腦共濟失調，

包括麥克勞德神經性棘紅細胞增多症症候群 (McLeod neuroacanthocytosis syndrome, MLS)；閉合性頭部損傷；昏迷；挫傷性損傷(例如脊髓損傷及頭部損傷)；癡呆，包括多梗塞性癡呆及老年癡呆症；意識紊亂；唐氏症候群(Down syndrome)；藥物誘導或藥物治療誘導之帕金森氏症(諸如精神安定劑誘導之急性靜坐不能、急性肌張力障礙、帕金森氏症或遲發性運動不能、精神安定劑惡性症候群或藥物誘導之姿勢震顫)；癲癇症；X脆折症候群；吉爾斯德拉妥瑞氏症候群(Gilles de la Tourette's syndrome)；頭部外傷；聽覺損傷及喪失；亨廷頓氏病(Huntington's disease)；雷諾克斯症候群(Lennox syndrome)；左旋多巴誘導之運動困難；智力遲鈍；運動障礙，包括運動不能及運動不能(僵硬)症候群(包括基底神經節鈣化、皮質基底核退化症、多發性系統萎縮症、帕金森氏症-ALS癡呆綜合症、帕金森氏病、腦炎後帕金森氏症及進行性核上麻痺)；肌肉痙攣及與肌肉痙攣或無力相關之病症，包括舞蹈症(諸如良性遺傳性舞蹈症、藥物誘導之舞蹈症、偏身顫搐、亨廷頓氏病、神經性棘紅細胞增多症、西登哈姆氏舞蹈症(Sydenham's chorea)及症狀性舞蹈症)、運動困難(包括抽搐，諸如複雜抽搐、簡單抽搐及症狀性抽搐)、肌陣攣(包括全身性肌陣攣及病灶性狂飆)、震顫(諸如休息震顫、姿勢震顫及意向震顫)及肌肉緊張不足(包括軸向肌肉緊張不足、肌張力障礙性指痙攣、偏癱性肌肉緊張不足、突發性肌肉緊張不足及病灶性肌肉緊張不足，諸如眼瞼痙攣、口下頷肌肉緊張不足及痙攣發聲障礙及斜頸)；神經元損傷，包括眼損傷、視網膜病或眼睛黃斑變性；神經毒性損傷，其在大腦中風、血栓栓塞中風、出血性中風、大腦缺血、大腦血管痙攣、低

血糖、健忘症、低氧、缺氧症、圍產期窒息及心跳驟停之後；帕金森氏病；癲癇；癲癇持續狀態；中風；耳鳴；管狀硬化及病毒感染誘導之神經退化(例如由後天免疫缺乏症候群(AIDS)及腦病引起)。神經退化性疾病亦包括(但不限於)神經毒性損傷，其在大腦中風、血栓性中風、出血性中風、大腦缺血、大腦血管痙攣、低血糖、健忘症、低氧、缺氧症、圍產期窒息及心跳驟停之後。治療或預防神經退化性疾病之方法亦包括治療或預防表徵神經退化性病變之神經元功能喪失。

情緒障礙

本文所述之溶液或混合物可用於本文所述之方法中，例如用於治療本文所述之病症，諸如情緒障礙中。

臨床抑鬱亦稱為嚴重抑鬱症、重度抑鬱症(MDD)、嚴重抑鬱、單極抑鬱、單極病症及復發性抑鬱，且係指特徵為普遍及持久情緒低落，伴隨有較低自尊心及正常娛樂活動之興趣或愉悅喪失的精神病症。一些患有臨床抑鬱之人入睡困難，體重減輕且一般會感到焦躁且易受刺激。臨床抑鬱影響個體之感覺、思想及行為，且可能導致許多情感及身體問題。患有臨床抑鬱之個體日常活動可能會出現困難，且使個體感到生活不值得過。

分娩後抑鬱(PND)亦稱為**產後抑鬱(PPD)**，且係指在分娩之後影響女性之一種臨床抑鬱之類型。症狀可包括悲傷、疲乏、睡眠及飲食習慣變化、性慾減少、哭喊事件、焦慮及易怒。在一些實施例中，PND為耐治療性抑鬱(例如如本文所述之耐治療性抑鬱)。在一些實施例中，PND為難治性抑鬱(例如如本文所述之難治性抑鬱)。

非典型抑鬱(AD)之特徵為情緒反應性(例如反常快感缺乏)及積極

性，體重顯著增加或食慾增加。患有AD之患者亦可具有過度睡眠或嗜睡(睡眠過度)、四肢沉重之感覺及由於對所感知的人際排斥超敏感而有顯著社交障礙。

憂鬱型抑鬱之特徵為在大部分或所有活動中喪失愉悅(快感缺乏)、無法對愉悅刺激作出反應、比哀傷或沮喪更明顯之憂鬱情緒、體重過度減輕或過度內疚。

精神病性嚴重抑鬱症(PMD)或精神病性抑鬱係指嚴重抑鬱事件，尤其具有憂鬱性，其中個體經歷諸如妄想及幻覺之精神病症狀。

緊張型抑鬱係指涉及運動行為紊亂及其他症狀之嚴重抑鬱症。個體可變得沉默且麻木，且不能動或展現無目的或古怪動作。

季節性情緒失調症(SAD)係指其中個體具有在秋季或冬季到來之抑鬱事件季節性模式的一種季節性抑鬱類型。

輕郁症係指與單極抑鬱相關之病狀，其中相同身體及認知問題顯而易見。其並非太嚴重且往往會持續較長時間(例如至少2年)。

雙重抑鬱係指持續至少2年之極其憂鬱情緒(輕鬱症)，且間雜有嚴重抑鬱症時期。

抑鬱性人格異常(DPD)係指具有抑鬱特徵之人格障礙。

復發性短暫抑鬱(RBD)係指其中個體約每月發生一次抑鬱事件，各事件持續2週或少於2週且通常少於2天至3天的病狀。

輕度抑鬱症或輕度抑鬱係指其中至少2種症狀存在2週之抑鬱。

躁鬱症或躁狂抑鬱症會引起極端情緒波動，包括情緒高漲(躁症或輕躁症)及低落(抑鬱)。在躁症期期間，個體感覺或行為可異常歡樂、精力充沛或易受刺激。其通常無法作出考慮周到之決定，對結果

幾乎不作考慮。睡眠需求通常減少。在抑鬱期期間，可存在哭喊，眼睛與他人缺乏接觸，且人生觀負面。在患有該病症之患者中自殺風險高，20年間超過6%，同時自殘發生率為30%-40%。諸如焦慮症及物質使用障礙之其他精神健康問題通常與躁鬱症相關。

由慢性醫學病狀引起之抑鬱係指由諸如癌症或慢性疼痛、化學療法、長期壓力之慢性醫學病狀引起的抑鬱。

耐治療性抑鬱係指個體已針對抑鬱進行治療，但症狀未改善之病狀。舉例而言，抗抑鬱劑或心理諮詢(心理療法)未減輕患有耐治療性抑鬱之個體的抑鬱症狀。在一些情況下，患有耐治療性抑鬱之個體改善症狀，但又恢復。**難治性抑鬱**發生在罹患抑鬱之對包括三環抗抑鬱劑、MAOI、SSRI及雙重及三重吸收抑制劑及/或抗焦慮劑藥物之標準藥理學治療以及非藥理學治療(例如心理療法、電驚厥療法、迷走神經刺激及/或經顱磁刺激)具有抗性的患者中。

自殺傾向、自殺觀念、自殺行為係指個體自殺之傾向。自殺觀念涉及關於自殺之想法或對自殺異常專注。自殺觀念之範圍變化很大，例如稍縱即逝的念頭至深入的想法、詳細計劃、角色扮演、著手未遂。症狀包括討論自殺、獲得進行自殺之工具、退出社會接觸、一心想著死亡、對某事感到陷入困境或絕望、增加酒精或藥物之使用、作出有風險或自毀事情、向人們說再見，好像其不會再看到一樣。

經前焦慮症(PMDD)係指經前症候群(PMS)之嚴重的時常失能的延伸。**PMDD**導致極端情緒變化，伴隨典型地在女性經期開始前七至十天開始且持續女性經期前幾天之症狀。症狀包括悲傷或絕望、焦慮或緊張、極端情緒化且顯著易怒或憤怒。

抑鬱症狀包括持久性焦慮或悲傷感、無助感、絕望、悲觀、無價值感、精神不振、坐立不安、易怒、疲乏、對愉悅活動或愛好喪失興趣、無積極思想或計劃、過度睡眠、飲食過量、食慾下降、失眠、自殘、自殺思想及自殺嘗試。症狀之存在、嚴重程度、頻率及持續時間可根據情況而有所變化。抑鬱症狀及其緩解可藉由醫師或心理學家(例如藉由精神狀態檢查)來確認。

焦慮症

本文所述之溶液或混合物可用於本文所述之方法中，例如用於治療本文所述之病症，諸如焦慮症中。

焦慮症為涵蓋異常及病理性恐懼及焦慮之若干不同形式的覆蓋性術語。當前精神診斷標準辨識各種焦慮症。

廣泛性焦慮症為一種常見慢性病症，其特徵為持久焦慮，無法集中於任一個目標或情況。罹患廣泛性焦慮之彼等個體經歷非特定性持久恐懼及擔憂，且變得對日常事情過度擔心。廣泛性焦慮症為影響老年人之最常見焦慮症。

在**恐慌症**中，個人遭受強烈恐懼及憂懼之短暫發作，特徵常常為戰慄、搖晃、意識模糊、眩暈、噁心、呼吸困難。此等恐慌發作藉由APA定義為突然出現且在不到十分鐘內達到峰值之恐懼或不適，可持續若干小時且可由壓力、恐懼或甚至運動觸發；不過具體病因始終不清楚。除復發性意外恐慌發作之外，診斷恐慌症亦需要該等發作具有慢性後果：擔憂發作之潛在影響，持久性恐懼將來發作或與發作相關之行為變化顯著。因此，罹患恐慌症之個體經歷甚至在特定恐慌事件外之症狀。通常，恐慌患者注意到心跳之正常變化，導致其認為其

心臟出問題或其將再具有恐慌發作。在一些情況下，在恐慌發作期間出現身體機能之感知加強(警覺過度)，其中任何所感知之生理變化均解釋為可能威脅生命之疾病(亦即，極端疑病症)。

強迫症為主要特徵為重複困擾(令人苦惱、持久性及侵入性想法或想像)及強迫(強烈要求進行特定動作或例行習慣)之一種焦慮症類型。就OCD思想模式將信念與實際上不存在之因果關係相連而言，其可類似於迷信。該過程常常全部為不合邏輯的；舉例而言，強迫以一定模式行走可用以緩解對即將發生傷害之困擾。且在許多情況下，強迫性完全無法解釋，僅為一種完成由緊張觸發之例行習慣的衝動。在少數情況下，OCD患者可僅僅經歷困擾，並無明顯強迫症；極少患者僅經歷強迫症。

單一最大類別之焦慮症為**恐懼症**，其包括由特定刺激或情況觸發恐懼及焦慮之所有情況。患者通常由遇到其恐懼之目標來預測恐怖後果，其恐懼之目標可為動物至體液位置之任何東西。

創傷後壓力症或PTSD為一種由創傷經歷造成之焦慮症。創傷後壓力可由極端情況引起，諸如打鬥、強姦、人質情況或甚至嚴重事故。其亦可由長期(慢性)暴露於強烈刺激引起，例如經受個別戰役，但無法應付連續打鬥之士兵。常見症狀包括閃回、回避行為及抑鬱。

飲食障礙

本文所述之溶液或混合物可用於本文所述之方法中，例如用於治療本文所述之病症，諸如飲食障礙中。飲食障礙特徵為飲食行為及體重調節紊亂且與廣泛範圍之不良心理、生理及社交結果相關。具有飲食障礙之個體可能自僅進食較少或較大量食物開始，但在一些情況

下，其進食較少或較多之衝動會螺旋上升或下降而失控。飲食障礙之特徵可為對體重或體型極度苦惱或關注，或極度努力控制體重或食物攝入。飲食障礙包括神經性厭食症、神經性貪食症、暴食症、惡病質及其變化形式。

患有**神經性厭食症**之個體通常認為自己超重，即使當其體重不足時。患有神經性厭食症之個體可能變得對飲食、食物及體重控制癡迷。患有神經性厭食症之個體通常會對自己進行反覆稱重，謹慎地分配食物且僅進食極少量之特定食物。患有神經性厭食症之個體可能有暴食症，伴隨極端節食、過度運動、自我誘導式嘔吐或濫用輕瀉劑、利尿劑或灌腸劑。症狀包括極低體重、嚴重之食物限制、不斷追求苗條且不願維持正常或健康體重、對增重強烈懼怕、體像扭曲及很大程度上受體重及體型感知影響之自尊心或否認低體重之嚴重性、女孩及女性中缺乏月經。其他症狀包括骨骼變細、頭髮及指甲變脆、皮膚乾燥且微黃、全身生長細毛、輕度貧血、肌肉萎縮及虛弱、嚴重便秘、低血壓或呼吸及脈搏減緩、損傷心臟結構及功能、大腦損傷、多器官衰竭、內部體溫下降、嗜睡、反應遲鈍及不孕症。

患有**神經性貪食症**之個體具有異常進食大量食物之反覆及頻繁事件且感覺對此等事件缺乏控制。此暴食症後接飲食過量補償行為，諸如強制嘔吐、過度使用輕瀉劑或利尿劑、空腹、過度運動或此等行為之組合。

不同於神經性厭食症，患有神經性貪食症之人通常維持視為健康或正常之體重，而一些人略微超重。但類似患有神經性厭食症之人，其通常害怕增重，拼命地想要減重且對其身體尺寸及體型不滿

意。通常，貪食行為會秘密進行，因為其通常伴隨厭惡感或羞恥感。暴食及清除循環可在任何地方發生，一週若干次至一日多次。其他症狀包括長期發炎及喉嚨痛、頸部及頷部區域中之唾液腺膨脹、牙釉質磨損及由暴露於胃酸、酸回流病症及其他腸胃問題造成的牙齒愈來愈敏感及齲齒、由於輕瀉劑濫用之腸道不適及刺激、由於流體清除之嚴重脫水、電解質不平衡(其可能導致心臟病發作或中風)。

患有**暴食症**之個體對其進食失去控制。不同於神經性貪食症，暴食時間段後並沒有如清除、過度運動或空腹之補償性行為。患有暴食症之個體通常超重或肥胖。患有暴食症之肥胖個體處於罹患心血管疾病及高血壓之風險下。其亦經歷關於其暴食症之內疚、羞恥及痛苦，其可能導致更多暴食。

惡病質亦稱為「消耗病症(wasting disorder)」且其為許多癌症患者經歷之進食相關問題。患有惡病質之個體可繼續正常進食，但其身體可能會拒絕利用其所攝取之維生素及養分或其將失去其食慾且停止進食。當個體經歷食慾不振且停止進食時，可將其視為已罹患神經性厭食症。

癲癇症

本文所述之溶液或混合物可用於本文所述之方法中，例如用於治療本文所述之病症，諸如癲癇症、癲癇持續狀態或癲癇發作，例如，如WO2013/112605及WO/2014/031792中所述，其內容以全文併入本文中。

癲癇症為特徵在於隨時間推移重複發作之大腦病症。癲癇症之類型可包括(但不限於)全身性癲癇症，例如兒童失神癲癇症、幼年肌

陣攣癲癇症、喚醒時癲癇大發作之癲癇症、韋斯特症候群(West syndrome)、倫-加症候群(Lennox-Gastaut syndrome)；部分性癲癇症，例如兒童之顳葉性癲癇症、額葉性癲癇症、良性病灶性癲癇症。

癲癇持續狀態(SE)

癲癇持續狀態(SE)可包括例如痙攣性癲癇持續狀態，例如早期癲癇持續狀態、已確定之癲癇持續狀態、難治性癲癇持續狀態、超難治性癲癇持續狀態；非痙攣性癲癇持續狀態，例如全身性癲癇持續狀態、複雜部分癲癇持續狀態；全身性週期性癲癇樣放電；及週期性偏側性癲癇樣放電。痙攣性癲癇持續狀態之特徵為存在痙攣性癲癇性癲癇發作狀態，且可包括早期癲癇持續狀態、已確定之癲癇持續狀態、難治性癲癇持續狀態、超難治性癲癇持續狀態。早期癲癇持續狀態用一線療法治療。已確定之癲癇持續狀態之特徵為癲癇性癲癇發作持續狀態，儘管用一線療法治療其仍持續，且投與二線療法。難治性癲癇持續狀態之特徵為癲癇性癲癇發作持續狀態，儘管用一線療法及二線療法治療其仍持續，且通常投與一般麻醉劑。超難治性癲癇持續狀態之特徵為癲癇性癲癇發作持續狀態，儘管用一線療法、二線療法及一般麻醉劑治療24小時或24小時以上，其仍持續。

非痙攣性癲癇持續狀態可包括例如病灶性非痙攣性癲癇持續狀態，例如複雜部分非痙攣性癲癇持續狀態、簡單部分非痙攣性癲癇持續狀態、隱微非痙攣性癲癇持續狀態；全身性非痙攣性癲癇持續狀態，例如晚發性失神非痙攣性癲癇持續狀態、非典型失神非痙攣性癲癇持續狀態或典型失神非痙攣性癲癇持續狀態。

本文所述之組合物亦可作為預防劑向患有CNS病症之個體投與，

該CNS病症例如創傷性腦損傷；癲癇持續狀態，例如痙攣性癲癇持續狀態(例如早期癲癇持續狀態、已確定之癲癇持續狀態、難治性癲癇持續狀態、超難治性癲癇持續狀態)、非痙攣性癲癇持續狀態(例如全身性癲癇持續狀態、複雜部分癲癇持續狀態)、全身性週期性癲癇樣放電及週期性偏側性癲癇樣放電；在發作癲癇之前。

癲癇

癲癇為大腦中異常電活動事件後發生之生理發現或行為變化。術語「癲癇」通常可與「痙攣」互換使用。痙攣處於人的身體快速且不受控制地搖晃時。在痙攣期間，人的肌肉反覆收縮及放鬆。

基於行為及大腦活動之類型，將癲癇分成兩種較寬泛類別：全身性及部分(亦稱為局部或病灶性)。將癲癇類型進行分類有助於醫生診斷患者是否患有癲癇症。

全身性癲癇由整個大腦中之電脈衝產生，而部分癲癇由相對較小部分大腦中之電脈衝產生(至少起初)。產生癲癇之大腦部分有時稱為病灶。

存在六種類型之全身性癲癇。最常見且嚴重的且因此最熟知的為全身性抽搐，亦稱為大發作癲癇。在此類型癲癇中，患者失去意識且通常虛脫。失去意識後全身性身體硬挺(稱為癲癇之「強直性」階段)30至60秒，隨後劇烈抽動(「陣攣性」階段)30至60秒，其後患者進入深度睡眠(「發作後」或癲癇後階段)。在大發作癲癇期間，可能會出現受傷及事故，諸如咬舌及尿失禁。

失神癲癇導致短暫意識喪失(僅幾秒)，幾乎無症狀。患者(最常見為兒童)通常會中斷活動且目直。此等癲癇會突然開始及結束，且可

一日發生若干次。患者通常未意識到其癲癇發作，但其可能意識到「時間流失」。

肌陣攣癲癇由偶發性急抽組成，通常位於身體兩側。患者有時會將急抽描述為短暫電擊。劇烈時，此等癲癇可能會導致物體掉落或無意地投擲物體。

陣攣性癲癇為重複的節律性急抽，其同時涉及身體兩側。

強直性癲癇之特徵為肌肉硬挺。

失張性癲癇由尤其在臂及腿中，肌肉張力之突然及一般喪失組成，其通常會導致跌倒。

本文所述之癲癇可包括癲癇性癲癇發作；急性重複癲癇；密集式癲癇；連續癲癇；無間斷癲癇；長期癲癇；反覆性癲癇；癲癇性癲癇發作持續狀態，例如難治性痙攣性癲癇持續狀態、非痙攣性癲癇性癲癇發作持續狀態；難治性癲癇；肌陣攣性癲癇；強直性癲癇；強直性陣攣性癲癇；簡單部分癲癇；複雜部分癲癇；繼發全身性癲癇；非典型失神癲癇；失神癲癇；失張性癲癇；良性羅蘭多(Rolandic)癲癇；發熱性癲癇；情緒性癲癇；病灶性癲癇；癡笑性癲癇；全身性發作癲癇；嬰兒痙攣；傑克遜氏癲癇(Jacksonian seizures)；大規模雙側肌陣攣癲癇；多灶性癲癇；新生兒發作癲癇；夜間癲癇；枕葉性癲癇；創傷後癲癇；微小癲癇；西爾萬癲癇(Sylvan seizures)；視覺反射癲癇或撤藥癲癇。

震顫

本文所述之溶液或混合物可用於本文所述之方法中，例如用於治療本文所述之病症，諸如震顫中。

震顫為非自主性、有時節律性、肌肉收縮及鬆弛，其可涉及一或多個身體部位(例如手、臂、眼睛、臉、頭部、聲帶褶、軀幹、腿)之振盪或抽搐。

小腦震顫或意向震顫為在有目的之運動之後發生的肢端緩慢而廣泛之震顫。小腦震顫由因例如腫瘤、中風、疾病(例如多發性硬化症，一種遺傳性退化性病症)而產生之小腦病變或破壞引起。

肌張力障礙性震顫發生在罹患肌肉緊張不足(一種持續非自主性肌肉收縮引起扭動及重複動作及/或疼痛及異常姿勢或位置之運動障礙)之個體中。肌張力障礙性震顫可影響體內任何肌肉。肌張力障礙性震顫會不規律地發生且常常可藉由澈底休息而有所緩解。

特發性震顫或良性特發性震顫為最常見類型之震顫。特發性震顫可為輕度的且在一些情況下無進展，且可緩慢進展，起始於身體一側，但會在3年內影響兩側。手最常受影響，但亦可涉及頭部、聲音、舌、腿及軀幹。震顫頻率可隨人變老而降低，但嚴重程度可能會增加。高漲之情緒、壓力、發燒、筋疲力盡或低血糖可引發震顫及/或增加其嚴重程度。

直立性震顫之特徵為在站立之後腿及軀幹中立即發生的快速(例如超過12 Hz)節律性肌肉收縮。大腿及腿中感覺到痙攣且患者可在要求站立在一點處時不受控制地震盪。直立性震顫可發生在患有特發性震顫之患者中。

帕金森式震顫由對大腦內控制運動之結構之破壞引起。帕金森式震顫常常為帕金森氏病之前兆且通常表現為亦可影響下頷、嘴唇、腿及軀幹之手的「搓丸樣」動作。帕金森式震顫之發作通常在60歲之

後開始。運動始於一肢或身體一側且可進展至包括另一側。

生理性震顫可出現在正常個體中且無臨床意義。其在所有隨意肌群中均可見。生理性震顫可由某些藥物、戒酒或包括過度活躍甲狀腺及低血糖之醫學病狀引起。震顫通常具有約10 Hz之頻率。

心因性震顫或癥病性震顫可在休息時或在姿勢或動態運動期間出現。患有心因性震顫之患者可具有轉換性障礙或另一精神疾病。

紅核震顫之特徵為可在休息時、在擺姿勢時及刻意下存在之粗緩震顫。震顫與影響中腦中紅核之病狀，經典異常中風相關。

麻醉/鎮靜

本文所述之溶液或混合物可用於本文所述之方法中，例如用於誘導麻醉或鎮靜。麻醉為健忘症、鎮痛、反應性喪失、骨骼肌肉反射喪失、壓力反應降低或同時所有此等之藥理學上誘導且可逆的狀態。此等作用可由單一藥物獲得，該藥物單獨提供作用之正確組合，或間或與藥物(例如安眠藥、鎮靜劑、麻藥、鎮痛劑)組合以實現結果之極特定組合。麻醉允許患者經歷手術及其他程序，而無其將另外經歷之痛苦及疼痛。

鎮靜為藉由投與藥理學藥劑減少易怒或躁動，通常便於醫療程序或診斷程序。

鎮靜及鎮痛包括在微小鎮靜(鎮靜劑)至全身麻醉範圍內之意識狀態連續區。

微小鎮靜亦稱為抗焦慮。微小鎮靜為藥物誘導之狀態，在此期間患者對口頭命令反應正常。認知功能及協調可能會受損。換氣及心血管功能通常不受影響。

中度鎮靜/鎮痛(清醒性鎮靜)為藥物誘導之意識抑制，在此期間患者有目的地對口頭命令作出反應，單獨或伴隨光觸感刺激。通常無需干預來維持呼吸道通暢。自發換氣通常為足夠的。心血管功能通常得以維持。

深度鎮靜/鎮痛為藥物誘導之意識抑制，在此期間患者無法輕易喚醒，但在重複或疼痛性刺激之後會有目的地作出反應(非疼痛性刺激之反射撤回)。獨立換氣功能可能會受損且患者可能需要幫助來維持呼吸道通暢。自發換氣可能不足。心血管功能通常得以維持。

全身麻醉為藥物誘導之意識喪失，在此期間患者不可喚醒，即使有疼痛性刺激。維持獨立換氣功能之能力通常會受損且通常需要幫助來維持呼吸道通暢。由於較低自發換氣或藥物誘導之神經肌肉功能抑制，可能需要正壓換氣。心血管功能可能會受損。

重症監護病房(ICU)中之鎮靜允許抑制患者之環境意識且減少其對外部刺激之反應。其可在護理重症患者時起作用且涵蓋將隨著患者及其疾病病程中之個體變化之症狀控制之寬範圍。在危急護理中，深度鎮靜已用於促進氣管內導管耐受性及呼吸器同步化，通常利用神經肌肉阻斷劑。

在一些實施例中，在ICU中誘導且維持鎮靜(例如長期鎮靜、連續鎮靜)較長時間段(例如1天、2天、3天、5天、1週、2週、3週、1個月、2個月)。長期鎮靜劑可具有長持續作用時間。在ICU中鎮靜劑可具有短消除半衰期。

程序鎮靜及鎮痛亦稱為清醒鎮靜，其為在具有或不具有鎮痛劑之情況下投與鎮靜劑或解離劑以誘導讓個體忍受不悅之程序同時維持

心肺功能的狀態之技術。

投藥方法

可非經腸(例如，鼻內、經頰、靜脈內或肌肉內，例如肌肉內(IM)注射或靜脈內)投與包含治療有效量之神經活性類固醇、環糊精及緩衝劑的本文所述之水溶液或混合物。

在一個實施例中，以等效於非經腸投與每公斤體重約0.1 ng至約100 g、每公斤體重約10 ng至約50 g、每公斤體重約100 ng至約1 g、每公斤體重約1 µg至約100 mg、每公斤體重約10 µg至約10 mg、每公斤體重約100 µg至約5 mg、每公斤體重約250 µg至約3 mg、每公斤體重約500 µg至約2 mg、每公斤體重約1 µg至約50 mg、每公斤體重約1 µg至約500 µg；及每公斤體重約1 µg至約50 µg神經活性類固醇之劑量投與包含神經活性類固醇之水溶液或混合物。或者，經投與以達成治療有效劑量之包含神經活性類固醇的水溶液或混合物之量為每公斤體重約0.1 ng、1 ng、10 ng、100 ng、1 µg、10 µg、100 µg、1 mg、1.5 mg、2 mg、3 mg、4 mg、5 mg、6 mg、7mg、8 mg、9 mg、10 mg、11 mg、12 mg、13 mg、14 mg、15 mg、16 mg、17 mg、18 mg、19 mg、20 mg、30 mg、40 mg、50 mg、60 mg、70 mg、80 mg、90 mg、100 mg、500 mg或大於500 mg神經活性類固醇。

在一個實施例中，以靜脈內快速輸注之形式以等效於非經腸投與每公斤體重約0.1 ng至約100 g、每公斤體重約10 ng至約50 g、每公斤體重約100 ng至約1 g、每公斤體重約1 µg至約100 mg、每公斤體重約1 µg至約50 mg、每公斤體重約10 µg至約5 mg、每公斤體重約100 µg至約500 µg、每公斤體重約100 µg至約400 µg、每公斤體重約150

μg 至約350 μg 、每公斤體重約250 μg 至約300 μg 神經活性類固醇之劑量投與包含神經活性類固醇之水溶液或混合物。在一個實施例中，以靜脈內快速輸注之形式以等效於非經腸投與約100 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 至約400 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 神經活性類固醇之劑量投與包含神經活性類固醇之水溶液或混合物。在一些實施例中，以靜脈內快速輸注形式以約150 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 至約350 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 神經活性類固醇投與包含神經活性類固醇之水溶液或混合物。在一些實施例中，以靜脈內快速輸注形式以約250 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 至約300 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 神經活性類固醇投與包含神經活性類固醇之水溶液或混合物。在特定實施例中，以靜脈內快速輸注之形式以等效於約100 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、125 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、150 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、175 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、200 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、225 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、250 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、260 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、270 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、280、 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、290 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、300 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、325 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 或350 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 神經活性類固醇之劑量投與包含神經活性類固醇之水溶液或混合物。

在一個實施例中，以靜脈內快速輸注之形式以等效於非經腸投與每公斤體重約0.1奈莫耳/公升至約100奈莫耳/公升、每公斤體重約1奈莫耳/公升至約10微莫耳/公升、每公斤體重約10奈莫耳/公升至約10微莫耳/公升、每公斤體重約100奈莫耳/公升至約10微莫耳/公升、每公斤體重約300奈莫耳/公升至約5微莫耳/公升、約500奈莫耳/公升至約5微莫耳/公升及約750奈莫耳/公升至約1微莫耳/公升神經活性類固醇之劑量投與包含神經活性類固醇之水溶液或混合物。或者，經投與以達成治療有效劑量之包含神經活性類固醇的水溶液或混合物之量為每公斤體重約0.1 ng、1 ng、10 ng、100 ng、1 μg 、10 μg 、100 μg 、1 mg、1.5 mg、2 mg、3 mg、4 mg、5 mg、6 mg、7 mg、8 mg、9

mg、10 mg、11 mg、12 mg、13 mg、14 mg、15 mg、16 mg、17 mg、18 mg、19 mg、20 mg、21 mg、22 mg、23 mg、24 mg、25 mg、26 mg、27 mg、28 mg、29 mg、30 mg、40 mg、50 mg、60 mg、70 mg、80 mg、90 mg、100 mg、500 mg或大於500 mg神經活性類固醇。

在一些實施例中，可一天一次或一天數次投與包含神經活性類固醇之水溶液或混合物。治療之持續時間可遵循例如每天一次持續約1天、2天、3天、4天、5天、6天、7天或大於7天。在一些實施例中，投與呈個別劑量單位或若干較小劑量單位形式之單次劑量或藉由以特定時間間隔多次投與再分劑量來進行投與。舉例而言，可在損傷之後約0小時至約1小時、約1小時至約24小時、約1小時至約72小時、約1小時至約120小時或約24小時至至少約120小時投與劑量單位。或者，可在損傷之後約0.5、1、1.5、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、30、40、48、72、96、120小時或大於120小時投與劑量單位。可在初始投藥之後的任何時間投與後續劑量單位以使得達成治療作用。舉例而言，可投與額外劑量單位以保護個體免於第二波水腫，該水腫可在損傷後前幾天內發生。

在一些實施例中，包含神經活性類固醇之水溶液或混合物的投藥包括其中中斷投藥之時間段。

如本文所用，「中斷」或「中斷劑量」係指減少向患者投與之劑量且因此在固定時間段或在藉由基於對個體之治療反應的規律監測之醫師評定所憑經驗測定之時間內產生包含神經活性類固醇之水溶液

或混合物的逐漸減少且最終消除的投藥方案。中斷投藥之時間段可為約12小時、24小時、36小時、48小時或大於48小時。或者，中斷投藥之時間段可在約1小時至12小時、約12小時至約48小時或約24小時至約36小時範圍內。在一些實施例中，中斷投藥之時間段為約24小時。

所採用之中斷可為「線性」中斷。舉例而言，自500 mg進行「10%」線性中斷將為500、450、400、350、300、250、200、150、100、50。或者，若將上述方案用作實例，則可採用指數中斷，該指數中斷將為例如，500、450、405、365、329、296、266、239等。因此，可在本發明之方法中採用約5%、10%、15%、20%、25%、30%、35%或40%線性或指數中斷。此外，可採用約1%至5%、約6%至10%、約11%至15%、約16%至20%、約21%至25%、約26%至30%、約31%至35%、約36%至40%之線性或指數中斷。

在其他實施例中，投與包含神經活性類固醇之水溶液或混合物包括其中遞減投與神經活性類固醇之最終時間段。

如本文所用，「遞減投與」、「遞減劑量」及「向下遞減劑量」係指減少向患者投與之劑量且因此在固定時間段或在藉由基於對個體之治療反應的規律監測之醫師評定所憑經驗測定之時間內產生包含神經活性類固醇之水溶液或混合物的逐漸減少且最終消除的投藥方案。遞減投藥之時間段可為約12小時、24小時、36小時、48小時或大於48小時。或者，遞減投藥之時間段可在約1小時至12小時、約12小時至約48小時或約24小時至約36小時範圍內。在一些實施例中，遞減投藥之時間段為約24小時。

所採用之遞減可為「線性」遞減。舉例而言，自500 mg進行

「10%」線性遞減將為500 mg、450 mg、400 mg、350 mg、300 mg、250 mg、200 mg、150 mg、100 mg、50 mg。或者，若將上述方案用作實例，則可採用指數遞減，該指數遞減將為例如，500、450、405、365、329、296、266、239等。因此，可在本發明之方法中採用約5%、10%、15%、20%、25%、30%、35%或40%線性或指數遞減。此外，可採用約1%至5%、約6%至10%、約11%至15%、約16%至20%、約21%至25%、約26%至30%、約31%至35%、約36%至40%之線性或指數遞減。在一些實施例中，藥物遞減為約25%線性遞減。

在一個實施例中，以靜脈內輸注形式以約20 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{hr}$ 至約5000 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{hr}$ 之神經活性類固醇/單位時間的量投與包含神經活性類固醇之水溶液或混合物。在一些實施例中，以靜脈內輸注形式以約20 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{hr}$ 至約2500 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{hr}$ 之神經活性類固醇/單位時間的量投與神經活性類固醇之維持循環。在一些實施例中，以靜脈內輸注形式以約20 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{hr}$ 至約500 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{hr}$ 之神經活性類固醇/單位時間的量投與神經活性類固醇之維持循環。在一些實施例中，以靜脈內輸注形式以約20 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{hr}$ 至約250 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{hr}$ 之速率投與神經活性類固醇。在一些實施例中，以靜脈內輸注形式以約20 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{hr}$ 至約200 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{hr}$ 之神經活性類固醇/單位時間的量投與神經活性類固醇。在一些實施例中，以靜脈內輸注形式以約20 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{hr}$ 至約150 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{hr}$ 之神經活性類固醇/單位時間的量投與神經活性類固醇。在一些實施例中，以靜脈內輸注形式以約50 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{hr}$ 至約100 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{hr}$ 之神經活性類固醇/單位時間的量投與神經活性類固醇。在一些實施例中，以靜脈內輸注形式以約70 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{hr}$ 至約100 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{hr}$ 之神經活性類固醇/單位時間的量投與神經活性類固醇。在特定實施例中，以靜脈內輸注形式以約25 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{hr}$ 、50

$\mu\text{g}/\text{kg}/\text{hr}$ 、75 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{hr}$ 、80 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{hr}$ 、85 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{hr}$ 、86 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{hr}$ 、87 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{hr}$ 、88 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{hr}$ 、89 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{hr}$ 、90 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{hr}$ 、100 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{hr}$ 、125 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{hr}$ 、150 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{hr}$ 或200 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{hr}$ 之神經活性類固醇/單位時間的量投與神經活性類固醇。

在一個實施例中，以靜脈內輸注形式以等效於非經腸投藥之劑量投與包含神經活性類固醇之水溶液或混合物，該劑量為每公斤體重約0.1 ng至約100 g、每公斤體重約10 ng至約50 g、每公斤體重約100 ng至約1 g、每公斤體重約1 μg 至約100 mg、每公斤體重約1 μg 至約50 mg、每公斤體重約10 μg 至約5 mg及每公斤體重約100 μg 至約1000 μg 神經活性類固醇。在一個實施例中，以靜脈內輸注之形式以等效於非經腸投藥之劑量投與包含神經活性類固醇之水溶液或混合物，該劑量為每公斤體重約0.1奈莫耳/公升至約100奈莫耳/公升、每公斤體重約1奈莫耳/公升至約10微莫耳/公升、每公斤體重約10奈莫耳/公升至約10微莫耳/公升、每公斤體重約100奈莫耳/公升至約10微莫耳/公升、每公斤體重約300奈莫耳/公升至約5微莫耳/公升、約500奈莫耳/公升至約5微莫耳/公升及約750奈莫耳/公升至約5微莫耳/公升神經活性類固醇。或者，經投與以達成治療有效劑量之包含神經活性類固醇的水溶液或混合物之量為每公斤體重約0.1 ng、1 ng、10 ng、100 ng、1 μg 、10 μg 、100 μg 、1 mg、1.5 mg、2 mg、3 mg、4 mg、5 mg、6 mg、7 mg、8 mg、9 mg、10 mg、11 mg、12 mg、13 mg、14 mg、15 mg、16 mg、17 mg、18 mg、19 mg、20 mg、21 mg、22 mg、23 mg、24 mg、25 mg、26 mg、27 mg、28 mg、29 mg、30 mg、40 mg、50 mg、60 mg、70 mg、80 mg、90 mg、100 mg、500 mg或大於500 mg神經活性類固醇。

如本文所用，「約」意謂大約正或負百分之十。

實例

實例1. 不含緩衝劑之情況下之磺基丁醚- β -環糊精中之別孕烯醇酮

在不含緩衝劑之情況下製備別孕烯醇酮(5 mg/mL)於250 mg/mL磺基丁醚- β -環糊精中之調配物，且封裝於I型玻璃瓶中。

穩定性結果表明pH向下變動且有降解跡象，其在較高溫度下發生較快。pH變動不可解釋，因為API並未含有影響產物pH之可電離基團。降解產物在較高溫度下之存在使得別孕烯醇酮調配物在此等條件下為化學不穩定的。不穩定調配物會對人類臨床試驗及潛在商業應用中之材料的可用時間範圍造成限制。

在下表1中，在不含緩衝劑之情況下在25°C /60% RH下監測別孕烯醇酮(5 mg/mL)於250 mg/mL磺基丁醚- β -環糊精中之調配物9個月。記錄pH、分析(標稱量之百分比)、雜質及微粒物質之量。

調配物穩定性

表1. 5 mg/mL別孕烯醇酮於250 mg/mL SBECD中之注射液，20 mL小瓶，未緩衝且在25°C /60% RH下儲存9個月

測試	初始	1個月	3個月	4個月	6個月	7個月	9個月
外觀	整合體	整合體	整合體	整合體	整合體	整合體	整合體
pH	5.4	5.4	4.8	4.5	4.3	4.1	4.1
分析(% LC)	102.7	102.2	101.8	101.2	101.0	102.2	100.8
經 HPLC 測定之相關物質 已知雜質 ¹ (面積%)	136	ND	0.17	0.44	0.56	0.74	0.93
	1269	ND	ND	ND	ND	0.14	0.14
微粒物質	≥ 10 μ m 之數目：	35	11	48	22	52	49
	≥ 25 μ m 之數目：	7	0	16	0	3	5
							NT

在下表2中，在不含緩衝劑之情況下在40°C /75% RH下監測別孕

烯醇酮(5 mg/mL)於250 mg/mL磺基丁醚-β-環糊精中之調配物3個月。
記錄pH、分析(標稱量之百分比)、雜質及微粒物質之量。

表2. 5 mg/mL別孕烯醇酮於250 mg/mL SBECD中之注射液，20 mL小瓶，未緩衝且在40°C /75% RH下儲存3個月

測試		起始	1個月	3個月
外觀		整合體	整合體	整合體
pH		5.4	5.4	4.7
分析(% LC)		102.7	101.4	99.9
經HPLC測定之相關物質 已知雜質(面積%)	136	ND	0.58	2.87
	1269	ND	0.10	0.42
微粒物質	≥ 10 μm之數目	35	23	51
	≥ 25 μm之數目	7	1	3

在下表3中，在不含緩衝劑之情況下在40°C /75% RH下監測別孕烯醇酮(5 mg/mL)於250 mg/mL磺基丁醚-β-環糊精中之調配物6個月。
記錄pH、分析(標稱量之百分比)、雜質及微粒物質之量。

表3. 5 mg/mL別孕烯醇酮於250 mg/mL SBECD中之注射液，20 mL小瓶，未緩衝且在40°C /75% RH下儲存6個月

測試		起始	1個月	3個月	6個月
外觀		整合體	整合體	整合體	整合體
pH		5.6	5.2	4.9	4.3
分析(% LC)		98.2	98.0	98.3	96.9
經HPLC測定之相關物質 已知雜質(面積%)	136	ND	0.15	0.31	0.57
	1269	ND	ND	0.14	0.48
微粒物質	≥ 10 μm之數目	115	80	80	78
	≥ 25 μm之數目	3	7	11	4

實例2. 含有緩衝劑之情況下之磺基丁醚-基丁環糊精β-環糊精中之別孕烯醇酮

在含有檸檬酸鹽緩衝劑之情況下製備別孕烯醇酮(5 mg/mL)於250 mg/mL磺基丁醚-基丁環糊精β-環糊精中之調配物，且封裝於I型玻璃瓶中。

藉由在35°C至40°C下在適合容器中用標準葉輪攪拌器將所需量之檸檬酸單水合物(USP)及檸檬酸鈉二水合物(USP)溶解於大約80%之所需量之無菌注射用水(SWI)中來製造調配物。將所需量之Betadex磺基丁醚鈉(亦即，磺基丁醚-基丁環糊精β-環糊精)添加至緩衝溶液中且混合至溶解。檢查產物pH且必要時用鹽酸或氫氧化鈉將pH調節至6.0 +/- 0.2。將別孕烯醇酮添加至緩衝Betadex磺基丁醚鈉(亦即，磺基丁醚-基丁環糊精β-環糊精)溶液中且用高剪切攪拌器混合至溶解。在35°C至40°C下持續高剪切混合直至溶液為明顯透明的，其表明別孕烯醇酮原料藥得到溶解。檢查產物pH且必要時用鹽酸或氫氧化鈉調節以確保產物pH為6.0 +/- 0.1。用SWI使本體溶液達到最終體積且混合。使溶液經由0.45 μm預過濾器過濾且經由適當重複的滅菌0.2 μm過濾器(諸如Millipore PVDF)無菌過濾至先前滅菌填充容器中。將滅菌溶液無菌填充至先前滅菌小瓶中，用先前滅菌之塞子密封且用捲曲鋁密封件使塞子貼附於小瓶。針對可見微粒及容器封閉疵點對填充小瓶進行100%檢查，針對釋放測試進行取樣且儲存在2°C至8°C下。

選擇使用濃度為5 mM至10 mM之檸檬酸鹽緩衝劑的處於5.5至6.5之弱酸性pH範圍內的初步加壓降解研究來進行研究。如下表4中所述，製備七種別孕烯醇酮溶液。使用氫氧化鈉或鹽酸溶液調節pH。最終緩衝溶液之pH顯示於下表6中。

表4. 針對測試所製備之別孕烯醇酮注射調配組合物

組分	對照	5 mM pH5.5	5 mM pH 6.0	5mM pH6.5	10 mM pH 5.5	10 mM pH 6.0	10 mM pH6.5
Allo (g/L)	5						
檸檬酸單水合物(g/L)	NA	0.25	0.13	0.05	0.51	0.27	0.11
檸檬酸鈉二水合物(g/L)	NA	1.12	1.28	1.40	2.23	2.57	2.79

適量氫氧化鈉 或檸檬酸	用以調整pH
Captisol® (g/L)	250
WFI	適量至1L

表5. 藥品封裝

小瓶	小瓶規格編號	PC 3196
	小瓶描述	具有20 mm開口之USP I型 Borosilicate 20 mL玻璃小瓶
	製造商	Schott
塞子	塞子規格編號	PC4078
	塞子描述	S10-F451氟丁基B2-40塗層， FluroTec項19700021或19700022
	製造商	West
外封口	密封件描述	鋁密封件，20 mm
	製造商	West Pharmaceutical Services
	密封件顏色	N/A*

* 非產品接觸。不同密封件顏色用於區分調配物差異。

表6. 初始緩衝溶液之pH彙總

緩衝劑製備			
緩衝劑濃度(mM)	目標pH	添加檸檬酸/檸檬酸 鈉之後的pH	經調節之最終pH
5	5.5	5.73	5.50
5	6.0	6.24	5.96
5	6.5	6.40	6.50
10	5.5	5.62	5.51
10	6.0	6.12	6.02
10	6.5	6.60	6.60

表7. 高壓處理與非高壓處理之初始分析及雜質資料之彙總

描述	初始pH	初始分析 (%LC)	總雜質 (面積%)	pH	分析 (%LC)	總雜質 (面積%)
對照 高壓處理	5.7	101.1	0.79	5.1	101.2	0.93
對照 非高壓處理	6.3	101.0	0.83	5.2	101.4	1.10
5 mM，pH 5.5 高壓處理	5.1	101.6	0.84	5.0	101.5	0.94
5 mM，pH 6.0 高壓處理	5.4	**	**	5.4	102.0	1.25
5 mM，pH 6.5 高壓處理	5.9	102.9	0.85	5.9	102.3	1.02
10 mM，pH 5.5	5.1	101.5	0.83	5.1	100.6	0.84

高壓處理						
10 mM, pH 6.0 高壓處理	5.5	**	**	5.6	99.6	0.84
10 mM, pH 6.5 高壓處理	6.1	100.7	0.85	6.1	100.2	0.84
5 mM, pH 5.5 非高壓處理	5.1	101.9	0.84	5.1	101.1	0.84
5 mM, pH 6.0 非高壓處理	5.4	**	**	5.4	102.1	1.04
5 mM, pH 6.5 非高壓處理	5.9	101.3	0.85	5.9	102.4	0.96
10 mM, pH 5.5 非高壓處理	5.1	101.8	0.88	5.1	100.4	0.84
10 mM, pH 6.0 非高壓處理	5.5	**	**	5.5	99.8	0.84
10 mM, pH 6.5 非高壓處理	6.1	100.6	0.84	6.1	100.9	0.97

**** 在初始時間點時未測得**

藉由將磺基丁醚-基丁環糊精 β -環糊精/緩衝溶液升溫至40°C且以足夠製得5 mg/mL之量添加別孕烯醇酮來製備別孕烯醇酮溶液。使用高剪切混合溶解別孕烯醇酮不少於60分鐘。使所得溶液冷卻同時攪拌(用攪拌棒)4小時。使產物經由Millipore Opticap XL2過濾、在層流淨化罩中過濾且填充(22.7 g/小瓶)至表5中所述之容器組態中。

在121°C下高壓處理七種溶液中之每一者之批料30分鐘。在測試之前將溶液儲存在室溫下。表7概述各批料之pH、初始分析及雜質資料。該表包括未高壓處理之對照樣本以及初始T=0高壓處理樣本。在室溫條件下儲存大約3個月時針對pH分析樣本，且在室溫下大約4個月之後針對分析及雜質分析樣本。添加別孕烯醇酮之後，與用於製得溶液的初始緩衝劑之pH相比，pH略微下降。

在室溫下儲存3個月之後，未緩衝、未高壓處理的對照樣本之pH下降1.1 pH單位。

當在121°C下高壓處理30分鐘後，未緩衝的對照產物之pH下降0.6 pH單位。在室溫下儲存3個月之後，pH再下降0.6 pH單位。

緩衝溶液之pH並無明顯變化(最大pH變化報導為0.1 pH單位)。

在高壓處理及儲存之後5 mM及10 mM緩衝劑濃度均提供良好pH控制。

原型中針對分析(%LC)及總雜質之初始資料(T=0)分別表明介於100.6%至102.9%及0.79%至0.85%之不變範圍內。T=4個月之樣本中之分析值與T=0樣本一致且未顯示出任何降解跡象。總雜質之情況亦為如此。

在下表8中，在40°C/75% RH下監測在10 mM檸檬酸鹽緩衝劑(pH 6)中的別孕烯醇酮(5 mg/mL)於250 mg/mL磺基丁醚-基丁環糊精β-環糊精之調配物6個月。記錄pH、分析(標稱量之百分比)、雜質及微粒物質之量。

表8. 5 mg/mL別孕烯醇酮於250 mg/mL SBECD中之注射液，20 mL小瓶，10 mM檸檬酸鹽緩衝劑(pH = 6)且在40°C/75% RH下儲存6個月

測試		起始	1個月	3個月	6個月
外觀		整合體	整合體	整合體	整合體
pH		5.8	5.7	5.8	5.9
分析(%LC)		99.5	98.8	99.0	98.4
經HPLC測定之相關物質(wt%)	136	ND	ND	ND	<0.10
	1269	<0.10	<0.10	<0.10	0.12
微粒物質	≥ 10 μm	76	163	319	38
	≥ 25 μm	7	0	12	1

在下表9中，在25°C/60% RH下監測在10 mM檸檬酸鹽緩衝劑(pH 6)中的別孕烯醇酮(5 mg/mL)於250 mg/mL磺基丁醚-基丁環糊精β-環糊精之調配物12個月。記錄pH、分析(標稱量之百分比)、雜質及微粒物

質之量。

表9. 5 mg/mL別孕烯醇酮於250 mg/mL SBECD中之注射液，20 mL小瓶，10 mM檸檬酸鹽緩衝劑(pH = 6)且在25°C /60% RH下儲存12個月

測試		起始	1個月	3個月	6個月	9個月	12個月
外觀		整合體	整合體	整合體	整合體	整合體	整合體
pH		5.8	5.7	5.8	5.8	5.8	5.8
分析 (% LC)		99.5	99.5	99.6	97.6	98.6	99.3
經HPLC測定之相關物質(wt%)	136	ND	ND	ND	ND	ND	ND
	1269	<0.10	<0.10	<0.10	0.10	<0.10	0.10
微粒物質	≥ 10 μm	76	89	69	66	37	40
	≥ 25 μm	7	0	1	18	1	4

額外熱應力對調配物穩定性之影響

對來自上文調配物研究之小瓶進行高壓處理以進一步熱壓調配物。在121°C下在高壓處理30分鐘、60分鐘及90分鐘時評估產物之穩定性。隨後針對分析純度(**表10**)及總雜質(**表11**)分析小瓶。

未高壓處理與高壓處理樣本之比較分析展示在**表10**中。資料表明分析值(%LC)在所有高壓釜研究時間內均保持穩定。

在**表11**中，總雜質%之資料表明隨高壓處理之持續時間增加，未緩衝對照樣本之總雜質會有所增加。

在高壓處理對照樣本90分鐘之後觀測到含量為0.13%之氧化性降解物。在90分鐘的pH 5.5緩衝樣本中亦發現相似含量(5 mM樣本為0.15%且10 mM樣本為0.11%)。90分鐘的pH 6.5緩衝樣本含有略微較低含量之氧化性降解物(5 mM樣本為0.05%且10 mM樣本為0.03%)。

在此研究之條件下，與5 mM緩衝劑相比，存在對10 mM緩衝劑缺乏形成氧化性降解物之可辨及略微改良。

總體而言，在較高pH下，氧化性降解物之含量較低。

表10. 高壓處理對產物分析之影響

原型	目標pH	高壓處理(121°C)之後之分析(%LC)			
		初始分析*	30分鐘	60分鐘	90分鐘
對照	N/A	101.0	99.9	100.4	99.5
緩衝5 mM	5.5	101.9	101.4	101.2	100.6
	6.5	101.3	101.6	102.6	101.4
緩衝10 mM	5.5	101.8	100.0	99.2	99.7
	6.5	100.6	99.9	100.3	99.5

*時間0、未高壓處理樣本之分析。

表11. 高壓處理對總雜質之影響

原型	目標 pH	高壓處理之後30分鐘、60分鐘或90分鐘之雜質%		
		30分鐘	60分鐘	90分鐘
對照	N/A	:0.10 RRT 0.74:0.30 RRT 0.91:0.22 RRT 1.92: 0.28 總雜質：0.90	:0.10 RRT 0.74:0.30 RRT 0.91:0.22 RRT 1.18:0.11 RRT 1.92:0.24 總雜質：0.97	:0.13 RRT 0.74:0.30 RRT 0.91:0.23 RRT 1.18:0.15 RRT 1.48:0.12 RRT 1.92:0.24 總雜質：1.17
緩衝5 mM	5.5	: 0.06 RRT 0.74:0.30 RRT 0.91:0.22 RRT 1.48:0.12 RRT 1.92:0.31 總雜質：0.95	:0.11 RRT 0.74: 0.30 RRT 0.91:0.23 RRT 1.48:0.10 RRT 1.92:0.29 總雜質：1.03	:0.15 RRT 0.74:0.30 RRT 0.91:0.23 RRT 1.92:0.26 總雜質：0.94
	6.5	:0.02 RRT 0.74:0.30 RRT 0.91:0.23 RRT 1.92:0.33 總雜質：0.86	: 0.03 RRT 0.74:0.31 RRT 0.91:0.22 RRT 1.92:0.35 總雜質：0.88	:0.05 RRT 0.74: 0.30 RRT 0.91:0.22 RRT 1.48:0.10 RRT 1.92:0.33 總雜質：0.95
緩衝10 mM	5.5	:0.04 RRT 0.74:0.30 RRT 0.91:0.22 RRT 1.92:0.32 總雜質：0.84	:0.08 RRT 0.74:0.30 RRT 0.91: 0.23 RRT 1.92:0.32 總雜質：0.85	:0.11 RRT 0.74:0.30 RRT 0.91:0.22 RRT 1.92:0.29 總雜質：0.92
	6.5	: 0.01 RRT 0.74:0.30 RRT 0.91: 0.22 RRT 1.92:0.32 總雜質：0.84	:0.02 RRT 0.74:0.31 RRT 0.91:0.22 RRT 1.48:0.11 RRT 1.92:0.33 總雜質：0.97	:0.03 RRT 0.74:0.30 RRT 0.91:0.22 RRT 1.48:0.16 RRT 1.92:0.33 總雜質：1.01

實例3. 20 mL小瓶中的5 mg/mL別孕烯醇酮於250 mg/mL環糊精中

之注射液(10 mM檸檬酸鹽緩衝劑，pH 6.0)的終端滅菌

目標

為了說明5 mg/mL別孕烯醇酮於250 mg/mL Captisol®中之注射液(10 mM檸檬酸鹽緩衝劑，pH=6.0，20mL/小瓶)的滅菌處理提供溫度均一性且使用Finn-Aqua蒸汽滅菌器在整個負載量中進行生物殺死，包括說明已知微生物負載量之嗜熱脂肪土芽孢桿菌(*Geobacillus stearothermophilus*)不會生長。

範疇

此方案將限定且驗證滅菌處理且測定在對此產物進行常規操作期間滅菌器負載探測器將置放於何處。將存在針對各小瓶尺寸使用Finn-Aqua蒸汽滅菌器，型號91515-DP-RP-GMP-S7，序號C0A41043運作三(3)個最大負載滅菌器且運作三(3)個最小負載滅菌器。Finn-Aqua蒸汽滅菌器為受Siemens Simatic S7-300可程式化邏輯控制器(PLC)控制之雙門裝置。根據使用者介面，操作面板OP27 (Operator Panel OP27)操作滅菌器。對於75立方呎之總內部體積，內部腔室尺寸(w×h×d)為37吋×61吋×61吋。存在單一車，其可配備有至多15個擱板。各擱板可容納8個小瓶之托盤(各托盤可容納162個20 mL之小瓶)。D值係指在一定溫度下使特定微生物數減少90%之所需時間或指代為存活數降低10倍(1 log)所需之時間。

259 L之最大高壓釜分批量容納大約12,690個小瓶。基於單一托盤之最小高壓釜分批量，最小驗證負載量將為3 L。

將此產物無菌填充在製造設施之滅菌中心中，其藉由無菌處理模擬(介質填充)支持。此等無菌處理之評估驗證產物具有 10^{-3} 之無菌

保障水準(SAL)。在填充之後且在終端滅菌之前在所採用之樣本中量測生物負荷。預期量測到零(0) CFU/10 mL及>1 CFU/10 mL之警戒水準。

將使用與所建議之標準停留時間相等之停留時間運作驗證以表明處理進行8 log之芽孢攻擊下降值(6 log + 2 log安全因數)之能力。針對20 mL小瓶，產物D值測定為3.5分鐘，而50 mL小瓶測定為4.5分鐘。為了經一個循環比對兩個小瓶尺寸，選擇最高D值，因為其表示最差情境。假定完全殺死BI需要6 log之下降值，則驗證循環之所得建議暴露(殺死)時間為：

$$t_{\text{殺死}} = D * [(\log N_0) + 2] = 4.5 * [\log(5 \times 10^6) + 2] = 39.15 \text{ 分鐘}$$

驗證循環將為：

所建議之暴露： 暴露時間(分鐘)： 40分鐘 溫度： 122.2°C ± 1.0°C

所得到的呈小數形式之計算時間捨入至下一分鐘。此外，為了維持產物溫度超過121.1°C以供滅菌，在暴露期間滅菌器設定點為122.2°C。

將藉由溫度均一性及每小瓶摻入 1×10^6 至 5×10^6 芽孢的嗜熱脂肪土芽孢桿菌之活芽孢數至少下降6 log之論證測定終端滅菌處理之功效。基於驗證循環期間生物殺死之成功論證，製造循環暴露時間將具有40分鐘之暴露時間(在122.2°C ± 1.0°C之驗證暴露溫度下)，其與在D值期間測定的接種產物之經計算的所需暴露時間一致。對於20 mL小瓶尺寸，由10分鐘、15分鐘及20分鐘暴露時間之組成執行三(3)個實驗滿負載滅菌器運作。在此等三(3)個實驗運作完成後，選擇最佳運作且藉由再執行兩(2)個滅菌器運作來進行驗證。

驗證將由兩部分組成。將使用溫度量測裝置及分佈在整個腔室中之生物指示器進行三(3)個最大負載滅菌器運作，重點在於自每年高壓釜重新檢核期間進行之空腔室循環所測定之位置(生物指示器位置將置放於各循環之同一位置中)。將使用定位於腔室之頂部擱板上的一(1)個托盤運作三(3)個最小負載滅菌器循環(自腔室之頂部擱板不斷負載滅菌器；因此，負載有少於最大數目之托盤的任何滅菌器在滅菌器頂部擱板上將始終具有托盤)。

生物指示器(BI)將置放在各負載探針檢查/滲透探測器(LPC/PP)之相鄰處。術語探測器將假定與本文之文本中之溫度量測裝置同義。所有滲透探測器、滅菌器負載探測器、負載探針檢查探測器及生物指示器均將置放於含有產物調配物之小瓶中；其餘負載部分將由含有當量水之小瓶組成。可接受使用小水瓶，因為產物調配物為水溶液且其熱特性基本上與純水一致。

攻擊測試-最小及最大腔室負載量

目標：論證溫度均一性及整個小瓶負載中之生物殺死。

接受準則：

- 1) 所有暴露生物指示器(BI)必須不能顯示生長。
- 2) 所有陽性對照在培育結束時必須顯示生長。
- 3) 所有陰性對照在培育結束時必須測試出對生長為陰性的。
- 4) 所有滲透探測器及負載探針檢查探測器在暴露期間應維持在

122.2°C ±1.0°C 之溫度範圍內。

【發明申請專利範圍】

【請求項1】

一種包含神經活性類固醇、磺基丁酰β環糊精及緩衝劑(例如，基本上由該等成分組成、由該等成分組成)之醫藥學上可接受之水溶液；其中：

該溶液為pH在約3與約9之間(例如，在約5與約7之間、在約5.5與約6.5之間)的穩定溶液，其例如在室溫下穩定至少1、2、3、4週；1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12個月；1、2、3年或更久；

該緩衝劑以至少0.1 mM (例如，約1 mM、5 mM、10 mM或大於10 mM)之濃度存在；或

該溶液保持實質上不含(例如，符合低於3、2、1、0.5、0.3、0.2、0.1% w/w之產品規格)雜質(例如，該溶液在室溫下持續至少1、2、3、4週；1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12個月；1、2、3年或更久實質上不含(例如，符合低於3、2、1、0.5、0.3、0.2、0.1% w/w之產品規格)雜質)。

【請求項2】

如請求項1之水溶液，其中該溶液中之該緩衝劑以約5 mM至10 mM之濃度存在。

【請求項3】

如請求項1之水溶液，其中該溶液中之該緩衝劑以約0.1 mM至約4 mM之濃度存在。

【請求項4】

如請求項1之水溶液，其中該溶液中之該緩衝劑以約0.1 mM、約0.5 mM、約1.67 mM或約3.3 mM之濃度存在。

【請求項5】

如請求項1之水溶液，其中該溶液進一步包含稀釋劑。

【請求項6】

如請求項1之水溶液，其中該溶液適合於非經腸使用。

【請求項7】

如請求項1之溶液，其中該溶液為均質性。

【請求項8】

如請求項1之溶液，其中該神經活性類固醇選自孕烷醇酮 (pregnanolone)、加奈索酮 (ganaxolone)、阿法多龍 (alphadalone)、阿法沙龍 (alphaxalone) 及別孕烯醇酮 (allopregnanolone)。

【請求項9】

如請求項1之溶液，其中該神經活性類固醇為別孕烯醇酮。

【請求項10】

如請求項1之溶液，其中該神經活性類固醇為雌酚。

【請求項11】

如請求項1之溶液，其中該神經活性類固醇之濃度在室溫(例如， $23 \pm 2^\circ\text{C}$)下儲存1、2、3、4、5、6、7天；1、2、3、4、5、6個月或大於6個月或1、2、3年或更久期間之下降小於10%。

【請求項12】

如請求項1之溶液，其中該溶液之分析值(%LC)為 $100 \pm 10\%$ 。

【請求項13】

如請求項1之溶液，其中該溶液為在化學上穩定。

【請求項14】

如請求項1之溶液，其中該溶液為在物理上穩定。

【請求項15】

如請求項1之溶液，其中該溶液為對pH穩定。

【請求項16】

如請求項1之溶液，其中該溶液包括小於0.1% w/w之神經活性類固醇之降解物。

【請求項17】

如請求項16之溶液，其中該降解物為該神經活性類固醇之氧化產物(例如，**136**)。

【請求項18】

如請求項16之溶液，其中該降解物為該神經活性類固醇之外消旋物(例如，**1269**)。

【請求項19】

如請求項16之溶液，其中持續1、2、3、4、5、6、7天或大於7天；1、2、3、4週或大於4週；1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12個月或大於12個月；1、2、3年或更久，該溶液中所存在的該神經活性類固醇之降解物(例如，該神經活性類固醇之外消旋物或氧化產物)之量為實質上相似的(例如，符合+/- 0.1、0.2、0.5、1、2% w/w%之產品規格)。

【請求項20】

如請求項16之溶液，其中持續1、2、3、4、5、6、7天或大於7

天；1、2、3、4週或大於4週；1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12個月或大於12個月；1、2、3年或更久，該溶液中所存在的該神經活性類固醇之降解物之量小於0.1% w/w。

【請求項21】

如請求項1之溶液，其中持續1、2、3、4、5、6、7天或大於7天；1、2、3、4週或大於4週；1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12個月或大於12個月；1、2、3年或更久，該溶液之pH為實質上相似的(例如，符合產品規格；該pH為+/- 1.2、1、0.8、0.5、0.3或小於0.3)。

【請求項22】

如請求項1之溶液，其中持續1、2、3、4、5、6、7天或大於7天；1、2、3、4週或大於4週；1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12個月或大於12個月；1、2、3年或更久，該溶液之pH為約3至約9(例如，在約5與約7之間、在約5.5與約6.5之間)。

【請求項23】

如請求項1之溶液，其中該溶液處於3°C與37°C之間。

【請求項24】

如請求項1之溶液，其中該溶液處於3°C與30°C之間。

【請求項25】

如請求項1之溶液，其中該溶液處於室溫(例如，25°C)下。

【請求項26】

如請求項1之溶液，其中該緩衝劑選自酸性、鹼性或中性緩衝劑。

【請求項27】

如請求項1之溶液，其中該緩衝劑選自酸性或中性緩衝劑。

【請求項28】

如請求項1之溶液，其中該緩衝劑之pKa為約2至約8。

【請求項29】

如請求項27之溶液，其中該緩衝劑包含單質子酸。

【請求項30】

如請求項27之溶液，其中該緩衝劑包含多質子酸(例如，檸檬酸鹽)。

【請求項31】

如請求項26之溶液，其中該緩衝劑選自由以下組成之群：檸檬酸鹽、磷酸鹽、乙酸鹽、乳酸鹽、葡糖酸鹽、蘋果酸鹽、丁二酸鹽及酒石酸鹽及其混合物。

【請求項32】

如請求項1之溶液，其中該緩衝劑為一或多種物質(例如，弱酸及弱鹼之鹽；弱酸及弱酸之鹽與強鹼的混合物)之溶液。

【請求項33】

如請求項1之溶液，其中該緩衝劑選自4-2-羥乙基-1-哌嗪乙磺酸(HEPES)、2-[[參(羥甲基)甲基]胺基]乙磺酸(SES)、3-(N-嗎啶基)丙磺酸(MOPS)、哌嗪-N,N'-雙(2-乙磺酸)(PIPES)、二甲次膦酸(二甲膦酸)、檸檬酸鹽(例如，鹽水檸檬酸鈉)、2-(N-嗎啶基)乙磺酸(MES)、磷酸鹽(例如，PBS、D-PBS)、丁二酸鹽(亦即，2(R)-2-甲胺基)丁二酸)、乙酸鹽、二甲基戊二酸鹽、順丁烯二酸鹽、咪唑、N-(2-乙醯胺

基)-2-胺基乙磺酸(ACES)、N,N-雙(2-羥乙基)-2-胺基乙磺酸(BES)、二羥乙甘胺酸(Bicine)、Bis-Tris、硼酸鹽、N-環己基-3-胺基丙磺酸(CAPS)、甘胺酸、3-[4-(2-羥乙基)-1-哌嗪基]丙磺酸(HEPPS或EPPS)、N-[參(羥甲基)甲基]-3-胺基丙磺酸、[(2-羥基-1,1-雙(羥甲基)乙基)胺基]-1-丙磺酸(TAPS)、麥黃酮(Tricine)、Tris、Tris鹼、Tris緩衝劑、Tris-甘胺酸、Tris-HCl、三甲基吡啶、乙酸佛羅那(veronal acetate)、N-(2-乙醯胺基)亞胺二乙酸；N-(胺甲醯基甲基)亞胺二乙酸(ADA)、β-羥基-4-嗎啉丙磺酸、3-嗎啉基-2-羥基丙磺酸(MOPSO)、氯化乙醇胺、3-(N,N-雙[2-羥乙基]胺基)-2-羥基丙磺酸(DIPSO)、乙醯胺基甘胺酸、3-{{[1,3-二羥基-2-(羥甲基)-2-丙基]胺基}}-2-羥基-1-丙磺酸(TAPSO)、哌嗪-N,N'-雙(2-羥基丙磺酸)(POPSO)、N-(2-羥乙基)哌嗪-N'-(2-羥基丙磺酸)(HEPPSO)、N-環己基-2-胺基乙磺酸(CHES)、2-胺基-甲基-1,3-丙二醇(AMPd)及甘胺醯胺。

【請求項34】

如請求項1之溶液，其中該緩衝劑包含哌嗪(例如，PIPES、HEPES、POPSO、EPPS)。

【請求項35】

如請求項1之溶液，其中該緩衝劑包含非金屬錯合化合物(例如，MES、MOPS、PIPES)。

【請求項36】

如請求項1之溶液，其中該緩衝劑處於適合於注射(例如，安全、可耐受、無刺激)之pH下。

【請求項37】

如請求項1之溶液，其中該緩衝劑處於其有效緩衝能力範圍內。

【請求項38】

如請求項1之溶液，其中該緩衝劑為檸檬酸鹽。

【請求項39】

如請求項38之溶液，其中該檸檬酸鹽緩衝劑以約1 mM至約100 mM或大於100 mM之濃度存在。

【請求項40】

如請求項38之溶液，其中該檸檬酸鹽緩衝劑以5 mM、10 mM、20 mM、50 mM、100 mM或大於100 mM之濃度存在。

【請求項41】

如請求項1之溶液，其中該溶液之pH為約3至約9（例如，較佳為約5至約7、更佳為約5.5至6.5）。

【請求項42】

如請求項1之溶液，其中該神經活性類固醇以0.1 mg/mL、0.5 mg/mL、1 mg/mL、1.25 mg/mL、2.5 mg/mL、3.75 mg/mL、5 mg/mL、6.25 mg/mL、7.5 mg/mL、8 mg/mL、9 mg/mL或10 mg/mL或大於10 mg/mL存在。

【請求項43】

如請求項1之溶液，其中用2.5、5、6、7.5、10、15、20、30% w/v或大於30% w/v之磺基丁醚-β-環糊精調配該神經活性類固醇。

【請求項44】

如請求項1之溶液，其中神經活性類固醇與磺基烷醚-β環糊精之莫耳比為約1:1、1:2、1:3、1:4、1:5、1:6、1:7、1:8、1:9、1:10、

1:20、1:30、1:50、1:75、1:100、1:120或大於1:120。

【請求項45】

如請求項1之溶液，其中神經活性類固醇與磺基烷醚- β 環糊精之莫耳比為約0.1、0.05、0.03、0.02、0.01、0.008、0.005或小於0.005。

【請求項46】

如請求項1之溶液，其另外包含界面活性劑。

【請求項47】

如請求項1之溶液，其另外包含螯合劑。

【請求項48】

一種非經腸投藥之方法，該方法包含將本文所述之溶液與本文所述之稀釋劑(例如，WFI)混合。

【請求項49】

如請求項48之方法，其中每份水溶液用兩份稀釋劑稀釋。

【請求項50】

如請求項48之方法，其中每份水溶液用9份稀釋劑稀釋。

【請求項51】

一種製備包含神經活性類固醇、磺基烷醚 β 環糊精(例如，磺基丁醚 β 環糊精或磺基丁醚- β -環糊精)及緩衝劑之水溶液的方法，其中混合(例如，藉由高剪切均質化)該溶液以提供實質上不含(例如，小於約1、0.5、0.2、0.1% w/v)固體(例如，不含粒徑為0.22微米、0.45微米、1微米或大於1微米之任何固體)之溶液。

【請求項52】

如請求項51之方法，其中用適合之混合裝置或方法來混合該溶液。

【請求項53】

如請求項51之方法，其中該混合裝置為高剪切葉輪混合器、轉子定子混合器、均質器、超音波裝置或微流化床。

【請求項54】

如請求項53之方法，其中該轉子定子混合器以2,000 rpm至18,000 rpm旋轉。

【請求項55】

如請求項53之方法，其中該均質器在1000 psi至5000 psi下運作。

【請求項56】

如請求項51之方法，其中藉由適合之高剪切混合裝置，諸如轉子/定子裝置、均質器、微流化床或音波處理裝置來混合該溶液。

【請求項57】

如請求項51之方法，其中該高剪切混合裝置(例如，轉子/定子、均質器、微流化床或音波處理裝置)採用連續高剪切總組合。

【請求項58】

如請求項51之方法，其中該方法係持續使用一段適合之時間期以達成溶解(例如，至少15分鐘、30分鐘、60分鐘或大於60分鐘)。

【請求項59】

如請求項51之方法，其中用稀釋劑稀釋該溶液以例如，產生混合物。

【請求項60】

一種封閉容器，其包含神經活性類固醇、磺基烷醚β環糊精(例如，磺基丁醚β環糊精或磺基丁醚-β-環糊精)及緩衝劑；其另外包含氣態層，該氣態層實質上包含(例如，包含超過90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、99.1%、99.5%、99.98%、99.99%)惰性氣體(例如，氮氣、氬氣)。

【請求項61】

如請求項60之封閉容器，其中該氣態層包含小於21%、20%、17%、15%、12%、10%、8%、5%、3%、1%、0.5%、0.2%、0.1%、0.05%氧氣(例如，不含氧氣)。

【請求項62】

如請求項60之容器，其中該容器包含小瓶、塞子或外封口。

【請求項63】

如請求項60之容器，其中該容器為預裝注射器。

【請求項64】

如請求項60之容器，其中該容器為玻璃容器。

【請求項65】

如請求項60之容器，其中該容器為塑膠容器。

【請求項66】

如請求項60之容器，其中由外包裝(例如鋁層壓袋)提供該塑膠容器及低氧含量。

【請求項67】

一種本文所述之水溶液或混合物(例如，如請求項1之水溶液)之用途，其用於製造供治療個體(例如，患有本文所述之疾病或病症(例

如，抑鬱(例如，產後抑鬱))之個體)之藥物。

【請求項68】

一種製備包含神經活性類固醇之溶液的方法，該方法包含：提供緩衝水溶液，且將該神經活性類固醇添加至該緩衝溶液中。

【請求項69】

如請求項68之方法，其中該溶液先包含環糊精後，再添加該神經活性類固醇。

【請求項70】

如請求項68之方法，其中環糊精係在該神經活性類固醇之後添加至該溶液中。

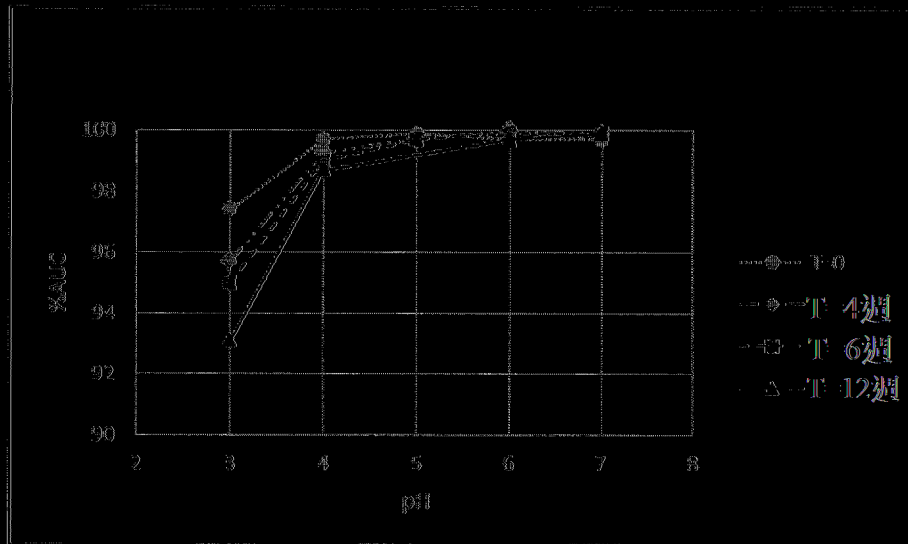
【請求項71】

如請求項68之方法，其中該方法進一步包含加熱。

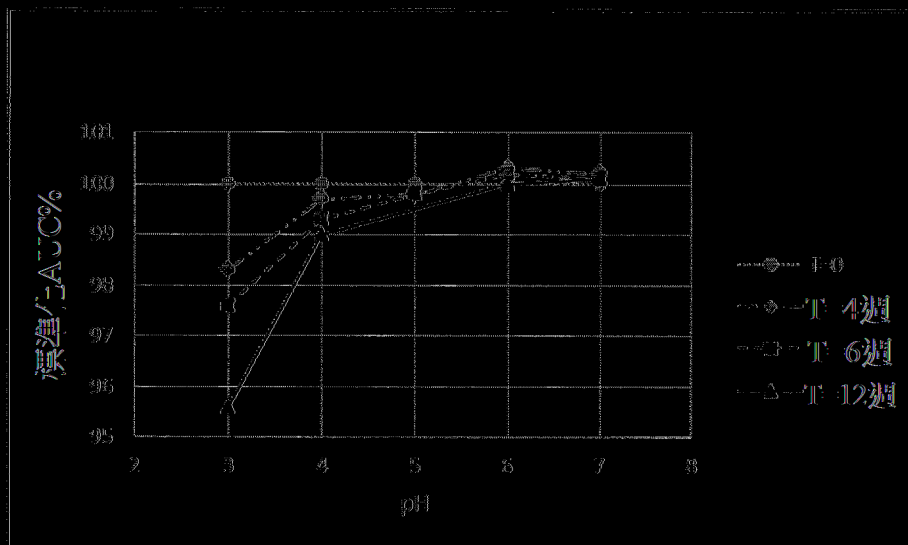
【請求項72】

如請求項68之方法，其中該方法進一步包含混合(例如，用高剪切混合器)。

A/

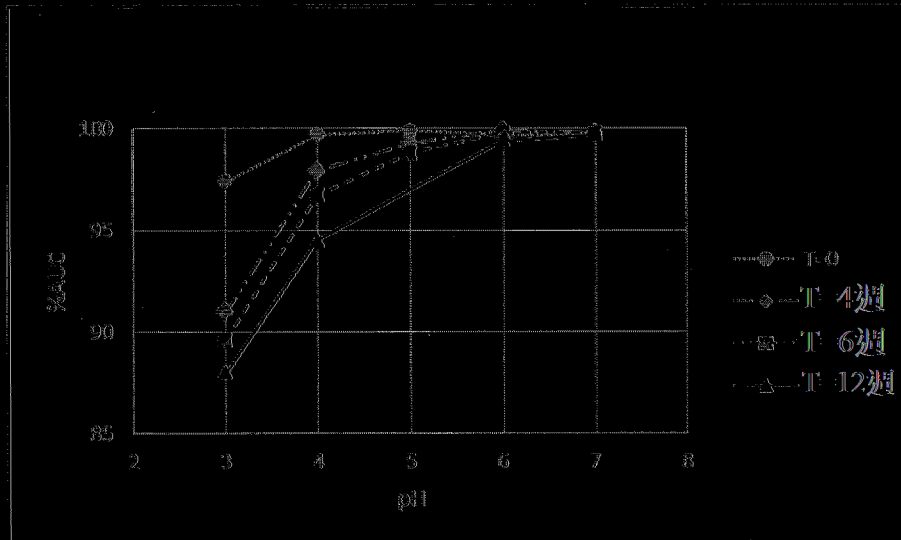


B/

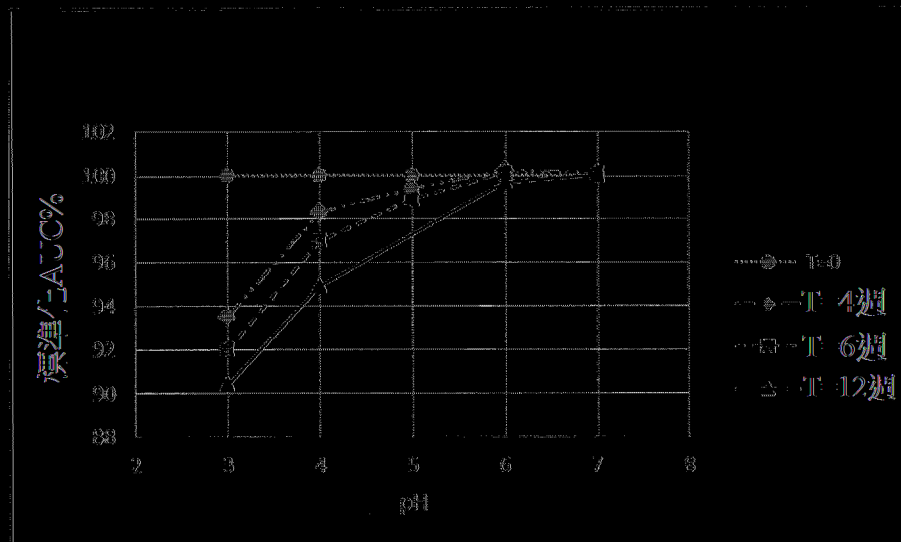


(B-3)

C/



D/



【發明申請專利範圍】

【請求項1】

一種包含神經活性類固醇、磺基丁酰β環糊精及緩衝劑(例如，基本上由該等成分組成、由該等成分組成)之醫藥學上可接受之水溶液；其中：

該溶液為pH在約3與約9之間(例如，在約5與約7之間、在約5.5與約6.5之間)穩定的溶液，其穩定至少1、2、3、4週；1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12個月；1、2、3年或更久；或

該緩衝劑以至少0.1 mM之濃度存在；或

該溶液保持實質上不含(例如，低於3、2、1、0.5、0.3、0.2、0.1% w/w)雜質至少1、2、3、4週；1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12個月；1、2、3年或更久。

【請求項2】

如請求項1之溶液，其中該溶液為在自約2°C至約8°C的溫度下及pH在約3與約9之間(例如，在約5與約7之間、在約5.5與約6.5之間)穩定的溶液，其穩定至少1、2、3、4週；1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12個月；1、2、3年或更久。

【請求項3】

如請求項1之溶液，其中該溶液為在自約0°C至約45°C(例如，在約0°C至約30°C之間、在約15°C至約25°C之間)的溫度下及pH在約3與約9之間(例如，在約5與約7之間、在約5.5與約6.5之間)穩定的溶液，其穩定至少1、2、3、4週；1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、

12個月；1、2、3年或更久。

【請求項4】

如請求項1至3中任一項之溶液，其中該溶液在自約2°C至約8°C的溫度下保持實質上不含(例如，低於3、2、1、0.5、0.3、0.2、0.1% w/w)雜質至少1、2、3、4週；1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12個月；1、2、3年或更久。

【請求項5】

如請求項1至4中任一項之溶液，其中該溶液在自約0°C至約45°C(例如，在約0°C至約30°C之間、在約15°C至約25°C之間)的溫度下保持實質上不含(例如，低於3、2、1、0.5、0.3、0.2、0.1% w/w)雜質至少1、2、3、4週；1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12個月；1、2、3年或更久。

【請求項6】

如請求項1至5中任一項之水溶液，其中該溶液中之緩衝劑以約5 mM至100 mM(約1 mM至50 mM、約1 mM至20 mM、約5 mM至10 mM)之濃度存在。

【請求項7】

如請求項1至5中任一項之水溶液，其中該溶液中之緩衝劑以約0.1 mM至約20 mM之濃度存在。

【請求項8】

如請求項1至5中任一項之水溶液，其中該溶液中之緩衝劑以約0.1 mM、約0.5 mM、約1.67 mM或約3.3 mM之濃度存在。

【請求項9】

如請求項1至8中任一項之水溶液，其中該溶液適合於非經腸使用。

【請求項10】

如請求項1至9中任一項之溶液，其中該溶液為均質的。