



(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 202425986 A

(43)公開日：中華民國 113 (2024) 年 07 月 01 日

(21)申請案號：112138472

(22)申請日：中華民國 112 (2023) 年 10 月 06 日

(51)Int. Cl.：

A61K31/4745(2006.01)

A61K47/10 (2006.01)

A61K47/22 (2006.01)

A61K9/48 (2006.01)

A61P25/14 (2006.01)

A61P25/28 (2006.01)

A61P25/00 (2006.01)

(30)優先權：2022/10/06

美國

63/378,578

(71)申請人：美商科賽普特治療學股份有限公司 (美國) CORCEPT THERAPEUTICS
INCORPORATED (US)

美國

(72)發明人：巴斯汀 瑞克 BASTIN, RICK (GB)；霍斯尼 阿拉 HOSNY, ALAA (EG)；雅各
多莉 JACOB, DOLLY (GB)；林 武 LIN, WU (GB)

(74)代理人：陳長文；張哲倫；張雅雯

申請實體審查：有 申請專利範圍項數：42 項 圖式數：0 共 48 頁

(54)名稱

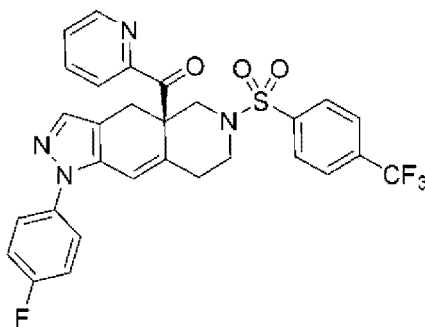
糖皮質素受體調節劑之調配物

(57)摘要

本發明提供(R)-(1-(4-氟苯基)-6-((4-(三氟甲基)苯基)磺醯基)-4,4a,5,6,7,8-六氫-1H-吡唑并[3,4-g]異喹啉-4a-基)(吡啶-2-基)甲酮之調配物，及其製備與使用方法。

The present invention provides formulations of (R)-(1-(4-fluorophenyl)-6-((4-(trifluoromethyl)phenyl)sulfonyl)-4,4a,5,6,7,8-hexahydro-1H-pyrazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-yl)(pyridin-2-yl)methanone, and methods of making and using the same.

特徵化學式：





【發明摘要】

【中文發明名稱】

糖皮質素受體調節劑之調配物

【英文發明名稱】

FORMULATIONS OF GLUCOCORTICOID RECEPTOR
MODULATORS

【中文】

本發明提供(R)-(1-(4-氟苯基)-6-((4-(三氟甲基)苯基)磺醯基)-4,4a,5,6,7,8-六氫-1H-吡啶并[3,4-g]異喹啉-4a-基)(吡啶-2-基)甲酮之調配物，及其製備與使用方法。

【英文】

The present invention provides formulations of (R)-(1-(4-fluorophenyl)-6-((4-(trifluoromethyl)phenyl)sulfonyl)-4,4a,5,6,7,8-hexahydro-1H-pyrazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-yl)(pyridin-2-yl)methanone, and methods of making and using the same.

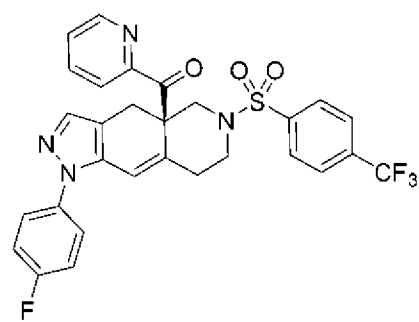
【指定代表圖】

無

【代表圖之符號簡單說明】

無

【特徵化學式】



【發明說明書】

【中文發明名稱】

糖皮質素受體調節劑之調配物

【英文發明名稱】

FORMULATIONS OF GLUCOCORTICOID RECEPTOR MODULATORS

【技術領域】

【先前技術】

【0001】 在包括人之大多數物種中，生理學糖皮質素為皮質醇(氫皮質酮)。糖皮質素回應於ACTH (促皮質素)而分泌，其展示晝夜節律變化及回應於應力及食物的升高。皮質醇含量在幾分鐘內對許多身體及心理壓力可回應，包括創傷、手術、運動、焦慮和抑鬱。皮質醇為類固醇且藉由與細胞內糖皮質素受體(GR)結合起作用。鹽皮質素受體(MR)，亦稱為I型糖皮質素受體(GR I)，其結合皮質醇，且亦可由人體內的醛固酮活化。包括GR及MR中之一或兩者之調節劑的組合物可用於治療各種疾病及病症。在人中，GR可以兩種形式存在：777個胺基酸之配體結合GR- α ；及缺乏50個羧基末端殘基之GR- β 同功型。由於此等殘基包括配體結合域，GR- β 不能夠結合天然配體，且組成性定位於細胞核中。

【0002】 皮質醇之生物作用，包括由高皮質醇血症引起之彼等生物作用可使用受體調節劑，諸如促效劑、部分促效劑及拮抗劑在GR層面調節。若干不同類別之藥劑能夠抑制GR-促效劑結合之生理作用。此等拮抗劑包括藉由與GR結合抑制促效劑有效地結合於及/或活化GR之能力的組合物。已發現一種此類已知GR拮抗劑米非司酮(mifepristone)為人類中之

有效抗糖皮質素劑(Bertagna (1984) J. Clin. Endocrinol. Metab. 59:25)。
米非司酮以高親和力結合至GR，其解離常數(Kd)為 10^{-9} M (Cadepond (1997) Annu. Rev. Med. 48:129)。

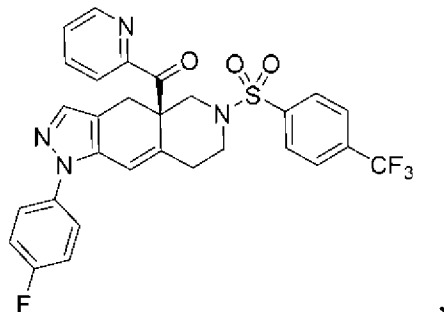
【0003】除皮質醇以外，其他類固醇之生物作用可使用受體調節劑，諸如促效劑、部分促效劑及拮抗劑在GR層面調節。當向有需要之個體投與時，類固醇可提供預期治療效果以及不利副作用。

【0004】肌肉萎縮性側索硬化(ALS)為具有不充足治療選項之罕見及破壞性疾病。其特徵在於大腦及脊髓中之運動神經元進行性退化，導致進行性肌無力、持續失能及通常在自症狀發作3-5年內之死亡。僅一小部分患者存活超過10年。百分之五十的患者在症狀發作30個月內死亡；大約20%在發作之後存活5-10年(Riva N, Agosta F, Lunetts C, Filippi M, Quattrini A. 2016. Recent advances in amyotrophic lateral sclerosis. J. Neurol. 263:1241-1254)。呼吸衰竭為ALS患者之最常見死亡原因(Riva等人, 2016；Turner MR, Hardman O, Benatar M, Brooks BR, Chio A, de Carvalho M等人, 2013. Controversies and priorities in amyotrophic lateral sclerosis. Lancet Neurol. 12:310-322)。家族性ALS占病例之10%，其中偶發性ALS占病例之其餘90% (Van Damme P, Robberecht W, Van Den Bosch L. 2017. Modelling amyotrophic lateral sclerosis: progress and possibilities. Dis. Model. Mech. 10:537-549)。

【0005】美國專利第8,859,774號之化合物已展現治療此病況之效用。需要新形式之此等組合物。出乎意料地，本發明滿足此等需求及其他需求。

【發明內容】

【0006】 在一個實施例中，本發明提供包含以下之組合物：化合物 I，(R)-(1-(4-氟苯基)-6-((4-(三氟甲基)苯基)磺醯基)-4,4a,5,6,7,8-六氫-1H-吡啶并[3,4-g]異喹啉-4a-基)(吡啶-2-基)甲酮：



其呈1%至25% (w/w)之量；共溶劑，其呈1%至25% (w/w)之量；及界面活性劑，其呈50%至90% (w/w)之量。

【0007】 在另一實施例中，本發明提供用於經口投與之單位劑型，其基本上由含有本發明之組合物的膠囊組成。

【0008】 在另一實施例中，本發明提供經由調節糖皮質素受體治療病症或病況之方法，包含向需要此治療之個體投與治療有效量之本發明之組合物，藉此治療該病症或病況。

【0009】 在另一實施例中，本發明提供經由拮抗糖皮質素受體治療病症或病況之方法，包含向需要此治療之個體投與治療有效量之本發明之組合物，藉此治療該病症或病況。

【0010】 在另一實施例中，本發明提供治療肌肉萎縮性側索硬化(ALS)之方法，包含向有需要之個體投與治療有效量之本發明之組合物，藉此治療ALS。

【0011】 在另一實施例中，本發明提供治療阿茲海默氏症(Alzheimer's disease)之方法，包含向有需要之個體投與治療有效量之本發明之組合物，藉此治療阿茲海默氏症。

【0012】 在另一實施例中，本發明提供治療杭丁頓氏症 (Huntington's disease) 之方法，包含向有需要之個體投與治療有效量之本發明之組合物，藉此治療杭丁頓氏症。

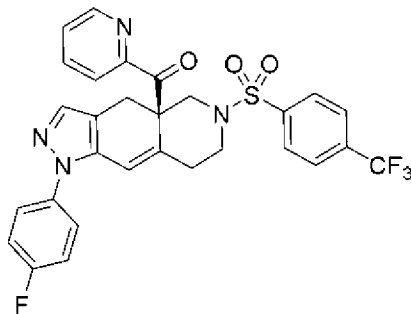
【實施方式】

相關申請案之交叉參考

【0013】 本申請案主張2022年10月6日申請之美國臨時申請案第 63/378,578號之優先權，其以全文引用的方式併入本文中以用於所有目的。

I. 綜述

【0014】 本文揭示以下之調配物：化合物I，(R)-(1-(4-氟苯基)-6-((4-(三氟甲基)苯基)磺醯基)-4,4a,5,6,7,8-六氫-1H-吡啶并[3,4-g]異喹啉-4a-基)(吡啶-2-基)甲酮：



與共溶劑及界面活性劑。

II. 定義

【0015】 除非另有指示，否則「約(about)」係指給定值加或減 5%。

【0016】 如本文所用之「組合物(composition)」意欲涵蓋包含指定量之指定成分的產品以及直接或間接由指定量之指定成分之組合而產生的任何產品。「醫藥學上可接受(pharmaceutically acceptable)」意調載劑、

稀釋劑或賦形劑必須與調配物之其他成分相容且對其接受者無害。

【0017】「共溶劑(cosolvent)」係指組合物中改良組合物中之其他組分之溶解度及互溶性的組分。

【0018】「界面活性劑(surfactant)」係指改變兩種液體之間或液體與固體之間表面性質的任何劑。適用於本發明之界面活性劑包括但不限於非離子界面活性劑、陽離子界面活性劑、陰離子界面活性劑、酸鹼兩性界面活性劑(amphoteric surfactant)、兩性界面活性劑(ampholytic surfactant)或其鹽。界面活性劑之親水性/親脂性平衡(HLB)描述界面活性劑對水或油之親和力(1-20，其中1為親脂性且20為親水性)。兩種界面活性劑之摻合物的HLB等於界面活性劑A之重量分率乘以其HLB值與界面活性劑B之重量分率乘以其HLB值相加(加權平均)。適用於本發明之陰離子界面活性劑包括但不限於肥皂，包括鹼性肥皂，諸如脂族甲酸(通常脂肪酸)的鈉、鉀及銨鹽，諸如硬脂酸鈉。額外陰離子界面活性劑包括有機胺肥皂，諸如脂族甲酸(通常脂肪酸)之有機胺鹽，諸如三乙醇胺硬脂酸鹽。適用於本發明之陽離子界面活性劑包括但不限於胺鹽，諸如十八烷基氯化銨；及四級銨化合物，諸如苯紮氯銨。適用於本發明之非離子界面活性劑包括但不限於聚氧乙烯蓖麻油衍生物、聚山梨醇酯、山梨糖醇酐酯、聚氧乙烯烷基醚、泊洛沙姆(poloxamer)及維生素E衍生物。熟習此項技術者將瞭解，其他界面活性劑適用於本發明。

【0019】「醫藥學上可接受之賦形劑(pharmaceutically acceptable excipient)」係指幫助向個體投與活性劑且由個體吸收之物質。適用於本發明之醫藥賦形劑包括但不限於油、脂肪酸酯、共溶劑、界面活性劑、助界面活性劑及抗氧化劑。熟習此項技術者將認識到，其他醫藥賦形劑亦可

用於本發明中。

【0020】 「治療(treat/treating/treatment)」係指在治療或改善損傷、病變或病況方面之任何成功標誌，包括任何客觀或主觀參數，諸如減輕；緩解；消滅症狀或使患者更耐受損傷、病變或病況；減緩退化或衰退速率；使最終退化點不太衰弱；改善患者的身體或精神健康。症狀之治療或改善可基於客觀或主觀參數；包括身體檢查、神經精神檢查及/或精神評估之結果。

【0021】 「投與(administering)」係指向個體經口投與、以栓劑形式投與、局部接觸、非經腸、靜脈內、腹膜內、肌內、病灶內、鼻內或皮下投與、鞘內投與或植入緩慢釋放裝置，例如微型滲透泵。

【0022】 「患者(patient)」或「個體(subject)」係指患有或易患可藉由投與如本文所提供之醫藥組合物治療之疾病或病況的活有機體。非限制性實例包括人類、其他哺乳動物、牛科動物、大鼠、小鼠、狗、猴、山羊、綿羊、母牛、鹿、馬及其他非哺乳類動物。在一些實施例中，患者為人類。

【0023】 「治療有效量(therapeutically effective amount)」係指適用於治療或改善鑑別出之疾病或病況或適用於展現可偵測之治療或抑制作用的化合物或醫藥組合物之量。準確量將視治療目的而定，且可藉由熟習此項技術者使用已知技術確定(參見例如 Fridrun and Jones, *Pharmaceutical Capsules*, (2004), Lieberman, *Pharmaceutical Dosage Forms* (Disperse Systems第1-3卷, 1992)；Lloyd, *The Art, Science and Technology of Pharmaceutical Compounding* (1999)；Pickar, *Dosage Calculations* (1999)；及 *Remington: The Science and Practice of*

Pharmacy,第20版, 2003, Gennaro編, Lippincott, Williams & Wilkins)。

【0024】「糖皮質素受體(glucocorticoid receptor)」(「GR」)係指特異性結合至皮質醇及/或皮質醇類似物，諸如地塞米松的細胞內受體家族中之一者(參見例如Turner & Muller, *J. Mol. Endocrinol.* 2005年10月1日, 35 283-292)。糖皮質素受體又稱皮質醇受體。該術語包括GR之同功型、重組GR及經突變GR。

【0025】皮質醇受體為特異性結合皮質醇及/或皮質醇類似物，諸如地塞米松的糖皮質素受體(GR)，特定言之II型GR (參見例如Turner & Muller, *J. Mol. Endocrinol.* 2005年10月1日, 35 283-292)。

【0026】「鹽皮質素受體(mineralocorticoid receptor)」(MR)係指I型糖皮質素受體(GR I)，其在人體內由醛固酮活化。

【0027】「糖皮質素受體調節劑(glucocorticoid receptor modulator)」(GRM)係指調節和糖皮質素受體與促效劑結合相關之任何生物反應的任何化合物。如本文所使用，關於GRM，糖皮質素受體可為GR，或兩者。例如，充當促效劑之GRM，諸如地塞米松，增加HepG2細胞(一種人類肝臟肝細胞癌細胞株；ECACC，UK)中酪胺酸胺基轉移酶(TAT)之活性。充當拮抗劑之GRM，諸如米非司酮，抑制HepG2細胞中促效劑誘導的酪胺酸胺基轉移酶(TAT)之活性增加。可如A. Ali等人, *J. Med. Chem.*, 2004, 47, 2441-2452之文獻中所概述量測TAT活性。

【0028】「糖皮質素受體拮抗劑(glucocorticoid receptor antagonist)」(GRA)係指抑制和糖皮質素受體與促效劑結合相關之任何生物反應的任何化合物。如本文中所使用，關於GRA，糖皮質素受體可為GR，或兩者。因此，可藉由量測化合物抑制地塞米松之作用的能力來鑑

別GR拮抗劑。可如A. Ali等人, J. Med. Chem., 2004, 47, 2441-2452之文獻中所概述量測TAT活性。抑制劑為IC₅₀ (半最大抑制濃度)小於10微莫耳之化合物。

【0029】 「調節(modulate/modulating)」根據其簡單的普通含義使用且係指更改或改變一或多個性質之作用。「調節(modulation)」係指更改或改變一或多個性質之過程。例如,當應用於調節劑對目標蛋白質之作用時,調節意謂藉由增加或減少目標分子之性質或功能或目標分子之量來進行改變。

【0030】 「調節劑(modulator)」係指增加或降低目標分子之含量或目標分子之功能或分子目標之物理狀態的組合物。

【0031】 「拮抗(antagonize/antagonizing)」係指抑制促效劑在受體分子處之結合或抑制由受體-促效劑產生之信號。受體拮抗劑抑制或阻止促效劑介導之反應,諸如基因表現。

【0032】 「拮抗劑(antagonist)」係指能夠可偵測地降低給定基因或蛋白質之表現或活性的物質。與無拮抗劑存在下之對照相比,拮抗劑可抑制表現或活性10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、100%或以下。在一些實施例中,抑制係在無拮抗劑存在下表現或活性的1.5倍、2倍、3倍、4倍、5倍、10倍或更多倍。

【0033】 「抑制(inhibition/inhibits)」及「抑制劑(inhibitor)」係指阻止特定作用或功能的化合物或阻止特定作用或功能的方法。

【0034】 「病症(disorder)」或「病況(condition)」係指能夠用本發明之糖皮質素受體調節劑治療之患者或個體的存在狀態或健康狀況。

【0035】 「肌肉萎縮性側索硬化(Amyotrophic lateral

sclerosis)」、「ALS」及「路格里克氏病(Lou Gehrig's disease)」係指特徵為脊髓腹角中運動神經元及提供其傳入輸入之皮質神經元之耗損的神經退化性疾病之群。ALS最初可主要影響上運動神經元或下運動神經元，但無關於原發性病變區域，隨時間推移，該疾病獲得對稱全身性性質(Mitsumoto, H.等人, Amyotrophic Lateral Sclerosis, In Contemporary Neurology系列49, Philadelphia, F. A. Davis Company (1998))。偶發性及家族性形式之ALS均伴隨家族性ALS出現，通常為常染色體顯性，占ALS之約10% (Dion P A等人, Nat. Rev. Genet. 10:769-782 (2009))。ALS症狀通常在家族性病例中較早出現，但家族性及偶發性形式之臨床病程相當。若干類型之基因突變已經鑑別為導致家族性ALS發展之病因，其中大約20%之家族性病例係由蛋白質Cu/Zn超氧化物歧化酶(SOD1)中之遺傳突變引起，SOD1保護運動神經元免於游離基損害(Rosen D R等人, Nature, 362:59-62 (1993))。

【0036】不同於家族性ALS之一些形式，偶發性ALS之特定病因學在所提議之不同假設，包括麩胺酸鹽介導之興奮性毒性、粒線體功能受損、氧化脅迫、神經發炎及異常蛋白質聚集下仍然難以理解(Dib M, Drugs, 63: 289-310 (2003)；Strong M J, Pharmacology & Therapeutics, 98:379-414 (2003)；Bruijn L I等人, Annu. Rev. Neurosci, 27:723-749 (2004)；Dibernardo A B等人, Biochimica et Biophysica Acta, 1762:1139-1149 (2006))。

【0037】當在本文中用於指代取代基之群或「取代基(substituent group)」時，「a/an/a(n)」意指至少一個。例如，當化合物經「一」烷基或芳基取代時，化合物視情況經至少一個烷基及/或至少一個芳基取代，

其中各烷基及/或芳基視情況不同。在另一實例中，當化合物經「一」取代基取代時，化合物經至少一個取代基取代，其中各取代基視情況不同。

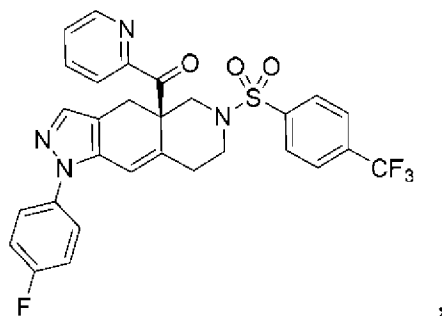
III. 組合物

【0038】 本發明提供(R)-(1-(4-氟苯基)-6-((4-(三氟甲基)苯基)磺醯基)-4,4a,5,6,7,8-六氫-1H-吡啶并[3,4-g]異喹啉-4a-基)(吡啶-2-基)甲酮(化合物I；參見美國專利第8,859,774號之實例1)之醫藥學上可接受之組合物，化合物I提供組合物之出人意料改良之溶解度及穩定性。化合物I幾乎不溶於水且難以溶解於將適合於醫藥用途之大部分劑型中；常規方法已證實無法成功提供此化合物之醫藥學上可接受之組合物。藉由常規方法製備之組合物，即使能夠溶解少量化合物I，但是已證實不穩定且化合物I自溶液分離，或發現在其中化合物I經受快速降解，或與醫藥學上可接受之膠囊不相容。出人意料地，本文所揭示之組合物解決了溶解度及生物可用性之先前問題，且提供具有增強之溶解度及生物可用性的醫藥學上可接受之組合物，其適用於治療可藉由投與化合物I治療之病況及病症。

【0039】 本發明之組合物為根據脂質調配物分類系統(Lipid Formulation Classification System；LFCS)之IV型組合物。LFCS鑑別出脂質系統之特性(C. W. Pouton, Eur. J. Pharm. Sci., 11 (增刊2) (2000),第S93-S98頁)。如LFCS中歸類，I型調配物為需要消化之油，II型調配物為水不溶性自乳化藥物遞送系統(SEDDES)，III型系統為含有一些水溶性界面活性劑及/或共溶劑(IIIA型)或更大比例之水溶性組分(IIIB型)的SEDDES或自微乳化藥物遞送系統(SMEDDES)或自奈米乳化藥物遞送系統(SNEDDES)。IV型系統表示主要含有分散且溶解於水性介質中以提供溶液之親水性界面活性劑及共溶劑的調配物。脂質調配物分類系統之進一步描

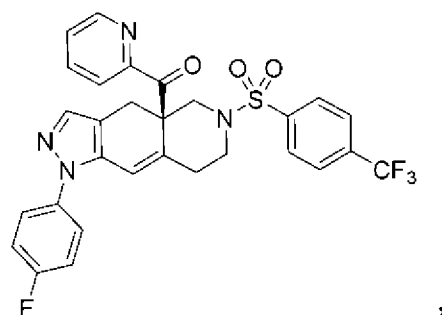
述亦可見於FABAD J. Pharm. Sci.,第55-64頁, 2013中。

【0040】 本發明提供(R)-(1-(4-氟苯基)-6-((4-(三氟甲基)苯基)磺醯基)-4,4a,5,6,7,8-六氫-1H-吡啶并[3,4-g]異喹啉-4a-基)(吡啶-2-基)甲酮(化合物I；CORT113176；達唑克林(dazucorilant)；參見美國專利第8,859,774號之實例1)之組合物。在一些實施例中，本發明提供包括以下之組合物：具有以下結構之化合物I：



及醫藥學上可接受之賦形劑。

【0041】 在一些實施例中，本發明提供包含以下之組合物：化合物I，(R)-(1-(4-氟苯基)-6-((4-(三氟甲基)苯基)磺醯基)-4,4a,5,6,7,8-六氫-1H-吡啶并[3,4-g]異喹啉-4a-基)(吡啶-2-基)甲酮：



其呈1%至25% (w/w)之量；共溶劑，其呈1%至25% (w/w)之量；及界面活性劑，其呈50%至90% (w/w)之量。

化合物I

【0042】 化合物I可以任何適合之相對量存在於本發明之組合物中。例如，化合物I可以1%至50% (w/w)、或1%至25%，或5%至40%，或10%

至30%，或10%至25%，或13%至22%，或10%至20%，或15%至20%，或13%至17%，或14%至16%，或18%至22%，或18%至20%或19%至21%的量存在於本發明之組合物中。化合物I在本發明之組合物中的代表性量包括但不限於約10% (w/w)、或約11%、12%、13%、14%、15%、16%、17%、18%、19%、20%、21%、22%、23%、24%或約25% (w/w)。適用於本發明之組合物中之化合物I的其他量包括約18.0% (w/w)、或約18.1%、18.2%、18.25%、18.3%、18.4%、18.5%、18.6%、18.7%、18.75%、18.8%、18.9%或約19.0% (w/w)。

【0043】 在一些實施例中，本發明之組合物包括其中化合物I以1%至25% (w/w)之量存在的組合物。在一些實施例中，本發明之組合物包括其中化合物I以10%至25% (w/w)之量存在的組合物。在一些實施例中，本發明之組合物包括其中化合物I以15%至20% (w/w)之量存在的組合物。在一些實施例中，本發明之組合物包括其中化合物I以13%至22% (w/w)之量存在的組合物。在一些實施例中，本發明之組合物包括其中化合物I以15%至20% (w/w)之量存在的組合物。在一些實施例中，本發明之組合物包括其中化合物I以18%至20% (w/w)之量存在的組合物。

【0044】 在一些實施例中，本發明之組合物包括其中化合物I以約15% (w/w)之量存在的組合物。在一些實施例中，本發明之組合物包括化合物I以約18.75% (w/w)之量存在的組合物。在一些實施例中，本發明之組合物包括其中化合物I以約20% (w/w)之量存在的組合物。

【0045】 化合物I可以任何適合之絕對量存在於本發明之組合物中。例如，化合物I可以1至500 mg、或10至400 mg、或20至300 mg、或30至200 mg、或40至100 mg、或50至100 mg、或55至90 mg、或60至90 mg、

或55至85 mg、或70至80 mg、或72至78 mg或74至76 mg之量存在於本發明之組合物中。化合物I在本發明之組合物中的代表性量包括但不限於約10 mg或15、20、25、30、35、40、45、50、55、60、65、70、75、80、85、90、95或約100 mg。化合物I在本發明之組合物中的其他代表性量包括但不限於約55 mg，或56、57、58、59、60、61、62、63、64、65、66、67、68、69、70、71、72、73、74、75、76、77、78、79、80、81、82、83、84或約85 mg。化合物I在本發明之組合物中的其他代表性量包括但不限於約50 mg、75 mg、100 mg或約150 mg。

【0046】 在一些實施例中，本發明之組合物包括其中化合物I以50至150 mg之量存在的組合物。在一些實施例中，本發明之組合物包括其中化合物I以50至100 mg之量存在的組合物。在一些實施例中，本發明之組合物包括其中化合物I以55至85 mg之量存在的組合物。在一些實施例中，本發明之組合物包括其中化合物I以55至65 mg之量存在的組合物。在一些實施例中，本發明之組合物包括其中化合物I以70至80 mg之量存在的組合物。在一些實施例中，本發明之組合物包括其中化合物I以75至85 mg之量存在的組合物。

【0047】 在一些實施例中，本發明之組合物包括其中化合物I以約60 mg之量存在的組合物。在一些實施例中，本發明之組合物包括其中化合物I以約75 mg之量存在的組合物。在一些實施例中，本發明之組合物包括其中化合物I以約80 mg之量存在的組合物。

【0048】 在一些實施例中，本發明之組合物包括其中化合物I以約50 mg之量存在的組合物。在一些實施例中，本發明之組合物包括其中化合物I以約75 mg之量存在的組合物。在一些實施例中，本發明之組合物包

括其中化合物I以約100 mg之量存在的組合物。在一些實施例中，本發明之組合物包括其中化合物I以約125 mg之量存在的組合物。在一些實施例中，本發明之組合物包括其中化合物I以約150 mg之量存在的組合物。

共溶劑

【0049】 本發明之組合物之共溶劑可包括任何適合之共溶劑。例如，本發明之組合物中之共溶劑可包括但不限於聚乙二醇(PEG)、乙醇、丙二醇、甘油、二乙二醇單乙醚、四氫呋喃聚乙二醇醚、三乙酸甘油酯、N-甲基-2-吡咯啉酮、二甲基乙醯胺、二甲亞砷、丙二醇酯或其組合。

【0050】 在一些實施例中，本發明之組合物包括其中共溶劑包括以下之組合物：聚乙二醇(PEG)、乙醇、丙二醇、甘油、二乙二醇單乙醚、四氫呋喃聚乙二醇醚、三乙酸甘油酯、N-甲基-2-吡咯啉酮、二甲基乙醯胺、二甲亞砷、丙二醇酯或其組合。在一些實施例中，本發明之組合物包括其中共溶劑包含聚乙二醇(PEG)之組合物。

【0051】 當本發明之組合物之共溶劑為聚乙二醇(PEG)時，PEG可具有在室溫下為液體或半固體之任何適合之分子量。例如，本發明之組合物中之PEG共溶劑可具有100至5000道爾頓、或100至2500道爾頓、或100至1000道爾頓、或100至750道爾頓、或200至600道爾頓或300至500道爾頓之分子量。本發明之組合物中之PEG共溶劑的代表性分子量包括但不限於約220道爾頓、或260、310、350、400、440、480、530、570、620或約660道爾頓。在一些實施例中，本發明之組合物包括其中共溶劑包含分子量為約400道爾頓之聚乙二醇(PEG400)的組合物。

【0052】 共溶劑可以任何適合的量存在於本發明之組合物中。例如，共溶劑可以1%至90% (w/w)、或5%至25% (w/w)、或2%至20%、或

3%至15%、或4%至10%、或5%至8%或6%至7% (w/w)之量存在於本發明之組合物中。本發明之組合物中之共溶劑的代表性量包括但不限於約1% (w/w)、或2%、3%、4%、5%、6%、7%、8%、9%或約10% (w/w)。本發明之組合物中之共溶劑的其他代表性量包括但不限於約6.1%、6.2%、6.3%、6.4%、6.5%、6.6%、6.7%、6.8%或約6.9% (w/w)。

【0053】 在一些實施例中，本發明之組合物包括其中共溶劑以1%至25% (w/w)之量存在的組合物。在一些實施例中，本發明之組合物包括其中共溶劑包含呈5%至8% (w/w)之量之PEG400的組合物。在一些實施例中，本發明之組合物包括其中共溶劑包含呈6%至7% (w/w)之量之PEG400的組合物。在一些實施例中，本發明之組合物包括其中共溶劑包含呈約6.5% (w/w)之量的PEG400的組合物。

【0054】 共溶劑可以任何適合的絕對量存在於本發明之組合物中。例如，共溶劑可以1至100 mg、或5至50 mg、或10至40 mg、或15至35 mg、或20至30 mg、或22至28 mg、或24至28 mg或25至27 mg之量存在於本發明之組合物中。本發明之組合物中之共溶劑的代表性量包括但不限於約15 mg、或16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34或約35 mg。

【0055】 在一些實施例中，本發明之組合物包括其中共溶劑以20至30 mg之量存在的組合物。在一些實施例中，本發明之組合物包括其中共溶劑以約26 mg之量存在的組合物。

界面活性劑

【0056】 本發明之組合物之界面活性劑可包括任何適合之界面活性劑。本發明之組合物之界面活性劑一般為親水性非離子界面活性劑，且一

般具有大於10或大於12之HLB值。適用於本發明之組合物之其他非離子界面活性劑具有大於4之HLB值。例如，本發明之組合物之界面活性劑包括但不限於維生素E聚乙二醇琥珀酸酯(維生素E TPGS)、山梨糖醇酐單油酸酯、山梨糖醇酐單月桂酸酯、聚山梨醇酯80、聚山梨醇酯20、Solutol HS 15、泊洛沙姆407或泊洛沙姆168、Labrafil® M-1944CS、Labrafil M-2125CS、Labrasol® (Gattefosse, Saint-Priest, 里昂, 法國)、Softigen® 767 (IOI Oleo GmbH, 德國)、Gelucires (包括Gelucire 44/14、48/16及50/13)、Kolliphor RH40、Kolliphor® EL (亦稱為克列莫佛(cremophor))、Kolliphor P188、Kolliphor® HS 15, Kolliphor® RH40為聚乙二醇甘油羥基硬脂酸酯(購自SIGMA-Aldrich, 聖路易斯市, 密蘇里州, 美國)或其組合。

【0057】 在一些實施例中，本發明之組合物包括其中界面活性劑包括以下之組合物：維生素E聚乙二醇琥珀酸酯(維生素E TPGS)、聚山梨醇酯、Solutol HS 15、泊洛沙姆407、Labrafil® M-1944CS、Labrafil M-2125CS、Labrasol®、Softigen® 767、Gelucire、Kolliphor或其組合。在一些實施例中，本發明之組合物包括其中界面活性劑包含維生素E聚乙二醇琥珀酸酯(維生素E TPGS)的組合物。在一些實施例中，本發明之組合物包括包含PEG400及維生素E TPGS之組合物。

【0058】 界面活性劑可以任何適合之量存在於本發明之組合物中。例如，界面活性劑可以10%至95% (w/w)、或25%至95% (w/w)、或50%至95% (w/w)、或50%至90% (w/w)、或60%至90% (w/w)、或65%至85% (w/w)、或70%至80% (w/w)、或72%至78% (w/w)、或72%至76% (w/w)、或74%至76% (w/w)或76%至80% (w/w)之量存在於本發明之組合

物中。本發明之組合物中之界面活性劑的代表性量包括但不限於約50% (w/w)、或55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%或約95% (w/w)。本發明之組合物中之界面活性劑的其他代表性量包括但不限於約71%、或72%、73%、74%、75%、76%、77%、78%或約79% (w/w)。本發明之組合物中之界面活性劑的其他代表性量包括但不限於約73.1% (w/w)、或73.2%、73.25%、73.3%、73.4%、73.5%、73.6%、73.7%、73.75%、73.8%、73.9%、74.0%、74.1%、74.2%、72.25%、74.3%、74.4%、74.5%、74.6%、74.7%、74.75%、74.8%或約74.9% (w/w)。本發明之組合物中之界面活性劑的其他代表性量包括但不限於約78.1% (w/w)、或78.2%、78.25%、78.3%、78.4%、78.5%、78.6%、78.7%、78.75%、78.8%或約78.9% (w/w)。

【0059】 在一些實施例中，本發明之組合物包括其中界面活性劑以10%至90% (w/w)之量存在的組合物。在一些實施例中，本發明之組合物包括界面活性劑以50%至90% (w/w)之量存在的組合物。在一些實施例中，本發明之組合物包括其中界面活性劑包含呈70%至80% (w/w)之量之維生素E聚乙二醇琥珀酸酯(維生素E TPGS)的組合物。在一些實施例中，本發明之組合物包括其中界面活性劑包含呈72%至78% (w/w)之量之維生素E聚乙二醇琥珀酸酯(維生素E TPGS)的組合物。在一些實施例中，本發明之組合物包括其中界面活性劑包含呈74%至76% (w/w)之量之維生素E聚乙二醇琥珀酸酯(維生素E TPGS)的組合物。

【0060】 在一些實施例中，本發明之組合物包括其中界面活性劑包含呈約73.5%(w/w)之量之維生素E聚乙二醇琥珀酸酯(維生素E TPGS)的組合物。在一些實施例中，本發明之組合物包括其中界面活性劑包含呈約

74.75% (w/w)之量之維生素E聚乙二醇琥珀酸酯(維生素E TPGS)的組合物。在一些實施例中，本發明之組合物包括其中界面活性劑包含呈約78.5% (w/w)之量之維生素E聚乙二醇琥珀酸酯(維生素E TPGS)的組合物。

【0061】 界面活性劑可以任何適合之絕對量存在於本發明之組合物中。例如，界面活性劑可以100至1000 mg、或100至500 mg、或150至450 mg、或200至400 mg、或250至350 mg或275至325 mg之量存在於本發明之組合物中。本發明之組合物中之界面活性劑的代表性量包括但不限於約250、或255、260、265、270、275、280、285、290、295、300、305、310、315、320、325、330、335、340、345或約350 mg。本發明之組合物中之界面活性劑的其他代表性量包括但不限於約291 mg、或292、293、294、295、296、297、298、299、300、301、302、303、304、305、306、307、308、309、310、311、312、313、314、315、316、317、318或約319 mg。

【0062】 在一些實施例中，本發明之組合物包括其中界面活性劑以275至325 mg之量存在的組合物。在一些實施例中，本發明之組合物包括其中界面活性劑以約294 mg之量存在的組合物。在一些實施例中，本發明之組合物包括界面活性劑以約299 mg之量存在的組合物。在一些實施例中，本發明之組合物包括界面活性劑以約314 mg之量存在的組合物。

組合

【0063】 在一些實施例中，本發明之組合物包括有包括化合物I、PEG400及維生素E TPGS之組合物。在一些實施例中，本發明之組合物基本上由包括化合物I、PEG400及維生素E TPGS之組合物組成。在一些實

施例中，本發明之組合物包括由化合物I、PEG400及維生素E TPGS組成之組合物。

【0064】 在一些實施例中，本發明之組合物包括包含以下之組合物：化合物I，呈約18.75% (w/w)之量；PEG400，呈約6.5% (w/w)之量；及維生素E TPGS，呈約74.75% (w/w)之量。在一些實施例中，本發明之組合物包括包含以下之組合物：化合物I，呈約75 mg之量；PEG400，呈約26 mg之量；及維生素E TPGS，呈約299 mg之量。在一些實施例中，本發明之組合物包括由以下組成之組合物：化合物I，呈75 mg之量；PEG400，呈26 mg之量；及維生素E TPGS，呈299 mg之量。

【0065】 在一些實施例中，本發明之組合物包括包含以下之組合物：化合物I，呈約50 mg之量；PEG400，呈約17 mg之量；及維生素E TPGS，呈約200 mg之量。在一些實施例中，本發明之組合物包括由以下組成之組合物：化合物I，呈50 mg之量；PEG400，呈17 mg之量；及維生素E TPGS，呈200 mg之量。

【0066】 在一些實施例中，本發明之組合物包括包含以下之組合物：化合物I，呈約75 mg之量；PEG400，呈約26 mg之量；及維生素E TPGS，呈約299 mg之量。在一些實施例中，本發明之組合物包括由以下組成之組合物：化合物I，呈75 mg之量；PEG400，呈26 mg之量；及維生素E TPGS，呈299 mg之量。

【0067】 在一些實施例中，本發明之組合物包括包含以下之組合物：化合物I，呈約100 mg之量；PEG400，呈約35 mg之量；及維生素E TPGS，呈約399 mg之量。在一些實施例中，本發明之組合物包括由以下組成之組合物：化合物I，呈100 mg之量；PEG400，呈35 mg之量；及維

生素E TPGS，呈399 mg之量。

【0068】 在一些實施例中，本發明之組合物包括包含以下之組合物：化合物I，呈約125 mg之量；PEG400，呈約43 mg之量；及維生素E TPGS，呈約498 mg之量。在一些實施例中，本發明之組合物包括由以下組成之組合物：化合物I，呈125 mg之量；PEG400，呈43 mg之量；及維生素E TPGS，呈498 mg之量。

【0069】 在一些實施例中，本發明之組合物包括包含以下之組合物：化合物I，呈約150 mg之量；PEG400，呈約52 mg之量；及維生素E TPGS，呈約598 mg之量。在一些實施例中，本發明之組合物包括由以下組成之組合物：化合物I，呈150 mg之量；PEG400，呈52 mg之量；及維生素E TPGS，呈598 mg之量。

【0070】 在一些實施例中，本發明之組合物包括包含以下之組合物：化合物I，呈約15% (w/w)之量；PEG400，呈約6.5% (w/w)之量；及維生素E TPGS，呈約78.5% (w/w)之量。在一些實施例中，本發明之組合物包括包含以下之組合物：化合物I，呈約60 mg之量；PEG400，呈約26 mg之量；及維生素E TPGS，呈約314 mg之量。在一些實施例中，本發明之組合物包括由以下組成之組合物：化合物I，呈約60 mg之量；PEG400，呈約26 mg之量；及維生素E TPGS，呈約314 mg之量。在一些實施例中，本發明之組合物包括由以下組成之組合物：化合物I，呈60 mg之量；PEG400，呈26 mg之量；及維生素E TPGS，呈314 mg之量。

【0071】 在一些實施例中，本發明之組合物包括包含以下之組合物：化合物I，呈約20.0% (w/w)之量；PEG400，呈約6.5% (w/w)之量；及維生素E TPGS，呈約73.5% (w/w)之量。在一些實施例中，本發明之組

合物包括包含以下之組合物：化合物I，呈約80 mg之量；PEG400，呈約26 mg之量；及維生素E TPGS，呈約294 mg之量。在一些實施例中，本發明之組合物包括由以下組成之組合物：化合物I，呈約80 mg之量；PEG400，呈約26 mg之量；及維生素E TPGS，呈約294 mg之量。在一些實施例中，本發明之組合物包括由以下組成之組合物：化合物I，呈80 mg之量；PEG400，呈26 mg之量；及維生素E TPGS，呈294 mg之量。

【0072】 本發明之組合物可以廣泛多種口服劑型製備及投與，包括但不限於用於經口或經腸投與之液體填充膠囊或溶液產品。其他口服製劑包括適合於患者攝入之錠劑、丸劑、散劑、糖衣藥丸、膠囊、漿液、懸浮劑等。因此，本發明亦提供包括一或多種醫藥學上可接受之載劑及/或賦形劑及化合物或化合物之醫藥學上可接受之鹽的醫藥組合物。

【0073】 對於自化合物I製備組合物，醫藥學上可接受之載劑可為固體、半固體或液體。固體載劑可為一或多種物質，其亦可充當增溶劑、乳化劑、分散劑、抗氧化劑或囊封材料。關於調配及投與之技術的細節在科學及專利文獻中很好地描述，參見例如最新版之 Remington's Pharmaceutical Sciences, Maack Publishing Co, Easton PA (「雷明頓氏 (Remington's)」)。

【0074】 另外，本發明之醫藥組合物中所用之載劑或賦形劑可商購。藉助於進一步說明，習知調配技術描述於 Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 第20版，Lippincott Williams & White, Baltimore, Md. (2000)；及 H. C. Ansel 等人，Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems, 第7版，Lippincott Williams & White, Baltimore, Md. (1999) 中。

【0075】醫藥製劑可以單位劑型製備。在該形式中，將製劑再分為含有適當量之活性組分的單位劑量。單位劑型可為封裝製劑，該封裝含有離散量之製劑，諸如封裝膠囊或瓶子、小瓶或泡殼包裝之溶液。

【0076】本發明之組合物可呈單位劑型。本發明之組合物的單位劑型可具有任何適合之量。例如，本發明之組合物可呈100至1000 mg、或200至750 mg、或250至750 mg、或300至500 mg、或350至450 mg或375至425 mg之單位劑型。本發明之組合物之代表性單位劑型量包括但不限於100、200、250、300、350、400、450、500、550、600、650、700或約750 mg。在一些實施例中，本發明之組合物包括呈400 mg之單位劑型的組合物。在一些實施例中，本發明之組合物包括呈267 mg之單位劑型的組合物。在一些實施例中，本發明之組合物包括呈533 mg之單位劑型的組合物。在一些實施例中，本發明之組合物包括呈667 mg之單位劑型的組合物。在一些實施例中，本發明之組合物包括呈800 mg之單位劑型的組合物。

【0077】給藥方案亦考慮此項技術中熟知之藥物動力學參數，亦即吸收速率、生物可用性、代謝、清除率及其類似參數(參見例如Hidalgo-Aragones (1996) *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* 58:611-617；Groning (1996) *Pharmazie* 51:337-341；Fotherby (1996) *Contraception* 54:59-69；Johnson (1995) *J. Pharm. Sci.* 84:1144-1146；Rohatagi (1995) *Pharmazie* 50:610-613；Brophy (1983) *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 24:103-108；最新雷明頓氏，見上文)。目前先進技術允許臨床醫師確定用於各個別患者、GR及/或MR調節劑以及所治療之疾病或病況的劑量方案。

【0078】視需要及患者耐受之劑量及頻率而定，單次或多次投與組

合物。化合物應提供足夠量之活性劑以有效地治療疾病病狀。因此，在一些實施例中，用於經口投與化合物之醫藥調配物的每日量介於約0.5至約30 mg/kg體重/天之間。在一些實施例中，使用的劑量可為約1 mg至約20 mg/kg體重/患者/天。用於製備非經腸可投與之調配物的實際方法將為熟習此項技術者已知或顯而易知且更詳細地描述於諸如雷明頓氏(見上文)的此類公開案中。亦參見Nieman, 「Receptor Mediated Antisteroid Action」, Agarwal等人編, De Gruyter, New York (1987)。

【0079】 在一些實施例中，用於經口投與化合物之醫藥調配物的每日量為化合物I介於約50 mg至約300 mg之間。在一些實施例中，化合物I之每日量為約50 mg、約75 mg、約100 mg、約150 mg或約300 mg。在一些實施例中，化合物I之每日量以單一單位劑型提供。在一些實施例中，化合物I之每日量以各自包含50 mg、75 mg、100 mg或150 mg化合物I之兩個、三個或四個單位劑型提供。在一些實施例中，化合物I之每日量以各自包含50 mg、75 mg或100 mg化合物I之兩個、三個或四個單位劑型提供。在一些實施例中，每日量為75 mg化合物I，以包含75 mg之化合物I的一個單位劑型提供。在一些實施例中，每日量為100 mg化合物I，以包含100 mg之化合物I的一個單位劑型提供。在一些實施例中，每日量為100 mg化合物I，以各自包含50 mg之化合物I的兩個單位劑型提供。在一些實施例中，每日量為150 mg化合物I，以包含150 mg之化合物I的一個單位劑型提供。在一些實施例中，每日量為150 mg化合物I，以各自包含75 mg之化合物I的兩個單位劑型提供。在一些實施例中，每日量為150 mg化合物I，以各自包含50 mg之化合物I的三個單位劑型提供。在一些實施例中，每日量為300 mg化合物I，以各自包含150 mg之化合物I的兩個單位劑

型提供。在一些實施例中，每日量為300 mg化合物I，以各自包含100 mg之化合物I的三個單位劑型提供。在一些實施例中，每日量為300 mg化合物I，以各自包含75 mg之化合物I的四個單位劑型提供。

【0080】 本文描述之化合物I可與已知待用於調節糖皮質素受體之其他活性劑或與可能單獨無效但可有助於活性劑之功效的輔助劑組合使用。

【0081】 在一些實施例中，共投與包括在第二活性劑之0.5、1、2、4、6、8、10、12、16、20或24小時內投與一種活性劑。共投與包括同時、大約同時(例如彼此之約1、5、10、15、20或30分鐘內)或以任何次序依序投與兩種活性劑。在一些實施例中，共同投與可藉由共同調配物，亦即製備包括兩種活性劑之單一醫藥組合物來實現。在一些實施例中，活性劑可單獨地調配。在一些實施例中，活性劑及/或輔助劑可彼此連接或結合。

【0082】 在本發明之組合物已調配於一或多種可接受載劑中之後，其可置於適當容器中且經標示以用於治療指定病況。對於投與化合物I，此類標示將包括例如關於投與之量、頻率及方法的說明。

【0083】 在一些實施例中，本發明提供用於經口投與之單位劑型，其基本上由含有本發明之組合物的膠囊組成。膠囊可為任何適合類型之膠囊。例如，膠囊可為軟凝膠膠囊或硬凝膠膠囊。在一些實施例中，本發明之用於經口投與的單位劑型為其中膠囊為軟凝膠膠囊或硬凝膠膠囊的單位劑型。在一些實施例中，本發明之用於經口投與的單位劑型為其中膠囊為軟凝膠膠囊的單位劑型。在一些實施例中，本發明之用於經口投與的單位劑型為其中膠囊為硬凝膠膠囊的單位劑型。

【0084】 在一些實施例中，本發明之用於經口投與的單位劑型為基

基本上由軟凝膠膠囊組成的單位劑型，該軟凝膠膠囊含有由以下組成之組合物：化合物I，呈75 mg之量；具有約400道爾頓之分子量的聚乙二醇(PEG400)，呈26 mg之量；及維生素E聚乙二醇琥珀酸酯(維生素E TPGS)，呈299 mg之量。

【0085】 在一些實施例中，本發明之用於經口投與的單位劑型為基本上由硬凝膠膠囊組成的單位劑型，該硬凝膠膠囊含有由以下組成之組合物：化合物I，呈75 mg之量；具有約400道爾頓之分子量的聚乙二醇(PEG400)，呈26 mg之量；及維生素E聚乙二醇琥珀酸酯(維生素E TPGS)，呈299 mg之量。

【0086】 在一些實施例中，本發明之用於經口投與的單位劑型為基本上由硬凝膠膠囊組成的單位劑型，該硬凝膠膠囊含有由以下組成之組合物：化合物I，呈50 mg之量；具有約400道爾頓之分子量的聚乙二醇(PEG400)，呈17 mg之量；及維生素E聚乙二醇琥珀酸酯(維生素E TPGS)，呈199 mg之量。

【0087】 在一些實施例中，本發明之用於經口投與的單位劑型為基本上由硬凝膠膠囊組成的單位劑型，該硬凝膠膠囊含有由以下組成之組合物：化合物I，呈100 mg之量；具有約400道爾頓之分子量的聚乙二醇(PEG400)，呈35 mg之量；及維生素E聚乙二醇琥珀酸酯(維生素E TPGS)，呈399 mg之量。

【0088】 在一些實施例中，本發明之用於經口投與的單位劑型為基本上由硬凝膠膠囊組成的單位劑型，該硬凝膠膠囊含有由以下組成之組合物：化合物I，呈150 mg之量；具有約400道爾頓之分子量的聚乙二醇(PEG400)，呈52 mg之量；及維生素E聚乙二醇琥珀酸酯(維生素E

TPGS), 呈598 mg之量。

IV. 使用方法

【0089】 在一些實施例中，本發明提供經由調節糖皮質素受體治療病症或病況之方法，包含向需要此治療之個體投與治療有效量之本發明之組合物，藉此治療該病症或病況。

【0090】 在一些實施例中，本發明提供經由拮抗糖皮質素受體治療病症或病況之方法，包含向需要此治療之個體投與治療有效量之本發明之組合物，藉此治療該病症或病況。

【0091】 在一些實施例中，本發明提供使用本文所描述之技術調節糖皮質素受體活性之方法。在一些實施例中，方法包括使GR與有效量之本發明之組合物或化合物I接觸及偵測GR活性變化。

【0092】 在一些實施例中，本發明提供使用本文所描述之技術調節糖皮質素受體活性之方法。在一些實施例中，方法包括使GR或GR及MR兩者與有效量之本發明之組合物或化合物I接觸及偵測GR活性、MR活性或其兩者之變化。

【0093】 在一些實施例中，糖皮質素受體調節劑為GR活性或MR活性，或GR及MR活性兩者之拮抗劑(在本文中亦稱作「糖皮質素受體拮抗劑」)。如本文所使用，糖皮質素受體拮抗劑係指部分或完全抑制(拮抗)糖皮質素受體促效劑(例如皮質醇、醛固酮及合成或天然皮質醇或醛固酮類似物)與GR之結合，藉此抑制和GR與促效劑之結合相關的任何生物反應的任何組合物或化合物。

【0094】 在一些實施例中，糖皮質素受體調節劑為特異性糖皮質素受體拮抗劑。如本文所使用，特異性糖皮質素受體拮抗劑係指藉由優先結

合至GR而非另一種核受體(NR)來抑制和GR結合至促效劑相關之任何生物反應的組合物或化合物。在一些實施例中，特異性糖皮質素受體拮抗劑較佳地與GR而非雄激素受體(AR)、雌激素受體(ER)或孕酮受體(PR)結合。在一些實施例中，特異性糖皮質素受體拮抗劑較佳地與GR而非孕酮受體(PR)結合。在一些實施例中，特異性糖皮質素拮抗劑較佳地與GR而非雄激素受體(AR)結合。在一些實施例中，特異性糖皮質素拮抗劑較佳地與GR而非雌激素受體(ER)結合。

【0095】 在一些實施例中，特異性糖皮質素受體拮抗劑以比AR或PR之締合常數(Kd)小至少10倍之Kd與GR結合。在一些實施例中，特異性糖皮質素受體拮抗劑以比AR或PR之締合常數(Kd)小至少100倍之Kd與GR結合。在一些實施例中，特異性糖皮質素受體拮抗劑以比AR、PR或ER之締合常數(Kd)小至少1000倍之Kd與GR結合。

【0096】 在一些實施例中，本發明提供治療肌肉萎縮性側索硬化(ALS)之方法，包含向有需要之個體投與治療有效量之本發明之組合物，藉此治療ALS。

【0097】 肌肉萎縮性側索硬化(ALS；亦稱為路格里克氏病)係特徵為無力、肌肉萎縮、神經纖維束化及反射增加的一種進行性神經肌肉病況。當前大約30,000名美國人罹患該疾病。年發病率為每100,000人一至兩個病例。該疾病最常在中年人中診斷出且影響男性多於女性。ALS之特徵在於成年發病型、特發性、脊柱前角細胞及上運動神經元及下運動神經元之進行性退化，導致進行性肌無力、萎縮及神經纖維束化。脊柱前角細胞之萎縮及纖維星狀細胞置換大量運動神經元(神經膠樣變性)使得受侵襲之脊柱前柱及側柱變硬，因此稱為「側索硬化」。ALS之典型徵象及症狀

包括肌無力、肌肉萎縮(萎縮)、肌肉神經纖維束化、肌肉痙攣、動作緩慢、平衡不良、協調不能、發聲品質改變、發音困難、吞咽困難、不完全眼閉合、流涎、假延髓性影響及過早死亡。

【0098】 高達10%之ALS為家族性的，通常為常染色體顯性。已知若干致病基因，且其中，突變超氧化物歧化酶1 (SOD)及突變C9orf72 (亦即C9orf72基因中之G₄C₂六核苷酸重複序列)最常見於家族性ALS (fALS)及偶發性ALS (sALS)中。已知若干其他基因引起典型ALS，但此等基因比突變SOD1引起之病例百分比低；此等基因包括突變FUS (在肉瘤中融合)、導致TAR DNA結合蛋白43 (TDP-43)之修飾的突變TARDBP基因，及視神經蛋白基因(optineurin)。

【0099】 臨床表現視損傷之神經系統區域及病理性變化進展而變化。ALS之典型表現為隱伏的、進行性的、不對稱性肌無力及萎縮以及神經徵象，尤其神經纖維束化及反射過強。其通常伴隨由肌無力產生的靈巧性或步態問題。說話或吞咽困難為該疾病之延髓型形式的最初症狀。歷經數月或數年之時段，患有ALS之患者罹患嚴重進行性肌無力及因上運動神經元及下運動神經元之功能喪失所引起的其他症狀。括約肌控制、感覺功能、心智能力及皮膚完整性保留。患者變得完全失能，通常需要換氣支援及胃造口術。在診斷之五年內通常出現死亡且歸因於呼吸衰竭或惡病質。ALS之診斷係基於影響身體之若干區域的進行性無力、萎縮、神經纖維束化及反射過強之特徵性徵象的臨床診斷。早期差異診斷可包括肌肉骨骼、神經或全身狀況。疾病之病因學未知。當前管理涉及積極、個體化緩解症狀及併發症。

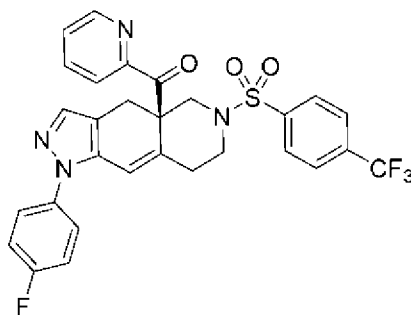
【0100】 適合與本發明一起使用之病症或病況的實例包括但不限於

神經退化、阿茲海默氏症、杭丁頓氏症、帕金森氏症 (Parkinson's disease)、認知增強、輕度認知障礙、精神病或癡呆。在一些實施例中，本發明提供治療阿茲海默氏症之方法，包含向有需要之個體投與治療有效量之本發明之組合物，藉此治療阿茲海默氏症。在一些實施例中，本發明提供治療杭丁頓氏症之方法，包含向有需要之個體投與治療有效量之本發明之組合物，藉此治療杭丁頓氏症。

V. 實例

實例1.製備化合物I

【0101】 化合物I可如美國專利第8,859,774號(出於所有目的全文併入本文中)，實例1，(R)-(1-(4-氟苯基)-6-((4-(三氟甲基)苯基)磺醯基)-4,4a,5,6,7,8-六氫-1H-吡啶并[3,4-g]異喹啉-4a-基)(吡啶-2-基)甲酮：



中所描述製備。

實例2. 製備軟凝膠膠囊中的化合物I之IV型調配物

【0102】 根據以下方法製備軟凝膠膠囊中的IV型調配物：

步驟1：在適合烘箱中將維生素E TPGS預加熱至65℃之溫度直至融入，且將74.75 g分配至適合混合容器中。在維持溫度為40℃及攪拌的同時，將聚乙二醇(6.5 g)及化合物I (18.75 g)添加至容器中，且混合內含物直至形成目測均質溶液。隨後使所得溶液(填充基質)脫氣，用氮氣覆蓋，且在45-55℃下儲存直至囊封。

步驟2：使用明膠、純化水及山梨醇特殊甘油摻合物製備凝膠團。隨後藉由添加二氧化鈦及紅色氧化鐵而使凝膠團變色。

步驟3：將填充基質囊封於軟凝膠膠囊中。

步驟4：將膠囊在轉筒式乾燥機及乾燥室中乾燥及硬化。

步驟5：將膠囊散裝於內襯有聚乙烯之波紋裝運紙箱中。

步驟6：將膠囊包裝到其最終包裝組態，諸如瓶或泡殼中。

表1. 軟凝膠膠囊中的化合物I之IV型調配物，75 mg強度

組分	% w/w	mg/膠囊	功能
膠囊填充基質			
化合物I	18.75	75.0	活性成分
聚乙二醇400	6.50	26.0	增溶劑&分散劑
維生素E TPGS	74.75	299.0	增溶劑&界面活性劑
膠囊填充總計：	100.0	400.0	
膠囊殼			
明膠	63.24	171.43	膠囊殼
山梨醇特殊甘油摻合物(50:50山梨醇溶液/甘油)	36.14	97.96	殼塑化劑
二氧化鈦	0.49	1.32	著色劑
氧化鐵，紅色	0.14	0.38	著色劑
膠囊殼總計：	100.00	271.09	

表2. 化合物I之IV型調配物，填充基質60 mg強度

組分	% w/w	mg/膠囊	功能
化合物I	15.0	60.0	活性成分
聚乙二醇400	6.50	26.0	增溶劑&分散劑
維生素E TPGS	78.5	314.0	增溶劑&界面活性劑
膠囊填充總計：	100.0	400.0	

表3. 化合物I之IV型調配物，填充基質80 mg強度

組分	% w/w	mg/膠囊	功能
化合物I	20.0	80.0	活性成分
聚乙二醇400	6.50	26.0	增溶劑&分散劑
維生素E TPGS	73.5	294	增溶劑&界面活性劑
膠囊填充總計：	100.0	400.0	

實例3. 製備硬凝膠膠囊中的化合物I之IV型調配物，150 mg強度

【0103】 根據以下方法製備硬凝膠膠囊中之IV型調配物：

步驟1：在適合烘箱中將維生素E TPGS預加熱至65°C之溫度直至熔融，且將448.5 g分配至適合混合容器中。在維持溫度為45-55°C及攪拌的同時，將聚乙二醇(39.0 g)及化合物I (112.5 g)添加至容器中，且混合內含物直至形成目測均質溶液。隨後在45-55°C下儲存所得溶液(填充基質)直至囊封。

步驟2：將熔融填充基質(800 mg)囊封到尺寸00el的硬明膠膠囊中。

步驟3：使用25% w/w明膠之溶液封邊膠囊。隨後將膠囊保持在膠囊封邊設備上之乾燥托架上直至乾燥且密封。

步驟4：將膠囊包裝至其最終包裝組態，諸如瓶或泡殼中。

表4. 化合物I之IV型調配物，填充基質&硬凝膠膠囊，150 mg強度

組分	% w/w	mg/膠囊	功能
膠囊填充基質			
化合物I	18.75	150.0	活性成分
聚乙二醇400	6.50	52.0	增溶劑&分散劑
維生素E TPGS	74.75	598.0	增溶劑&界面活性劑
膠囊填充總計：	100.0	800.0	
膠囊殼			
瑞典 橙色 膠 囊 殼 尺 寸 00el (Swedish Orange capsule shell size 00el)		1單位	膠囊殼
明膠封邊 ¹		適量	

¹以25%明膠溶液形式施用。在乾燥製程期間移除水。

實例4. 化合物I之III型及IV型填充基質的穩定性測試

【0104】 如上文所描述，使用表1中所示之18.75% w/w化合物I填充基質製備IV型填充基質，且在各種加速穩定性條件下測試及與III型填充基質比較。對於IV型調配物之水摻合樣品，將5 g水攪拌至溶液中。隨後

在仍處於熔融態時將溶液填充至小瓶中且儲存用於小瓶中穩定性測試。

【0105】 根據已知方法，使用表5中之w/w百分比製備III型調配物之樣品。例如，在適合烘箱中將Kolliphor ELP及Masester E8120預加熱至65°C之溫度直至熔融。將Caproyl 90 (32.24 g)、Masester E8120 (24.83 g)及Kolliphor ELP (24.18 g)添加至適合混合容器且攪拌直至均質同時保持溫度為40°C。添加化合物I (18.75 g)且混合直至溶解及形成完全均質溶液。對於含有抗氧化劑之樣品，添加所需量之抗氧化劑(0.167 g之dl- α 生育酚或0.02 g之BHT)且按比例減少Caproyl 90、Masester E8120及Kolliphor ELP之含量以補償存在之抗氧化劑。攪拌溶液直至所有材料已溶解且溶液為均質的。對於水摻合樣品，將5 g水攪拌至溶液中。

表5. III型填充基質調配物

組分 (化學名稱)	說明/商標名	配方百分比(% w/w)
化合物I	藥物物質	18.75%
丙二醇單辛酸酯(II型)	Capryol 90 [®]	32.24%
甘油辛酸酯/甘油己酸酯	Masester E8120 [®]	24.83%
聚乙二醇-35蓖麻油	Kolliphor ELP [®]	24.18%
	總計	100.00%

【0106】 評定作為儲存在加速條件下之密封玻璃螺旋蓋封小瓶中之溶液的IV型膠囊填充基質樣品的穩定性，且與具有或不具有抗氧化劑之替代III型調配物比較。例如，將2 g數量之各溶液類型填充至4 mL琥珀色玻璃小瓶中，將頂部空間用氮氣沖洗且將小瓶封蓋。將樣品置於30°C /65% RH及40°C /75% RH之穩定性腔室中。使用適合HPLC方法在長達12週之時段內評定分析及雜質含量。

【0107】 對於III型調配物中之抗氧化劑，以0.02% w/w之典型使用量添加丁基化羥基甲苯(BHT)或以0.16% w/w添加維生素E (dl- α 生育酚)，且評估無抗氧化劑之另一樣品。一些小瓶摻合5%水(濕樣品)以促進降

解，眾所周知水分可在製造或儲存期間自膠囊殼遷移至填充基質中。亦評定未摻合水之樣品(乾樣品)。對於IV型調配物，不添加抗氧化劑，但評定濕樣品及乾樣品。將樣品在40℃/75% RH及30℃/65% RH下儲存長達十二週，且確定分析及雜質總量。結果示於表6、表7、表8及表9中。

表6. 儲存於30℃/60% RH下之膠囊填充基質的分析資料

調配物	抗氧化劑	摻合水	在30℃/60% RH下儲存之後的分析(百分比)			
			T=0	T=4w	T=8w	T=12w
III型	維生素E	否	100.7	98.8	98.8	NA
	維生素E	是	101.9	98.4	96.2	NA
III型	BHT	否	101.1	98.9	98.8	NA
	BHT	是	101.3	97.9	97.0	NA
III型	無	否	101.1	99.0	98.6	NA
	無	是	102.7	97.8	96.0	NA
IV型	無	否	100.8	100.5	99.5	98.7
	無	是	102.8	106.3	101.7	103.4

NA-未評定

表7. 儲存於40℃/75% RH下之膠囊填充基質的分析資料

調配物	抗氧化劑	摻合水	在40℃/75% RH下儲存之後的分析(百分比)			
			T=0	T=4w	T=8w	T=12w
III型	維生素E	否	100.7	98.0	97.8	NA
	維生素E	是	101.9	94.9	89.6	NA
III型	BHT	否	101.1	97.8	97.1	NA
	BHT	是	101.3	94.2	89.7	NA
III型	無	否	101.1	98.0	97.6	NA
	無	是	102.7	94.7	89.2	NA
IV型	無	否	100.8	102.8	99.4	98.3
	無	是	102.8	106.1	101.7	98.5

NA-未評定

表8. 儲存於30℃/65% RH下之膠囊填充基質的雜質資料

調配物	抗氧化劑	摻合水	在30°C/65% RH下儲存之後的雜質總量百分比 (面積%)			
			T=0	T=4w	T=8w	T=12w
III型	維生素E	否	0.50	0.54	0.69	NA
	維生素E	是	0.50	1.05	1.28	NA
III型	BHT	否	0.60	0.71	0.84	NA
	BHT	是	0.70	1.11	1.71	NA
III型	無	否	0.60	0.64	0.77	NA
	無	是	0.60	1.09	1.69	NA
IV型	無	否	0.50	0.45	0.48	0.48
	無	是	0.40	0.46	0.49	0.49

NA-未評定

表9. 儲存於40°C/75% RH下之膠囊填充基質的雜質資料

調配物	抗氧化劑	摻合水	在40°C/75% RH下儲存之後的雜質總量百分比 (面積%)			
			T=0	T=4w	T=8w	T=12w
III型	維生素E	否	0.50	0.87	1.25	NA
	維生素E	是	0.50	2.21	4.12	NA
III型	BHT	否	0.60	1.02	1.45	NA
	BHT	是	0.70	2.30	4.22	NA
III型	無	否	0.60	0.94	1.40	NA
	無	是	0.60	2.28	4.25	NA
IV型	無	否	0.50	0.48	0.64	0.50
	無	是	0.40	0.61	0.86	0.92

NA-未評定

實例5. 硬凝膠膠囊中之化合物I之IV型調配物的穩定性測試，150 mg強度

【0108】 獲得根據實例3之方法製備之硬凝膠膠囊，150 mg強度的穩定性資料。將含有實例3之硬凝膠膠囊的帶有聚丙烯螺旋蓋之透明7 mL玻璃小瓶儲存於環境條件(15-25°C 於暗處)下。在12個月及24個月之後確定兩種關鍵雜質(COR176-6及CORT125863)之分析及含量。

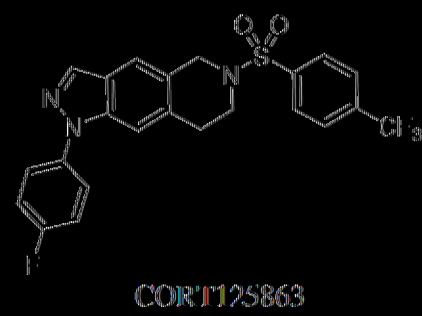
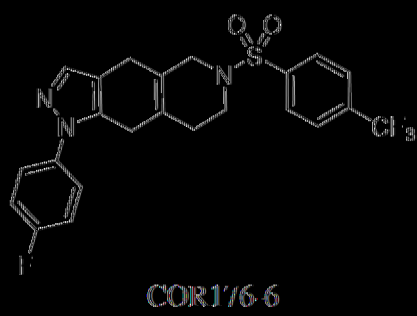


表10. 硬凝膠膠囊中之IV型調配物的穩定性資料，150 mg (玻璃小

瓶)

測試參數	初始	12個月	24個月
化合物分析(標示值之%)	100.8	99.0	97.2
COR1166 (面積%)	<0.05	<0.05	<0.05
CORT125863 (面積%)	0.06	0.14	0.21
雜質總量(面積%)	0.5	0.63	0.77

對於雜質未應用降解反應因數。

實例6. 製備硬凝膠膠囊中的化合物II之IV型調配物，15 mg強度

[0109] 根據以下方法製備硬凝膠膠囊中之IV型調配物，15 mg強度：

步驟1：在適合烘箱中將維生素B₁₂ TPPGS預加熱至60-65℃之溫度直至熔融，且將1943.5 g分配至適合混合容器中。在維持溫度為40-50℃及攪拌的同時，將聚乙二醇(169.0 g)及化合物II (487.5 g)添加至容器中，且混合內含物直至形成目測均勻溶液。隨後在45-55℃下儲存所得溶液(填充基質)直至囊封。

步驟2：將熔融填充基質(400 mg)囊封到尺寸0的硬明膠膠囊中。

步驟3：使用明膠溶液封邊膠囊，且隨後乾燥及密封。

步驟4：將膠囊包裝至其瓶之最終包裝組態中。考慮諸如泡殼之替代性包裝。

表11. 硬凝膠膠囊中的化合物I之IV型調配物，75 mg強度

組分	% w/w	mg/膠囊	功能
膠囊填充基質			
化合物I	18.75	75.0	活性成分
聚乙二醇400	6.50	26.0	增溶劑&分散劑
維生素E TPGS	74.75	299.0	增溶劑&界面活性劑
膠囊填充總計：	100.0	400.0	
膠囊殼			
不透明白色膠囊殼尺寸0		1單位	膠囊殼
明膠封邊 ¹		適量	

¹以含有21.43% w/w明膠、1.17% w/w聚山梨醇酯80及0.87% w/w FD&C藍染料之水溶液形式施用。在乾燥製程期間移除水。

實例7. 硬凝膠膠囊中之化合物I之IV型調配物的穩定性測試，75 mg強度

【0110】 將含有30個實例5之硬凝膠膠囊的60 ml HPDE瓶儲存在ICH穩定性條件下。持續長達3個月確定兩種關鍵雜質(COR176-6及CORT125863)之分析及含量。

表12. 室溫儲存(25°C/60% RH)凝膠膠囊中的化合物I之IV型調配物，75 mg強度(HDPE瓶)

測試參數	初始	3個月
化合物I分析(標示值之%)	98.4	103.1
COR176-6 (%w/w)	<0.05	<0.05
CORT125863 (%w/w)	0.14	0.18
雜質總量(面積%)	0.59	0.73

將2.72之層析相對反應因數(RRF)應用於COR176-6雜質且將1.30之RRF應用於CORT125863。

表13. 加速溫度儲存(40°C/75% RH)凝膠膠囊中的化合物I之IV型調配物，75 mg強度(HDPE瓶)

測試參數	初始	1個月	2個月	3個月
化合物I分析(標示值之%)	98.4	99.3	96.7	97.8
COR176-6 (%w/w)	<0.05	<0.05	0.08	0.15

測試參數	初始	1個月	2個月	3個月
CORT125863 (%w/w)	0.14	0.21	0.27	0.35
雜質總量(面積%)	0.59	0.84	1.10	1.20

將2.72之層析相對反應因數(RRF)應用於COR176-6雜質且將1.30之RRF應用於CORT125863。

實例8. 製備軟凝膠膠囊中的化合物I之IV型調配物，75 mg強度

【0111】 根據以下方法且根據表1製備軟凝膠膠囊中之IV型調配物：

步驟1：在適合烘箱中將維生素E TPGS預加熱至65℃之溫度直至熔融，且將747.5 g分配至適合混合容器中。在維持溫度為40℃及攪拌的同時，將聚乙二醇(65.0 g)及化合物I (187.5 g)添加至容器中，且混合內含物直至形成目測均勻溶液。隨後使所得溶液(填充基質)脫氣，用氮氣覆蓋，且在45-45℃下儲存直至囊封。

步驟2：使用明膠、純化水及山梨醇特殊甘油摻合物製備凝膠團。隨後藉由添加二氧化鈦及紅色氧化鐵而使凝膠團變色。

步驟3：將填充基質(400 mg)囊封於軟凝膠膠囊中。

步驟4：將膠囊在轉筒式乾燥機及乾燥室中乾燥及硬化。

步驟5：將散裝膠囊封裝於內襯有聚乙烯之波紋裝運紙箱中。

步驟6：將膠囊封裝於其瓶或泡殼之最終封裝組態中。

實例9. 軟凝膠膠囊中之化合物I之IV型調配物的穩定性，75 mg強度

【0112】 將如實例8中所提供之含有75 mg強度軟凝膠膠囊的泡殼儲存在ICH條件下。如表14中所示，在25℃及60%相對濕度(RH)下長達22個月及如表15中所示，在40℃及75% RH下長達6個月確定兩種關鍵雜質(COR176-6及CORT125863)之分析及含量。

表14. 室溫儲存(25°C /60 % RH)泡殼中之軟凝膠膠囊75 mg

測試參數	時間點(個月)							
	初始	1	2	3	6	12	18	22
化合物I分析(標示值之%)	104.3	103.5	104.8	105.4	104.1	107.0	102.3	103.1
COR176-6 (%w/w)	ND	ND	0.11	0.15	0.27	0.49	0.69	0.85
CORT125863 (%w/w)	0.09	0.12	0.13	0.15	0.19	0.28	0.39	0.44
雜質總量(面積%)	0.46	0.49	0.60	0.64	0.88	1.25	1.66	2.08

層析相對反應因數已應用於 COR176-6 (2.72) 及 CORT125863 (1.30)。

表15. 加速溫度儲存(40°C /75 % RH)泡殼中之軟凝膠膠囊75 mg強度

測試參數	初始	1個月	2個月	3個月	6個月
化合物I分析(標示值之%)	104.3	101.9	103.6	102.2	100.7
COR176-6 (%w/w)	不分散	0.32	0.65	0.98	1.93
CORT125863 (%w/w)	0.09	0.22	0.33	0.44	0.72
雜質總量(面積%)	0.46	0.99	1.45	1.94	3.33

層析相對反應因數已應用於 COR176-6 (2.72) 及 CORT125863 (1.30)。

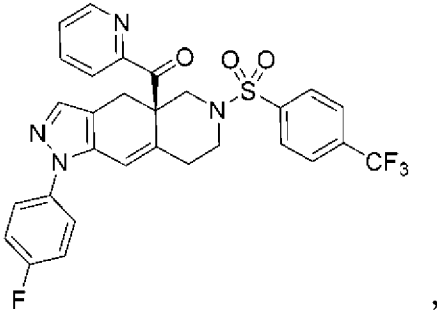
【0113】 儘管出於清楚理解之目的已藉助於說明及實例相當詳細地描述前述發明，但是熟習此項技術者應瞭解，可在所附申請專利範圍之範圍內實施某些改變及修改。另外，在不與本說明書相矛盾的程度，各參考文獻，包括本說明書中所提及之所有美國專利、美國專利申請公開案、美國專利申請案、外國專利、外國專利申請案及非專利公開案均以全文引用之方式併入本文中。當本申請案與本文所提供之參考文獻之間存在衝突時，應以本申請案為準。

【發明申請專利範圍】

【請求項1】

一種組合物，其包含：

化合物I，(R)-(1-(4- 氟 苯 基)-6-((4-(三 氟 甲 基) 苯 基) 磺 醯 基)-4,4a,5,6,7,8-六氫-1H-吡啶并[3,4-g]異喹啉-4a-基)(吡啶-2-基)甲酮：



其呈1%至25% (w/w)之量；

共溶劑，其呈1%至25% (w/w)之量；及

界面活性劑，其呈50%至90% (w/w)之量。

【請求項2】

如請求項1之組合物，其中化合物I以15%至20% (w/w)之量存在。

【請求項3】

如請求項1或2之組合物，其中化合物I以18%至20% (w/w)之量存在。

【請求項4】

如請求項1至3中任一項之組合物，其中化合物I以約18.75% (w/w)之量存在。

【請求項5】

如請求項1至4中任一項之組合物，其中化合物I以50至150 mg之量存在。

【請求項6】

如請求項1至5中任一項之組合物，其中化合物I以約75 mg之量存在。

【請求項7】

如請求項1至5中任一項之組合物，其中化合物I以約150 mg之量存在。

【請求項8】

如請求項1至7中任一項之組合物，其中該共溶劑包含聚乙二醇(PEG)、乙醇、丙二醇、甘油、二乙二醇單乙醚、四氫呋喃聚乙二醇醚、三乙酸甘油酯、N-甲基-2-吡咯啉酮、二甲基乙醯胺、二甲亞碸、丙二醇酯或其組合。

【請求項9】

如請求項1至8中任一項之組合物，其中該共溶劑包含聚乙二醇(PEG)。

【請求項10】

如請求項1至9中任一項之組合物，其中該共溶劑包含分子量為約400道爾頓之聚乙二醇(PEG400)。

【請求項11】

如請求項1至10中任一項之組合物，其中該共溶劑包含呈5%至8% (w/w)之量的PEG400。

【請求項12】

如請求項1至11中任一項之組合物，其中該共溶劑包含呈6%至7% (w/w)之量的PEG400。

【請求項13】

如請求項1至12中任一項之組合物，其中該共溶劑包含呈約6.5% (w/w)之量的PEG400。

【請求項14】

如請求項1至13中任一項之組合物，其中該界面活性劑包含維生素E聚乙二醇琥珀酸酯(維生素E TPGS)、山梨糖醇酐單油酸酯、聚山梨醇酯、Solutol HS 15、泊洛沙姆407 (poloxamer 407)、Labrafil® M-1944CS、Labrafil® M-2125CS、Labrasol®、Softigen® 767、Gelucire、Kolliphor或其組合。

【請求項15】

如請求項1至14中任一項之組合物，其中該界面活性劑包含維生素E聚乙二醇琥珀酸酯(維生素E TPGS)。

【請求項16】

如請求項1至15中任一項之組合物，其中該界面活性劑包含呈70%至80% (w/w)之量的維生素E聚乙二醇琥珀酸酯(維生素E TPGS)。

【請求項17】

如請求項1至16中任一項之組合物，其中該界面活性劑包含呈74%至76% (w/w)之量的維生素E聚乙二醇琥珀酸酯(維生素E TPGS)。

【請求項18】

如請求項1至17中任一項之組合物，其中該界面活性劑包含呈約74.75% (w/w)之量的維生素E聚乙二醇琥珀酸酯(維生素E TPGS)。

【請求項19】

如請求項1至18中任一項之組合物，其包含：

化合物I，其呈約18.75% (w/w)之量；
PEG400，其呈約6.5% (w/w)之量；及
維生素E TPGS，其呈約74.75% (w/w)之量。

【請求項20】

如請求項1至19中任一項之組合物，其包含：
化合物I，其呈約75 mg之量；
PEG400，其呈約26 mg之量；及
維生素E TPGS，其呈約299 mg之量。

【請求項21】

如請求項1至20中任一項之組合物，其由以下組成：
化合物I，其呈75 mg之量；
PEG400，其呈26 mg之量；及
維生素E TPGS，其呈299 mg之量。

【請求項22】

如請求項1至19中任一項之組合物，其包含：
化合物I，其呈約50 mg之量；
PEG400，其呈約17 mg之量；及
維生素E TPGS，其呈約199 mg之量。

【請求項23】

如請求項1至19中任一項之組合物，其包含：
化合物I，其呈約100 mg之量；
PEG400，其呈約35 mg之量；及
維生素E TPGS，其呈約399 mg之量。

【請求項24】

如請求項1至19中任一項之組合物，其包含：

化合物I，其呈約150 mg之量；

PEG400，其呈約52 mg之量；及

維生素E TPGS，其呈約598 mg之量。

【請求項25】

如請求項1至18中任一項之組合物，其包含

化合物I，其呈約15% (w/w)之量；

PEG400，其呈約6.5% (w/w)之量；及

維生素E TPGS，其呈約78.5% (w/w)之量。

【請求項26】

如請求項1至25中任一項之組合物，其包含：

化合物I，其呈約60 mg之量；

PEG400，其呈約26 mg之量；及

維生素E TPGS，其呈約314 mg之量。

【請求項27】

如請求項1至18中任一項之組合物，其包含

化合物I，其呈約20.0% (w/w)之量；

PEG400，其呈約6.5% (w/w)之量；及

維生素E TPGS，其呈約73.5% (w/w)之量。

【請求項28】

如請求項1至27中任一項之組合物，其包含：

化合物I，其呈約80 mg之量；

PEG400，其呈約26 mg之量；及

維生素E TPGS，其呈約294 mg之量。

【請求項29】

如請求項1至21或25至28中任一項之組合物，其呈400 mg之單位劑型。

【請求項30】

一種用於經口投與之單位劑型，其基本上由含有如請求項1至29中任一項之組合物的膠囊組成。

【請求項31】

如請求項30之單位劑型，其中該膠囊為軟凝膠膠囊或硬凝膠膠囊。

【請求項32】

如請求項30或31之單位劑型，其基本上由軟凝膠膠囊組成，該軟凝膠膠囊含有由以下組成之組合物：

化合物I，其呈75 mg之量；

分子量為約400道爾頓之聚乙二醇(PEG400)，其呈26 mg之量；及

維生素E聚乙二醇琥珀酸酯(維生素E TPGS)，其呈299 mg之量。

【請求項33】

如請求項30之單位劑型，其中該膠囊為硬凝膠膠囊。

【請求項34】

如請求項30或33之單位劑型，其基本上由硬凝膠膠囊組成，該硬凝膠膠囊含有由以下組成之組合物：

化合物I，其呈75 mg之量；

分子量為約400道爾頓之聚乙二醇(PEG400)，其呈26 mg之量；及

維生素E聚乙二醇琥珀酸酯(維生素E TPGS)，其呈299 mg之量。

【請求項35】

如請求項30或33之單位劑型，其基本上由硬凝膠膠囊組成，該硬凝膠膠囊含有由以下組成之組合物：

化合物I，其呈50 mg之量；

分子量為約400道爾頓之聚乙二醇(PEG400)，其呈17 mg之量；及

維生素E聚乙二醇琥珀酸酯(維生素E TPGS)，其呈199 mg之量。

【請求項36】

如請求項30或33之單位劑型，其基本上由硬凝膠膠囊組成，該硬凝膠膠囊含有由以下組成之組合物：

化合物I，其呈100 mg之量；

分子量為約400道爾頓之聚乙二醇(PEG400)，其呈35 mg之量；及

維生素E聚乙二醇琥珀酸酯(維生素E TPGS)，其呈399 mg之量。

【請求項37】

如請求項30或33之單位劑型，其基本上由硬凝膠膠囊組成，該硬凝膠膠囊含有由以下組成之組合物：

化合物I，其呈150 mg之量；

分子量為約400道爾頓之聚乙二醇(PEG400)，其呈52 mg之量；及

維生素E聚乙二醇琥珀酸酯(維生素E TPGS)，其呈598 mg之量。

【請求項38】

一種經由調節糖皮質素受體治療病症或病況之方法，其包含向需要此治療之個體投與治療有效量之如請求項1至29中任一項之組合物或如請求項30至37中任一項之單位劑型，藉此治療該病症或病況。

【請求項39】

一種經由拮抗糖皮質素受體治療病症或病況之方法，其包含向需要此治療之個體投與治療有效量之如請求項1至29中任一項之組合物或如請求項30至37中任一項之單位劑型，藉此治療該病症或病況。

【請求項40】

一種治療肌肉萎縮性側索硬化(ALS)之方法，其包含向有需要之個體投與治療有效量之如請求項1至29中任一項之組合物或如請求項30至37中任一項之單位劑型，藉此治療ALS。

【請求項41】

一種治療阿茲海默氏症(Alzheimer's disease)之方法，其包含向有需要之個體投與治療有效量之如請求項1至29中任一項之組合物或如請求項30至37中任一項之單位劑型，藉此治療阿茲海默氏症。

【請求項42】

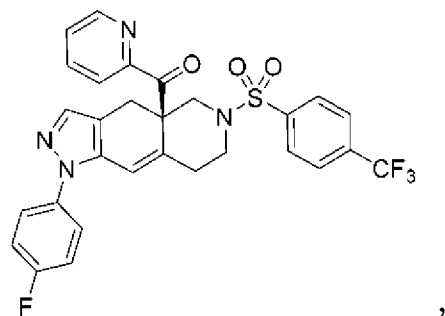
一種治療杭丁頓氏症(Huntington's disease)之方法，其包含向有需要之個體投與治療有效量之如請求項1至29中任一項之組合物或如請求項30至37中任一項之單位劑型，藉此治療杭丁頓氏症。

【發明申請專利範圍】

【請求項1】

一種組合物，其包含：

化合物 I，(R)-(1-(4- 氟 苯 基)-6-((4-(三 氟 甲 基) 苯 基) 磺 醯 基)-4,4a,5,6,7,8-六氫-1H-吡啶并[3,4-g]異喹啉-4a-基)(吡啶-2-基)甲酮：



其呈1%至25% (w/w)之量；

共溶劑，其呈1%至25% (w/w)之量；及

界面活性劑，其呈50%至90% (w/w)之量。

【請求項2】

如請求項1之組合物，其中化合物I以15%至20% (w/w)之量存在。

【請求項3】

如請求項1之組合物，其中化合物I以18%至20% (w/w)之量存在。

【請求項4】

如請求項1之組合物，其中化合物I以50至150 mg之量存在。

【請求項5】

如請求項1之組合物，其中該共溶劑包含聚乙二醇(PEG)、乙醇、丙二醇、甘油、二乙二醇單乙醚、四氫呋喃聚乙二醇醚、三乙酸甘油酯、N-甲基-2-吡咯啉酮、二甲基乙醯胺、二甲亞砜、丙二醇酯或其組合。

【請求項6】

如請求項1之組合物，其中該共溶劑包含聚乙二醇(PEG)。

【請求項7】

如請求項1之組合物，其中該共溶劑包含呈5%至8% (w/w)之量的PEG400。

【請求項8】

如請求項1之組合物，其中該共溶劑包含呈6%至7% (w/w)之量的PEG400。

【請求項9】

如請求項1之組合物，其中該界面活性劑包含維生素E聚乙二醇琥珀酸酯(維生素E TPGS)、山梨糖醇酐單油酸酯、聚山梨醇酯、Solutol HS 15、泊洛沙姆407 (poloxamer 407)、Labrafil® M-1944CS、Labrafil® M-2125CS、Labrasol®、Softigen® 767、Gelucire、Kolliphor或其組合。

【請求項10】

如請求項1之組合物，其中該界面活性劑包含呈70%至80% (w/w)之量的維生素E聚乙二醇琥珀酸酯(維生素E TPGS)。

【請求項11】

如請求項1之組合物，其包含：

化合物I，其呈約18.75% (w/w)之量；

PEG400，其呈約6.5% (w/w)之量；及

維生素E TPGS，其呈約74.75% (w/w)之量。

【請求項12】

如請求項11之組合物，其包含：

化合物I，其呈約75 mg之量；

PEG400，其呈約26 mg之量；及
維生素E TPGS，其呈約299 mg之量。

【請求項13】

如請求項11之組合物，其由以下組成：
化合物I，其呈75 mg之量；
PEG400，其呈26 mg之量；及
維生素E TPGS，其呈299 mg之量。

【請求項14】

如請求項11之組合物，其包含：
化合物I，其呈約50 mg之量；
PEG400，其呈約17 mg之量；及
維生素E TPGS，其呈約199 mg之量。

【請求項15】

如請求項11之組合物，其包含：
化合物I，其呈約100 mg之量；
PEG400，其呈約35 mg之量；及
維生素E TPGS，其呈約399 mg之量。

【請求項16】

如請求項11之組合物，其包含：
化合物I，其呈約150 mg之量；
PEG400，其呈約52 mg之量；及
維生素E TPGS，其呈約598 mg之量。

【請求項17】

如請求項1之組合物，其包含
化合物I，其呈約15% (w/w)之量；
PEG400，其呈約6.5% (w/w)之量；及
維生素E TPGS，其呈約78.5% (w/w)之量。

【請求項18】

如請求項17之組合物，其包含：
化合物I，其呈約60 mg之量；
PEG400，其呈約26 mg之量；及
維生素E TPGS，其呈約314 mg之量。

【請求項19】

如請求項1之組合物，其包含
化合物I，其呈約20.0% (w/w)之量；
PEG400，其呈約6.5% (w/w)之量；及
維生素E TPGS，其呈約73.5% (w/w)之量。

【請求項20】

如請求項19之組合物，其包含：
化合物I，其呈約80 mg之量；
PEG400，其呈約26 mg之量；及
維生素E TPGS，其呈約294 mg之量。

【請求項21】

如請求項1之組合物，其呈400 mg之單位劑型。

【請求項22】

一種用於經口投與之單位劑型，其基本上由含有如請求項1至21中任

一項之組合物的膠囊組成。

【請求項23】

如請求項22之單位劑型，其中該膠囊為軟凝膠膠囊。

【請求項24】

如請求項23之單位劑型，其基本上由軟凝膠膠囊組成，該軟凝膠膠囊含有由以下組成之組合物：

化合物I，其呈75 mg之量；

分子量為約400道爾頓之聚乙二醇(PEG400)，其呈26 mg之量；及

維生素E聚乙二醇琥珀酸酯(維生素E TPGS)，其呈299 mg之量。

【請求項25】

如請求項22之單位劑型，其中該膠囊為硬凝膠膠囊。

【請求項26】

如請求項25之單位劑型，其基本上由硬凝膠膠囊組成，該硬凝膠膠囊含有由以下組成之組合物：

化合物I，其呈75 mg之量；

分子量為約400道爾頓之聚乙二醇(PEG400)，其呈26 mg之量；及

維生素E聚乙二醇琥珀酸酯(維生素E TPGS)，其呈299 mg之量。

【請求項27】

如請求項25之單位劑型，其基本上由硬凝膠膠囊組成，該硬凝膠膠囊含有由以下組成之組合物：

化合物I，其呈50 mg之量；

分子量為約400道爾頓之聚乙二醇(PEG400)，其呈17 mg之量；及

維生素E聚乙二醇琥珀酸酯(維生素E TPGS)，其呈199 mg之量。

【請求項28】

如請求項25之單位劑型，其基本上由硬凝膠膠囊組成，該硬凝膠膠囊含有由以下組成之組合物：

化合物I，其呈100 mg之量；

分子量為約400道爾頓之聚乙二醇(PEG400)，其呈35 mg之量；及

維生素E聚乙二醇琥珀酸酯(維生素E TPGS)，其呈399 mg之量。

【請求項29】

如請求項25之單位劑型，其基本上由硬凝膠膠囊組成，該硬凝膠膠囊含有由以下組成之組合物：

化合物I，其呈150 mg之量；

分子量為約400道爾頓之聚乙二醇(PEG400)，其呈52 mg之量；及

維生素E聚乙二醇琥珀酸酯(維生素E TPGS)，其呈598 mg之量。

【請求項30】

一種如請求項1至21中任一項之組合物或如請求項22至29中任一項之單位劑型之用途，其係用以製備用於經由調節糖皮質素受體治療病症或病況之藥物。

【請求項31】

一種如請求項1至21中任一項之組合物或如請求項22至29中任一項之單位劑型之用途，其係用以製備用於經由拮抗糖皮質素受體治療病症或病況之藥物。

【請求項32】

一種如請求項1至21中任一項之組合物或如請求項22至29中任一項之單位劑型之用途，其係用以製備用於治療肌肉萎縮性側索硬化(ALS)之藥

物。

【請求項33】

一種如請求項1至21中任一項之組合物或如請求項22至29中任一項之單位劑型之用途，其係用以製備用於治療阿茲海默氏症(Alzheimer's disease)或杭丁頓氏症(Huntington's disease)之藥物。