

【發明說明書】

【中文發明名稱】

賈卡賓尼（gemcabene）、其醫藥上可接受之鹽、彼等之組成物及使用彼等之方法

【英文發明名稱】

GEMCABENE, PHARMACEUTICALLY ACCEPTABLE SALTS
THEREOF, COMPOSITIONS THEREOF AND METHODS OF USE
THEREFOR

相關申請案之交叉參考

【0001】本申請案主張在2017年4月18日申請之美國臨時申請案第62/486,728號、在2017年4月18日申請之美國臨時申請案第62/486,822號、在2017年10月6日申請之美國臨時申請案第62/569,358號及在2017年11月10日申請之美國臨時申請案第62/584,576號，將每一該等之揭示內容以其全文併入本發明以供參考。

以電子提交之正本檔案的說明

【0002】以電子提交之正本檔案的內容據此以其全文併入本發明以供參考：序列表之電腦可讀格式副本(文檔名稱：**GMPH_004_04TW_SeqList_ST25.txt**；記錄日期：2018年4月11日；檔案大小9,106字節)。

【技術領域】

【0003】本發明提供6-(5-羧基-5-甲基-己氧基)-2,2-二甲基己酸(“賈卡賓尼”)的醫藥上可接受之鹽，其中醫藥上可接受之鹽具有如以雷射光繞射所測量的35微米至約90微米範圍之PSD90，且組成物包含(i)有效量的賈卡賓尼的醫藥上可接受之鹽，其中醫藥上可接受之鹽具有如以雷射光繞射所測量的35微米至約90微米範圍之PSD90，及(ii)醫藥上可接受之載劑或媒劑。本發明另提供方法純化粗製賈卡賓尼之方法，其包含令粗製賈卡賓尼溶解在庚烷中以提供粗製賈卡賓尼之庚烷溶液，及令庚烷溶液冷卻至10°C至15°C範圍之溫度以沈澱賈卡賓尼。本發明另提供如以本發明之方法合成或純化之賈卡賓尼的醫藥上可接受之鹽。賈卡賓尼的醫藥上可接受之鹽及彼等之組成物有用於治療或預防肝疾病或異常肝症狀、脂蛋白或葡萄糖代謝疾患、心血管或相關性血管疾患、由纖維變性(諸如肝纖維變性)所引起的疾病或發炎相關疾病(諸如肝發炎)。

【先前技術】

【0004】升高的低密度脂蛋白膽固醇(LDL-C)及三酸甘油酯含量係與混合型異常血脂症(包括IIb型高血脂症)相關聯。除了升高的LDL-C及三酸甘油酯含量以外，IIb型亦以升高的脂蛋白元B、極低密度脂蛋白膽固醇(VLDL-C)、中密度脂蛋白膽固醇(IDL)及小而密的低密度脂蛋白(LDL)含量為特徵。

【0005】患有混合型異常血脂症的個體(包括患有IIb型高血脂症的個體)具有增加的心血管疾病發展比率及那些患有家族性合併型高血脂症(FCHL)的個體具有高發病率的早發性冠狀動脈疾病。家族性高血脂症可根據基於在電泳或超離心中的脂蛋白移動圖案之弗瑞迪克森(Fredrickson)分類法分類。另外，IIb型病患具有發展出非酒精性脂肪肝疾病(NAFLD)及非酒精性脂肪變性肝炎(NASH)的高風險，該疾病為可由於肝臟三酸甘油酯過度生產及累積而發展的脂肪肝形式。NAFLD係與代謝症候群的特徵高度關聯，包括肥胖症、胰島素抗性、第2型糖尿病及異常血脂症。NASH可引起肝腫脹且損傷。NASH傾向在過重或肥胖，或患有糖尿病或混合型異常血脂症，或高膽固醇或高三酸甘油酯或發炎症狀的人們中發展。NASH係以肝細胞氣球狀變性及肝發炎標記，其可導致肝損傷且進展成疤痕及不可逆的變化，類似於以重度酗酒所引起的損傷。

【0006】NAFLD、NASH或脂肪肝可導致代謝併發症，包括升高的肝酵素、纖維變性、肝硬化、肝細胞癌及肝衰竭。肝衰竭使生命受威脅及因此對開發延遲脂肪肝發展、預防脂肪肝形成或逆轉脂肪肝症狀有需求，諸如在IIb型病患及正處於脂肪肝疾病之風險或出現的其他病患。

【0007】目前用於IIb型高血脂症之治療選擇有限。雖然他汀類在降低LDL-C方面很有效，但是彼等通常在亦

降低三酸甘油酯濃度方面不是很有效。再者，高劑量他汀療法時常不具有良好的耐受性，因為其可引肌肉疼痛(肌痛症)且增加病患嚴重的肌肉毒性風險，諸如橫紋肌溶解症。與他汀類組合給出之常使用的降三酸甘油酯劑亦不具有良好的耐受性。已知纖維酸類當與他汀類給出時具有藥物-藥物交互作用，導致增加的他汀血液藥物含量且出現增加的安全性風險。事實上，他汀，Baychol(西利伐他汀(Cerivastatin))與纖維酸(吉非羅齊(gemfibrozil))的交互作用導致嚴重的肌肉毒性及死亡，且提出安全性擔憂，導致Baychol撤出市場。纖維酸類係與肌痛症及增加的肌肉毒性風險相關聯，魚油必須每天服用多次且與魚油餘味、打嗝或回流相關聯，及菸鹼酸引起潮紅，特別當與他汀類組合投予時。

【0008】因此，對以最小的風險或副作用之安全且有效的IIb型高血脂症治療(可降低一或兩種LDL-C濃度及三酸甘油酯濃度)，肝疾病或異常肝症狀、脂蛋白或葡萄糖代謝疾患、心血管或相關性血管疾患、由增加的纖維變性程度所引起之疾病或與增加的發炎相關聯之疾病的治療或預防仍有需求。

【0009】再者，具有少於30微米之PSD90之賈卡賓尼的醫藥上可接受之鹽可由於其低密度及/或增加的靜電性質而難以處置。不受任何理論的束縛，具有低密度及/或高靜電性質之粒子使得該等粒子難以製錠，特別在製造過程中。

【發明內容】

本發明之概述

【0010】本發明提供賈卡賓尼的醫藥上可接受之鹽，該鹽具有如以雷射光繞射所測量的35微米至約90微米範圍之PSD90特徵化的粒徑分布，且當以約50毫克/天至約900毫克/天之劑量投予人個體時提供在穩態下約200微克·小時/毫升至在穩態下約6000微克·小時/毫升範圍之血漿賈卡賓尼AUC₍₀₋₂₄₎。

【0011】本發明又另提供賈卡賓尼的醫藥上可接受之鹽，該鹽具有如以雷射光繞射所測量的35微米至約90微米範圍之PSD90，且在以約50毫克至約900毫克之單一劑量投予人個體後提供約50微克·小時/毫升至約7500微克·小時/毫升範圍之血漿賈卡賓尼AUC_{last}。

【0012】本發明又另提供純化粗製賈卡賓尼之方法，其中粗製賈卡賓尼包含不超過1% w/w之2,2,7,7-四甲基-辛烷-1,8-二酸，其係以高性能液相層析術測定，該方法包含：令粗製賈卡賓尼溶解在庚烷中以提供粗製賈卡賓尼之庚烷溶液；及令庚烷溶液冷卻至10°C至15°C範圍之溫度以沈澱賈卡賓尼，其中賈卡賓尼包含0.5% w/w或低於0.5% w/w之2,2,7,7-四甲基-辛烷-1,8-二酸，其係以高性能液相層析術測定。

【0013】本發明又另提供以本發明方法所純化之賈卡賓尼。

【0014】本發明又另提供自以本發明方法所純化之賈

卡賓尼製備之賈卡賓尼的醫藥上可接受之鹽。

【0015】本發明所揭示之賈卡賓尼的醫藥上可接受之鹽為“本發明化合物”。

【0016】本發明又另提供組成物，其包含有效量的本發明化合物及醫藥上可接受之載劑或媒劑(各組成物為“本發明組成物”)。

【0017】本發明又另提供用於治療或預防肝疾病或異常肝症狀之方法，其包含對有需要該治療或預防的個體投予有效量的本發明化合物。

【0018】本發明又另提供用於治療或預防脂蛋白代謝疾患之方法，其包含對有需要該治療或預防的個體投予有效量的本發明化合物。

【0019】本發明又另提供用於降低個體血漿或血清中個體的總膽固醇濃度、低密度脂蛋白膽固醇濃度、低密度脂蛋白濃度、極低密度脂蛋白膽固醇濃度、極低密度脂蛋白濃度、非HDL膽固醇濃度、非HDL濃度、脂蛋白元B濃度、三酸甘油酯濃度、脂蛋白元C-III濃度、C-反應性蛋白濃度、血纖維蛋白原濃度、脂蛋白(a)濃度、介白素-6濃度、血管生成素樣蛋白3濃度、血管生成素樣蛋白4濃度、PCSK9濃度或血清澱粉樣A濃度之方法，其包含對有需要該降低的個體投予有效量的本發明化合物。

【0020】本發明又另提供用於升高個體血漿或血清中個體的高密度脂蛋白膽固醇濃度、高密度脂蛋白濃度、高密度膽固醇三酸甘油酯濃度、脂聯素濃度或脂蛋白元A-I

濃度之方法，其包含對有需要該升高的個體投予有效量的本發明化合物。

【0021】本發明又另提供用於治療或預防血栓形成、血凝塊、原發性心血管事件、繼發性心血管事件、進展成非酒精性脂肪肝疾病、非酒精性脂肪肝炎、肝硬化、肝細胞癌、肝衰竭、胰臟炎、肺纖維變性或IIB型高脂蛋白血症之方法，其包含對有需要該治療或預防的個體投予有效量的本發明化合物。

【0022】本發明又另提供用於降低個體發展出血栓形成、血凝塊、原發性心血管事件、繼發性心血管事件、進展成非酒精性脂肪肝疾病、非酒精性脂肪肝炎、肝硬化、肝細胞癌、肝衰竭、胰臟炎、肺纖維變性或IIB型高脂蛋白血症的風險之方法，其包含對有需要該降低的個體投予有效量的本發明化合物。

【0023】本發明又另提供用於降低或抑制個體的肝纖維變性、脂肪變性、氣球狀變性或發炎進展之方法，其包含對有需要該降低或抑制的個體投予有效量的本發明化合物。

【0024】本發明又另提供用於降低餐後脂血症或預防延長的餐後脂血症之方法，其包含對有需要該降低的個體投予有效量的本發明化合物。

【0025】本發明又另提供用於降低個體的纖維變性分數或非酒精性脂肪肝疾病活性分數之方法，其包含對有需要該降低的個體投予有效量的本發明化合物。

【0026】本發明又另提供用於穩定、減退或維持個體的纖維變性分數或非酒精性脂肪肝疾病活性分數之方法，其包含對有需要該穩定、減退或維持的個體投予有效量的本發明化合物。

【0027】本發明又另提供用於減慢個體的纖維變性分數或非酒精性脂肪肝疾病活性分數進展之方法，其包含對有需要該減慢的個體投予有效量的本發明化合物。

【0028】本發明又另提供用於降低個體的肝脂肪含量之方法，其包含對有需要該降低的個體投予有效量的本發明化合物。

【0029】本發明又另提供用於治療或預防葡萄糖代謝疾患之方法，其包含對有需要該治療或預防的個體投予有效量的本發明化合物。

【0030】本發明又另提供用於治療或預防心血管疾患或相關性血管疾患之方法，其包含對有需要該治療或預防的個體投予有效量的本發明化合物。

【0031】本發明又另提供用於治療或預防發炎之方法，其包含對有需要該治療或預防的個體投予有效量的本發明化合物。

【0032】本發明又另提供用於預防或降低發展出胰臟炎的風險之方法，其包含對有需要該預防或降低的個體投予有效量的本發明化合物。

【0033】本發明又另提供用於治療或預防肺疾患之方法，其包含對有需要該治療或預防的個體投予有效量的本

發明化合物。

【0034】本發明又另提供用於治療或預防肌肉骨骼不適症之方法，其包含對有需要該治療或預防的個體投予有效量的本發明化合物。

【0035】本發明又另提供用於降低個體的 LDL-C 濃度之方法，其包含對有需要該降低的個體投予有效量的本發明化合物。

【圖式簡單說明】

【0036】圖 1A 為顯示來自呈包膜錠劑形式的本發明組成物之賈卡賓尼之溶解輪廓的線形圖。

【0037】圖 1B 為顯示來自呈包膜錠劑形式的本發明組成物之賈卡賓尼之溶解輪廓的線形圖。

【0038】圖 2 為具有如以雷射光繞射所測量的約 58 微米之 PSD90 特徵化的粒徑分布之賈卡賓尼鈣鹽水合物晶形 1 的掃描電子顯微照片。

【0039】圖 3 為顯示三位家族性高膽固醇血症病患 (1F、2M 和 3M) 之 LDL-C 濃度的線形圖，該濃度係在該等病患以具有如以雷射光繞射所測量的 52 微米之 PSD90 特徵化的粒徑分布之賈卡賓尼鈣鹽水合物晶形 1 (賈卡賓尼鈣鹽水合物晶形 1，300 毫克強的包膜錠劑，錠劑 D) 治療期間測量。

【0040】圖 4 為顯示在圖 3 所示之三位家族性高膽固醇血症病患 (1F、2M 和 3M) 之 LDL-C 濃度自基線之變化百分

比值的線形圖，該變化百分比值係在該等病患以具有如以雷射光繞射所測量的52微米之PSD90特徵化的粒徑分布之賈卡賓尼鈣鹽水合物晶形1(賈卡賓尼鈣鹽水合物晶形1，300毫克強的包膜錠劑，錠劑D)治療期間測量。

【0041】 圖5A顯示以具有如以雷射光繞射所測量的52微米之PSD90的賈卡賓尼鈣鹽水合物晶形1(ID：306)或以媒劑(ID：208)治療之STAM™模式小鼠的經蘇木素及伊紅染色之肝切片的照相顯微圖及以媒劑(ID：103)治療之正常小鼠的經蘇木素及伊紅染色之肝切片的照相顯微圖。

【0042】 圖5B顯示以具有如以雷射光繞射所測量的52微米之PSD90的賈卡賓尼鈣鹽水合物晶形1(ID：402和508)治療之STAM™模式小鼠的經蘇木素及伊紅染色之肝切片的照相顯微圖及以參考化合物替米沙坦(telmisartan)治療之STAM™模式小鼠的經蘇木素及伊紅染色之肝切片的照相顯微圖。

【0043】 圖6顯示以媒劑(ID：208)治療、以具有如以雷射光繞射所測量的52微米之PSD90的賈卡賓尼鈣鹽水合物晶形1(ID：303、403、501)治療或以參考化合物替米沙坦(ID：606)治療之STAM™模式小鼠的經天狼星紅染色之肝切片的照相顯微圖及以媒劑(ID：102)治療之正常小鼠的經天狼星紅染色之肝切片的照相顯微圖。

【0044】 圖7顯示以媒劑、具有如以雷射光繞射所測量的52微米之PSD90的賈卡賓尼鈣鹽水合物晶形1或參考化合物替米沙坦治療之STAM™模式小鼠及以媒劑治療之

正常小鼠的NAFLD活性分數(NAS)之組分的圖形。

【0045】 圖8A顯示在以(a)媒劑、具有如以雷射光繞射所測量的52微米之PSD90的賈卡賓尼鈣鹽水合物晶形1或參考化合物替米沙坦治療之STAM™模式小鼠中的NAS之圖形。圖8B顯示在以媒劑、具有如以雷射光繞射所測量的52微米之PSD90的賈卡賓尼鈣鹽水合物晶形1或參考化合物替米沙坦治療之STAM™模式小鼠中的肝之天狼星紅陽性區域(纖維變性區域)之圖形。

【0046】 圖9為顯示以媒劑治療之正常小鼠及以媒劑、具有如以雷射光繞射所測量的52微米之PSD90的賈卡賓尼鈣鹽水合物晶形1(30、100或300毫克/公斤)或參考化合物替米沙坦(10毫克/公斤)治療三週的經NASH誘導之小鼠中的非空腹血漿三酸甘油酯濃度之圖形。

【0047】 圖10為顯示以媒劑治療之正常小鼠及以媒劑、具有如以雷射光繞射所測量的52微米之PSD90的賈卡賓尼鈣鹽水合物晶形1(30、100或300毫克/公斤)或參考化合物替米沙坦(10毫克/公斤)治療三週的經NASH誘導之小鼠中的肝之硫酸酯酶2(Sulf-2)之基因表現水平的圖形。

【0048】 圖11為顯示以媒劑治療之正常小鼠及以媒劑、具有如以雷射光繞射所測量的52微米之PSD90的賈卡賓尼鈣鹽水合物晶形1(30、100或300毫克/公斤)或參考化合物替米沙坦(10毫克/公斤)治療三週的經NASH誘導之小鼠中的肝之脂蛋白元C-III(ApoC-III)之基因表現水平的圖形。

【0049】圖12為顯示以媒劑治療之正常小鼠及以媒劑、具有如以雷射光繞射所測量的52微米之PSD90的賈卡賓尼鈣鹽水合物晶形1(30、100或300毫克/公斤)或參考化合物替米沙坦(10毫克/公斤)治療三週的經NASH誘導之小鼠中的肝之固醇調節元件結合轉錄因子1(SREBP-1)之基因表現水平的圖形。

【0050】圖13為顯示以媒劑治療之正常小鼠及以媒劑、具有如以雷射光繞射所測量的52微米之PSD90的賈卡賓尼鈣鹽水合物晶形1(30、100或300毫克/公斤)或參考化合物替米沙坦(10毫克/公斤)治療三週的經NASH誘導之小鼠中的肝之化學激素(C-C基序)配體4(MIP-1 β)之基因表現水平的圖形。

【0051】圖14為顯示以媒劑治療之正常小鼠及以媒劑、具有如以雷射光繞射所測量的52微米之PSD90的賈卡賓尼鈣鹽水合物晶形1(30、100或300毫克/公斤)或參考化合物替米沙坦(10毫克/公斤)治療三週的經NASH誘導之小鼠中的肝之化學激素(C-C基序)受體5(CCR5)之基因表現水平的圖形。

【0052】圖15為顯示以媒劑治療之正常小鼠及以媒劑、具有如以雷射光繞射所測量的52微米之PSD90的賈卡賓尼鈣鹽水合物晶形1(30、100或300毫克/公斤)或參考化合物替米沙坦(10毫克/公斤)治療三週的經NASH誘導之小鼠中的化學激素(C-C基序)受體2(CCR2)之基因表現水平的圖形。

【0053】圖16為顯示以媒劑治療之正常小鼠及以媒劑、具有如以雷射光繞射所測量的52微米之PSD90的賈卡賓尼鈣鹽水合物晶形1(30、100或300毫克/公斤)或參考化合物替米沙坦(10毫克/公斤)治療三週的經NASH誘導之小鼠中的肝之B細胞1中的κ輕鏈多肽基因增強子之核因子(NF-κB)之基因表現水平的圖形。

【0054】圖17為顯示以媒劑治療之正常小鼠及以媒劑、具有如以雷射光繞射所測量的52微米之PSD90的賈卡賓尼鈣鹽水合物晶形1(30、100或300毫克/公斤)或參考化合物替米沙坦(10毫克/公斤)治療三週的經NASH誘導之小鼠中的肝之正五聚蛋白相關之C-反應性蛋白(CRP)之基因表現水平的圖形。

【0055】圖18為顯示以媒劑治療之正常小鼠及以媒劑、具有如以雷射光繞射所測量的52微米之PSD90的賈卡賓尼鈣鹽水合物晶形1(30、100或300毫克/公斤)或參考化合物替米沙坦(10毫克/公斤)治療三週的經NASH誘導之小鼠中的肝之低密度脂蛋白受體(LDL-受體)之基因表現水平的圖形。

【0056】圖19為顯示以媒劑治療之正常小鼠及以媒劑、具有如以雷射光繞射所測量的52微米之PSD90的賈卡賓尼鈣鹽水合物晶形1(30、100或300毫克/公斤)或參考化合物替米沙坦(10毫克/公斤)治療三週的經NASH誘導之小鼠中的肝之乙醯基-輔酶A羧酶α(ACC1)之基因表現水平的圖形。

【0057】圖 20 為顯示以媒劑治療之正常小鼠及以媒劑、具有如以雷射光繞射所測量的 52微米之 PSD90 的賈卡賓尼鈣鹽水合物晶形 1(30、100 或 300 毫克/公斤) 或參考化合物替米沙坦(10 毫克/公斤)治療三週的經 NASH 誘導之小鼠中的肝之乙醯基-輔酶 A 羥酶 β(ACC2) 之基因表現水平的圖形。

【0058】圖 21 為顯示以媒劑治療之正常小鼠及以媒劑、具有如以雷射光繞射所測量的 52微米之 PSD90 的賈卡賓尼鈣鹽水合物晶形 1(30、100 或 300 毫克/公斤) 或參考化合物替米沙坦(10 毫克/公斤)治療三週的經 NASH 誘導之小鼠中的肝之含蛋白 3 的儲藏蛋白樣磷脂酶結構域(PNPLA3) 之基因表現水平的圖形。

【0059】圖 22 為顯示以媒劑治療之正常小鼠及以媒劑、具有如以雷射光繞射所測量的 52微米之 PSD90 的賈卡賓尼鈣鹽水合物晶形 1(30、100 或 300 毫克/公斤) 或參考化合物替米沙坦(10 毫克/公斤)治療三週的經 NASH 誘導之小鼠中的肝之基質金屬蛋白酶 2(MMP-2) 之基因表現水平的圖形。

【0060】圖 23 為顯示以媒劑治療之正常小鼠及以媒劑、具有如以雷射光繞射所測量的 52微米之 PSD90 的賈卡賓尼鈣鹽水合物晶形 1(30、100 或 300 毫克/公斤) 或參考化合物替米沙坦(10 毫克/公斤)治療三週的經 NASH 誘導之小鼠中的肝之醇脫氫酶 4(類別 II)，π多肽(ADH4) 之基因表現水平的圖形。

【0061】圖 24 為顯示以媒劑治療之正常小鼠及以媒劑、具有如以雷射光繞射所測量的 52微米之 PSD90 的賈卡賓尼鈣鹽水合物晶形 1(30、100或300毫克/公斤)或參考化合物替米沙坦(10毫克/公斤)治療三週的經 NASH 誘導之小鼠中的肝之腫瘤壞死因子 α (TNF- α)之基因表現水平的圖形。

【0062】圖 25 為顯示以媒劑治療之正常小鼠及以媒劑、具有如以雷射光繞射所測量的 52微米之 PSD90 的賈卡賓尼鈣鹽水合物晶形 1(30、100或300毫克/公斤)或參考化合物替米沙坦(10毫克/公斤)治療三週的經 NASH 誘導之小鼠中的肝之化學激素(C-C基序)配體 2(MCP-1)之基因表現水平的圖形。

【0063】圖 26 為顯示以媒劑治療之正常小鼠及以媒劑、具有如以雷射光繞射所測量的 52微米之 PSD90 的賈卡賓尼鈣鹽水合物晶形 1(30、100或300毫克/公斤)或參考化合物替米沙坦(10毫克/公斤)治療三週的經 NASH 誘導之小鼠中的肝之肌動蛋白， α -平滑肌肌動蛋白(α -SMA)之基因表現水平的圖形。

【0064】圖 27 為顯示以媒劑治療之正常小鼠及以媒劑、具有如以雷射光繞射所測量的 52微米之 PSD90 的賈卡賓尼鈣鹽水合物晶形 1(30、100或300毫克/公斤)或參考化合物替米沙坦(10毫克/公斤)治療三週的經 NASH 誘導之小鼠中的金屬蛋白酶 1 之肝組織抑制劑(TIMP-1)之基因表現水平的圖形。

【0065】 圖28為具有如以雷射光繞射所測量的52微米之PSD90的賈卡賓尼鈣鹽水合物晶形1的粉末X射線繞射圖(在表2中的樣品4)。

【0066】 圖29為具有如以雷射光繞射所測量的62微米之PSD90的賈卡賓尼鈣鹽水合物晶形1的粉末X射線繞射圖(在表2中的樣品7)。

【0067】 圖30顯示非晶形賈卡賓尼鈣粒徑分布的測量值。

【0068】 圖31顯示具有如以雷射光繞射所測量的52微米之PSD90的賈卡賓尼鈣鹽水合物晶形1對糖尿病小鼠模式中的肝ApoC-III或肝Sulf-2與血漿三酸甘油酯之間相互關聯的效應。

【0069】 圖32為顯示以媒劑治療之正常小鼠及以媒劑、具有如以雷射光繞射所測量的52微米之PSD90的賈卡賓尼鈣鹽水合物晶形1(30、100或300毫克/公斤)或參考化合物替米沙坦(10毫克/公斤)治療三週的經NASH誘導之小鼠中的肝之介白素6(IL-6)之基因表現水平的圖形。

【0070】 圖33為顯示以媒劑治療之正常小鼠及以媒劑、具有如以雷射光繞射所測量的52微米之PSD90的賈卡賓尼鈣鹽水合物晶形1(30、100或300毫克/公斤)或參考化合物替米沙坦(10毫克/公斤)治療三週的經NASH誘導之小鼠中的介白素1β(IL-1β)之肝基因表現水平的圖形。

【0071】 圖34為顯示以媒劑治療之正常小鼠及以媒劑、具有如以雷射光繞射所測量的52微米之PSD90的賈卡

賓尼鈣鹽水合物晶形1(30、100或300毫克/公斤)或參考化合物替米沙坦(10毫克/公斤)治療三週的經NASH誘導之小鼠中的化學激素(C-X-C基序)配體1(CXCL1/KC)之肝基因表現水平的圖形。

【0072】 圖35為顯示以媒劑治療之正常小鼠及以媒劑、具有如以雷射光繞射所測量的52微米之PSD90的賈卡賓尼鈣鹽水合物晶形1(30、100或300毫克/公斤)或參考化合物替米沙坦(10毫克/公斤)治療三週的經NASH誘導之小鼠中的硬脂醯基輔酶A去飽和酶(SCD)之肝基因表現水平的圖形。

【0073】 圖36為顯示以媒劑治療之正常小鼠及以媒劑、具有如以雷射光繞射所測量的52微米之PSD90的賈卡賓尼鈣鹽水合物晶形1(30、100或300毫克/公斤)或參考化合物替米沙坦(10毫克/公斤)治療三週的經NASH誘導之小鼠中的脂蛋白脂酶(LPL)之肝基因表現水平的圖形。

【0074】 圖37為顯示以媒劑治療之正常小鼠及以媒劑、具有如以雷射光繞射所測量的52微米之PSD90的賈卡賓尼鈣鹽水合物晶形1(30、100或300毫克/公斤)或參考化合物替米沙坦(10毫克/公斤)治療三週的經NASH誘導之小鼠中的血管生成素樣蛋白3(ANGPTL3)之肝基因表現水平的圖形。

【0075】 圖38為顯示以媒劑治療之正常小鼠及以媒劑、具有如以雷射光繞射所測量的52微米之PSD90的賈卡賓尼鈣鹽水合物晶形1(30、100或300毫克/公斤)或參考化

合物替米沙坦(10毫克/公斤)治療三週的經NASH誘導之小鼠中的之血管生成素樣蛋白質4(ANGPTL4)之肝基因表現水平的圖形。

【0076】 圖39為顯示以媒劑治療之正常小鼠及以媒劑、具有如以雷射光繞射所測量的52微米之PSD90的賈卡賓尼鈣鹽水合物晶形1(30、100或300毫克/公斤)或參考化合物替米沙坦(10毫克/公斤)治療三週的經NASH誘導之小鼠中的血管生成素樣蛋白質8(ANGPTL8)之肝基因表現水平的圖形。

【0077】 圖40為顯示以媒劑治療之正常小鼠及以媒劑、具有如以雷射光繞射所測量的52微米之PSD90的賈卡賓尼鈣鹽水合物晶形1(30、100或300毫克/公斤)或參考化合物替米沙坦(10毫克/公斤)治療三週的經NASH誘導之小鼠中的胎球蛋白-A之肝基因表現水平的圖形。

【0078】 圖41A顯示在線性軸上顯現在劑量後0至24小時時間點所收集之以劑量重疊的賈卡賓尼相對於時間之算數平均濃度($\pm SD$)。

【0079】 圖41B顯示在半對數軸上顯現在劑量後0至24小時時間點所收集之以劑量重疊的賈卡賓尼相對於時間之算數平均濃度($\pm SD$)。

【0080】 圖42A顯示以劑量重疊的賈卡賓尼相對於時間之算數平均預劑量($C_{波谷}$)濃度($\pm SD$)。

【0081】 圖42B顯示以900毫克來自排除病患006-003以外的第28天波谷濃度之劑量重疊的賈卡賓尼相對於時間

之算數平均預劑量($C_{波谷}$)濃度($\pm SD$)。

【0082】圖43為顯示在實施例19中的八位家族性高膽固醇血症病患之LDL-C濃度自基線之變化百分比值的線形圖，該變化百分比值係在該等病患以具有如以雷射光繞射所測量的52微米之PSD90特徵化的粒徑分布之賈卡賓尼鈣鹽水合物晶形1(賈卡賓尼鈣鹽水合物晶形1，300毫克強的包膜錠劑，錠劑D)治療期間測量。

【0083】圖44為顯示基於試驗後基因評定而測定患有同型合子家族性高膽固醇血症(HoFH)基因型的三位家族性高膽固醇血症病患之LDL-C濃度自基線之變化百分比值的線形圖，該變化百分比值係在該等病患以具有如以雷射光繞射所測量的52微米之PSD90特徵化的粒徑分布之賈卡賓尼鈣鹽水合物晶形1(賈卡賓尼鈣鹽水合物晶形1，300毫克強的包膜錠劑，錠劑D)治療期間測量。

【0084】圖45為顯示基於試驗後基因評定而測定患有異型合子家族性高膽固醇血症(HeFH)基因型的三位家族性高膽固醇血症病患之LDL-C濃度自基線之變化百分比值的線形圖，該變化百分比值係在該等病患以具有如以雷射光繞射所測量的52微米之PSD90特徵化之粒徑分布的賈卡賓尼鈣鹽水合物晶形1(賈卡賓尼鈣鹽水合物晶形1，300毫克強的包膜錠劑，錠劑D)治療期間測量。

【0085】圖46顯示在接受賈卡賓尼鈣鹽水合物晶形1(PSD90=52微米)之正處於穩定的中及高強度他汀類之高膽固醇血症個體中自基線之致動脈粥樣化生物標記物的最小

平方(LS)平均變化%。

【0086】圖47顯示在接受賈卡賓尼鈣鹽水合物晶形1(PSD90=52微米)之正處於穩定的中及高強度他汀類之高膽固醇血症個體中自安慰劑之致動脈粥樣化生物標記物的最小平方(LS)平均變化%。

【0087】圖48顯示在接受賈卡賓尼鈣鹽水合物晶形1(PSD90=52微米)之正處於穩定的中及高強度他汀類之混合型異常血脂症個體中($LDL-C \geq 100$ 毫克/公合及三酸甘油酯 ≥ 200 且 <500 毫克/公合)自安慰劑之致動脈粥樣化生物標記物的最小平方(LS)平均變化%。

【0088】圖49顯示在接受賈卡賓尼鈣鹽水合物晶形1(PSD90=52微米)之正處於穩定的中及高強度他汀類之高膽固醇血症個體中自基線之發炎標記物最小平方(LS)平均變化%。

【0089】圖50顯示在接受賈卡賓尼鈣鹽水合物晶形1(PSD90=52微米)之正處於穩定的中及高強度他汀類之高膽固醇血症個體中自安慰劑之發炎標記物最小平方(LS)平均變化%。

【0090】圖51顯示在接受賈卡賓尼鈣鹽水合物晶形1(PSD90=52微米)之正處於穩定的中及高強度他汀類之混合型異常血脂症個體中($LDL-C \geq 100$ 毫克/公合及三酸甘油酯 ≥ 200 且 <500 毫克/公合)自安慰劑之發炎標記物最小平方(LS)平均變化%。

【0091】圖52A為非晶形賈卡賓尼鈣鹽之X射線粉末

繞射圖。

【0092】圖52B為非晶形賈卡賓尼鈣鹽之熱重分析(TGA)溫度記錄圖及微差熱分析(DTA)溫度記錄圖的重疊圖。

【0093】圖52C為非晶形賈卡賓尼鈣鹽之微差掃描熱量法(DSC)溫度記錄圖。

【0094】圖53A為賈卡賓尼鈣鹽晶形2之X射線粉末繞射圖。

【0095】圖53B為賈卡賓尼鈣鹽晶形2之熱重分析(TGA)溫度記錄圖及微差熱分析(DTA)溫度記錄圖的重疊圖。

【0096】圖54A為賈卡賓尼鈣鹽晶形C3之X射線粉末繞射圖。

【0097】圖54B為賈卡賓尼鈣鹽晶形C3之熱重分析(TGA)溫度記錄圖及微差熱分析(DTA)溫度記錄圖的重疊圖。

【0098】圖54C為賈卡賓尼鈣鹽晶形C3之微差掃描熱量法(DSC)溫度記錄圖。

【0099】圖55A為晶形賈卡賓尼鈣鹽乙醇溶劑合物之X射線粉末繞射圖。

【0100】圖55B為晶形賈卡賓尼鈣鹽乙醇溶劑合物之熱重分析(TGA)溫度記錄圖及微差熱分析(DTA)溫度記錄圖的重疊圖。

【實施方式】

本發明之詳細說明

【0101】本發明提供本發明化合物。在一些實施態樣中，本發明化合物為賈卡賓尼鈣鹽。在一些實施態樣中，本發明化合物為賈卡賓尼鈣鹽水合物。在一些實施態樣中，本發明化合物為非晶形或晶形賈卡賓尼的醫藥上可接受之鹽。賈卡賓尼已於先前說明於例如美國專利案號5,648,387中，特此併入其全文以供參考。各種賈卡賓尼鈣鹽水合物已於先前說明於例如美國專利案號6,861,555中，特此併入其全文以供參考。

【0102】本發明另提供本發明組成物。在一些實施態樣中，本發明組成物另包含額外的醫藥活性劑。在其他的實施態樣中，本發明組成物另包含二或多種額外的醫藥活性劑。本發明組成物有用於治療或預防各種疾病，包括肝疾病或異常肝症狀、脂蛋白或葡萄糖代謝疾患、心血管或相關性血管疾患、由增加的纖維變性程度所引起之疾病或與增加的發炎相關聯之疾病。本發明另提供治療或預防肝疾病或異常肝症狀、脂蛋白或葡萄糖代謝疾患、心血管或相關性血管疾患、由增加的纖維變性程度所引起之疾病或與增加的發炎相關聯之疾病的方法，其包含對有需要該治療或預防的個體投予有效量的本發明化合物。

【0103】本發明所揭示之治療性或預防性方法中之各者為“本發明之治療性或預防性方法”。

【0104】本發明化合物具有35微米至約90微米範圍之

PSD90。在一些實施態樣中，本發明化合物具有35微米至約85微米範圍之PSD90。在一些實施態樣中，本發明化合物具有35微米至約80微米範圍之PSD90。在一些實施態樣中，本發明化合物具有35微米至約75微米範圍之PSD90。在一些實施態樣中，本發明化合物具有40微米至約75微米範圍之PSD90。在一些實施態樣中，本發明化合物具有45微米至約75微米範圍之PSD90。在一些實施態樣中，本發明化合物具有50微米至約75微米範圍之PSD90。在一些實施態樣中，本發明化合物具有45微米至75微米範圍之PSD90。在一些實施態樣中，本發明化合物具有50微米至75微米範圍之PSD90。

【0105】在一些實施態樣中，本發明化合物具有在 $37^{\circ}\text{C} \pm 5^{\circ}\text{C}$ 下於pH 5.0乙酸鉀緩衝液中以不超過45分鐘的至少80%之溶解值的溶解輪廓，其係以使用210奈米偵測波長的高性能液相層析術測量。在一些實施態樣中，本發明化合物具有不超過45分鐘的至少85%之溶解值的溶解輪廓。在一些實施態樣中，本發明化合物具有不超過45分鐘的至少90%之溶解值的溶解輪廓。

【0106】在一些實施態樣中，本發明化合物具有在 $37^{\circ}\text{C} \pm 5^{\circ}\text{C}$ 下於pH 5.0乙酸鉀緩衝液中以不超過30分鐘的至少70%之溶解值的溶解輪廓，其係以使用210奈米偵測波長的高性能液相層析術測量。

【0107】在一些實施態樣中，本發明化合物為賈卡賓尼鈣鹽。在其他的實施態樣中，本發明化合物為賈卡賓尼

鈣鹽水合物。在一些實施態樣中，本發明化合物為非晶形固體。在一些實施態樣中，本發明化合物為結晶多晶形物。在一些實施態樣中，本發明化合物為賈卡賓尼鈣鹽水合物晶形1。在其他的實施態樣中，本發明化合物為賈卡賓尼鈣鹽水合物晶形2。在其他的實施態樣中，本發明化合物為賈卡賓尼鈣鹽水合物晶形C1。在其他的實施態樣中，本發明化合物為賈卡賓尼鈣鹽水合物晶形C2。在其他的實施態樣中，本發明化合物為賈卡賓尼鈣鹽水合物晶形C3。在一些實施態樣中，本發明化合物為非晶形賈卡賓尼鈣鹽。在一些實施態樣中，本發明化合物為非晶形賈卡賓尼鈣鹽水合物。

【0108】在一些實施態樣中，本發明化合物具有以本發明化合物計約2% w/w至約5% w/w之水含量。在其他的實施態樣中，本發明化合物具有約2% w/w至約4% w/w之水含量。在一些實施態樣中，水含量為約3% w/w至約5% w/w。在其他的實施態樣中，水含量為約3% w/w至約4% w/w。

【0109】在一些實施態樣中，本發明化合物為賈卡賓尼鈣鹽溶劑合物。在一些實施態樣中，本發明化合物為賈卡賓尼鈣鹽醇溶劑合物。在一些實施態樣中，本發明化合物為賈卡賓尼鈣鹽乙醇溶劑合物。在一些實施態樣中，本發明化合物為賈卡賓尼鈣鹽正丙醇溶劑合物。在一些實施態樣中，本發明化合物為賈卡賓尼鈣鹽異丙醇溶劑合物。在一些實施態樣中，本發明化合物為賈卡賓尼鈣鹽甲醇溶

劑合物。在一些實施態樣中，本發明化合物為賈卡賓尼鈣鹽正丁醇溶劑合物。

【0110】在一些實施態樣中，本發明化合物具有以本發明化合物計約0% w/w至約0.5% w/w之乙醇含量。在一些實施態樣中，本發明化合物具有以本發明化合物計約0.5% w/w至約8% w/w之乙醇含量。

【0111】在一些實施態樣中，本發明組成物係呈錠劑或膠囊形式。在一些實施態樣中，本發明組成物另包含有效量的額外的醫藥活性劑。在其他的實施態樣中，本發明組成物另包含有效量的二或多種額外的醫藥活性劑。

【0112】在一些實施態樣中，額外的醫藥活性劑為他汀。在一些實施態樣中，他汀為阿托伐他汀(atorvastatin)、辛伐他汀(simvastatin)、普伐他汀(pravastatin)、瑞舒伐他汀(rosuvastatin)、氟伐他汀(fluvastatin)、洛伐他汀(lovastatin)、皮塔伐他汀(pitavastatin)、美伐他汀(mevastatin)、達伐他汀(dalvastatin)、二氫康沛啶(dihydrocompactin)或西利伐他汀或其醫藥上可接受之鹽。在一些實施態樣中，他汀的醫藥上可接受之鹽為鈣鹽。在一些實施態樣中，他汀為阿托伐他汀鈣。

【0113】其他的例證性額外的醫藥活性劑包括但不限於降血脂劑、PCSK9(前蛋白轉化酶枯草溶菌素/kexin型9)抑制劑、膽固醇吸收抑制劑、ACC(乙醯基-CoA羧酶)抑制劑、ApoC-III(脂蛋白元C-III)抑制劑、ApoB(脂蛋白元B)合成抑制劑、ANGPTL 3(血管生成素樣蛋白3)抑制劑、

ANGPTL 4(血管生成素樣蛋白 4)抑制劑、ANGPTL 8(血管生成素樣蛋白 8)抑制劑、ACL(腺昔三磷酸檸檬酸裂解酶)抑制劑、微粒體轉移蛋白質抑制劑、非諾貝酸(fenofibric acid)、魚油、纖維酸、甲狀腺激素β受體促效劑、類法尼醇 X 受體(FXR)、CCR2/CCR5(C-C 化學激素受體類型 2(CCR2)和 5(CCR5))抑制劑或拮抗劑、半胱天冬酶蛋白酶抑制劑、ASK-1(細胞凋亡信號調節激酶 1)抑制劑、半乳糖凝集素-3蛋白質、NOX(菸鹼醯胺腺嘌呤二核苷酸磷酸氧化酶)抑制劑、迴腸膽汁酸轉運子、PPAR(過氧化體增殖物活化受體)促效劑、PPAR雙重促效劑、pan-PPAR促效劑、鈉-葡萄糖共轉運子 1 或 2(SGLT1 或 SGLT2)抑制劑、二肽基肽酶 4(DPP4)抑制劑、脂肪酸合成酶(FAS)抑制劑、類鐸受體拮抗劑、甲狀腺激素受體-β(THR-β)促效劑、肝導向之選擇性 THR-β 促效劑、ACO1 調節劑、1-骨髓過氧化酶抑制劑、1-己酮糖激酶(1-KHK)抑制劑、氧化壓力抑制劑、纖維母細胞生長因子 21(FGF21)或 19(FGF19)抑制劑、轉變生長因子 β-1(TGF-β1)促效劑、肝內生性脂質生成(DNL)抑制劑、烯醯基 CoA 水合酶抑制劑、膽固醇 7-α 羅化酶(Cyp7A1)促效劑、第 3 型膠原蛋白抑制劑及 CETP(膽固醇酯轉運蛋白)抑制劑。在一些實施態樣中，額外的醫藥活性劑為依澤替米貝(ezetimibe)。

【0114】在一些實施態樣中，額外的醫藥活性劑為避孕劑。如本文所使用的“避孕劑”係指促進受孕、受精或植入預防或預防或減少懷孕的可能性之任何醫藥活性劑。

在一些實施態樣中，避孕劑為乙烯雌二醇及炔諾酮之一或二者。在一些實施態樣中，避孕劑為乙烯雌二醇與炔諾酮之組合。在一些實施態樣中，避孕劑為雌激素、雌激素衍生物、助孕素或助孕素衍生物。

【0115】本發明提供用於治療或預防肝疾病或異常肝症狀之方法，其包含對有需要該治療或預防的個體投予有效量的本發明化合物。例證性肝疾病或異常肝症狀包括但不限於非酒精性脂肪肝疾病、非酒精性脂肪肝炎、酒精性脂肪性肝炎、肝硬化、發炎、纖維變性、部分纖維變性、原發性膽汁性肝硬化、原發性硬化膽道炎、肝衰竭、肝細胞癌、肝癌、肝脂肪變性、肝細胞氣球狀變性、肝小葉發炎及肝三酸甘油酯累積。在一些實施態樣中，肝疾病或肝症狀為非酒精性脂肪肝疾病或非酒精性脂肪肝炎。

【0116】本發明提供用於治療或預防個體內臟器官異常的纖維變性之方法，其包含對有需要該治療或預防的個體投予有效量的本發明化合物。在一些實施態樣中，內臟器官異常的纖維變性係在人個體中。

【0117】本發明提供用於治療或預防由個體的器官發炎反應所產生的疾病或異常症狀之方法，其包含對有需要該治療或預防的個體投予有效量的本發明化合物。在一些實施態樣中，發炎反應係於內臟器官中。在一些實施態樣中，個體為人類。

【0118】本發明提供用於治療或預防脂蛋白代謝疾患之方法，其包含對有需要該治療或預防的個體投予有效量

的本發明化合物。例證性脂蛋白代謝疾患包括但不限於異常血脂症、異常脂蛋白血症、混合型異常血脂症、動脈粥狀硬化心血管疾病(ASCVD)、IIb型高血脂症、家族性合併型高血脂症、家族性高膽固醇血症、家族性乳糜微粒血症症候群、高三酸甘油酯血症、異常 β -脂蛋白血症、脂蛋白過度生產、脂蛋白缺乏症、升高的總膽固醇、升高的低密度脂蛋白膽固醇濃度、升高的極低密度脂蛋白膽固醇濃度、升高的非HDL膽固醇濃度、升高的脂蛋白元B濃度、升高的脂蛋白元C-III濃度、升高的C-反應性蛋白濃度、升高的血纖維蛋白原濃度、升高的脂蛋白(a)濃度、升高的介白素-6濃度、升高的血管生成素樣蛋白3濃度、升高的血管生成素樣蛋白4濃度、升高的血清澱粉樣A濃度、升高的PCSK9、增加的血栓形成風險、增加的血凝塊風險、低的HDL-膽固醇濃度、升高的低密度脂蛋白濃度、升高的極低密度脂蛋白濃度、升高的三酸甘油酯濃度、延長的餐後脂血症、膽汁中脂質消除、代謝障礙、膽汁中磷脂消除、膽汁中氯固醇消除、異常膽汁生產、過氧化體增殖物活化受體相關性疾患、高膽固醇血症、高血脂症及內臟性肥胖。在一些實施態樣中，脂蛋白代謝疾患為混合型異常血脂症、動脈粥狀硬化心血管疾病(ASCVD)、IIb型高血脂症或家族性合併型高血脂症。在一些實施態樣中，脂蛋白代謝疾患為家族性高膽固醇血症。

【0119】本發明提供用於降低個體的總膽固醇、低密度脂蛋白膽固醇濃度、極低密度脂蛋白膽固醇濃度、非

HDL膽固醇濃度、脂蛋白元B濃度、脂蛋白元C-III濃度、C-反應性蛋白濃度、血纖維蛋白原濃度、脂蛋白(a)濃度、介白素-6濃度、血管生成素樣蛋白3濃度、血管生成素樣蛋白4濃度、血清澱粉樣A濃度、PCSK9濃度、低密度脂蛋白濃度、極低密度脂蛋白濃度或三酸甘油酯濃度之方法，其包含對有需要該降低的個體投予有效量的本發明化合物。在一些實施態樣中，本發明提供用於降低個體的三酸甘油酯濃度或LDL-膽固醇之方法，其包含對有需要該降低的個體投予有效量的本發明化合物。

【0120】本發明提供用於降低個體血清或血漿中個體的富含膽固醇餘留物之ApoB-脂蛋白或富含三酸甘油酯餘留物之ApoB-脂蛋白濃度之方法，其包含對有需要該降低的個體投予有效量的本發明化合物。在一些實施態樣中，本發明提供用於降低個體血漿中個體的富含膽固醇及富含三酸甘油酯餘留物ApoB-脂蛋白(C-TRL)之方法，其包含對有需要該降低的個體投予有效量的本發明化合物。

【0121】本發明提供用於增加個體的富含膽固醇餘留之ApoB-脂蛋白或富含三酸甘油酯餘留物之ApoB-脂蛋白的肝清除率之方法，其包含對有需要該增加的個體投予有效量的本發明化合物。在一些實施態樣中，本發明提供用於提高或增加個體的C-TRL的肝清除率之方法，其包含對有需要該提高或增加的個體投予有效量的本發明化合物。不受任何理論的束縛，C-TRL之快速的肝清除率導致動脈中較少的膽固醇沈積(較少的斑堵塞)。因此，增加富含膽

固醇餘留物之 ApoB-脂蛋白、富含三酸甘油酯餘留物之 ApoB-脂蛋白或 C-TRL 的肝清除率可用於治療或預防心血管疾病，包括動脈粥狀硬化症。

【0122】本發明提供用於降低個體的血栓形成或血凝塊風險之方法，其包含對有需要該降低的個體投予有效量的本發明化合物。

【0123】本發明提供用於治療或預防葡萄糖代謝疾患之方法，其包含對有需要該治療或預防的個體投予有效量的本發明化合物。例證性葡萄糖代謝疾患包括但不限於胰島素抗性、葡萄糖耐受不良、空腹血糖不良(血液中的濃度)、糖尿病、家族性部分性脂失養、脂失養、肥胖症、周邊脂萎縮、糖尿病腎病變、糖尿病視網膜病變、腎疾病及敗血症。在一些實施態樣中，肥胖症為中央型肥胖症。

【0124】本發明提供用於治療或預防動脈粥狀代謝症候群之方法，其包含對有需要該治療或預防的個體投予有效量的本發明化合物。在一些實施態樣中，本發明提供降低個體發展出動脈粥狀代謝症候群的風險之方法，其包含對有需要該降低的個體投予有效量的本發明化合物。動脈粥狀代謝症候群(如第 2 型糖尿病)增加富含膽固醇及富含三酸甘油酯餘留物之 ApoB-脂蛋白(C-TRL)的血漿含量。在一些實施態樣中，動脈粥狀代謝症候群包括代謝症候群，其可由包括腹部肥胖症、葡萄糖耐受不良、異常血脂症及上升的血壓之一系列症狀定義。在一些實施態樣中，動脈粥狀代謝症候群包括與增加的心血管疾病風險相關聯

的一或多種症狀或與上升的血壓、增加的 LDL-C、降低的 HDL-C 及 / 或增加的血糖含量相關聯的一或多種症狀。

【0125】本發明提供用於治療或預防心血管疾患或相關性血管疾患之方法，其包含對有需要該治療或預防的個體投予有效量的本發明化合物。例證性心血管疾患或相關性血管疾患包括但不限於動脈硬化症、動脈粥狀硬化症、高血壓、冠狀動脈疾病、心肌梗塞、心律不整、心房微顫、心瓣膜疾病、心臟衰竭、心肌病、肌病變、心包炎、陽萎及血栓性疾患。

【0126】本發明提供用於治療或預防 C-反應性蛋白相關性疾患之方法，其包含對有需要該治療或預防的個體投予有效量的本發明化合物。在一些實施態樣中，C-反應性蛋白相關性疾患為發炎、缺血性壞死或血栓性疾患。

【0127】本發明提供用於治療或預防與調節發炎標記物或 C-反應性蛋白相關的疾患之方法，其包含對有需要該治療或預防的個體投予有效量的本發明化合物。在一些實施態樣中，與調節發炎標記物或 C-反應性蛋白相關的疾患為發炎、缺血性壞死或血栓性疾患。

【0128】本發明提供用於治療或預防阿耳滋海默(Alzheimer)氏症之方法，其包含對有需要該治療或預防的個體投予有效量的本發明化合物。

【0129】本發明提供用於治療或預防帕金森(Parkinson)氏症之方法，其包含對有需要該治療或預防的個體投予有效量的本發明化合物。

【0130】本發明提供用於治療或預防胰臟炎之方法，其包含對有需要該治療或預防的個體投予有效量的本發明化合物。本發明提供用於預防或降低發展出胰臟炎的風險之方法，其包含對有需要該預防或降低的個體投予有效量的本發明化合物。

【0131】本發明提供用於治療或預防肺疾患之方法，其包含對有需要該治療或預防的個體投予有效量的本發明化合物。在一些實施態樣中，肺疾患為慢性阻塞性肺疾病或特發性肺纖維變性。

【0132】本發明提供用於治療或預防肌肉骨骼不適症之方法，其包含對有需要該治療或預防的個體投予有效量的本發明化合物。在一些實施態樣中，肌肉骨骼不適症為肌痛症。在另一實施態樣中，肌肉骨骼不適症為肌炎。

【0133】本發明提供用於治療或預防硫酸酯酶-2相關性疾患之方法，其包含對有需要該治療或預防的個體投予有效量的本發明化合物。在一些實施態樣中，硫酸酯酶-2相關性疾患為肝硫酸酯酶-2相關性疾患。在一些實施態樣中，硫酸酯酶-2相關性疾患為脂質生成或脂質調節障礙。

【0134】脂質生成障礙的實例包括但不限於糖尿病和相關症狀、肥胖症、肝脂肪變性、非酒精性脂肪性肝炎、癌症、心血管疾病(高三酸甘油酯血症)及皮膚疾患。

【0135】脂質調節障礙的實例包括但不限於升高的總膽固醇、升高的低密度脂蛋白膽固醇(LDL-C)、升高的脂蛋白元B(Apo B)、升高的三酸甘油酯及升高的非高密度脂

蛋白膽固醇。

【0136】本發明提供用於向下調節個體中的肝硫酸酯酶-2表現之方法，其包含對有需要該向下調節的個體投予有效量的本發明化合物。

【0137】本發明提供用於治療或預防 ApoC-III相關性疾患之方法，其包含對有需要該治療或預防的個體投予有效量的本發明化合物。在一些實施態樣中，ApoC-III相關性疾患為本發明所述之脂質生成或脂質調節障礙。

【0138】本發明提供用於治療或預防 ACC1相關性疾患之方法，其包含對有需要該治療或預防的個體投予有效量的本發明化合物。在一些實施態樣中，ACC1相關性疾患為本發明所述之脂質生成或脂質調節障礙。

【0139】本發明提供用於治療或預防 ADH-4相關性疾患之方法，其包含對有需要該治療或預防的個體投予有效量的本發明化合物。在一些實施態樣中，ADH-4相關性疾患為本發明所述之脂質生成或脂質調節障礙。

【0140】本發明提供用於治療或預防 TNF- α 相關性疾患之方法，其包含對有需要該治療或預防的個體投予有效量的本發明化合物。在一些實施態樣中，TNF- α 相關性疾患為發炎。

【0141】本發明提供用於治療或預防 MCP-1相關性疾患之方法，其包含對有需要該治療或預防的個體投予有效量的本發明化合物。在一些實施態樣中，MCP-1相關性疾患為發炎。

【0142】本發明提供用於治療或預防MIP-1 β 相關性疾患之方法，其包含對有需要該治療或預防的個體投予有效量的本發明化合物。在一些實施態樣中，MIP-1 β 相關性疾患為發炎。

【0143】本發明提供用於治療或預防CCR5相關性疾患之方法，其包含對有需要該治療或預防的個體投予有效量的本發明化合物。在一些實施態樣中，CCR5相關性疾患為發炎。

【0144】本發明提供用於治療或預防CCR2相關性疾患之方法，其包含對有需要該治療或預防的個體投予有效量的本發明化合物。在一些實施態樣中，CCR2相關性疾患為發炎。

【0145】本發明提供用於治療或預防NF- κ B相關性疾患之方法，其包含對有需要該治療或預防的個體投予有效量的本發明化合物。在一些實施態樣中，NF- κ B相關性疾患為發炎。

【0146】本發明提供用於治療或預防TIMP-1相關性疾患之方法，其包含對有需要該治療或預防的個體投予有效量的本發明化合物。在一些實施態樣中，TIMP-1相關性疾患為纖維變性。在一些實施態樣中，纖維變性為肝纖維變性。

【0147】本發明提供用於治療或預防MMP-2相關性疾患之方法，其包含對有需要該治療或預防的個體投予有效量的本發明化合物。在一些實施態樣中，MMP-2相關性疾

患為肝致癌或癌症。

【0148】在一些實施態樣中，本發明之治療性或預防性方法另包含投予有效量的額外的醫藥活性劑。在一些實施態樣中，本發明之治療性或預防性方法另包含投予有效量的二或多種額外的醫藥活性劑。在一些實施態樣中，額外的醫藥活性劑為他汀。在一些實施態樣中，他汀為阿托伐他汀、辛伐他汀、普伐他汀、瑞舒伐他汀、氟伐他汀、洛伐他汀、皮塔伐他汀、美伐他汀、達伐他汀、二氫康沛啶或西利伐他汀或其醫藥上可接受之鹽。在一些實施態樣中，他汀為阿托伐他汀鈣。

【0149】例證性額外的醫藥活性劑係如本發明所揭示。在一些實施態樣中，額外的醫藥活性劑為人類激素 FGF19。

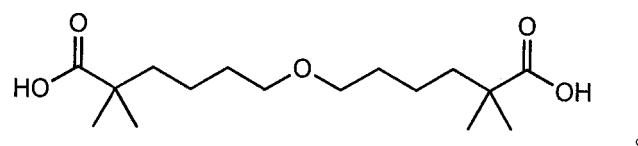
定義

【0150】術語“約”當緊接於數值前時，其意指至多數值之 $\pm 20\%$ 。例如，“約”數值意指至多數值之 $\pm 20\%$ ，在一些實施態樣中，至多 $\pm 19\%$ 、至多 $\pm 18\%$ 、至多 $\pm 17\%$ 、至多 $\pm 16\%$ 、至多 $\pm 15\%$ 、至多 $\pm 14\%$ 、至多 $\pm 13\%$ 、至多 $\pm 12\%$ 、至多 $\pm 11\%$ 、至多 $\pm 10\%$ 、至多 $\pm 9\%$ 、至多 $\pm 8\%$ 、至多 $\pm 7\%$ 、至多 $\pm 6\%$ 、至多 $\pm 5\%$ 、至多 $\pm 4\%$ 、至多 $\pm 3\%$ 、至多 $\pm 2\%$ 、至多 $\pm 1\%$ 、至多少於 $\pm 1\%$ 或其中的任何其他值或值之範圍。

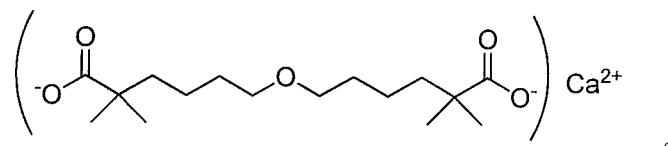
【0151】“個體”為人類或非人類哺乳動物，例如

牛、馬、貓、犬、嚙齒動物或非人類靈長類動物。人類可為男性或女性、兒童、青少年或成年人。女性可為初經前或初經後。

【0152】如本文所使用的“賈卡賓尼”(美國適用的名稱)具有化學名稱6-(5-羧基-5-甲基己氧基)-2,2-二甲基己酸，其亦稱為6-(5-羧基-5-甲基己氧基)-2,2-二甲基己酸或6,6'-氨基雙(2,2-二甲基己酸)，且具有結構：



【0153】如本文所使用的“賈卡賓尼鈣鹽”具有結構：



【0154】例證性鹼性化合物的醫藥上可接受之鹽包括無機酸或有機酸的那些鹽，例如鹽酸、硫酸、磷酸、甲礦酸、樟腦礦酸、草酸、順丁烯二酸、琥珀酸、檸檬酸、甲酸、氫溴酸、苯甲酸、酒石酸、反丁烯二酸、水楊酸、扁桃酸或碳酸之鹽。在一些實施態樣中，適合形成酸加成鹽之無機酸或有機酸的實例包括但不限於鹽酸、硫酸、磷酸、甲礦酸、樟腦礦酸、草酸、順丁烯二酸、琥珀酸、檸檬酸、甲酸、氫溴酸、苯甲酸、酒石酸、反丁烯二酸、水楊酸、扁桃酸或碳酸等。

【0155】例證性酸性化合物(例如賈卡賓尼)的醫藥上

可接受之鹽包括鹼金屬鹽(例如鋰、鈉和鉀鹽)、鹼土金屬鹽(例如鈣和鎂鹽)、鋁鹽、銨鹽及以有機胺(諸如苄星(benzathine)(N,N'-二苯甲基乙二胺))之鹽、膽鹼、二乙醇胺、乙二胺、甲基葡萄糖胺(meglumine)(N-甲基葡萄糖胺)、苯明(benethamine)(N-苯甲基苯乙胺)、二乙胺、哌啶、胺基丁三醇(2-胺基-2-羥基甲基-1,3-丙二醇)及普魯卡因。在一些實施態樣中，衍生自無機鹼的醫藥上可接受之鹽包括但不限於鈉、鉀、鋰、銨、鈣、鎂、鐵、鋅、銅、錳、鋁鹽及類似者。衍生自有機鹼的醫藥上可接受之鹽包括但不限於一級胺、二級胺和三級胺、經取代之胺(包括天然生成的經取代之胺)、環狀胺及鹼性離子交換樹脂之鹽，諸如氨、異丙基胺、三甲基胺、二乙基胺、三乙基胺、三丙基胺、二乙醇胺、乙醇胺、丹醇(deanol)、2-二甲基胺基乙醇、2-二乙基胺基乙醇、二環己基胺、賴氨酸、精氨酸、組氨酸、咖啡因、普魯卡因、海巴明(hydrabamine)、膽鹼、甜菜鹼、苯明、苄星、乙二胺、葡萄糖胺、甲基葡萄糖胺、可可鹼、三乙醇胺、胺基丁三醇、嘌呤、哌啶、哌啶、N-乙基哌啶、多胺樹脂及類似者。

【0156】當與本發明化合物聯合使用時，“有效量”意指本發明化合物的量，當其單獨或與額外的醫藥活性劑組合投予個體以治療或預防疾患或異常症狀時，該量有效治療或預防疾患或異常症狀。

【0157】當與額外的醫藥活性劑聯合使用時，“有效量”意指額外的醫藥活性劑的量，當其單獨或與本發明化

合物組合投予個體以治療或預防疾患或異常症狀時，該量有效治療或預防疾患或異常症狀。

【0158】除非另有其他指示，否則本文所提及之所有的重量百分比(亦即“重量%”及“wt.%”及w/w)係相對於混合物或組成物的總重量，可視情況而定。

【0159】如本文所使用的“ D_{90} ”或“PSD90”意指本發明化合物的90%粒子具有小於所指示之直徑的直徑。例如，75微米之 D_{90} 或PSD90意指所指示的本發明化合物的90%粒子累積體積具有小於75微米之直徑。同樣地，如本文所使用的“ D_{50} ”或“PSD50”意指本發明化合物的50%粒子累積體積具有小於所指示之直徑的直徑。亦如本文所使用的“ D_{10} ”或“PSD10”意指本發明化合物的10%粒子累積體積具有小於所指示之直徑的直徑。

【0160】如本文所使用的“立即釋放”組成物係指在投予個體1小時內釋放至少75%(以重量計)之本發明化合物的本發明組成物。在一些實施態樣中，本發明之立即釋放組成物係在投予個體45分鐘內釋放至少75重量%、至少80重量%、至少85重量%、或至少90重量%之本發明化合物。

【0161】如本文所使用的“ $AUC_{(0-24)}$ ”係指在化合物投予後從時間0至24小時之血漿濃度-時間曲線下的面積。

【0162】如本文所使用與“ $AUC_{(0-t_{1dc})}$ ”、“ $AUC_{(0-t_{1qc})}$ ”、“ $AUC_{(0-t_{1c})}$ ”及“ $AUC_{(0-t)}$ ”為同義字的“ AUC_{last} ”係指在化合物投予後從時間0至最後可檢測的

化合物濃度之血漿濃度-時間曲線下的面積。如本文所使用的“基線血漿或血清 LDL-C”係指如在投予本發明化合物前所測量的個體之血漿或血清 LDL-C。

【0163】如本文所使用的個體正處於降血脂藥、藥物或劑(諸如他汀)之“穩定劑量”係指已服用相同劑量的降血脂藥(例如他汀類)一段時期的個體，其中個體的 LDL-C 血清或血漿濃度已穩定。如本文所使用的“穩定”意指在個體血清或血漿濃度中的 LDL-C 之新穩態含量係在開始降血脂藥後的某一時間達成且從當天起以相對恆定維持在新穩態含量之合理範圍內($\pm 15\%$)。

【0164】如本文所使用的“他汀療法”係指對個體投予他汀之治療。在一些實施態樣中，個體“正經歷他汀療法”，亦即正以他汀投予。在一些實施態樣中，他汀療法為最大耐受之他汀療法。在一些實施態樣中，他汀療法對治療或預防如本發明所揭示之疾病或症狀無效。在一些實施態樣中，他汀療法對降低個體的 LDL-C 濃度、降低個體的三酸甘油酯濃度或提高個體的 HDL-C 濃度至標準值或個體的目標值無效。如本文所使用的“最大耐受之他汀療法”係指包含投予對特定個體為最大耐受劑量的他汀日劑量之治療方案。“最大耐受劑量”意指可投予個體而不在個體中引起不可接受的不良副作用之最高的他汀劑量。

【0165】如本文所使用的“患有同型合子家族性高膽固醇血症(HoFH)的個體”或“HoFH個體”為藉由基因確認或臨床診斷而測定患有 HoFH 的個體。患有 HoFH 的個體

(1)在 LDL-受體、脂蛋白元 B、PCSK9 或 LDL-RAP1 (LDL-受體轉接蛋白 1) 基因座上具有兩個突變的對偶基因之基因確認。例如，個體可在 LDL-受體、脂蛋白元 B、PCSK9 或 LDL-RAP1 基因座上具有配對或相同(同型合子)或兩個未配對或不同的(複合同型合子或複合異型合子)對偶基因突變；或(2)經臨牀上測定具有(a)未經治療之 $LDL-C > 500$ 毫克/公升(12.92 毫莫耳/公升)或經治療之 $LDL-C \geq 300$ 毫克/公升(7.76 毫莫耳/公升)且同時在 10 歲前出現皮膚或腱黃色瘤或父母雙方都有異型合子家族性高膽固醇血症之證據，或(b)正處於最大耐受之降血脂藥物療法的 $LDL-C > 300$ 毫克/公升(7.76 毫莫耳/公升)。臨床診斷(表現型)僅為 HoFH 的指標，但是有一些不符合臨床的 $LDL-C$ 限制之個體(例如個體具有 $LDL-C \leq 500$ 毫克/公升或 $LDL-C < 300$ 毫克/公升)卻以基因確認患有 HoFH。同樣地，個體可經臨床診斷為患有 HoFH，但以基因確認卻不盡然。

【0166】如本文所使用的“患有異型合子家族性高膽固醇血症(HoFH)的個體”或“HoFH個體”為藉由基因確認或臨床診斷而測定患有 HoFH 的個體。患有 HoFH 之個體經臨床測定具有 $LDL-C \geq 190$ 毫克/公升。

【0167】通常不對四種基因之各者進行基因型分析，因為分析冗長、昂貴且結果的解釋仍有爭議。例如，導致單一胺基酸或小變化之 DNA 多形性變化可能導致很少或沒有任何的蛋白質功能變化，但是此基因變異被視為群體中的主要基因之“突變”或“變異”。功能活性的不明確解

釋不為精確的基因分類所容許。此外，其他的基因及環境因子導致表現型變異。出於上述原因，在醫學實施中，家族性高膽固醇血症且更特別為同型合子家族性高膽固醇血症之分類通常係基於臨床解釋。臨床解釋有時以個體及若可行時以父母，兄弟姊妹及其他親屬之LDL-受體、脂蛋白元B、PCSK9及LDL-RAP1的兩個對偶基因之後續的基因分析支持。

【0168】

表A. 家族性高膽固醇血症之基因遺傳及術語的實例

		來自母親遺傳之基因				
來自父親遺傳之基因	突變	無	LDL-R (位置1)	LDL-R (位置2)	ApoB (位置1)	LDL-R (位置1) 加上ApoB (位置1)
	無	正常	異型合子	異型合子	異型合子	複合 異型合子
	LDL-R (位置1)	異型合子	同型合子	複合 同型合子	複合 異型合子	同型合子
	LDL-R (位置2)	異型合子	複合 同型合子	同型合子	複合 異型合子	複合 同型合子
	ApoB (位置1)	異型合子	複合 異型合子	複合 異型合子	同型合子	同型合子
	LDL-R (位置1) 加上ApoB (位置1)	複合 異型合子	同型合子	複合 同型合子	同型合子	雙重 同型合子

粒徑分布

【0169】在一些實施態樣中，本發明化合物之PSD90

係藉由減小粒徑而達成，例如以微粒化或研磨。在一些實施態樣中，微粒化或研磨係使用針磨機(pinmill)達成。在一些實施態樣中，微粒化或研磨係使用Fitzmill達成。

【0170】在一些實施態樣中，本發明化合物具有35微米至約90微米範圍之PSD90。在一些實施態樣中，本發明化合物具有36微米至約90微米範圍之PSD90。在一些實施態樣中，本發明化合物具有37微米至約90微米範圍之PSD90。在一些實施態樣中，本發明化合物具有38微米至約90微米範圍之PSD90。在一些實施態樣中，本發明化合物具有39微米至約90微米範圍之PSD90。在一些實施態樣中，本發明化合物具有40微米至約90微米範圍之PSD90。

【0171】在一些實施態樣中，本發明化合物具有35微米至約85微米範圍之PSD90。在一些實施態樣中，本發明化合物具有36微米至約85微米範圍之PSD90。在一些實施態樣中，本發明化合物具有37微米至約85微米範圍之PSD90。在一些實施態樣中，本發明化合物具有38微米至約85微米範圍之PSD90。在一些實施態樣中，本發明化合物具有39微米至約85微米範圍之PSD90。在一些實施態樣中，本發明化合物具有40微米至約85微米範圍之PSD90。

【0172】在一些實施態樣中，本發明化合物具有35微米至約80微米範圍之PSD90。在一些實施態樣中，本發明化合物具有36微米至約80微米範圍之PSD90。在一些實施態樣中，本發明化合物具有37微米至約80微米範圍之PSD90。在一些實施態樣中，本發明化合物具有38微米至

約 80 微米範圍之 PSD90。在一些實施態樣中，本發明化合物具有 39 微米至約 80 微米範圍之 PSD90。在一些實施態樣中，本發明化合物具有 40 微米至約 80 微米範圍之 PSD90。

【0173】在一些實施態樣中，本發明化合物具有 35 微米至約 75 微米範圍之 PSD90。在一些實施態樣中，本發明化合物具有 36 微米至約 75 微米範圍之 PSD90。在一些實施態樣中，本發明化合物具有 37 微米至約 75 微米範圍之 PSD90。在一些實施態樣中，本發明化合物具有 38 微米至約 75 微米範圍之 PSD90。在一些實施態樣中，本發明化合物具有 39 微米至約 75 微米範圍之 PSD90。在一些實施態樣中，本發明化合物具有 40 微米至約 75 微米範圍之 PSD90。

【0174】在其他的實施態樣中，本發明化合物具有 45 微米至約 90 微米範圍之 PSD90。在其他的實施態樣中，本發明化合物具有 45 微米至約 85 微米範圍之 PSD90。在其他的實施態樣中，本發明化合物具有 45 微米至約 80 微米範圍之 PSD90。在其他的實施態樣中，本發明化合物具有 45 微米至約 75 微米範圍之 PSD90。

【0175】在一些實施態樣中，本發明化合物具有 50 微米至約 90 微米範圍之 PSD90。在一些實施態樣中，本發明化合物具有 50 微米至約 85 微米範圍之 PSD90。在一些實施態樣中，本發明化合物具有 50 微米至約 80 微米範圍之 PSD90。在一些實施態樣中，本發明化合物具有 50 微米至約 75 微米範圍之 PSD90。

【0176】在一些實施態樣中，本發明化合物具有 35 微

米、36微米、37微米、38微米、39微米、40微米、41微米、42微米、43微米、44微米、45微米、46微米、47微米、48微米、49微米、50微米、51微米、52微米、53微米、54微米、55微米、56微米、57微米、58微米、59微米、60微米、61微米、62微米、63微米、64微米、65微米、66微米、67微米、68微米、69微米、70微米、71微米、72微米、73微米、74微米、75微米、76微米、77微米、78微米、79微米、80微米、81微米、82微米、83微米、84微米、85微米、86微米、87微米、88微米、89微米、90微米或起至該等直徑中任一者之範圍內的值之PSD90。

【0177】在一些實施態樣中，本發明化合物具有約44微米、約45微米、約46微米、約47微米、約48微米、約49微米、約50微米、約51微米、約52微米、約53微米、約54微米、約55微米、約56微米、約57微米、約58微米、約59微米、約60微米、約61微米、約62微米、約63微米、約64微米、約65微米、約66微米、約67微米、約68微米、約69微米、約70微米、約71微米、約72微米、約73微米、約74微米、約75微米、約76微米、約77微米、約78微米、約79微米、約80微米、約81微米、約82微米、約83微米、約84微米、約85微米、約86微米、約87微米、約88微米、約89微米、約90微米或起至該等直徑中任一者之範圍內的值之PSD90。

【0178】不受任何理論的束縛，具有約50微米至約62

微米之 PSD90 的本發明化合物特別能成為具有所欲性質的壓製錠調配物，諸如高載藥量、良好的壓縮性、快速的溶解輪廓及最小的破裂至無破裂。

【0179】在一些實施態樣中，本發明化合物之粒徑分布及 PSD90 係以雷射光繞射粒徑分布分析測定。粒徑分布係依照夫朗和斐(Fraunhofer)光繞射方法測定。在此方法中，相干雷射光束通過樣品及令所得繞射圖案聚焦在多元件檢測器上。因為繞射圖案係取決於其他參數中的粒徑，所以粒徑分布可基於所測量的樣品之繞射圖案計算。該方法更詳細說明於 USP38-NF33, <429> Light Diffraction Measurement of Particle Size 中。

溶解輪廓

【0180】在一些實施態樣中，本發明化合物具有其隨時間的(%溶解)特徵化之溶解輪廓。例如，溶解輪廓可具有在 $37^{\circ}\text{C} \pm 5^{\circ}\text{C}$ 下於 pH 5.0 乙酸鉀緩衝液中以 45 分鐘或少於 45 分鐘時間的至少 80% 之(%溶解)值，其係以使用 210 奈米偵測波長的高性能液相層析術測量。在一些實施態樣中，本發明化合物為鈣鹽。在一些實施態樣中，鈣鹽為鈣鹽水合物。在一些實施態樣中，本發明化合物為非晶形固體。在一些實施態樣中，本發明化合物為結晶多晶形物。在一些實施態樣中，鈣鹽水合物為鈣鹽水合物晶形 1。在一些實施態樣中，鈣鹽水合物為鈣鹽水合物晶形 2。在其他的實施態樣中，本發明化合物為賈卡賓尼鈣鹽水合物晶形

C3。在其他的實施態樣中，本發明化合物為賈卡賓尼鈣鹽水合物晶形C2。在其他的實施態樣中，本發明化合物為賈卡賓尼鈣鹽水合物晶形C1。

【0181】在一些實施態樣中，本發明化合物為鈣鹽溶劑合物。在一些實施態樣中，鈣鹽溶劑合物為鈣鹽乙醇溶劑合物。

【0182】在一些實施態樣中，本發明化合物具有在 $37^{\circ}\text{C} \pm 5^{\circ}\text{C}$ 下於pH 5.0乙酸鉀緩衝液中以45分鐘或少於45分鐘時間的至少80%之賈卡賓尼的%溶解值特徵化之溶解輪廓，其係以使用210奈米偵測波長的高性能液相層析術測量。在一些實施態樣中，本發明化合物具有在 $37^{\circ}\text{C} \pm 5^{\circ}\text{C}$ 下於pH 5.0乙酸鉀緩衝液中以45分鐘或少於45分鐘時間的至少90%之賈卡賓尼的%溶解值特徵化之溶解輪廓，其係以使用210奈米偵測波長的高性能液相層析術測量。參見實施例13之用於測定%溶解值之詳細方法。

【0183】在一些實施態樣中，本發明化合物具有在 $37^{\circ}\text{C} \pm 5^{\circ}\text{C}$ 下於pH 5.0乙酸鉀緩衝液中以45分鐘或少於45分鐘時間的至少80%、至少81%、至少82%、至少83%、至少85%、至少86%、至少87%、至少88%、至少89%、至少90%、至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、或至少95%或來自該等百分比之範圍內的任何值(例如85%至90%溶解值)之%溶解值特徵化之溶解輪廓，其係以使用210奈米偵測波長的高性能液相層析術測量。

【0184】在一些實施態樣中，本發明化合物具有在 $37^{\circ}\text{C} \pm 5^{\circ}\text{C}$ 下於pH 5.0乙酸鉀緩衝液中以45分鐘或少於45分鐘時間的至少80%、至少81%、至少82%、至少83%、至少85%、至少86%、至少87%、至少88%、至少89%、至少90%、至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、或至少95%或來自該等百分比之範圍內的任何值(例如85%至90%溶解值)之%溶解值特徵化之溶解輪廓，其係以使用210奈米偵測波長的高性能液相層析術測量。

°C ± 5°C 下於 pH 5.0 乙酸鉀緩衝液中以 30 分鐘或少於 30 分鐘時間的至少 70% 之 % 溶解值特徵化之溶解輪廓，其係以使用 210 奈米偵測波長的高性能液相層析術測量。在一些實施態樣中，醫藥上可接受之鹽為鈣鹽。在一些實施態樣中，鈣鹽為鈣鹽水合物。在一些實施態樣中，本發明化合物為非晶形固體。在一些實施態樣中，本發明化合物為結晶多晶形物。在一些實施態樣中，鈣鹽水合物為鈣鹽水合物晶形 1。在一些實施態樣中，鈣鹽水合物為鈣鹽水合物晶形 2。在一些實施態樣中，鈣鹽水合物為鈣鹽水合物晶形 C3。在一些實施態樣中，鈣鹽水合物為鈣鹽水合物晶形 C2。在一些實施態樣中，鈣鹽水合物為鈣鹽水合物晶形 C1。

【0185】

表B. 例證性賈卡賓尼鈣之多晶形式的總結

	晶形1	晶形2	晶形3	賈卡賓尼鈣鹽 乙醇溶劑合物	非晶形
外觀	白色固體	白色固體	白色固體	白色固體	白色固體
熱分析 (TGA/DTA)	以TGA在至多180°C記錄 3.6%之重量損失。以 DTA在133°C開始(高峰 在153°C)的單一吸熱事 件。	以TGA在至多約200°C記錄 3.6 wt.%之重量損失。	以TGA在至多約200°C 記錄5.3%之重量損失。	以TGA在至多約160°C記錄 4.8%之重量損失。以DTA 在110°C開始(高峰在137°C) 的單一吸熱事件。	以TGA在至多約150°C記錄 3.1 wt.%之重量損失。
熱分析 (DSC)	N/A	以DSC觀察到在49°C開始 (高峰在62°C)的單一吸熱， 繼而在176°C開始(高峰在 194°C)的單一吸熱。	以DSC觀察到在31°C開始 (高峰在35°C)的單一吸熱， 繼而在150°C開始(高峰在 167°C)的單一吸熱。	N/A	以DSC未記錄任何熱事件。
殘餘溶劑 (GC)	乙醇 - 1100 ppm	乙醇 - 288 ppm	乙醇 - 76070 ppm	乙醇 - 28628 ppm 三級丁基甲醚-511 ppm	N/A
水分含量 (KF)	平均 3.5% w/w	平均 3.1 % w/w	平均 2.1 % w/w	N/A	平均 2.6 % w/w
% 賈卡賓尼 ¹ (HPLC/CAD)	87.52 % (w/w%)	89.57 % (w/w%)	83.98 % (w/w%)	90.51 % (w/w%)	88.85 % (w/w%)
粒徑 (PSD)	D10 = 8.9 微米 D50 = 24.3 微米 D90 = 44.1 微米	D10 = 5.0 微米 D50 = 14.4 微米 D90 = 38.2 微米	D10 = 8.8 微米 D50 = 20.4 微米 D90 = 44.3 微米	D10 = 3.3 微米 D50 = 31.8 微米 D90 = 85.0 微米	D10 = 5.2 微米 D50 = 26.4 微米 D90 = 60.3 微米

¹% 賈卡賓尼表示歸因於賈卡賓尼共軛物基礎組份之重量百分比，其排除鈣或水含量的重量。

TGA = 熱重量分析； DTA = 微差熱分析； DSC = 氣差掃描熱量法； GC = 氣相層析術； KF = 卡爾費歇爾； HPLC/CAD = 具有荷電之氣液膜檢測器的高性能液相層析術； PSD = 粒徑分布

【0186】在一些實施態樣中，本發明化合物具有在 $37^{\circ}\text{C} \pm 5^{\circ}\text{C}$ 下於pH 5.0乙酸鉀緩衝液中以45分鐘或少於45分鐘時間的至少85%之%溶解值特徵化之溶解輪廓，其係以使用210奈米偵測波長的高性能液相層析術測量。在一些實施態樣中，本發明化合物具有在 $37^{\circ}\text{C} \pm 5^{\circ}\text{C}$ 下於pH 5.0乙酸鉀緩衝液中以45分鐘或少於45分鐘時間的至少90%之%溶解值特徵化之溶解輪廓，其係以使用210奈米偵測波長的高性能液相層析術測量。

【0187】在一些實施態樣中，本發明化合物具有在 $37^{\circ}\text{C} \pm 5^{\circ}\text{C}$ 下於pH 5.0乙酸鉀緩衝液中以30分鐘或少於30分鐘時間的至少70%、至少71%、至少72%、至少73%、至少74%、或至少75%、或起至該等百分比中任一者之範圍內的值之%溶解值特徵化之溶解輪廓，其係以使用210奈米偵測波長的高性能液相層析術測量。

【0188】在一些實施態樣中，本發明化合物包含非晶形或晶形賈卡賓尼或其醫藥上可接受之鹽，其具有包含下列值之溶解輪廓：(1)在 $37^{\circ}\text{C} \pm 5^{\circ}\text{C}$ 下於pH 5.0乙酸鉀緩衝液中不超過45分鐘的至少80%之%溶解值，其係以使用210奈米偵測波長的高性能液相層析術測量，及(2)在 $37^{\circ}\text{C} \pm 5^{\circ}\text{C}$ 下於pH 5.0乙酸鉀緩衝液中不超過30分鐘的至少70%之%溶解值，其係以使用210奈米偵測波長的高性能液相層析術測量。

【0189】本發明另提供賈卡賓尼的醫藥上可接受之鹽，該醫藥上可接受之鹽具有(a) 40微米至約75微米範圍

之 PSD90，其係以雷射光繞射測量，及(b)下列特徵之溶解輪廓(%溶解值)：(1)在 $37^{\circ}\text{C} \pm 5^{\circ}\text{C}$ 下於 pH 5.0 乙酸鉀緩衝液中以不超過 45 分鐘的至少 80% 之 % 溶解值，其係以使用 210 奈米偵測波長的高性能液相層析術測量，或(2)在 $37^{\circ}\text{C} \pm 5^{\circ}\text{C}$ 下於 pH 5.0 乙酸鉀緩衝液中以不超過 30 分鐘的至少 70% 之 % 溶解值，其係以使用 210 奈米偵測波長的高性能液相層析術測量。

【0190】 在一些實施態樣中，溶解輪廓係使用本發明組成物測量。在一些實施態樣中，本發明化合物之溶解輪廓係使用呈錠劑形式的本發明組成物測量。在一些實施態樣中，錠劑為壓製錠。在一些實施態樣中，壓製錠為包膜之壓製錠。

【0191】 在一些實施態樣中，本發明化合物之溶解輪廓係使用呈膠囊形式的本發明組成物測量。

水及乙醇含量

【0192】 在一些實施態樣中，本發明化合物具有以本發明化合物計約 1% w/w 至約 6% w/w 之水含量。在一些實施態樣中，本發明化合物具有以本發明化合物的計約 2% w/w 至約 5% w/w 之水含量。在一些實施態樣中，本發明化合物的水含量為以之本發明化合物計約 2% w/w 至約 5% w/w、約 2% w/w 至約 4% w/w、約 3% w/w 至約 5% w/w、或約 3% w/w 至約 4% w/w、或起至該等重量百分比值中任一者之範圍內的值。在一些實施態樣中，本發明化合物的水

含量為以本發明化合物重量計約2.0%、約2.1%、約2.2%、約2.3%、約2.4%、約2.5%、約2.6%、約2.7%、約2.8%、約2.9%、約3.0%、約3.1%、約3.2%、約3.3%、約3.4%、約3.5%、約3.6%、約3.7%、約3.8%、約3.9%、約4.0%、約4.1%、約4.2%、約4.3%、約4.4%、約4.5%、約4.6%、約4.7%、約4.8%、約4.9%、或約5.0%。在其他的實施態樣中，本發明化合物的水含量為以之本發明化合物重量計約3.4%、約3.5%、約3.6%、或約3.7%。

【0193】在一些實施態樣中，本發明化合物具有以本發明化合物的計約0% w/w至約0.5% w/w之乙醇含量。在一些實施態樣中，本發明化合物的乙醇含量為以之本發明化合物重量計約0.0%、約0.1%、約0.2%、約0.3%、約0.4%、或約0.5%。

【0194】在一些實施態樣中，本發明化合物具有乙醇含量，其少於約5000 ppm之本發明化合物。在一些實施態樣中，本發明化合物具有乙醇含量，其少於約4000 ppm之本發明化合物。在一些實施態樣中，本發明化合物具有乙醇含量，其少於約3000 ppm之本發明化合物。在一些實施態樣中，本發明化合物具有乙醇含量，其少於約2000 ppm之本發明化合物。在一些實施態樣中，乙醇含量為少於約500 ppm、少於約600 ppm、少於約700 ppm、少於約800 ppm、少於約900 ppm、少於約1000 ppm、少於約1100 ppm、少於約1200 ppm、少於約1300 ppm、少於約1400 ppm、少於約1500 ppm、少於約1600 ppm、少於約1700

ppm、少於約 1800 ppm、少於約 1900 ppm、或少於約 2000 ppm 之本發明化合物。

【0195】在一些實施態樣中，本發明化合物具有以本發明化合物的計約 0.5% w/w 至約 8% w/w 之乙醇含量。在一些實施態樣中，本發明化合物為乙醇溶劑合物，其具有以本發明化合物計約 0.5% w/w 至約 8% w/w 之乙醇含量。在一些實施態樣中，本發明化合物的乙醇含量為以本發明化合物重量計約 0.5%、約 0.6%、約 0.7%、約 0.8%、約 0.9%、約 1.0%、約 1.1%、約 1.2%、約 1.3%、約 1.4%、約 1.5%、約 1.6%、約 1.7%、約 1.8%、約 1.9%、約 2.0%、約 2.1%、約 2.2%、約 2.3%、約 2.4%、約 2.5%、約 2.6%、約 2.7%、約 2.8%、約 2.9%、約 3.0%、約 3.1%、約 3.2%、約 3.3%、約 3.4%、約 3.5%、約 3.6%、約 3.7%、約 3.8%、約 3.9%、約 4.0%、約 4.1%、約 4.2%、約 4.3%、約 4.4%、約 4.5%、約 4.6%、約 4.7%、約 4.8%、約 4.9%、約 5.0%、約 5.1%、約 5.2%、約 5.3%、約 5.4%、約 5.5%、約 5.6%、約 5.7%、約 5.8%、約 5.9%、約 6.0%、約 6.1%、約 6.2%、約 6.3%、約 6.4%、約 6.5%、約 6.6%、約 6.7%、約 6.8%、約 6.9%、約 7.0%、約 7.1%、約 7.2%、約 7.3%、約 7.4%、約 7.5%、約 7.6%、約 7.7%、約 7.8%、約 7.9%、或約 8.0%。

【0196】在一些實施態樣中，本發明化合物具有乙醇含量，其為約 20,000 ppm 至約 40,000 ppm 之本發明化合物。在一些實施態樣中，本發明化合物為乙醇溶劑合物，其具有乙醇含量為約 20,000 ppm 至約 40,000 ppm 之本發明

化合物。在一些實施態樣中，本發明化合物具有乙醇含量，其為約20,000 ppm、約21,000 ppm、約22,000 ppm、約23,000 ppm、約24,000 ppm、約25,000 ppm、約26,000 ppm、約27,000 ppm、約28,000 ppm、約29,000 ppm、約30,000 ppm、約31,000 ppm、約32,000 ppm、約33,000 ppm、約34,000 ppm、約35,000 ppm、約36,000 ppm、約37,000 ppm、約38,000 ppm、約39,000 ppm、約40,000 ppm之本發明化合物。在一些實施態樣中，本發明化合物具有乙醇含量，其為約28,000 ppm、約28,100 ppm、約28,200 ppm、約28,300 ppm、約28,400 ppm、約28,500 ppm、約28,600 ppm、約28,700 ppm、約28,800 ppm、或約28,900 ppm之本發明化合物。

藥物動力學

【0197】在一些實施態樣中，在個體中的賈卡賓尼之穩態血漿濃度係在開始以重複劑量投予本發明化合物後或在增加本發明化合物之日給量後約5至20天內達成。在一些實施態樣中，在個體中的賈卡賓尼之穩態血漿濃度係在開始以重複劑量投予本發明化合物後或在增加本發明化合物之日給量後約14天達成。在一些實施態樣中，穩態係在開始以約50毫克/天至約900毫克/天之劑量投予本發明化合物後或在增加本發明化合物之日劑量至約50毫克/天至約900毫克/天之劑量後5、6、7、8、9、10、11、12、13、14或15天之內達成。

【0198】本發明提供具有下列值之溶解輪廓的本發明化合物：(1)在 $37^{\circ}\text{C} \pm 5^{\circ}\text{C}$ 下於pH 5.0乙酸鉀緩衝液中以不超過45分鐘的至少80%之該值，其係以使用210奈米偵測波長的高性能液相層析術測量，或(2)在 $37^{\circ}\text{C} \pm 5^{\circ}\text{C}$ 下於pH 5.0乙酸鉀緩衝液中以不超過30分鐘的至少70%之該值，其係以使用210奈米偵測波長的高性能液相層析術測量，且當以約50毫克/天至約900毫克/天之劑量投予人個體時，其提供在穩態下約200微克·小時/毫升至在穩態約6000微克·小時/毫升範圍之血漿賈卡賓尼AUC₍₀₋₂₄₎。

【0199】本發明提供賈卡賓尼的醫藥上可接受之鹽，該醫藥上可接受之鹽具有(a)以40微米至約75微米範圍之PSD90特徵化之粒徑分布，其係以雷射光繞射測量，(b)下列特徵之溶解輪廓(%溶解值)：(1)在 $37^{\circ}\text{C} \pm 5^{\circ}\text{C}$ 下於pH 5.0乙酸鉀緩衝液中以不超過45分鐘的至少80%之%溶解值，其係以使用210奈米偵測波長的高性能液相層析術測量，或(2)在 $37^{\circ}\text{C} \pm 5^{\circ}\text{C}$ 下於pH 5.0乙酸鉀緩衝液中以不超過30分鐘的至少70%之%溶解值，其係以使用210奈米偵測波長的高性能液相層析術測量；且當以約50毫克至約900毫克之劑量投予人個體時，其提供在穩態下約200微克·小時/毫升至在穩態下約6000微克·小時/毫升範圍之血漿賈卡賓尼AUC₍₀₋₂₄₎。

【0200】在一些實施態樣中，當以約50毫克/天至約900毫克/天之劑量投予人個體時，本發明化合物提供在穩態下約200微克·小時/毫升至在穩態下約6000微克·小時/毫

升範圍之血漿賈卡賓尼 $AUC_{(0-24)}$ 。在一些實施態樣中，當以約 50 毫克/天至約 900 毫克/天之劑量投予人個體時，本發明化合物提供在穩態下約 250 微克·小時/毫升至在穩態下約 6000 微克·小時/毫升範圍之血漿賈卡賓尼 $AUC_{(0-24)}$ 。在一些實施態樣中，當以約 50 毫克/天至約 900 毫克/天之劑量投予人個體時，本發明化合物提供在穩態下約 250 微克·小時/毫升至約在穩態下 5750 微克·小時/毫升範圍之血漿賈卡賓尼 $AUC_{(0-24)}$ 。在一些實施態樣中，當以約 50 毫克/天至約 900 毫克/天之劑量投予人個體時，本發明化合物提供在穩態下約 300 微克·小時/毫升至在穩態下約 5500 微克·小時/毫升範圍之血漿賈卡賓尼 $AUC_{(0-24)}$ 。

【0201】在一些實施態樣中，當以達到每天約 50 毫克賈卡賓尼至每天約 900 毫克賈卡賓尼之莫耳當量的量投予人個體時，本發明化合物提供在穩態下 200 微克·小時/毫升至在穩態下 6000 微克·小時/毫升範圍之血漿賈卡賓尼 $AUC_{(0-24)}$ 。在一些實施態樣中，當以達到每天約 50 毫克賈卡賓尼至每天約 900 毫克賈卡賓尼之莫耳當量的量投予人個體時，本發明化合物提供在穩態下 250 微克·小時/毫升至在穩態下 6000 微克·小時/毫升範圍之血漿賈卡賓尼 $AUC_{(0-24)}$ 。在一些實施態樣中，當以達到每天約 50 毫克賈卡賓尼至每天約 900 毫克賈卡賓尼之莫耳當量的量投予人個體時，本發明化合物提供在穩態下 250 微克·小時/毫升至在穩態下 5750 微克·小時/毫升範圍之血漿賈卡賓尼 $AUC_{(0-24)}$ 。在一些實施態樣中，當以達到每天約 50 毫克賈

卡賓尼至每天約900毫克賈卡賓尼之莫耳當量的量投予人個體時，本發明化合物提供在穩態下300微克·小時/毫升至在穩態下5500微克·小時/毫升範圍之血漿賈卡賓尼AUC₍₀₋₂₄₎。

【0202】在一些實施態樣中，當以約50毫克/天至約900毫克/天之劑量投予人個體時或當以達到每天約50毫克賈卡賓尼至每天約900毫克賈卡賓尼之莫耳當量的量投予人個體時，本發明化合物提供在穩態下約200微克·小時/毫升、約250微克·小時/毫升、約300微克·小時/毫升、約350微克·小時/毫升、約400微克·小時/毫升、約450微克·小時/毫升、約500微克·小時/毫升、約550微克·小時/毫升、約600微克·小時/毫升、約650微克·小時/毫升、約700微克·小時/毫升、約750微克·小時/毫升、約800微克·小時/毫升、約850微克·小時/毫升、約900微克·小時/毫升、約950微克·小時/毫升、約1000微克·小時/毫升、約1100微克·小時/毫升、約1200微克·小時/毫升、約1300微克·小時/毫升、約1400微克·小時/毫升、約1500微克·小時/毫升、約1600微克·小時/毫升、約1700微克·小時/毫升、約1800微克·小時/毫升、約1900微克·小時/毫升、約2000微克·小時/毫升、約2100微克·小時/毫升、約2200微克·小時/毫升、約2300微克·小時/毫升、約2400微克·小時/毫升、約2500微克·小時/毫升、約2600微克·小時/毫升、約2700微克·小時/毫升、約2800微克·小時/毫升、約2900微克·小時/毫升、約3000微克·小時/毫升、約3100微克·小時/毫升、

約 3200 微克·小時/毫升、約 3300 微克·小時/毫升、約 3400
 微克·小時/毫升、約 3500 微克·小時/毫升、約 3600 微克·小時/
 毫升、約 3700 微克·小時/毫升、約 3800 微克·小時/毫升、
 約 3900 微克·小時/毫升、約 4000 微克·小時/毫升、約
 4100 微克·小時/毫升、約 4200 微克·小時/毫升、約 4300 微
 克·小時/毫升、約 4400 微克·小時/毫升、約 4500 微克·小時/
 毫升、約 4600 微克·小時/毫升、約 4700 微克·小時/毫升、
 約 4800 微克·小時/毫升、約 4900 微克·小時/毫升、約 5000
 微克·小時/毫升、約 5100 微克·小時/毫升、約 5200 微克·小
 時/毫升、約 5300 微克·小時/毫升、約 5400 微克·小時/毫升、
 約 5500 微克·小時/毫升、約 5600 微克·小時/毫升、約
 5700 微克·小時/毫升、約 5800 微克·小時/毫升、約 5900 微
 克·小時/毫升、或約 6000 微克·小時/毫升之血漿賈卡賓尼
 $AUC_{(0-24)}$ 。

【0203】在一些實施態樣中，當以約 50 毫克/天、約
 60 毫克/天、約 70 毫克/天、約 80 毫克/天、約 90 毫克/天、
 約 100 毫克/天、約 110 毫克/天、約 120 毫克/天、約 130 毫克
 /天、約 140 毫克/天、約 150 毫克/天、約 160 毫克/天、約
 170 毫克/天、約 180 毫克/天、約 190 毫克/天、約 200 毫克/
 天、約 210 毫克/天、約 220 毫克/天、約 230 毫克/天、約 240
 毫克/天、約 250 毫克/天、約 260 毫克/天、約 270 毫克/天、
 約 280 毫克/天、約 290 毫克/天、300 毫克/天、約 310 毫克/
 天、約 320 毫克/天、約 330 毫克/天、約 340 毫克/天、約 350
 毫克/天、約 360 毫克/天、約 370 毫克/天、約 380 毫克/天、

約 390 毫克 / 天、400 毫克 / 天、約 410 毫克 / 天、約 420 毫克 / 天、約 430 毫克 / 天、約 440 毫克 / 天、約 450 毫克 / 天、約 460 毫克 / 天、約 470 毫克 / 天、約 480 毫克 / 天、約 490 毫克 / 天、500 毫克 / 天、約 510 毫克 / 天、約 520 毫克 / 天、約 530 毫克 / 天、約 540 毫克 / 天、約 550 毫克 / 天、約 560 毫克 / 天、約 570 毫克 / 天、約 580 毫克 / 天、約 590 毫克 / 天、600 毫克 / 天、約 610 毫克 / 天、約 620 毫克 / 天、約 630 毫克 / 天、約 640 毫克 / 天、約 650 毫克 / 天、約 660 毫克 / 天、約 670 毫克 / 天、約 680 毫克 / 天、約 690 毫克 / 天、700 毫克 / 天、約 710 毫克 / 天、約 720 毫克 / 天、約 730 毫克 / 天、約 740 毫克 / 天、約 750 毫克 / 天、約 760 毫克 / 天、約 770 毫克 / 天、約 780 毫克 / 天、約 790 毫克 / 天、800 毫克 / 天、約 810 毫克 / 天、約 820 毫克 / 天、約 830 毫克 / 天、約 840 毫克 / 天、約 850 毫克 / 天、約 860 毫克 / 天、約 870 毫克 / 天、約 880 毫克 / 天、約 890 毫克 / 天、或約 900 毫克 / 天之劑量投予人個體時，本發明化合物提供在穩態下約 200 微克 · 小時 / 毫升至在穩態下約 6000 微克 · 小時 / 毫升或在穩態下約 250 微克 · 小時 / 毫升至在穩態下約 6000 微克 · 小時 / 毫升範圍之血漿賈卡賓尼 AUC₍₀₋₂₄₎。

【0204】 在一些實施態樣中，當以達到每天約 50 毫克、約 60 毫克、約 70 毫克、約 80 毫克、約 90 毫克、約 100 毫克、約 110 毫克、約 120 毫克、約 130 毫克、約 140 毫克、約 150 毫克、約 160 毫克、約 170 毫克、約 180 毫克、約 190 毫克、約 200 毫克、約 210 毫克、約 220 毫克、約 230 毫克、約 240 毫克、約 250 毫克、約 260 毫克、約 270 毫克、約 280

毫克、約290毫克、300毫克、約310毫克、約320毫克、約330毫克、約340毫克、約350毫克、約360毫克、約370毫克、約380毫克、約390毫克、400毫克、約410毫克、約420毫克、約430毫克、約440毫克、約450毫克、約460毫克、約470毫克、約480毫克、約490毫克、500毫克、約510毫克、約520毫克、約530毫克、約540毫克、約550毫克、約560毫克、約570毫克、約580毫克、約590毫克、600毫克、約610毫克、約620毫克、約630毫克、約640毫克、約650毫克、約660毫克、約670毫克、約680毫克、約690毫克、700毫克、約710毫克、約720毫克、約730毫克、約740毫克、約750毫克、約760毫克、約770毫克、約780毫克、約790毫克、800毫克、約810毫克、約820毫克、約830毫克、約840毫克、約850毫克、約860毫克、約870毫克、約880毫克、約890毫克、或約900毫克賈卡賓尼之莫耳當量的量投予人個體時，本發明化合物提供在穩態下200微克·小時/毫升至在穩態下6000微克·小時/毫升或在穩態下250微克·小時/毫升至在穩態下6000微克·小時/毫升範圍之血漿賈卡賓尼 $AUC_{(0-24)}$ 。

【0205】在一些實施態樣中，當以約50毫克/天之劑量或以達到每天約50毫克賈卡賓尼之莫耳當量的量投予人個體時，本發明化合物提供在穩態下約200微克·小時/毫升至在穩態下約1000微克·小時/毫升範圍之血漿賈卡賓尼 $AUC_{(0-24)}$ 。在一些實施態樣中，當以約50毫克/天之劑量或以達到每天約50毫克賈卡賓尼之莫耳當量的量投予人個

體時，本發明化合物提供在穩態下約200微克·小時/毫升至在穩態下約500微克·小時/毫升範圍之血漿賈卡賓尼AUC₍₀₋₂₄₎。

【0206】在一些實施態樣中，當以約150毫克/天之劑量或以達到每天約150毫克賈卡賓尼之莫耳當量的量投予人個體時，本發明化合物提供在穩態下約300微克·小時/毫升至在穩態下約1500微克·小時/毫升範圍之血漿賈卡賓尼AUC₍₀₋₂₄₎。在一些實施態樣中，當以約150毫克/天之劑量或以達到每天約150毫克賈卡賓尼之莫耳當量的量投予人個體時，本發明化合物提供在穩態下約500微克·小時/毫升至在穩態下約1200微克·小時/毫升範圍之血漿賈卡賓尼AUC₍₀₋₂₄₎。

【0207】在一些實施態樣中，當以約300毫克/天之劑量或以達到每天約300毫克賈卡賓尼之莫耳當量的量投予人個體時，本發明化合物提供在穩態下約500微克·小時/毫升至在穩態下約2500微克·小時/毫升範圍之血漿賈卡賓尼AUC₍₀₋₂₄₎。在一些實施態樣中，當以約300毫克/天之劑量或以達到每天約300毫克賈卡賓尼之莫耳當量的量投予人個體時，本發明化合物提供在穩態下約1000微克·小時/毫升至在穩態下約2000微克·小時/毫升範圍之血漿賈卡賓尼AUC₍₀₋₂₄₎。

【0208】在一些實施態樣中，當以約450毫克/天之劑量或以達到每天約450毫克賈卡賓尼之莫耳當量的量投予人個體時，本發明化合物提供在穩態下約750微克·小時/

毫升至在穩態下約3250微克·小時/毫升範圍之血漿賈卡賓尼AUC₍₀₋₂₄₎。在一些實施態樣中，當以約450毫克/天之劑量或以達到每天約450毫克賈卡賓尼之莫耳當量的量投予人個體時，本發明化合物提供在穩態下約1250微克·小時/毫升至在穩態下約3000微克·小時/毫升範圍之血漿賈卡賓尼AUC₍₀₋₂₄₎。

【0209】在一些實施態樣中，當以約600毫克/天之劑量或以達到每天約600毫克賈卡賓尼之莫耳當量的量投予人個體時，本發明化合物提供在穩態下約1500微克·小時/毫升至在穩態下約5000微克·小時/毫升範圍之血漿賈卡賓尼AUC₍₀₋₂₄₎。在一些實施態樣中，當以約600毫克/天之劑量或以達到每天約600毫克賈卡賓尼之莫耳當量的量投予人個體時，本發明化合物提供在穩態下約1500微克·小時/毫升至在穩態下約4500微克·小時/毫升範圍之血漿賈卡賓尼AUC₍₀₋₂₄₎。在一些實施態樣中，當以約600毫克/天之劑量或以達到每天約600毫克賈卡賓尼之莫耳當量的量投予人個體時，本發明化合物提供在穩態下2000微克·小時/毫升至在穩態下4000微克·小時/毫升範圍之血漿賈卡賓尼AUC₍₀₋₂₄₎。

【0210】在一些實施態樣中，當以約900毫克/天之劑量或以達到每天約900毫克賈卡賓尼之莫耳當量的量投予人個體時，本發明化合物提供在穩態下約3000微克·小時/毫升至在穩態下約6000微克·小時/毫升範圍之血漿賈卡賓尼AUC₍₀₋₂₄₎。在一些實施態樣中，當以約900毫克/天之劑

量或以達到每天約900毫克賈卡賓尼之莫耳當量的量投予人個體時，本發明化合物提供在穩態下3250微克·小時/毫升至在穩態下約5750微克·小時/毫升範圍之血漿賈卡賓尼AUC₍₀₋₂₄₎。

【0211】在一些實施態樣中，當以約300毫克/天至約900毫克/天範圍之劑量或以達到每天約300毫克至每天約900毫克賈卡賓尼範圍之莫耳當量的量投予人個體時，本發明化合物提供在穩態下約500微克·小時/毫升至在穩態下約6000微克·小時/毫升範圍之血漿賈卡賓尼AUC₍₀₋₂₄₎。在一些實施態樣中，當以約450毫克/天至約750毫克/天範圍之劑量或以達到每天約450毫克至每天約750毫克賈卡賓尼範圍之莫耳當量的量投予人個體時，本發明化合物提供在穩態下約1500微克·小時/毫升至在穩態下約5250微克·小時/毫升範圍之血漿賈卡賓尼AUC₍₀₋₂₄₎。在一些實施態樣中，當以約500毫克/天至約700毫克/天範圍之劑量或以達到每天約500毫克至每天約700毫克賈卡賓尼範圍之莫耳當量的量投予人個體時，本發明化合物提供在穩態下約1500微克·小時/毫升至在穩態下約5250微克·小時/毫升範圍之血漿賈卡賓尼AUC₍₀₋₂₄₎。

【0212】本發明提供具有下列值之溶解輪廓的本發明化合物：(1)在37°C ±5°C下於pH 5.0乙酸鉀緩衝液中以不超過45分鐘的至少80%之該值，其係以使用210奈米偵測波長的高性能液相層析術測量，或(2)在37°C ±5°C下於pH 5.0乙酸鉀緩衝液中以不超過30分鐘的至少70%之該值，其係

以使用 210 奈米偵測波長的高性能液相層析術測量，且在以約 50 毫克至約 900 毫克之單一劑量投予人個體後，其提供約 50 微克·小時/毫升至約 7500 微克·小時/毫升範圍之血漿賈卡賓尼 AUC_{last} 。

【0213】本發明提供賈卡賓尼的醫藥上可接受之鹽，該醫藥上可接受之鹽具有(a)40 微米至約 75 微米範圍之 PSD90，其係以雷射光繞射測量，及(b)具有下列的溶解輪廓值：(1)在 $37^{\circ}\text{C} \pm 5^{\circ}\text{C}$ 下於 pH 5.0 乙酸鉀緩衝液中以不超過 45 分鐘的至少 80% 之該值，其係以使用 210 奈米偵測波長的高性能液相層析術測量，或(2)在 $37^{\circ}\text{C} \pm 5^{\circ}\text{C}$ 下於 pH 5.0 乙酸鉀緩衝液中以不超過 30 分鐘的至少 70% 之該值，其係以使用 210 奈米偵測波長的高性能液相層析術測量，且在以約 50 毫克至約 900 毫克之單一劑量投予人個體後，其提供約 50 微克·小時/毫升至約 7500 微克·小時/毫升範圍之血漿賈卡賓尼 AUC_{last} 。

【0214】在一些實施態樣中，在以約 50 毫克至約 900 毫克之單一劑量投予人個體後，本發明化合物提供約 50 微克·小時/毫升至約 7500 微克·小時/毫升範圍之血漿賈卡賓尼 AUC_{last} 。在一些實施態樣中，在以約 50 毫克至約 900 毫克之單一劑量投予人個體後，本發明化合物提供約 150 微克·小時/毫升至約 5750 微克·小時/毫升範圍之血漿賈卡賓尼 AUC_{last} 。在一些實施態樣中，在以約 50 毫克至約 900 毫克之單一劑量投予人個體後，本發明化合物提供約 400 微克·小時/毫升至約 5500 微克·小時/毫升範圍之血漿賈卡賓

尼 AUC_{last}。在一些實施態樣中，在以約 50 毫克至約 900 毫克之單一劑量投予人個體後，本發明化合物提供約 500 微克·小時/毫升至約 5250 微克·小時/毫升範圍之血漿賈卡賓尼 AUC_{last}。

【0215】在另一實施態樣中，在本發明化合物以達到約 50 毫克賈卡賓尼至約 900 毫克賈卡賓尼之莫耳當量的量之單一劑量投予後，本發明化合物提供約 50 微克·小時/毫升至約 7500 微克·小時/毫升範圍之血漿賈卡賓尼 AUC_{last}。在另一實施態樣中，在本發明化合物以達到約 50 毫克賈卡賓尼至約 900 毫克賈卡賓尼之莫耳當量的量之單一劑量投予後，本發明化合物提供約 150 微克·小時/毫升至約 5750 微克·小時/毫升範圍之血漿賈卡賓尼 AUC_{last}。在另一實施態樣中，在本發明化合物以達到約 50 毫克賈卡賓尼至約 900 毫克賈卡賓尼之莫耳當量的量之單一劑量投予後，本發明化合物提供約 400 微克·小時/毫升至約 5500 微克·小時/毫升範圍之血漿賈卡賓尼 AUC_{last}。在另一實施態樣中，在本發明化合物以達到約 50 毫克賈卡賓尼至約 900 毫克賈卡賓尼之莫耳當量的量之單一劑量投予後，本發明化合物提供約 500 微克·小時/毫升至約 5250 微克·小時/毫升範圍之血漿賈卡賓尼 AUC_{last}。在另一實施態樣中，在本發明化合物以達到約 50 毫克賈卡賓尼至約 900 毫克賈卡賓尼之莫耳當量的量之單一劑量投予後，本發明化合物提供約 500 微克·小時/毫升至約 5500 微克·小時/毫升範圍之血漿賈卡賓尼 AUC_{last}。

【0216】在一些實施態樣中，在以約50毫克至約900毫克之單一劑量投予後或在本發明化合物以達到約50毫克賈卡賓尼至約900毫克賈卡賓尼之莫耳當量的量之單一劑量投予後，本發明化合物提供約50微克·小時/毫升、約100微克·小時/毫升、約150微克·小時/毫升、約200微克·小時/毫升、約250微克·小時/毫升、約300微克·小時/毫升、約350微克·小時/毫升、約400微克·小時/毫升、約450微克·小時/毫升、約500微克·小時/毫升、約550微克·小時/毫升、約600微克·小時/毫升、約650微克·小時/毫升、約700微克·小時/毫升、約750微克·小時/毫升、約800微克·小時/毫升、約850微克·小時/毫升、約900微克·小時/毫升、約950微克·小時/毫升、約1000微克·小時/毫升、約1100微克·小時/毫升、約1200微克·小時/毫升、約1300微克·小時/毫升、約1400微克·小時/毫升、約1500微克·小時/毫升、約1600微克·小時/毫升、約1700微克·小時/毫升、約1800微克·小時/毫升、約1900微克·小時/毫升、約2000微克·小時/毫升、約2100微克·小時/毫升、約2200微克·小時/毫升、約2300微克·小時/毫升、約2400微克·小時/毫升、約2500微克·小時/毫升、約2600微克·小時/毫升、約2700微克·小時/毫升、約2800微克·小時/毫升、約2900微克·小時/毫升、約3000微克·小時/毫升、約3100微克·小時/毫升、約3200微克·小時/毫升、約3300微克·小時/毫升、約3400微克·小時/毫升、約3500微克·小時/毫升、約3600微克·小時/毫升、約3700微克·小時/毫升、約3800微克·小

時 / 毫升、約 3900 微克 · 小時 / 毫升、約 4000 微克 · 小時 / 毫升、約 4100 微克 · 小時 / 毫升、約 4200 微克 · 小時 / 毫升、約 4300 微克 · 小時 / 毫升、約 4400 微克 · 小時 / 毫升、約 4500 微克 · 小時 / 毫升、約 4600 微克 · 小時 / 毫升、約 4700 微克 · 小時 / 毫升、約 4800 微克 · 小時 / 毫升、約 4900 微克 · 小時 / 毫升、約 5000 微克 · 小時 / 毫升、約 5100 微克 · 小時 / 毫升、約 5200 微克 · 小時 / 毫升、約 5300 微克 · 小時 / 毫升、約 5400 微克 · 小時 / 毫升、約 5500 微克 · 小時 / 毫升、約 5600 微克 · 小時 / 毫升、約 5700 微克 · 小時 / 毫升、約 5800 微克 · 小時 / 毫升、約 5900 微克 · 小時 / 毫升、約 6000 微克 · 小時 / 毫升、約 6100 微克 · 小時 / 毫升、約 6200 微克 · 小時 / 毫升、約 6300 微克 · 小時 / 毫升、約 6400 微克 · 小時 / 毫升、約 6500 微克 · 小時 / 毫升、約 6600 微克 · 小時 / 毫升、約 6700 微克 · 小時 / 毫升、約 6800 微克 · 小時 / 毫升、約 8900 微克 · 小時 / 毫升、約 7000 微克 · 小時 / 毫升、約 7100 微克 · 小時 / 毫升、約 7200 微克 · 小時 / 毫升、約 7300 微克 · 小時 / 毫升、約 7400 微克 · 小時 / 毫升、約 7500 微克 · 小時 / 毫升之血漿賈卡賓尼 AUC_{last}。

【0217】在一些實施態樣中，在以約 50 毫克、約 60 毫克、約 70 毫克、約 80 毫克、約 90 毫克、約 100 毫克、約 110 毫克、約 120 毫克、約 130 毫克、約 140 毫克、約 150 毫克、約 160 毫克、約 170 毫克、約 180 毫克、約 190 毫克、約 200 毫克、約 210 毫克、約 220 毫克、約 230 毫克、約 240 毫克、約 250 毫克、約 260 毫克、約 270 毫克、約 280 毫克、約 290 毫克、300 毫克、約 310 毫克、約 320 毫克、約 330 毫克、約

340毫克、約350毫克、約360毫克、約370毫克、約380毫克、約390毫克、400毫克、約410毫克、約420毫克、約430毫克、約440毫克、約450毫克、約460毫克、約470毫克、約480毫克、約490毫克、500毫克、約510毫克、約520毫克、約530毫克、約540毫克、約550毫克、約560毫克、約570毫克、約580毫克、約590毫克、600毫克、約610毫克、約620毫克、約630毫克、約640毫克、約650毫克、約660毫克、約670毫克、約680毫克、約690毫克、700毫克、約710毫克、約720毫克、約730毫克、約740毫克、約750毫克、約760毫克、約770毫克、約780毫克、約790毫克、800毫克、約810毫克、約820毫克、約830毫克、約840毫克、約850毫克、約860毫克、約870毫克、約880毫克、約890毫克、或約900毫克之單一劑量投予後，本發明化合物提供約50微克·小時/毫升至約7500微克·小時/毫升範圍之血漿賈卡賓尼AUC_{last}。

【0218】在一些實施態樣中，在本發明化合物以達到約50毫克、約60毫克、約70毫克、約80毫克、約90毫克、約100毫克、約110毫克、約120毫克、約130毫克、約140毫克、約150毫克、約160毫克、約170毫克、約180毫克、約190毫克、約200毫克、約210毫克、約220毫克、約230毫克、約240毫克、約250毫克、約260毫克、約270毫克、約280毫克、約290毫克、300毫克、約310毫克、約320毫克、約330毫克、約340毫克、約350毫克、約360毫克、約370毫克、約380毫克、約390毫克、400毫克、約410毫

克、約420毫克、約430毫克、約440毫克、約450毫克、約460毫克、約470毫克、約480毫克、約490毫克、500毫克、約510毫克、約520毫克、約530毫克、約540毫克、約550毫克、約560毫克、約570毫克、約580毫克、約590毫克、600毫克、約610毫克、約620毫克、約630毫克、約640毫克、約650毫克、約660毫克、約670毫克、約680毫克、約690毫克、700毫克、約710毫克、約720毫克、約730毫克、約740毫克、約750毫克、約760毫克、約770毫克、約780毫克、約790毫克、800毫克、約810毫克、約820毫克、約830毫克、約840毫克、約850毫克、約860毫克、約870毫克、約880毫克、約890毫克、或約900毫克賈卡賓尼之莫耳當量的量之單一劑量投予後，本發明化合物提供約50微克·小時/毫升至約7500微克·小時/毫升範圍之血漿賈卡賓尼AUC_{last}。

【0219】在一些實施態樣中，在約50毫克之劑量或以達到約50毫克賈卡賓尼之莫耳當量的量之單一劑量投予人個體後，本發明化合物提供約50微克·小時/毫升至約750微克·小時/毫升範圍之血漿賈卡賓尼AUC_{last}。在一些實施態樣中，在約50毫克之劑量或以達到約50毫克賈卡賓尼之莫耳當量的量之單一劑量投予人個體後，本發明化合物提供約100微克·小時/毫升至約500微克·小時/毫升範圍之血漿賈卡賓尼AUC_{last}。

【0220】在一些實施態樣中，在約150毫克之劑量或以達到約150毫克賈卡賓尼之莫耳當量的量之單一劑量投

予人個體後，本發明化合物提供約100微克·小時/毫升至約1250微克·小時/毫升範圍之血漿賈卡賓尼AUC_{last}。在一些實施態樣中，在約150毫克之劑量或以達到約150毫克賈卡賓尼之莫耳當量的量之單一劑量投予人個體後，本發明化合物提供約200微克·小時/毫升至約1000微克·小時/毫升範圍之血漿賈卡賓尼AUC_{last}。

【0221】在一些實施態樣中，在約300毫克之劑量或以達到約300毫克賈卡賓尼之莫耳當量的量之單一劑量投予人個體後，本發明化合物提供約500微克·小時/毫升至約2250微克·小時/毫升範圍之血漿賈卡賓尼AUC_{last}。在一些實施態樣中，在約300毫克之劑量或以達到約300毫克賈卡賓尼之莫耳當量的量之單一劑量投予人個體後，本發明化合物提供約750微克·小時/毫升至約2000微克·小時/毫升範圍之血漿賈卡賓尼AUC₀₋₂₄。

【0222】在一些實施態樣中，在約600毫克之劑量或以達到約600毫克賈卡賓尼之莫耳當量的量之單一劑量投予人個體後，本發明化合物提供約1000微克·小時/毫升至約4000微克·小時/毫升範圍之血漿賈卡賓尼AUC_{last}。在一些實施態樣中，在約600毫克之劑量或以達到約600毫克賈卡賓尼之莫耳當量的量之單一劑量投予人個體後，本發明化合物提供約1500微克·小時/毫升至約3500微克·小時/毫升範圍之血漿賈卡賓尼AUC_{last}。在一些實施態樣中，在約600毫克之劑量或以達到約600毫克賈卡賓尼之莫耳當量的量之單一劑量投予人個體後，本發明化合物提供約1750微

克·小時/毫升至約3750微克·小時/毫升範圍之血漿賈卡賓尼AUC_{last}。

【0223】在一些實施態樣中，在約900毫克之劑量或以達到約900毫克賈卡賓尼之莫耳當量的量之單一劑量投予人個體後，本發明化合物提供約2500微克·小時/毫升至約6000微克·小時/毫升範圍之血漿賈卡賓尼AUC_{last}。在一些實施態樣中，在約900毫克之劑量或以達到約900毫克賈卡賓尼之莫耳當量的量之單一劑量投予人個體後，本發明化合物提供約2750微克·小時/毫升至約5500微克·小時/毫升範圍之血漿賈卡賓尼AUC_{last}。

【0224】在一些實施態樣中，在約300毫克至約900毫克之劑量或以達到約300毫克至約900毫克賈卡賓尼之莫耳當量的量之單一劑量投予人個體後，本發明化合物提供約500微克·小時/毫升至約5500微克·小時/毫升範圍之血漿賈卡賓尼AUC_{last}。在一些實施態樣中，在約450毫克至約750毫克之劑量或以約450毫克至約750毫克賈卡賓尼之莫耳當量的量之單一劑量投予人個體後，本發明化合物提供約750微克·小時/毫升至約5000微克·小時/毫升範圍之血漿賈卡賓尼AUC_{last}。在一些實施態樣中，在約500毫克至約700毫克之劑量或以達到約500毫克至約700毫克賈卡賓尼之莫耳當量的量之單一劑量投予人個體後，本發明化合物提供約1000微克·小時/毫升至約4500微克·小時/毫升範圍之血漿賈卡賓尼AUC_{last}。

【0225】在一些實施態樣中，當以約50毫克/天至約

900毫克/天之劑量投予人個體時，本發明化合物提供降低人個體的約1%至約80%之基線血漿或血清低密度脂蛋白膽固醇(LDL-C)。在一些實施態樣中，當以約50毫克/天至約900毫克/天之劑量投予人個體時，本發明化合物提供降低人個體的約5%至約75%之基線血漿或血清LDL-C。在一些實施態樣中，當以約50毫克/天至約900毫克/天之劑量投予人個體時，本發明化合物提供降低人個體的約10%至約75%之基線血漿或血清LDL-C。在一些實施態樣中，當以約50毫克/天至約900毫克/天之劑量投予人個體時，本發明化合物提供降低人個體的約15%至約70%之基線血漿或血清LDL-C。在一些實施態樣中，當以約50毫克/天至約900毫克/天之劑量投予人個體時，本發明化合物提供降低人個體的約1%、約2%、約3%、約4%、約5%、約6%、約7%、約8%、約9%、約10%、約11%、約12%、約13%、約14%、約15%、約16%、約17%、約18%、約19%、約20%、約21%、約22%、約23%、約24%、約25%、約26%、約27%、約28%、約29%、約30%、約31%、約32%、約33%、約34%、約35%、約36%、約37%、約38%、約39%、約40%、約41%、約42%、約43%、約44%、約45%、約46%、約47%、約48%、約49%、約50%、約51%、約52%、約53%、約54%、約55%、約56%、約57%、約58%、約59%、約60%、約61%、約62%、約63%、約64%、約65%、約66%、約67%、約68%、約69%、約70%、約71%、約72%、約73%、約

74%、約 75%、約 76%、約 77%、約 78%、約 79%、或約 80%之基線血漿或血清 LDL-C。

【0226】在一些實施態樣中，當以約 50 毫克/天至約 900 毫克/天之劑量投予人個體時，本發明化合物提供降低人個體的至少約 1%、至少約 2%、至少約 3%、至少約 4%、至少約 5%、至少約 6%、至少約 7%、至少約 8%、至少約 9%、至少約 10%、至少約 11%、至少約 12%、至少約 13%、至少約 14%、至少約 15%、至少約 16%、至少約 17%、至少約 18%、至少約 19%、至少約 20%、至少約 21%、至少約 22%、至少約 23%、至少約 24%、至少約 25%、至少約 26%、至少約 27%、至少約 28%、至少約 29%、至少約 30%、至少約 31%、至少約 32%、至少約 33%、至少約 34%、至少約 35%、至少約 36%、至少約 37%、至少約 38%、至少約 39%、至少約 40%、至少約 41%、至少約 42%、至少約 43%、至少約 44%、至少約 45%、至少約 46%、至少約 47%、至少約 48%、至少約 49%、至少約 50%、至少約 51%、至少約 52%、至少約 53%、至少約 54%、至少約 55%、至少約 56%、至少約 57%、至少約 58%、至少約 59%、至少約 60%、至少約 61%、至少約 62%、至少約 63%、至少約 64%、至少約 65%、至少約 66%、至少約 67%、至少約 68%、至少約 69%、至少約 70%、至少約 71%、至少約 72%、至少約 73%、至少約 74%、至少約 75%、至少約 76%、至少約 77%、至少約 78%、至少約 79%、或至少約 80%之基線血漿

或血清 LDL-C。

【0227】在一些實施態樣中，當以約 50 毫克/天至約 900 毫克/天之劑量投予人個體時，本發明化合物提供降低人個體的約 1% 至約 80% 之基線血漿或血清總膽固醇，包括所有其中的子範圍。

【0228】在一些實施態樣中，當以達到每天約 50 毫克至約 900 毫克賈卡賓尼之莫耳當量的量投予人個體時，本發明化合物提供降低人個體的約 1% 至約 80% 之基線血漿或血清 LDL-C。在一些實施態樣中，當以達到每天約 50 毫克至約 900 毫克賈卡賓尼之莫耳當量的量投予人個體時，本發明化合物提供降低人個體的約 5% 至約 75%、約 10% 至約 75%、或約 15% 至約 70% 之基線血漿或血清 LDL-C。在一些實施態樣中，當以達到每天約 50 毫克至約 900 毫克賈卡賓尼之莫耳當量的量投予人個體時，本發明化合物提供降低人個體的約 1%、約 2%、約 3%、約 4%、約 5%、約 6%、約 7%、約 8%、約 9%、約 10%、約 11%、約 12%、約 13%、約 14%、約 15%、約 16%、約 17%、約 18%、約 19%、約 20%、約 21%、約 22%、約 23%、約 24%、約 25%、約 26%、約 27%、約 28%、約 29%、約 30%、約 31%、約 32%、約 33%、約 34%、約 35%、約 36%、約 37%、約 38%、約 39%、約 40%、約 41%、約 42%、約 43%、約 44%、約 45%、約 46%、約 47%、約 48%、約 49%、約 50%、約 51%、約 52%、約 53%、約 54%、約 55%、約 56%、約 57%、約 58%、約 59%、約 60%、約 61%、約

62%、約 63%、約 64%、約 65%、約 66%、約 67%、約 68%、約 69%、約 70%、約 71%、約 72%、約 73%、約 74%、約 75%、約 76%、約 77%、約 78%、約 79%、或約 80%之基線血漿或血清 LDL-C。

【0229】在一些實施態樣中，當以達到每天約 50 毫克至約 900 毫克賈卡賓尼之莫耳當量的量投予人個體時，本發明化合物提供降低人個體的至少約 1%、至少約 2%、至少約 3%、至少約 4%、至少約 5%、至少約 6%、至少約 7%、至少約 8%、至少約 9%、至少約 10%、至少約 11%、至少約 12%、至少約 13%、至少約 14%、至少約 15%、至少約 16%、至少約 17%、至少約 18%、至少約 19%、至少約 20%、至少約 21%、至少約 22%、至少約 23%、至少約 24%、至少約 25%、至少約 26%、至少約 27%、至少約 28%、至少約 29%、至少約 30%、至少約 31%、至少約 32%、至少約 33%、至少約 34%、至少約 35%、至少約 36%、至少約 37%、至少約 38%、至少約 39%、至少約 40%、至少約 41%、至少約 42%、至少約 43%、至少約 44%、至少約 45%、至少約 46%、至少約 47%、至少約 48%、至少約 49%、至少約 50%、至少約 51%、至少約 52%、至少約 53%、至少約 54%、至少約 55%、至少約 56%、至少約 57%、至少約 58%、至少約 59%、至少約 60%、至少約 61%、至少約 62%、至少約 63%、至少約 64%、至少約 65%、至少約 66%、至少約 67%、至少約 68%、至少約 69%、至少約 70%、至少約 71%、至少約

72%、至少約73%、至少約74%、至少約75%、至少約76%、至少約77%、至少約78%、至少約79%、或至少約80%之基線血漿或血清LDL-C。

【0230】在一些實施態樣中，當以達到每天約50毫克至約900毫克賈卡賓尼之莫耳當量的量投予人個體時，本發明化合物提供降低人個體的約1%至約80%之基線血漿或血清總膽固醇，包括所有其中的子範圍。

【0231】在一些實施態樣中，當以達到每天約20毫克、約30毫克、約40毫克、約50毫克、約60毫克、約70毫克、約80毫克、約90毫克、約100毫克、約110毫克、約120毫克、約130毫克、約140毫克、約150毫克、約160毫克、約170毫克、約180毫克、約190毫克、約200毫克、約210毫克、約220毫克、約230毫克、約240毫克、約250毫克、約260毫克、約270毫克、約280毫克、約290毫克、300毫克、約310毫克、約320毫克、約330毫克、約340毫克、約350毫克、約360毫克、約370毫克、約380毫克、約390毫克、400毫克、約410毫克、約420毫克、約430毫克、約440毫克、約450毫克、約460毫克、約470毫克、約480毫克、約490毫克、500毫克、約510毫克、約520毫克、約530毫克、約540毫克、約550毫克、約560毫克、約570毫克、約580毫克、約590毫克、600毫克、約610毫克、約620毫克、約630毫克、約640毫克、約650毫克、約660毫克、約670毫克、約680毫克、約690毫克、700毫克、約710毫克、約720毫克、約730毫克、約740毫克、約

750毫克、約760毫克、約770毫克、約780毫克、約790毫克、800毫克、約810毫克、約820毫克、約830毫克、約840毫克、約850毫克、約860毫克、約870毫克、約880毫克、約890毫克、900毫克、約910毫克、約920毫克、約930毫克、約940毫克、約950毫克、約960毫克、約970毫克、約980毫克、約990毫克、或約1000毫克賈卡賓尼之莫耳當量的量投予人個體時，本發明化合物提供降低人個體的約1%至約80%或約1%至約75%之基線血漿或血清LDL-C。

【0232】在一些實施態樣中，當以約50毫克/天至約900毫克/天之劑量投予人個體時，本發明化合物提供降低人個體的約1%至約50%之基線血漿或血清脂蛋白元B(Apo B)。在一些實施態樣中，當以約50毫克/天至約900毫克/天之劑量投予人個體時，本發明化合物提供降低人個體的約1%至約40%之基線血漿或血清Apo B。在一些實施態樣中，當以約50毫克/天至約900毫克/天之劑量投予人個體時，本發明化合物提供降低人個體的約1%至約30%之基線血漿或血清Apo B。在一些實施態樣中，當以約50毫克/天至約900毫克/天之劑量投予人個體時，本發明化合物提供降低人個體的約5%至約30%之基線血漿或血清Apo B。在一些實施態樣中，當以約50毫克/天至約900毫克/天之劑量投予人個體時，本發明化合物提供降低人個體的約1%、約2%、約3%、約4%、約5%、約6%、約7%、約8%、約9%、約10%、約11%、約12%、約13%、約14%、約15%、

約 16%、約 17%、約 18%、約 19%、約 20%、約 21%、約 22%、約 23%、約 24%、約 25%、約 26%、約 27%、約 28%、約 29%、約 30%、約 31%、約 32%、約 33%、約 34%、約 35%、約 36%、約 37%、約 38%、約 39%、約 40%、約 41%、約 42%、約 43%、約 44%、約 45%、約 46%、約 47%、約 48%、約 49%、約 50%、約 51%、約 52%、約 53%、約 54%、約 55%、約 56%、約 57%、約 58%、約 59%、或約 60%之基線血漿或血清 Apo B。在一些實施態樣中，當以約 50 毫克/天至約 900 毫克/天之劑量投予人個體時，本發明化合物提供降低人個體的至少約 1%、至少約 2%、至少約 3%、至少約 4%、至少約 5%、至少約 6%、至少約 7%、至少約 8%、至少約 9%、至少約 10%、至少約 11%、至少約 12%、至少約 13%、至少約 14%、至少約 15%、至少約 16%、至少約 17%、至少約 18%、至少約 19%、至少約 20%、至少約 21%、至少約 22%、至少約 23%、至少約 24%、至少約 25%、至少約 26%、至少約 27%、至少約 28%、至少約 29%、至少約 30%、至少約 31%、至少約 32%、至少約 33%、至少約 34%、至少約 35%、至少約 36%、至少約 37%、至少約 38%、至少約 39%、至少約 40%、至少約 41%、至少約 42%、至少約 43%、至少約 44%、至少約 45%、至少約 46%、至少約 47%、至少約 48%、至少約 49%、至少約 50%、至少約 51%、至少約 52%、至少約 53%、至少約 54%、至少約 55%、至少約 56%、至少約 57%、至少約 58%、至少約

59%、或至少約60%之基線血漿或血清Apo B。

【0233】在一些實施態樣中，當以達到每天約50毫克至約900毫克賈卡賓尼之莫耳當量的量投予人個體時，本發明化合物提供降低人個體的約1%至約50%之基線血漿或血清Apo B。在一些實施態樣中，當以達到每天約50毫克至約900毫克賈卡賓尼之莫耳當量的量投予人個體時，本發明化合物提供降低人個體的約1%至約40%、約1%至約30%、或約5%至約30%之基線血漿或血清Apo B。在一些實施態樣中，當以達到每天約50毫克至約900毫克賈卡賓尼之莫耳當量的量投予人個體時，本發明化合物提供降低人個體的約1%、約2%、約3%、約4%、約5%、約6%、約7%、約8%、約9%、約10%、約11%、約12%、約13%、約14%、約15%、約16%、約17%、約18%、約19%、約20%、約21%、約22%、約23%、約24%、約25%、約26%、約27%、約28%、約29%、約30%、約31%、約32%、約33%、約34%、約35%、約36%、約37%、約38%、約39%、約40%、約41%、約42%、約43%、約44%、約45%、約46%、約47%、約48%、約49%、約50%、約51%、約52%、約53%、約54%、約55%、約56%、約57%、約58%、約59%、或約60%之基線血漿或血清Apo B。在一些實施態樣中，當以達到每天約50毫克至約900毫克賈卡賓尼之莫耳當量的量投予人個體時，本發明化合物提供降低人個體的至少約1%、至少約2%、至少約3%、至少約4%、至少約5%、至少約6%、至少約7%、

至少約 8%、至少約 9%、至少約 10%、至少約 11%、至少約 12%、至少約 13%、至少約 14%、至少約 15%、至少約 16%、至少約 17%、至少約 18%、至少約 19%、至少約 20%、至少約 21%、至少約 22%、至少約 23%、至少約 24%、至少約 25%、至少約 26%、至少約 27%、至少約 28%、至少約 29%、至少約 30%、至少約 31%、至少約 32%、至少約 33%、至少約 34%、至少約 35%、至少約 36%、至少約 37%、至少約 38%、至少約 39%、至少約 40%、至少約 41%、至少約 42%、至少約 43%、至少約 44%、至少約 45%、至少約 46%、至少約 47%、至少約 48%、至少約 49%、至少約 50%、至少約 51%、至少約 52%、至少約 53%、至少約 54%、至少約 55%、至少約 56%、至少約 57%、至少約 58%、至少約 59%、或至少約 60%之基線血漿或血清 Apo B。

【0234】在一些實施態樣中，當以達到每天約 50 毫克、約 60 毫克、約 70 毫克、約 80 毫克、約 90 毫克、約 100 毫克、約 110 毫克、約 120 毫克、約 130 毫克、約 140 毫克、約 150 毫克、約 160 毫克、約 170 毫克、約 180 毫克、約 190 毫克、約 200 毫克、約 210 毫克、約 220 毫克、約 230 毫克、約 240 毫克、約 250 毫克、約 260 毫克、約 270 毫克、約 280 毫克、約 290 毫克、300 毫克、約 310 毫克、約 320 毫克、約 330 毫克、約 340 毫克、約 350 毫克、約 360 毫克、約 370 毫克、約 380 毫克、約 390 毫克、400 毫克、約 410 毫克、約 420 毫克、約 430 毫克、約 440 毫克、約 450 毫克、約 460 毫

克、約470毫克、約480毫克、約490毫克、500毫克、約510毫克、約520毫克、約530毫克、約540毫克、約550毫克、約560毫克、約570毫克、約580毫克、約590毫克、600毫克、約610毫克、約620毫克、約630毫克、約640毫克、約650毫克、約660毫克、約670毫克、約680毫克、約690毫克、700毫克、約710毫克、約720毫克、約730毫克、約740毫克、約750毫克、約760毫克、約770毫克、約780毫克、約790毫克、800毫克、約810毫克、約820毫克、約830毫克、約840毫克、約850毫克、約860毫克、約870毫克、約880毫克、約890毫克、或約900毫克賈卡賓尼之莫耳當量的量投予人個體時，本發明化合物提供降低人個體的約1%至約50%之基線血漿或血清Apo B。

【0235】在一些實施態樣中，本發明提供本發明化合物，其具有(a)非晶形或晶形，及(b)具有下列的溶解輪廓值：(1)在 $37^{\circ}\text{C} \pm 5^{\circ}\text{C}$ 下於pH 5.0乙酸鉀緩衝液中以不超過45分鐘的至少80%之該值，其係以使用210奈米偵測波長的高性能液相層析術測量，或(2)在 $37^{\circ}\text{C} \pm 5^{\circ}\text{C}$ 下於pH 5.0乙酸鉀緩衝液中以不超過30分鐘的至少70%之該值，其係以使用210奈米偵測波長的高性能液相層析術測量，且當以約50毫克/天至約900毫克/天之劑量投予人個體時，其提供在穩態下約250微克·小時/毫升至在穩態下約6000微克·小時/毫升範圍之血漿賈卡賓尼AUC₍₀₋₂₄₎。

【0236】在一些實施態樣中，本發明提供包含非晶形或晶形本發明化合物之醫藥組成物，該化合物具有下列的

溶解輪廓值：(1)在 $37^{\circ}\text{C} \pm 5^{\circ}\text{C}$ 下於 pH 5.0 乙酸鉀緩衝液中以不超過 45 分鐘的至少 80% 之該值，其係以使用 210 奈米偵測波長的高性能液相層析術測量，或(2)在 $37^{\circ}\text{C} \pm 5^{\circ}\text{C}$ 下於 pH 5.0 乙酸鉀緩衝液中以不超過 30 分鐘的至少 70% 之該值，其係以使用 210 奈米偵測波長的高性能液相層析術測量，且當以約 50 毫克/天至約 900 毫克/天之劑量投予人個體時，其提供在穩態下約 250 微克·小時/毫升至在穩態下約 6000 微克·小時/毫升範圍之血漿賈卡賓尼 AUC₍₀₋₂₄₎。

【0237】在一些實施態樣中，本發明提供本發明化合物，其具有(a)非晶形或晶形，及(b)具有下列的溶解輪廓值：(1)在 $37^{\circ}\text{C} \pm 5^{\circ}\text{C}$ 下於 pH 5.0 乙酸鉀緩衝液中以不超過 45 分鐘的至少 80% 之該值，其係以使用 210 奈米偵測波長的高性能液相層析術測量，或(2)在 $37^{\circ}\text{C} \pm 5^{\circ}\text{C}$ 下於 pH 5.0 乙酸鉀緩衝液中以不超過 30 分鐘的至少 70% 之該值，其係以使用 210 奈米偵測波長的高性能液相層析術測量，且當以約 50 毫克/天至約 900 毫克/天之劑量投予人個體時，其提供在穩態下 250 微克·小時/毫升至在穩態下 6000 微克·小時/毫升範圍之血漿賈卡賓尼 AUC₍₀₋₂₄₎。

【0238】在一些實施態樣中，本發明提供包含非晶形或晶形本發明化合物之醫藥組成物，該化合物具有下列的溶解輪廓值：(1)在 $37^{\circ}\text{C} \pm 5^{\circ}\text{C}$ 下於 pH 5.0 乙酸鉀緩衝液中以不超過 45 分鐘的至少 80% 之該值，其係以使用 210 奈米偵測波長的高性能液相層析術測量，或(2)在 $37^{\circ}\text{C} \pm 5^{\circ}\text{C}$ 下於 pH 5.0 乙酸鉀緩衝液中以不超過 30 分鐘的至少 70% 之該

值，其係以使用 210 奈米偵測波長的高性能液相層析術測量，且當以約 50 毫克/天至約 900 毫克/天之劑量投予人個體時，其提供在穩態下 250 微克·小時/毫升至在穩態下 6000 微克·小時/毫升範圍之血漿賈卡賓尼 $AUC_{(0-24)}$ 。

【0239】 在一些實施態樣中，本發明提供本發明化合物，其具有非晶形或晶形，且當以約 50 毫克/天至約 900 毫克/天之劑量投予人個體時，其提供在穩態下約 200 微克·小時/毫升至在穩態下約 6000 微克·小時/毫升範圍之血漿賈卡賓尼 $AUC_{(0-24)}$ 。在一些實施態樣中，本發明提供本發明化合物，其具有非晶形或晶形，且當以約 50 毫克/天至約 900 毫克/天之劑量投予人個體時，其提供在穩態下 200 微克·小時/毫升至在穩態下 6000 微克·小時/毫升範圍之血漿賈卡賓尼 $AUC_{(0-24)}$ 。

【0240】 在一些實施態樣中，本發明提供包含非晶形或晶形本發明化合物之醫藥組成物，當以約 50 毫克/天至約 900 毫克/天之劑量投予人個體時，該化合物提供在穩態下約 200 微克·小時/毫升至在穩態下約 6000 微克·小時/毫升範圍之血漿賈卡賓尼 $AUC_{(0-24)}$ 。在一些實施態樣中，本發明提供包含非晶形或晶形本發明化合物之醫藥組成物，當以約 50 毫克/天至約 900 毫克/天之劑量投予人個體時，該化合物提供在穩態下 200 微克·小時/毫升至在穩態下 6000 微克·小時/毫升範圍之血漿賈卡賓尼 $AUC_{(0-24)}$ 。

【0241】 在一些實施態樣中，本發明提供本發明化合物，其具有非晶形或晶形，且當以約 50 毫克/天至約 900 毫

克/天之劑量投予人個體時，其提供在穩態下250微克·小時/毫升至在穩態下6000微克·小時/毫升範圍之血漿賈卡賓尼AUC₍₀₋₂₄₎。

【0242】在一些實施態樣中，本發明提供包含非晶形或晶形本發明化合物之醫藥組成物，當以約50毫克/天至約900毫克/天之劑量投予人個體時，該化合物提供在穩態下250微克·小時/毫升至在穩態下6000微克·小時/毫升範圍之血漿賈卡賓尼AUC₍₀₋₂₄₎。

【0243】在一些實施態樣中，本發明提供本發明化合物，其具有非晶形或晶形，且當以約50毫克/天至約900毫克/天之劑量投予人個體時，其提供在穩態下約250微克·小時/毫升至在穩態下約6000微克·小時/毫升範圍之血漿賈卡賓尼AUC₍₀₋₂₄₎。

【0244】在一些實施態樣中，本發明提供包含非晶形或晶形本發明化合物之醫藥組成物，當以約50毫克/天至約900毫克/天之劑量投予人個體時，其提供在穩態下約250微克·小時/毫升至在穩態下約6000微克·小時/毫升範圍之血漿賈卡賓尼AUC₍₀₋₂₄₎。

【0245】在一些實施態樣中，本發明提供非晶形或晶形本發明化合物，其具有下列的溶解輪廓值：(1)在37°C ±5°C下於pH 5.0乙酸鉀緩衝液中以不超過45分鐘的至少80%之該值，其係以使用210奈米偵測波長的高性能液相層析術測量，或(2)在37°C ±5°C下於pH 5.0乙酸鉀緩衝液中以不超過30分鐘的至少70%之該值，其係以使用210奈米

偵測波長的高性能液相層析術測量，且當以約 50 毫克/天至約 900 毫克/天之劑量投予人個體時，其提供在穩態下約 200 微克·小時/毫升至在穩態下約 6000 微克·小時/毫升範圍之血漿賈卡賓尼 AUC₍₀₋₂₄₎。

【0246】在一些實施態樣中，本發明提供包含非晶形或晶形本發明化合物之醫藥組成物，該化合物具有下列的溶解輪廓值：(1)在 37°C ± 5°C 下於 pH 5.0 乙酸鉀緩衝液中以不超過 45 分鐘的至少 80% 之該值，其係以使用 210 奈米偵測波長的高性能液相層析術測量，或(2)在 37°C ± 5°C 下於 pH 5.0 乙酸鉀緩衝液中以不超過 30 分鐘的至少 70% 之該值，其係以使用 210 奈米偵測波長的高性能液相層析術測量，且當以約 50 毫克/天至約 900 毫克/天之劑量投予人個體時，其提供在穩態下約 200 微克·小時/毫升至在穩態下約 6000 微克·小時/毫升範圍之血漿賈卡賓尼 AUC₍₀₋₂₄₎。

【0247】在一些實施態樣中，本發明提供非晶形或晶形本發明化合物，其具有下列的溶解輪廓值：(1)在 37°C ± 5°C 下於 pH 5.0 乙酸鉀緩衝液中以不超過 45 分鐘的至少 80% 之該值，其係以使用 210 奈米偵測波長的高性能液相層析術測量，或(2)在 37°C ± 5°C 下於 pH 5.0 乙酸鉀緩衝液中以不超過 30 分鐘的至少 70% 之該值，其係以使用 210 奈米偵測波長的高性能液相層析術測量，且當以約 50 毫克/天至約 900 毫克/天之劑量投予人個體時，其提供在穩態下 200 微克·小時/毫升至在穩態下 6000 微克·小時/毫升範圍之血漿賈卡賓尼 AUC₍₀₋₂₄₎。

【0248】在一些實施態樣中，本發明提供包含非晶形或晶形本發明化合物之醫藥組成物，該化合物具有下列的溶解輪廓值：(1)在 $37^{\circ}\text{C} \pm 5^{\circ}\text{C}$ 下於pH 5.0乙酸鉀緩衝液中以不超過45分鐘的至少80%之該值，其係以使用210奈米偵測波長的高性能液相層析術測量，或(2)在 $37^{\circ}\text{C} \pm 5^{\circ}\text{C}$ 下於pH 5.0乙酸鉀緩衝液中以不超過30分鐘的至少70%之該值，其係以使用210奈米偵測波長的高性能液相層析術測量，且當以約50毫克/天至約900毫克/天之劑量投予人個體時，其提供在穩態下200微克·小時/毫升至在穩態下6000微克·小時/毫升範圍之血漿賈卡賓尼AUC₍₀₋₂₄₎。

【0249】在一些實施態樣中，本發明提供非晶形或晶形本發明化合物，其具有下列的溶解輪廓值：(1)在 $37^{\circ}\text{C} \pm 5^{\circ}\text{C}$ 下於pH 5.0乙酸鉀緩衝液中以不超過45分鐘的至少80%之該值，其係以使用210奈米偵測波長的高性能液相層析術測量，或(2)在 $37^{\circ}\text{C} \pm 5^{\circ}\text{C}$ 下於pH 5.0乙酸鉀緩衝液中以不超過30分鐘的至少70%之該值，其係以使用210奈米偵測波長的高性能液相層析術測量，且當以約50毫克/天至約900毫克/天之劑量投予人個體時，其提供在穩態下250微克·小時/毫升至在穩態下6000微克·小時/毫升範圍之血漿賈卡賓尼AUC₍₀₋₂₄₎。

【0250】在一些實施態樣中，本發明提供包含非晶形或晶形本發明化合物之醫藥組成物，該化合物具有下列的溶解輪廓值：(1)在 $37^{\circ}\text{C} \pm 5^{\circ}\text{C}$ 下於pH 5.0乙酸鉀緩衝液中以不超過45分鐘的至少80%之該值，其係以使用210奈米偵

測波長的高性能液相層析術測量，或(2)在 $37^{\circ}\text{C} \pm 5^{\circ}\text{C}$ 下於pH 5.0乙酸鉀緩衝液中以不超過30分鐘的至少70%之該值，其係以使用210奈米偵測波長的高性能液相層析術測量，且當以約50毫克/天至約900毫克/天之劑量投予人個體時，其提供在穩態下250微克·小時/毫升至在穩態下6000微克·小時/毫升範圍之血漿賈卡賓尼AUC₍₀₋₂₄₎。

【0251】在一些實施態樣中，本發明提供非晶形或晶形本發明化合物，其具有下列的溶解輪廓值：(1)在 $37^{\circ}\text{C} \pm 5^{\circ}\text{C}$ 下於pH 5.0乙酸鉀緩衝液中以不超過45分鐘的至少80%之該值，其係以使用210奈米偵測波長的高性能液相層析術測量，或(2)在 $37^{\circ}\text{C} \pm 5^{\circ}\text{C}$ 下於pH 5.0乙酸鉀緩衝液中以不超過30分鐘的至少70%之該值，其係以使用210奈米偵測波長的高性能液相層析術測量，且當以約50毫克/天至約900毫克/天之劑量投予人個體時，其提供在穩態下約250微克·小時/毫升至在穩態下約6000微克·小時/毫升範圍之血漿賈卡賓尼AUC₍₀₋₂₄₎。

【0252】在一些實施態樣中，本發明提供包含非晶形或晶形本發明化合物之醫藥組成物，該化合物具有下列的溶解輪廓值：(1)在 $37^{\circ}\text{C} \pm 5^{\circ}\text{C}$ 下於pH 5.0乙酸鉀緩衝液中以不超過45分鐘的至少80%之該值，其係以使用210奈米偵測波長的高性能液相層析術測量，或(2)在 $37^{\circ}\text{C} \pm 5^{\circ}\text{C}$ 下於pH 5.0乙酸鉀緩衝液中以不超過30分鐘的至少70%之該值，其係以使用210奈米偵測波長的高性能液相層析術測量，且當以約50毫克/天至約900毫克/天之劑量投予人個體

時，其提供在穩態下約 250 微克·小時/毫升至在穩態下約 6000 微克·小時/毫升範圍之血漿賈卡賓尼 $AUC_{(0-24)}$ 。

【0253】 在一些實施態樣中，本發明提供本發明化合物，其具有(a)非晶形或晶形，及(b)具有下列的溶解輪廓值：(1)在 $37^{\circ}\text{C} \pm 5^{\circ}\text{C}$ 下於 pH 5.0 乙酸鉀緩衝液中以不超過 45 分鐘的至少 80% 之該值，其係以使用 210 奈米偵測波長的高性能液相層析術測量，或(2)在 $37^{\circ}\text{C} \pm 5^{\circ}\text{C}$ 下於 pH 5.0 乙酸鉀緩衝液中以不超過 30 分鐘的至少 70% 之該值，其係以使用 210 奈米偵測波長的高性能液相層析術測量，且在以約 50 毫克至約 900 毫克之單一劑量投予人個體後，其提供約 50 微克·小時/毫升至約 7500 微克·小時/毫升範圍之血漿賈卡賓尼 AUC_{last} 。

【0254】 在一些實施態樣中，本發明提供包含非晶形或晶形本發明化合物之醫藥組成物，該化合物具有下列的溶解輪廓值：(1)在 $37^{\circ}\text{C} \pm 5^{\circ}\text{C}$ 下於 pH 5.0 乙酸鉀緩衝液中以不超過 45 分鐘的至少 80% 之該值，其係以使用 210 奈米偵測波長的高性能液相層析術測量，或(2)在 $37^{\circ}\text{C} \pm 5^{\circ}\text{C}$ 下於 pH 5.0 乙酸鉀緩衝液中以不超過 30 分鐘的至少 70% 之該值，其係以使用 210 奈米偵測波長的高性能液相層析術測量，且在以約 50 毫克至約 900 毫克之單一劑量投予人個體後，其提供約 50 微克·小時/毫升至約 7500 微克·小時/毫升範圍之血漿賈卡賓尼 AUC_{last} 。

【0255】 在一些實施態樣中，本發明提供本發明化合物，其具有非晶形或晶形，且在以約 50 毫克至約 900 毫克

之單一劑量投予人個體後，其提供約50微克·小時/毫升至約7500微克·小時/毫升範圍之血漿賈卡賓尼AUC_{last}。

【0256】本發明提供包含非晶形或晶形本發明化合物之醫藥組成物，在以約50毫克至約900毫克之單一劑量投予人個體後，該化合物提供約50微克·小時/毫升至約7500微克·小時/毫升範圍之血漿賈卡賓尼AUC_{last}。

【0257】在一些實施態樣中，本發明化合物之有效劑量可為在4週治療後達成平均降低≥10%之低密度脂蛋白膽固醇(LDL-C)的劑量。在一些實施態樣中，本發明化合物之有效劑量可為在4週治療後達成平均降低≥15%之LDL-C之劑量。在一些實施態樣中，本發明化合物之有效劑量可為在4週治療後達成平均降低≥5%、≥6%、≥7%、≥8%、≥9%、≥10%、≥11%、≥12%、≥13%、≥14%或15%之LDL-C的劑量。在一些實施態樣中，本發明化合物之有效劑量可為在以每天約50毫克至約900毫克本發明化合物每天投予4週之後達成平均降低≥5%、≥6%、≥7%、≥8%、≥9%、≥10%、≥11%、≥12%、≥13%、≥14%或15%之LDL-C的劑量。

【0258】在一些實施態樣中，本發明化合物之藥物動力學值及性質係以呈錠劑形式之本發明組成物測量。在一些實施態樣中，錠劑為壓製錠。在一些實施態樣中，壓製錠為包膜之壓製錠。

【0259】在一些實施態樣中，本發明化合物之藥物動力學值及性質係以呈膠囊形式之本發明組成物測量。

【0260】在一些實施態樣中，本發明化合物之AUC₍₀₋₂₄₎或AUC_{last}係以呈錠劑形式之本發明組成物測量。在一些實施態樣中，錠劑為壓製錠。在一些實施態樣中，壓製錠為包膜之壓製錠。

【0261】在一些實施態樣中，本發明化合物之AUC₍₀₋₂₄₎或AUC_{last}係以呈膠囊形式之本發明組成物測量。

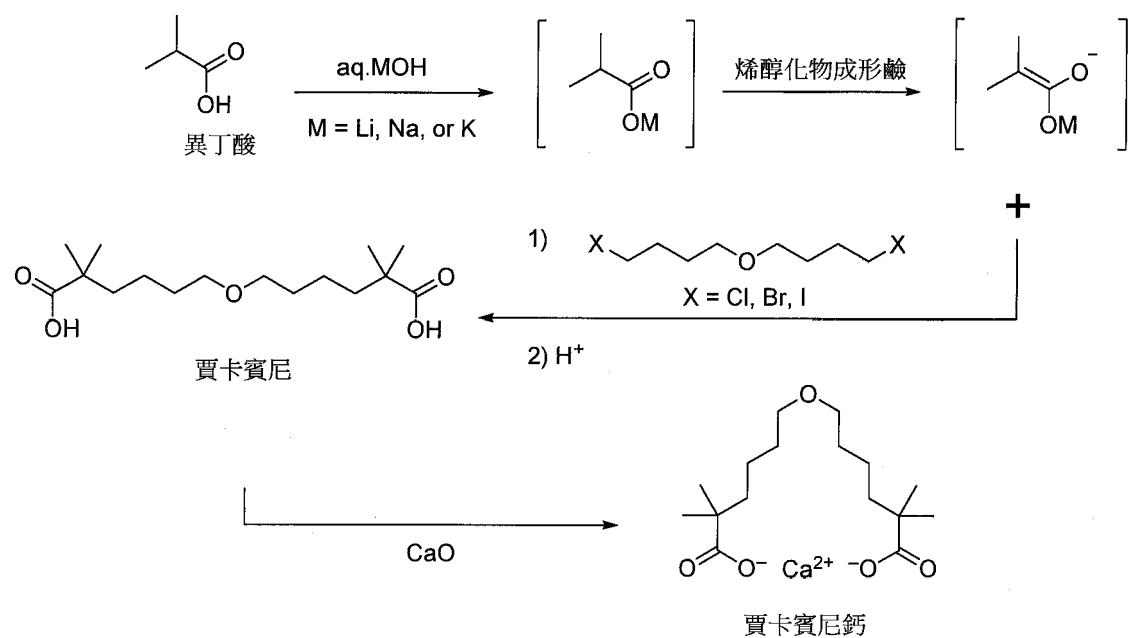
【0262】在一些實施態樣中，本發明所揭示之藥物動力學值及性質係與人個體有關。

製造賈卡賓尼之方法

【0263】本發明另提供用於製造賈卡賓尼之方法。賈卡賓尼有用於製造本發明化合物。賈卡賓尼或賈卡賓尼鈣可如流程1所示之合成方法製備。

〔 0264 〕

流程 1. 賈卡賓尼或賈卡賓尼鈣之合成



【0265】令異丁酸轉化成鹼金屬鹽。在一些實施態樣中，異丁酸係使用鹼金屬氫氧化物而轉化成鹼金屬鹽。在一些實施態樣中，鹼金屬氫氧化物為氫氧化鋰、氫氧化鈉或氫氧化鉀。在一些實施態樣中，鹼金屬氫氧化物為氫氧化鈉。

【0266】在一些實施態樣中，鹼金屬氫氧化物為氫氧化鋰，其令異丁酸轉化成異丁酸鋰。在一些實施態樣中，鹼金屬氫氧化物為氫氧化鈉，其令異丁酸轉化成異丁酸鈉。在一些實施態樣中，鹼金屬氫氧化物為氫氧化鉀，其令異丁酸轉化成異丁酸鉀。

【0267】在一些實施態樣中，鹼金屬氫氧化物係存在於水性溶液或懸浮液中。在一些實施態樣中，鹼金屬氫氧化物係以約30% (w/w)存在於水性溶液中。

【0268】在一些實施態樣中，鹼金屬鹽為氫氧化鈉。在一些實施態樣中，氫氧化鈉係存在於水性溶液中。在一些實施態樣中，氫氧化鈉之水性溶液為30% (w/w)。

【0269】在一些實施態樣中，異丁酸係在有機溶劑的存在下轉化成鹼金屬鹽。在一些實施態樣中，有機溶劑為烴溶劑。在一些實施態樣中，烴溶劑為苯、甲苯、二甲苯或烷烴。在一些實施態樣中，烷烴為C₅-C₁₂烷烴。在一些實施態樣中，烷烴為戊烷、己烷或庚烷。在一些實施態樣中，烷烴為正戊烷、正己烷或正庚烷。在一些實施態樣中，烷烴為正庚烷。

【0270】重要的是在進行添加烯醇化物成形鹼前自包

含異丁酸鹼金屬鹽之反應混合物去除實質上所有的水，因為烯醇化物成形鹼可與殘餘水反應。在一些實施態樣中，水係在添加烯醇化物成形鹼前以異相共沸蒸餾(在共沸物中的組成物：12.9%之水及87.1%之庚烷；沸點79.2°C)移除。在一些實施態樣中，水之異相共沸蒸餾係在約100至約110°C下進行。在一些實施態樣中，水之異相共沸蒸餾係在約105°C下進行。在一些實施態樣中，水之異相共沸蒸餾係在約900毫巴至約1100毫巴下進行。在一些實施態樣中，水之異相共沸蒸餾係在約1000毫巴下進行。

【0271】在添加烯醇化物成形鹼前，為了自反應混合物有效地移除實質上所有的水，例如以異相共沸蒸餾移除的水可以體積測量。在其他的實施態樣中，可進行卡爾-費歇爾分析。在一些實施態樣中，在添加烯醇化物成形鹼前存在於反應混合物中的水(若有任何水時)為≤0.05% w/w之反應混合物，其係以卡爾-費歇爾分析測定。在一些實施態樣中，在添加烯醇化物成形鹼前存在於反應混合物中的水(若有任何水時)為0.05% w/w或低於0.05% w/w、0.04% w/w或低於0.04% w/w、0.03% w/w或低於0.03% w/w、0.02% w/w或低於0.02% w/w、0.015% w/w或低於0.015% w/w、0.0125% w/w或低於0.0125% w/w、或0.01% w/w或低於0.01% w/w之反應混合物，其係以卡爾-費歇爾分析測定。在一些實施態樣中，在添加烯醇化物成形鹼前存在於反應混合物中的水(若有任何水時)低於0.05% w/w、低於0.04% w/w、低於0.03% w/w、低於0.02% w/w、

低於 0.015% w/w、低於 0.0125% w/w、或低於 0.01% w/w 之反應混合物，其係以卡爾-費歇爾分析測定。

【0272】在一些實施態樣中，異丁酸鹼金屬鹽係使用烯醇化物成形鹼轉化成烯醇化物。在一些實施態樣中，烯醇化物成形鹼為六甲基二矽氮化鋰、二異丙基胺化鋰(LDA)、四甲基哌啶鋰(LiTMP)或二乙基胺化鋰(LiNEt₂)。在一些實施態樣中，烯醇化物成形鹼為LDA及使用二異丙基胺及有機鋰試劑(諸如正丁基鋰、正己基鋰或正庚基鋰)現場製備。在一些實施態樣中，烯醇化物成形鹼係於非質子性溶劑中產生。在一些實施態樣中，烯醇化物成形鹼係於市場上獲得且存在於非質子性溶劑中。在一些實施態樣中，烯醇化物成形鹼係於THF或包含THF之溶劑混合物中產生。在一些實施態樣中，烯醇化物成形鹼係於THF或包含THF之溶劑混合物中。

【0273】在一些實施態樣中，LDA係經預製造及於市場上獲得，特別鑑於有機鋰試劑的高度熱解性質。在一些實施態樣中，LDA係經預製造。在一些實施態樣中，預製造之LDA係存在於溶液中。在一些實施態樣中，預製造之LDA溶液為約25% w/w至約30% w/w之LDA。在一些實施態樣中，LDA為28% w/w於庚烷/THF/乙基苯中。在一些實施態樣中，預製造之LDA係存在於溶液中。在一些實施態樣中，預製造之LDA溶液為約1.5M至約2.5M。在一些實施態樣中，LDA為2.0M至2.2M於庚烷/THF/乙基苯中。在一些實施態樣中，烯醇化物成形鹼的添加係在無水條件下進

行。在一些實施態樣中，烯醇化物成形鹼的添加係在幾乎無水的條件下進行。在一些實施態樣中，烯醇化物成形鹼的添加係在其中水含量為≤0.05% w/w之反應混合物的條件下進行，其係以卡爾-費歇爾分析測定。

【0274】在一些實施態樣中，令烯醇化物成形鹼與異丁酸鹼金屬鹽摻合以提供異丁酸鹼金屬鹽烯醇化物。烯醇化物成形鹼可添加至異丁酸鹼金屬鹽中，或反之亦然。在一些實施態樣中，烯醇化物成形鹼為LDA，異丁酸鹼金屬鹽為異丁酸鈉，且令LDA添加至異丁酸鈉中。在一些實施態樣中，烯醇化物成形鹼與異丁酸鹼金屬鹽係在約10°C至約15°C範圍之溫度下摻合。在一些實施態樣中，在烯醇化物成形鹼與異丁酸鹼金屬鹽摻合後，令反應混合物在42°C±2°C下加熱。在一些實施態樣中，令反應混合物在42°C±2°C下加熱約30分鐘至2小時。在一些實施態樣中，令反應混合物在42°C±2°C下加熱約1小時。在一些實施態樣中，烯醇化物成形鹼與異丁酸鹼金屬鹽係在庚烷、四氫呋喃(THF)或其組合的存在下摻合。在一些實施態樣中，烯醇化物成形鹼與異丁酸鹼金屬鹽係在正庚烷、四氫呋喃(THF)或其組合的存在下摻合。

【0275】令異丁酸鹼金屬鹽烯醇化物與雙-(4-鹵丁基)醚摻合。烯醇化物可添加至雙-(4-鹵丁基)醚，或反之亦然。在一些實施態樣中，雙-(4-鹵丁基)醚為雙-(4-氯丁基)醚；在一些實施態樣中，雙-(4-鹵丁基)醚為雙-(4-溴丁基)醚；且在一些實施態樣中，雙-(4-鹵丁基)醚為雙-(4-碘丁

基)醚。

【0276】在一些實施態樣中，令約2當量異丁酸鹼金屬鹽烯醇化物與雙-(4-鹵丁基)醚摻合。在一些實施態樣中，令約2至約3當量異丁酸鹼金屬鹽烯醇化物與雙-(4-鹵丁基)醚摻合。在一些實施態樣中，令2.2至2.5當量異丁酸鹼金屬鹽烯醇化物與雙-(4-鹵丁基)醚摻合。

【0277】在一些實施態樣中，雙-(4-鹵丁基)醚係逐滴添加至烯醇化物中。在一些實施態樣中，雙-(4-鹵丁基)醚係經約1小時至約5小時逐滴添加至烯醇化物中。在一些實施態樣中，雙-(4-鹵丁基)醚係經約1小時至約4小時逐滴添加至烯醇化物中。在一些實施態樣中，雙-(4-鹵丁基)醚係在約40°C至約45°C範圍之溫度下添加至烯醇化物中。在一些實施態樣中，雙-(4-鹵丁基)醚係在40°C至44°C範圍之溫度下添加至烯醇化物中。在一些實施態樣中，雙-(4-鹵丁基)醚係添加至在THF中成為溶液的烯醇化物中。在一些實施態樣中，雙-(4-鹵丁基)醚為雙-(4-氯丁基)醚，烯醇化物為異丁酸鈉之烯醇化鋰，雙-(4-氯丁基)醚係以在THF中的溶液在40°C至44°C範圍之溫度下添加至異丁酸鈉之烯醇化鋰中。

【0278】在一些實施態樣中，在添加雙-(4-鹵丁基)醚後，容許反應混合物在約40°C至約45°C範圍之溫度下攪拌。在一些實施態樣中，在添加雙-(4-鹵丁基)醚後，容許反應混合物在40°C至44°C範圍之溫度下攪拌。在一些實施態樣中，在添加雙-(4-鹵丁基)醚後，容許反應混合物攪拌

約 8 小時至約 30 小時。在一些實施態樣中，在添加雙-(4-鹵丁基)醚後，容許反應混合物攪拌至少 10 小時。在一些實施態樣中，在添加雙-(4-鹵丁基)醚後，容許反應混合物攪拌約 10 小時至約 24 小時。在一些實施態樣中，在添加雙-(4-鹵丁基)醚之後，容許反應混合物攪拌約 14 小時至約 24 小時。

【0279】在一些實施態樣中，在添加雙-(4-鹵丁基)醚後，容許反應混合物在 40°C 至 44°C 範圍之溫度下攪拌且直到定量性 ^1H NMR 分析指示 $\leq 5\%$ 之雙-(4-鹵丁基)醚(例如 $\geq 95\%$ 之雙-(4-鹵丁基)醚轉化)於反應混合物中為止。在一些實施態樣中，在添加雙-(4-鹵丁基)醚後，容許反應混合物在 40°C 至 44°C 範圍之溫度下攪拌且直到 ^1H NMR 分析指示 5% 或低於 5%、4% 或低於 4%、3% 或低於 3%、2% 或低於 2%、或 1.5% 或低於 1.5% 之雙-(4-鹵丁基)醚於反應混合物中為止。在一些實施態樣中，在添加雙-(4-鹵丁基)醚後，容許反應混合物在 40°C 至 44°C 範圍之溫度下攪拌且直到 ^1H NMR 分析指示低於 5%、低於 4%、低於 3%、低於 2%、或低於 1.5% 之雙-(4-鹵丁基)醚於反應混合物中為止。

【0280】一旦雙-(4-鹵丁基)醚反應幾乎完成時(例如定量性 ^1H NMR 分析指示 $\leq 5\%$ 之雙-(4-鹵丁基)醚)，可進行水性整理以萃取賈卡賓尼鹽產物至水相中。一旦賈卡賓尼鹽內含在水相中時，可令水相酸化，例如以無機酸，諸如氫氯酸。一旦水相酸化及賈卡賓尼鹽轉化成賈卡賓尼時，可令賈卡賓尼以有機溶劑萃取。有用的有機溶劑包括庚

烷、己烷、甲基四氫呋喃、甲苯、乙酸乙酯、乙酸丁酯、環己烷、2-丁酮和二異丙基醚。在一些實施態樣中，有機溶劑為庚烷。在一些實施態樣中，有機溶劑為正庚烷。在一些實施態樣中，水相係以有機溶劑萃取多次。在一些實施態樣中，在雙-(4-鹵丁基)醚反應完成或幾乎完成後，萃取所使用的有機溶劑具有約40°C至約60°C範圍之溫度。在一些實施態樣中，在雙-(4-鹵丁基)醚反應完成或幾乎完成後，萃取所使用的有機溶劑具有約48°C至約54°C範圍之溫度下。在一些實施態樣中，萃取係在約40°C至約60°C範圍之溫度下進行(溫度表示萃取所使用的溶劑溫度)。

【0281】含有賈卡賓尼之有機層可蒸發至幾乎乾燥。所得粗製賈卡賓尼可與水摻合，接著可令水蒸發。在一些實施態樣中，水係在≤60°C下蒸發。可令進一步所得粗製賈卡賓尼溶解在有機溶劑中，諸如庚烷，且可令有機溶液以水清洗且蒸發至幾乎乾燥。此過程可重複一或多次。在一些實施態樣中，此過程可重複兩次。在一些實施態樣中，此過程可重複至少兩次。

【0282】在一些實施態樣中，自每當量雙-(4-鹵丁基)醚使用超過2當量異丁酸鹼金屬鹽烯醇化物所生成之異丁酸雜質可藉由與水共蒸發而移除。不受任何理論的束縛，咸信異丁酸係作為與水的共沸物移除。存在於粗製賈卡賓尼中的異丁酸雜質可不利地影響其結晶及結晶之賈卡賓尼的純度。

【0283】在一些實施態樣中，與水共蒸餾係在約100

°C 至約 110°C 範圍之溫度下進行。在一些實施態樣中，與水共蒸餾係在約 100°C 至約 105°C 範圍之溫度下進行。在一些實施態樣中，與水共蒸餾係在周圍溫度下進行。在一些實施態樣中，與水共蒸餾係在減壓下進行。在一些實施態樣中，與水共蒸餾係在減壓下進行，使得與水共蒸餾係在約 35°C 至約 70°C 範圍之溫度下進行。在一些實施態樣中，與水共蒸餾係在減壓下進行，使得與水共蒸餾係在約 40°C 至約 60°C 範圍之溫度下進行。在一些實施態樣中，與水共蒸餾係在約 10 毫巴至約 100 毫巴下進行。

【0284】在一些實施態樣中，第一次與水共蒸餾提供粗製賈卡賓尼，其包含 5% w/w 或低於 5% w/w 之粗製賈卡賓尼的異丁酸雜質，其係以離子層析術測定。在一些實施態樣中，第一次與水共蒸餾提供粗製賈卡賓尼，其包含 5% w/w 或低於 5% w/w、4% w/w 或低於 4% w/w、3% w/w 或低於 3% w/w、2% w/w 或低於 2% w/w、或 1% w/w 或低於 1% w/w 之粗製賈卡賓尼的異丁酸雜質，其係以離子層析術測定。在一些實施態樣中，第一次與水共蒸餾提供粗製賈卡賓尼，其包含低於 5% w/w、低於 4% w/w、低於 3% w/w、低於 2% w/w、或低於 1% w/w 之粗製賈卡賓尼的異丁酸雜質，其係以離子層析術測定。在一些實施態樣中，第一次與水共蒸餾提供粗製賈卡賓尼，其包含 0.9% w/w 或低於 0.9% w/w、0.8% w/w 或低於 0.8% w/w、0.7% w/w 或低於 0.7% w/w、0.6% w/w 或低於 0.6% w/w、或 0.5% w/w 或低於 0.5% w/w 之粗製賈卡賓尼的異丁酸雜質，其係以離子層析

術測定。在一些實施態樣中，第一次與水共蒸餾提供粗製賈卡賓尼，其包含低於 0.9% w/w、低於 0.8% w/w、低於 0.7% w/w、低於 0.6% w/w、或低於 0.5% w/w 之粗製賈卡賓尼的異丁酸雜質，其係以離子層析術測定。在一些實施態樣中，第一次與水共蒸餾提供粗製賈卡賓尼，其包含 0.8% w/w 或低於 0.8% w/w 之粗製賈卡賓尼的異丁酸雜質，其係以離子層析術測定。

【0285】在一些實施態樣中，第二次與水共蒸餾提供粗製賈卡賓尼，其包含 1% w/w 或低於 1% w/w 之粗製賈卡賓尼的異丁酸雜質，其係以離子層析術測定。在一些實施態樣中，第二次與水共蒸餾提供粗製賈卡賓尼，其包含 1.0% w/w 或低於 1.0% w/w、0.9% w/w 或低於 0.9% w/w、0.8% w/w 或低於 0.8% w/w、0.7% w/w 或低於 0.7% w/w、0.6% w/w 或低於 0.6% w/w、0.5% w/w 或低於 0.5% w/w、0.4% w/w 或低於 0.4% w/w、0.3% w/w 或低於 0.3% w/w、或 0.2% w/w 或低於 0.2% w/w 之粗製賈卡賓尼的異丁酸雜質，其係以離子層析術測定。在一些實施態樣中，第二次與水共蒸餾提供粗製賈卡賓尼，其包含低於 1.0% w/w、低於 0.9% w/w、低於 0.8% w/w、低於 0.7% w/w、低於 0.6% w/w、低於 0.5% w/w、低於 0.4% w/w、低於 0.3% w/w、或低於 0.2% w/w 之粗製賈卡賓尼的異丁酸雜質，其係以離子層析術測定。在一些實施態樣中，第二次與水共蒸餾提供粗製賈卡賓尼，其包含 0.5% w/w 或低於 0.5% w/w、0.4% w/w 或低於 0.4% w/w、0.3% w/w 或低於 0.3% w/w、或 0.2%

w/w或低於0.2% w/w之粗製賈卡賓尼的異丁酸雜質，其係以離子層析術測定。在一些實施態樣中，第二次與水共蒸餾提供粗製賈卡賓尼，其包含0.3% w/w或低於0.3% w/w之粗製賈卡賓尼的異丁酸雜質，其係以離子層析術測定。

【0286】在蒸餾及/或蒸發水及移除異丁酸雜質後，可進行水/庚烷異相共沸蒸餾以移除實質上所有的水含量，其係以卡爾-費歇爾分析測定。在一些實施態樣中，水含量(若有的話)為≤0.05% w/w之反應混合物，其係以卡爾-費歇爾分析測定。在一些實施態樣中，水含量(若有的話)為0.05% w/w或低於0.05% w/w、或0.04% w/w或低於0.04% w/w之反應混合物，其係以卡爾-費歇爾分析測定。在一些實施態樣中，水含量(若有的話)為低於0.05% w/w之反應混合物、或低於0.04% w/w之反應混合物，其係以卡爾-費歇爾分析測定。

【0287】在一些實施態樣中，在賈卡賓尼結晶前，令粗製賈卡賓尼通過矽膠以移除雜質，諸如任何有色或極性雜質。在一些實施態樣中，矽膠過濾係使用作為溶劑之庚烷中的5%(v/v)THF進行。在一些實施態樣中，在矽膠過濾後僅以庚烷清洗矽膠。在一些實施態樣中，庚烷為正庚烷。

【0288】來自矽膠過濾的含賈卡賓尼之流份可蒸發至幾乎乾燥且所得殘餘物可自有機溶劑或有機溶劑之混合物結晶。在一些實施態樣中，有機溶劑為庚烷或庚烷與THF之混合物。在一些實施態樣中，有機溶劑為沒有THF存在

的庚烷。在一些實施態樣中，庚烷為正庚烷。

【0289】在一些實施態樣中，令粗製賈卡賓尼在約20°C至約50°C範圍之溫度下溶解在有機溶劑中。在一些實施態樣中，令粗製賈卡賓尼在35°C至50°C範圍之溫度下溶解在有機溶劑中。

【0290】在一些實施態樣中，一旦粗製賈卡賓尼溶解在有機溶劑中時，令有機溶液冷卻至 $15^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ 。在一些實施態樣中，令有機溶液冷卻至 $15^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ 且接著以一或多個賈卡賓尼晶體接種。在一些實施態樣中，有機溶劑為庚烷。在一些實施態樣中，有機溶劑為正庚烷。

【0291】在一些實施態樣中，容許賈卡賓尼在9°C至16°C範圍之溫度下結晶。在一些實施態樣中，容許賈卡賓尼在10°C至15°C範圍之溫度下結晶。在一些實施態樣中，容許賈卡賓尼在10°C至14°C範圍之溫度下結晶。在一些實施態樣中，容許賈卡賓尼在10°C、11°C、12°C、13°C、14°C或15°C之溫度下結晶。在一些實施態樣中，容許賈卡賓尼在12°C之溫度下結晶。

【0292】在一些實施態樣中，在結晶前，粗製賈卡賓尼包含2,2,7,7-四甲基-辛烷-1,8-二酸雜質。容許賈卡賓尼在10°C至15°C範圍之溫度下自庚烷結晶，得到含有實質上比容許賈卡賓尼在低於10°C之溫度下自庚烷結晶更少的2,2,7,7-四甲基-辛烷-1,8-二酸雜質之賈卡賓尼。而且，如表C中所示，容許維持在12至14°C而不進一步冷卻下自庚烷結晶之編號4的賈卡賓尼含有實質上比其他編號的賈卡

賓尼更少的 2,2,7,7-四甲基-辛烷-1,8-二酸。在一些實施態樣中，庚烷為正庚烷。

【0293】

表C. 以不同的溫度及時間之結晶實驗的總結

編號	第一溫度 的時間	第一溫度至第 二溫度的升溫 時間	第二溫度的 時間	總攪拌時間 (≤15°C)	賈卡賓尼 產率	以HPLC-CAD 之TMODA量
1	15°C 4小時	2.5小時 5°C/小時	5至6°C 20.5小時	27小時	85%	0.41% w/w
2	15°C 2.8小時	1.2小時 ~10.7°C/小時	5至8°C 2.8小時	6.5小時	76%	0.10% w/w
3	15°C 18.5小時	2.4小時 5°C/小時	5至6°C 4小時	26小時	85%	0.32% w/w
4	12至14°C 20.5小時	-	-	21.5小時	83%	0.03% w/w
5	15至16°C 1.8小時	1.2小時 10°C/小時	5至8°C 2.2小時	5.3小時	85%	0.13% w/w

TMODA = 2,2,7,7-四甲基-辛烷-1,8-二酸； HPLC-CAD=配備有荷電之氣溶膠檢測器的高性能液相層析術；以結晶之賈卡賓尼計 % w/w。

【0294】在一些實施態樣中，在 9°C 至 16°C 範圍之溫度下自庚烷的第一次賈卡賓尼結晶得到賈卡賓尼，其包含 ≤0.5% w/w 之結晶之賈卡賓尼的 2,2,7,7-四甲基-辛烷-1,8-二酸雜質，其係以高性能液相層析術(HPLC)測定。在一些實施態樣中，在 10°C 至 15°C 範圍之溫度下自庚烷的第二次賈卡賓尼結晶一次得到賈卡賓尼，其包含 ≤0.5% w/w 之結晶之賈卡賓尼的 2,2,7,7-四甲基-辛烷-1,8-二酸雜質，其係

以高性能液相層析術(HPLC)測定。在一些實施態樣中，在10°C至15°C範圍之溫度下自正庚烷的第一次賈卡賓尼結晶得到賈卡賓尼，其包含(若有的話)0.5% w/w或低於0.5% w/w、0.4% w/w或低於0.4% w/w、0.3% w/w或低於0.3% w/w、0.2% w/w或低於0.2% w/w、0.15% w/w或低於0.15% w/w、0.1% w/w或低於0.1% w/w、或0.05% w/w或低於0.05% w/w之結晶之賈卡賓尼的2,2,7,7-四甲基-辛烷-1,8-二酸雜質，其係以HPLC測定。在一些實施態樣中，在10°C至15°C範圍之溫度下自庚烷的第一次賈卡賓尼結晶得到賈卡賓尼，其包含低於0.5% w/w、低於0.4% w/w、低於0.3% w/w、低於0.2% w/w、低於0.15% w/w、低於0.1% w/w、或低於0.05% w/w之結晶之賈卡賓尼的2,2,7,7-四甲基-辛烷-1,8-二酸雜質，其係以HPLC測定。在一些實施態樣中，在12°C之溫度下自庚烷的第一次賈卡賓尼結晶得到賈卡賓尼，其包含低於0.2% w/w、低於0.15% w/w、低於0.1% w/w、或低於0.05% w/w之結晶之賈卡賓尼的2,2,7,7-四甲基-辛烷-1,8-二酸雜質，其係以HPLC測定。在一些實施態樣中，HPLC配備有荷電之氣溶膠檢測器(CAD)。在一些實施態樣中，HPLC配備有紫外線檢測器(UV)。在一些實施態樣中，庚烷為正庚烷。

【0295】在一些實施態樣中，在介於10°C至14°C範圍之溫度下自庚烷的第一次賈卡賓尼結晶得到賈卡賓尼，其含有0.5% w/w至0.1% w/w、0.4% w/w至0.1% w/w、0.3% w/w至0.1% w/w、或0.2% w/w至0.1% w/w範圍之結晶之賈

卡賓尼的 2,2,7,7-四甲基 - 辛烷 -1,8-二酸，其係以 HPLC 測定。在一些實施態樣中，在介於 10°C 與 14°C 之範圍的溫度下自庚烷的第一次賈卡賓尼結晶得到賈卡賓尼，其包含 0.5% w/w 至 0.01% w/w、0.4% w/w 至 0.01% w/w、0.3% w/w 至 0.01% w/w、或 0.2% w/w 至 0.01% w/w 範圍之結晶之賈卡賓尼的 2,2,7,7-四甲基 - 辛烷 -1,8-二酸，其係以 HPLC 測定。在一些實施態樣中，在介於 10°C 與 14°C 之範圍的溫度下自庚烷的第一次賈卡賓尼結晶得到賈卡賓尼，其包含 0.5% w/w 至 0.001% w/w、0.4% w/w 至 0.001% w/w、0.3% w/w 至 0.001% w/w、或 0.2% w/w 至 0.001% w/w 範圍之結晶之賈卡賓尼的 2,2,7,7-四甲基 - 辛烷 -1,8-二酸，其係以 HPLC 測定。在一些實施態樣中，庚烷為正庚烷。

【0296】在一些實施態樣中，結晶溶液的濃度影響賈卡賓尼之回收。在一些實施態樣中，結晶溶液具有大於 0.3 克 / 毫升之粗製賈卡賓尼於有機溶劑或有機溶劑之混合物中的濃度。在一些實施態樣中，結晶溶液具有 ≥0.4 克 / 毫升、≥0.5 克 / 毫升或 ≥0.6 克 / 毫升之粗製賈卡賓尼於有機溶劑或有機溶劑之混合物中的濃度。在一些實施態樣中，結晶溶液具有 0.3 克粗製賈卡賓尼 / 毫升庚烷至 0.9 克粗製賈卡賓尼 / 毫升庚烷範圍的濃度。在一些實施態樣中，結晶溶液具有 0.5 克粗製賈卡賓尼 / 毫升庚烷至 0.8 克粗製賈卡賓尼 / 毫升庚烷範圍的濃度。在一些實施態樣中，結晶溶液具有 0.5 克粗製賈卡賓尼 / 毫升庚烷至 0.7 克粗製賈卡賓尼 / 毫升庚烷範圍的濃度。在一些實施態樣中，結晶溶液具有

0.6克粗製賈卡賓尼/毫升庚烷的濃度。在一些實施態樣中，庚烷為正庚烷。

【0297】 賈卡賓尼的產率可受到相對於雙-(4-鹵丁基)醚之異丁酸、鹼金屬氫氧化物或烯醇化物成形鹼之當量數的影響。在一些實施態樣中，使用相對於1.00莫耳當量之雙-(4-鹵丁基)醚的2.05至3.00莫耳當量範圍之異丁酸、鹼金屬氫氧化物及烯醇化物成形鹼之各者。在一些實施態樣中，使用相對於1.0莫耳當量之雙-(4-鹵丁基)醚的2.15至2.50莫耳當量範圍之異丁酸、鹼金屬氫氧化物及烯醇化物成形鹼之各者。在一些實施態樣中，使用相對於1.0莫耳當量之雙-(4-鹵丁基)醚的2.20至2.40莫耳當量範圍之異丁酸、鹼金屬氫氧化物及烯醇化物成形鹼之各者。在一些實施態樣中，使用相對於1.0莫耳當量之雙-(4-氯丁基)醚的2.20當量之異丁酸、鹼金屬氫氧化物及烯醇化物成形鹼之各者。在一些實施態樣中，鹼金屬氫氧化物為氫氧化鈉及烯醇化物成形鹼為LDA。在一些實施態樣中，鹼金屬氫氧化物為氫氧化鈉，烯醇化物成形鹼為LDA及雙-(4-鹵丁基)醚為雙-(4-碘丁基)醚。

【0298】 在一些實施態樣中，根據本發明所揭示之方法中任一者所製造之賈卡賓尼具有約85% w/w至100% w/w範圍之純度，其係以高性能液相層析術(HPLC)測定。在一些實施態樣中，賈卡賓尼具有約90% w/w至100% w/w範圍之純度，其係以HPLC測定。在一些實施態樣中，賈卡賓尼具有約95% w/w至100% w/w範圍之純度，其係以HPLC

測定。在一些實施態樣中，賈卡賓尼具有約98% w/w至100% w/w範圍之純度，其係以HPLC測定。在一些實施態樣中，賈卡賓尼具有約99% w/w至100% w/w範圍之純度，其係以HPLC測定。在一些實施態樣中，賈卡賓尼具有99.0%至100% w/w範圍之純度，其係以HPLC測定。在一些實施態樣中，賈卡賓尼具有約99.5% w/w至100% w/w範圍之純度，其係以HPLC測定。在一些實施態樣中，HPLC配備有荷電之氣溶膠檢測器(CAD)或紫外線檢測器(UV)。

【0299】在一些實施態樣中，根據本發明所揭示之方法中任一者所製造之賈卡賓尼包含≤0.5% w/w之賈卡賓尼的異丁酸雜質，其係以離子層析術(IC)測定。在一些實施態樣中，賈卡賓尼包含0.5% w/w或低於0.5% w/w、0.4% w/w或低於0.4% w/w、0.3% w/w或低於0.3% w/w、0.2% w/w或低於0.2% w/w、0.15% w/w或低於0.15% w/w、0.1% w/w或低於0.1% w/w、或0.05% w/w或低於0.05% w/w之賈卡賓尼的異丁酸雜質(若有的話)，其係以IC測定。在一些實施態樣中，賈卡賓尼包含低於0.5%、低於0.4% w/w、低於0.3% w/w、低於0.2% w/w、低於0.15% w/w、低於0.1% w/w、或低於0.05% w/w之賈卡賓尼的異丁酸雜質，其係以IC測定。在一些實施態樣中，賈卡賓尼包含0.05% w/w或低於0.05% w/w之賈卡賓尼的異丁酸雜質，其係以IC測定。在一些實施態樣中，賈卡賓尼實質上沒有異丁酸雜質。在一些實施態樣中，在賈卡賓尼中的異丁酸雜質低於IC之檢量極限。在一些實施態樣中，使用IC的異丁酸檢量

極限為 0.05% w/w。

【0300】在一些實施態樣中，根據本發明所揭示之方法中任一者所製造之賈卡賓尼包含≤0.5% w/w之賈卡賓尼的 6-(4-羥基丁氧基)-2,2-二甲基己酸雜質，其係以高性能液相層析術(HPLC)測定。在一些實施態樣中，賈卡賓尼包含 0.5% w/w 或低於 0.5% w/w、0.4% w/w 或低於 0.4% w/w、0.3% w/w 或低於 0.3% w/w、0.2% w/w 或低於 0.2% w/w、0.15% w/w 或低於 0.15% w/w、0.1% w/w 或低於 0.1% w/w、或 0.05% w/w 或低於 0.05% w/w 之賈卡賓尼的 6-(4-羥基丁氧基)-2,2-二甲基己酸雜質，其係以 HPLC 測定。在一些實施態樣中，賈卡賓尼包含低於 0.5% w/w、低於 0.4% w/w、低於 0.3% w/w、低於 0.2% w/w、低於 0.15% w/w、低於 0.1% w/w、或低於 0.05% w/w 之賈卡賓尼的 6-(4-羥基丁氧基)-2,2-二甲基己酸雜質(若有的話)，其係以 HPLC 測定。在一些實施態樣中，HPLC 配備有荷電之氣溶膠檢測器(CAD)或紫外線檢測器(UV)。

【0301】在一些實施態樣中，根據本發明所揭示之方法中任一者所製造之賈卡賓尼包含≤0.5% w/w之賈卡賓尼的(Z)-2,2-二甲基-己-4-烯酸雜質，其係以高性能液相層析術(HPLC)測定。在一些實施態樣中，賈卡賓尼包含低於 0.5% w/w、低於 0.4% w/w、低於 0.3% w/w、低於 0.2% w/w、低於 0.15% w/w、低於 0.1% w/w、或低於 0.05% w/w 之賈卡賓尼的(Z)-2,2-二甲基-己-4-烯酸雜質，其係以 HPLC 測定。在一些實施態樣中，賈卡賓尼包含 0.5% w/w

或低於 0.5% w/w、0.4% w/w 或低於 0.4% w/w、0.3% w/w 或低於 0.3% w/w、0.2% w/w 或低於 0.2% w/w、0.15% w/w 或低於 0.15% w/w、0.1% w/w 或低於 0.1% w/w、或 0.05% w/w 或低於 0.05% w/w 之賈卡賓尼的 (Z)-2,2-二甲基-己-4-烯酸雜質(若有的話)，其係以 HPLC 測定。在一些實施態樣中，HPLC 配備有荷電之氣溶膠檢測器 (CAD) 或紫外線檢測器 (UV)。

【0302】在一些實施態樣中，根據本發明所揭示之方法中任一者所製造之賈卡賓尼包含 ≤ 1.0% w/w 之賈卡賓尼的 (E)-2,2-二甲基-己-4-烯酸雜質，其係以高性能液相層析術 (HPLC) 測定。在一些實施態樣中，賈卡賓尼包含 ≤ 0.5% 之賈卡賓尼的 (E)-2,2-二甲基-己-4-烯酸雜質，其係以 HPLC 測定。在一些實施態樣中，賈卡賓尼包含低於 1.0% w/w、低於 0.9% w/w、低於 0.8% w/w、低於 0.7% w/w、低於 0.6% w/w、低於 0.5% w/w、低於 0.4% w/w、低於 0.3% w/w、低於 0.2% w/w、低於 0.15% w/w、低於 0.1% w/w、或低於 0.05% w/w 之賈卡賓尼的 (E)-2,2-二甲基-己-4-烯酸雜質，其係以 HPLC 測定。在一些實施態樣中，賈卡賓尼包含 1.0% w/w 或低於 1.0% w/w、0.9% w/w 或低於 0.9% w/w、0.8% w/w 或低於 0.8% w/w、0.7% w/w 或低於 0.7% w/w、0.6% w/w 或低於 0.6% w/w、0.5% w/w 或低於 0.5% w/w、0.4% w/w 或低於 0.4% w/w、0.3% w/w 或低於 0.3% w/w、0.2% w/w 或低於 0.2% w/w、0.15% w/w 或低於 0.15% w/w、0.1% w/w 或低於 0.1% w/w、或 0.05% w/w 或低於 0.05% w/w

之賈卡賓尼的(E)-2,2-二甲基-己-4-烯酸雜質(若有的話)，其係以HPLC測定。在一些實施態樣中，HPLC配備有荷電之氣溶膠檢測器(CAD)或紫外線檢測器(UV)。

【0303】本發明另提供根據本發明所揭示之方法中任一者所製造之賈卡賓尼。本發明另提供根據本發明所揭示之方法中任一者所純化之賈卡賓尼。本發明另提供藉由令粗製賈卡賓尼溶解在庚烷中及令庚烷溶液冷卻至10°C至15°C範圍之溫度以沈澱賈卡賓尼而純化之賈卡賓尼。在一些實施態樣中，庚烷為正庚烷。

【0304】本發明另提供賈卡賓尼的醫藥上可接受之鹽，其中賈卡賓尼係根據本發明所揭示之方法中任一者合成。本發明另提供賈卡賓尼的醫藥上可接受之鹽，其中賈卡賓尼係根據本發明所揭示之方法中任一者純化。本發明另提供賈卡賓尼的醫藥上可接受之鹽，其中賈卡賓尼係藉由令粗製賈卡賓尼溶解在庚烷中及令庚烷溶液冷卻至10°C至15°C範圍之溫度以沈澱賈卡賓尼而純化。在一些實施態樣中，庚烷為正庚烷。

【0305】在一些實施態樣中，根據本發明所揭示之方法中任一者合成之賈卡賓尼可轉化成賈卡賓尼鈣。在一些實施態樣中，容許賈卡賓尼與氧化鈣反應。在一些實施態樣中，容許賈卡賓尼與氧化鈣在乙醇中反應。在一些實施態樣中，容許賈卡賓尼與氧化鈣在乙醇中於回流條件下反應。在容許賈卡賓尼與氧化鈣反應後，可令反應混合物22°C±2°C下攪拌約1小時，及接著可過濾。接著可令過濾之

產物在真空下乾燥。在一些實施態樣中，乾燥係在氮氣流下於真空下進行。

【0306】在一些實施態樣中，令純化水添加至乾燥之賈卡賓尼鈣中及加熱。在一些實施態樣中，令純化水在大氣壓力下添加至乾燥之賈卡賓尼鈣中及加熱至約80至約110°C範圍之溫度。在一些實施態樣中，令純化水在大氣壓力下添加至乾燥之賈卡賓尼鈣中及加熱至約85°C至約95°C範圍之溫度經約5小時至約10小時。在一些實施態樣中，令純化水在大氣壓力下添加至乾燥之賈卡賓尼鈣中及加熱至90°C經約6小時。加熱具有純化水之賈卡賓尼鈣以提供賈卡賓尼鈣鹽水合物。

【0307】在一些實施態樣中，令賈卡賓尼鈣鹽水合物在真空下乾燥。在一些實施態樣中，令賈卡賓尼鈣鹽水合物在真空下於約80°C至約110°C範圍之溫度下乾燥。在一些實施態樣中，令賈卡賓尼鈣鹽水合物在真空下於約85°C至約95°C範圍之溫度下經至少5小時、至少10小時或至少15小時乾燥。在一些實施態樣中，令賈卡賓尼鈣鹽水合物在真空下於90°C之溫度下經至少16小時乾燥，以得到賈卡賓尼鈣鹽水合物晶形1。同樣地，賈卡賓尼鈣鹽溶劑合物可以醇溶劑(諸如乙醇)獲得。

【0308】在一些實施態樣中，自根據本發明所揭示之方法中任一者合成之賈卡賓尼所製備之賈卡賓尼鈣鹽水合物或溶劑合物可具有約85% w/w至100% w/w範圍之純度，其係以高性能液相層析術(HPLC)測定。在一些實施態樣

中，賈卡賓尼鈣鹽水合物或溶劑合物具有約 90% w/w 至 100% w/w 範圍之純度，其係以 HPLC 測定。在一些實施態樣中，賈卡賓尼鈣鹽水合物或溶劑合物具有約 95% w/w 至 100% w/w 範圍之純度，其係以 HPLC 測定。在一些實施態樣中，賈卡賓尼鈣鹽水合物或溶劑合物具有約 98% w/w 至 100% w/w 範圍之純度，其係以 HPLC 測定。在一些實施態樣中，賈卡賓尼鈣鹽水合物或溶劑合物具有約 99% w/w 至 100% w/w 範圍之純度，其係以 HPLC 測定。在一些實施態樣中，賈卡賓尼鈣鹽水合物或溶劑合物具有約 99.5% w/w 至 100% w/w 範圍之純度，其係以 HPLC 測定。在一些實施態樣中，賈卡賓尼鈣鹽水合物或溶劑合物具有 99.5% w/w 至 100% w/w 範圍之純度，其係以 HPLC 測定。在一些實施態樣中，賈卡賓尼鈣鹽水合物或溶劑合物具有 99.7% w/w 至 100% w/w 範圍之純度，其係以 HPLC 測定。在一些實施態樣中，HPLC 配備有荷電之氣溶膠檢測器 (CAD) 或紫外線檢測器 (UV)。

【0309】在一些實施態樣中，自根據本發明所揭示之方法中任一者合成之賈卡賓尼所製備之賈卡賓尼鈣鹽水合物或溶劑合物包含以賈卡賓尼鈣鹽水合物或溶劑合物計 ≤ 0.5% w/w 之 6-(4-羥基丁氧基)-2,2-二甲基己酸雜質，其係以高性能液相層析術 (HPLC) 測定。在一些實施態樣中，賈卡賓尼鈣鹽水合物或溶劑合物包含以賈卡賓尼鈣鹽水合物或溶劑合物計低於 0.5%、低於 0.4% w/w、低於 0.3% w/w、低於 0.2% w/w、低於 0.15% w/w、低於 0.1% w/w、或低於

0.05% w/w 之 6-(4-羥基丁氧基)-2,2-二甲基己酸雜質(若有的話)，其係以 HPLC 測定。在一些實施態樣中，賈卡賓尼鈣鹽水合物或溶劑合物包含以賈卡賓尼鈣鹽水合物或溶劑合物計 0.5% w/w 或低於 0.5% w/w、0.4% w/w 或低於 0.4% w/w、0.3% w/w 或低於 0.3% w/w、0.2% w/w 或低於 0.2% w/w、0.15% w/w 或低於 0.15% w/w、0.1% w/w 或低於 0.1% w/w、或 0.05% w/w 或低於 0.05% w/w 之 6-(4-羥基丁氧基)-2,2-二甲基己酸雜質，其係以 HPLC 測定。在一些實施態樣中，HPLC 配備有荷電之氣溶膠檢測器(CAD)或紫外線檢測器(UV)。

【0310】在一些實施態樣中，自根據本發明所揭示之方法中任一者合成之賈卡賓尼所製備之賈卡賓尼鈣鹽水合物或溶劑合物包含以賈卡賓尼鈣鹽水合物或溶劑合物計 ≤0.5% w/w 之 2,2,7,7-四甲基-辛烷-1,8-二酸雜質，其係以高性能液相層析術(HPLC)測定。在一些實施態樣中，賈卡賓尼鈣鹽水合物或溶劑合物包含以賈卡賓尼鈣鹽水合物或溶劑合物計 低於 0.5% w/w、低於 0.4% w/w、低於 0.3% w/w、低於 0.2% w/w、低於 0.15% w/w、低於 0.1% w/w、或低於 0.05% w/w 之 2,2,7,7-四甲基-辛烷-1,8-二酸雜質，其係以 HPLC 測定。在一些實施態樣中，賈卡賓尼鈣鹽水合物或溶劑合物包含以賈卡賓尼鈣鹽水合物或溶劑合物計 0.5% w/w 或低於 0.5% w/w、0.4% w/w 或低於 0.4% w/w、0.3% w/w 或低於 0.3% w/w、0.2% w/w 或低於 0.2% w/w、0.15% w/w 或低於 0.15% w/w、0.1% w/w 或低於 0.1% w/w、

或 0.05% w/w 或低於 0.05% w/w 之 2,2,7,7-四甲基-辛烷-1,8-二酸雜質(若有的話)，其係以 HPLC 測定。在一些實施態樣中，賈卡賓尼鈣鹽水合物或溶劑合物包含以賈卡賓尼鈣鹽水合物或溶劑合物計低於 0.2% w/w、低於 0.15% w/w、低於 0.1% w/w、或低於 0.05% w/w 之 2,2,7,7-四甲基-辛烷-1,8-二酸雜質，其係以 HPLC 測定。在一些實施態樣中，HPLC 配備有荷電之氣溶膠檢測器 (CAD) 或紫外線檢測器 (UV)。

【0311】在一些實施態樣中，自根據本發明所揭示之方法中任一者合成之賈卡賓尼所製備之賈卡賓尼鈣鹽水合物或溶劑合物包含以賈卡賓尼鈣鹽水合物或溶劑合物計 $\leq 0.5\%$ w/w 之異丁酸雜質，其係以離子層析術 (IC) 測定。在一些實施態樣中，賈卡賓尼鈣鹽水合物或溶劑合物包含以賈卡賓尼鈣鹽水合物或溶劑合物計低於 0.5% w/w、低於 0.4% w/w、低於 0.3% w/w、低於 0.2% w/w、低於 0.15% w/w、低於 0.1% w/w、或低於 0.05% w/w 之異丁酸雜質，其係以 IC 測定。在一些實施態樣中，賈卡賓尼鈣鹽水合物或溶劑合物包含以賈卡賓尼鈣鹽水合物或溶劑合物計 0.5% w/w 或低於 0.5% w/w、0.4% w/w 或低於 0.4% w/w、0.3% w/w 或低於 0.3% w/w、0.2% w/w 或低於 0.2% w/w、0.15% w/w 或低於 0.15% w/w、0.1% w/w 或低於 0.1% w/w、或 0.05% w/w 或低於 0.05% w/w 之異丁酸雜質(若有的話)，其係以 IC 測定。在一些實施態樣中，賈卡賓尼鈣鹽水合物或溶劑合物包含以賈卡賓尼鈣鹽水合物或溶劑合物計 0.05%

w/w或低於0.05% w/w之異丁酸雜質，其係以IC測定。在一些實施態樣中，賈卡賓尼鈣鹽水合物或溶劑合物實質上沒有異丁酸雜質。在一些實施態樣中，在賈卡賓尼鈣鹽水合物或溶劑合物中的異丁酸雜質低於IC之檢量極限。在一個實施態樣中，使用IC的異丁酸檢量極限為0.05% w/w。

【0312】在一些實施態樣中，自根據本發明所揭示之方法中任一者合成之賈卡賓尼所製造之賈卡賓尼鈣鹽水合物或溶劑合物包含以賈卡賓尼鈣鹽水合物或溶劑合物計≤0.5% w/w之(Z)-2,2-二甲基-己-4-烯酸雜質，其係以高性能液相層析術(HPLC)測定。在一些實施態樣中，賈卡賓尼鈣鹽水合物或溶劑合物包含以賈卡賓尼鈣鹽水合物或溶劑合物計低於0.5% w/w、低於0.4% w/w、低於0.3% w/w、低於0.2% w/w、低於0.15% w/w、低於0.1% w/w、或低於0.05% w/w之(Z)-2,2-二甲基-己-4-烯酸雜質，其係以HPLC測定。在一些實施態樣中，賈卡賓尼鈣鹽水合物或溶劑合物包含以賈卡賓尼鈣鹽水合物或溶劑合物計0.5% w/w或低於0.5% w/w、0.4% w/w或低於0.4% w/w、0.3% w/w或低於0.3% w/w、0.2% w/w或低於0.2% w/w、0.15% w/w或低於0.15% w/w、0.1% w/w或低於0.1% w/w、或0.05% w/w或低於0.05% w/w之(Z)-2,2-二甲基-己-4-烯酸雜質(若有的話)，其係以HPLC測定。在一些實施態樣中，HPLC配備有荷電之氣溶膠檢測器(CAD)或紫外線檢測器(UV)。

【0313】在一些實施態樣中，自根據本發明所揭示之方法中任一者合成之賈卡賓尼所製造之賈卡賓尼鈣鹽水合

物或溶劑合物包含以賈卡賓尼鈣鹽水合物或溶劑合物計≤0.5% w/w之(E)-2,2-二甲基-己-4-烯酸雜質，其係以HPLC測定。在一些實施態樣中，賈卡賓尼鈣鹽水合物或溶劑合物包含以賈卡賓尼鈣鹽水合物或溶劑合物計低於0.5% w/w、低於0.4% w/w、低於0.3% w/w、低於0.2% w/w、低於0.15% w/w、低於0.1% w/w、或低於0.05% w/w之(E)-2,2-二甲基-己-4-烯酸雜質，其係以HPLC測定。在一些實施態樣中，賈卡賓尼鈣鹽水合物或溶劑合物包含以賈卡賓尼鈣鹽水合物或溶劑合物計0.5% w/w或低於0.5% w/w、0.4% w/w或低於0.4% w/w、0.3% w/w或低於0.3% w/w、0.2% w/w或低於0.2% w/w、0.15% w/w或低於0.15% w/w、0.1% w/w或低於0.1% w/w、或0.05% w/w或低於0.05% w/w之(E)-2,2-二甲基-己-4-烯酸雜質(若有的話)，其係以HPLC測定。在一些實施態樣中，HPLC配備有荷電之氣溶膠檢測器(CAD)或紫外線檢測器(UV)。

【0314】在一些實施態樣中，自根據本發明所揭示之方法中任一者合成之賈卡賓尼所製造之賈卡賓尼鈣鹽水合物或溶劑合物包含≤2.5 ppm之(雙-(4-氯丁基)醚雜質，其係以氣相層析術(GC)測定。在一些實施態樣中，賈卡賓尼鈣鹽水合物或溶劑合物包含低於2.5 ppm、低於2.0 ppm、低於1.5 ppm、或低於1.0 ppm之(雙-(4-氯丁基)醚雜質，其係以GC測定。在一些實施態樣中，賈卡賓尼鈣鹽水合物或溶劑合物包含2.5 ppm或低於2.5 ppm、2.0 ppm或低於2.0 ppm、1.5 ppm或低於1.5 ppm、或1.0 ppm或低於1.0 ppm之

(雙-(4-氯丁基)醚雜質，其係以GC測定。

【0315】在一些實施態樣中，自根據本發明所揭示之方法中任一者合成之賈卡賓尼所製備之賈卡賓尼鈣鹽水合物或溶劑合物含有≤2.5 ppm之6-(4-氯丁氧基)-2,2-二甲基-己酸雜質，其係以氣相層析術(GC)測定。在一些實施態樣中，賈卡賓尼鈣鹽水合物或溶劑合物含有低於2.5 ppm，低於2.0 ppm，低於1.5 ppm、或低於1.0 ppm之6-(4-氯丁氧基)-2,2-二甲基-己酸雜質，其係以GC測定。在一些實施態樣中，賈卡賓尼鈣鹽水合物或溶劑合物含有2.5 ppm或低於2.5 ppm、2.0 ppm或低於2.0 ppm、1.5 ppm或低於1.5 ppm、或1.0 ppm或低於1.0 ppm之6-(4-氯丁氧基)-2,2-二甲基-己酸雜質，其係以GC測定。

【0316】在一些實施態樣中，自根據本發明所揭示之方法中任一者合成之賈卡賓尼所製備之賈卡賓尼鈣鹽水合物或溶劑合物含有≤2.5 ppm 1-氯-4-羥基丁烷雜質，其係以氣相層析術(GC)測定。在一些實施態樣中，賈卡賓尼鈣鹽水合物或溶劑合物含有低於2.5 ppm、低於2.0 ppm、低於1.5 ppm、或低於1.0 ppm 1-氯-4-羥基丁烷雜質，其係以GC測定。在一些實施態樣中，賈卡賓尼鈣鹽水合物或溶劑合物含有2.5 ppm或低於2.5 ppm、2.0 ppm或低於2.0 ppm、1.5 ppm或低於1.5 ppm、或1.0 ppm或低於1.0 ppm之1-氯-4-羥基丁烷雜質，其係以GC測定。

【0317】在一些實施態樣中，自根據本發明所揭示之方法中任一者合成之賈卡賓尼所製備之賈卡賓尼鈣鹽水合

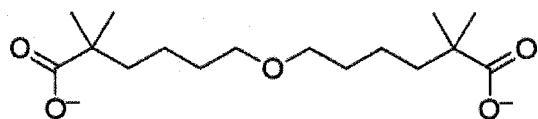
物或溶劑合物含有≤8 ppm集體總和之1-氯-4-羥基丁烷、6-(4-氯丁氧基)-2,2-二甲基-己酸與(雙-(4-氯丁基)醚雜質，其係以氣相層析術(GC)測定。在一些實施態樣中，賈卡賓尼鈣鹽水合物或溶劑合物含有低於8 ppm、低於7.0 ppm、低於6 ppm或低於5.0 ppm集體總和之1-氯-4-羥基丁烷、6-(4-氯丁氧基)-2,2-二甲基-己酸與(雙-(4-氯丁基)醚雜質，其係以GC測定。在一些實施態樣中，賈卡賓尼鈣鹽水合物或溶劑合物含有8 ppm或低於8 ppm，7.5 ppm或低於7.5 ppm，7.0 ppm或低於7.0 ppm，或6.5 ppm或低於6.5 ppm之1-氯-4-羥基丁烷雜質，其係以GC測定。

【0318】在一些實施態樣中，自根據本發明所揭示之方法中任一者合成之賈卡賓尼所製造之賈卡賓尼鈣鹽水合物包含以賈卡賓尼鈣鹽水合物計約2.0% w/w至約5.0% w/w範圍之水，其係以卡爾-費歇爾分析測定。在一些實施態樣中，自根據本發明所揭示之方法中任一者合成之賈卡賓尼所製備之賈卡賓尼鈣鹽水合物包含以賈卡賓尼鈣鹽水合物計2.0% w/w至5.0% w/w範圍之水，其係以卡爾-費歇爾分析測定。

【0319】在一些實施態樣中，自根據本發明所揭示之方法中任一者合成之賈卡賓尼所製造之賈卡賓尼鈣鹽水合物或溶劑合物包含以賈卡賓尼鈣鹽水合物或溶劑合物計約10% m/m至約15% m/m範圍之鈣，其係以感應耦合電漿光學放射光譜法(ICP-OES)測定。在一些實施態樣中，自根據本發明所揭示之方法中任一者合成之賈卡賓尼所製備之

賈卡賓尼鈣鹽水合物或溶劑合物包含以賈卡賓尼鈣鹽水合物或溶劑合物計約 10% m/m 至約 14% m/m 範圍之鈣，其係以 ICP-OES 測定。在一些實施態樣中，自根據本發明所揭示之方法中任一者合成之賈卡賓尼所製備之賈卡賓尼鈣鹽水合物或溶劑合物包含以賈卡賓尼鈣鹽水合物或溶劑合物計 9.8% m/m 至 13.8% m/m 範圍之鈣，其係以 ICP-OES 測定。在一些實施態樣中，自根據本發明所揭示之方法中任一者合成之賈卡賓尼所製備之賈卡賓尼鈣鹽水合物或溶劑合物包含以賈卡賓尼鈣鹽水合物或溶劑合物計 11.5% m/m 至 12.5% m/m 範圍之鈣，其係以 ICP-OES 測定。在一些實施態樣中，自根據本發明所揭示之方法中任一者合成之賈卡賓尼所製備之賈卡賓尼鈣鹽水合物或溶劑合物包含以賈卡賓尼鈣鹽水合物或溶劑合物計約 11.77% m/m 之鈣，其係以 ICP-OES 測定。

【0320】在一些實施態樣中，自根據本發明所揭示之方法中任一者合成之賈卡賓尼所製造之賈卡賓尼鈣鹽水合物或溶劑合物包含以賈卡賓尼鈣鹽水合物或溶劑合物計約 82% w/w 至約 92% w/w 範圍之賈卡賓尼共軛鹼組份，其係以高性能液相層析術(HPLC)測定，其中賈卡賓尼共軛鹼具



有結構： 。在一些實施態樣中，自根據本發明所揭示之方法中任一者製造之賈卡賓尼所製造之賈卡賓尼鈣鹽水合物或溶劑合物包含以賈卡賓尼鈣鹽水合物或溶劑合物計 82% w/w 至 92% w/w 範圍之賈卡

賓尼共軛鹼組份，其係以高性能液相層析術(HPLC)測定。賈卡賓尼共軛鹼組份為未計算水、溶劑及鈣含量之賈卡賓尼鈣鹽水合物或溶劑合物的百分比。在一些實施態樣中，HPLC配備有紫外線檢測器(UV)。

【0321】在一些實施態樣中，自根據本發明所揭示之方法中任一者製造之賈卡賓尼所製造之賈卡賓尼鈣鹽水合物或溶劑合物具有以賈卡賓尼鈣鹽水合物或溶劑合物計約98% w/w至約105% w/w之無水賈卡賓尼鈣含量，其係以高性能液相層析術(HPLC)測定。在一些實施態樣中，自根據本發明所揭示之方法中任一者製造之賈卡賓尼所製造之賈卡賓尼鈣鹽水合物或溶劑合物具有以賈卡賓尼鈣鹽水合物或溶劑合物計98% w/w至105% w/w之無水賈卡賓尼鈣含量，其係以高性能液相層析術(HPLC)測定。

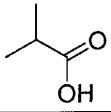
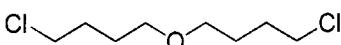
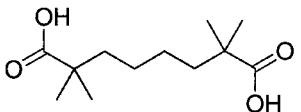
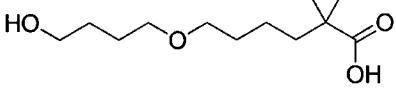
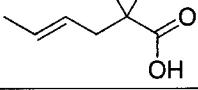
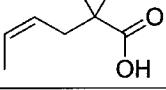
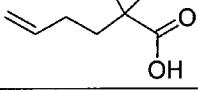
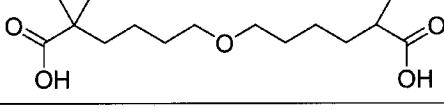
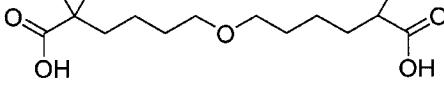
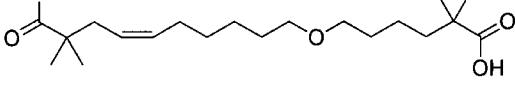
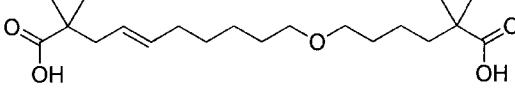
- 無水賈卡賓尼鈣含量 = (%賈卡賓尼鈣原樣子)/(100%-以卡爾-費歇爾分析之%水)
- 賈卡賓尼鈣原樣子 = (%賈卡賓尼)*[(賈卡賓尼鈣分子量)/(賈卡賓尼分子量)]

【0322】在一些實施態樣中，自根據本發明所揭示之方法中任一者製造之賈卡賓尼所製造之賈卡賓尼鈣鹽水合物或溶劑合物包含2.0%或低於2.0%之總雜質，其係以高性能液相層析術測定。在一些實施態樣中，自根據本發明所揭示之方法中任一者合成之賈卡賓尼所製備之賈卡賓尼鈣鹽水合物或溶劑合物包含以賈卡賓尼鈣鹽水合物或溶劑合物計低於2.0% w/w之總雜質，其係以高性能液相層析術

(HPLC)測定。在一些實施態樣中，HPLC配備有荷電之氣溶膠檢測器(CAD)或紫外線檢測器(UV)。可加入不同的HPLC儀器之雜質分析以提供雜質總和。如本文所使用的“雜質”係指任何不為以HPLC可檢測的賈卡賓尼或賈卡賓尼的醫藥上可接受之鹽的有機化合物。例如，異丁酸及雙-(4-齒丁基)醚為雜質的實例。有關物質的其他實例呈示於表D中。

【0323】

表D. 有關物質的實例

純度	化學結構
異丁酸 C ₄ H ₈ O ₂ MW 88.11	
雙-(4-氯丁基)醚 C ₈ H ₁₆ C ₁₂ O MW 199.12	
2,2,7,7-四甲基-辛烷-1,8-二酸 C ₁₂ H ₂₂ O ₄ MW 230.30	
6-(4-羥基丁氧基)-2,2-二甲基己酸 C ₁₂ H ₂₄ O ₄ MW 232.32	
(E)-2,2-二甲基-己-4-烯酸 C ₈ H ₁₄ O ₂ MW 142.20	
(Z)-2,2-二甲基-己-4-烯酸 C ₈ H ₁₄ O ₂ MW 142.20	
2,2-二甲基-己-5-烯酸 C ₈ H ₁₄ O ₂ MW 142.20	
6-((5-羧基庚基)氧基)-2,2-二甲基己酸 C ₁₆ H ₃₀ O MW 302.41	
6-(7-羧基-7-甲基-5-乙烯基-辛氧基)-2,2-二甲基己酸 C ₂₀ H ₃₆ O ₅ MW 356.50	
(Z)-6-(9-羧基-9-甲基-癸-6-烯氧基)-2,2-二甲基己酸 C ₂₀ H ₃₆ O ₅ MW 356.50	
(E)-6-(9-羧基-9-甲基-癸-6-烯氧基)-2,2-二甲基己酸 C ₂₀ H ₃₆ O ₅ MW 356.50	

【0324】本發明另提供方法用於純化粗製賈卡賓尼之方法，其中粗製賈卡賓尼包含以粗製賈卡賓尼計不超過5% w/w之2,2,7,7-四甲基-辛烷-1,8-二酸，其係以高性能液

相層析術(HPLC)測定，該方法包含：令粗製賈卡賓尼溶解在庚烷中以提供粗製賈卡賓尼之庚烷溶液；及令庚烷溶液冷卻至10°C至15°C範圍之溫度以沈澱賈卡賓尼，其中賈卡賓尼包含以賈卡賓尼計0.5% w/w或低於0.5% w/w之2,2,7,7-四甲基-辛烷-1,8-二酸，其係以高性能液相層析術測定。

【0325】本發明另提供方法用於純化粗製賈卡賓尼之方法，其中粗製賈卡賓尼包含以粗製賈卡賓尼計不超過3% w/w之2,2,7,7-四甲基-辛烷-1,8-二酸，其係以高性能液相層析術(HPLC)測定，該方法包含：令粗製賈卡賓尼溶解在庚烷中以提供粗製賈卡賓尼之庚烷溶液；及令庚烷溶液冷卻至10°C至15°C範圍之溫度以沈澱賈卡賓尼，其中賈卡賓尼包含以賈卡賓尼計0.5% w/w或低於0.5% w/w之2,2,7,7-四甲基-辛烷-1,8-二酸，其係以高性能液相層析術測定。在一些實施態樣中，粗製賈卡賓尼包含以粗製賈卡賓尼計不超過2.5% w/w之2,2,7,7-四甲基-辛烷-1,8-二酸，其係以HPLC測定。在一些實施態樣中，粗製賈卡賓尼包含以粗製賈卡賓尼計不超過2% w/w之2,2,7,7-四甲基-辛烷-1,8-二酸，其係以HPLC測定。在一些實施態樣中，粗製賈卡賓尼包含以粗製賈卡賓尼計不超過1.5% w/w之2,2,7,7-四甲基-辛烷-1,8-二酸，其係以HPLC測定。在一些實施態樣中，粗製賈卡賓尼包含以粗製賈卡賓尼計不超過1% w/w之2,2,7,7-四甲基-辛烷-1,8-二酸，其係以HPLC測定。

【0326】本發明另提供方法用於純化粗製賈卡賓尼之方法，其中粗製賈卡賓尼包含以粗製賈卡賓尼計不超過1% w/w之2,2,7,7-四甲基-辛烷-1,8-二酸，其係以高性能液相層析術測定，該方法包含：令粗製賈卡賓尼溶解在庚烷中以提供粗製賈卡賓尼之庚烷溶液；及令庚烷溶液冷卻至10°C至15°C範圍之溫度以沈澱賈卡賓尼，其中賈卡賓尼包含以賈卡賓尼計0.5% w/w或低於0.5% w/w之2,2,7,7-四甲基-辛烷-1,8-二酸，其係以高性能液相層析術測定。

【0327】在一些實施態樣中，粗製賈卡賓尼在純化前包含以粗製賈卡賓尼計大於0.7% w/w及不超過1% w/w之2,2,7,7-四甲基-辛烷-1,8-二酸雜質，其係以高性能液相層析術(HPLC)測定。在一些實施態樣中，粗製賈卡賓尼在純化前包含以粗製賈卡賓尼計大於0.5% w/w及不超過1% w/w之2,2,7,7-四甲基-辛烷-1,8-二酸雜質，其係以HPLC測定。在一些實施態樣中，粗製賈卡賓尼在純化前包含以粗製賈卡賓尼計1.0% w/w至0.5% w/w範圍之2,2,7,7-四甲基-辛烷-1,8-二酸雜質，其係以HPLC測定。

【0328】在一些實施態樣中，賈卡賓尼在純化後包含以賈卡賓尼計0.01% w/w至0.5% w/w之2,2,7,7-四甲基-辛烷-1,8-二酸，其係以高性能液相層析術測定。

【0329】在一些實施態樣中，用於純化庚烷溶液之溫度係在10°C至14°C之範圍內。在一些實施態樣中，用於純化庚烷溶液之溫度為12°C。在一些實施態樣中，庚烷溶液在結晶期間之溫度係在10°C至14°C之範圍內。在一些實施

態樣中，庚烷溶液在結晶期間之溫度為 12°C。

【0330】在一些實施態樣中，粗製賈卡賓尼另包含以粗製賈卡賓尼計 0.5% w/w 或低於 0.5% w/w 之異丁酸，其係以離子層析術測定。在一些實施態樣中，粗製賈卡賓尼包含以粗製賈卡賓尼計 0.3% 或低於 0.3% 之異丁酸，其係以離子層析術測定。

【0331】在一些實施態樣中，粗製賈卡賓尼於庚烷溶液中的濃度係在 0.3 克粗製賈卡賓尼 / 毫升庚烷至 0.8 克粗製賈卡賓尼 / 毫升庚烷之範圍內。在一些實施態樣中，粗製賈卡賓尼於庚烷溶液中的濃度係在 0.5 克粗製賈卡賓尼 / 毫升庚烷至 0.7 克粗製賈卡賓尼 / 毫升庚烷之範圍內。在一些實施態樣中，粗製賈卡賓尼於庚烷溶液中的濃度為 0.6 克粗製賈卡賓尼 / 毫升庚烷。

【0332】在一些實施態樣中，純化粗製賈卡賓尼之方法另包含：令賈卡賓尼溶解在庚烷中以提供賈卡賓尼之庚烷溶液；及令庚烷溶液冷卻至 10°C 至 15°C 範圍之溫度以沈澱再結晶之賈卡賓尼。

【0333】在純化粗製賈卡賓尼之方法的一些實施態樣中，庚烷為正庚烷。

【0334】在一些實施態樣中，純化粗製賈卡賓尼之方法另包含：容許異丁酸鹼金屬鹽烯醇化物與雙-(4-鹵丁基)醚反應以提供粗製賈卡賓尼鹽，及純化粗製賈卡賓尼鹽以提供粗製賈卡賓尼。在一些實施態樣中，容許異丁酸鹼金屬鹽烯醇化物與雙-(4-鹵丁基)醚在基本上沒有水的條件下

反應。在一些實施態樣中，該方法另包含容許異丁酸鈉與烯醇化物成形鹼反應以提供異丁酸鈉烯醇化物。在一些實施態樣中，該方法另包含容許異丁酸與氫氧化鈉反應以提供異丁酸鈉。

【0335】在一些實施態樣中，雙-(4-鹵丁基)醚為雙-(4-氯丁基)醚。

【0336】在一些實施態樣中，異丁酸鹼金屬鹽烯醇化物為異丁酸鈉烯醇化物。

【0337】在一些實施態樣中，烯醇化物成形鹼為六甲基二矽氯化鋰、二異丙基胺化鋰、四甲基哌啶鋰或二乙基胺化鋰。

【0338】在一些實施態樣中，氫氧化鈉係呈水溶液，且另包含在容許異丁酸與氫氧化鈉反應後及容許異丁酸鈉與烯醇化物成形鹼反應前經由蒸發移除水。在一些實施態樣中，異丁酸鈉具有包含以異丁酸鈉之反應混合物計0.05% w/w或低於0.05% w/w之水含量，其係以卡爾-費歇爾分析測定。在一些實施態樣中，異丁酸鈉具有包含以異丁酸鈉之反應混合物計約0.05% w/w或低於0.05% w/w之水含量，其係以卡爾-費歇爾分析測定。

【0339】在一些實施態樣中，異丁酸鹼金屬鹽烯醇化物係以二或多個莫耳當量的量存在及雙-(4-鹵丁基)醚係以1莫耳當量的量存在。在一些實施態樣中，異丁酸鹼金屬鹽烯醇化物係以2.1至2.4莫耳當量的量存在及雙-(4-鹵丁基)醚係以1莫耳當量的量存在。

【0340】在一些實施態樣中，粗製賈卡賓尼另包含異丁酸。

【0341】在一些實施態樣中，至少一些異丁酸係在酸化粗製賈卡賓尼鹽後及在賈卡賓尼在10°C至15°C範圍之溫度下自庚烷溶液沈澱前經由蒸餾而自粗製賈卡賓尼移除。在一些實施態樣中，移除異丁酸另包含令粗製賈卡賓尼與水在移除至少一些異丁酸前摻合。在一些實施態樣中，以蒸餾移除水及異丁酸。在一些實施態樣中，摻合粗製賈卡賓尼與水及移除水與至少一些異丁酸進行至少兩次。

【0342】在一些實施態樣中，粗製賈卡賓尼在蒸餾後包含以蒸餾之粗製賈卡賓尼計0.5% w/w或低於0.5% w/w之異丁酸，其係以離子層析術測定。在一些實施態樣中，在蒸餾之後，粗製賈卡賓尼包含以蒸餾之粗製賈卡賓尼計0.3%或低於0.3% w/w之異丁酸，其係以離子層析術測定。

【0343】本發明另提供以本發明所揭示之方法中任一者所製造或純化之賈卡賓尼。在一些實施態樣中，賈卡賓尼包含以賈卡賓尼計0.10% w/w或低於0.10% w/w之異丁酸，其係以離子層析術測定。在一些實施態樣中，賈卡賓尼包含以賈卡賓尼計0.05% w/w或低於0.05% w/w之異丁酸，其係以離子層析術測定。

【0344】本發明另提供以本發明所揭示之方法中任一者所製造或純化之賈卡賓尼的醫藥上可接受之鹽。在一些實施態樣中，醫藥上可接受之鹽為鈣鹽。在一些實施態樣中，鈣鹽為水合物。在一些實施態樣中，鈣鹽水合物為晶

形1。在一些實施態樣中，鈣鹽水合物為晶形2。在一些實施態樣中，鈣鹽水合物為晶形C3。在一些實施態樣中，鈣鹽為乙醇溶劑合物。

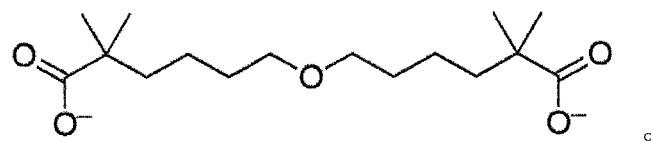
【0345】在一些實施態樣中，賈卡賓尼的醫藥上可接受之鹽包含以賈卡賓尼的醫藥上可接受之鹽計0.5% w/w或低於0.5% w/w之2,2,7,7-四甲基-辛烷-1,8-二酸，其係以高性能液相層析術測定。在一些實施態樣中，賈卡賓尼的醫藥上可接受之鹽包含以賈卡賓尼的醫藥上可接受之鹽計2% w/w至5% w/w之水，其係以卡爾-費歇爾分析測定。在一些實施態樣中，賈卡賓尼的醫藥上可接受之鹽包含以賈卡賓尼的醫藥上可接受之鹽計0.5% w/w或低於0.5% w/w之異丁酸，其係以離子層析術測定。在一些實施態樣中，賈卡賓尼的醫藥上可接受之鹽包含以賈卡賓尼的醫藥上可接受之鹽計0.10% w/w或低於0.10% w/w之異丁酸，其係以離子層析術測定。在一些實施態樣中，賈卡賓尼的醫藥上可接受之鹽包含以賈卡賓尼的醫藥上可接受之鹽計0.05% w/w或低於0.05% w/w之異丁酸，其係以離子層析術測定。

【0346】在一些實施態樣中，賈卡賓尼的醫藥上可接受之鹽包含2.5 ppm或低於2.5 ppm之雙-(4-氯丁基)醚，其係以氣相層析術測定。在一些實施態樣中，賈卡賓尼的醫藥上可接受之鹽包含2.5 ppm或低於2.5 ppm之6-(4-氯丁氨基)-2,2-二甲基-己酸，其係以氣相層析術測定。在一些實施態樣中，賈卡賓尼的醫藥上可接受之鹽包含2.5 ppm或低於2.5 ppm之1-氯-4-羥基丁烷，其係以氣相層析術測

定。在一些實施態樣中，賈卡賓尼的醫藥上可接受之鹽包含 8 ppm 或低於 8 ppm 之所有基因毒性雜質總和，包括但不限於雙-(4-氯丁基)醚、1-氯-4-羥基丁烷及 6-(4-氯丁氧基)-2,2-二甲基-己酸，其係以氣相層析術測定。

【0347】在一些實施態樣中，賈卡賓尼的醫藥上可接受之鹽包含以賈卡賓尼的醫藥上可接受之鹽計 2.0% w/w 或低於 2.0% w/w 之總雜質，其係以高性能液相層析術測定。

【0348】在一些實施態樣中，賈卡賓尼的醫藥上可接受之鹽包含以賈卡賓尼的醫藥上可接受之計 82% w/w 至 92% w/w 範圍之賈卡賓尼共軛鹼組份，其係以高性能液相層析術測定，其中賈卡賓尼共軛鹼組份具有結構：



【0349】在一些實施態樣中，賈卡賓尼的醫藥上可接受之鹽包含以賈卡賓尼的醫藥上可接受之鹽計約 10% m/m 至約 14% m/m 之鈣，其係以感應耦合電漿光學放射光譜法測定。在一些實施態樣中，賈卡賓尼的醫藥上可接受之鹽包含以賈卡賓尼的醫藥上可接受之鹽計約 9.8% m/m 至 13.8% m/m 之鈣，其係以感應耦合電漿光學放射光譜法測定。

【0350】本發明另提供醫藥組成物，其包含賈卡賓尼的醫藥上可接受之鹽及醫藥上可接受之載劑或媒劑，其中賈卡賓尼係根據本發明所揭示之方法中任一者合成。本發

明另提供醫藥組成物，其包含賈卡賓尼的醫藥上可接受之鹽及醫藥上可接受之載劑或媒劑，其中賈卡賓尼係根據本發明所揭示之方法中任一者純化。本發明另提供醫藥組成物，其包含賈卡賓尼的醫藥上可接受之鹽及醫藥上可接受之載劑或媒劑，其中賈卡賓尼係根據所揭示之方法中任一者純化，該純化係藉由令粗製賈卡賓尼溶解在庚烷中，及令庚烷溶液冷卻至 10°C 至 15°C 範圍之溫度以沈澱賈卡賓尼。在一些實施態樣中，庚烷為正庚烷。

治療及預防方法

【0351】本發明提供用於治療或預防各種如本發明所揭示之疾病及症狀之方法，其包含對有需要該治療或預防的個體投予有效量的本發明化合物。在一些實施態樣中，個體為人類。

【0352】本發明提供用於治療或預防肝疾病或異常肝症狀之方法，其包含對有需要該治療或預防的個體投予有效量的本發明化合物。

【0353】肝疾病或肝症狀的實例包括但不限於非酒精性脂肪肝疾病(NAFLD)、非酒精性脂肪肝炎(NASH)、酒精性脂肪性肝炎、肝硬化、發炎、肝纖維變性、部分纖維變性、原發性膽汁性肝硬化、原發性硬化膽道炎、肝衰竭、肝細胞癌(HCC)、肝癌、肝脂肪變性、肝細胞氣球狀變性(亦稱為肝細胞氣球狀變性)、肝小葉發炎及肝三酸甘油酯累積。在一些實施態樣中，肝疾病或肝症狀為NAFLD或

NASH。在一些實施態樣中，肝疾病或肝症狀為NAFLD。在其他的實施態樣中，肝疾病或肝症狀為NASH。在一些實施態樣中，肝疾病或肝症狀為肝脂肪變性。在一些實施態樣中，肝疾病或肝症狀為肝纖維變性。

【0354】在一些實施態樣中，治療或預防肝纖維變性、NAFLD或NASH包括退化、穩定或抑制肝纖維變性、NAFLD或NASH的進展。

【0355】本發明另提供用於降低肝脂肪(肝的脂肪含量)、穩定肝脂肪量或降低肝脂肪累積之方法，其包含對有需要該降低、穩定的個體投予有效量的本發明化合物。本發明另提供用於降低肝脂肪變性(肝的脂肪含量)、穩定肝三酸甘油酯量或降低肝三酸甘油酯累積之方法，其包含對有需要該降低、穩定的個體投予有效量的本發明化合物。

【0356】本發明另提供用於治療或預防肝小葉發炎或肝細胞氣球狀變性之方法，其包含對有需要該治療或預防的個體投予有效量的本發明化合物。在一些實施態樣中，治療或預防肝小葉發炎或肝細胞氣球狀變性係減慢肝小葉發炎或肝細胞氣球狀變性的進展、穩定或降低肝小葉發炎或肝細胞氣球狀變性。

【0357】本發明另提供用於治療或預防脂蛋白代謝疾患之方法，其包含對有需要該治療或預防的個體投予有效量的本發明化合物。

【0358】脂蛋白代謝疾患的實例包括但不限於異常血

脂症、異常脂蛋白血症、混合型異常血脂症、動脈粥狀硬化心血管疾病(ASCVD)、IIb型高血脂症或家族性合併型高血脂症、家族性高膽固醇血症、家族性乳糜微粒血症症候群、高三酸甘油酯血症、異常 β -脂蛋白血症、脂蛋白過度生產或缺乏症、升高的總膽固醇、升高的低密度脂蛋白膽固醇濃度、升高的極低密度脂蛋白膽固醇濃度、升高的非高密度脂蛋白(非HDL)膽固醇濃度、升高的脂蛋白元B濃度、升高的脂蛋白元C-III濃度、升高的C-反應性蛋白濃度、升高的血纖維蛋白原濃度、升高的脂蛋白(a)濃度、升高的介白素-6濃度、升高的血管生成素樣蛋白3濃度、升高的血管生成素樣蛋白4濃度、升高的血清澱粉樣A濃度、升高的PCSK9、增加的血栓形成風險、增加的血凝塊風險、低的高密度脂蛋白(HDL)-膽固醇濃度、升高的低密度脂蛋白濃度、升高的極低密度脂蛋白濃度、升高的三酸甘油酯濃度、延長的餐後脂血症、膽汁中脂質消除、代謝障礙、膽汁中磷脂消除、膽汁中氧固醇消除、異常膽汁生產、過氧化體增殖物活化受體相關性疾患、高膽固醇血症、高血脂症及內臟性肥胖。

【0359】在一些實施態樣中，脂蛋白代謝疾患為異常血脂症、異常脂蛋白血症、混合型異常血脂症、動脈粥狀硬化心血管疾病(ASCVD)、IIb型高血脂症、家族性合併型高血脂症、家族性高膽固醇血症、家族性乳糜微粒血症症候群、高三酸甘油酯血症、異常 β -脂蛋白血症、代謝症候群、脂蛋白過度生產、脂蛋白缺乏症、非胰島素依賴性糖

尿病、膽汁中異常脂質消除、代謝障礙、膽汁中異常磷脂質消除、膽汁中異常氧固醇消除、異常膽汁生產、高膽固醇血症、高血脂症或內臟性肥胖。在其他的實施態樣中，脂蛋白代謝疾患為混合型異常血脂症、動脈粥狀硬化心血管疾病(ASCVD)、IIb型高血脂症、家族性合併型高血脂症或家族性高膽固醇血症。在一些實施態樣中，脂蛋白代謝疾患為高三酸甘油酯血症。在一些實施態樣中，脂蛋白代謝疾患為高膽固醇血症。在其他的實施態樣中，高三酸甘油酯血症為嚴重的高三酸甘油酯血症。“嚴重的高三酸甘油酯血症”為其中個體具有大於或等於500毫克/公升之基線血漿三酸甘油酯濃度。在一些實施態樣中，家族性高膽固醇血症(FH)為同型合子FH(HoFH)或異型合子FH(HeFH)。

【0360】本發明另提供用於治療或預防過氧化體增殖物活化受體相關性疾患之方法。

【0361】本發明另提供用於降低個體的血漿或血清三酸甘油酯濃度之方法，其包含對有需要該降低的個體投予有效量的本發明化合物。

【0362】本發明另提供用於降低個體的血漿或血清總膽固醇濃度、低密度脂蛋白膽固醇濃度、低密度脂蛋白濃度、極低密度脂蛋白膽固醇濃度、極低密度脂蛋白濃度、非HDL膽固醇濃度、非HDL濃度、脂蛋白元B濃度、三酸甘油酯濃度、脂蛋白元C-III濃度、C-反應性蛋白濃度、血纖維蛋白原濃度、脂蛋白(a)濃度、介白素-6濃度、血管生

成素樣蛋白3濃度、血管生成素樣蛋白4濃度、PCSK9濃度或血清澱粉樣A濃度之方法，其包含對有需要該降低的個體投予有效量的本發明化合物。在一些實施態樣中，本發明提供用於降低個體的血漿或血清總膽固醇濃度及用於降低個體的血漿或血清低密度脂蛋白膽固醇濃度、低密度脂蛋白濃度、極低密度脂蛋白膽固醇濃度、極低密度脂蛋白濃度、非HDL膽固醇濃度、非HDL濃度、脂蛋白元B濃度、三酸甘油酯濃度、脂蛋白元C-III濃度、C-反應性蛋白濃度、血纖維蛋白原濃度、脂蛋白(a)濃度、介白素-6濃度、血管生成素樣蛋白3濃度、血管生成素樣蛋白4濃度、PCSK9濃度或血清澱粉樣A濃度之方法，其包含對有需要該降低的個體投予有效量的本發明化合物。在一些實施態樣中，本發明提供用於降低個體的血漿或血清、個體的三酸甘油酯濃度或低密度脂蛋白膽固醇濃度之方法，其包含對有需要該降低的個體投予有效量的本發明化合物。

【0363】本發明另提供用於降低個體的血漿或血清、個體的低密度脂蛋白膽固醇(LDL-C)濃度之方法，其包含對有需要該降低的個體投予有效量的本發明化合物，其中個體正處於穩定的他汀劑量。

【0364】本發明提供用於升高個體的血漿或血清、個體的高密度脂蛋白膽固醇濃度、高密度脂蛋白濃度、高密度膽固醇三酸甘油酯濃度、脂聯素濃度或脂蛋白元A-I濃度之方法，其包含對有需要該升高的個體投予有效量的本發明化合物。

【0365】本發明提供用於使膽固醇或三酸甘油酯自個體的內皮和表皮細胞移動至個體的血漿或血清及用於運送以清除和分泌之方法，其包含對有需要該移動及運送的個體投予有效量的本發明化合物。

【0366】本發明提供用於降低個體發展出血栓形成、血凝塊、原發性心血管事件、繼發性心血管事件、進展成非酒精性脂肪肝疾病、非酒精性脂肪肝炎、肝硬化、肝細胞癌、肝衰竭、胰臟炎、肺纖維變性或IIB型高脂蛋白血症的風險之方法，其包含對有需要該降低的個體投予有效量的本發明化合物。在一些實施態樣中，本發明提供降低個體發展出胰臟炎的風險之方法。

【0367】本發明提供用於降低個體發展出ApoC-II缺乏症的風險之方法。

【0368】本發明提供用於治療或預防個體肝中的纖維變性、脂肪變性、氣球狀變性或發炎之方法，其包含對有需要該治療或預防的個體投予有效量的本發明化合物。在一些實施態樣中，治療或預防個體肝中的氣球狀變性或發炎係降低個體肝中的氣球狀變性或發炎。本發明另提供降低或抑制個體肝中的纖維變性、脂肪變性、氣球狀變性或發炎進展之方法，其包含對有需要該降低或抑制的個體投予有效量的本發明化合物。

【0369】本發明提供用於降低餐後脂血症或預防延長的餐後脂血症之方法，其包含對有需要該降低或預防的個體投予有效量的本發明化合物。本發明提供用於降低餐後

脂血症的延長及持續期間之方法，其包含對有需要該降低的個體投予有效量的本發明化合物。本發明提供用於降低餐後脂血症的程度及持續期間之方法，其包含對有需要該降低的個體投予本發明組成物。

【0370】本發明提供用於治療或預防低 α -脂蛋白血症之方法。

【0371】本發明提供用於降低餐後脂血症的量級或持續期間之方法，其包含對有需要該降低的個體投予有效量的本發明化合物。

【0372】本發明提供用於降低個體的肝脂肪含量之方法，其包含對有需要該降低的個體投予有效量的本發明化合物。本發明提供用於降低個體的肝脂肪變性之方法，其包含對有需要該降低的個體投予有效量的本發明化合物。

【0373】本發明另提供用於降低個體的血栓形成或血凝塊風險之方法，其包含對有需要該降低的個體投予有效量的本發明化合物。

【0374】在一些實施態樣中，本發明之治療性或預防性方法有效降低個體的血漿或血清三酸甘油酯濃度至低於約200毫克/公合或低於約150毫克/公合。在一些實施態樣中，本發明之治療性或預防性方法在投予本發明化合物後約8至約12週之內有效降低個體的血漿或血清三酸甘油酯濃度至低於約200毫克/公合或低於約150毫克/公合。

【0375】在一些實施態樣中，本發明之治療性或預防性方法在基線血漿或血清三酸甘油酯濃度為500毫克/公合

或高於 500 毫克/公合之個體中有效降低至少 10% 之個體的血漿或血清三酸甘油酯濃度，其包含對有需要該降低的個體投予有效量的本發明化合物。在一些實施態樣中，本發明之治療性或預防性方法有效降低基線血漿或血清三酸甘油酯濃度的至少 10%、至少 15%、至少 20%、至少 25%、至少 30%、至少 35%、至少 40%、至少 45%、至少 50%、至少 55%、至少 60% 或該等值中任一者之間的任何範圍之個體的血漿或血清三酸甘油酯濃度，其中個體具有 500 毫克/公合或高於 500 毫克/公合之基線血漿或血清三酸甘油酯濃度。在一些實施態樣中，本發明之治療性或預防性方法在基線血漿或血清三酸甘油酯濃度為 500 毫克/公合或高於 500 毫克/公合之個體中有效降低基線血漿或血清三酸甘油酯濃度的至多約 60% 之個體的血漿或血清三酸甘油酯濃度，其包含對有需要該降低的個體投予有效量的本發明化合物。

【0376】在一些實施態樣中，本發明之治療性或預防性方法在基線血漿或血清三酸甘油酯濃度為 200 毫克/公合或高於 200 毫克/公合之個體中有效降低至少 10% 之個體的血漿或血清三酸甘油酯濃度，其包含對有需要該降低的個體投予有效量的本發明化合物。在一些實施態樣中，本發明之治療性或預防性方法有效降低基線血漿或血清三酸甘油酯濃度的至少 10%、至少 15%、至少 20%、至少 25%、至少 30%、至少 35%、至少 40% 或在該等值中任一者之間的任何範圍之個體的血漿或血清三酸甘油酯濃度，其中個體

具有200毫克/公合或高於200毫克/公合之基線血漿或血清三酸甘油酯濃度。在一些實施態樣中，本發明之治療性或預防性方法在基線血漿或血清三酸甘油酯濃度為200毫克/公合或高於200毫克/公合之個體中有效降低基線血漿或血清三酸甘油酯濃度的至多約35%、至多約36%、至多約37%、至多約38%、至多約39%或至多約40%之個體的血漿或血清三酸甘油酯濃度，其包含對有需要該降低的個體投予有效量的本發明化合物。

【0377】本發明另提供用於降低個體的血漿或血清LDL膽固醇濃度之方法，其包含對有需要該降低的個體投予有效量的本發明化合物。

【0378】在一些實施態樣中，本發明方法有效降低個體的血漿或血清LDL膽固醇濃度至低於約130毫克/公合。在一些實施態樣中，本發明方法在投予本發明化合物約8至約12週之內有效降低個體的血漿或血清LDL膽固醇濃度至低於約130毫克/公合。

【0379】本發明另提供用於降低個體的ApoB濃度之方法，其包含對有需要該降低的個體投予有效量的本發明化合物。在一些實施態樣中，該方法有效降低個體的ApoB濃度至低於約120毫克/公合。在一些實施態樣中，該方法在投予本發明化合物後約8至約12週之內有效降低個體的ApoB濃度至低於約120毫克/公合。

【0380】在一些實施態樣中，個體具有動脈粥狀代謝症候群、代謝症候群、第2型糖尿病、葡萄糖耐受不良、

肥胖症、異常血脂症、B型肝炎、C型肝炎、人類免疫缺陷病毒(HIV)感染或代謝障礙(諸如威爾森(Wilson)氏病)、肝醣儲積症、半乳糖血症、發炎症狀或高於就個體性別、年齡或身高而言為正常之升高的身體質量指數。不受任何理論的束縛，咸信代謝症候群、第2型糖尿病、葡萄糖耐受不良、肥胖症、異常血脂症、B型肝炎、C型肝炎、HIV感染或代謝障礙(諸如威爾森氏病)、肝醣儲積症或半乳糖血症為發展出脂肪肝(脂肪變性)之風險因子。

【0381】在一些實施態樣中，個體患有HIV感染。在一些實施態樣中，個體患有HIV感染且個體正以高活性抗反轉錄病毒治療(HAART)劑投予，諸如抗反轉錄病毒抑制劑。不受任何理論的束縛，當治療正經歷抗反轉錄病毒抑制劑治療之HIV個體時，咸信本發明化合物以代謝抗反轉錄病毒抑制劑之相同的P450酵素代謝分解至更低程度。

【0382】在一些實施態樣中，本發明另提供用於治療或預防HIV相關性肝疾病或肝症狀之方法。在一些實施態樣中，本發明另提供用於治療或預防HIV相關性NAFLD之方法。在一些實施態樣中，本發明另提供用於治療或預防HIV相關性脂失養之方法。在一些實施態樣中，本發明另提供用於治療或預防肝疾病或肝症狀之方法，其包含對患有HIV感染的個體投予有效量的本發明化合物。在一些實施態樣中，本發明另提供用於治療或預防NAFLD之方法，其包含對患有HIV感染的個體投予有效量的本發明化合物。

【0383】本發明另提供用於治療或預防葡萄糖代謝疾患之方法，其包含對有需要該治療或預防的個體投予有效量的本發明化合物。

【0384】葡萄糖代謝疾患的實例包括但不限於胰島素抗性、葡萄糖耐受不良、空腹血糖不良(在血液中的濃度)、糖尿病、脂失養、家族性部分性脂失養、肥胖症、周邊脂萎縮、糖尿病腎病變、糖尿病視網膜病變、腎疾病及敗血症。在一些實施態樣中，肥胖症為中央型肥胖症。

【0385】在一些實施態樣中，本發明另提供用於治療或預防葡萄糖代謝疾患之方法，其包含對患有HIV感染的個體投予有效量的本發明化合物。在一些實施態樣中，本發明另提供用於治療或預防脂失養之方法，其包含對患有HIV感染的個體投予有效量的本發明化合物。

【0386】本發明另提供用於治療或預防心血管疾患或相關性血管疾患之方法，其包含對有需要該治療或預防的個體投予有效量的本發明化合物。

【0387】心血管疾患及相關性血管疾患的實例包括但不限於動脈硬化症、動脈粥狀硬化症、高血壓、冠狀動脈疾病、心肌梗塞、心律不整、心房微顫、心瓣膜疾病、心臟衰竭、心肌病、肌病變、心包炎、陽萎及血栓性疾患。

【0388】本發明另提供用於降低患有心血管或血管事件的個體風險之方法，其包含對有需要該降低的個體投予有效量的本發明化合物。

【0389】在一些實施態樣中，心血管或血管事件為原

發性心血管事件。在其他的實施態樣中，心血管事件為繼發性心血管事件。心血管事件的實例包括但不限於心肌梗塞、中風、絞痛症、急性冠狀動脈症候群、冠狀動脈繞道移植手術及心血管死亡。原發性心血管事件為個體經歷的第一次心血管事件。若相同的個體經歷第二次心血管事件，則第二次心血管事件為繼發性心血管事件。

【0390】本發明另提供用於治療或預防由增加的纖維變性程度所引起之疾病之方法，其包含對有需要該治療或預防的個體投予有效量的本發明化合物。在一些實施態樣中，由增加的纖維變性程度所引起之疾病為肺疾病。在一些實施態樣中，由增加的纖維變性程度所引起之疾病為心臟疾病。在一些實施態樣中，由增加的纖維變性程度所引起之疾病為皮膚疾病。由增加的纖維變性程度所引起之疾病的實例包括但不限於慢性阻塞性肺疾病、囊性纖維變性、特發性肺纖維變性、肺氣腫、腎纖維變性、子宮內膜纖維變性、神經組織纖維變性、肝纖維變性、心肌纖維變性、急性肺損傷、在癌症治療後經輻射誘導之肺損傷、進行性大塊纖維變性、煤工肺塵埃沉著症(肺)之併發症、肝硬化(肝)、動脈纖維變性、心內膜心肌纖維變性、陳舊性心肌梗塞、動脈僵硬(心臟)、神經膠疤(腦)、關節纖維變性(膝、肩、其他關節)、克隆(Crohn)氏病(腸)、杜普宜特朗(Dupuytren)氏攣縮(手、指頭)、蟹足腫(皮膚)、縱隔纖維變性(縱隔之軟組織)、骨髓纖維變性(骨髓)、佩洛尼(Peyronie)氏症(陰莖)、腎因性全身纖維變性(皮膚)、腹膜

後纖維變性(腹膜後之軟組織)、硬皮症/全身性硬化症(皮膚、肺)及一些黏連性關節囊炎形式(肩)。在一些實施態樣中，由增加的纖維變性程度所引起之疾病為慢性阻塞性肺疾病或特發性肺纖維變性。

【0391】本發明另提供用於治療或預防與增加的發炎相關聯之疾病之方法，其包含對有需要該治療或預防的個體投予有效量的本發明化合物。在一些實施態樣中，與增加的發炎相關聯之疾病為自體免疫性疾病。

【0392】與增加的發炎相關聯之疾病的實例包括但不限於多發性硬化症、發炎性腸道疾病、乳糜瀉、克隆氏疾病、抗磷脂症候群、動脈粥狀硬化症、自體免疫性腦脊髓炎、自體免疫性肝炎、葛瑞夫茲(Graves)氏病、潰瘍性結腸炎、多發性硬化症、重肌無力症、肌炎、多肌炎、雷諾(Raynaud)氏現象、類風濕性關節炎、硬皮症、修格連(Sjogren)氏症候群、全身性、第1型糖尿病及眼色素層炎。在一些實施態樣中，與增加的發炎相關聯之疾病為多發性硬化症、發炎性腸道疾病、乳糜瀉或克隆氏病。

【0393】本發明另提供用於預防與增加的發炎相關聯之疾病的死亡或增加生存率之方法，其包含對有需要該預防或增加的個體投予有效量的本發明化合物。在一些實施態樣中，與增加的發炎相關聯之疾病為流行性感冒、膿毒病或病毒疾病。

【0394】病毒疾病的實例包括但不限於流行性感冒、人類免疫缺陷病毒感染、B型肝炎及C型肝炎。

【0395】本發明另提供用於治療或預防發炎之方法，其包含對有需要該治療或預防的個體投予有效量的本發明化合物。在一些實施態樣中，發炎係以病患血漿或血清中增加的C-反應性蛋白濃度表示。

【0396】C-反應性蛋白相關性疾患的實例包括但不限於發炎、缺血性壞死及血栓性疾患。

【0397】本發明另提供用於治療或預防硫酸酯酶-2相關性疾患之方法，其包含對有需要該治療或預防的個體投予有效量的本發明化合物。硫酸酯酶-2相關性疾患的實例包括但不限於脂質生成或脂質調節障礙、升高的血漿或血清三酸甘油酯或高血脂症、高膽固醇血症、糖尿病、脂肪肝疾病、肥胖症、動脈粥狀硬化症及/或心血管疾病。

【0398】本發明另提供用於治療或預防脂蛋白元C-III相關性疾患之方法，其包含對有需要該治療或預防的個體投予有效量的本發明化合物。脂蛋白元C-III相關性疾患的實例包括但不限於脂質生成或脂質調節障礙、升高的血漿或血清三酸甘油酯或高血脂症、高膽固醇血症、糖尿病、脂肪肝疾病、肥胖症、動脈粥狀硬化症及/或心血管疾病。

【0399】本發明另提供方用於治療或預防阿耳滋海默氏症之方法，其包含對有需要該治療或預防的個體投予有效量的本發明化合物。

【0400】本發明另提供用於治療或預防帕金森氏症之方法，其包含對有需要該治療或預防的個體投予有效量的

本發明化合物。

【0401】本發明另提供用於治療或預防胰臟炎之方法，其包含對有需要該治療的個體投予有效量的本發明化合物。

【0402】本發明另提供用於治療或預防發展出胰臟炎的風險之方法，其包含對有需要該治療或預防的個體投予有效量的本發明化合物。

【0403】本發明另提供用於治療或預防肺疾患之方法，其包含對有需要該治療或預防的個體投予有效量的本發明化合物。在一些實施態樣中，肺疾患為慢性阻塞性肺疾病或特發性肺纖維變性。

【0404】本發明另提供用於治療或預防肌肉骨骼不適症之方法，其包含對有需要該治療或預防的個體投予有效量的本發明化合物。

【0405】本發明另提供用於降低個體的血漿或血清血纖維蛋白原濃度之方法，其包含對有需要該降低的個體投予有效量的本發明化合物。

【0406】在一些實施態樣中，個體血漿或血清血纖維蛋白原濃度為大於300毫克/公合。在一些實施態樣中，個體的血漿或血清血纖維蛋白原濃度為大於400毫克/公合。

【0407】本發明另提供用於降低個體的纖維變性分數或非酒精性脂肪肝疾病活性分數之方法，其包含對有需要該降低的個體投予有效量的本發明化合物。非酒精性脂肪肝疾病活性分數(NAS或NAFLD分數)為測量在治療試驗期

間的NAFLD變化之複合分數。NAS為由三種組分所組成之複合分數，其包括脂肪變性、肝小葉發炎與肝細胞氣球狀變性之分數(表15)。NAS為脂肪變性、肝小葉發炎與肝細胞氣球狀變性之分數的未加權總和。脂肪變性等級經量化為含有脂肪小滴之肝細胞百分比。肝的纖維變性階段係藉由在肝小葉周圍區域之膠原的天狼星紅染色強度之組織學評估而自NSA單獨評估。

【0408】本發明提供用於減慢NAS組分進展之方法，其包含對有需要該減慢的個體投予本發明化合物。本發明提供用於減慢NAS組分進展之方法，其包含對有需要該減慢的個體投予本發明組成物。

【0409】本發明提供用於減慢脂肪變性、肝小葉發炎或肝細胞氣球狀變性進展之方法，其包含對有需要該減慢的個體投予本發明化合物。本發明提供用於減慢脂肪變性、肝小葉發炎或肝細胞氣球狀變性進展之方法，其包含對有需要該減慢的個體投予本發明組成物。

【0410】本發明提供用於減慢脂肪變性進展之方法，其包含對有需要該減慢的個體投予本發明化合物或本發明組成物。本發明提供用於減慢肝小葉發炎進展之方法，其包含對有需要該減慢的個體投予本發明化合物或本發明組成物。本發明提供用於減慢肝細胞氣球狀變性進展之方法，其包含對有需要該減慢的個體投予本發明化合物或本發明組成物。

【0411】本發明另提供用於降低個體升高的總膽固

醇、低密度脂蛋白膽固醇(LDL-C)、脂蛋白元B(Apo B)、三酸甘油酯或非高密度脂蛋白膽固醇之方法，其包含對有需要該降低的個體投予有效量的本發明化合物。本發明另提供用於增加個體的高密度脂蛋白膽固醇之方法，其包含對有需要該增加的個體投予有效量的本發明化合物。在一些實施態樣中，個體患有原發性高血脂症。在一些實施態樣中，原發性高血脂症為異型合子家族性。在一些實施態樣中，原發性高血脂症為同型合子家族性。在一些實施態樣中，原發性高血脂症為非家族性。在一些實施態樣中，個體患有混合型高血脂症。

【0412】本發明另提供用於治療或預防與硫酸酯酶-2(Sulf-2)mRNA之肝過度表現相關聯的症狀或疾病之方法，其包含對有需要該治療或預防的個體投予有效量的本發明化合物。不受任何理論的束縛，咸信Sulf-2抑制C-TRL之肝處置，由此增加個體的血漿或血清三酸甘油酯濃度。與Sulf-2之肝過度表現相關聯的症狀或疾病包括但不限於升高的血漿或血清三酸甘油酯或高血脂症、高膽固醇血症、糖尿病、脂肪肝疾病、肥胖症、動脈粥狀硬化症及/或心血管疾病。

【0413】本發明另提供用於治療或預防與ApoC-III mRNA之肝過度表現相關聯的症狀或疾病之方法，其包含對有需要該治療或預防的個體投予有效量的本發明化合物。不受任何理論的束縛，咸信ApoC-III mRNA之過度表現導致個體增加的血漿或血清三酸甘油酯濃度。與ApoC-

III之肝過度表現相關聯的症狀或疾病包括但不限於升高的血清三酸甘油酯或高血脂症、高膽固醇血症、糖尿病、脂肪肝疾病、肥胖症、動脈粥狀硬化症及/或心血管疾病。

【0414】本發明另提供用於治療或預防與 ANGPTL3 mRNA 之肝過度表現相關聯的症狀或疾病之方法，其包含對有需要該治療或預防的個體投予有效量的本發明化合物。不受任何理論的束縛，咸信 ANGPTL3 mRNA 之過度表現導致個體的脂蛋白脂酶活性受阻及升高的血漿或血清三酸甘油酯濃度。與 ANGPTL3 之肝過度表現相關聯的症狀或疾病包括但不限於升高的血清三酸甘油酯或高血脂症、高膽固醇血症、糖尿病、脂肪肝疾病、肥胖症、動脈粥狀硬化症及/或心血管疾病。

【0415】本發明另提供用於治療或預防與 ANGPTL4 mRNA 之肝過度表現相關聯的症狀或疾病之方法，其包含對有需要該治療或預防的個體投予有效量的本發明化合物。不受任何理論的束縛，咸信 ANGPTL4 mRNA 之過度表現導致個體的脂蛋白脂酶活性受阻及升高的血漿或血清三酸甘油酯濃度。與 ANGPTL4 之肝過度表現相關聯的症狀或疾病包括但不限於升高的血清三酸甘油酯或高血脂症、高膽固醇血症、糖尿病、脂肪肝疾病、肥胖症、動脈粥狀硬化症及/或心血管疾病。

【0416】本發明另提供用於治療或預防與 ANGPTL8 mRNA 之肝過度表現相關聯的症狀或疾病之方法，其包含對有需要該治療或預防的個體投予有效量的本發明化合

物。不受任何理論的束縛，咸信 ANGPTL8 mRNA 之過度表現導致個體的脂蛋白脂酶活性受阻及升高的血漿或血清三酸甘油酯濃度。與 ANGPTL8 之肝過度表現相關聯的症狀或疾病包括但不限於升高的血清三酸甘油酯或高血脂症、高膽固醇血症、糖尿病、脂肪肝疾病、肥胖症、動脈粥狀硬化症及/或心血管疾病。

【0417】本發明提供用於降低個體的血漿或血清 LDL-C 濃度之方法，其包含對有需要該降低的個體投予有效量的本發明化合物或本發明組成物。本發明另提供用於降低個體的血漿或血清升高的總膽固醇或升高的 LDL-C 之方法，其包含對有需要該降低的個體投予有效量的本發明化合物。在一些實施態樣中，個體患有同型合子家族性高膽固醇血症(HoFH)。在一些實施態樣中，已知個體患有 HoFH。在一些實施態樣中，個體患有異型合子家族性高膽固醇血症(HeFH)。在一些實施態樣中，已知個體患有 HeFH。本發明之治療性或預防性方法可另包含對個體投予額外的醫藥活性劑。本發明之治療性或預防性方法可另包含對個體投予二或多種額外的醫藥活性劑。在一些實施態樣中，個體正處於穩定的他汀劑量。

【0418】本發明提供用於降低個體的 LDL-C 濃度之方法，其包含對有需要該降低的個體投予有效量的本發明化合物，其中個體正處於穩定的他汀劑量。

【0419】在一些實施態樣中，額外的醫藥活性劑為他汀、降血脂劑、PCSK9抑制劑、維生素E、ANGPTL3抑制

劑、ANGPTL4抑制劑、ANGPTL8抑制劑、膽固醇吸收抑制劑、ACC抑制劑、ApoC-III抑制劑、ACL抑制劑、魚油、纖維酸、甲狀腺激素 β 受體促效劑、類法尼醇X受體(FXR)、CCR2/CCR5(C-C化學激素受體類型2(CCR2)和5(CCR5))抑制劑或拮抗劑、半胱天冬酶蛋白酶抑制劑、ASK-1(細胞凋亡信號調節激酶1)抑制劑、半乳糖凝集素-3蛋白質、NOX(菸鹼醯胺腺嘌呤二核苷酸磷酸氧化酶)抑制劑、迴腸膽汁酸轉運子、PPAR(過氧化體增殖物活化受體)促效劑、PPAR雙重促效劑、pan-PPAR促效劑、鈉-葡萄糖共轉運子1或2(SGLT1或SGLT2)抑制劑、二肽基肽酶4(DPP4)抑制劑、脂肪酸合成酶(FAS)抑制劑、類鐸受體拮抗劑、甲狀腺激素受體- β (THR- β)促效劑、肝導向之選擇性THR- β 促效劑、ACO1調節劑、1-骨髓過氧化酶抑制劑、1-己酮糖激酶(1-KHK)抑制劑、氧化壓力抑制劑、纖維母細胞生長因子21(FGF21)或19(FGF19)抑制劑、轉變生長因子 β -1(TGF- β 1)促效劑、肝內生性脂質生成(DNL)抑制劑、烯醯基CoA水合酶抑制劑、膽固醇7- α 羥化酶(Cyp7A1)促效劑、第3型膠原蛋白抑制劑或CETP抑制劑。額外的治療劑可為降血脂治療或劑。降血脂治療或劑可為依澤替米貝。

【0420】本發明之治療性或預防性方法可另包含投予他汀及依澤替米貝。

【0421】在一些實施態樣中，個體正經歷胃繞道手術。

【0422】本發明另提供用於治療或預防異型合子家族性高膽固醇血症(HeFH)之方法，其包含對有需要該治療或預防的個體投予有效量的本發明化合物。本發明另提供用於治療或預防動脈粥狀硬化心血管疾病(ASCVD)之方法，其包含對有需要該治療或預防的個體投予有效量的本發明化合物。在另外的一些實施態樣中，動脈粥狀硬化心血管疾病為臨床的動脈粥樣硬化心血管疾病。在一些實施態樣中，個體為成人。在一些實施態樣中，個體正處於他汀療法。在一些實施態樣中，他汀療法為最大耐受的他汀療法。在一些實施態樣中，該方法另包含對個體投予他汀。在一些實施態樣中，個體具有異常的高血漿或血清LDL-C。在一些實施態樣中，最大耐受的他汀療法不足以降低個體的血漿或血清LDL-C。在一些實施態樣中，最大耐受的他汀療法不足以強低個體的血漿或血清LDL-C至個體的目標血漿或血清LDL-C濃度。

【0423】個體的目標血漿或血清LDL-C濃度係隨個體的風險因子或因子類、預存在的症狀及/或健康狀態而改變。例如，所有人個體(包括患有CHD(冠狀動脈心臟疾病)及動脈粥樣硬化疾病之其他臨床形式的人個體)的LDL-C目標濃度應低於100毫克/公合。另外，患有CHD及動脈粥樣硬化疾病之其他臨床形式的所有人個體之合理或期望的LDL-C目標濃度可低於70毫克/公合(Smith等人之Circulation. 2006;113:2363-2372)。

【0424】本發明另提供用於治療或預防HoFH之方

法，其包含對有需要該治療或預防的個體投予有效量的本發明化合物。在一些實施態樣中，個體正處於一或多種其他的降低密度脂蛋白(LDL)療法。在一些實施態樣中，該方法另包含對個體投予降LDL療法。降LDL療法的非限制性實例包括他汀類、依澤替米貝及LDL分離術。在一些實施態樣中，個體具有異常的高LDL-C。在一些實施態樣中，其他的降LDL療法不足以降低個體的LDL-C。在一些實施態樣中，其他的降LDL療法不足以降低個體的LDL-C至個體的目標濃度。在一些實施態樣中，該方法另包含投予一或多種如本發明所揭示之額外的醫藥活性劑。

【0425】本發明另提供降低心血管事件的風險之方法，其包含對有需要該降低的個體投予有效量的本發明化合物。在一些實施態樣中，個體患有冠狀動脈心臟疾病(CHD)。在一些實施態樣中，個體具有急性冠狀動脈症候群(ACS)病史。在一些實施態樣中，個體事先已經他汀治療。在其他的實施態樣中，個體事先未經他汀治療。

【0426】本發明另提供用於治療或預防原發性高膽固醇血症之方法，其包含對有需要該治療或預防的個體投予有效量的本發明化合物。原發性高膽固醇血症可為HeFH或非家族性高膽固醇血症。在一些實施態樣中，本發明另提供用於治療或預防個體的混合型高血脂症之方法，其包含對有需要該治療或預防的個體投予有效量的本發明化合物。在一些實施態樣中，個體或個體的症狀以單獨的他汀療法未有效地治療。如本文所使用的“以單獨的他汀療法

未有效地治療”意指個體的血漿或血清 LDL-C 以給出之治療未降低至個體的目標濃度。在一些實施態樣中，在投予本發明化合物前，個體已經他汀及/或依澤替米貝治療。在一些實施態樣中，在投予本發明化合物前，個體事先經他汀及/或依澤替米貝治療。在一些實施態樣中，該方法另包含對個體投予他汀及依澤替米貝中之一或二者。

【0427】本發明另提供用於治療或預防 HoFH 之方法，其包含對有需要該治療或預防的個體投予有效量的本發明化合物。在一些實施態樣中，該方法另包含投予輔助治療。輔助治療可為他汀、依澤替米貝及 LDL 分離術中之一或多者。在一些實施態樣中，輔助治療為降 LDL 療法。在一些實施態樣中，輔助治療可為他汀、依澤替米貝、LDL 分離術、PCSK9 抑制劑及膽汁酸螯合劑中之一或多者。在一些實施態樣中，輔助治療可為他汀、依澤替米貝、LDL 分離術、PCSK9 抑制劑、膽汁酸螯合劑、洛美塔派(lomitapide)(Juxtapid®)及米泊美生(mipomersen) (Kynamro®)中之一或多者。在一些實施態樣中，輔助治療可為一或多種如本發明所揭示之額外的醫藥活性劑。

【0428】本發明另提供用於降低患有心肌梗塞、患有中風、需要血管重建手術或患有絞痛症的風險之方法，其包含對有需要該降低的個體投予有效量的本發明化合物。在一些實施態樣中，個體未患有冠狀動脈心臟疾病(CHD)。在一些實施態樣中，個體具有一或多個 CHD 之風險因子。CHD 之風險因子的實例包括但不限於高血漿或血

清膽固醇、高血漿或血清三酸甘油酯、高血壓、糖尿病、糖尿病前期、過重或肥胖症、吸煙、缺乏身體活動、不健康的飲食、壓力。另外，年齡、性別及早期的CHD之家族病史可為CHD之風險因子。

【0429】本發明另提供用於降低個體的心肌梗塞或中風風險之方法，其包含對有需要該降低的個體投予有效量的本發明化合物。在一些實施態樣中，個體患有第2型糖尿病。在一些實施態樣中，個體患有第2型糖尿病及未患有CHD。在一些實施態樣中，個體具有一或多個CHD之風險因子。

【0430】本發明另提供用於降低個體的非致命性心肌梗塞風險、致命性中風或非致命性中風風險、需要血管重建手術、鬱血性心臟衰竭(CHF)風險或絞痛症風險之方法，其包含對有需要該降低的個體投予有效量的本發明化合物。在一些實施態樣中，個體患有CHD。

【0431】本發明另提供用於降低個體的血漿或血清升高的總膽固醇、LDL-C、Apo B或三酸甘油酯濃度之方法，其包含對有需要該降低的個體投予有效量的本發明化合物。本發明另提供用於增加個體的高密度脂蛋白膽固醇之方法，其包含對有需要該增加的個體投予有效量的本發明化合物。在一些實施態樣中，個體為成人。在一些實施態樣中，個體患有原發性高血脂症。原發性高血脂症可為異型合子家族性或非家族性。在一些實施態樣中，個體患有混合型異常血脂症。

【0432】本發明另提供用於降低個體的血漿或血清升高的三酸甘油酯濃度之方法，其包含對有需要該降低的個體投予有效量的本發明化合物。在一些實施態樣中，個體患有高三酸甘油酯血症。在一些實施態樣中，個體患有原發性異常 β -脂蛋白血症。在又一些其他的實施態樣中，個體患有低 α -脂蛋白血症。

【0433】本發明另提供用於降低個體的血漿或血清總膽固醇或LDL-C濃度之方法，其包含對有需要該降低的個體投予有效量的本發明化合物。在一些實施態樣中，個體患有HoFH。

【0434】本發明另提供用於降低個體的血漿或血清升高的總膽固醇、LDL-C或Apo B濃度之方法，其包含對有需要該降低的個體投予有效量的本發明化合物。在一些實施態樣中，個體為10至17歲的男人或女人(例如初經後女性)。在一些實施態樣中，個體患有HeFH。在一些實施態樣中，個體的飲食不足以降低個體升高的總膽固醇、LDL-C或Apo B。在一些實施態樣中，個體的生活型態或飲食不足以降低個體升高的總膽固醇、LDL-C或Apo B。

【0435】本發明另提供用於降低個體死亡率、CHD死亡、非致命性心肌梗塞、中風或需要血管重建手術的風險之方法，其包含對有需要該降低的個體投予有效量的本發明化合物。在一些實施態樣中，個體正處於高風險的冠狀動脈事件。

【0436】本發明另提供用於降低個體的血漿或血清升

高的總膽固醇、LDL-C、Apo B或三酸甘油酯濃度之方法，其包含對有需要該降低的個體投予有效量的本發明化合物。本發明另提供用於降低個體的血漿或血清高密度脂蛋白膽固醇之方法，其包含對有需要該降低的個體投予有效量的本發明化合物。在一些實施態樣中，個體患有原發性高血脂症。在一些實施態樣中，原發性高血脂症為HeFH。在一些實施態樣中，原發性高血脂症為非家族性高血脂症。在一些實施態樣中，個體患有混合型異常血脂症。

【0437】本發明另提供用於降低個體的血漿或血清升高的三酸甘油酯濃度之方法，其包含對有需要該降低的個體投予有效量的本發明化合物。在一些實施態樣中，個體患有高三酸甘油酯血症。本發明另提供用於降低個體的血漿或血清三酸甘油酯或極低密度脂蛋白膽固醇(VLDL-C)之方法，其包含對有需要該降低的個體投予有效量的本發明化合物。在一些實施態樣中，個體患有原發性異常 β -脂蛋白血症。

【0438】本發明另提供用於降低個體的血漿或血清升高的總膽固醇或LDL-C濃度之方法，其包含對有需要該降低的個體投予有效量的本發明化合物。在一些實施態樣中，個體為成人。在一些實施態樣中，個體患有HoFH。

【0439】本發明另提供用於治療或預防高三酸甘油酯血症之方法，其包含對有需要該治療或預防的個體投予有效量的本發明化合物。在一些實施態樣中，該方法另包含

調整個體的飲食。在一些實施態樣中，該方法另包含使個體處於低脂飲食。

【0440】本發明另提供用於治療或預防原發性異常 β -脂蛋白血症之方法，其包含對有需要該治療或預防的個體投予有效量的本發明化合物。在一些實施態樣中，原發性異常 β -脂蛋白血症為第III型高脂蛋白血症。在一些實施態樣中，該方法另包含調整個體的飲食。在一些實施態樣中，該方法另包含使個體處於低脂飲食。

【0441】本發明另提供用於降低個體的血漿或血清總膽固醇、LDL-C或Apo B濃度之方法，其包含對有需要該降低的個體投予有效量的本發明化合物。在一些實施態樣中，個體患有HoFH。

【0442】本發明另提供用於降低個體的血漿或血清升高的LDL-C、總膽固醇、Apo B或三酸甘油酯濃度之方法，其包含對有需要該降低的個體投予有效量的本發明化合物。本發明另提供用於增加個體的血漿或血清高密度脂蛋白膽固醇濃度之方法，其包含對有需要該治療的個體投予有效量的本發明化合物。在一些實施態樣中，個體為成人。在一些實施態樣中，個體患有原發性高膽固醇血症。在一些實施態樣中，個體患有混合型異常血脂症。

【0443】本發明另提供用於治療或預防嚴重的高三酸甘油酯血症之方法，其包含對有需要該治療或預防的個體投予有效量的本發明化合物。在一些實施態樣中，個體為成人。

【0444】本發明另提供用於降低心肌梗塞或中風的比率或發病率之方法，其包含對有需要該降低的個體投予有效量的本發明化合物。在一些實施態樣中，個體患有急性冠狀動脈症候群(ACS)。在一些實施態樣中，個體患有非ST段升高型ACS(不穩定的絞痛症(UA)/非ST-升高型心肌梗塞(NSTEMI))。在一些實施態樣中，個體患有ST-升高型心肌梗塞(STEMI)。在心電圖中，ST段連接QRS複合波及T波。在一些實施態樣中，個體先前曾心肌梗塞、先前曾中風或具有確立的周邊動脈疾病。在一些實施態樣中，個體患有近期心肌梗塞或近期中風。在一些實施態樣中，近期心肌梗塞或近期中風係發生在一年以內。在一些實施態樣中，近期心肌梗塞或近期中風係發生在三個月以內。

【0445】本發明另提供用於降低個體的血漿或血清總膽固醇、LDL-C或Apo B濃度之方法，其包含對有需要該降低的個體投予有效量的本發明化合物。在一些實施態樣中，個體患有原發性高膽固醇血症。原發性高膽固醇血症可為異型合子家族性或非家族性。在一些實施態樣中，該方法另包含對個體投予HMG-CoA還原酶抑制劑。

【0446】本發明另提供用於降低個體的血漿或血清總膽固醇或LDL-C濃度之方法，其包含對有需要該降低的個體投予有效量的本發明化合物。在一些實施態樣中，個體患有HoFH。在一些實施態樣中，該方法另包含對個體投予額外的降血脂治療。在一些實施態樣中，額外的降血脂治療可為他汀(例如阿托伐他汀或辛伐他汀)或LDL分離

術。

【0447】本發明另提供用於降低個體的血漿或血清升高的麥固醇或菜油固醇濃度之方法，其包含對有需要該降低的個體投予有效量的本發明化合物。在一些實施態樣中，個體患有同型合子家族性麥固醇血症。

【0448】本發明另提供用於治療或預防第IV型或第V型高血脂症之方法，其包含對有需要該治療或預防的個體投予有效量的本發明化合物。在一些實施態樣中，個體具有胰臟炎的風險。在一些實施態樣中，個體飲食的改變未充分地降低個體的血漿或血清三酸甘油酯濃度。在一些實施態樣中，正常的血清三酸甘油酯濃度為低於150毫克/公合，其係根據血清三酸甘油酯之ATP III分類(National Institute of Health Publication No. 01-3305; May 2001; Cholesterol Guidelines)。在一些實施態樣中，個體具有異常的高血清三酸甘油酯濃度。在一些實施態樣中，個體具有超過2000毫克/公合之血清三酸甘油酯濃度及隨意地具有升高的VLDL-膽固醇或患有空腹乳糜微粒血症。在一些實施態樣中，個體具有1000至2000毫克/公合之三酸甘油酯及隨意地具有胰臟炎病史或胰臟炎典型的復發性腹痛。

【0449】本發明另提供用於降低發展出冠狀動脈心臟疾病的風險之方法，其包含對有需要該降低的個體投予有效量的本發明化合物。在一些實施態樣中，個體患有IIb型高血脂症。在一些實施態樣中，個體沒有已出現冠狀動脈心臟疾病的病史或症狀。在一些實施態樣中，個體已經

減重、飲食療法、運動或已投予未有效治療個體的高血脂症之另一藥理劑(例如膽汁酸螯合劑或菸鹼酸)。在一些實施態樣中，個體於個體血漿或血清中具有異常的低HDL-膽固醇濃度、異常的高LDL-膽固醇濃度及異常的高三酸甘油酯濃度中之一或多者。

【0450】在一些實施態樣中，本發明之治療性或預防性方法另包含投予有效量之額外的醫藥活性劑。在一些實施態樣中，本發明之治療性或預防性方法另包含投予有效量的二或多種額外的醫藥活性劑。

【0451】在一些實施態樣中，額外的醫藥活性劑為他汀。在一些實施態樣中，他汀為阿托伐他汀、辛伐他汀、普伐他汀、瑞舒伐他汀、氟伐他汀、洛伐他汀、皮塔伐他汀、美伐他汀、達伐他汀、二氫康沛啶或西利伐他汀或其醫藥上可接受之鹽。在一些實施態樣中，他汀為阿托伐他汀鈣。

【0452】在一些實施態樣中，額外的醫藥活性劑為他汀。在一些實施態樣中，額外的醫藥活性劑為HMG-CoA(3-羥基-3-甲基-戊二醯基-輔酶A)還原酶抑制劑。

【0453】在一些實施態樣中，額外的醫藥活性劑為脂質修飾劑、降血脂劑、抗纖維蛋白溶解劑或抗發炎劑。在一些實施態樣中，額外的醫藥活性劑為降膽固醇劑。在其他的實施態樣中，額外的醫藥活性劑為膽固醇吸收抑制劑。在其他的實施態樣中，膽固醇吸收抑制劑為依澤替米貝。

【0454】在一些實施態樣中，額外的醫藥活性劑為 PCSK9 (前蛋白轉化酶枯草溶菌素/kexin型9)抑制劑、維生素 E、ANGPTL3 抑制劑、ANGPTL4 抑制劑、ANGPTL8 抑制劑、膽固醇吸收抑制劑、ACC(乙醯基-CoA 羥酶)抑制劑、ApoC-III(脂蛋白元 C-III)抑制劑、ApoB(脂蛋白元 B)合成抑制劑、ACL(腺昔三磷酸檸檬酸裂解酶)抑制劑、微粒體轉移蛋白質抑制劑、非諾貝酸、魚油、纖維酸、甲狀腺激素β受體促效劑、類法尼醇 X受體(FXR)、CCR2/CCR5 (C-C 化學激素受體類型 2(CCR2)和 5(CCR5))抑制劑或拮抗劑、半胱天冬酶蛋白酶抑制劑、ASK-1(細胞凋亡信號調節激酶 1)抑制劑、半乳糖凝集素-3蛋白質、NOX(菸鹼醯胺腺嘌呤二核苷酸磷酸氧化酶)抑制劑、迴腸膽汁酸轉運子、PPAR(過氧化體增殖物活化受體)促效劑、PPAR雙重促效劑、pan-PPAR促效劑、鈉-葡萄糖共轉運子 1 或 2(SGLT1 或 SGLT2)抑制劑、二肽基肽酶 4(DPP4)抑制劑、脂肪酸合成酶(FAS)抑制劑、類鐸受體拮抗劑、甲狀腺激素受體-β (THR-β)促效劑、肝導向之選擇性 THR-β 促效劑、ACO1 調節劑、1-骨髓過氧化酶抑制劑、1-己酮糖激酶(1-KHK)抑制劑、氧化壓力抑制劑、纖維母細胞生長因子 21(FGF21)或 19(FGF19)抑制劑、轉變生長因子 β-1(TGF-β1)促效劑、肝內生性脂質生成(DNL)抑制劑、烯醯基 CoA 水合酶抑制劑、膽固醇 7-α 羅化酶(Cyp7A1)促效劑、第 3 型膠原蛋白抑制劑或 CETP(膽固醇酯轉運蛋白)抑制劑。在其他的實施態樣中，額外的降血脂劑為 PCSK9 抑制劑。在一些實施態樣

中，額外的降血脂劑為貝佩多酸(bempedoic acid)、菸鹼酸、吉非羅齊、菸鹼酸、膽汁酸樹脂、纖維酸衍生物或膽固醇吸收抑制劑。在一些實施態樣中，額外的降血脂劑為貝佩多酸、菸鹼酸或吉非羅齊。在一些實施態樣中，降血脂劑為吉非羅齊。在一些實施態樣中，一或多種醫藥活性劑為貝佩多酸。

【0455】魚油的實例包括但不限於鮭魚油、沙丁魚油、魚肝油、鮪魚油、鯡魚油(herring oil)、鯡魚油(menhaden oil)、鯖魚油、精製魚油及其混合物。魚油包含 ω -3脂肪酸：二十碳五烯酸及二十二碳六烯酸。在一些實施態樣中，魚油為處方魚油。在一些實施態樣中，二十碳五烯酸經富含或酯化，諸如但不限於乙酯。在一些實施態樣中，二十碳五烯酸經富含且酯化。

【0456】在一些實施態樣中，CETP抑制劑為達塞翠匹(dalcetrapib)(CAS 211513-37-0)、托塞翠匹(torcetrapib)(CAS 262352-17-0)、阿塞翠匹(anacetrapib)(CAS 875446-37-0)、伊伐塞翠匹(evacetrapib)(CAS 1186486-62-3)、BAY 60-5521(CAS 893409-49-9)、歐必塞翠匹(obicetrapib)(866399-87-3)、ATH-03(Affris)、DRL-17822(Dr. Reddy's)、DLBS-1449(Dexa Medica)、硫代丙酸S-[2-[1-(2-乙基丁基)環己基羰基胺基]苯基]-2-甲酯、1-(2-乙基-丁基)-環己烷羧酸(2-疏苯基)-醯胺或雙[2-[1-(2-乙基丁基)環己基羰基胺基]苯基]二硫化物或其醫藥上可接受之鹽。

【0457】在一些實施態樣中，額外的醫藥活性劑為對

抗 CETP 之抗體。在一些實施態樣中，對抗 CETP 之抗體為單株抗體。在其他的實施態樣中，對抗 CETP 之抗體為 CETP 之單株抗體(Mab、TP1)。

【0458】在一些實施態樣中，額外的醫藥活性劑為對抗 CETP 之抗體。在一些實施態樣中，額外的醫藥活性劑誘導對抗 CETP 之抗體且為疫苗。在一些實施態樣中，疫苗為 TT/CETP(Rittershaus, C. W. 等人之 Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology. 2000; 20:2106-2112)。在其他的實施態樣中，額外的醫藥活性劑誘導對抗 CETP 之抗體且為 CETi-1(Celldex Therapeutics)。

【0459】在一些實施態樣中，額外的醫藥活性劑係以 CETP 或 CETP 蛋白片段使個體免疫。

【0460】在一些實施態樣中，額外的醫藥活性劑係以 SiRNA 抑制 CETP mRNA 而減少 CETP。

【0461】在一些實施態樣中，額外的醫藥活性劑係藉由投予 DNAi 至 CETP 基因而靶向 CEPT 轉錄。在其他的實施態樣中，額外的醫藥活性劑係藉由投予在適當的遞送媒劑中的 DNAi(諸如 SmarticleTM)而靶向 CEPT 轉錄。

【0462】在一些實施態樣中，額外的醫藥活性劑為抗凝血劑或脂質調節劑。在一些實施態樣中，抗凝血劑為阿司匹靈、達比加翠(dabigatran)、利伐沙班、阿派沙班(apixaban)、氯吡格雷(clopidogrel)、clopNPT(氯吡格雷與 3-硝基吡啶-2-硫醇之共軛物)、普拉格雷(prasugrel)、替卡格雷(ticagrelor)、坎格雷拉(cangrelor)、血小板 P2Y₁₂受體

抑制劑、噻吩並吡啶、華法林(warfarin)(Coumadin)、醋硝香豆醇(acenocoumarol)、苯丙香豆醇(phenprocoumon)、阿托門丁(atromentin)、苯茚二酮(phenindione)、伊多沙班(edoxaban)、貝曲沙班(betrixaban)、利塔沙班(letaxaban)、艾瑞巴沙班(eribaxaban)、水蛭素、萊匹盧定(lepirudin)、比伐盧定(bivalirudin)、阿加曲班(argatroban)、達比加翠、希美加翠(ximelagatran)、巴曲酶(batroxobin)、吻蛭素(hementin)、肝素或維生素E。

【0463】在一些實施態樣中，額外的醫藥活性劑為辛圖珠單抗(simtuzumab) (CAS 1318075-13-6)、西隆塞提(selonsertib) (CAS 1448428-04-3)、GS-9674(Gilead Sciences)、GS-0976(Gilead Sciences)、奧貝膽酸(obeticholic acid)(CAS 459789-99-2；Intercept)或森韋諾克(cenicriviroc)(CAS 497223-25-3；Allergan-Takeda)或其醫藥上可接受之鹽。在一些實施態樣中，額外的醫藥活性劑為但不限於伊拉菲諾(elafibranor)(Genfit)、希拉狄帕(seladelpar)(Cymabay)或EDP-305(Enanta Pharmaceuticals)。

【0464】在一些實施態樣中，額外的醫藥活性劑為抗發炎劑、抗高血壓劑、抗糖尿病劑、抗肥胖劑、抗纖維變性劑或抗凝血劑。在一些實施態樣中，本發明所揭示之額外的醫藥活性劑可為其醫藥上可接受之鹽。醫藥上可接受之鹽可為酸加成鹽，其中醫藥活性劑為鹼性，例如包括鹼性氮原子，且可為陽離子鹽。醫藥上可接受之鹽可為鹼加成鹽，其中醫藥活性劑為酸性。

【0465】在一些實施態樣中，本發明之治療性或預防

性方法不包括肝毒性或肌骨骼疾患。

【0466】在一些實施態樣中，對個體投予之本發明化合物或本發明組成物為他汀療法。在一些實施態樣中，他汀為阿托伐他汀、辛伐他汀、普伐他汀、瑞舒伐他汀、氟伐他汀、洛伐他汀、皮塔伐他汀、美伐他汀、達伐他汀、二氫康沛啶或西利伐他汀或其醫藥上可接受之鹽。在一些實施態樣中，他汀為阿托伐他汀鈣。

【0467】在一些實施態樣中，本發明之治療性或預防性方法包含對需要該方法的個體投予有效量的本發明化合物。在一些實施態樣中，如本發明所揭示之治療性或預防性方法中任一者可包含對需要該方法的個體投予有效量的本發明組成物代替有效量的本發明化合物。在一些實施態樣中，如本發明所揭示之治療性或預防性方法中任一者可包含對需要該方法的個體投予有效量的本發明組成物。

本發明組成物

【0468】本發明組成物包含(i)有效量的本發明化合物及(ii)醫藥上可接受之載劑或媒劑。

【0469】在一些實施態樣中，本發明組成物另包含有效量的諸如本發明所揭示之額外的醫藥活性劑。在其他的實施態樣中，本發明組成物另包含有效量的如本發明所揭示之二或多種額外的醫藥活性劑。

【0470】在一些實施態樣中，藥上可接受之載劑或媒劑包括但不限於黏合劑、填充劑、稀釋劑、崩解劑、潤濕

劑、潤滑劑、助滑劑、著色劑、染料移動抑制劑、甜味劑或調味劑。

【0471】黏合劑或粒化劑賦予錠劑內聚性以確保錠劑在壓縮後保持完整。適合的黏合劑或粒化劑包括但不限於澱粉，諸如玉米澱粉、馬鈴薯澱粉和預糊化澱粉(例如 STARCH 1500)；明膠；糖類，例如蔗糖、葡萄糖、右旋糖、糖蜜和乳糖；天然與合成樹膠，諸如阿拉伯膠、藻酸、藻酸鹽、鹿角菜提取物、潘瓦爾膠(*panwar gum*)、甘地膠(*ghatti gum*)、車前子殼(*isabgol husk*)膠漿、羧甲基纖維素、甲基纖維素、聚乙烯基吡咯啶酮(PVP)、矽酸鎂鋁(*Veegum*)、落葉松阿拉伯半乳聚糖、粉狀黃蓍膠和瓜爾膠(*guar gum*)；纖維素，諸如乙基纖維素、乙酸纖維素、羧甲基纖維素鈣、羧甲基纖維素鈉、甲基纖維素、羥乙基纖維素(HEC)、羥丙基纖維素(HPC)、羥丙基甲基纖維素(HPMC)；微晶纖維素，諸如 AVICEL-PH-101、AVICEL-PH-103、AVICEL RC-581、AVICEL-PH-105(FMC Corp., Marcus Hook, PA)；及其混合物。

【0472】適合的填充劑包括但不限於滑石、碳酸鈣、微晶纖維素、粉狀纖維素、聚葡萄糖鹽(*dextrose*)、高嶺土、甘露醇、矽酸、山梨醇、澱粉、預糊化澱粉及其混合物。在一些實施態樣中，黏合劑為羥基丙基纖維素。

【0473】黏合劑或填充劑可以本發明所提供之本發明組成物重量計約2%至約49%或在該等值內的任何範圍存在。在一些實施態樣中，黏合劑或填充劑係以重量計約

5%至約15%存在於本發明組成物中。在一些實施態樣中，黏合劑或填充劑係以重量計約5%、6%、7%、8%、9%、8%、10%、11%、12%、13%、14%、或15%、或在該等值中任一者之內的任何範圍存在於本發明組成物中。

【0474】適合的稀釋劑包括但不限於磷酸二鈣、硫酸鈣、乳糖、山梨醇、蔗糖、肌醇、纖維素、高嶺土、甘露醇、氯化鈉、乾澱粉及糖粉。特定的稀釋劑(諸如甘露醇、乳糖、山梨醇、蔗糖和肌醇)當以足量存在時可賦予一些壓製錠能以咀嚼而在口中崩解的性質。該等壓製錠可用作咀嚼錠劑。在一些實施態樣中，稀釋劑為乳糖單水合物。在另一實施態樣中，稀釋劑為乳糖單水合物Fast-Flo 316 NF。

【0475】本發明組成物可包含以組成物重量計約5%至約49%或在該等值中任一者之間的任何範圍之稀釋劑。在一些實施態樣中，稀釋劑係以重量計約15%至約30%存在於本發明組成物中。在一些實施態樣中，稀釋劑係以重量計約15%、16%、17%、18%、19%、18%、20%、21%、22%、23%、24%、25%、26%、27%、28%、29%、或30%、或在該等值中任一者之內的任何範圍存在於本發明組成物中。

【0476】適合的崩解劑包括但不限於瓊脂；膨潤土；纖維素，諸如甲基纖維素和羧甲基纖維素；木質產物；天然海綿；陽離子交換樹脂；藻酸；樹膠，諸如瓜爾膠和矽酸鎂鋁HV；柑橘果肉；交聯纖維素，諸如交聯羧甲基纖

維素(croscarmellose)；交聯聚合物，諸如交聯聚維酮(crospovidone)；交聯澱粉；碳酸鈣；微晶纖維素，諸如澱粉乙醇酸鈉；波拉克林鉀(polacrilin potassium)；澱粉，諸如玉米澱粉、馬鈴薯澱粉、木薯澱粉和預糊化澱粉；黏土；海藻膠；及其混合物。可改變在本發明組成物中的崩解劑量。在一些實施態樣中，崩解劑為交聯羧甲基纖維素鈉。在一些實施態樣中，崩解劑為交聯羧甲基纖維素鈉NF(Ac-Di-Sol)。

【0477】本發明組成物可包含以重量計約0.5%至約15%，或約1%至約10%之崩解劑。在一些實施態樣中，本發明組成物包含以組成物重量計約5%、6%、7%、8%、9%、8%、10%、11%、12%、13%、14%、或15重量%，或在該等值中任一者之內的任何範圍之崩解劑量。

【0478】適合的潤滑劑包括但不限於硬脂酸鈣；硬脂酸鎂；礦物油；輕礦物油；甘油；山梨醇；甘露醇；二醇類，諸如甘油山嵛酸酯和聚乙二醇(PEG)；硬脂酸；十二烷基硫酸鈉；滑石；氫化植物油，包括花生油、棉籽油、葵花籽油、芝麻油、橄欖油、玉米油和大豆油；硬脂酸鋅；油酸乙酯；月桂酸乙酯；瓊脂；澱粉；石松；二氧化矽或矽膠，諸如AEROSIL®200(W.R. Grace Co., Baltimore, MD)和CAB-O-SIL®(Cabot Co. of Boston, MA)；及其混合物。在一些實施態樣中，潤滑劑為硬脂酸鎂。

【0479】本發明組成物可包含以重量計約0.1至約5%之潤滑劑。在一些實施態樣中，本發明組成物包含以組成

物重量計約 0.5%、0.6%、0.7%、0.8%、0.9%、0.8%、1.0%、1.1%、1.2%、1.3%、1.4%、1.5%、1.6%、1.7%、1.8%、1.9%、2.0%、2.1%、2.2%、2.3%、2.4%、2.5%、2.6%、2.7%、2.8%、2.9%、或 3.0%，或在該等值中任一者之內的任何範圍之潤滑劑量。

【0480】適合的助滑劑包括膠態二氧化矽、CAB-O-SIL®(Cabot Co. of Boston, MA)及滑石，包括無石棉滑石。

【0481】著色劑包括經核准證實之水溶性FD&C染料和懸浮於氧化鋁水合物上的不溶水性FD&C染料，以及色澱及其混合物。

【0482】調味劑包括自植物(例如果實)提取之天然香料及提供愉快的味覺之化合物的合成摻合物，諸如薄荷和水楊酸甲酯。

【0483】甜味劑包括蔗糖、乳糖、甘露醇、糖漿、甘油、蔗糖素和人工甜味劑，諸如糖精及阿斯巴甜(aspartame)。

【0484】適合的乳化劑包括明膠、阿拉伯膠、黃蓍膠、膨潤土和界面活性劑，諸如聚氧乙烯山梨醇酐單油酸酯(TWEEN®20)、聚氧乙烯山梨醇酐單油酸酯80(TWEEN®80)及三乙醇胺油酸酯。懸浮劑及分散劑包括羧基甲基纖維素鈉、果膠、黃蓍膠、矽酸鎂鋁、阿拉伯膠、羧甲基纖維素鈉、羥丙基甲基纖維素和聚乙烯基吡咯啶酮。保存劑包括甘油、對羥基苯甲酸甲酯和對羥基苯甲酸。

丙酯、苯甲酸、苯甲酸鈉及醇。潤濕劑包括丙二醇單硬脂酸酯、山梨醇酐單油酸酯、二甘醇單月桂酸酯和聚氧乙烯月桂醚。

【0485】適合的溶劑包括甘油、山梨醇、乙醇及糖漿。

【0486】用於乳液之非水性液體的實例包括礦物油及棉籽油。有機酸包括檸檬酸及酒石酸。二氧化碳的來源包括碳酸氫鈉及碳酸鈉。

【0487】應瞭解許多載劑及賦形劑可提供許多功能，甚至在相同的調配物中。

【0488】本發明化合物及本發明組成物可經調配用於各種方式投予，包括以含有醫藥上可接受之載劑、佐劑及媒劑的調配物經口、非經腸、吸入噴霧、局部或直腸投予。如本文所使用的術語“非經腸”包括以各種輸液技術經皮下、靜脈內、肌肉內及動脈內注射。如本文所使用的動脈內及靜脈內注射包括通過導管投予。

【0489】本發明化合物及本發明組成物可依照適合於所欲投予途徑之慣例程序調配。因此，本發明組成物可呈如懸浮液、溶液或在油性或水性媒劑中之乳液的此等形式，且可含有調配劑，諸如懸浮、穩定及/或分散劑。本發明化合物及本發明組成物可調配成適合於植入或注射之製劑。因此，例如賈卡賓尼的醫藥上可接受之鹽及本發明組成物可以適合的聚合性或疏水性材料(例如調配成在可接受之油中的乳液)或離子交換樹脂調配或調配成微溶性

衍生物(例如調配成微溶性鹽)。本發明化合物及本發明組成物可呈在使用前以適合的媒劑(例如無菌的無熱源水)重組之粉末形式。適合於該等投予方法中之各者的調配物可見於例如in Remington: The Science and Practice of Pharmacy, A. Gennaro, ed., 20th edition, Lippincott, Williams & Wilkins, Philadelphia, PA中。

【0490】在一些實施態樣中，本發明組成物適合於經口投予。該等組成物可包含適合於經口投予之固體、半固體、凝膠基質或液體劑型。如本文所使用的經口投予包括頰內、舌及舌下投予。適合的經口劑型包括而不限於錠劑、膠囊、藥丸、糖錠、菱形錠、錠片、扁囊劑、丸粒、含藥咀嚼膠、顆粒、散裝粉末、發泡或非發泡粉末或顆粒、溶液、乳液、懸浮液、溶液、粉片、巧克力米(sprinkle)、酏劑、糖漿或其任何組合。在一些實施態樣中，適合於經口投予之本發明組成物係呈錠劑或膠囊形式。在一些實施態樣中，本發明組成物係呈錠劑形式。在一些實施態樣中，本發明組成物係呈膠囊形式。在一些實施態樣中，本發明化合物係內含在膠囊內。

【0491】在一些實施態樣中，膠囊為立即釋放膠囊。膠囊的非限制性實例為coni-snap®硬明膠膠囊。

【0492】本發明組成物可呈壓製錠、研製錠劑、可咀嚼的菱形錠、快速溶解錠劑、多重壓製錠或腸衣錠劑、糖衣或包膜錠劑。腸衣錠劑為以抵抗胃酸但在腸中溶解或崩解，因此保護活性成分免於胃之酸性環境的物質包覆之壓

製錠。腸衣包括但不限於脂肪酸、脂肪、水楊酸苯酯、蠟、蟲膠、氯化蟲膠和酞酸乙酸纖維素。糖衣錠劑為以糖衣環繞之壓製錠，該糖衣可助於掩蓋令人不愉快的味道或氣味及保護錠劑免於氧化。包膜錠劑為以水溶性材料的薄層或膜覆蓋之壓製錠。膜衣包括但不限於羥乙基纖維素、羧甲基纖維素鈉、聚乙二醇4000和酞酸乙酸纖維素。膜衣可賦予與糖衣相同的一般特徵。多重壓製錠為藉由超過一次以上的壓縮循環所製造之壓製錠，包括分層式錠劑及壓膜式或乾式包衣錠劑。

【0493】在一些實施態樣中，包衣為膜衣。在一些實施態樣中，膜衣包含Opadry White及聚二甲基矽氧烷乳液30% USP。

【0494】在一些實施態樣中，本發明化合物係內含在錠劑內。在一些實施態樣中，本發明化合物係內含在壓製錠內。在一些實施態樣中，本發明化合物係內含在包膜之壓製錠內。在一些實施態樣中，本發明組成物係呈包膜之壓製錠形式。

【0495】在一些實施態樣中，本發明組成物係藉由本發明化合物與一或多種醫藥上可接受之載劑、媒劑或賦形劑之流體床粒化法而製得。在一些實施態樣中，以流體床粒化法所製得的本發明組成物可提供具有良好的流動性、良好的壓縮性、快速溶解、良好的穩定性及/或最小的破裂至無破裂之錠劑調配物。在一些實施態樣中，流體床粒化法容許製備具有高載藥量之調配物，諸如超過70%或超

過 75% 之本發明化合物。

【0496】本發明組成物可呈軟或硬膠囊形式，該等膠囊可由明膠、甲基纖維素、澱粉或藻酸鈣製成。亦稱為乾式填充膠囊(DFC)之硬明膠膠囊係由一節套於另一節上的兩節所組成，因此完全封入活性成分。軟彈性膠囊(SEC)為軟的球形殼，諸如明膠殼，其係藉由添加甘油、山梨醇或類似的多元醇而塑化。軟明膠殼可含有保存劑以防止微生物生長。適合的保存劑為那些如本發明所述者，包括對羥基苯甲酸甲酯和對羥基苯甲酸丙酯及山梨酸。本發明所提供的液體、半固體及固體劑型可囊封於膠囊中。適合的液體及半固體劑型包括在碳酸丙烯酯、植物油或三酸甘油酯中的溶液及懸浮液。含有此等溶液的膠囊可如美國專利案號 4,328,245、4,409,239 及 4,410,545 中所述方式製備。膠囊亦可如那些熟習此項技術者已知的方式包膜以改良或維持活性成分之溶解。

【0497】本發明組成物可呈液體或半固體劑型，包括乳液、溶液、懸浮液、酏劑及糖漿。乳液可為兩相系統，其中一種液體係以小球形式分散於整體的另一種液體中，其可為水包油型或油包水型。乳液可包括醫藥上可接受之非水性液體或溶劑、乳化劑及保存劑。懸浮液可包括醫藥上可接受之懸浮劑及保存劑。水性醇系溶液可包括醫藥學上可接受之縮醛，諸如低碳烷基醛之二(低碳烷基)縮醛(術語“低碳”意指具有介於 1 至 6 個碳原子之間的烷基)，例如二乙醇縮乙醛；及具有一或多個羥基之水可混溶性溶

劑，諸如丙二醇和乙醇。酏劑可為透明、增甜及水醇系溶液。糖漿可為糖(例如蔗糖)之濃縮水溶液且可包含保存劑。關於液體劑型，例如聚乙二醇溶液可以足夠量的醫藥上可接受之液體載劑(例如水)稀釋以方便於投藥測量。

【0498】用於經口投予之本發明組成物亦可呈脂質體、微胞、微球體或奈米系統的形式提供。微胞劑型可如美國專利案號6,350,458號所述方式製備。

【0499】本發明組成物可以經重組成液體劑型的非發泡或發泡顆粒及粉末提供。在非發泡顆粒或粉末中所使用的醫藥上可接受之載劑及賦形劑可包括稀釋劑、甜味劑及潤濕劑。在發泡顆粒或粉末中所使用的醫藥上可接受之載劑及賦形劑可包括有機酸及二氧化碳來源。

【0500】著色劑及調味劑可用於所有的上述劑型。而且，調味劑及甜味劑尤其有用於可咀嚼的錠劑及菱形錠之形成。

【0501】本發明組成物可調配成立即或修飾釋放劑型，包括延遲、延長、脈衝、控制、靶向及計劃釋放形式。

【0502】在一些實施態樣中，本發明組成物包含膜衣。

【0503】本發明組成物可包含不賦予組成物治療性或預防性功效的另一活性成分或可包含擴大或補充組成物功效之物質。

【0504】錠劑劑型可包含呈粉狀、結晶或顆粒形式之

賈卡賓尼的醫藥上可接受之鹽，且可另包含本發明所揭示之載劑或媒劑，包括黏合劑、崩解劑、控制釋放聚合物、潤滑劑、稀釋劑或著色劑。

【0505】在一些實施態樣中，本發明組成物包含約50毫克至約900毫克、約150毫克至約600毫克、或約150毫克至約300毫克本發明化合物。在一些實施態樣中，本發明組成物包含本發明化合物，其量為約50毫克、約60毫克、約70毫克、約80毫克、約90毫克、約100毫克、約110毫克、約120毫克、約130毫克、約140毫克、約150毫克、約160毫克、約170毫克、約180毫克、約190毫克、約200毫克、約210毫克、約220毫克、約230毫克、約240毫克、約250毫克、約260毫克、約270毫克、約280毫克、約290毫克、約300毫克、約310毫克、約320毫克、約330毫克、約340毫克、約350毫克、約360毫克、約370毫克、約380毫克、約390毫克、約400毫克、約410毫克、約420毫克、約430毫克、約440毫克、約450毫克、約460毫克、約470毫克、約480毫克、約490毫克、約500毫克、約510毫克、約520毫克、約530毫克、約540毫克、約550毫克、約560毫克、約570毫克、約580毫克、約590毫克、約600毫克、約610毫克、約620毫克、約630毫克、約640毫克、約650毫克、約660毫克、約670毫克、約680毫克、約690毫克、約700毫克、約710毫克、約720毫克、約730毫克、約740毫克、約750毫克、約760毫克、約770毫克、約780毫克、約790毫克、約800毫克、約810毫克、約820毫克、約830毫

克、約840毫克、約850毫克、約860毫克、約870毫克、約880毫克、約890毫克、約900毫克、或起至在該等值中任一者之範圍內的量。在一些實施態樣中，本發明組成物包含約50毫克本發明化合物。在一些實施態樣中，本發明組成物包含約150毫克本發明化合物。在一些實施態樣中，本發明組成物包含約300毫克本發明化合物。在一些實施態樣中，本發明組成物包含約600毫克本發明化合物。

【0506】在一些實施態樣中，本發明組成物包含本發明化合物，其量為達到50毫克至約900毫克、約150毫克至約600毫克、或約150毫克至約300毫克賈卡賓尼之莫耳當量。在一些實施態樣中，本發明組成物包含本發明化合物，其量為達到約50毫克、約60毫克、約70毫克、約80毫克、約90毫克、約100毫克、約110毫克、約120毫克、約130毫克、約140毫克、約150毫克、約160毫克、約170毫克、約180毫克、約190毫克、約200毫克、約210毫克、約220毫克、約230毫克、約240毫克、約250毫克、約260毫克、約270毫克、約280毫克、約290毫克、約300毫克、約310毫克、約320毫克、約330毫克、約340毫克、約350毫克、約360毫克、約370毫克、約380毫克、約390毫克、約400毫克、約410毫克、約420毫克、約430毫克、約440毫克、約450毫克、約460毫克、約470毫克、約480毫克、約490毫克、約500毫克、約510毫克、約520毫克、約530毫克、約540毫克、約550毫克、約560毫克、約570毫克、約580毫克、約590毫克、約600毫克、約610毫克、約620毫

克、約630毫克、約640毫克、約650毫克、約660毫克、約670毫克、約680毫克、約690毫克、約700毫克、約710毫克、約720毫克、約730毫克、約740毫克、約750毫克、約760毫克、約770毫克、約780毫克、約790毫克、約800毫克、約810毫克、約820毫克、約830毫克、約840毫克、約850毫克、約860毫克、約870毫克、約880毫克、約890毫克、或約900毫克賈卡賓尼之莫耳當量或起至在該等值中任一者之範圍內的量。在一些實施態樣中，本發明組成物包含賈卡賓尼的醫藥上可接受之鹽，其量為達到約50毫克賈卡賓尼之莫耳當量。在一些實施態樣中，本發明組成物包含本發明化合物，其量為達到約150毫克賈卡賓尼之莫耳當量。在一些實施態樣中，本發明組成物包含本發明化合物，其量為達到約300毫克賈卡賓尼之莫耳當量。在一些實施態樣中，本發明組成物包含本發明化合物，其量為達到約600毫克賈卡賓尼之莫耳當量。

【0507】在其他的實施態樣中，本發明組成物包含本發明化合物，其量為約50毫克、約75毫克、約100毫克、約125毫克、約150毫克、約175毫克、約200毫克、約225毫克、約250毫克、約275毫克、約300毫克、約325毫克、約350毫克、約375毫克、約400毫克、約425毫克、約450毫克、約475毫克、約500毫克、約525毫克、約550毫克、約575毫克、約600毫克、約625毫克、約650毫克、約675毫克、約700毫克、約725毫克、約750毫克、約775毫克、約800毫克、約825毫克、約850毫克、約875毫克、約900

毫克、或起至該等值之範圍內的任何量。在一些實施態樣中，本發明化合物為賈卡賓尼鈣鹽水合物晶形1。在一些實施態樣中，本發明化合物為賈卡賓尼鈣鹽水合物晶形2。在其他的實施態樣中，本發明化合物為賈卡賓尼鈣鹽水合物晶形C1。在其他的實施態樣中，本發明化合物為賈卡賓尼鈣鹽水合物晶形C2。在其他的實施態樣中，本發明化合物為賈卡賓尼鈣鹽水合物晶形C3。在一些實施態樣中，本發明化合物為非晶形賈卡賓尼鈣鹽水合物。

【0508】在其他的實施態樣中，本發明組成物包含本發明化合物，其量為達到約50毫克、約75毫克、約100毫克、約125毫克、約150毫克、約175毫克、約200毫克、約225毫克、約250毫克、約275毫克、約300毫克、約325毫克、約350毫克、約375毫克、約400毫克、約425毫克、約450毫克、約475毫克、約500毫克、約525毫克、約550毫克、約575毫克、約600毫克、約625毫克、約650毫克、約675毫克、約700毫克、約725毫克、約750毫克、約775毫克、約800毫克、約825毫克、約850毫克、約875毫克、或約900毫克賈卡賓尼之莫耳當量、或起至該等值之範圍內的任何量。在一些實施態樣中，本發明化合物為賈卡賓尼鈣鹽水合物晶形1。在一些實施態樣中，本發明化合物為賈卡賓尼鈣鹽水合物晶形2。在其他的實施態樣中，本發明化合物為賈卡賓尼鈣鹽水合物晶形C1。在其他的實施態樣中，本發明化合物為賈卡賓尼鈣鹽水合物晶形C2。在其他的實施態樣中，本發明化合物為賈卡賓尼鈣鹽水合物晶

形C3。在一些實施態樣中，本發明化合物為非晶形賈卡賓尼鈣鹽水合物。

【0509】在一些實施態樣中，本發明組成物係呈錠劑或膠囊形式。在一些實施態樣中，本發明組成物包含具有45微米至約75微米範圍之PSD90的本發明化合物且呈錠劑或膠囊形式。在一些實施態樣中，本發明組成物包含具有50微米至約75微米範圍之PSD90的本發明化合物且呈錠劑或膠囊形式。

【0510】在一個態樣中，錠劑或膠囊包含具有40微米至約75微米範圍之PSD90的約50毫克本發明化合物。在一個態樣中，錠劑或膠囊包含具有45微米至約75微米範圍之PSD90的約50毫克本發明化合物。在一個態樣中，錠劑或膠囊包含具有50微米至約75微米範圍之PSD90的約50毫克本發明化合物。

【0511】在一些實施態樣中，錠劑或膠囊包含具有40微米至約75微米範圍之PSD90的本發明化合物，該化合物的量為達到約50毫克賈卡賓尼之莫耳當量。在一些實施態樣中，錠劑或膠囊包含具有45微米至約75微米範圍之PSD90的本發明化合物，該化合物的量為達到約50毫克賈卡賓尼之莫耳當量。在一些實施態樣中，錠劑或膠囊包含具有50微米至約75微米範圍之PSD90的本發明化合物，該化合物的量為達到約50毫克賈卡賓尼之莫耳當量。

【0512】在一個態樣中，錠劑或膠囊包含具有40微米至約75微米範圍之PSD90的約150毫克本發明化合物。在

一個態樣中，錠劑或膠囊包含具有45微米至約75微米範圍之PSD90的約150毫克本發明化合物。在一個態樣中，錠劑或膠囊包含具有50微米至約75微米範圍之PSD90的約150毫克本發明化合物。

【0513】在一些實施態樣中，錠劑或膠囊包含具有40微米至約75微米範圍之PSD90的本發明化合物，該化合物的量為達到約150毫克賈卡賓尼之莫耳當量。在一些實施態樣中，錠劑或膠囊包含具有45微米至約75微米範圍之PSD90的本發明化合物，該化合物的量為達到約150毫克賈卡賓尼之莫耳當量。在一些實施態樣中，錠劑或膠囊包含具有50微米至約75微米範圍之PSD90的本發明化合物，該化合物的量為達到約150毫克賈卡賓尼之莫耳當量之莫耳當量。

【0514】在一些實施態樣中，錠劑或膠囊包含具有40微米至約75微米範圍之PSD90的約300毫克本發明化合物。在一些實施態樣中，錠劑或膠囊包含具有45微米至約75微米範圍之PSD90的約300毫克本發明化合物。在一些實施態樣中，錠劑或膠囊包含具有50微米至約75微米範圍之PSD90的約300毫克本發明化合物。

【0515】在一些實施態樣中，錠劑或膠囊包含具有40微米至約75微米範圍之PSD90的本發明化合物，該化合物的量為達到約300毫克賈卡賓尼之莫耳當量。在一些實施態樣中，錠劑或膠囊包含具有45微米至約75微米範圍之PSD90的本發明化合物，該化合物的量為達到約300毫克

賈卡賓尼之莫耳當量。在一些實施態樣中，錠劑或膠囊包含具有50微米至約75微米範圍之PSD90的本發明化合物，該化合物的量為達到約300毫克賈卡賓尼之莫耳當量。

【0516】在一些實施態樣中，錠劑或膠囊包含具有40微米至約75微米範圍之PSD90的約600毫克本發明化合物。在一些實施態樣中，錠劑或膠囊包含具有45微米至約75微米範圍之PSD90的約600毫克本發明化合物。在一些實施態樣中，錠劑或膠囊包含具有50微米至約75微米範圍之PSD90的約600毫克本發明化合物。

【0517】在一些實施態樣中，錠劑或膠囊包含具有40微米至約75微米範圍之PSD90的本發明化合物，該化合物的量為達到約600毫克賈卡賓尼之莫耳當量。在一些實施態樣中，錠劑或膠囊包含具有45微米至約75微米範圍之PSD90的本發明化合物，該化合物的量為達到約600毫克賈卡賓尼之莫耳當量。在一些實施態樣中，錠劑或膠囊包含具有50微米至約75微米範圍之PSD90的本發明化合物，該化合物的量為達到約600毫克賈卡賓尼之莫耳當量。之莫耳當量。

【0518】在一些實施態樣中，本發明組成物包含具有40微米至約75微米範圍之PSD90的賈卡賓尼鈣鹽水合物晶形1且呈錠劑或膠囊形式。在一些實施態樣中，本發明組成物包含具有45微米至約75微米範圍之PSD90的賈卡賓尼鈣鹽水合物晶形1且呈錠劑或膠囊形式。在一些實施態樣中，本發明組成物包含具有50微米至約75微米範圍之

PSD90的賈卡賓尼鈣鹽水合物晶形1且呈錠劑或膠囊形式。

【0519】在一些實施態樣中，錠劑或膠囊包含具有40微米至約75微米範圍之PSD90的約150毫克賈卡賓尼鈣鹽水合物晶形1。在一些實施態樣中，錠劑或膠囊包含具有45微米至約75微米範圍之PSD90的約150毫克賈卡賓尼鈣鹽水合物晶形1。在一些實施態樣中，錠劑或膠囊包含具有50微米至約75微米範圍之PSD90的約150毫克賈卡賓尼鈣鹽水合物晶形1。在一些實施態樣中，錠劑或膠囊包含具有40微米至約75微米、45微米至約75微米、或50微米至約75微米範圍之PSD90的賈卡賓尼鈣鹽水合物晶形1，該晶形的量為達到約150毫克賈卡賓尼之莫耳當量。

【0520】在一些實施態樣中，錠劑或膠囊包含具有40微米至約75微米範圍之PSD90具有40微米至約75微米範圍之PSD90的約300毫克賈卡賓尼鈣鹽水合物晶形1。在一些實施態樣中，錠劑或膠囊包含具有45微米至約75微米範圍之PSD90的約300毫克賈卡賓尼鈣鹽水合物晶形1。在一些實施態樣中，錠劑或膠囊包含具有50微米至約75微米範圍之PSD90的約300毫克賈卡賓尼鈣鹽水合物晶形1。在一些實施態樣中，錠劑或膠囊包含具有40微米至約75微米、45微米至約75微米、或50微米至約75微米範圍之PSD90的賈卡賓尼鈣鹽水合物晶形1，該晶形的量為達到約300毫克賈卡賓尼之莫耳當量。

【0521】在一些實施態樣中，錠劑或膠囊包含具有40

微米至約75微米範圍之PSD90的約600毫克賈卡賓尼鈣鹽水合物晶形1。在一些實施態樣中，錠劑或膠囊包含具有45微米至約75微米範圍之PSD90的約600毫克賈卡賓尼鈣鹽水合物晶形1。在一些實施態樣中，錠劑或膠囊包含具有50微米至約75微米範圍之PSD90的約600毫克賈卡賓尼鈣鹽水合物晶形1。在一些實施態樣中，錠劑或膠囊包含具有40微米至約75微米、45微米至約75微米、或50微米至約75微米範圍之PSD90的賈卡賓尼鈣鹽水合物晶形1，該晶形的量為達到約600毫克賈卡賓尼之莫耳當量。

【0522】在其他的實施態樣中，錠劑或膠囊包含具有40微米至約75微米範圍之PSD90的約900毫克賈卡賓尼鈣鹽水合物晶形1。在其他的實施態樣中，錠劑或膠囊包含具有45微米至約75微米範圍之PSD90的約900毫克賈卡賓尼鈣鹽水合物晶形1。在其他的實施態樣中，錠劑或膠囊包含具有50微米至約75微米範圍之PSD90的約900毫克賈卡賓尼鈣鹽水合物晶形1。在一些實施態樣中，錠劑或膠囊包含具有40微米至約75微米、45微米至約75微米、或50微米至約75微米範圍之PSD90賈卡賓尼鈣鹽水合物晶形1，該晶形的量為達到約900毫克賈卡賓尼之莫耳當量。

【0523】在一些實施態樣中，本發明組成物包含具有40微米至約75微米範圍之PSD90的賈卡賓尼鈣鹽水合物晶形2且呈錠劑或膠囊形式。在一些實施態樣中，本發明組成物包含具有45微米至約75微米範圍之PSD90的賈卡賓尼鈣鹽水合物晶形2且呈錠劑或膠囊形式。在一些實施態樣

中，本發明組成物包含具有50微米至約75微米範圍之PSD90的賈卡賓尼鈣鹽水合物晶形2且呈錠劑或膠囊形式。

【0524】在一些實施態樣中，錠劑或膠囊包含具有40微米至約75微米範圍之PSD90的約150毫克賈卡賓尼鈣鹽水合物晶形2。在一些實施態樣中，錠劑或膠囊包含具有45微米至約75微米、或50微米至約75微米範圍之PSD90的約150毫克賈卡賓尼鈣鹽水合物晶形2。在一些實施態樣中，錠劑或膠囊包含具有40微米至約75微米、45微米至約75微米、或50微米至約75微米範圍之PSD90的賈卡賓尼鈣鹽水合物晶形2，該晶形的量為達到約150毫克賈卡賓尼之莫耳當量。

【0525】在一些實施態樣中，錠劑或膠囊包含具有40微米至約75微米範圍之PSD90的約300毫克賈卡賓尼鈣鹽水合物晶形2。在一些實施態樣中，錠劑或膠囊包含具有45微米至約75微米、或50微米至約75微米範圍之PSD90的約300毫克賈卡賓尼鈣鹽水合物晶形2。在一些實施態樣中，錠劑或膠囊包含具有40微米至約75微米、45微米至約75微米、或50微米至約75微米範圍之PSD90的賈卡賓尼鈣鹽水合物晶形2，該晶形的量為達到約300毫克賈卡賓尼之莫耳當量。

【0526】在一些實施態樣中，錠劑或膠囊包含具有40微米至約75微米範圍之PSD90的約600毫克賈卡賓尼鈣鹽水合物晶形2。在一些實施態樣中，錠劑或膠囊包含具有

45微米至約75微米、或50微米至約75微米範圍之PSD90的約600毫克賈卡賓尼鈣鹽水合物晶形2。在一些實施態樣中，錠劑或膠囊包含具有40微米至約75微米、45微米至約75微米、或50微米至約75微米範圍之PSD90的賈卡賓尼鈣鹽水合物晶形2，該晶形的量為達到約600毫克賈卡賓尼之莫耳當量。

【0527】在一些實施態樣中，錠劑或膠囊包含具有40微米至約75微米範圍之PSD90的約900毫克賈卡賓尼鈣鹽水合物晶形2。

【0528】在一些實施態樣中，錠劑或膠囊包含具有45微米至約75微米、或50微米至約75微米範圍之PSD90的約900毫克賈卡賓尼鈣鹽水合物晶形2。在一些實施態樣中，錠劑或膠囊包含具有40微米至約75微米、45微米至約75微米、或50微米至約75微米範圍之PSD90的賈卡賓尼鈣鹽水合物晶形2，該晶形的量為達到約900毫克賈卡賓尼之莫耳當量。

【0529】在一些實施態樣中，本發明組成物包含具有40微米至約75微米範圍之PSD90的賈卡賓尼鈣鹽水合物晶形C3且呈錠劑或膠囊形式。在一些實施態樣中，本發明組成物包含具有45微米至約75微米範圍之PSD90的賈卡賓尼鈣鹽水合物晶形C3且呈錠劑或膠囊形式。在一些實施態樣中，本發明組成物包含具有50微米至約75微米範圍之PSD90的賈卡賓尼鈣鹽水合物晶形C3且呈錠劑或膠囊形式。

【0530】在一些實施態樣中，錠劑或膠囊包含具有40微米至約75微米範圍之PSD90的約150毫克賈卡賓尼鈣鹽水合物晶形C3。在一些實施態樣中，錠劑或膠囊包含具有45微米至約75微米、或50微米至約75微米範圍之PSD90的約150毫克賈卡賓尼鈣鹽水合物晶形C3。在一些實施態樣中，錠劑或膠囊包含具有40微米至約75微米、45微米至約75微米或50微米至約75微米範圍之PSD90的賈卡賓尼鈣鹽水合物晶形C3，該晶形的量為達到約150毫克賈卡賓尼之莫耳當量。

【0531】在一些實施態樣中，錠劑或膠囊包含具有40微米至約75微米範圍之PSD90的約300毫克賈卡賓尼鈣鹽水合物晶形C3。在一些實施態樣中，錠劑或膠囊包含具有45微米至約75微米、或50微米至約75微米範圍之PSD90的約300毫克賈卡賓尼鈣鹽水合物晶形C3。在一些實施態樣中，錠劑或膠囊包含具有40微米至約75微米、45微米至約75微米、或50微米至約75微米範圍之PSD90的賈卡賓尼鈣鹽水合物晶形C3，該晶形的量為達到約300毫克賈卡賓尼之莫耳當量。

【0532】在一些實施態樣中，錠劑或膠囊包含具有40微米至約75微米範圍之PSD90的約600毫克賈卡賓尼鈣鹽水合物晶形C3。在一些實施態樣中，錠劑或膠囊包含具有45微米至約75微米、或50微米至約75微米範圍之PSD90的約600毫克賈卡賓尼鈣鹽水合物晶形C3。在一些實施態樣中，錠劑或膠囊包含具有40微米至約75微米、45微米至約

75微米、或50微米至約75微米範圍之PSD90的賈卡賓尼鈣鹽水合物晶形C3，該晶形的量為達到約600毫克賈卡賓尼之莫耳當量。

【0533】在一些實施態樣中，錠劑或膠囊包含具有40微米至約75微米範圍之PSD90的約900毫克賈卡賓尼鈣鹽水合物晶形C3。在一些實施態樣中，錠劑或膠囊包含具有45微米至約75微米、或50微米至約75微米範圍之PSD90的約900毫克賈卡賓尼鈣鹽水合物晶形C3。在一些實施態樣中，錠劑或膠囊包含具有40微米至約75微米、45微米至約75微米、或50微米至約75微米範圍之PSD90的賈卡賓尼鈣鹽水合物晶形C3，該晶形的量為達到約900毫克賈卡賓尼之莫耳當量。

【0534】在一些實施態樣中，本發明組成物包含本發明化合物，其量為以醫藥組成物總重量計約38.5 wt%至約99.9 wt%、約79 wt%至約98 wt%、約65%至約98 wt%、或約50 wt%至約70 wt%。在一些實施態樣中，本發明組成物包含本發明化合物，其量為以組成物重量計約38%、約39%、約40%、約41%、約42%、約43%、約44%、約45%、約46%、約47%、約48%、約49%、約50%、約51%、約52%、約53%、約54%、約55%、約56%、約57%、約58%、約59%、約60%、約61%、約62%、約63%、約64%、約65%、約66%、約67%、約68%、約69%、約70%、約71%、約72%、約73%、約74%、約75%、約76%、約77%、約78%、約79%、約80%、約

81%、約 82%、約 83%、約 84%、約 85%、約 86%、約 87%、約 88%、約 89%、約 90%、約 91%、約 92%、約 93%、約 94%、約 95%、約 96%、約 97%、約 98%、約 99%、約 99.5%、或約 99.9%、或起至在該等值中任一者之範圍內的量。

【0535】在一些實施態樣中，本發明組成物包含賈卡賓尼鈣鹽水合物晶形1，其量為以醫藥組成物總重量計約38.5wt%至約99.9wt%、約79wt%至約98wt%、約65%至約98wt%、或約50wt%至約70wt%。在一些實施態樣中，本發明組成物包含賈卡賓尼鈣鹽水合物晶形2，其量為以醫藥組成物總重量計約38.5wt%至約99.9wt%、約79wt%至約98wt%、約65%至約98wt%、或約50wt%至約70wt%。在一些實施態樣中，本發明組成物包含賈卡賓尼鈣鹽水合物晶形C3，其量為以醫藥組成物總重量計約38.5wt%至約99.9wt%、約79wt%至約98wt%、約65%至約98wt%、或約50wt%至約70wt%。在一些實施態樣中，本發明組成物包含非晶形賈卡賓尼鈣鹽水合物，其量為以醫藥組成物總重量計約38.5wt%至約99.9wt%、約79wt%至約98wt%、約65%至約98wt%、或約50wt%至約70wt%。

【0536】在一些實施態樣中，本發明組成物另包含另一醫藥活性劑。在一些實施態樣中，本發明組成物另包含約0.1毫克至約100毫克、約5毫克至約80毫克、約10毫克至約60毫克或約10毫克至約40毫克他汀或其醫藥上可接受之鹽。在其他的實施態樣中，本發明組成物包含他汀或其

醫藥上可接受之鹽，其量為約 0.1 毫克、約 0.2 毫克、約 0.3 毫克、約 0.4 毫克、約 0.5 毫克、約 0.6 毫克、約 0.7 毫克、約 0.8 毫克、約 0.9 毫克、約 1 毫克、約 2 毫克、約 3 毫克、約 4 毫克、約 5 毫克、約 6 毫克、約 7 毫克、約 8 毫克、約 9 毫克、約 10 毫克、11 毫克、約 12 毫克、約 13 毫克、約 14 毫克、約 15 毫克、約 16 毫克、約 17 毫克、約 18 毫克、約 19 毫克、約 20 毫克、21 毫克、約 22 毫克、約 23 毫克、約 24 毫克、約 25 毫克、約 26 毫克、約 27 毫克、約 28 毫克、約 29 毫克、約 30 毫克、31 毫克、約 32 毫克、約 33 毫克、約 34 毫克、約 35 毫克、約 36 毫克、約 37 毫克、約 38 毫克、約 39 毫克、約 40 毫克、41 毫克、約 42 毫克、約 43 毫克、約 44 毫克、約 45 毫克、約 46 毫克、約 47 毫克、約 48 毫克、約 49 毫克、約 50 毫克、51 毫克、約 52 毫克、約 53 毫克、約 54 毫克、約 55 毫克、約 56 毫克、約 57 毫克、約 58 毫克、約 59 毫克、約 60 毫克、61 毫克、約 62 毫克、約 63 毫克、約 64 毫克、約 65 毫克、約 66 毫克、約 67 毫克、約 68 毫克、約 69 毫克、約 70 毫克、71 毫克、約 72 毫克、約 73 毫克、約 74 毫克、約 75 毫克、約 76 毫克、約 77 毫克、約 78 毫克、約 79 毫克、約 80 毫克、81 毫克、約 82 毫克、約 83 毫克、約 84 毫克、約 85 毫克、約 86 毫克、約 87 毫克、約 88 毫克、約 89 毫克、約 90 毫克、91 毫克、約 92 毫克、約 93 毫克、約 94 毫克、約 95 毫克、約 96 毫克、約 97 毫克、約 98 毫克、約 99 毫克、約 100 毫克、或起至該等值之範圍內的量。在一些實施態樣中，他汀為阿托伐他汀鈣。

【0537】在一些實施態樣中，包含本發明化合物之本發明組成物另包含他汀或其醫藥上可接受之鹽，其量為以組成物重量計約0.001wt%至約75wt%、約0.005wt%至約61.5wt%、約2wt%至約35wt%、或約2wt%至約21wt%。在本發明的一些實施態樣中，本發明組成物包含他汀或其醫藥上可接受之鹽，其量為以組成物重量計約0.001%、約0.002%、約0.003%、約0.004%、約0.005%、約0.006%、約0.007%、約0.008%、約0.009%、約0.01%、約0.02%、約0.03%、約0.04%、約0.05%、約0.06%、約0.07%、約0.08%、約0.09%、約0.1%、約0.2%、約0.3%、約0.4%、約0.5%、約0.6%、約0.7%、約0.8%、約0.9%、約1%、約2%、約3%、約4%、約5%、約6%、約7%、約8%、約9%、約10%、約11%、約12%、約13%、約14%、約15%、約16%、約17%、約18%、約19%、約20%、約21%、約22%、約23%、約24%、約25%、約26%、約27%、約28%、約29%、約30%、約31%、約32%、約33%、約34%、約35%、約36%、約37%、約38%、約39%、約40%、約41%、約42%、約43%、約44%、約45%、約46%、約47%、約48%、約49%、約50%、約51%、約52%、約53%、約54%、約55%、約56%、約57%、約58%、約59%、約60%、約61%、約62%、約63%、約64%、約65%、約66%、約67%、約68%、約69%、約70%、約71%、約72%、約73%、約74%、或約75%、或起至該等值之範圍內的量。在本發明的一些實施態樣中，本

發明組成物包含他汀或其醫藥上可接受之鹽，其量為以組成物重量計約 61%、約 61.1%、約 61.2%、約 61.3%、約 61.4%、約 61.5%、約 61.6%、約 61.7%、約 61.8%、約 61.9%、或約 62.0%、或起至該等值之範圍內的量。

【0538】在一些實施態樣中，本發明組成物另包含約 0.1 毫克至約 50 毫克、約 1 毫克至約 30 毫克、約 5 毫克至約 20 毫克、或約 10 毫克依澤替米貝或其醫藥上可接受之鹽。在其他的實施態樣中，本發明組成物包含依澤替米貝或其醫藥上可接受之鹽，其量為約 0.1 毫克、約 0.2 毫克、約 0.3 毫克、約 0.4 毫克、約 0.5 毫克、約 0.6 毫克、約 0.7 毫克、約 0.8 毫克、約 0.9 毫克、約 1 毫克、約 2 毫克、約 3 毫克、約 4 毫克、約 5 毫克、約 6 毫克、約 7 毫克、約 8 毫克、約 9 毫克、約 10 毫克、11 毫克、約 12 毫克、約 13 毫克、約 14 毫克、約 15 毫克、約 16 毫克、約 17 毫克、約 18 毫克、約 19 毫克、約 20 毫克、21 毫克、約 22 毫克、約 23 毫克、約 24 毫克、約 25 毫克、約 26 毫克、約 27 毫克、約 28 毫克、約 29 毫克、約 30 毫克、31 毫克、約 32 毫克、約 33 毫克、約 34 毫克、約 35 毫克、約 36 毫克、約 37 毫克、約 38 毫克、約 39 毫克、約 40 毫克、41 毫克、約 42 毫克、約 43 毫克、約 44 毫克、約 45 毫克、約 46 毫克、約 47 毫克、約 48 毫克、約 49 毫克、或約 50 毫克、或起至該等值之範圍內的量。在一些實施態樣中，本發明組成物另包含兩種醫藥活性劑。在一些實施態樣中，本發明組成物另包含 a) 約 0.1 毫克至約 50 毫克、約 1 毫克至約 30 毫克、約 5 毫克至約 20 毫克、或約 10 毫

克依澤替米貝或其醫藥上可接受之鹽，及 b) 約 0.1 毫克至約 100 毫克、約 5 毫克至約 80 毫克、約 10 毫克至約 60 毫克、或約 10 毫克至約 40 毫克他汀或其醫藥上可接受之鹽。在其他的實施態樣中，本發明組成物包含 a) 依澤替米貝或其醫藥上可接受之鹽，其量為約 0.1 毫克、約 0.2 毫克、約 0.3 毫克、約 0.4 毫克、約 0.5 毫克、約 0.6 毫克、約 0.7 毫克、約 0.8 毫克、約 0.9 毫克、約 1 毫克、約 2 毫克、約 3 毫克、約 4 毫克、約 5 毫克、約 6 毫克、約 7 毫克、約 8 毫克、約 9 毫克、約 10 毫克、11 毫克、約 12 毫克、約 13 毫克、約 14 毫克、約 15 毫克、約 16 毫克、約 17 毫克、約 18 毫克、約 19 毫克、約 20 毫克、21 毫克、約 22 毫克、約 23 毫克、約 24 毫克、約 25 毫克、約 26 毫克、約 27 毫克、約 28 毫克、約 29 毫克、約 30 毫克、31 毫克、約 32 毫克、約 33 毫克、約 34 毫克、約 35 毫克、約 36 毫克、約 37 毫克、約 38 毫克、約 39 毫克、約 40 毫克、41 毫克、約 42 毫克、約 43 毫克、約 44 毫克、約 45 毫克、約 46 毫克、約 47 毫克、約 48 毫克、約 49 毫克、或約 50 毫克、或起至該等值之範圍內的量，及 b) 他汀或其醫藥上可接受之鹽，其量為約 0.1 毫克、約 0.2 毫克、約 0.3 毫克、約 0.4 毫克、約 0.5 毫克、約 0.6 毫克、約 0.7 毫克、約 0.8 毫克、約 0.9 毫克、約 1 毫克、約 2 毫克、約 3 毫克、約 4 毫克、約 5 毫克、約 6 毫克、約 7 毫克、約 8 毫克、約 9 毫克、約 10 毫克、11 毫克、約 12 毫克、約 13 毫克、約 14 毫克、約 15 毫克、約 16 毫克、約 17 毫克、約 18 毫克、約 19 毫克、約 20 毫克、21 毫克、約 22 毫克、約 23 毫克、約 24

毫克、約25毫克、約26毫克、約27毫克、約28毫克、約29毫克、約30毫克、31毫克、約32毫克、約33毫克、約34毫克、約35毫克、約36毫克、約37毫克、約38毫克、約39毫克、約40毫克、41毫克、約42毫克、約43毫克、約44毫克、約45毫克、約46毫克、約47毫克、約48毫克、約49毫克、約50毫克、51毫克、約52毫克、約53毫克、約54毫克、約55毫克、約56毫克、約57毫克、約58毫克、約59毫克、約60毫克、61毫克、約62毫克、約63毫克、約64毫克、約65毫克、約66毫克、約67毫克、約68毫克、約69毫克、約70毫克、71毫克、約72毫克、約73毫克、約74毫克、約75毫克、約76毫克、約77毫克、約78毫克、約79毫克、約80毫克、81毫克、約82毫克、約83毫克、約84毫克、約85毫克、約86毫克、約87毫克、約88毫克、約89毫克、約90毫克、91毫克、約92毫克、約93毫克、約94毫克、約95毫克、約96毫克、約97毫克、約98毫克、約99毫克、約100毫克、或起至該等值之範圍內的量。在一些實施態樣中，他汀為阿托伐他汀鈣。

【0539】在一些實施態樣中，包含賈卡賓尼鈣鹽水合物晶形1、賈卡賓尼鈣鹽水合物晶形2或賈卡賓尼鈣鹽水合物晶形C3之本發明組成物另包含他汀或其醫藥上可接受之鹽他汀或其醫藥上可接受之鹽，其量為以組成物重量計約0.001wt%至約75wt%、約0.005wt%至約61.5wt%、約2wt%至約35wt%、或約2wt%至約21wt%。

【0540】在一些實施態樣中，本發明組成物包含本發

明化合物，其量為約50毫克至約900毫克，及包含他汀或其醫藥上可接受之鹽，其量為約1毫克至約80毫克。在一些實施態樣中，本發明組成物包含本發明化合物，其量為約150毫克至約600毫克，及包含他汀或其醫藥上可接受之鹽，其量為約10毫克至約40毫克。在一些實施態樣中，本發明組成物包含本發明化合物，其量為約150毫克至約300毫克，及包含他汀或其醫藥上可接受之鹽，其量為約10毫克至約40毫克。在一些實施態樣中，本發明組成物包含本發明化合物，其量為約150毫克至約900毫克，及包含他汀或其醫藥上可接受之鹽，其量為約10毫克至約60毫克。

【0541】在一些實施態樣中，本發明組成物包含賈卡賓尼鈣鹽水合物晶形1，其量為約50毫克至約900毫克，及包含他汀或其醫藥上可接受之鹽，其量為約1毫克至約80毫克。在一些實施態樣中，本發明組成物包含賈卡賓尼鈣鹽水合物晶形1，其量為約150毫克至約600毫克，及包含他汀或其醫藥上可接受之鹽，其量為約10毫克至約40毫克。在一些實施態樣中，本發明組成物包含賈卡賓尼鈣鹽水合物晶形1，其量為約150毫克至約300毫克，及包含他汀或其醫藥上可接受之鹽，其量為約10毫克至約40毫克。在一些實施態樣中，本發明組成物包含賈卡賓尼鈣鹽水合物晶形1，其量為約150毫克至約900毫克，及包含他汀或其醫藥上可接受之鹽，其量為約10毫克至約60毫克。

【0542】在一些實施態樣中，本發明組成物包含本發明化合物，其量為以組成物重量計約38.5wt%至約

99.9 wt%，及包含他汀或其醫藥上可接受之鹽，其量為以組成物重量計約 0.1 wt% 至約 61.5 wt%。在其他的實施態樣中，本發明組成物包含本發明化合物，其量為以組成物重量計約 65 wt% 至約 98 wt%，及包含他汀或其醫藥上可接受之鹽，其量為以組成物重量計約 2 wt% 至約 35 wt%。在一些實施態樣中，本發明組成物包含本發明化合物，其量為以組成物重量計約 79 wt% 至約 98 wt%，及包含他汀或其醫藥上可接受之鹽，其量為以組成物重量計約 2 wt% 至約 21 wt%。在一些實施態樣中，醫藥上可接受之鹽為鈣鹽。在一些實施態樣中，鈣鹽為鈣鹽水合物。在一些實施態樣中，鈣鹽水合物為鈣鹽水合物晶形 1。

【0543】在一些實施態樣中，額外的醫藥活性劑係以約 10 毫克至 100 毫克、或約 5 毫克至 50 毫克的量存在於本發明組成物中。在一些實施態樣中，額外的醫藥活性劑係以約 10 毫克、約 20 毫克、約 30 毫克、約 40 毫克、約 50 毫克、約 60 毫克、約 70 毫克、約 80 毫克、約 90 毫克、約 100 毫克、或在該等值中任一者之間的任何範圍的量存在於本發明組成物中。

【0544】在一些實施態樣中，本發明組成物可另包含賦形劑，諸如稀釋劑、崩解劑、潤濕劑、黏合劑、助滑劑、潤滑劑或其任何組合。在一些實施態樣中，錠劑包含黏合劑。而且，在一些實施態樣中，黏合劑包含微晶纖維素、磷酸氫鈣、蔗糖、玉米澱粉、聚乙烯基吡咯啶酮、羥丙基纖維素、羥甲基纖維素或其任何組合。在其他的實施

態樣中，錠劑包含崩解劑。在其他的實施態樣中，崩解劑包含交聯羧甲基纖維素鈉、澱粉乙醇酸鈉或其任何組合。在其他的實施態樣中，錠劑包含潤滑劑。而且，在一些實施態樣中，潤滑劑包含硬脂酸鎂、硬脂酸、氫化油、硬脂基順丁烯二酸鈉或其任何組合。

【0545】在一些實施態樣中，本發明組成物係呈錠劑形式，其包含黏合劑，諸如本發明所述之黏合劑中任一者。

【0546】在一些實施態樣中，本發明組成物係呈錠劑形式，其包含崩解劑，諸如本發明所述之崩解劑中任一者。

【0547】在一些實施態樣中，本發明組成物係呈錠劑形式，其包含潤滑劑，諸如本發明所述之潤滑劑中任一者。

【0548】在一些實施態樣中，本發明組成物可呈修飾釋放或控制釋放劑型。在一些實施態樣中，本發明組成物可包含展現特定的釋放輪廓之粒子。例如，本發明組成物可包含呈立即釋放形式之本發明化合物，同時亦包含呈修飾釋放形式之他汀或其醫藥上可接受之鹽，二者壓縮成單一錠劑。可達成釋放輪廓的其他組合及修飾，如熟習此項技術者所瞭解。適合於本發明之醫藥組成物的修飾釋放劑型的實例說明而不限於美國專利案號：3,845,770；3,916,899；3,536,809；3,598,123；4,008,719；5,674,533；5,059,595；5,591,767；5,120,548；5,073,543；5,639,476

; 5,354,556 ; 5,639,480 ; 5,733,566 ; 5,739,108 ; 5,891,474
 ; 5,922,356 ; 5,972,891 ; 5,980,945 ; 5,993,855 ; 6,045,830
 ; 6,087,324 ; 6,113,943 ; 6,197,350 ; 6,248,363 ; 6,264,970
 ; 6,267,981 ; 6,376,461 ; 6,419,961 ; 6,589,548 ; 6,613,358
 及 6,699,500 中。

【0549】 在一些實施態樣中，本發明組成物為基質控制釋放劑型。例如，本發明組成物可包含以基質控制釋放形式提供的約300毫克至約600毫克本發明化合物。在一些實施態樣中，基質控制釋放形式可另包含額外的醫藥活性劑。在一些實施態樣中，本發明化合物及額外的醫藥活性劑之釋放輪廓相同或不同。適合的基質控制釋放劑型說明於例如 Takada 等人之“*Encyclopedia of Controlled Drug Delivery*,” Vol. 2, Mathiowitz ed., Wiley, 1999。

【0550】 在一些實施態樣中，本發明組成物包含約10毫克至約40毫克他汀及約300毫克至約600毫克本發明化合物，其中組成物係呈基質控制之修飾釋放劑型。

【0551】 在一些實施態樣中，基質控制釋放形式包含溶蝕性基質，其包含水可膨脹性、溶蝕性或可溶性聚合物，包括合成聚合物及天然生成聚合物和衍生物，諸如多醣類及蛋白質。

【0552】 在一些實施態樣中，基質控制釋放形式的溶蝕性基質包含幾丁質、聚葡萄胺糖、聚葡萄糖或聚三葡萄糖；瓊脂、阿拉伯膠、刺梧桐膠、刺槐豆膠、黃蓍膠、角叉菜膠、印度膠、瓜爾膠、三仙膠或硬聚葡萄糖；澱粉，

諸如糊精或麥芽糊精；親水性膠體，諸如果膠；磷脂質，諸如；卵磷脂；藻酸鹽；丙二醇藻酸鹽；明膠；膠原；纖維質，諸如乙基纖維素(EC)、甲基乙基纖維素(MEC)、羧甲基纖維素(CMC)、羧甲基乙基纖維素(CMEC)、羥乙基纖維素(HEC)、羥丙基纖維素(HPC)、乙酸纖維素(CA)、丙酸纖維素(CP)、丁酸纖維素(CB)、丁酸乙酸纖維素(CAB)、酞酸乙酸纖維素(CAP)、偏苯三甲酸乙酸纖維素(CAT)、羥丙基甲基纖維素(HPMC)、HPMCP、HPMCAS、偏苯三甲酸乙酸羥丙基甲基纖維素(HPMCAT)或乙基羥乙基纖維素(EHEC)；聚乙烯基吡咯啶酮；聚乙烯醇；聚乙酸乙烯酯；甘油脂肪酸酯；聚丙烯醯胺；聚丙烯酸；乙基丙烯酸或甲基丙烯酸之共聚物(EUDRAGIT[®]，Rohm America, Inc., Piscataway, NJ)；聚(甲基丙烯酸2-羥乙酯)；聚交酯；L-麩胺酸與L-麩胺酸乙酯之共聚物；可降解的乳酸-乙醇酸共聚物；聚-D-(-)-3-羥基丁酸；或其他的丙烯酸衍生物，諸如甲基丙烯酸丁酯、甲基丙烯酸甲酯、甲基丙烯酸乙酯、丙烯酸乙酯、(2-二甲基氨基乙基)甲基丙烯酸酯或(三甲基氨基乙基)甲基丙烯酸酯氯化物之均聚物和共聚物；或其任何組合。

【0553】在其他的實施態樣中，本發明組成物係呈基質控制之修飾釋放形式，其包含非溶蝕性基質。在一些實施態樣中，令他汀、本發明化合物溶解或分散在惰性基質中，且一旦投予時主要以擴散通過惰性基質釋放。在一些實施態樣中，基質控制釋放形式之非溶蝕性基質包含不溶

性聚合物，諸如聚乙烯、聚丙烯、聚異戊二烯、聚異丁烯、聚丁二烯、聚甲基丙烯酸甲酯、聚甲基丙烯酸丁酯、氯化聚乙烯、聚氯乙烯、丙烯酸甲酯-甲基丙烯酸甲酯共聚物、乙烯-乙酸乙烯酯共聚物、乙烯/丙烯共聚物、乙烯/丙烯酸乙酯共聚物，與乙酸乙烯酯、偏二氯乙烯、乙烯或丙烯之氯乙烯共聚物，聚對酞酸乙二酯之離子聚合物、丁基橡膠、表氯醇橡膠、乙烯/乙烯醇共聚物、乙烯/乙酸乙烯酯/乙烯醇三聚物、乙烯/乙烯氨基乙醇共聚物、聚氯乙烯、塑化耐綸、塑化聚對酞酸乙二酯、天然橡膠、聚矽氧橡膠、聚二甲基矽氧烷、聚矽氧碳酸酯共聚物或親水性聚合物，諸如乙基纖維素、乙酸纖維素、交聯聚維酮或交聯的部分水解之聚乙酸乙烯酯；脂肪化合物，諸如巴西棕櫚蠟、微晶蠟或三酸甘油酯；或其任何組合。

【0554】呈修飾釋放劑型之本發明組成物可以那些熟習此項技術者已知的方法製備，包括直接壓縮、乾式或濕式粒化及接著壓縮、熔融粒化及接著壓縮。

【0555】在一些實施態樣中，本發明組成物包含可為多功能及多重單位系統的膠囊包錠劑系統，其包含多樣性微型錠劑(mini-tablet)於硬明膠膠囊中。微型錠劑可為快速釋放、延長釋放、脈衝式、延遲開始之延長釋放微型錠劑或其任何組合。在一些實施態樣中，包含多種活性醫藥劑之微型錠劑的組合或微型錠劑與微型珠的組合可分別具有釋放倍增之脈衝式藥物遞送系統(DDS)、位點特異性 DDS、慢速-快速 DDS、快速/慢速 DDS 及零階 DDS 的特定

滯後時間。

【0556】在一些實施態樣中，本發明組成物係呈滲透控制釋放劑型。

【0557】在一些實施態樣中，滲透控制釋放裝置包含單室系統、雙室系統、不對稱膜技術(AMT)、擠壓核心系統(ECS)或其任何組合。在一些實施態樣中，此等裝置包含至少兩種組分：(a)含有活性醫藥劑之核心；及(b)具有至少一個遞送口之半透膜，其囊封核心。半透膜控制水自使用的水性環境流入核心，以引起藉由擠壓而通過遞送口釋放藥物。

【0558】在一些實施態樣中，滲透裝置之核心隨意地包含滲透劑，其產生使水自使用環境運送至裝置核心中的驅動力。一種有用於本發明的滲透劑類別包含水可膨脹的親水性聚合物，其亦稱為“滲透聚合物”或“水凝膠”，其包括但不限於親水乙烯基和丙烯酸聚合物、多醣類(例如藻酸鈣)、聚氧化乙烯(PEO)、聚乙二醇(PEG)、聚丙二醇(PPG)、聚(甲基丙烯酸2-羥乙酯)、聚(丙烯)酸、聚(甲基丙烯)酸、聚乙烯基吡咯啶酮(PVP)、交聯PVP、聚乙稀醇(PVA)、PVA/PVP共聚物、具有疏水性單體(例如甲基丙烯酸甲酯及乙酸乙烯酯)之PVA/PVP共聚物、含有大型PEO嵌段之親水性聚胺甲酸酯、交聯羧甲基纖維素鈉、角叉菜膠、羥乙基纖維素(HEC)、羥丙基纖維素(HPC)、羥丙基甲基纖維素(HPMC)、羧甲基纖維素(CMC)和羧乙基纖維素(CEC)、藻酸鈉、聚卡波非(polycarbophil)、明膠、三仙膠

及澱粉乙醇酸鈉。

【0559】另一種滲透劑類別包含滲透原(osmogen)，其能夠吸收水以影響跨越周圍包衣障壁之滲透壓梯度。適合的滲透原包括但不限於無機鹽，例如硫酸鎂、氯化鎂、氯化鈣、氯化鈉、氯化鋰、硫酸鉀、磷酸鉀、碳酸鈉、亞硫酸鈉、硫酸鋰、氯化鉀和硫酸鈉；糖類，諸如右旋糖、果糖、葡萄糖、肌醇、乳糖、麥芽糖、甘露醇、棉子糖、山梨醇、蔗糖、海藻糖和木糖醇；有機酸，諸如抗壞血酸、苯甲酸、順丁烯二酸、檸檬酸、反丁烯二酸、癸二酸、山梨酸、己二酸、依地酸(edetic acid)、麩胺酸、對-甲苯磺酸、琥珀酸和酒石酸；尿素；及其混合物。

【0560】可使用不同的溶解速率之滲透劑以影響本發明化合物在投予後如何快速地溶解。例如，可包括非晶形糖(諸如Mannogeme EZ (SPI Pharma, Lewes, DE))以提供在最初幾小時內(例如約1至約5小時)更快遞送而迅速地產生預防性或治療性功效，且經延長的時期逐漸地及持續地釋放餘留量以維持所欲程度的治療性或預防性效應。在一些實施態樣中，賈卡賓尼或其醫藥上可接受之鹽係以接替由個體代謝或分泌之本發明化合物量的此等速率自本發明組成物釋放。

【0561】核心亦可包括如本發明所述之各種廣泛的其他賦形劑及載劑以增強劑型的性能或促進穩定性或加工。

【0562】有用於形成半透膜的材料包括各種等級的丙烯酸系、乙烯類、醚類、聚醯胺類、聚酯類及纖維質衍生

物，彼等在生理相關 pH 下為滲水性及不溶水性，或易受化學改變(諸如交聯)而成為不溶水性。有用於形成包衣之適合的聚合物的實例包括塑化、非塑化及強化之乙酸纖維素(CA)、二乙酸纖維素、三乙酸纖維素、丙酸 CA、硝酸纖維素、丁酸乙酸纖維素(CAB)、乙基胺甲酸 CA、CAP、甲基胺甲酸 CA、琥珀酸 CA、偏苯三甲酸乙酸纖維素(CAT)、二甲基氨基乙酸 CA、乙基碳酸 CA、氯乙酸 CA、乙基草酸 CA、甲基磺酸 CA、丁基磺酸 CA、對-甲苯磺酸 CA、瓊脂乙酸酯、直鏈澱粉三乙酸酯、 β -葡聚糖乙酸酯、 β -葡聚糖三乙酸酯、乙醛二甲基乙酸酯、刺槐豆膠三乙酸酯、羥基化乙烯-乙酸乙烯酯、EC、PEG、PPG、PEG/PPG共聚物、PVP、HEC、HPC、CMC、CMEC、HPMC、HPMCP、HPMCAS、HPMCAT、聚(丙烯酸)和酯及聚(甲基丙烯酸)和酯與其共聚物、澱粉、聚葡萄糖、糊精、聚葡萄糖胺糖、膠原、明膠、聚烯烴、聚醚、聚砜、聚醚砜、聚苯乙烯、聚鹵代乙烯、聚乙烯酯和醚、天然蠟及合成蠟。

【0563】半透膜亦可為疏水性微孔膜，其中該等孔實質上經氣體填充且未經水性介質潤濕，但是水蒸氣可滲透，如美國專利案號 5,798,119 中所揭示。此等疏水性但水蒸氣可滲透的膜通常係由疏水性聚合物所組成，諸如聚烯烴、聚乙烯、聚丙烯、聚四氟乙烯、聚丙烯酸衍生物、聚醚、聚砜、聚醚砜、聚苯乙烯、聚鹵代乙烯、聚二氟乙烯、聚乙烯酯和醚、天然蠟及合成蠟。

【0564】在半透膜上的遞送口可在包覆後藉由機械或

雷射鑽孔形成。遞送口亦可藉由浸蝕水溶性材料塞或藉由在核心凹陷上較薄的膜部分破裂而於原位形成。另外，遞送口可在包覆過程期間形成，如美國專利案號 5,612,059 及 5,698,220 所揭示之不對稱膜包覆型式的例子。

【0565】本發明化合物的釋放總量及釋放速率實質上可經由半透膜的厚度和孔隙率、核心組成物及遞送口的數量、大小和位置來調控。

【0566】在一些實施態樣中，呈滲透控制釋放劑型之醫藥組成物可另包含如本發明所述之額外的慣用賦形劑，以促進調配物的性能或加工。

【0567】滲透控制釋放劑型可根據那些熟習此項技術者已知的慣用方法及技術製備（參見 Remington: The Science and Practice of Pharmacy，如上所述；Santus 和 Baker 之 J. Controlled Release 1995, 35, 1-21；Verma 等人之 Drug Development and Industrial Pharmacy 2000, 26, 695-708；Verma 等人之 J. Controlled Release 2002, 79, 7-27）。

【0568】在一些實施態樣中，本發明所提供之醫藥組成物經調配成不對稱膜技術(AMT)控制之釋放劑型，其包含包覆核心之不對稱滲透膜，該核心包含活性成份及其他之醫藥上可接受之賦形劑。參見美國專利案號 5,612,059 及 WO 2002/17918。AMT 控制釋放劑型可根據那些熟習此項技術者已知的慣用方法及技術製備，包括直接壓縮、乾式粒化、濕式粒化及浸塗方法。

【0569】在一些實施態樣中，本發明所提供之醫藥組

成物經調配成 ESC 控制釋放劑型，其包含包覆核心之滲透膜，該核心包含本發明化合物、羥乙基纖維素及其他醫藥上可接受之賦形劑。

【0570】在一些實施態樣中，本發明組成物為修飾釋放劑型，其經製造成多微粒控制釋放劑型，該劑型包含許多約 10 微米至約 3 毫米、約 50 微米至約 2.5 毫米、或約 100 微米至 1 毫米直徑範圍之粒子、顆粒或丸粒、微粒、珠粒、微膠囊及微錠劑。

【0571】多微粒控制釋放劑型可提供具有改進之生物利用率的延長釋放劑型。適合於維持本發明化合物之釋放速率的載劑包括而不限於乙基纖維素、HPMC、HPMC-酞酸酯、膠態二氧化矽及 Eudragit-RSPM。

【0572】適合於本發明組成物及治療性或預防性方法使用的丸粒包含 50-80% (w/w) 之藥物及 20-50% (w/w) 之微晶纖維素或其他聚合物。適合的聚合物包括但不限於微晶蠟、預糊化澱粉及麥芽糊精。

【0573】可製備呈膠囊及錠劑劑型之珠粒。呈錠劑劑型之珠粒可展示比呈膠囊形式之微粒更緩慢的溶解輪廓。適合於本發明組成物及治療性或預防性方法的微粒填充劑包括而不限於山梨醇酐單油酸酯 (Span 80)、HPMC 或其任何組合。適合於控制釋放乳膠之分散劑包括例如丙烯酸乙酯和丙烯酸甲酯。

【0574】在一些實施態樣中，本發明組成物係呈微膠囊及 / 或微錠劑形式。在一些實施態樣中，微膠囊包含延

長釋放聚合物微膠囊，其含有他汀及具有各種溶解度特徵之本發明化合物。延長釋放聚合物微膠囊可於水性環境中以膠態聚合物分散液製備。在其他的實施態樣中，適合於本發明所提供之組成物及方法的微膠囊可使用慣用的微囊封技術(Bodmeier & Wang, 1993)製備。

【0575】此等多微粒可以那些熟習此項技術者已知的方法製造，包括濕式和乾式粒化、擠壓/滾圓、碾壓、熔體凍結及噴塗種核。參見例如 *Multiparticulate Oral Drug Delivery*; Marcel Dekker: 1994；及 *Pharmaceutical Pelletization Technology*; Marcel Dekker: 1989。用於此等技術的賦形劑係於市場上取得且說明於美國藥典中，且賈卡賓尼鹽係如美國專利案號 6,861,555 或國際申請公開案 WO 2016/077832 中所述方式製備，例如賈卡賓尼鈣鹽單一多晶形物。

【0576】如本發明所述之其他賦形劑可與本發明組成物摻合以助於加工及形成多微粒。所得粒子本身可構成多微粒劑型或可以各種膜形成材料包覆，諸如腸衣聚合物、水可膨脹性或水溶性聚合物。多微粒可進一步加工成膠囊或錠劑。

【0577】在其他的實施態樣中，本發明組成物係呈具有立即釋放組份及至少一種延遲釋放組份之劑型，且能夠給出以至少兩個在時間上分隔 0.1 小時至 24 小時的連續脈衝形式的不連續釋放之化合物。

【0578】本發明另提供包含本發明組成物及其用法說

明之套組。套組可另包含：包含額外的醫藥活性劑之組成物。在一些實施態樣中，套組包含：包含約50毫克至約900毫克本發明化合物之本發明組成物及包含約0.1毫克至約80毫克他汀之另一組成物；以及其用法說明。在一些實施態樣中，套組包含：包含約50毫克至約900毫克本發明化合物之本發明組成物及包含約10毫克至約80毫克他汀之另一組成物；以及其用法說明。在一些實施態樣中，套組包含：包含約150毫克至約600毫克本發明化合物之本發明組成物及約10毫克至約40毫克他汀之另一組成物；以及其用法說明。

【0579】在一些實施態樣中，套組包含：包含約50毫克至約900毫克本發明化合物之本發明組成物及包含約5毫克至約80毫克阿托伐他汀或其醫藥上可接受之鹽的另一組成物；以及其用法說明。在一些實施態樣中，套組包含：包含約50毫克至約900毫克本發明化合物之本發明組成物及包含約10毫克至約80毫克阿托伐他汀或其醫藥上可接受之鹽的另一組成物；以及其用法說明。在一些實施態樣中，套組包含：包含約150毫克至約600毫克本發明化合物之本發明組成物及包含約10毫克至約40毫克阿托伐他汀或其醫藥上可接受之鹽的另一組成物；以及其用法說明。

【0580】在一些實施態樣中，套組包含：包含約50毫克至約900毫克本發明化合物之本發明組成物及包含約5毫克至約20毫克依澤替米貝或其醫藥上可接受之鹽的另一組成物；以及其用法說明。在一些實施態樣中，套組包含：

包含約50毫克至約900毫克本發明化合物之本發明組成物及包含約10毫克依澤替米貝或其醫藥上可接受之鹽的另一組成物，以及其用法說明。在一些實施態樣中，套組包含：包含約150毫克至約600毫克本發明化合物之本發明組成物及包含約10毫克依澤替米貝或其醫藥上可接受之鹽的另一組成物；以及其用法說明。

【0581】在一些實施態樣中，套組包含a)約50毫克至約900毫克本發明化合物之本發明組成物，b)包含約5毫克至約80毫克他汀或其醫藥上可接受之鹽的組成物，c)包含約5毫克至約20毫克依澤替米貝或其醫藥上可接受之鹽的組成物，及d)其用法說明。在一些實施態樣中，套組包含a)約50毫克至約900毫克本發明化合物之本發明組成物，b)包含約10毫克至約80毫克他汀或其醫藥上可接受之鹽的組成物，c)包含約10毫克依澤替米貝或其醫藥上可接受之鹽的組成物，及d)其用法說明。在一些實施態樣中，套組包含a)約150毫克至約600毫克本發明化合物之本發明組成物，b)包含約10毫克至約40毫克他汀或其醫藥上可接受之鹽的組成物，c)包含約10毫克依澤替米貝或其醫藥上可接受之鹽的組成物，及d)其用法說明。

【0582】在一些實施態樣中，套組包含a)約50毫克至約900毫克本發明化合物之本發明組成物，b)包含約5毫克至約80毫克阿托伐他汀或其醫藥上可接受之鹽的組成物，c)包含約5毫克至約20毫克依澤替米貝或其醫藥上可接受之鹽的組成物，及d)其用法說明。在一些實施態樣中，套

組包含 a)約 50 毫克至約 900 毫克本發明化合物之本發明組成物，b)包含約 10 毫克至約 80 毫克阿托伐他汀或其醫藥上可接受之鹽的組成物，c)包含約 10 毫克依澤替米貝或其醫藥上可接受之鹽的組成物，及 d)其用法說明。在一些實施態樣中，套組包含 a)約 150 毫克至約 600 毫克本發明化合物之本發明組成物，b)包含約 10 毫克至約 40 毫克阿托伐他汀或其醫藥上可接受之鹽的組成物，c)包含約 10 毫克依澤替米貝或其醫藥上可接受之鹽的組成物，及 d)其用法說明。

【0583】在一些實施態樣中，本發明組成物及其他組成物係容納在分開的容器中。在一些實施態樣中，本發明組成物及其他組成物係容納在相同的容器中。

【0584】在一些實施態樣中，容器為為瓶、小瓶、泡殼包裝或其任何組合。在一些實施態樣中，容器為具有閉合件(例如蓋件、蓋子或密封之包裝，以提供在封閉系統中的本發明組成物)之瓶、小瓶、泡殼包裝或其任何組合。

【0585】在一些實施態樣中，他汀為阿托伐他汀、辛伐他汀、普伐他汀、瑞舒伐他汀、氟伐他汀、洛伐他汀、皮塔伐他汀、美伐他汀、達伐他汀、二氫康沛啶或西利伐他汀或其任何醫藥上可接受之鹽。在一些實施態樣中，他汀為阿托伐他汀或其醫藥上可接受之鹽。

【0586】在一些實施態樣中，本發明組成物或其他組成物係呈錠劑形式。

【0587】在一些實施態樣中，錠劑包含一或多種選自

稀釋劑、崩解劑、潤濕劑、黏合劑、助滑劑、潤滑劑或其任何組合之賦形劑。

【0588】在一些實施態樣中，本發明組成物係投予有需要的個體。在一些實施態樣中，本發明組成物係呈單位劑型。在一些實施態樣中，如本文所使用的“單位劑量(unit dose)”或“單位劑量(unit-dose)”係指含有特定量的本發明化合物之特定調配物。在非限制性實例中，單位劑量可為包含約300毫克本發明化合物之錠劑。在一些實施態樣中，單位劑量包含約50毫克、約150毫克、約300毫克或約600毫克本發明化合物。在另一實施態樣中，單位劑量包含本發明化合物，該化合物的量為達到約150毫克、約300毫克或約600毫克賈卡賓尼之莫耳當量。

【0589】在一些實施態樣中，本發明組成物係投予有需要的個體一天一次、兩次、三次或四次。在一些實施態樣中，本發明組成物係以容許約600毫克至約900毫克本發明化合物之日劑量方式投予有需要的個體。在一些實施態樣中，本發明組成物係以容許達到約600毫克至約900毫克賈卡賓尼之莫耳當量的量之日劑量方式投予有需要的個體。在一些實施態樣中，日劑量為約600毫克本發明化合物。在另一實施態樣中，日劑量為達到600毫克賈卡賓尼之莫耳當量的量。

【0590】在一些實施態樣中，本發明組成物包含約300毫克本發明化合物且投予有需要的個體一天一次。在一些實施態樣中，本發明組成物包含約300毫克本發明化

合物且投予有需要的個體一天兩次。在一些實施態樣中，本發明組成物包含約300毫克本發明化合物且投予有需要的個體一天三次。

【0591】在一些實施態樣中，本發明組成物包含達到約300毫克賈卡賓尼之莫耳當量的本發明化合物量，且投予有需要的個體一天一次。在一些實施態樣中，本發明組成物包含達到約300毫克賈卡賓尼之莫耳當量的本發明化合物量，且投予有需要的個體一天兩次。在一些實施態樣中，本發明組成物包含達到約300毫克賈卡賓尼之莫耳當量的本發明化合物量，且投予有需要的個體一天三次。

【0592】在一些實施態樣中，本發明組成物包含約600毫克本發明化合物且投予有需要的個體一天一次。在一些實施態樣中，本發明組成物包含本發明化合物，該化合物的量為達到約600毫克賈卡賓尼之莫耳當量，且投予有需要的個體一天一次。

【0593】在一些實施態樣中，本發明組成物包含約150毫克本發明化合物且投予有需要的個體一天一次。在一些實施態樣中，本發明組成物包含約150毫克本發明化合物且投予有需要的個體一天兩次。在一些實施態樣中，本發明組成物包含約150毫克本發明化合物且投予有需要的個體一天三次。在一些實施態樣中，本發明組成物包含約150毫克本發明化合物且投予有需要的個體一天四次。

【0594】在一些實施態樣中，兩個分別含有約150毫克本發明化合物之單獨的單位劑量係投予有需要的個體一

天一次。在一些實施態樣中，兩個分別含有約150毫克本發明化合物之單獨的單位劑量係投予有需要的個體一天兩次(總共600毫克/天)。在一些實施態樣中，兩個分別含有約150毫克本發明化合物之單獨的單位劑量係投予有需要的個體一天三次(總共900毫克/天)。

【0595】在一些實施態樣中，包含達到約150毫克賈卡賓尼之莫耳當量的本發明化合物量之本發明組成物係投予有需要的個體一天一次。在一些實施態樣中，包含達到約150毫克賈卡賓尼之莫耳當量的本發明化合物量之本發明組成物係投予有需要的個體一天兩次。在一些實施態樣中，包含達到約150毫克賈卡賓尼之莫耳當量的本發明化合物量之本發明組成物係投予有需要的個體一天三次。在一些實施態樣中，包含達到約150毫克賈卡賓尼之莫耳當量的本發明化合物量之本發明組成物係投予有需要的個體一天四次。

【0596】在一些實施態樣中，兩個分別含有達到約150毫克賈卡賓尼之莫耳當量的本發明化合物量之單獨的單位劑量係投予有需要的個體一天一次。在一些實施態樣中，兩個分別含有達到約150毫克賈卡賓尼之莫耳當量的本發明化合物量之單獨的單位劑量係投予有需要的個體一天兩次(總共600毫克/天=兩種單獨的單位劑量($150\text{毫克} \times 2$) $\times 2$ (一天兩次))。在一些實施態樣中，兩個分別含有達到約150毫克賈卡賓尼之莫耳當量的本發明化合物量之單獨的單位劑量係投予有需要的個體一天三次(總共900毫克/

天)。

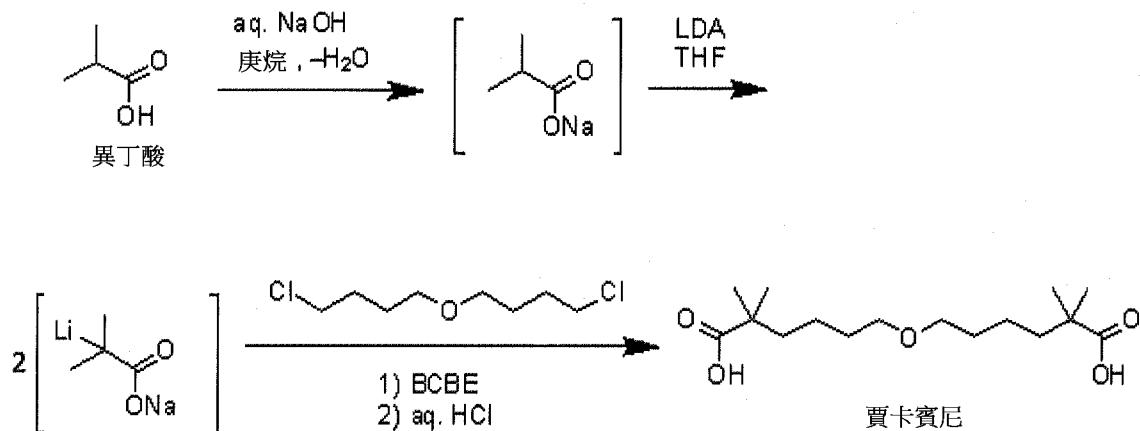
實施例

【0597】

實施例1：賈卡賓尼鈣鹽水合物晶形1之化學合成

【0598】

流程2：6-(5-羧基-5-甲基-己氧基)-2,2-二甲基己酸(賈卡賓尼)之合成



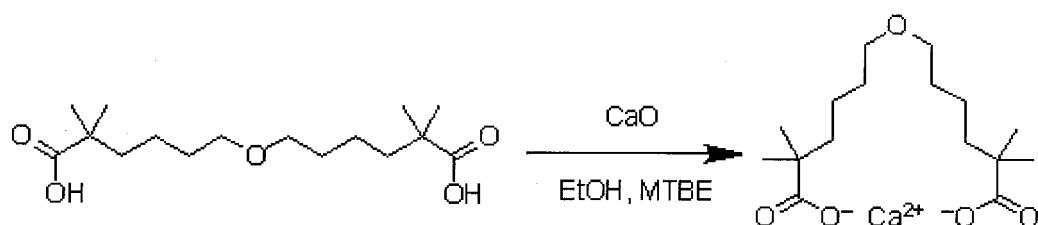
【0599】步驟1. 6-(5-羧基-5-甲基-己氧基)-2,2-二甲基己酸(賈卡賓尼)：將異丁酸(41.0公斤，466莫耳，2.2當量)與庚烷(276公斤)在反應器(ST-1005，加襯之玻璃，1600公升)中組合且在攪拌下裝入莫耳當量之30%氫氧化鈉(62.1公斤)，接著裝入水(1.1公斤)及庚烷(126公斤)。將混合物回流以移除水，直到有效地停止水的移除速率。接著進行水含量之卡爾-費歇爾分析以確認水的移除(測出0.012%之水含量)。添加四氫呋喃(THF)(279公斤)，接著在10°C至15°C下添加二異丙基胺化鋰溶液(在庚烷/THF/乙基苯中的

28% w/w之二異丙基胺化鋰，174.6公斤，2.2當量)。在以THF(33.8公斤)沖洗後，將混合物在42°C ±2°C下加熱約1小時。在40°C至45°C下以4小時添加以THF(11.6公斤)稀釋之雙-(4-氯丁基)醚(42.0公斤，211莫耳，1.0當量，BCBE)。在以THF(11.4公斤)沖洗後，將混合物在42°C ±2°C下加熱14至24小時。添加水(159公斤)且在52°C ±2°C下溶解所得沈澱物。接著將水層分離。將額外的水(159公斤)在50°C ±2°C下添加至有機層中且將層分離。將水層與第一水層合併且棄置有機層。將水層與庚烷(177公斤)組合且在25°C至50°C下添加過量的濃縮氫氯酸(299公斤)。將含有產物之有機層分離且將水層在50°C ±2°C下以庚烷(106公斤)萃取。接著棄置水層。將合併的含有產物之庚烷層在50°C ±2°C下以水(64公斤)清洗兩次且棄置水層。將庚烷層在≤60°C下蒸發至乾燥。將所得殘餘物與水(各320公斤洗液)混合兩次且在≤60°C下蒸發至乾燥。將餘留材料在22°C ±2°C下溶解在庚烷(286公斤)中及以水(193公斤)清洗且棄置水層。將庚烷層在≤60°C下蒸發至乾燥且與庚烷(各109公斤)共蒸發三次。卡爾-費歇爾分析表示水含量為0.04%。將所得殘餘物在22°C ±2°C下溶解在庚烷(130公斤)及THF(1.4公斤)中，通過矽膠(64.0公斤)過濾且將矽膠先以庚烷(246公斤)/THF(16.0公斤)混合物及接著僅以庚烷(492公斤)清洗。將收集之過濾物在≤60°C下濃縮至約150公升體積。將溶液以庚烷(44公斤)轉移至較小的容器(ST-164，加襯之玻璃，160公升)，接著在≤60°C下蒸發至乾燥。粗製物之¹H

NMR 分析表示 96.7% 純度。將粗製賈卡賓尼在 40°C ± 5°C 下溶解在庚烷 (55.0 公斤) 中且將庚烷溶液冷卻至 15°C ± 2°C。在以賈卡賓尼晶體 (30 克) 接種之後，將溶液冷卻至 12°C。在經 18 小時結晶後，將產物在過濾乾燥器 (FT-1001，不銹鋼，1000 公升) 上分離，分三部分以冷庚烷 (3 × 9.6 公斤) 清洗且在真空中於 35°C ± 2°C 下經 15 小時乾燥以給出 50.7 公斤 (167 莫耳)。所得產率為約 79%。純化之賈卡賓尼含有 0.4% 之 2,2,7,7-四甲基-辛烷-1,8-二酸。

【0600】

流程 3. 6-(5-羧基-5-甲基-己氧基)-2,2-二甲基己酸鈣(賈卡賓尼鈣鹽)水合物晶形 1 之合成



【0601】步驟 2. 6-(5-羧基-5-甲基-己氧基)-2,2-二甲基己酸鈣(賈卡賓尼鈣鹽)水合物晶形 1：將賈卡賓尼 (50.5 公斤；167 莫耳，1.00 當量，來自步驟 1) 在反應容器 (ST-1005，加襯之玻璃，1600 公升) 中溶解在乙醇 (347 公斤，以 1% 環己烷變性) 中且通過 1.2 微米過濾器過濾。將設備以額外的乙醇 (38 公斤) 沖洗。在 22°C 下於攪拌下添加氧化鈣 (9.35 公斤，167 莫耳，1.00 當量) 且將混合物在回流下加熱 20 至 25 小時。將所得混合物冷卻至 52°C ± 2°C 且裝入三級丁基甲醚 (125 公斤，通過 1.2 微米過濾器過濾)。在冷卻至 22

$^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ 後，將混合物再攪拌 1 小時。將結晶的乙醇溶劑合物在攪動式過濾乾燥器 (FT-1001，不銹鋼，1000 公升) 中以過濾分離且分三部分以三級丁級甲醚清洗 (3×37 公斤，通過 1.2 微米過濾器過濾)。將結晶的乙醇溶劑合物在真空中以 20 公升氮氣流 / 小時的間隔攪動方式乾燥 (攪拌 3 分鐘，不攪拌 15 分鐘)，在夾套溫度 30°C 下經 66 分鐘， 50°C 下經 30 分鐘， 70°C 下經 30 分鐘及 90°C 下經至少 12 小時。以氮氣破壞真空且以攪動添加純化水 (6.29 公斤，349 莫耳，2.09 當量)，且在大氣壓力下於 90°C 下繼續攪拌 6 小時。再建立真空且將結晶的水合物在 90°C 下經至少 16 小時乾燥，以得到賈卡賓尼鈣鹽水合物晶形 1 (53.2 公斤，157 莫耳)。所得量為約 94% 產率且將此樣品稱為 “純淨的” 或 “獲得為純淨的” 樣品 (研磨前)。

【0602】 步驟 3. 6-(5-羧基-5-甲基-己氧基)-2,2-二甲基己酸鈣 (賈卡賓尼鈣鹽) 水合物晶形 1 之研磨：將步驟 2 中所獲得的賈卡賓尼鈣鹽水合物晶形 1 (53.2 公斤，157 莫耳) 使用具有配備 4 排針 (n. 699) 之專屬轉子及定子的針磨機 (MP160) 在氮氣流動下研磨。獲得 93% 產率之 49.3 公斤賈卡賓尼鈣晶形 1，具有 40 微米至 75 微米範圍之 PSD90。

【0603】

方法

【0604】 使用下列方法測定賈卡賓尼及賈卡賓尼的醫藥上可接受之鹽的純度及雜質，除非另有其他指明。

【0605】

高性能液相層析術(HPLC)-雜質

【0606】

操作參數：

儀器類型：	Agilent 1200 Series 或 ThermoScientific Ultimate 3000 UHPLC (QC-HPLC-26) 或同等物
管柱：	Ace Excel 3 C4，150毫米×2.1毫米，3微米(CPS 164/x)或適合的同等物
流速：	0.4毫升/分鐘
運作時間：	60分鐘
移動相A：	水+0.1% v/v甲酸
移動相B：	乙腈+0.1% v/v甲酸
管柱溫度：	40°C
注射體積：	5微升(樣品及空白樣品)
檢測：	UV在205奈米下 荷電之氣溶膠檢測器(CAD) (噴霧器：30°C，增量範圍：200 pA；過濾器：4或corona)
擷取時間	43分鐘
樣品濃度	10毫克/毫升
樣品溶劑，空白樣品，沖洗溶液	乙腈/水/甲酸430:570:1 v/v/v

【0607】

梯度：

時間(分鐘)	移動相A (%)	移動相B (%)
0.0	90	10
1.0	90	10
30.0	5	95
35.0	5	95
35.1	90	10
43.0	90	10

【0608】樣品溶液(10毫克/毫升)：將100毫克(\pm 5毫克)樣品添加至10毫升燒瓶中且將樣品溶劑添加至標記處。

【0609】 參考混合儲備溶液(0.5毫克/毫升之賈卡賓尼及以0.25毫克/公升之其他物質)：將10毫克(± 1 毫克)賈卡賓尼+5毫克(± 1 毫克)2,2,7,7-四甲基-辛烷-1,8-二酸+5毫克(± 1 毫克)6-(4-羥基丁氧基)-2,2-二甲基己酸+5毫克(± 1 毫克)2,2-二甲基-己-4-烯酸(約5:1之E/Z比)添加至20毫升燒瓶中且以樣品溶劑添加至標記處(參考混合儲備液)。將2.0毫升參考混合儲備液添加至20毫升燒瓶中且將樣品溶劑添加至標記處(稀釋之參考儲備液)。

【0610】

例證的注射順序

注射編號	注射體積	樣品	信賴之參考 檢測方法
1	5.0微升	空白樣品	
2	5.0微升	空白樣品	
3	0.5微升	稀釋之參考儲備液	CAD
4	1.0微升	稀釋之參考儲備液	CAD
5	2.0微升	稀釋之參考儲備液	CAD+UV
6	5.0微升	稀釋之參考儲備液	CAD+UV
7	1.0微升	參考混合儲備液	CAD+UV
8	2.0微升	參考混合儲備液	UV
9	5.0微升	參考混合儲備液	UV
10	10.0微升	參考混合儲備液	UV
11	5.0微升	空白樣品	
12	5.0微升	樣品1	
13	5.0微升	重複的樣品1	
14	5.0微升	空白樣品	
15	5.0微升	樣品2	
16	5.0微升	重複的樣品2	
17	5.0微升	空白樣品	

【0611】

系統適用性試驗準則：

- 在空白樣品中沒有干擾峰
- 校正準則： $R^2 \geq 0.98$

【0612】

評估：

【0613】

UV：報告閾值：0.05% w/w

- (E)-2,2-二甲基-己-4-烯酸之雜質含量係比對參考材料之校正進行評估。
- (Z)-2,2-二甲基-己-4-烯酸之雜質含量係比對參考材料之校正進行評估。
- 以 CAD 未檢測出之所有未知的雜質係以標準物 2,2-二甲基-己-4-烯酸 (E/Z 混合物) 校正。

【0614】

CAD：報告閾值：0.05% w/w

- 6-(4-羥基丁氧基)-2,2-二甲基己酸之雜質含量係比對參考材料之校正進行評估。
- 2,2,7,7-四甲基-辛烷-1,8-二酸之雜質含量係比對參考材料之校正進行評估。
- 任何未知的雜質係比對 2,2,7,7-四甲基-辛烷-1,8-二酸之校正進行評估。

【0615】總 HPLC 雜質 (% w/w) = 以 UV 之雜質的總和及以 CAD 之雜質的總和。

【0616】高 性 能 液 相 層 析 術 (HPLC)-賈 卡 賓 尼 鈣 純 度 及 賈 卡 賓 尼 之 共 軛 鹼 的 組 份 分 析 。

【0617】

操 作 參 數 :

儀器類型:	Agilent 1200 Series 或 ThermoScientific Ultimate 3000 UHPLC (QC-HPLC-26)或同等物
管柱:	Ace Excel 3 C4, 150毫米×2.1毫米，3微米(CPS 164/x)或適合的同等物
流速:	0.4毫升/分鐘
運作時間:	60分鐘
移動相A:	水+ 0.1% v/v甲酸
移動相B:	乙腈+ 0.1% v/v甲酸
管柱溫度:	40°C
注射體積:	2.0微升(樣品及空白樣品)
檢測:	UV在210奈米下
擷取時間	43分鐘
樣品濃度	10毫克/毫升
樣品溶劑, 空白樣品, 沖洗溶液	乙腈/水/甲酸430:570:1 v/v/v

【0618】

梯 度 :

時間(分鐘)	移動相A (%)	移動相B (%)
0.0	90	10
1.0	90	10
30.0	5	95
35.0	5	95
35.1	90	10
43.0	90	10

【0619】樣 品 溶 液 (10毫 克 / 毫 升) : 將 100毫 克 (± 5 毫 克)樣 品 添 加 至 10毫 升 燒 瓶 中 且 將 樣 品 溶 劑 添 加 至 標 記 處 。

【0620】 參考賈卡賓尼溶液(10毫克/毫升)：將100毫克(\pm 5毫克)賈卡賓尼添加至10毫升燒瓶中且將樣品溶劑添加至標記處(參考)。

【0621】

例證的注射順序

注射編號	注射體積	樣品
1	2.0微升	空白樣品
2	2.0微升	空白樣品
3	2.0微升	參考1
4	2.0微升	參考2
5	2.0微升	參考3
6	2.0微升	參考4
7	2.0微升	參考5
8	2.0微升	參考6
9	2.0微升	參考偏離檢查
10	2.0微升	空白樣品
11	2.0微升	樣品1
12	2.0微升	重複的樣品1
13	2.0微升	空白樣品
14	2.0微升	樣品2
15	2.0微升	重複的樣品2
16	2.0微升	空白樣品
17	2.0微升	參考偏離檢查
18	2.0微升	空白樣品

【0622】

系統適用性試驗準則：

- 在空白樣品中沒有干擾峰
- 相對標準偏差(6個參考注射液) $\leq 2.0\%$
- 回收率(各參考注射液)98.0至102.0% w/w

【0623】

評估：

【0624】UV：賈卡賓尼純度係比對參考材料之校正進行評估。

【0625】

離子層析術(IC)

【0626】

操作參數：

儀器類型：	Dionex ICS-5000+ SP, ICS-5000+ EG, Dionex ICS-5000+DC，自動取樣器AS或同等物
IC管柱：	Dionex ion pac AS11-HC (147/xx)或同等物
流速：	0.4毫升/分鐘
運作時間：	60分鐘
移動相	水(IC品質) 溶析液產生劑 KOH (例如Dionex EGC III KOH溶析液產生劑 匣-產品編號074532)
壓縮器設定	112mA
槽溫度：	35°C
注射體積：	10微升
烘箱溫度	30°C
流速	1.5毫升/分鐘
樣品濃度	5毫克/毫升
用於樣品溶劑及標準溶液之空白樣品	標準溶液：水(IC品質) 樣品溶液：水/乙腈(IC品質) 1:1 + 0.05%三氟乙酸 (HPLC等級)

【0627】

梯度：

時間(分鐘)	KOH梯度 (mM)	流速(毫升/分鐘)
0.0	1	1.5
5.0	1	1.5
14.0	15	1.5
23.0	30	1.5
23.1	1	1.5
30.0	1	1.5

【0628】 樣品溶液(5毫克/毫升)：將25毫克(± 1.0 毫克)樣品添加至5毫升燒瓶中，以水/乙腈1:1+0.05%三氟乙酸溶解且填充至標記處。將燒瓶放入超音波浴10分鐘且接著放著經約1小時冷卻。接著觀察溶液以確保其為澄清的且沒有粒子(沒有沈積物)。若仍有粒子，將樣品經過針筒過濾器(例如過濾器0.45微米-用於有機PTFE溶液)過濾至小瓶中(棄置預先使過濾器飽和的2至3毫升過濾物)。若沒有粒子存在，可以分析樣品而不過濾。

【0629】 標準儲備溶液(1000微克/毫升)：將50微升異丁酸添加至50毫升燒瓶中且將水添加至標記處(參考儲備液)。

【0630】 標準儲備溶液(100微克/毫升)：將1.0毫升參考儲備液以水稀釋至10毫升。其他的標準溶液係如下文所示方式製備。

標準溶液濃度 (微克/毫升)	100微克/毫升之儲備溶液的體積	所添加的水體積
25	250微升	750微升
15	150微升	850微升
10	100微升	900微升
5	50微升	950微升
2.5	100微升之25微升儲備溶液	900微升

【0631】

例證的注射順序

注射編號	樣品
1	空白樣品-水(3個注射液)
2	標準2.5微克/毫升
3	標準5.0微克/毫升
4	標準10.0微克/毫升
5	標準15.0微克/毫升
6	標準25.0微克/毫升
7	標準2.5微克/毫升
8	空白樣品-水
9	空白樣品-水/乙腈1:1 + 0.05%三氟乙酸
10	樣品1
11	樣品2
12	空白樣品-水(3個注射液)
13	檢查標準25.0微克/毫升
14	空白樣品-水(2個注射液)

【0632】

系統適用性試驗準則：

- $R^2 \geq 0.99$
- % 偏離協定 (Drift agreement) : 97% - 103%
- 下限計數標準 25.0 微克 / 毫升 ≥ 2500
- 不對稱 (靶) 標準 25.0 微克 / 毫升 ≤ 2.0
- S/N (訊號雜訊比) 標準 25.0 微克 / 毫升 ≥ 10

【0633】評估：檢量極限為 2.50 微克 / 毫升，其相當於 0.05% w/w。

【0634】

氣相層析術 (GC)-雙-(4-氯丁基)醚及殘餘溶劑

【0635】

操作參數：

儀器類型：	Agilent 68900N或同等物
檢測器：	FID (火焰游離檢測器)
數據系統：	Dionex-Chromeleon
分流：	16毫升/分鐘
分流比：	1:10
管柱：	毛細管，熔融矽石，30毫米×0.25毫米×0.5微米
靜止相：	RTX-5胺
載送氣體(流動)	He 4.6 (0.6毫升/分鐘；恆流)
壓力	117 Kpa
補充氣體(流動)	N ₂ (35毫升/分鐘)
合成空氣	450毫升/分鐘
氮氣	35毫升/分鐘
注射器溫度/檢測器溫度	220°C/220°C
注射體積	100微升

【0636】

溫度程序：

溫度(°C)	時間(分鐘)	速率(°C/分鐘)
45	9	20
205	3.1	--

【0637】儲備液雙-(4-氯丁基)醚：將125毫克(5 ppm*)雙-(4-氯丁基)醚精確地添加至含有10毫升N-甲基-2-吡咯啶酮(NMP)的20毫升量瓶中。以NMP填充至量瓶的標記處。^{*}以ppm計之值係指100微升儲備液上升及125毫克標稱重量。

【0638】儲備溶液：將125毫克(1000ppm*)正己烷、250毫克(2000ppm*)THF、125毫克(1000ppm*)二異丙基胺、250毫克(2000ppm*)乙基苯及125毫克(1000ppm*)環己烷準確地測量至含有約10毫升NMP的20毫升量瓶中。以

NMP填充至量瓶的標記處且將溶液混合，直到其變均勻為止。*以 ppm 計之值係指 100微升儲備液上升及 125毫克標稱重量。

【0639】強化溶液：將各 250毫克(10000 ppm*)之正庚烷、三級丁基甲醚及乙醇精確地秤重至含有約 10毫升 NMP 的 20毫升量瓶中。將 20微升儲備液雙-(4-氯丁基)醚及 4 毫升儲備溶液添加至量瓶中。接著以 NMP填充至量瓶的標記處且將溶液混合，直到其變均勻為止。*以 ppm 計之值係指 100微升儲備液上升及 125毫克標稱重量。

【0640】樣品製備：將約 110至 140毫克最終粉狀賈卡賓尼鈣秤重至 GCHS 小瓶中且記錄確實的量。以吸管添加 3 毫升水及以微滴針筒添加 100微升 NMP 且立即密閉小瓶。將樣品溶液經由超音波混合約 5分鐘。

【0641】強化之樣品製備：將約 110至 140毫克最終粉狀賈卡賓尼鈣秤重至 GCHS 小瓶中且記錄確實的量。以吸管添加 3 毫升水。接著添加適量的強化溶液(10微升、20微升、30微升、40微升、50微升等)及 NMP (應與強化溶液一起為 100微升)。立即密閉小瓶。將樣品溶液經由超音波混合約 5分鐘。

【0642】感應耦合電漿光學放射光譜法(ICP-OES)

【0643】該方法係建基於 Ph. Eur., chapter 2.2.57

“Inductively Coupled Plasma-Atomic Emission Spectrometry”及 USP-NF, chapter <730> “Plasma Spectrochemistry”。

【 0644 】

操作參數及試劑：

儀器：	ICP-光學放射光譜法(Vista-PRO, Agilent或適合的同等物)
發射波長	317.93奈米
電漿觀察	軸
電漿功率	1200 W
電漿氣流	16.5公升/分鐘之Ar
輔助氣流	1.5公升/分鐘之Ar
噴霧器	同心
噴灑室	旋風式噴灑室
噴霧器氣流	0.75公升/分鐘
幫浦速率	20 rpm
試劑：	
水	去離子化或更高純度
硝酸	用於分析或更高純度之濃縮(最小65% m/m)，例如suprapur®
氫氯酸	用於分析或更高純度之30%，例如suprapur®
Ca標準溶液 (1000毫克/公升)	用於ICP之單一元素標準物(例如AccuTrace, ICP-09N-1)
品管材料	含有除了用於製備校正溶液者以外的分析物之參考物質，例如D-葡萄糖酸鈣單水合物

【 0645 】

系統適用性試驗：

品管：	分析品管樣品至少一次。分析物與預計的分析物濃度的相對偏差必須不超過±10%
線性檢查：	來自線性迴歸計算之評估數據。相關係數必須為≥0.999
空白樣品溶液：	分析空白樣品溶液。用於批組測定的空白樣品溶液之Ca濃度必須不超過試驗溶液的最低濃度之1%

【 0646 】

溶液：

校正溶液	實驗室製備具有已知且適合的元素濃度之混合物。藉由以水適當的稀釋及每100毫升添加2毫升濃縮HNO ₃ 而自儲備標準溶液製備至少4種校正溶液(包括零溶液(zero solution))；根據預計的分析物濃度選擇校正範圍。例如，就11.8% m/m之元素含量而言，以(8.0、12.0及16.0)毫克/公升可為適合的濃度。
零溶液	如校正溶液所述方式製備，但是不添加任何標準溶液。
試驗溶液	製備一式兩份的試驗溶液。準確地秤重約25毫克試驗物質(至0.01毫克之內)至消化容器中。添加2.0毫升硝酸及0.2毫升氫氯酸至試驗物質中。蓋住消化容器。容許混合物在室溫下於超音波浴中反應約15分鐘。將鬆鬆地蓋住的容器放入消化熱壓器中。根據製造商指示操作消化熱壓器。在完成消化程序後及在消化容器冷卻至周圍溫度後，添加3.0毫升硝酸且使用量瓶以去離子化水稀釋至250毫升。可調整體積，只要比率維持不變。
空白樣品溶液	以類似於試驗溶液製備一式兩份，但沒有任何試驗物質。
品管樣品溶液	品管溶液係自品管材料以水適當的稀釋之對應消化後而製得(參見試驗溶液)。分析物濃度必須在校正範圍內。

【0647】測量：零溶液及校正溶液的放射係使用適合的儀器參數(參見上文)測量。測量空白樣品溶液、品管溶液及試驗溶液的放射。若必要時，將試驗溶液以零溶液稀釋(稀釋因子f)以獲得在校正範圍內的讀數。另一選擇地，製備新的校正溶液以調整校正範圍。

【0648】計算：校正函數係使用對應讀數測定。分析物元素濃度係在試驗溶液中自以此校正函數的測量放射減去零溶液的讀數來計算。分析物元素濃度係在試驗物質中使用以下公式計算。該等計算係以儀器軟體完成。

【0649】

$$c = \frac{a \times V \times f}{m \times 10000}$$

- c =在試驗物質中的分析物元素濃度(% m/m)
- a =在試驗溶液中的分析物濃度(毫克/公升)
- V =試驗溶液體積(毫升)
- f =稀釋因子，例如若試驗溶液未稀釋，則 $f=1.0$
- m =試驗物質質量(克)
- 10000為轉換因子(毫克/公斤至 % m/m)。

【0650】 報告重複測量值(以2位小數)及平均值(1位小數)二者。

【0651】

卡爾 - 費歇爾分析

【0652】 卡爾 - 費歇爾分析係根據 Ph. Eur. 2.5.32 進行。用於卡爾 - 費歇爾分析之檢量極限為 0.05% w/w。

【0653】

實施例2：賈卡賓尼鈣鹽晶形1之溶解度研究

【0654】 將約20毫克賈卡賓尼鈣晶形1添加至5×2毫升小瓶中。在5種溶劑中的溶解度係使用溶劑添加法測試。溶劑包括丙酮、乙醇、乙酸乙酯、三級丁基甲醚(t-BME)及水。溶劑係以5體積(100微升)等分試樣添加，直到溶解或已添加總共2毫升為止。在每次添加之間，將樣品加熱至60°C(以丙酮及t-BME為40°C)。將在周圍溫度下24小時後餘留的任何固體以X射線粉末繞射法(XRPD)分析。水樣品溶解且不沈澱，甚至在<5°C下48小時後。表1顯示溶解

度研究的結果。

【0655】

表 1. 賈卡賓尼鈣鹽晶形 1 之溶解度

溶劑	溶解度(毫克/毫升)	晶形
丙酮	<10	晶形1
乙醇	<10	晶形1
乙酸乙酯	<10	晶形1
三級丁基甲醚(t-BME)	<10	晶形1
水	33	N/A

【0656】

實施例 3：非晶形賈卡賓尼鈣鹽

【0657】 賈卡賓尼鈣鹽晶形 1 係如實施例 1 所述方式製備。秤重約 40 克賈卡賓尼鈣鹽晶形 1。將約 800 毫升水添加至其中且在周圍溫度下混合溶解。在約 4 小時後，發現固體溶解及將溶液轉移至 2 公升圓底燒瓶中。接著將溶液冷凍，然後放在冷凍乾燥器上約 72 小時。組合的大量材料之 X 射線粉末繞射法(XRPD)分析顯示繞射圖係與參考非晶形數據一致(圖 52A)。偏光顯微鏡(PLM)影像顯示具有限的雙折射之似玻璃粒子。熱重分析(TGA)顯示在高達 150°C 下重量減少 3.1%(圖 52B)。在微差熱分析(DTA)中或在微差掃描熱量法(DSC)中未發現熱事件(圖 52B 和 52C)。材料的水分含量係以卡爾 - 費歇爾滴定法測定為 2.62%。非晶形賈卡賓尼鈣鹽係以配備有荷電之氣溶膠檢測器之高性能液相層析術(HPLC-CAD)測定具有以 % w/w 為基礎的 88.85% 之賈卡賓尼含量(%賈卡賓尼)。粒徑分布(PSD)分析獲得 5.2 微米

之 D₁₀ 值、26.4 微米之 D₅₀ 值及 60.3 微米之 D₉₀ 值。

【0658】基於大規模(大於 1 公斤規模)的非晶形係藉由乾燥賈卡賓尼鈣乙醇溶劑合物而獲得。非晶形固體係由於靜電性質及 <0.3 克 / 毫升之相對低的裝填密度(輕拍)而難以處置。

【0659】

實施例 4：賈卡賓尼鈣鹽晶形 2

【0660】賈卡賓尼鈣鹽晶形 1 係如實施例 1 所述方式製備。將約 160 克賈卡賓尼鈣鹽晶形 1 與約 2.4 公升乙醇 : 水 (90:10 v/v%) 溶液一起添加至固定在 70°C 之 5 公升玻璃反應器中。接著將漿液使用 4 節距葉片 PTFE 葉輪以 120 RPM 混合約 2 小時。在 2 小時後，將另外 824 毫升水添加至漿液中(新的乙醇 : 水 (67:33 v/v%) 之溶劑比)且接著將材料以漿液留置約 18 小時。接著將結晶冷卻至 40°C 及攪拌速率降低至 100 RPM。保持結晶 2 小時，接著以過濾分離。接著將固體在 80°C 下經 48 小時乾燥。回收約 69% 之分離產率。將濕樣品及乾燥之材料以 X 射線粉末繞射 (XRPD) 光譜法分析 (圖 53A) 且確認為賈卡賓尼鈣鹽晶形 2。乾燥之固體的偏光顯微鏡 (PLM) 影像顯示具有限的雙折射之聚結粒子。熱重分析顯示在高達 200°C 下重量減少 4.1%，其與溶劑損失相關 (圖 53B)。在微差熱分析 (DTA) 中在 141°C 開始及在 154°C 之峰發現單一吸熱事件，其有可能與溶劑損失相關 (圖 53B)。母液經高性能液相層析術 (HPLC) 測定具有 18.47 毫克 / 毫升之濃度。賈卡賓尼鈣鹽晶形 2 經測定具有 86.91%

w/w之賈卡賓尼含量(%賈卡賓尼)。材料之氣相層析術分析顯示61 ppm之殘餘乙醇含量。進行粒徑分布(PSD)分析且給出5.0微米之D10值、14.4微米之D50值及38.2微米之D90值。

【0661】

實施例5：賈卡賓尼鈣鹽晶形C3

【0662】非晶形賈卡賓尼鈣鹽係如實施例3所述方式製備。將約50克非晶形賈卡賓尼鈣鹽添加至大型結晶盤中。將250毫升乙醇以50毫升等分試樣添加至結晶盤中，在添加之間進行材料混合以確保均勻的溶劑分布。混合物在乾燥期間混合數次，使大的聚結物形成減至最少。接著將材料在周圍溫度下於真空下經約72小時乾燥。X射線粉末繞射(XRPD)光譜法分析顯示乾燥之材料係與賈卡賓尼鈣鹽晶形C3一致。偏光顯微鏡(PLM)影像顯示具有限的雙折射之聚結粒子。熱重分析顯示在高達160°C下重量減少5.5%(圖54B)。在微差熱分析(DTA)中在121°C開始及在129°C之峰發現單一吸熱事件(圖54B)。微差掃描熱量法(DSC)分析顯示在31°C開始，在35°C之峰的放熱事件，接著在150°C開始，在167°C之峰的單一吸熱事件(圖53C)。材料之水分含量係以卡爾-費歇爾滴定而測定為2.1%。賈卡賓尼鈣鹽晶形C3經以配備有荷電之氣溶膠檢測器之高性能液相層析術(HPLC-CAD)測定具有以% w/w為基礎的83.98%之賈卡賓尼含量(%賈卡賓尼)。氣相層析術分析顯示76070 ppm之殘餘乙醇含量。粒徑分布(PSD)分析獲得8.8微米之

D₁₀值、20.4微米之D₅₀值及44.3微米之D₉₀值。

【0663】

實施例6：賈卡賓尼鈣鹽乙醇溶劑合物

【0664】將約266克賈卡賓尼溶解在70°C下在5公升玻璃反應器中的1公升乙醇中。將約1當量氧化鈣(約49.3克)及額外的1.5公升乙醇添加至溶液中。接著將漿液使用4節距葉片PTFE葉輪以150 RPM混合約18小時。接著將溶液冷卻至25°C且保持1小時。接著添加總共840毫升三級丁基甲醚(t-BME)作為抗溶劑。在添加後，將混合速率降低至120 RPM且將容器在該等條件下保持2小時，接著過濾沈澱物。在清洗固體前，使用t-BME沖洗容器。接著將固體留置在過濾器上經約10分鐘乾燥。接著將潮濕的固體放入結晶盤中且在周圍溫度下經90小時乾燥。自擴大的比例回收約63%之分離產率。將濕樣品及乾燥之材料以X射線粉末繞射(XRPD)光譜法分析(圖55A)且確認為晶形賈卡賓尼鈣鹽乙醇溶劑合物。乾燥之固體的偏光顯微鏡(PLM)影像顯示具有限的雙折射之聚結粒子。熱重分析顯示在高達200°C下重量減少4.9%，其與溶劑損失相關(圖55B)。在微差熱分析(DTA)中在110°C開始及在137°C之峰發現單一吸熱事件，其有可能與溶劑損失相關(圖55B)。母液經高性能液相層析術(HPLC)測定具有21.59毫克/毫升之濃度。晶形賈卡賓尼鈣鹽乙醇溶劑合物經測定具有9.051% w/w之賈卡賓尼含量(%賈卡賓尼)。材料之氣相層析術分析顯示28628 ppm之殘餘乙醇含量及511 ppm之殘餘t-BME含量。進行粒

徑分布(PSD)分析且給出3.3微米之D₁₀值、31.8微米之D₅₀值及85微米之D₉₀值。

【0665】

實施例7：賈卡賓尼鈣鹽水合物晶形C1、C2和C3（統稱為賈卡賓尼鈣鹽水合物晶形C）

【0666】賈卡賓尼鈣鹽水合物晶形C1-C3係藉由將濕的非晶形賈卡賓尼鈣鹽水合物產物裝入在80°C之溫度下攪動的盤式乾燥器中至少24小時，接著在高達100°C之更高溫度下24小時或更久的延長乾燥方式獲得。各種形式的晶形C係取決於乾燥溫度及乾燥的持續期而獲得，包括晶形C1、晶形C2及晶形C3。

【0667】

實施例8：以雷射光繞射測定粒徑分布

【0668】

材料及方法

【0669】以雷射光繞射之粒徑分布：粒徑分布係依照夫朗和斐光繞射方法測定。將相干雷射光束通過樣品且將所得繞射圖案聚焦在多元件檢測器上。因為繞射圖案係取決於其他參數中的粒徑，所以粒徑分布(PSD)係基於所測量的樣品之繞射圖案計算。

【0670】儲備分散溶液係藉由添加幾滴分散助劑（例如在白油溶劑中的1% w/w之清潔劑溶液，諸如Span 80，Fluka(85548-250毫升)）至適量的物質中且小心混合而製得。接著將分散液緩慢地稀釋至約10毫升最終體積，同時

渦旋。將儀器(配備有Hydro 2000S樣品分散單元之Malvern Mastersizer 2000)之懸掛槽以分散介質填充且進行背景測量。將儲備分散液添加至懸掛槽中，直到達成5%至15%之光學濃度為止。一旦開始測量，最終的光學濃度係在內部超音波步驟後增加及不超過25%。累積體積分布係依照儀器的指導手冊測定。

【0671】 PSD10、PSD50及PSD90值係自每次測量的累積體積分布測定。小於10微米之值報告至一個小數位置。大於10微米的結果係以單一位數值報告。用於分析之樣品參數顯示於下：

分析模式：	通用目的	靈敏度：	正常
分散配件：	Hydro 2000S	再循環速率：	1500 RPM
粒子RI：	0	吸收	0
分散劑 RI：	1.430	樣品質量：	約100毫克
超音波時間：	60秒	內部超音波功率：	100%
視障：	5-20%	預測量延遲：	300秒
分散劑：	在斯多德爾(Stoddard)溶劑中的0.2% Span-80，在背景測量前以5分鐘平衡		

【0672】 掃描電子顯微法：掃描電子顯微照片係使用FEI Phenom SEM(利用5kV之加速電壓)獲得。製備用於成像的樣品：將少量(約1毫克至10毫克)樣品使用一片雙面碳膠帶架置在鋁製樣品短棒上。將導電性金/鈀塗層施加至樣品以防止充電效應干擾成像過程。接著收集電子顯微照片。可每張顯微照片的底部發現放大倍數、影像高度及刻度之微米條。

【0673】具有各種粒徑的賈卡賓尼鈣鹽水合物晶形1係使用不同的研磨技術製得。總共9個賈卡賓尼鈣鹽水合物晶形1樣品(樣品1至9，表2)接受雷射光繞射粒徑分析。以雷射光繞射所測定之各樣品的PSD90顯示於表2中。

【0674】樣品1至3(表2)：該等樣品係藉由在不同的條件下研磨樣品5(表2)而製得。樣品1係藉由使用Fitzpatrick粉碎機型號L1A在高速下(8946 RPM)通過80網篩研磨樣品5而製得。在研磨後的所得粒徑具有約150微米之PSD90。樣品2係藉由使用針磨機進一步研磨樣品1而製得。樣品2之PSD90為約75微米。樣品3係藉由使用Fitzpatrick粉碎機型號L1A在高速下進一步研磨樣品1而製得。樣品3之PSD90為約110微米。

【0675】樣品4、5、6和9(表2)：該等樣品係藉由直接再結晶而製得(純淨)。樣品4和6各具有52微米之PSD90。樣品5和9亦藉由直接再結晶而製得；然而該等樣品分別具有431微米和996微米之PSD90。與其他兩種純淨的樣品相比而異常高的PSD90可以彼等較高的特定雜質含量(例如2,2,7,7-四甲基-辛烷-1,8-二酸)及較高的殘餘溶劑量(例如乙醇)予以解釋。

【0676】樣品7和8：該等樣品係藉由自勻稱地沉澱所結晶之各種批組的賈卡賓尼鈣鹽水合物晶形1，接著以針磨機研磨而製得。

【0677】

表2：賈卡賓尼鈣鹽水合物晶形1的批組之PSD90

樣品	PSD90(微米)
1	151
2	76
3	110
4	52
5	431
6	52
7	62
8	48
9	996

【0678】樣品4(表2)之掃描電子顯微照片係如圖2中所示。

【0679】如下文實施例6和7中所述，使用樣品1至4及6至8(表2)之賈卡賓尼鈣鹽水合物晶形1在流體床中以濕式粒化生產藥物產品錠劑。不可能自樣品5和9(表2)製造錠劑，因為粒徑分布太大及粒子在流體床粒化中不流體化。再者，具有PSD90小於約30微米之賈卡賓尼鈣鹽水合物晶形1係由於靜電性質及低的鬆散密度而在調配過程中顯示出難度。

【0680】

實施例9：賈卡賓尼鈣鹽水合物晶形1之粉末繞射研究及水和乙醇含量

【0681】粉末X射線繞射(PXRD)係使用Panalytical X'Pert粉末繞射儀(使用CuK α 輻射($\lambda=1.54056\text{\AA}$))進行。將樣品架置在平坦的樣品支架上。在周圍條件下以0.004178°之掃描步長及在5-45° 2 θ 範圍內以每一步長5.08秒的時間收集數據。在相同條件下收集背景且減去背景，主要留下樣品的繞射數據。

【0682】各PXRD圖案係使用GSAS II結晶學數據分析軟體程式分析，該程式係利用峰值擬合函數。選擇峰且容許峰位置、強度及半全高(“FWHM”)自由地細微化。小的殘餘背景係使用容許自由地細微化之5項多項式函數擬合。

【0683】樣品4和7(表2)之PXRD結果證明兩個樣品為賈卡賓尼鈣鹽水合物晶形1(圖28和29)。因此，粒徑最小地影響繞射圖案且在研磨過程期間保留晶形1。水含量表示樣品4和6至8(表2)為單水合物，具有約3.5% w/w之水含量，相當於每莫耳賈卡賓尼鈣鹽約0.78當量水(表3)。相當於單水合物的水含量規格係介於2% w/w與5% w/w之間。具有55微米之PSD90(樣品10)及47微米之PSD90(樣品11)的兩個其他的賈卡賓尼鈣鹽水合物晶形1樣品之水含量在各樣品中經測定為約3.7% w/w，其相當於每莫耳賈卡賓尼鈣鹽約0.82當量水。因此，具有47微米至62微米範圍之PSD90的賈卡賓尼鈣鹽水合物晶形1之水含量具有約3.5% w/w至約3.7% w/w之水含量，相當於每莫耳賈卡賓尼鈣鹽約0.78至約0.82當量水。

【0684】乙醇含量規格為少於5000 ppm。例如，在樣品4和6至10中的乙醇含量經測定在710 ppm至1840 ppm之範圍內。

【0685】樣品4和6至10的鬆裝填密度係在0.25克/毫升至0.30克/毫升之範圍內及樣品4和6至10的輕拍裝填密度係在0.33克/毫升至0.49克/毫升之範圍內(表3)。

【0686】

表3：水和乙醇含量及裝填密度

	樣品 4	樣品 6	樣品 7	樣品 8	樣品 10	樣品 11
PSD90	52 微米	52 微米	62 微米	48 微米	55 微米	47 微米
水含量	3.5% w/w	3.5% w/w	3.5% w/w	3.5% w/w	3.7% w/w	3.7% w/w
乙醇含量	1100 ppm	1480 ppm	1620 ppm	1781 ppm	710 ppm	1840 ppm
鬆裝填 密度	0.25 克/毫升	0.25 克/毫升	0.30 克/毫升	0.26 克/毫升	0.27 克/毫升	0.26 克/毫升
輕拍裝填 密度	0.39 克/毫升	0.41 克/毫升	0.49 克/毫升	0.39 克/毫升	0.33 克/毫升	0.36 克/毫升

【0687】

實施例 10：賈卡賓尼鈣鹽水合物晶形 1 粒化

【0688】來自表 2 的樣品 1 至 4 和 6 至 8 之各者的賈卡賓尼鈣鹽水合物晶形 1 係使用流體床粒化方法以賦形劑粒化。用於賈卡賓尼鈣鹽水合物晶形 1 粒化之樣品批組配方顯示於表 4 中。

【0689】

摻合調配物 - 顆粒內

【0690】黏合溶液係藉由秤重 41.06 公斤純化水及添加至不銹鋼混合機中且混合而製得。混合係進行約 1.5 至 2.5 小時。將羥丙基纖維素緩慢地添加至水中，同時混合。維持混合機速度使羥丙基纖維素充分混合而不產生泡沫。繼續混合，直到羥丙基纖維素完全溶解且獲得澄清的均勻溶液為止。

【0691】核驗噴灑幫浦以 100 至 350 克 / 分鐘之速率遞送羥丙基纖維素溶液。

【0692】設定 Glatt 30 流體床粒化機，具有每小時 500 立方公尺之製程空氣體積、70°C 之入口空氣溫度及 45°C ± 10°C 之排氣溫度。

【0693】將賈卡賓尼鈣鹽水合物晶形 1 及乳糖單水合物以 45R 網篩研磨以去結塊，例如以配備有圓形葉輪 (45R 篩；0.045" 開口尺寸；圓形) 之 Quadro Comil 197 Ultra，且將材料補陷在襯有雙層聚乙烯袋的容器內。

【0694】在預加熱後，將去結塊之賈卡賓尼鈣鹽水合物晶形 1 及乳糖單水合物裝入流體床粒化機中。一旦粉末開始流體化，將黏合溶液噴灑在粉末上。在弄濕粉末後，降低噴灑速率且調節空氣體積，直到噴灑所有的黏合劑溶液為止。調節入口空氣體積以確保顆粒流體化且將目標溫度保持在約 28°C。在施予所有的黏合劑溶液後，繼續以水粒化以達成可接受之視覺粒化終點。將顆粒乾燥至不超過 2.0% 之乾燥損失 (LOD) 值。

【0695】噴灑黏合溶液之速率可取決於粒化規模等而改變。例如，關於 22L 粒化機 / 乾燥碗大小規模，黏合劑之噴灑速率在前 30 至 45 分鐘可為 75 至 90 克 / 分鐘，接著餘留時間可為 50 至 65 克 / 分鐘，直到噴灑上理論量為止。再者，若需要時，可添加水以繼續粒化，直到在乾燥前達成視覺上可接受之粒化為止。

【0696】將自實施例 8，表 2 的樣品 1 至 4 和 6 至 8 所製備的散裝乾燥之粒化樣品分別稱為樣品 1G、2G、3G、4G、6G、7G 和 8G。

【0697】將散裝乾燥之粒化樣品1G、2G、3G、4G、6G、7G和8G分別通過39R網篩研磨且收集在襯有雙層聚乙烯袋的容器內(例如配備有圓棒葉輪之Quadro Comil 197 Ultra)，分別提供樣品1M、2M、3M、4M、6M、7M和8M。

【0698】

表4：賈卡賓尼鈣鹽水合物晶形1粒化樣品調配物

組份	% w/w
顆粒內	
賈卡賓尼鈣鹽水合物晶形1	63.8
乳糖單水合物Fast-Flo 316 NF	23.4
羥丙基纖維素(Klucel EF)	8.0
顆粒外	
交聯羧甲基纖維素鈉NF	4.0
硬脂酸鎂NF	0.8
	總計：100

【0699】

摻合調配物-顆粒外

【0700】將研磨之樣品1M至4M和6M至8M裝入V摻合機中。將交聯羧甲基纖維素鈉通過20硬網篩裝入V摻合機中一起粒化且摻合10分鐘。將含有硬脂酸鎂組份的袋子以粒化摻合物沖洗。將混合物通過20網篩過濾，添加至V摻合機中且摻合約3分鐘。將最終粒化摻合物排放至襯有雙層聚乙烯袋的桶中且密封。

【0701】在進行壓縮過程前，先排出且秤重完成的最終摻合物。將建基於樣品1M至4M和6M至8M的排出之最

終摻合物分別稱為樣品 1FB、2FB、3FB、4FB、6FB、7FB 和 8FB。

【0702】

實施例 11：賈卡賓尼鈣鹽水合物晶形 1 之包膜錠劑調配物

【0703】將樣品 1FB 至 4FB 和 6FB 至 8FB 壓縮成 300 毫克包膜錠劑。樣品錠劑配方顯示於表 5 中。

【0704】

表 5：賈卡賓尼鈣鹽水合物晶形 1 之包膜錠劑調配物

組份	% w/w
核心成分	
賈卡賓尼鈣鹽水合物晶形 1 樣品 1FB 至 4FB 和 6FB 至 8FB， 實施例 10	100.00
包衣成分	
Opadry White YS 1-7040	2.98
聚二甲基矽氧烷乳液 30% USP	0.02
	總計：103.0

【0705】將每一樣品 1FB 至 4FB 單獨添加至配備有強制給料機之壓錠機中。樣品 1FB 至 4FB 分別依照表 6 中的指定參數壓縮。將錠劑重量及硬度調整至目標錠劑重量及硬度，且通過金屬檢測器和錠劑除塵器及收集至襯有雙層聚乙烯之袋中。

【0706】將樣品 1FB、2FB、3FB、4FB、6FB、7FB 和 8FB 在旋轉式壓錠機上使用 0.2759" X 0.6285" 橢圓形工具壓縮成 470 毫克之理論填充重量。參見以下表 6 的壓縮參數、批組重量變異及錠劑性質。所有的錠劑壓縮完好且具有以錠劑重量變異而言低的相對標準偏差 (RSD)。自樣品

1FB、2FB、3FB、4FB、6FB、7FB和8FB所製備之錠劑分別稱為錠劑A、B、C、D、F、G和H。

【0707】

表6：賈卡賓尼鈣鹽水合物晶形1之300毫克包膜錠劑的壓縮參數及錠劑性質

	錠劑 A	錠劑 B	錠劑 C	錠劑 D
最終摻合樣品	樣品 1FB	樣品 2FB	樣品 3FB	樣品 4FB
在各樣品中的賈卡賓尼鈣鹽水合物晶形1之D ₉₀	151 微米	76 微米	110 微米	52 微米
壓縮				
錠劑工具大小	0.2759" X 0.6285" 橢圓形			
壓錠機	MiniPress	MiniPress	MiniPress	Stokes GEM
預壓縮力 (kN)	n/a	n/a	n/a	8
壓縮力 (kN)	n/a	n/a	n/a	7
轉臺速度	32旋鈕設定	13 RPM	17 RPM	41.1 RPM
料斗類型	重力給料機	重力給料機	重力給料機	強制給料機
給料機速度 (RPM)	n/a	n/a	n/a	39.9
錠劑重量變異				
10個錠劑之目標重量 (克)	4.700			
10個錠劑之目標重量範圍 (±5%) (克)	4.465 - 4.935			
製程中平均重量 (克)	4.7809	4.6845	4.7293	4.715
製程中重量變異 (%RSD)	0.554	0.532	1.482	1.466
製程中重量變異範圍 (克)	±0.053	±0.089	±0.137	±0.152
目標個別錠劑重量 (克)	0.470			
目標個別錠劑重量範圍 (±10%) (克)	0.423 - 0.517			
運行結束之平均重量 (克)	0.4718	0.4696	0.4645	0.469
運行結束之重量變異 (%RSD)	1.312	1.036	3.275	2.586
運行結束之重量變異範圍 (克)	±0.022	±0.014	±0.058	±0.045
錠劑性質				
平均錠劑硬度 (kp)	17.5	16.2	14.9	16.2
平均錠劑厚度 (毫米)	6.08	6.02	5.74	6.21
運行結束之易脆性 (%)	0.0	0.0	0.2	0.0

【0708】各批組係在實驗 Vector Coater LDCS 儀器

(錠劑 A 至 C，表 6)或 GMP Compu-Lab 24 (錠劑 D，表 6)中包膜。包膜懸浮液係由 Opadry White YS 1-7040 及聚二甲基矽氧烷乳液 30% USP 所組成。

【0709】 將純化水秤重至不銹鋼容器中且混合以產生渦旋。將聚二甲基矽氧烷乳液及 Opadry White YS 1-7040 添加至純化水中且混合最少 50 分鐘或直到懸浮液在視覺上為均勻的為止。錠劑 A 至 D 個別地分成兩個批組且秤重用於包膜。將錠劑裝入加熱至 42°C ($\pm 2^\circ\text{C}$) 之出口溫度的包衣盤中。將錠劑包膜至 3.0% 之重量增加 ($\pm 1.0\%$)。在各批組噴灑 90% 之包膜懸浮液理論量後，檢查平均重量且繼續噴灑以達成 2.0% 至 4.0% 之重量增加。容許錠劑乾燥及冷卻。將錠劑包裝在襯有雙層聚乙烯袋之配衡容器中。

【0710】 包膜錠劑 F 至 H 係以用於製造錠劑 D 之相同方法製備。

【0711】

實施例 12：賈卡賓尼鈣鹽非晶形之粒化

【0712】 利用非晶形賈卡賓尼鈣鹽製備實驗室規模之粒化批組。實驗室規模之流體床粒化設備為經配置用於由上向下噴灑製程之 Freund-Vector MFL-01 實驗室流體床加工器，其為用於臨床批組粒化之縮小型 Glatt 設備。表 7A 紿出錠劑調配物之定量性理論組成物及實驗室規模批組尺寸。

【0713】

表7A.賈卡賓尼錠劑(300毫克)之組成

成分	濃度 % w/w	毫克/錠劑	量/批組 (克)
顆粒內材料			
賈卡賓尼鈣，非晶形	63.83	300.0 ¹	75.0 ¹
乳糖單水合物，NF (316 Fast-Flo)	23.37	109.84 ¹	27.46 ¹
羥丙基纖維素，NF (Klucel EF)	8.0	37.6	9.4
純化水 ²	N/A ²	N/A ²	178.6 ²
顆粒外材料			
交聯羧甲基纖維素鈉，NF (Ac-Di-Sol)	4.0	18.8	4.7 ³
硬脂酸鎂	0.80	3.76	0.94 ³
總計	100.0	470.0	117.5

¹調整各錠劑之賈卡賓尼鈣及乳糖以提供非晶形賈卡賓尼鈣鹽，其量為達到300毫克賈卡賓尼之莫耳當量。

²水係在加工期間移除且不計入批組重量或錠劑重量中。

³顆粒外組份量係基於預計的粒化產率調整。

【0714】高性能液相層析術(HPLC)表示非晶形賈卡賓尼鈣含有80.9%(w/w)莫耳當量之賈卡賓尼。因此，裝入批組中的非晶形賈卡賓尼鈣的量係以此因子調整，得到92.71克非晶形賈卡賓尼鈣，其配量使乳糖單水合物量相稱減少至9.75克。非晶形賈卡賓尼鈣係使用#40網篩(425微米)過篩以形成用於粒化製程之均勻的粉末且將92.72克過篩材料分配至粒化器中。裝填及輕拍密度測試及以雷射繞射之粒徑分析係使用過量的過篩材料進行。裝填及輕拍密度測試係依照USP<616>使用100毫升量筒進行。雷射繞射粒徑分析係使用Cilas 1180LD雷射繞射粒徑分析儀以實施例8所述用於賈卡賓尼鈣鹽晶形1之乾粉末分散方法進行(亦參見表7B之雷射繞射粒徑分析條件)。表7C報告物理測試結果。粒徑結果係就體積分布的三次重複測量的平均值

報告且圖 30 顯現自該三次測量所獲得的粒徑分布之重疊圖。

【0715】

表 7B. 使用 Cilas 1180LD 之粒徑分析條件

分析參數	值
分析模式	乾粉末
光學模式	夫朗和斐
分散介質	空氣
分散介質 RI	1.000
粉末分布器頻率(Hz)	50
粉末分布器功率(%)	90
料斗間隙設定	2
分散空氣壓力(mb)	3000
背景測量(秒)	10
樣品測量(秒)	10
樣品大小(毫克)	500

【0716】

表 7C. 非晶形賈卡賓尼鈣之粒徑及密度

以微米計之平均粒徑 (%RSD)	
D ₁₀	2.833 (2.3)
D ₅₀	17.006 (0.9)
D ₉₀	54.580 (2.1)
粉末密度	
裝填密度 (克/毫升)	0.11
輕拍密度 (克/毫升)	0.25
卡爾(Carr)指數	56.0%

【0717】將非晶形賈卡賓尼鈣及乳糖單水合物裝入流

體床膨脹室內且容許使用每分鐘 50 公升 (LPM) 製程氣流混合 2 分鐘。接著將流體床進料以添加由水及羥丙基纖維素 (Klucel® EF) 所組成之粒化溶液粒化。將此溶液自流體床空氣霧化噴灑嘴以霧化噴灑分配至粒化機中。目標粒化製程參數係自大規模粒化製程依比例用於 MFL-01 流體床。表 7D 報告目標加工參數。

【0718】

表 7D. Freund-Vector MFL-01 流體床之目標粒化參數

參數	目標值
入口溫度	70°C
產物溫度	<37°C
氣流	50 LPM
溶液流速	5 克/分鐘
霧化壓力	10 psi

【0719】添加粒化流體至非晶形賈卡賓尼鈣得到重聚結之非晶形賈卡賓尼鈣粒子。評估以原始的 5 克/分鐘之目標速率的 50%、37% 和 24% 之粒化流體添加速率，以試圖防止聚結。然而，聚結係隨著任何添加的粒化流體量而持續且惡化。當聚結量增加時，則製程空氣體積持續增加以維持粉末床流體化。較高的製程空氣體積與較慢的粒化流體添加速率似乎也沒有減少聚結問題。在較高的氣流及較低的噴灑速率下持續聚結可起因於大量的已存在於粉末床中的大聚結物或可為任何量的水性粒化流體會引起過度聚結的指示，即使粉末床快速乾燥。低的噴灑速率與高的氣流之組合通常導致粒化流體快速乾燥、減少粉末表面暴露於溶劑的時間及影響聚合物黏合劑的快速沈積。該等條件

降低聚結的可能性，然而由於極低密度的非晶形賈卡賓尼鈣，所以不可能以不強制所有的藥物粒子自噴灑區排出及進入過濾器而以高的製程空氣體積開始流體床粒化製程。得出的結論為此研究中評估之非晶形賈卡賓尼鈣的溶解度及密度特徵以使用目前的調配及方法不促成粒化。

【0720】

實施例13：自具有各種PSD90值之賈卡賓尼鈣鹽晶形1製備之賈卡賓尼包膜錠劑(300毫克)的溶解輪廓

【0721】溶解：賈卡賓尼鈣鹽水合物晶形1之300毫克包膜錠劑A至D和F至H的溶解輪廓係使用設定至50 rpm之USP裝置2(槳葉)在900毫升pH 5.0乙酸鉀(50 mM)緩衝液中測量。各%溶解時間點係以HPLC使用210奈米偵測波長量化(圖1A、圖1B和表8)。顯示平均溶解的圖1A和1B證明賈卡賓尼鈣鹽水合物晶形1之粒徑分布確實影響立即釋放錠劑的溶解輪廓。自分別具有151微米和110微米之PSD90的賈卡賓尼鈣鹽水合物晶形1所製造之錠劑(錠劑A和C)顯示比分別具有76微米和52微米之PSD90的賈卡賓尼鈣鹽水合物晶形1所製備之錠劑(錠劑B和D)明顯更低的釋放輪廓。特別地，當與錠劑B和D之%溶解相比時，以錠劑A和C在20、30和45分鐘的平均%釋放值更低。例如，以錠劑A和C在45分鐘檢測之賈卡賓尼的量比自具有更小的粒徑之賈卡賓尼鈣鹽水合物晶形1所製造之錠劑(錠劑B和D)的該賈卡賓尼的量低約8%至15%。自分別具有62微米和48微米之PSD90的賈卡賓尼鈣鹽水合物晶形1所製造之錠劑G和H顯

示更有利的溶解輪廓，在10分鐘具有幾乎40%之平均釋放及在30分鐘具有基本上100%之平均釋放。同時，當使用純淨的藥物物質賈卡賓尼鈣鹽水合物晶形1時(僅再結晶)，溶解輪廓顯示更低的釋放輪廓。

【0722】

表8. 賈卡賓尼鈣晶形1之PSD90及彼等對應之300毫克強的立即釋放錠劑之溶解輪廓

賈卡賓尼鈣 樣品編號 (實施例8, 表2)	1	2	3	4	5	6	7	8	9
研磨條件	以Fitzmill 研磨	以針磨機 研磨	以Fitzmill 研磨	純淨	純淨	以針磨機 研磨	以針磨機 研磨	純淨- 再結晶	
D ₁₀	6.3 微米	4.8 微米	5.3 微米	5.8 微米	7.8 微米	7.8 微米	5.4 微米	8.2 微米	17微米
D ₅₀	50.4 微米	22.9 微米	32.2微米	22 微米	101 微米	25 微米	20 微米	24 微米	386 微米
D ₉₀	151 微米	76 微米	110微米	52 微米	431 微米	52 微米	62 微米	48 微米	996微米
錠劑溶解(平均釋放%)									
錠劑 (實施例11)	A	B	C	D	F	G	H		
10分鐘	20	19	16	26	23	37	39		
20分鐘	45	49	38	53	53	78	77		
30分鐘	66	71	57	75	76	100	93		
45分鐘	86	91	77	92	93	103	98		
60分鐘	N/A	96	89	96	94	101	98		
75分鐘	N/A	97	92	97	94	101	99		

【0723】溶解介質(50 mM乙酸鉀)：其係藉由將245克乙酸鉀溶解至等分的去離子水中。將等分試樣轉移至50公升篩護罈中且稀釋至體積。使用冰醋酸調整pH至 5.0 ± 0.05 。溶解介質係使用氮噴氣或其他適合的方式脫氣。

【0724】標準物：以一式兩份將39毫克賈卡賓尼準確地秤重且轉移至100毫升量瓶中，接著溶解在約10毫升乙腈(ACN)中。若必要時，使用超音波溶解賈卡賓尼。將賈卡賓尼溶液以溶解介質稀釋至體積。

【0725】

溶解參數：

溶解介質：	在水中的50 mM乙酸鉀，以冰醋酸調整至pH5.0
溶解裝置：	USP類型2，槳葉
旋轉速度：	50 rpm
樣品：	300毫克賈卡賓尼鈣鹽水合物晶形1；n = 6個錠劑；在沈浸筐中以每一容器1個錠劑
溶液體積：	900毫升
溶液溫度：	$37^\circ\text{C}\pm5^\circ\text{C}$
取樣時間：	10、20、30、45、60及/或75分鐘
取樣技術：	以針筒及具有45微米過濾嘴的不銹鋼套管抽取2毫升樣品至HPLC小瓶中

【0726】

操作參數：

- a) 將模具槳葉設定至50 rpm之旋轉速度。
- b) 將各容器以900毫升溶解介質填充。
- c) 隨機選擇6個錠劑且記錄各錠劑的重量。
- d) 將各錠劑放在日本沈浸筐內部。
- e) 當槳葉在槳葉的頂端與流體的頂端之間的中途及

在容器的軸與側面之間的中途旋轉時，使用校正之溫度計測量在中心容器之一中的溫度。溫度應為 $37^{\circ}\text{C} \pm 5^{\circ}\text{C}$ 。

- f) 將一個錠劑以容許適當的取樣時間之準確的定時間隔放入沈浸筐內。
- g) 將2毫升等分樣品使用適當的針筒及配備有45微米過濾嘴的不銹鋼套管抽取至HPLC小瓶中。在容器的側面與槳葉之間的中點及在槳葉的頂端與流體表面之間的中點抽取樣品。取樣時間為10、20、30、45、60及/或75分鐘。

【0727】

層析法程序：

- a) 平衡HPLC系統，直到達成穩定基線為止。
- b) 注射一次溶解介質。
- c) 注射至少5次重複的運作標準物。
- d) 注射至少一次核驗標準物。
- e) 注射樣品溶液。
- f) 在整個運行期間穿插運作標準物注射，亦即每12個樣品歸成同一類樣品。
- g) 注射最終的運作標準物。

【0728】

用於溶解之HPLC參數：

【0729】管柱：Agilent Zorbax SB-C18；4.6毫米×150毫米×3.5微米粒徑。

流速：	1.1毫升/分鐘
運作時間：	8分鐘
自動取樣器溫度：	周圍溫度
管柱溫度：	30°C
注射體積：	100微升
檢測	UV在210奈米下
移動相	在55%水及45%乙腈中的0.1%三氟乙酸(將1100毫升水與900毫升ACN及2毫升TFA混合以製備2公升)

【0730】

計算：

【0731】各時間點之樣品溶液濃度(毫克/毫升)係如下或使用經驗證之軟體(諸如OpenLAB或同等物)計算。

$$\text{樣品濃度(毫克/毫升)} = \frac{\text{樣品面積} \times \text{樣品面積}}{\text{平均標準物面積}}$$

【0732】在溶解介質(以乙酸鉀之pH 5.0)中所檢測之賈卡賓尼(毫克)為“經釋放之賈卡賓尼”，各容器之該量係如下或使用經驗證之軟體(諸如DataCal、OpenLAB或同等物)計算。

經釋放之毫克 = $U_n \times [V_{df} - (n-1)V_a] + V_a \times (\text{來自先前的時間點之濃度總和})$

其中：

n =取樣時間點(抽樣數量)

U_n =在時間點n之樣品溶液濃度

V_a =在各時間點自溶解試驗取得以毫升計的等分樣品

V_{df} =最初的溶解流體體積

【0733】釋放百分比之計算係如下測定：

$$\% \text{ 釋放} = \frac{\text{所釋放之毫克賈卡賓尼} \times 100}{300 \text{ 毫克}^* \text{ (理論值)}}$$

* 賈卡賓尼鈣鹽水合物晶形1之各300毫克包膜錠劑包含賈卡賓尼鈣鹽水合物晶形1，其量為達到300毫克賈卡賓尼之莫耳當量。

【0734】 錠劑A至D和F至H之溶解數據顯示於下表中，分別為：表8a和8b、表9、表10、表11、表12、表13及表14，其中釋放之賈卡賓尼係以上述HPLC方法所測量之賈卡賓尼量測定。錠劑A至D和F至H之溶解輪廓顯示於圖1A中及錠劑B至D之溶解輪廓分別顯示於圖1B中。

【0735】 錠劑B、D和F至H之溶解輪廓比包含分別具有較高的PSD90，151微米和110微米之賈卡賓尼鈣鹽水合物晶形1的錠劑A和C之溶解輪廓更有利。不受任何理論的束縛，咸信更有利(快速)的溶解輪廓為具有良好的生物利用率之錠劑的有用指標。再者，意外的是具有110微米之PSD90的賈卡賓尼鈣鹽水合物晶形1之錠劑C具有明顯更慢的溶解輪廓。

【0736】

表8a：錠劑A核心(沒有包衣)之溶解

%釋放之賈卡賓尼				
容器	10分鐘	20分鐘	30分鐘	45分鐘
1	26.185	49.647	70.120	87.055
2	24.456	47.671	67.379	88.133
3	23.504	46.602	65.245	86.151
4	22.655	46.022	64.617	85.128
5	24.655	48.552	67.436	87.689
6	23.645	46.601	64.776	85.748
平均	24.183	47.516	66.595	86.651
低	22.655	46.022	64.617	85.128
高	26.185	49.647	70.120	88.133
SD	1.216	1.382	2.135	1.168
RSD	5.027	2.908	3.206	1.348

【 0737 】

表8b：錠劑A(有包膜)之溶解

%釋放之賈卡賓尼				
容器	10分鐘	20分鐘	30分鐘	45分鐘
1	19.421	43.714	64.599	84.468
2	15.499	39.490	59.544	83.413
3	23.398	49.853	69.968	89.379
4	20.957	45.741	66.079	86.129
5	25.111	50.627	69.757	89.009
6	16.243	41.722	63.072	84.596
平均	20.105	45.191	65.503	86.166
低	15.499	39.490	59.544	83.413
高	25.111	50.627	69.968	89.379
SD	3.827	4.434	4.015	2.503
RSD	19.034	9.812	6.129	2.905

【 0738 】

表9：錠劑B(有包膜)之溶解

容器	%釋放之賈卡賓尼					
	10分鐘	20分鐘	30分鐘	45分鐘	60分鐘	75分鐘
1	18.531	47.224	71.161	92.173	96.435	97.046
2	15.373	43.974	65.189	86.578	96.564	97.946
3	20.488	53.624	75.229	94.020	95.657	96.345
4	19.044	46.574	66.740	86.923	95.778	96.698
5	18.372	49.163	72.574	93.673	95.258	95.428
6	18.301	45.257	66.152	86.938	96.151	97.477
平均	18.352	47.636	69.507	90.051	95.974	96.824
低	15.373	43.974	65.189	86.578	95.258	95.428
高	20.488	53.624	75.229	94.020	96.564	97.946
SD	1.671	3.422	4.061	3.603	0.499	0.887
RSD	9.104	7.184	5.842	4.001	0.519	0.916

【0739】

表10：錠劑C(有包膜)之溶解

容器	%釋放之賈卡賓尼					
	10分鐘	20分鐘	30分鐘	45分鐘	60分鐘	75分鐘
1	17.741	41.468	60.825	80.464	89.915	92.809
2	12.074	32.037	50.139	69.983	82.200	88.409
3	14.699	41.048	63.126	83.968	92.724	93.998
4	18.698	42.520	61.312	79.153	87.457	89.530
5	20.750	46.465	67.330	87.000	95.459	97.243
6	14.373	35.472	52.447	73.099	85.753	89.800
平均	16.389	39.835	59.196	78.944	88.918	91.965
低	12.074	32.037	50.139	69.983	82.200	88.409
高	20.750	46.465	67.330	87.000	95.459	97.243
SD	3.216	5.199	6.577	6.434	4.807	3.346
RSD	19.623	13.052	11.111	8.149	5.406	3.638

【0740】

表11：錠劑D(有包膜)之溶解

容器	%釋放之賈卡賓尼					
	10分鐘	20分鐘	30分鐘	45分鐘	60分鐘	75分鐘
1	25.770	50.495	72.020	92.076	94.268	94.986
2	29.914	60.458	80.483	95.123	95.552	95.794
3	32.129	58.965	77.012	92.797	98.039	97.950
4	28.373	55.191	73.012	89.905	95.555	96.125
5	26.092	53.150	76.424	94.140	95.621	95.250
6	31.105	58.851	78.952	93.448	94.130	93.925
平均	28.897	56.185	76.317	92.915	95.528	95.672
低	25.770	50.495	72.020	89.905	94.130	93.925
高	32.129	60.458	80.483	95.123	98.039	97.950
SD	2.618	3.890	3.292	1.813	1.404	1.350
RSD	9.060	6.924	4.313	1.951	1.470	1.411

【0741】

表12：錠劑F(有包膜)之溶解

容器	%釋放之賈卡賓尼					
	10分鐘	20分鐘	30分鐘	45分鐘	60分鐘	75分鐘
1	37.879	77.964	97.609	102.938	103.238	103.353
2	36.379	75.350	99.708	103.297	104.917	105.165
3	40.569	82.713	98.911	100.091	100.608	100.575
4	45.200	90.337	98.665	98.762	98.921	98.885
5	42.600	86.051	97.941	98.373	98.474	98.453
6	38.683	81.721	100.230	100.309	100.774	100.766
平均	40.219	82.356	98.844	100.628	101.155	101.200
低	36.379	75.350	97.609	98.373	98.474	98.453
高	45.200	90.337	100.230	103.297	104.917	105.165
SD	3.261	5.408	1.004	2.069	2.495	2.602
RSD	8.109	6.567	1.016	2.056	2.466	2.571

【0742】

表13：錠劑 G (有包膜)之溶解

容器	%釋放之賈卡賓尼					
	10分鐘	20分鐘	30分鐘	45分鐘	60分鐘	75分鐘
1	37.879	77.964	97.609	102.938	103.238	103.353
2	36.379	75.350	99.708	103.297	104.917	105.165
3	40.569	82.713	98.911	100.091	100.608	100.575
4	45.200	90.337	98.665	98.762	98.921	98.885
5	42.600	86.051	97.941	98.373	98.474	98.453
6	38.683	81.721	100.230	100.309	100.774	100.766
平均	40.219	82.356	98.844	100.628	101.155	101.200
低	36.379	75.350	97.609	98.373	98.474	98.453
高	45.200	90.337	100.230	103.297	104.917	105.165
SD	3.261	5.408	1.004	2.069	2.495	2.602
RSD	8.109	6.567	1.016	2.056	2.466	2.571

【 0743 】

表14：錠劑H (有包膜)之溶解

容器	%釋放之賈卡賓尼					
	10分鐘	20分鐘	30分鐘	45分鐘	60分鐘	75分鐘
1	29.083	59.044	86.406	98.545	95.413	98.720
2	41.482	83.201	96.143	97.923	97.529	98.017
3	32.032	64.900	87.653	100.838	101.299	101.551
4	47.784	90.267	95.939	97.080	97.218	97.222
5	41.097	82.074	96.770	98.167	98.308	98.577
6	41.810	83.249	97.292	98.101	98.131	98.173
平均	38.881	77.122	93.367	98.442	97.983	98.710
低	29.083	59.044	86.406	97.080	95.413	97.222
高	47.784	90.267	97.292	100.838	101.299	101.551
SD	6.963	12.231	4.948	1.270	1.925	1.488
RSD	17.908	15.859	5.299	1.290	1.964	1.507

【 0744 】

實施例 14：賈卡賓尼鈣鹽水合物晶形 1 之錠劑的含量均勻度

【 0745 】含量均勻度檢定法：依照 USP<905> 使用 HPLC 測試錠劑之含量均勻度。

【 0746 】測定賈卡賓尼鈣鹽水合物晶形 1 之 300 毫克包

膜錠劑(參見實施例13)的含量均勻度。個別秤重10個錠劑(例如來自錠劑A群組)且記錄重量。將用於各測試的1個錠劑放入200毫升量瓶中。將燒瓶以水:乙腈:甲酸(60:40:0.1;移動相A)溶液填充約一半,經超音波溶解且偶爾攪拌。使溶液渦旋且平衡至室溫。將溶液以移動相A稀釋且徹底混合。將約5毫升溶液通過0.45微米PTFE(聚四氟乙烯)25毫米過濾器過濾,棄置前5毫升且將餘留物收集在HPLC小瓶中。

【0747】樣品溶液係經由HPLC以相對於敏感性溶液、運作標準物、查核標準物、標記溶液及移動相A空白樣品進行評估。使用經驗證之HPLC系統軟體收集數據。含量均勻度結果在所有的批組中皆一致且未出現受賈卡賓尼鈣鹽水合物晶形1之粒徑分布的影響。

操作參數：

流速：	1.0毫升/分鐘
運作時間：	60分鐘
自動取樣器溫度：	周圍溫度
管柱溫度：	40°C
注射體積：	50微升
檢測：	UV在214奈米
移動相A：	60:40:0.1之水:乙腈:甲酸
移動相B：	10:90:0.1之水:乙腈:甲酸

用於溶解研究之HPLC系統：

【0748】管柱：水對稱性C18 3.5微米，4.6毫米×150毫米，部件編號WAT 200632或同等物。

【0749】

梯度：

時間(分鐘)	移動相A (%)	移動相B (%)
0.0	100	0
20.0	100	0
40.0	60	40
45.0	0	100
45.1	100	0
60.0	100	0

【0750】賈卡賓尼運作/查核標準物：將一式兩份的約60.0毫克賈卡賓尼參考標準物秤重至25毫升量瓶中且以移動相A稀釋至體積，得到2.4毫克/毫升之濃度(以游離二酸表示)。

【0751】敏感性溶液：將1.0毫升賈卡賓尼運作或查核標準物轉移至100毫升量瓶中，以移動相A稀釋至體積且徹底混合。將1.0毫升此溶液轉移至20毫升量瓶中。關於1.2微克/毫升賈卡賓尼之標稱濃度，以移動相A稀釋至體積且徹底混合。

【0752】計算：含量均勻度係基於以下公式計算。

$$\% \text{ 釋放} = \frac{\text{PAsmp} \times \text{DF} \times \text{C} \times \text{P} \times 100\%}{\text{PAstd} \times \text{N} \times 300 \text{ 毫克}^*}$$

其中： PAsmp =賈卡賓尼之峰面積

DF =樣品之稀釋因子

C =運作標準物濃度毫克/毫升(以賈卡賓尼表示)

P =參考標準物之純度因子

PAstd =在所有運作標準物注射液中的賈卡賓尼之平均峰面積

N=添加至燒瓶中的錠劑數量

* 各賈卡賓尼鈣鹽水合物晶形1之300毫克包膜錠劑包含賈卡賓尼鈣鹽水合物晶形1，其量為達到300毫克賈卡賓尼之莫耳當量，在各測試之300毫克錠劑中的賈卡賓尼鈣鹽之理論賈卡賓尼莫耳當量。

【0753】

表15：含量均勻度分析結果

錠劑批號	錠劑 A	錠劑 B	錠劑 C	錠劑 D
賈卡賓尼鈣鹽水合物晶形1之PSD90	151 微米	76 微米	110 微米	52 微米
錠劑試驗編號	釋放%	釋放%	釋放%	釋放%
1	96.7	94.9	92.0	94.7
2	95.6	94.7	93.1	96.2
3	96.0	97.7	88.8	94.1
4	93.5	96.6	89.5	97.1
5	96.2	96.0	92.2	95.5
6	92.9	94.4	93.3	96.0
7	92.5	96.9	89.9	100.6
8	92.8	97.6	94.7	98.9
9	93.0	95.1	94.4	97.0
10	93.0	96.0	95.7	96.0
%RSD	1.8	1.24	2.53	2.0
平均釋放%	94.2	96.0	92.4	96.6
可接受值	8.3	5.4	11.7	6.5

【0754】實施例10之每次粒化不會太濕或需要添加水來完成。每次粒化生產具有卓越的流動性質之摻合物及具有低脆度的適當硬度之錠劑。因此，以更大的批組尺寸可能需要執行進一步的優化。

【0755】含量均勻度測試以來自所有粒化之錠劑顯示低的RSD及可接受的驗收值(AV)(表15)。粒徑的效應反映在錠劑之溶解輪廓。例如，自具有110微米之PSD90(錠劑C)及151微米之PSD90(錠劑A)的賈卡賓尼鈣鹽水合物晶形

1所製備之錠劑在45分鐘時間點顯示比具有40微米至約75微米之PSD90的賈卡賓尼鈣鹽水合物晶形1所製備之錠劑慢8%-15%之釋放。這是顯著的降低且提供與其他錠劑不同的輪廓。

【0756】再者，測量三個不同批號的以具有50至65微米之PSD90的賈卡賓尼鈣鹽水合物晶形1所製備之300毫克錠劑的含量均勻度及溶解性質，如表16中所示。

【0757】

表16.以賈卡賓尼鈣鹽水合物晶形1所製備之300毫克包膜錠劑的含量均勻度及溶解性質

錠劑	錠劑D	錠劑F	錠劑G	
賈卡賓尼鈣鹽水合物晶形1之PSD90	52微米	52微米	62微米	平均(n=3批)
平均(N=10)毫克/錠劑	289.8	283.5	305.1	292.8
含量均勻度：	96.6%	94.5%	101.70%	97.6%
% CV	2.0%	1.8%	1.4%	1.7%
溶解：				
平均(N=6)%溶解：				
在10分鐘內	26	23	37	28.7
在20分鐘內	53	53	78	61.3
在30分鐘內	75	76	100	83.7
在45分鐘內	92	93	103	96

【0758】

實施例15：賈卡賓尼鈣鹽水合物晶形1在非酒精性脂肪變性肝炎(NASH)-肝細胞癌(HCC)的STAM™小鼠，鼠類模式(NASH-HCC的鼠類STAM™模式)中的效應

【0759】進行此研究以評估具有如以雷射光繞射所測

量的 52 微米之 PSD90 的賈卡賓尼鈣鹽水合物晶形 1 在治療 NASH-HCC 的鼠類 STAM™ 模式中之非酒精性脂肪變性肝炎 (NASH) 的功效。NASH-HCC 的鼠類 STAM™ 模式為以高脂肪熱量 (HFC) 飼食之小鼠模式，其中病理進展非常類似於如發展出肝脂肪變性、發炎及部分纖維變性之人類中的進展 (Kohli 和 Feldstein, J Hepatol, 155, 941-943, doi: 10.1016/j.jhep.2011.04.010 (2011))。

【0760】簡言之，對出生兩天的新生 C57BL/6 雄性小鼠投予低劑量鏈佐黴素 (streptozotocin) (STZ) 及接著自 4 週齡起餵食 HFC 飲食。在此模式中，小鼠通常發展出肝脂肪變性及糖尿病，在 3 週內達到脂肪性肝炎，接著在 8 週內達到肝硬化及在 16 週內達到惡性腫瘤。在目前的研究中，在 6 週齡開始對小鼠每天經口投予賈卡賓尼鈣鹽水合物晶形 1 且在 9 週齡犧牲。替米沙坦 (在 STAM™ 小鼠中具有抗脂肪變性、抗發炎及抗纖維變性效應) 係用作為正比較物。基線參考組係在出生第 2 天時投予媒劑且自 6 週齡起經媒劑治療及餵給食物。5 隻 STAM™ 組在出生第 2 天時以鏈佐黴素治療及以 4 週齡開始餵食 HFC 飲食。該等 STAM™ 組係自第 6 週經口投予下列中之一者：水 - 媒劑；以每天 30、100 和 300 毫克 / 公斤之賈卡賓尼鈣鹽水合物晶形 1；或每天 10 毫克 / 公斤之替米沙坦 (MICARDIS®)。替米沙坦 (MICARDIS®) 係購自 Boehringer Ingelheim GmbH (德國) 及溶解在純水中。所有的組皆在 9 週齡犧牲。治療時程總結於表 17 中。媒劑、賈卡賓尼鈣鹽水合物晶形 1 或替米沙坦 係經口導管

投予每天一次。

【0761】

表17：治療時程

群組	小鼠 數量	小鼠	試驗物質	劑量(毫克 /公斤)	體積(毫升 /公斤)	方案	犧牲 (週)
1	8	正常	媒劑	-	10	PO ¹ , QD ² , 6週 - 9週	9
2	8	STAM™	媒劑	-	10	PO, QD, 6週 - 9週	9
3	8	STAM™	賈卡賓尼鈣鹽水 合物晶形1	30	10	PO, QD, 6週 - 9週	9
4	8	STAM™	賈卡賓尼鈣鹽水 合物晶形1	100	10	PO, QD, 6週 - 9週	9
5	8	STAM™	賈卡賓尼鈣鹽水 合物晶形1	300	10	PO, QD, 6週 - 9週	9
6	8	STAM™	替米沙坦	10	10	PO, QD, 6週 - 9週	9

¹PO: 以嘴巴

²QD: 一天一次

【0762】分析在此研究中測試的小鼠之肝、全血及生化參數。生化小組(肝脂質、空腹血糖、轉胺酶及其他參數)結果顯示於表18中。

【0763】

表18. 生化結果

參數	在正常組中 的媒體 (平均±SD)	在NASH中 的媒體 (第18天: n=8 第21天: n=8)	賈卡賓尼 ¹ 30毫克/公斤 (第18天: n=8 第21天: n=8)	賈卡賓尼 ¹ 100毫克/公斤 (第18天: n=8 第21天: n=8)	賈卡賓尼 ¹ 300毫克/公斤 (第18天: n=8 第21天: n=8)	替米沙坦 10毫克/公斤 (第18天: n=8 第21天: n=7)
在終止前3天，空腹8小時後(第18天)						
空腹血糖(毫克/公升)	117 ± 27	440 ± 53	437 ± 42	441 ± 46	407 ± 15	742 ± 90
血漿胰島素(毫微克/毫升)	0.89 ± 0.44	0.12 ± 0.04	0.13 ± 0.04	0.17 ± 0.06	0.13 ± 0.04	0.16 ± 0.04
在終止時(第21天)						
非空腹血糖(毫克/公升)	168 ± 11	584 ± 60	607 ± 48	653 ± 53	638 ± 63	856 ± 62
血漿丙氨酸轉胺酶(U/L)	18 ± 3	50 ± 23	41 ± 15	27 ± 7	32 ± 14	39 ± 15
血漿天門冬胺酸轉胺酶(U/L)	61 ± 13	116 ± 48	100 ± 44	88 ± 32	147 ± 122	121 ± 38
血漿鹼性磷酸酶(U/L)	313 ± 35	394 ± 68	382 ± 78	642 ± 167	794 ± 57	567 ± 104
血漿γ-羧基鈸基轉移酶(U/L)	1±0	1±0	1±0	1±0	1±0	1±0
血漿血尿素氮(毫克/公升)	30.2 ± 2.6	28.5 ± 5.7	25.0 ± 3.9	29.8 ± 4.3	30.1 ± 5.8	85.0 ± 17.4
血漿肌酸酐(毫克/公升)	0.2 ± 0.1	0.1 ± 0.0	0.1 ± 0.0	0.1 ± 0.1	0.2 ± 0.1	0.1 ± 0.0
血漿總膽紅素(毫克/公升)	0.3 ± 0.0	0.2 ± 0.1	0.2 ± 0.1	0.3 ± 0.2	0.3 ± 0.1	0.3 ± 0.1
血漿肌酐(mM)	0.44 ± 0.21	9.28 ± 2.77	9.43 ± 2.35	5.75 ± 3.24	5.68 ± 3.08	8.11 ± 3.27
肝三酸甘油酯(毫克/克肝)	5.1 ± 1.4	49.1 ± 9.8	49.2 ± 8.6	58.4 ± 14.5	56.0 ± 13.9	31.7 ± 6.4
肝經基脯胺酸(微克/毫克總蛋白)	0.71 ± 0.11	0.74 ± 0.10	0.66 ± 0.12	0.74 ± 0.38	0.70 ± 0.10	0.91 ± 0.12
血漿三酸甘油酯(毫克/公升)	184 ± 33	555 ± 262	319 ± 198	191 ± 57	149 ± 32	569 ± 256
血漿總膽固醇(毫克/公升)	96 ± 8	160 ± 22	194 ± 17	228 ± 37	234 ± 45	208 ± 19
血漿ApoC-III (gg/毫升)	6.6 ± 0.4	7.5 ± 1.4	6.6 ± 0.8	6.0 ± 2.5	6.2 ± 0.7	6.2 ± 0.7
血漿瘦素(毫微克/毫升)	3.4 ± 1.5	4.6 ± 2.9	3.1 ± 1.2	4.3 ± 1.2	3.2 ± 1.1	2.9 ± 1.1
血漿CRP(gg/毫升)	2.0 ± 0.3	2.8 ± 0.4	2.5 ± 0.3	1.9 ± 0.3	1.9 ± 0.4	3.0 ± 0.4
血漿脂聯素(gg/毫升)	6.5 ± 1.1	4.1 ± 0.8	4.1 ± 0.9	4.1 ± 0.5	4.9 ± 0.5	6.8 ± 0.9
肝游離脂肪酸(pEq/克肝)	16.2 ± 5.6	28.2 ± 6.4	35.1 ± 8.4	38.4 ± 8.5	46.0 ± 5.5	46.8 ± 10.7

¹賈卡賓尼鉀鹽水合物晶形1 (PSD90 = 52微米)

【0764】

肝生化之測量

【0765】

肝三酸甘油酯及游離脂肪酸含量之測量

【0766】肝總脂質萃取物係根據 Folch J. 等人之 J. Biol. Chem. 1957; 226: 497 之方法獲得。肝樣品係在 20 份體積之氯仿-甲醇 (2:1, v/v) 中均化且在室溫下培育隔夜。在以氯仿-甲醇-水 (8:4:3, v/v/v) 清洗後，將下層氯仿相中的萃取物蒸發至乾燥且溶解在異丙醇中。肝三酸甘油酯及游離脂肪酸含量分別以三酸甘油酯 E 試驗及 NEFA C 試驗測量 (Wako Pure Chemical Industries)。

【0767】

肝羥基脯胺酸含量之測量

【0768】將用於定量肝羥基脯胺酸含量之冷凍肝樣品以如下的鹼-酸水解方法處理。將肝樣品以 100%丙酮脫脂，在空氣中乾燥，在 65°C 下溶解在 2N NaOH 中且在 121 °C 下經熱壓處理 20 分鐘。將溶解之樣品 (400 微升) 在 121 °C 下以 400 微升 6N HCl 經 20 分鐘酸水解且以含有 10 毫克/毫升之活性碳的 400 微升 4N NaOH 中和。將 AC 緩衝液 (2.2M 乙酸 / 0.48M 檸檬酸，400 微升) 添加至樣品中，接著離心以收集上清液。以 16 毫克/毫升開始連續稀釋之反式-4-羥基-L-脯胺酸 (Sigma-Aldrich) 建構標準的羥基脯胺酸曲線。將製備之樣品及標準物 (各 400 微升) 與 400 微升氯胺 T 溶液 (Wako Pure Chemical Industries, Osaka, Japan) 混合且在室溫下培

育 25 分鐘。接著將樣品與埃爾利希 (Ehrlich) 氏溶液 (400 微升) 混合且在 65°C 下加熱 20 分鐘以顯色。在樣品於冰上冷卻及離心以移除沈澱物後，在 560 奈米下測量各上清液之光學密度。羥基脯胺酸濃度係自羥基脯胺酸標準曲線計算。肝樣品之蛋白質濃度係使用 BCA 蛋白質檢定套組 (Thermo Fisher Scientific, USA) 測定且用於使計算之羥基脯胺酸值歸一化。肝羥基脯胺酸含量係以微克 / 毫克蛋白質表示。

【0769】

生化

【0770】生化結果總結於表 18 中。

【0771】

在終止前 3 天，空腹 8 小時後的血液分析

【0772】

空腹全血糖

【0773】與經媒劑治療之正常組相比，經媒劑治療之 STAM™ 小鼠顯示顯著增加的空腹全血糖濃度。與經媒劑治療之 STAM™ 小鼠相比，經替米沙坦治療之小鼠顯示顯著增加的空腹全血糖濃度。在經媒劑治療之 STAM™ 小鼠與經賈卡賓尼鈣鹽水合物晶形 1 (PSD90=52 微米) 治療之小鼠之間沒有顯著差別的空腹全血糖濃度。

【0774】

空腹血漿胰島素

【0775】與經媒劑治療之正常小鼠相比，經媒劑治療

之 STAM™ 小鼠顯示顯著降低的空腹血漿胰島素濃度。在經媒劑治療之 STAM™ 小鼠與其他治療組中任一者之間沒有顯著差別的空腹血漿胰島素濃度。

【0776】

在終止時的血液分析(表 18)

【0777】

全血糖

【0778】與經媒劑治療之正常小鼠相比，經媒劑治療之 STAM™ 小鼠顯示顯著增加的全血糖含量。與經媒劑治療之 STAM™ 小鼠相比，經替米沙坦治療之小鼠顯示顯著增加的全血糖含量。在經媒劑治療之 STAM™ 小鼠與經賈卡賓尼鈣鹽水合物晶形 1(PSD90=52微米)治療之小鼠之間沒有顯著差別的全血糖含量。

【0779】

血漿丙氨酸轉氨酶(ALT)

【0780】與經媒劑治療之正常小鼠相比，經媒劑治療之 STAM™ 小鼠顯示顯著增加的血漿 ALT 含量。與經媒劑治療之 STAM™ 小鼠相比，經 100 毫克/公斤之賈卡賓尼鈣鹽水合物晶形 1(PSD90=52微米)治療之小鼠顯示顯著降低的血漿 ALT 含量。在經媒劑治療之 STAM™ 小鼠與其他治療組中任一者之間沒有顯著差別的血漿 ALT 濃度。

【0781】

血漿天門冬氨酸轉氨酶(AST)

【0782】在經媒劑治療之 STAM™ 小鼠與其他治療組

中任一者之間沒有顯著差別的血漿AST含量。

【0783】

血漿鹼性磷酸酶(ALP)

【0784】與經媒劑治療之NASH組相比，經100和300毫克/公斤之賈卡賓尼鈣鹽水合物晶形1治療之小鼠及經替米沙坦治療之小鼠顯示顯著增加的血漿ALP含量。在經媒劑治療之STAMTM小鼠與其他治療組中任一者之間沒有顯著差別的血漿ALP含量。

【0785】

血漿γ-麩胺醯基轉移酶(GGT)

【0786】在經媒劑治療之STAMTM小鼠與治療群組中任一者之間沒有顯著差別的血漿GGT含量。

【0787】

血漿血尿素氮(BUN)

【0788】與經媒劑治療之STAMTM小鼠相比，經替米沙坦治療之小鼠顯示顯著增加的血漿BUN含量。在經媒劑治療之STAMTM小鼠與其他治療組中任一者之間沒有顯著差別的血漿BUN含量。

【0789】

血漿肌酸酐

【0790】與經媒劑治療之正常小鼠相比，經媒劑治療之STAMTM小鼠顯示顯著降低的血漿肌酸酐含量。與經媒劑治療之STAMTM群組相比，經300毫克/公斤之賈卡賓尼鈣鹽水合物晶形1(PSD90=52微米)治療之小鼠顯示顯著增

加的血漿肌酸酐含量。在經媒劑治療之 STAM™ 小鼠與其他治療組中任一者之間沒有顯著差別的血漿肌酸酐含量。

【0791】

血漿總膽紅素

【0792】在經媒劑治療之 STAM™ 小鼠與治療群組中任一者之間沒有顯著差別的血漿總膽紅素含量。

【0793】

血漿酮體

【0794】與經媒劑治療之正常小鼠相比，經媒劑治療之 STAM™ 小鼠顯示顯著增加的血漿酮體含量。在經媒劑治療之 STAM™ 小鼠與其他治療組中任一者之間沒有顯著差別的血漿酮體含量。

【0795】肝三酸甘油酯

【0796】與經媒劑治療之正常小鼠相比，經媒劑治療之 STAM™ 小鼠顯示顯著增加的肝三酸甘油酯含量。與經媒劑治療之 STAM™ 小鼠相比，經替米沙坦治療之小鼠顯示顯著降低的肝三酸甘油酯含量。在經媒劑治療之 STAM™ 小鼠與經賈卡賓尼鈣鹽水合物晶形 1 治療之組之間沒有顯著差別的肝三酸甘油酯含量。

【0797】

肝羥基脯胺酸

【0798】在經媒劑治療之 STAM™ 小鼠與治療群組中任一者之間沒有顯著差別的肝羥基脯胺酸含量。

【0799】

血漿三酸甘油酯

【0800】與經媒劑治療之正常小鼠相比，經媒劑治療之STAM™小鼠顯示顯著增加的血漿三酸甘油酯濃度。與經媒劑治療之STAM™小鼠相比，經賈卡賓尼鈣鹽水合物晶形1(PSD90=52微米)治療之小鼠以劑量依賴方式顯示顯著降低的血漿三酸甘油酯濃度(參見圖9)。在經媒劑治療之STAM™小鼠與經替米沙坦治療之小鼠之間沒有顯著差別的血漿三酸甘油酯濃度。

【0801】

血漿總膽固醇

【0802】與經媒劑治療之正常小鼠相比，經媒劑治療之STAM™小鼠顯示顯著增加的血漿總膽固醇濃度。與經媒劑治療之STAM™小鼠相比，經100和300毫克/公斤之賈卡賓尼鈣鹽水合物晶形1(PSD90=52微米)治療之小鼠及經替米沙坦治療之小鼠顯示顯著增加的血漿總膽固醇濃度。在經媒劑治療之STAM™小鼠與經30毫克/公斤之賈卡賓尼鈣鹽水合物晶形1(PSD90=52微米)治療之小鼠之間沒有顯著差別的血漿總膽固醇濃度。

【0803】

組織學分析

【0804】將用於蘇木素及伊紅(H&E)染色之切片自預固定在苞茵(Bouin)氏溶液中的肝組織之石蠟塊切下且以利力-梅爾(Lillie-Mayer)氏蘇木素(Muto Pure Chemicals Co., Ltd., Japan)及伊紅溶液(Wako Pure Chemical

Industries)染色。NAFLD活性分數(NAS)係根據Kleiner, DE.等人之Hepatology, 2005; 41:1313-1321的準則計算。為了看得見膠原沈積，將苞茵氏固定之肝切片使用苦味酸-天狼星紅溶液(Waldeck, Germany)染色。將用於馬森(Masson)三色染色的切片以馬森式三色染色套組(Sigma, USA)根據製造商的指示染色。

【0805】關於纖維變性區域之定量分析，使用數位相機(DFC295；Leica, Germany)以200倍放大率在中央靜脈周圍捕獲經天狼星紅染色之切片的亮視野影像且使用ImageJ軟體(美國國家衛生研究院(National Institute of Health, USA))測量5個視野/切片之陽性區域。樣品係以盲目方式分析。

【0806】

結果

【0807】在下文分析及總結賈卡賓尼鈣鹽水合物晶形1(PSD90=52微米)對各種NASH參數的效應。賈卡賓尼鈣鹽水合物晶形1(PSD90=52微米)功效之相關參數係與肝疾病有關且顯現如下：肝病理學(圖5和6)、NAFLD分數(NAS，脂肪變性、肝小葉發炎及肝細胞氣球狀變性之複合分數)(表19，圖7和8A)及纖維變性(圖8B)。在圖7中，分數為肝脂肪變性、肝小葉發炎與氣球狀變性之分數的未加權總和。

【0808】賈卡賓尼鈣鹽水合物晶形1(PSD90=52微米)縮減小囊泡性和大囊泡性肝脂肪沈積、肝細胞氣球狀變性

及發炎細胞浸潤。經蘇木素及伊紅(H&E)染色之肝切片的代表性照相顯微圖以圖5A和圖5B呈現。與經媒劑治療之正常小鼠相比，來自經媒劑治療之STAM™小鼠的經H&E染色之肝切片展現小囊泡性和大囊泡性脂肪沈積、肝細胞氣球狀變性(肝細胞與核之變性)及發炎細胞浸潤。經賈卡賓尼鈣鹽水合物晶形1(PSD90=52微米)治療(30和300毫克/公斤)及經替米沙坦治療之小鼠顯示比經媒劑治療之STAM™小鼠更少的脂肪變性(參見圖5A和5B)。

【0809】經賈卡賓尼鈣鹽水合物晶形1(PSD90 = 52微米)治療(30和300毫克/公斤)及經替米沙坦治療之小鼠通常顯示比經媒劑治療之STAM™小鼠更低的肝小葉發炎與氣球狀變性(肝細胞與核之變性)分數(圖5A、圖5B、圖7、表19，上部)，且與經媒劑治療之STAM™小鼠相比而顯示顯著降低的NAS(圖8A)。與經媒劑治療之STAM™小鼠相比，以300毫克/公斤顯示顯著降低的脂肪變性分數及氣球狀變性分數(圖8A、表19，下部)。儘管趨勢降低，但是在賈卡賓尼鈣鹽水合物晶形1(PSD90 = 52微米)治療(100毫克/公斤)及經媒劑治療之STAM™小鼠之間沒有顯著差別的NAS。

【0810】與經媒劑治療之正常小鼠相比，賈卡賓尼鈣鹽水合物晶形1(PSD90=52微米)顯著地減少纖維變性區域。來自經媒劑治療之STAM™小鼠的經天狼星紅染色之肝切片(圖6)顯示增加的肝小葉周圍區域之膠原沈積。與經媒劑治療之STAM™小鼠相比，所有的經賈卡賓尼鈣鹽

水合物晶形 1 及經替米沙坦治療之組顯示顯著減少的纖維變性區域(圖 6)。

【0811】

表19：NAFLD活性分數(NAS)之綜述

組	n	分數												NAS (平均± SD) (P值)	
		脂肪變性				肝小葉發炎				肝細胞氣球狀變性					
		0	1	2	3	0	1	2	3	0	1	2			
在正常組中的媒劑	8	8	-	-	-	8	-	-	-	8	-	-		0.0 ± 0.0	
在NASH中的媒劑	8	-	8	-	-	-	-	7	1	-	3	5		4.8 ± 0.5 (p<0.0001) ^a	
賈卡賓尼 ¹ 30毫克/公斤	8	-	8	-	-	1	2	4	1	4	2	2		3.4 ± 1.1 (p<0.05) ^b	
賈卡賓尼 ¹ 100毫克/公斤	8	-	8	-	-	2	1	5	-	1	4	3		3.6 ± 1.4 (ns)b	
賈卡賓尼 ¹ 300毫克/公斤	8	3	5	-	-	2	2	4	-	4	3	1		2.5 ± 0.8 (p<0.0001) ^b	
替米沙坦 10毫克/公斤	7	1	6	-	-	2	4	1	-	2	4	1		2.6 ± 1.0 (p<0.001) ^b	
項目		分數												程度	
脂肪變性		0												<5%	

項目	分數	程度
	1	5-33%
	2	>33-66%
	3	>66%
	0	沒有病灶
肝小葉 發炎	1	<2個病灶/200x
	2	2-4個病灶/200x
	3	>4個病灶/200x
	0	沒有
肝細胞 氣球狀變性	1	很少的氣球狀細胞
	2	許多細胞/明顯的氣球狀變性

	在NASH中 的媒劑	賈卡賓尼 ¹			替米沙坦 10毫克/公斤	
		30毫克/公斤	100毫克/公斤	300毫克/公斤		
組織學 分析	(相對於 正常者中 的媒劑)	(相對於NASH中的媒劑) (P值)				
	NAFLD 活性 分數	▲ (p<0.0001)	▼ (p<0.05)	(NS)	▼ (p<0.0001)	▼ (p<0.001)
	脂肪變性 分數	▲ (p<0.0001)	(NS)	(NS)	▼ (p<0.05)	(NS)
	發炎 分數	▲ (p<0.0001)	(NS)	(NS)	(NS)	▼ (p<0.01)
	氣球狀變性 分數	▲ (p<0.0001)	(NS)	(NS)	▼ (p<0.05)	(NS)
	纖維變性 區域	▲ (p<0.0001)	▼ (p<0.001)	▼ (p<0.001)	▼ (p<0.01)	▼ (p<0.0001)

賈卡賓尼鈣鹽水合物晶形1 (PSD90 = 52微米)

-沒有顯著的差別；▲顯著的增加；▼顯著的降低

^a與媒劑治療之正常組相比；^b與媒劑治療之NASH組相比

【0812】

定量性 RT-PCR

【0813】肝代謝之各種基因表現標記物係在所有的小鼠組中以即時 PCR (RT-PCR)評估。總 RNA 係使用 RNAiso (Takara Bio, Japan)根據製造商的指示自肝樣品萃取。1微克 RNA 係使用在 20微升最終體積中含有 4.4 mM MgCl₂(F.

Hoffmann-La Roche, Switzerland)、40 U RNase抑制劑(Toyobo, Japan)、0.5 mM dNTP (Promega, USA)、6.28微米隨機六聚物(Promega)、5 x 第一鏈緩衝液(Promega)、10 mM二硫蘇糖醇(Invitrogen, USA)及200 U MMLV-RT (Invitrogen)之反應混合物反轉錄。反應係在37°C下進行1小時，接著在99°C下進行5分鐘。即時PCR係使用即時PCR DICE及SYBR premix Taq (Takara Bio)執行。為了計算相對mRNA表現水平，將各基因的表現歸一化成參考基因36B4 (基因符號：Rplp0)的表現。PCR-引子組別之訊息說明於表20A至20C中。統計分析係使用基於GraphPad Prism 6 (GraphPad Software Inc., USA)之邦弗朗尼(Bonferroni)多重比較試驗(Multiple Comparison Test)執行。 <0.05 之P值被認為統計上顯著的。結果係以平均 \pm SD表示。

【0814】

表20A. 定量性RT-PCR引子

基因	組別ID	序列	
36B4	MA057856	正向	5'-TTCCAGGCTTGGGCATCA-3' (SEQ ID NO:1)
		反向	5'-ATGTTCAGCATGTTCAGCAGTGTG-3' (SEQ ID NO:2)
TNF- α	MA117190	正向	5'-TATGGCCCAGACCCTACA-3' (SEQ ID NO:3)
		反向	5'-GGAGTAGACAAGGTACAACCCATC-3' (SEQ ID NO:4)
MCP-1	MA066003	正向	5'-GCATCCACGTGTTGGCTCA-3' (SEQ ID NO:5)
		反向	5'-CTCCAGCCTACTCATTGGGATCA-3' (SEQ ID NO:6)
α -SMA	MA057911	正向	5'-AAGAGCATCCGACACTGCTGAC-3' (SEQ ID NO:7)
		反向	5'-AGCACAGCCTGAATAGCCACATAC-3' (SEQ ID NO:8)
TIMP-1	MA098519	正向	5'-TGAGCCCTGCTCAGCAAAGA-3' (SEQ ID NO:9)
		反向	5'-GAGGACCTGATCCGTCACAA-3' (SEQ ID NO:10)
SREBP-1	MA096955	正向	5'-GGGACAGCTTAGCCTCTACACCAA-3' (SEQ ID NO:11)
		反向	5'-GACTGGTACGGGCCACAAGAA-3' (SEQ ID NO:12)
MIP-1 β	MA112918	正向	5'-GAGACCAGCAGTCTTGCTCCA-3' (SEQ ID NO:13)
		反向	5'-GGAGCTGCTCAGTTCACTCCA-3' (SEQ ID NO:14)
CCR5	MA173758	正向	5'-ACCGCTGGTCCCTGAAAG-3' (SEQ ID NO:15)
		反向	5'-TCAGGCACATCCATAGACAGCA-3' (SEQ ID NO:16)
CCR2	MA028237	正向	5'-GCAAGTTCAGCTGCCTGCAA-3' (SEQ ID NO:17)
		反向	5'-ATGCCGTGGATGAAGTGAGGTAA-3' (SEQ ID NO:18)
NF- κ B	MA128217	正向	5'-ACCACTGCTCAGGTCCACTGTC-3' (SEQ ID NO:19)
		反向	5'-GCTGTCACTATCCGGAGTTCA-3' (SEQ ID NO:20)
36B4: 大核糖體蛋白，P0 (Rplp0) TNF- α : 肿瘤壞死因子(Tnf) MCP-1: 化學激素(C-C基序)配體2 (Ccl2) α -SMA: 肌動蛋白， α 2，平滑肌，主動脈(Acta2) TIMP-1: 金屬蛋白酶之組織抑制劑1 (Timp1) SREBP-1: 固醇調節元件結合轉錄因子1 (Srebf1) MIP-1 β : 化學激素(C-C基序)配體4 (Ccl4) CCR5: 化學激素(C-C基序)受體 5 (Ccr5) CCR2: 化學激素(C-C基序)受體 2 (Ccr2) NF- κ B: 在B細胞中的 κ 輕鏈多肽基因增強子之核因子1， p105 (NfkB1)			

【 0815 】

表20B. 定量性RT-PCR引子

基因	組別ID	序列	
CRP	MA095073	正向	5'-ATGTGGGACTTGTGCTATCTCCAG-3' (SEQ ID NO:21)
		反向	5'-AGTCAGTGCCGCCAGTTC-3' (SEQ ID NO:22)
LDL 受體	MA133540	正向	5'-TGACCTTCATCCCAGAGCCTC-3' (SEQ ID NO:23)
		反向	5'-GGCATGAGCGGGTATCCATC-3' (SEQ ID NO:24)
ACC1	MA082176	正向	5'-GGATGACAGGCTTGAGCTATG-3' (SEQ ID NO:25)
		反向	5'-GGAACGTAAGTCGCCGGATG-3' (SEQ ID NO:26)
ACC2	MA093896	正向	5'-GAAGCGGGACTCTGTCCTCAAG-3' (SEQ ID NO:27)
		反向	5'-CAGCAGCTGAGCCACCTGTATC-3' (SEQ ID NO:28)
ApoC-III	MA165386	正向	5'-CTAAGTAGCGTGCAGGAGTCCGATA-3' (SEQ ID NO:29)
		反向	5'-CAGAACGCCGGTGAACTTGTCAGTA-3' (SEQ ID NO:30)
Sulf-2	MA133987	正向	5'-GGTGCTTGAGGACCATAATGAGA-3' (SEQ ID NO:31)
		反向	5'-GCACGTGCAGTTGGTTAAGGAC-3' (SEQ ID NO:32)
PNPLA3	MA120996	正向	5'-GTGACCTCATTGCCTGTGACC-3' (SEQ ID NO:33)
		反向	5'-TTAACGACCAAGACTTCACCCAGAC-3' (SEQ ID NO:34)
MMP-2	MA079820	正向	5'-GATAACCTGGATGCCGTCGTG-3' (SEQ ID NO:35)
		反向	5'-CTTCACGCTTGGAGACTTGGTTC-3' (SEQ ID NO:36)
ADH4	MA088910	正向	5'-TGGACGTTATGGGCCGTTC-3' (SEQ ID NO:37)
		反向	5'-GTAGGGCATGGTCACCAAGTAAG-3' (SEQ ID NO:38)

CRP: C-反應性蛋白，正五聚蛋白相關(Crp)
 LDL 受體：低密度脂蛋白受體(Ldlr)
 ACC1: 乙醯基-輔酶A羧酶 α (Acaca)
 ACC2: 乙醯基-輔酶A羧酶 β (Acacb)
 ApoC-III: 脂蛋白元C-III (Apoc3)
 Sulf-2: 硫酸酯酶2 (Sulf2)
 PNPLA3: 含蛋白3的儲藏蛋白樣磷脂酶結構域(Pnpla3)
 MMP-2: 基質金屬肽酶 2 (Mmp2)
 ADH4: 酒脫氫酶4(第II類)， π 多肽(Adh4)

【 0816 】

表20C. 定量性RT-PCR引子

基因	組別ID	序列	
36B4	MA057856	正向	5'-TTCCAGGCTTGGGCATCA-3' (SEQ ID NO:39)
		反向	5'-ATGTTAGCATGTCAGCAGTGTG-3' (SEQ ID NO:40)
IL-6	MA152279	正向	5'-CAACGATGATGCACGGCAGA-3' (SEQ ID NO:41)
		反向	5'-CTCCAGGTAGCTATGGTACTCCAGA-3' (SEQ ID NO:42)
IL-1 β	MA025939	正向	5'-TCCAGGATGAGGACATGAGCAC-3' (SEQ ID NO:43)
		反向	5'-GAACGTCACACACCAGCAGGTTA-3' (SEQ ID NO:44)
CXCL1/KC	MA104685	正向	5'-TGCACCCAAACCGAACGTC-3' (SEQ ID NO:45)
		反向	5'-GTCAGAACGCCAGCGTTCACC-3' (SEQ ID NO:46)
CXCL2/MIP-2	MA152904	正向	5'-GCCAAGGGTTGACTTCAAGAACAA-3' (SEQ ID NO:47)
		反向	5'-AGGCTCCTCCCTTCCAGGTCA-3' (SEQ ID NO:48)
SCD	MA027072	正向	5'-GCCTGTACGGGATCATCTGGTTC-3' (SEQ ID NO:49)
		反向	5'-CCAGAGCGCTGGTCATGTAGTAGA-3' (SEQ ID NO:50)
LPL	MA106741	正向	5'-AGAGGCTATAGCTGGGAGCAGAAC-3' (SEQ ID NO:51)
		反向	5'-GCAAGGGCTAACATTCCAGCA-3' (SEQ ID NO:52)
ANGPTL3	MA109144	正向	5'-AAAGACTGGTATTCAAGAACCTCA-3' (SEQ ID NO:53)
		反向	5'-CCTCTGTTATAAACGGCAGAGCA-3' (SEQ ID NO:54)
ANGPTL4	MA128743	正向	5'-CTCTACTTGGGACCAAGACCATGA-3' (SEQ ID NO:55)
		反向	5'-CCATTGAGATTGGAATGGCTACAG-3' (SEQ ID NO:56)
ANGPTL8	MA077126	正向	5'-CGGGACACTGTACGGAGACTACAA-3' (SEQ ID NO:57)
		反向	5'-GTGGCCAGTGAGAGCCCATAA-3' (SEQ ID NO:58)
胎球蛋白-A	MA164631	正向	5'-TGTGACTTCCACATCCTGAAACAA-3' (SEQ ID NO:59)
		反向	5'-GCACCGTGGGCACAACCTAC-3' (SEQ ID NO:60)

36B4: 大核糖體蛋白，P0 (Rplp0)
 IL-6: 介白素 6 (Il6)
 IL-1 β : 介白素 1 β (Il1b)
 CXCL1/KC: 化學激素(C-X-C基序)配體1 (Cxcl1)
 CXCL2/MIP-2: 化學激素(C-X-C基序)配體2 (Cxcl2)
 SCD: 硬脂醯基輔酶A去飽和酶 1 (Scd1)
 LPL: 脂蛋白脂酶(Lpl)
 ANGPTL3: 血管生成素樣蛋白3 (Angptl3)
 ANGPTL4: 血管生成素樣蛋白4 (Angptl4)
 ANGPTL8: 血管生成素樣蛋白8 (Angptl8)
 胎球蛋白-A: α -2-HS-醣蛋白(Ahsg)

【0817】為了計算相對 mRNA 表現水平，將各基因的表現歸一化成參考基因 36B4(基因符號：Rplp0)的表現。基因表現水平係以定量性 RT-PCR 測量。將結果以經媒劑治療之正常組的值歸一化。基因表現分析顯示以賈卡賓尼

鈣鹽水合物晶形1(PSD90=52微米)治療而向下調節許多發炎、纖維變性、細胞傳訊及癌基因。賈卡賓尼鈣鹽水合物晶形1(PSD90=52微米)調節在肝恆定性及損傷中扮演重要角色的許多肝基因之mRNA表現。

【0818】表21呈示歸一化至未治療組之基因表現RT-PCR測量結果及基因功能的總結。表22總結基因表現結果。圖10和11至27顯現相對基因表現數據的繪圖。

【0819】發炎、纖維變性、細胞傳訊及癌基因之基因表現。賈卡賓尼鈣鹽水合物晶形1(PSD90=52微米)調節在肝恆定性及損傷中扮演重要角色的許多肝基因之mRNA表現(Bertola, A.等人之PLOS One 5, e13577, doi: 10.1371/journal.pone.0013577 (2010))。表21呈示歸一化至未治療組之基因表現RT-PCR測量結果及基因功能的總結。

【0820】與經媒劑治療之正常小鼠相比，經100和300毫克/公斤之賈卡賓尼鈣鹽水合物晶形1治療之組顯著地抑制TNF- α mRNA表現(分別為 2.0 ± 0.8 和 1.9 ± 0.7)，而經媒劑治療之STAMTM小鼠顯示顯著向下調節的TNF- α mRNA水平(3.6 ± 1.0)。在經媒劑治療之STAMTM小鼠與任何其他的治療組之間沒有顯著差別的TNF- α mRNA水平。

【0821】同樣地，與經媒劑治療之正常小鼠相比，NF- κ B mRNA水平在經媒劑治療之STAMTM小鼠中(1.1 ± 0.1)略微地向上調節。與經媒劑治療之STAMTM小鼠相比，100和300毫克/公斤之賈卡賓尼鈣鹽水合物晶形1向下調節NF- κ B mRNA表現水平(分別為 0.9 ± 0.1 和 0.8 ± 0.1)。

【0822】與經媒劑治療之 STAM™組 (1.0 ± 0.2)相比，經 100 和 300 毫克 / 公斤之賈卡賓尼鈣鹽水合物晶形 1 (PSD90 = 52 微米) 治療之組顯示顯著降低的 CRP mRNA 水平 (分別為 0.6 ± 0.1 和 0.5 ± 0.1)，與以賈卡賓尼鈣鹽水合物晶形 1 錠劑在臨牀上降低血漿之觀察一致 (Stein, E. 等人之 J Clin Lipidol 10, 1212-1222, doi:10.1016/j.jacl.2016.08.002 (2016))。其他的治療組 (特別為替米沙坦) 未觀察到顯著差別的 CRP mRNA 水平。

【0823】與經媒劑治療之正常小鼠相比，在經媒劑治療之 STAM™ 小鼠中的單核細胞趨化蛋白 -1 (MCP-1/CCL2) mRNA 顯著地向上調節。與經媒劑治療之 STAM™ 小鼠相比，經 100 和 300 毫克 / 公斤之賈卡賓尼鈣鹽水合物晶形 1 (PSD90 = 52 微米) 治療之小鼠顯著地向下調節 MCP-1 mRNA 表現水平 (分別為 1.7 ± 0.7 和 1.6 ± 0.7 相對於 3.6 ± 1.7)，且比替米沙坦 (2.1 ± 1.0) 更向下調節。

【0824】纖維變性基因的表現顯示類似的圖案。在肝星狀細胞中的 TNF- α 誘導引起平滑肌 α -肌動蛋白 (α -SMA) 的表現及沈積。與經媒劑治療之正常小鼠 (1.0 ± 0.3)相比，在經媒劑治療之 STAM™ 小鼠 (3.1 ± 0.9) 中觀察到顯著增加的 α -SMA mRNA 表現。所有其他的治療組之 α -SMA mRNA 表現水平皆向下調節。

【0825】SREBP-1 基因係與脂質生成相關聯，且其水平係以膽固醇、胰島素及其他內源性分子間接調節。在此實驗中，在經媒劑治療之 STAM™ 小鼠與任何其他的治

療組之間沒有顯著差別的SREBP-1 mRNA水平。

【0826】在經媒劑治療之STAM™小鼠(1.9 ± 0.7)中的基質金屬蛋白酶-2(MMP-2)mRNA水平係向上調節，而經100和300毫克/公斤劑量之賈卡賓尼鈣鹽水合物晶形1(PSD90=52微米)治療之小鼠顯著地向下調節MMP-2 mRNA表現水平(分別為 0.5 ± 0.2 和 0.9 ± 0.2)。

【0827】與經媒劑治療之正常小鼠相比，在經媒劑治療之STAM™小鼠(12.9 ± 9.0)中的金屬蛋白酶組織抑制劑1(TIMP-1)mRNA水平顯著地向上調節。經100和300毫克/公斤之賈卡賓尼鈣鹽水合物晶形1(PSD90=52微米)治療之組顯著地向下調節TIMP-1 mRNA表現(分別為 3.8 ± 1.6 和 4.4 ± 2.1)。

【0828】亦稱為巨噬細胞發炎性蛋白-1β(MIP-1β)之化學激素(C-C基序)配體4，CCL4已知在NAFLD中升高。與經媒劑治療之正常小鼠相比，經媒劑治療之STAM™小鼠(5.6 ± 2.0)有顯著較高的肝MIP-1β mRNA水平。經100和300毫克/公斤之賈卡賓尼鈣鹽水合物晶形1(PSD90=52微米)治療之小鼠及替米沙坦顯示顯著向下調節的MIP-1β mRNA水平(分別為 2.3 ± 0.9 、 2.8 ± 1.4 和 3.9 ± 1.5)。

【0829】Sulf-2為調節細胞外肝基質中的硫酸乙醯肝素蛋白多糖(HSPG)(特別為多配體蛋白多糖(Syndecan)-1)之硫酸化狀態及調節許多關鍵的傳訊路徑的硫酸酯酶之一。其向上調節係與肝致癌相關聯，Rosen, S. D. & Lemjabbar-Alaoui, H. Expert Opin Ther Targets 14, 935-949,

doi:10.1517/14728222.2010.504718(2010)。在目前的研究，與經媒劑治療之正常組相比，經媒劑治療之 STAM™ 小鼠顯示顯著向上調節的 Sulf-2 mRNA 水平 (5.2 ± 1.2)。經 100 和 300 毫克/公斤之賈卡賓尼鈣鹽水合物晶形 1 (PSD90=52 微米) 治療之小鼠顯著地向下調節 Sulf-2 mRNA 表現水平 (分別為 3.8 ± 0.7 和 3.3 ± 0.9)。

【0830】CCR2 及 CCR5 mRNA 的表現。在 C-C 化學激素受體類型 2 (CCR2) 與其配體 CCL2 之間的交互作用係藉由促進單核細胞/巨噬細胞聚集及組織浸潤以及肝星狀細胞活化而調介纖維生成 (Lefebvre, E. 等人之 PLOS One 11, e0158156, doi:10.1371/journal.pone.0158156 (2016))。與經媒劑治療之正常小鼠相比，經媒劑治療之 STAM™ 小鼠顯示顯著向上調節的 CCR2 mRNA 表現水平 (3.5 ± 1.7)。當與替米沙坦 (2.4 ± 0.8) 相比時，經 100 和 300 毫克/公斤之賈卡賓尼鈣鹽水合物晶形 1 (PSD90=52 微米) 治療之組顯示以更大的程度顯著向下調節 CCR2 mRNA 表現水平 (分別為 1.6 ± 0.4 和 1.7 ± 0.7)。

【0831】化學激素 CCL5/RANTES 及其受體 CCR5 在肝發炎及纖維變性進展中扮演重要的角色 (Lefebvre, E. 等人之 PLOS One 11, e0158156, doi:10.1371/journal.pone.0158156 (2016))。經媒劑治療之 NASH 組顯示顯著增加的 CCR5 mRNA 水平 ($2.3 \pm 0.$)。經 100 和 300 毫克/公斤之賈卡賓尼鈣鹽水合物晶形 1 及經替米沙坦治療之組顯著地向下調節 CCR5 mRNA 表現水平 (分別為 1.4 ± 0.3 、 1.3 ± 0.3 和

1.5 ± 0.3)。

【 0832 】 脂質生成及脂質代謝之基因： ACC-1 、 ApoC-III 及 PNPLA3 。乙醯基 CoA 羥酶 1 及 2 二者 (ACC-1 及 ACC-2) 催化丙二醯基 -CoA 之合成，其為脂肪酸合成之受質及脂肪酸氧化之調節子，在 NAFLD 發病機制中的主要參與者 (Savage, D. B. 等人之 J Clin Invest 116, 817-824, doi:10.1172/JCI27300 (2006)) 。與經媒劑治療之 STAMTM 小鼠相比，經 100 毫克 / 公斤之賈卡賓尼鈣鹽水合物晶形 1 (PSD90=52 微米) 及經替米沙坦治療之小鼠向下調節 ACC-1 mRNA 表現水平 (與 0.9 ± 0.2 相比的 0.7 ± 0.1) 。

【 0833 】 與經媒劑治療之正常小鼠相比，在經媒劑治療之 STAMTM 小鼠中的含蛋白 3 的儲藏蛋白樣磷脂酶結構域 (PNPLA3) mRNA 表現 (Hazlehurst, J. M. 等人之 Metabolism 65, 1096-1108, doi:10.1016/j.metabol.2016.01.001 (2016) (Speliotes, E. K. 等人之 Hepatology 52, 904-912, doi:10.1002/hep.23768 (2010)) 顯著地向下調節。然而，在經媒劑治療之 STAMTM 小鼠與治療組中任一者之間沒有顯著差別的 PNPLA3 mRNA 表現水平。

【 0834 】 在此模式中，賈卡賓尼鈣鹽水合物晶形 1 (PSD90=52 微米) 及替米沙坦對 LDL 受體基因表現未顯示出效應。

【 0835 】 人類醇脫氫酶 4(ADH-4) 基因的調節。與 NAFLD 相關聯的 ADH-4 有助於中及高濃度的乙醇代謝 (Baker, S. S. 等人之 PLOS One 5, e9570, doi:10.1371/

journal.pone.0009570 (2010)。在 STAM™ 小鼠中的 NASH 誘導對 ADH-4 mRNA 水平沒有顯著的效應(經媒劑治療之 NASH 及經媒劑治療之正常組具有類似的值)。然而，與經媒劑治療之 STAM™ 組相比，經 100 和 300 毫克/公斤之賈卡賓尼鈣鹽水合物晶形 1 (PSD90=52 微米) 及 經替米沙坦治療之組向下調節 ADH-4 mRNA 表現水平(與 0.9 ± 0.3 相比分別為 0.6 ± 0.1 、 0.5 ± 0.1 和 0.6 ± 0.2)。

【0836】

表21：基因表現分析

參數 (平均±SD)	在正常者 中媒劑 (n=8)		^a 在NASH 中的媒劑 (n=8)		^b 買卡賓尼 ¹ 30毫克/公斤 (n=8)		^b 買卡賓尼 ¹ 100毫克/公斤 (n=8)		^b 替米沙坦 10毫克/公斤 (n=7)	
	在正常者 中媒劑 (n=8)	在正常者 中媒劑 (n=8)	在正常者 中媒劑 (n=8)	在正常者 中媒劑 (n=8)	在正常者 中媒劑 (n=8)	在正常者 中媒劑 (n=8)	在正常者 中媒劑 (n=8)	在正常者 中媒劑 (n=8)	在正常者 中媒劑 (n=7)	在NAFLD中↑ 發炎 - 在NAFLD中↑ 發炎 - 在NAFLD中↑ ↑促發炎基因(細胞激素、化學激 素及黏附分子) 在NASH中的肝發炎之替代標記 ↑在星狀細胞NAFLD中發炎之後 的化學激素 ↑TNF-α ↑α-SMA之表現及沈積 調節脂質生成所需之基因；↑重 新的C合成與吸收及FA合成
TNF-α	1.0 ± 0.3	3.6 ± 1.0 (p<0.0001)	4.0 ± 1.8 (NS)	2.0 ± 0.8 (p<0.05)	1.9 ± 0.7 (p<0.05)	3.0 ± 1.2 (NS)				
NF-κB	1.0 ± 0.1	1.3 ± 0.2 (p<0.001)	1.3 ± 0.2 (NS)	0.9 ± 0.1 (p<0.0001)	0.8 ± 0.1 (p<0.0001)	1.1 ± 0.1 (p<0.05)				
CRP	1.0 ± 0.2	1.0 ± 0.2 (NS)	0.9 ± 0.2 (NS)	0.6 ± 0.1 (p<0.0001)	0.5 ± 0.1 (p<0.0001)	0.9 ± 0.1 (p<0.0001)				
MCP-1	1.0 ± 0.4	3.6 ± 1.7 (p<0.001)	3.2 ± 1.5 (NS)	1.7 ± 0.7 (p<0.01)	1.6 ± 0.7 (p<0.01)	2.1 ± 1.0 (p<0.05)				
α-SMA	1.0 ± 0.3	3.1 ± 0.9 (p<0.0001)	2.6 ± 0.6 (NS)	2.4 ± 0.9 (NS)	2.5 ± 0.7 (NS)	2.3 ± 0.7 (NS)				
SREBP-1	1.0 ± 0.3	0.9 ± 0.2 (NS)	0.9 ± 0.2 (NS)	0.9 ± 0.2 (NS)	0.7 ± 0.1 (NS)	0.7 ± 0.2 (NS)				
MMP-2	1.0 ± 0.2	1.9 ± 0.7 (p<0.01)	1.7 ± 0.5 (NS)	0.5 ± 0.2 (p<0.0001)	0.9 ± 0.2 (p<0.001)	1.4 ± 0.7 (NS)				
TMIP-1	1.0 ± 0.3	12.9 ± 9.0 (p<0.001)	9.9 ± 4.9 (NS)	3.8 ± 1.6 (p<0.01)	4.4 ± 2.1 (p<0.01)	8.6 ± 5.1 (NS)				
MIP-1β	1.0 ± 0.2	5.6 ± 2.0 (p<0.0001)	5.4 ± 3.2 (NS)	2.3 ± 0.9 (p<0.01)	2.8 ± 1.4 (p<0.05)	3.9 ± 1.5 (NS)				
Sulf-2	1.0 ± 0.3	5.2 ± 1.2 (p<0.001)	5.1 ± 1.1 (NS)	3.8 ± 0.7 (p<0.05)	3.3 ± 0.9 (p<0.001)	3.9 ± 0.9 (NS)				
CCR5	1.0 ± 0.2	2.3 ± 0.7 (p<0.0001)	2.4 ± 0.9 (NS)	1.4 ± 0.3 (p<0.01)	1.3 ± 0.3 (p<0.01)	1.5 ± 0.3 (p<0.05)				

參數 (平均±SD)	在正常者 中媒劑 (n=8)	^a 在NASH 中的媒劑 (n=8)	^b 貢卡賓尼 ¹ 30毫克/公斤 (n=8)	^b 貢卡賓尼 ¹ 100毫克/公斤 (n=8)	^b 貢卡賓尼 ¹ 300毫克/公斤 (n=8)	^b 貢米沙坦 10毫克/公斤 (n=7)	功能
CCR2	1.0 ± 0.2	3.5 ± 1.7 (p<0.0001)	3.3 ± 1.0 (NS)	1.6 ± 0.4 (p<0.001)	1.7 ± 0.7 (p<0.01)	2.4 ± 0.8 (NS)	單核細胞巨噬細胞聚集及組織浸潤；肝星狀細胞活化
ACC1	1.0 ± 0.2	0.9 ± 0.2 (NS)	1.0 ± 0.1 (NS)	0.7 ± 0.1 (p<0.05)	0.8 ± 0.1 (NS)	0.7 ± 0.1 (p<0.01)	肝脂質生成(CoA合成、FFA合成及氧化 _[L])
ACC2	1.0 ± 0.2	0.5 ± 0.1 (p<0.001)	0.6 ± 0.2 (NS)	0.4 ± 0.1 (NS)	0.5 ± 0.1 (NS)	0.3 ± 0.1 (p<0.05)	富含三酸甘油酯之脂蛋白的清除
ApoC-III	1.0 ± 0.2	0.7 ± 0.1 (p<0.001)	0.7 ± 0.1 (NS)	0.5 ± 0.0 (p<0.01)	0.4 ± 0.1 (p<0.0001)	0.8 ± 0.2 (NS)	與胰島素抗性及NAFLD相關聯的異種同形物
PNPLA3	1.0 ± 0.4	0.3 ± 0.1 (p<0.0001)	0.3 ± 0.1 (NS)	0.2 ± 0.1 (NS)	0.2 ± 0.2 (NS)	0.1 ± 0.0 (NS)	與胰島素抗性及NAFLD相關聯的異種同形物
ADH-4	1.0 ± 0.2	0.9 ± 0.3 (NS)	0.8 ± 0.2 (NS)	0.6 ± 0.1 (p<0.05)	0.5 ± 0.1 (p<0.001)	0.6 ± 0.2 (p<0.01)	乙醇氧化成醛及酮； NAD還原成NADH
LDL受體	1.0 ± 0.1	0.9 ± 0.2 (NS)	0.9 ± 0.2 (NS)	0.9 ± 0.2 (NS)	0.8 ± 0.1 (NS)	0.7 ± 0.3 (NS)	C恒定性，細胞傳訊
IL-6	1.0 ± 0.6	5.3 ± 5.4	4.6 ± 4.7	0.9 ± 0.3	0.6 ± 0.2	0.8 ± 0.4	與增加的發炎相關聯的細胞激素
IL-1β	1.0 ± 0.3	0.9 ± 0.4	1.0 ± 0.5	1.1 ± 0.5	0.7 ± 0.3	0.7 ± 0.2	與增加的發炎相關聯的細胞激素
CXCL1/KC	1.0 ± 1.3	0.7 ± 0.3	0.8 ± 0.4	0.2 ± 0.1	0.2 ± 0.1	0.6 ± 0.3	表現在巨噬細胞、嗜中性球及上皮細胞中的細胞激素具有管中性球吸引活性，與發炎血管生成、傷口癒合及腫瘤生長相關聯
CXCL2/MIP-2	-	-	-	-	-	-	以單核細胞及巨噬細胞分泌之細胞激素且其為多量核白血球及造血幹細胞之化學吸引因子
SCD1	1.0 ± 0.2	0.2 ± 0.1	0.2 ± 0.1	0.3 ± 0.1	0.4 ± 0.2	0.1 ± 0.0	在棕櫚醯基-CoA及硬脂醯基-CoA

參數 (平均±SD)	在正常者 中媒劑 (n=8)	^a 在NASH 中的媒劑 (n=8)	^b 賈卡賓尼 ¹ 30毫克/公斤 (n=8)	^b 賈卡賓尼 ¹ 100毫克/公斤 (n=8)	^b 賈卡賓尼 ¹ 300毫克/公斤 (n=8)	^b 替米沙坦 10毫克/公斤 (n=7)	功能 中引入雙鍵之重新的脂肪酸合成 之酵素
---------------	----------------------	-------------------------------------	--	---	---	---------------------------------------	-----------------------------

LPL	1.0 ± 0.2	2.2 ± 0.4	3.8 ± 0.9	7.4 ± 0.9	6.9 ± 1.1	2.4 ± 0.5	水解在VLDL及VLDL餘留物中的 TG以釋放出於組織遞送之FA的 細胞膜結合蛋白
ANGPTL3	1.0 ± 0.1	0.6 ± 0.1	0.7 ± 0.2	0.4 ± 0.1	0.4 ± 0.1	0.7 ± 0.2	抑制LPL活性之血漿中的蛋白質
ANGPTL4	1.0 ± 0.5	2.8 ± 0.3	2.9 ± 0.5	1.6 ± 0.3	1.7 ± 0.3	2.1 ± 0.3	抑制LPL活性之血漿中的蛋白質
ANGPTL8	1.0 ± 0.6	0.3 ± 0.1	0.3 ± 0.1	0.4 ± 0.1	0.2 ± 0.1	0.3 ± 0.1	抑制LPL活性之血漿中的蛋白質
胎球蛋白-A	1.0 ± 0.1	1.0 ± 0.1	1.1 ± 0.4	0.7 ± 0.1	0.7 ± 0.1	1.0 ± 0.1	全身性銹色抑制劑。增強脂肪酸誘導之胰島素抗性。由於其促發炎活性而亦與NASH相關連，然而，相反地亦與抗發炎活性相關聯。而且，負急性期反應物可在胰毒病、內毒素血症中具有保護性、促進傷口癒合及可能具有神經保護性。

¹賈卡賓尼鈉水合物晶形1 (PSD90 = 52微米)

^a與在正常組中的媒劑相比；^b與在NASH中的媒劑相比
縮寫：ACC = 乙醯基-CoA羧酶；ADH = 酒脫氫酶；CCR = C-C化學激素受體；CRP = C-反應蛋白；FA = 脂肪酸；FFA = 自由脂肪酸；HSPG = 硫酸乙醣肝素蛋白多糖；LDL = 低密度脂蛋白；MCoA = 丙二醯基-CoA；MCP = 單核細胞趨化蛋白；MMMP = 基質金屬蛋白酶；MIP = 巨噬細胞發炎性蛋白；NAD = 菸鹼醯胺單核苷酸；NF-κB = 核因子-κB；PNPLA = 含儲藏蛋白樣磷脂酶之結構域；SMA = 平滑肌動蛋白；SPF = 無特定病原；SREBP = 固醇調節元件結合蛋白；Sulf = 硫酸脂酶；TIMP = 金屬蛋白酶組鎖抑制劑；TNF = 肿瘤壞死因子。

【 0837 】

表22：基因表現總結

		在NASH中的 媒劑	賈卡賓尼 ¹			替米沙坦 10毫克/公斤
			30毫克/公斤	100毫克/公斤	300毫克/公斤	
		(相對於在正常組中的媒劑)	(相對於在NASH中的媒劑)			
基因表現分析	TNF-α	▲ (p<0.0001)	NS	▼ (p<0.05)	▼ (p<0.05)	NS
	MCP-1	▲ (p<0.001)	NS	▼ (p<0.01)	▼ (p<0.01)	▼ (p<0.05)
	α-SMA	▲ (p<0.0001)	NS	NS	NS	NS
	TIMP-1	▲ (p<0.0001)	NS	▼ (p<0.01)	▼ (p<0.01)	NS
	SREBP-1	NS	NS	NS	NS	NS
	MIP-1β	▲ (p<0.0001)	NS	▼ (p<0.01)	▼ (p<0.05)	NS
	CCR5	▲ (p<0.0001)	NS	▼ (p<0.01)	▼ (p<0.01)	▼ (p<0.05)
	CCR2	▲ (p<0.0001)	NS	▼ (p<0.001)	▼ (p<0.01)	NS
	NF-κB	▲ (p<0.001)	NS	▼ (p<0.0001)	▼ (p<0.0001)	▼ (p<0.05)
	CRP	NS	NS	▼ (p<0.0001)	▼ (p<0.0001)	▼ (p<0.0001)
	LDL受體	NS	NS	NS	NS	NS
	ACC1	NS	NS	▼ (p<0.05)	NS	▼ (p<0.05)
	ACC2	▼ (p<0.001)	NS	NS	NS	▼ (p<0.05)
	ApoC-III	▼ (p<0.001)	NS	▼ (p<0.01)	▼ (p<0.0001)	NS
	Sulf-2	▲ (p<0.001)	NS	▼ (p<0.05)	▼ (p<0.001)	NS
	PNPLA3	▼ (p<0.0001)	NS	NS	NS	NS
	MMP-2	▲ (p<0.01)	NS	▼ (p<0.0001)	▼ (p<0.001)	NS
	ADH4	NS	NS	▼ (p<0.05)	▼ (p<0.001)	▼ (p<0.01)
血漿及 肝生化 分析	血漿瘦素	NS	NS	NS	NS	NS
	血漿CRP	▲ (p<0.001)	NS	▼ (p<0.0001)	▼ (p<0.0001)	NS
	血漿 脂聯素	▼ (p<0.0001)	NS	NS	NS	▲ (p<0.0001)
	肝三酸 甘油酯	▲ (p<0.0001)	NS	NS	NS	▼ (p<0.01)
	肝游離	▲			▲	▲

	在NASH中的媒劑	賈卡賓尼 ¹			替米沙坦 10毫克/公斤
		30毫克/公斤	100毫克/公斤	300毫克/公斤	
(相對於在正常組中的媒劑)	(相對於在NASH中的媒劑)				
脂肪酸	(p<0.05)	NS	NS	(p<0.0001)	(p<0.0001)
肝羥基脯胺酸	NS	NS	NS	NS	NS
組織學分析	NAFLS活性分數	▲ (p<0.0001)	▼ (p<0.05)	NS	▼ (p<0.0001) ▼ (p<0.001)
	脂肪變性分數	▲ (p<0.0001)	NS	NS	▼ (p<0.05) NS
	發炎分數	▲ (p<0.0001)	NS	NS	NS (p<0.01)
	氣球狀變性分數	▲ (p<0.0001)	NS	NS	▼ (p<0.05) NS
	纖維變性分數	▲ (p<0.001)	▼ (p<0.001)	▼ (p<0.001)	▼ (p<0.01) ▼ (p<0.0001)
	NAFLD活性分數	4.8	3.4	3.6	2.5 2.6
	天狼星紅-陽性區域	0.84%	0.56%	0.53%	0.59% 0.48%

NS = 沒有顯著的差別；▲ 顯著的增加；▼ 顯著的降低

¹賈卡賓尼鈣鹽水合物晶形1 (PSD90 = 52微米)

【0838】賈卡賓尼鈣鹽水合物晶形1(PSD90=52微米)

對肝 ApoC-III或肝 sulf-2與血漿三酸甘油酯濃度之間相互關聯的效應顯示於圖31中。在糖尿病小鼠模式中，賈卡賓尼鈣鹽水合物晶形1顯示降低的 sulf-2 mRNA水平。不受任何理論的束縛，以賈卡賓尼鈣鹽水合物晶形1降低的 Sulf-2 酶素為挽救或恢復調節許多關鍵性傳訊途徑之多配體蛋白多糖-1活性的指標。在健康個體的肝中，多配體蛋白多糖-1受體係以高容量結合含有富含膽固醇之三酸甘油酯的餘留物，具有經估計約60分鐘的內化半衰期，而 LDL-受體係以低容量及經估計約10分鐘的半衰期結合該等粒子。然而，在糖尿病個體中，多配體蛋白多糖-1受體受到高的肝表現之 Sulf-2的阻礙。

【0839】賈卡賓尼鈣鹽水合物晶形1(PSD90=52微米)對挽救餘留受體的效應類似於LDL-受體之PCSK9抑制劑挽救。因此，不受任何理論的束縛，賈卡賓尼鈣鹽水合物晶形1對降低C-TRL的效應可降低動脈粥狀硬化心血管疾病(ASCVD)事件的殘餘風險。

【0840】賈卡賓尼鈣鹽水合物晶形1顯著地向下調節發炎(TNF- α 、MCP-1、MIP-1 β 、CCR5、CCR2、NF- κ B)、脂質生成和脂質調節(ApoC-III、ACC1、ADH-4、Sulf-2)、纖維變性(TIMP-1)及肝致癌(MMP-2)之肝mRNA標記物。該等效應證明投予賈卡賓尼鈣鹽水合物晶形1在本發明之組成物及方法中特別有用於治療及預防脂肪變性、發炎和肝細胞氣球狀變性(亦即NAS分數降低)及抑制纖維變性進展。以賈卡賓尼鈣鹽水合物晶形1(PSD90=52微米)治療觀察到抑制纖維變性進展。

【0841】與在正常組中的媒劑相比，在NASH組中的媒劑顯示顯著向上調節的IL-6 mRNA表現水平。與在NASH組中的媒劑相比，經100和300毫克/公斤之賈卡賓尼鈣鹽水合物晶形1(PSD90=52微米)治療之組及替米沙坦組顯示顯著向下調節的IL-6 mRNA表現水平。在NASH組中的媒劑與經30毫克/公斤之賈卡賓尼鈣鹽水合物晶形1(PSD90=52微米)治療之組之間沒有顯著差別的IL-6 mRNA表現水平。

【0842】在正常組中的媒劑與在NASH組中的媒劑之間沒有顯著差別的IL-1 β mRNA表現水平。在NASH組中的

媒劑與治療組之間沒有顯著差別的 IL-1 β mRNA 表現水
平。

【0843】與在正常組中的媒劑相比，在NASH組中的
媒劑顯示向下調節的 CXCL1/KC mRNA 表現水平。與在
NASH組中的媒劑相比，經100和300毫克/公斤之賈卡賓尼
鈣鹽水合物晶形1(PSD90=52微米)治療之組顯示顯著向下
調節的 CXCL1/KC mRNA 表現水平。在來自STAM小鼠或正
常小鼠之肝樣品未檢測到擴增的 CXCL2/MIP-2 mRNA。參
考基因36B4如預計在該兩種樣品中擴增。在經DSS誘導之
結腸炎模式的結腸樣品中檢測出 CXCL2/MIP-2 擴增，示意
用於 CXCL2/MIP-2 之 RT-PCR 系統及引子組已起作用。

【0844】與在正常組中的媒劑相比，在NASH組中的
媒劑顯示顯著向下調節的 SCD mRNA 表現水平。與在
NASH組中的媒劑相比，經300毫克/公斤之賈卡賓尼鈣鹽
水合物晶形1(PSD90=52微米)治療之組顯示顯著向上調節
的 SCD mRNA 表現水平。在NASH組中的媒劑與其他的組
療組之間沒有顯著差別的 SCD mRNA 表現水平。

【0845】與在正常組中的媒劑相比，在NASH組中的
媒劑顯示顯著向上調節的肝 LPL mRNA 表現水平。與在
NASH組中的媒劑相比，經30、100和300毫克/公斤之賈卡
賓尼鈣鹽水合物晶形1(PSD90=52微米)治療之組顯示顯著
向上調節的肝 LPL mRNA 表現水平。在NASH組中的媒劑
與替米沙坦組之間沒有顯著差別的肝 LPL mRNA 表現水
平。

【0846】與在正常組中的媒劑相比，在NASH組中的媒劑顯示顯著向下調節的ANGPTL3 mRNA表現水平。與在NASH組中的媒劑相比，與在NASH組中的媒劑相比，經100和300毫克/公斤之賈卡賓尼鈣鹽水合物晶形1(PSD90=52微米)治療之組顯示顯著向下調節的ANGPTL3 mRNA表現水平。在NASH組中的媒劑與其他的組療組之間沒有顯著差別的ANGPTL3 mRNA表現水平。

【0847】與在正常組中的媒劑相比，在NASH組中的媒劑顯示顯著向上調節的ANGPTL4 mRNA表現水平。與在NASH組中的媒劑相比，經100和300毫克/公斤之賈卡賓尼鈣鹽水合物晶形1(PSD90=52微米)治療之組及替米沙坦組顯示顯著向下調節的ANGPTL4 mRNA表現水平。在NASH組中的媒劑與經300毫克/公斤之賈卡賓尼鈣鹽水合物晶形1(PSD90=52微米)治療之組之間沒有顯著差別的ANGPTL4 mRNA表現水平。

【0848】與在正常組中的媒劑相比，在NASH組中的媒劑顯示顯著向下調節的ANGPTL8 mRNA表現水平。在NASH組中的媒劑與治療組之間沒有顯著差別的ANGPTL8 mRNA表現水平。

【0849】在正常組中的媒劑與在NASH組中的媒劑之間沒有顯著差別的胎球蛋白-A mRNA表現水平。與在NASH組中的媒劑相比，經100毫克/公斤之賈卡賓尼鈣鹽水合物晶形1(PSD90=52微米)治療之組顯示顯著向下調節的胎球蛋白-A mRNA表現水平。在NASH組中的媒劑與其

他的組療組之間沒有顯著差別的胎球蛋白-A mRNA表現水平。升高的胎球蛋白-A mRNA表現係與增加的胰島素抗性及NASH的發展相關聯。

【0850】 賈卡賓尼鈣鹽水合物晶形1(PSD90=52微米)對與發炎相關聯的肝組織學及基因表現水平的效應支持賈卡賓尼的醫藥上可接受之鹽作為用於NAFLD/NASH治療之臨床評估。在目前的研究中，經賈卡賓尼鈣鹽水合物晶形1(PSD90=52微米)治療之STAM™小鼠證明在組織學上顯著降低的NAS及纖維變性二者之進展。再者，發炎相關基因TNF- α 、MCP-1、MIP-1 β 、CCR5、CCR2及NF- κ B之肝表現的分析示意賈卡賓尼的醫藥上可接受之鹽擊中多個標靶且對肝病理學具有肝保護效應。而且，賈卡賓尼鈣鹽水合物晶形1降低代謝相關基因ACC1、apoC-III、Sulf-2及ADH4之mRNA表現水平。除了向下調節CRP基因表現以外，以賈卡賓尼鈣鹽水合物晶形1治療亦降低血漿CRP水平，其與人類的數據一致。來自先前的非臨床及臨床研究之數據顯示賈卡賓尼鈣鹽水合物晶形1降低血漿TG、apoC-III mRNA和血漿水平及增強VLDL清除。

【0851】 STAM™模式係以幾乎完全喪失胰臟的胰島素生產之STZ誘導且因此不預計藥物對胰島素致敏性之轉譯效應。然而，此模式證明多效性藥物(諸如賈卡賓尼的醫藥上可接受之鹽)及/或多模式組合治療方法可有效引導用於NASH之治療。目前的非臨床數據證實以早期的臨床研究結果支持賈卡賓尼的醫藥上可接受之鹽在解除人體的

NASH之評估。

【0852】

實施例16：以賈卡賓尼鈣鹽水合物晶形1治療高膽固醇血症

【0853】進行此研究以評估錠劑D治療患有家族性高膽固醇血症(FH)及正處於穩定的降血脂療法之病患的功效。經基因確認或基於(1)未經治療之LDL-C濃度>500毫克/公升(12.92毫莫耳/公升)，同時在10歲之前出現黃色瘤，或在父母雙方中都有家族性高膽固醇血症之證據的病史，或(2)以最大耐受之降血脂藥物療法的LDL-C >300毫克/公升(7.76毫莫耳/公升)之臨床診斷而診斷出患有FH的≥17歲之男性及女性病患入選於此研究。病患具有>130毫克/公升(3.36毫莫耳/公升)之空腹LDL-C值及≤400毫克/公升(4.52毫莫耳/公升)之三酸甘油酯(TG)值，同時正處於穩定的低脂、低膽固醇飲食合併預存在的降血脂療法(亦即他汀、PCSK9之單株抗體、膽固醇吸收抑制劑、膽汁酸螯合劑或菸鹼酸或其任何組合)。

【0854】此研究係使用300毫克、600毫克和900毫克賈卡賓尼鈣鹽水合物晶形1(PSD90=52微米)的連續遞增劑量之3期、3種治療研究。所有的病患每次以每一連續劑量服用4週。病患在整個研究期間仍維持其穩定的降血脂療法。

【0855】各病患經口QD(另外寫成q.d.；意指“一天一次”)接受一個300毫克賈卡賓尼鈣鹽水合物晶形1錠劑

(錠劑D)為期4週。相同的病患接著經口QD接受600毫克賈卡賓尼鈣鹽水合物晶形1為期4週。600毫克劑量係由兩個300毫克錠劑(錠劑D x 2)所組成。最後，相同的病患經口QD接受900毫克賈卡賓尼鈣鹽水合物晶形1為期4週。900毫克劑量係由三個300毫克錠劑(錠劑D x 3)所組成。當自300毫克改變成600毫克劑量時或當自600毫克改變成900毫克劑量時，不中斷賈卡賓尼鈣鹽水合物晶形1的給藥，除非有臨床上重大的安全問題而導致賈卡賓尼的暫時或永久停止。

【0856】 LDL-C值係在病患已投予錠劑D的各給藥量2週後及在各劑量的最後一天測量。以各遞增劑量自基線起的LDL-C變化百分比係使用基線LDL-C值及以各劑量所測量的最終LDL-C值計算。基線經定義為在第1天前至多14天及第1天(給藥前)進行的篩選返診所取得的測量值平均。LDL-C含量的期中臨床試驗數據顯示於圖3和圖4中。圖3顯示三位病患(1F、2M和3M)在研究期間所測量的LDL-C濃度。圖4顯示相同的三位病患自基線起的LDL-C濃度變化百分比值。

【0857】 所有的病患在以錠劑D的上升劑量治療前皆處於彼等最大耐受之降膽固醇療法。病患1F為他汀不耐受者，其降膽固醇療法包括艾澤庭(Zetia)10毫克、消膽胺(Cholestyramine)4克及磷蝦油(krill oil)350毫克。病患2M的降膽固醇療法包括冠脂妥(Crestor)40毫克。病患3M的降膽固醇療法包括阿托伐他汀80毫克及艾澤庭10毫克。在錠

劑D經口QD治療的各4週劑量間隔後，三位病患中每一位與彼等個別的基線相比皆顯示顯著降低的LDL-C。在以300毫克、600毫克和900毫克經口QD賈卡賓尼鈣鹽水合物晶形1治療後，病患1F顯示分別降低55.2%(4週)、49.8%(8週)及54.5%(12週)之LDL-C。在以300毫克、600毫克和900毫克經口QD賈卡賓尼鈣鹽水合物晶形1治療後，病患2M顯示分別降低28.7%(4週)、32.4%(8週)及28.7%(12週)之LDL-C。在以300毫克、600毫克和900毫克經口QD賈卡賓尼鈣鹽水合物晶形1治療後，病患3M顯示分別降低18.3% (4週)、22.9%(8週)及32.7%(12週)之LDL-C。LDL-C在12週干預的持續期間持續降低(圖3和4)。

【0858】

實施例17：賈卡賓尼鈣鹽水合物晶形1之300毫克錠劑的藥物動力學及安全性研究

【0859】用於評估經口賈卡賓尼在具有不同程度的腎損傷之病患及具有正常腎功能的健康匹配之對照受試者中的藥物動力學、安全性及耐受性之開放標籤的非隨機研究係以具有52微米之PSD90的賈卡賓尼鈣鹽水合物晶形1製備之300毫克包膜壓製錠(錠劑F)進行。該研究的基本原理係藉由評定單一600毫克經口劑量(錠劑F x 2)之藥物動力學(PK)、安全性及耐受性以探討賈卡賓尼在具有正常腎功能的男性和女性受試者及那些具有不同程度的腎損傷(RI)者中的潛在用途。單一600毫克劑量等級代表當在人個體中測試時低的賈卡賓尼暴露且已基於所有可用數據而顯示

為安全及良好的耐受性。

【0860】PK評定可用於對患有RI之病患提供適當的給藥建議。此研究的主要目的係評估賈卡賓尼在經口投予後以具有不同程度的RI之病患與具有正常腎功能的健康匹配之對照受試者相比的PK輪廓。此研究的次要目的係評估經口賈卡賓尼在具有不同程度的腎功能之病患中的安全性及耐受性。

【0861】在研究中的所有受試者為具有身體質量指數介於18與35公斤/平方公尺(含)之間的18與75歲(含)之間的男性或女性。組別1的八位受試者係基於醫學和外科病史檢閱，經限定之完整的身體檢查以及生命體徵測量、ECG和實驗室測試結果而為健康的，在篩選的時候具有經估計 ≥ 90 毫升/分鐘之肌酸清除率(CLcr)，非吸煙者且在人口統計學上(性別、BMI $\pm 20\%$ 、年齡 ± 10 歲)與組別2的受試者(重度RI)匹配。組別2至4的病患具有輕度、中度或重度RI且非吸煙者或輕度吸煙者(每天吸少於10隻香煙)。組別1的受試者在第1天接受600毫克賈卡賓尼之單一經口劑量及隨後進行11天(240小時)的PK和安全性評定。關於最長及包括12小時之PK收集時間點(亦即0[給藥前]、1、2、3、6、12小時)，窗口為指示之標稱時間的 ± 5 分鐘。關於24、48、72和96小時之PK收集時間點，窗口為指示之標稱時間的 ± 10 分鐘。關於更長的時間點(亦即給藥後120、144、192、240和336小時)，窗口為指示之標稱時間的 ± 60 分鐘。

【0862】組別2係由患有重度腎損傷(RI)的8位病患所組成(基於同位素稀釋質譜術(IDMS)可追溯的腎疾病飲食改良(MDRD)公式經估計 <30 毫升/分鐘/1.73平方公尺之腎絲球過濾率(eGFR))。組別2的病患在第1天接受600毫克具有52微米之PSD90的賈卡賓尼鈣鹽水合物晶形1(錠劑F x 2)的單一劑量及隨後進行15天(336小時)的PK和安全性評定。

【0863】組別3係由患有輕度RI的6位病患所組成(基於IDMS可追溯的MDRD公式 ≥ 60 至 <90 毫升/分鐘/1.73平方公尺之eGFR)。該等病患在第1天接受600毫克具有52微米之PSD90的賈卡賓尼鈣鹽水合物晶形1的單一經口劑量及隨後進行15天(336小時)的PK和安全性評定。

【0864】組別4係由患有中度腎損傷的6位病患所組成(基於IDMS可追溯的MDRD公式 ≥ 30 至 <60 毫升/分鐘/1.73平方公尺之eGFR)。該等病患在第1天接受600毫克具有52微米之PSD90的賈卡賓尼鈣鹽水合物晶形1(錠劑F x 2)的單一經口劑量及隨後進行15天(336小時)的PK和安全性評定。

【0865】賈卡賓尼鈣鹽水合物晶形1(PSD90=52微米)係以兩個300毫克錠劑(錠劑F)給出之600毫克單一劑量經口投予(以240毫升水)，接著空腹隔夜(≥ 8 小時)。受試者在給藥後維持4小時空腹(在給藥前及後1小時禁水)。研究藥物的各劑量之投予受到監督，驗證及記錄。

【0866】在此研究所使用的300毫克包膜之賈卡賓尼鈣鹽水合物晶形1(PSD90=52微米)錠劑在 $37^{\circ}\text{C} \pm 5^{\circ}\text{C}$ 下於pH

5.0乙酸鉀緩衝液中具有溶解值，其係以使用210奈米檢測波長之高性能液相層析術測量，如表23中所示(參見實施例13)。

【0867】

表23. 以具有52微米之PSD90的賈卡賓尼鈣鹽水合物晶形1所製備之300毫克包膜錠劑(錠劑F)之溶解

	平均(N = 6) %溶解：
10分鐘	23
20分鐘	53
30分鐘	76
45分鐘	93

【0868】下列的藥物動力學參數係使用在可能時基於血漿賈卡賓尼濃度的非隔室方法計算：最大濃度(C_{max})、達到最大濃度的時間(t_{max})、在自給藥後時間0至48小時之濃度-時間曲線下的面積 $AUC_{(0-48)}$ 、在自時間0直到最後可量化濃度的時間之濃度-時間曲線下的面積 AUC_{last} 、在外推至無限大之濃度-時間曲線下的面積 $AUC_{(0-\infty)}$ 、擬似終端速率常數(λz)、終半衰期($t_{1/2}$)、擬似全身清除率(CL/F)、擬似分布體積(Vz/F)、未結合之血漿濃度(C_u)、在血漿中的未結合分率(F_u)及在血漿中的結合分率(F_b)。

【0869】表24顯示含有具有52微米之PSD90的賈卡賓尼鈣鹽水合物晶形1(錠劑F)的2 x 300毫克包膜壓製錠(600毫克)之藥物動力學變量。

【0870】

表24. 組別1之藥物動力學變量

參數	具有賈卡賓尼鈣鹽水合物晶形1 (PSD90 = 52微米)之錠劑 平均(±標準偏差) N = 8
C_{max} (微克/毫升)	64.2 (6.29)
t_{max} (小時)	1.4 (0.55)
AUC_{last} (微克·小時/毫升)	2961 (599)
AUC_{inf} (微克·小時/毫升)	3021 (640)
半衰期(小時)	38.6 (10.1)
CL/F (毫升/小時)	207 (47.2)
Vz/F (毫升)	10990 (1354)

【0871】

實施例18：賈卡賓尼鈣鹽水合物晶形1對單一劑量之穩態效應

【0872】用於評定賈卡賓尼在健康女性受試者中對經口避孕藥錠劑之單一劑量藥物動力學(PK)的穩態效應之開放標籤、雙順序、交叉研究係以含有具有52微米之PSD90賈卡賓尼鈣鹽水合物晶形1的300毫克錠劑(錠劑F)進行。16位合格的女性受試者以1:1之比隨機分配成兩個治療順序之一，如表25中所呈示。

【0873】

表 25. 治療順序

治療順序	受試者數量	第1期 (研究第1至9天)		第2期 (研究第22至30天)
1	n = 8	治療A - ON 1/35 (研究第7天)(參考)		治療B - ON 1/35 (研究第28天)及每天賈卡賓尼600毫克(研究第22至29天)(試驗)
2	n = 8	治療B - ON 1/35(研究第7天)及每天賈卡賓尼600毫克(研究第1至8天)(試驗)	洗盡 (研究第10至21天)	治療A - ON 1/35 (研究第28天) (參考)

ON 1/35 = 沃瑟諾瓦姆(Ortho Novum) 1/35。

【0874】此研究的群體通常為健康的有生育可能性之成年女性受試者(≥ 18 至 ≤ 35 歲)。此群體支持研究的總體目標，以估計600毫克具有52微米之PSD90的賈卡賓尼鈣鹽水合物晶形1在穩態下對單一劑量ON 1/35(沃瑟諾瓦姆1/35；組合的乙烯雌二醇/炔諾酮經口避孕藥)之PK的效應。此研究的主要目標係評定每天600毫克具有52微米之PSD90的賈卡賓尼鈣鹽水合物晶形1在穩態下對ON 1/35之藥物動力學(PK)的效應。此研究的次要目標係評定每天600毫克賈卡賓尼與單一劑量ON 1/35的組合之安全性和耐受性，且評定600毫克具有52微米之PSD90的賈卡賓尼鈣鹽水合物晶形1(錠劑F x 2)之穩態PK。

【0875】具有52微米之PSD90的賈卡賓尼鈣鹽水合物晶形1係以兩個300毫克錠劑(300毫克錠劑F x 2)給出之600毫克單一劑量經口投予(以240毫升水)。具有52微米之

PSD90的賈卡賓尼鈣鹽水合物晶形1(600毫克)係在每天以相同的時間投予。

【0876】 獲得非隔室PK單一劑量參數，包括 C_{max} 、達到所觀察最大的血漿濃度之時間(T_{max})、自時間0至最後可檢測的濃度之時間的AUC(AUC_{last})，及在可能時外推至無限大的時間之AUC(AUC_∞)、自正向外推所獲得的 AUC_∞ 百分比($AUC_{extrap\%}$)、擬似終端速率常數(λ_z)、擬似終半衰期(t_0)、擬似全身清除率(CL/F)及乙烯雌二醇與炔諾酮之終止期的擬似分布體積(V_z/F)。表26呈示每天效應的ANOVA分析結果。

【0877】

表26. 乙烯雌二醇及炔諾酮之藥物動力學參數

PK參數(單位)	幾何平均LS比 (治療B/治療A)(%)	90% CI比(%)
乙烯雌二醇		
C_{max} (皮克/毫升)	70.50	63.01、78.89
AUC_{0-12} (小時*皮克/毫升)	78.54	70.63、87.33
AUC_{last} (小時*皮克/毫升)	86.70	74.27、101.22
炔諾酮		
C_{max} (皮克/毫升)	90.56	80.40、102.01
AUC_{last} (小時*皮克/毫升)	85.94	75.87、97.36
AUC_{inf} (小時*皮克/毫升)	86.33	75.77、98.37
治療A = 單獨的單一劑量ON 1/35；治療B = 單一劑量ON 1/35與每天600毫克賈卡賓尼。		
AUC_{0-12} = 在自時間0至12小時之濃度-時間曲線下的面積； AUC_{inf} = 外推至無限大的時間之濃度-時間曲線下的面積； AUC_{last} = 在自時間0至最後可測量出濃度的時間之濃度-時間曲線下的面積； C_{max} = 最大藥物濃度；CI = 信賴區間；Geom. = 幾何平均；LS = 最小平方；ON 1/35 = 沃瑟諾瓦姆 1/35；PK = 藥物動力學。		

【0878】 幾何最小平方(LS)平均比表示對暴露於乙烯雌二醇與炔諾酮之溫和的藥物-藥物相互作用在賈卡賓尼鈣鹽水合物晶形1存在下略微降低。6個參數中之5個的90%信賴區間(CI)值之下限落在80%至125%之預定範圍下，支持在賈卡賓尼鈣鹽水合物晶形1的存在下降低暴露於乙烯雌二醇與炔諾酮。在治療B期間的第6、7和8天之平均血漿賈卡賓尼波谷濃度為98.77微克/毫升、106.37微克/毫升和104.27微克/毫升。用於PK參數分析設定之穩態血漿賈卡賓尼PK參數指示177.73微克/毫升之平均 $C_{max,ss}$ 及102.68微克/毫升之 C_{min} 。

【0879】 在整個研究期間，在治療A中有2位受試者(12.5%)、在治療B的賈卡賓尼單獨治療期間有4位受試者(26.7%)及在治療B的賈卡賓尼與ON 1/35治療期間有3位受試者(20%)具有治療突發的不良事件(TEAE)。在只以賈卡賓尼治療的治療B中僅1位受試者具有便秘的胃腸疾患之藥物相關TEAE。所有的TEAE之嚴重性被認為是輕度或中度。在研究期間沒有嚴重的不良事件(SAE)。總體而言，以賈卡賓尼與單一劑量ON 1/3之治療具有良好的耐受性。

【0880】

實施例19：以具有52微米之PSD90的賈卡賓尼鈣鹽水合物晶形1在患有家族性高膽固醇血症(FH)而正處於穩定的降脂質療法之病患中的治療研究

【0881】 此為在臨床上診斷為家族性高膽固醇血症(FH)的病患中使用300毫克、600毫克和900毫克具有52微

米之 PSD90 的賈卡賓尼鈣鹽水合物晶形 1 的連續遞增劑量之開放標籤、劑量調查、3期、3種治療研究。治療計劃係使 8 位病患中之每一位在每天於每次接受連續劑量中之一者為期 4 週，在劑量等級之間不中斷賈卡賓尼鈣鹽水合物晶形 1 的給藥。亦即，8 位 FH 病患係在第 1 至 28 天每天投予 300 毫克 / 天、在第 29 至 56 天每天投予 600 毫克 / 天及在第 57 至 84 天每天投予 900 毫克 / 天之具有 52 微米之 PSD90 的賈卡賓尼鈣鹽水合物晶形 1 的經口劑量。藥物動力學血漿樣品係在給藥前及在第 28 天、第 56 天及第 84 天給藥後 0.5 、 1 、 2 、 3 、 5 和 12 小時收集。額外的(波谷)樣品係在第 14 天、第 42 天、第 70 天給藥前及提前終止返診(Early Termination Visit)(若適用時)時收集。以來自該等樣品之血漿進行賈卡賓尼濃度分析且數據用於 PK 分析。血漿樣品濃度適用於除了 1 位以外的所有病患之藥物動力學分析，該病患沒有報告在第 84 天以 900 毫克劑量後的結果。由於在劑量等級之間沒有休息日，因此 600 毫克和 900 毫克治療期之起始血漿濃度分別為 300 毫克和 600 毫克之穩態濃度。

【 0882 】在第 1 至 28 天期間，病患每天接受一個含有具有 52 微米之 PSD90 的賈卡賓尼鈣鹽水合物晶形 1 之 300 毫克強的錠劑(錠劑 D)；在第 29 至 56 天期間，病患每天接受兩個 300 毫克強的錠劑(2 x 錠劑 D)；及在第 57 至 84 天期間，病患每天接受三個 300 毫克強的錠劑(3 x 錠劑 D)。

【 0883 】此研究的目標之一係測定如以功效、藥物動力學(PK)和安全性數據所評定之用於臨床研究的適當劑

量，及估計300毫克、600毫克和900毫克劑量之具有52微米之PSD90的賈卡賓尼鈣鹽水合物晶形1的賈卡賓尼之波谷血漿濃度。在一些實施態樣中，有效的劑量經定義為在4週治療後達成平均降低≥15%之低密度脂蛋白膽固醇LDL-C的劑量。

【0884】表27顯示在此研究中的8位病患之人口統計資料。各病患伴隨投予之穩定的降血脂療法係如表27中的指示。

【0885】

表27. 病患之人口統計資料

年齡	性別	人種	治療後基因評估	伴隨的降血脂用藥
58	男性	白種人	HeFH	阿托伐他汀80毫克 依澤替米貝10毫克
71	女性	白種人	HeFH	依澤替米貝10毫克 消膽胺4克 磷蝦油350毫克
56	男性	白種人	HeFH	瑞舒伐他汀40毫克
47	男性	白種人	HoFH (LDL-C受體缺乏)	阿托伐他汀80毫克
42	男性	白種人	HoFH (LDL-C受體缺乏)	阿托伐他汀80毫克 依澤替米貝10毫克 依伏庫單抗 (Evolocumab) 140毫克
59	女性	白種人	HeFH	依伏庫單抗140毫克
25	男性	白種人	HoFH (LDL-C受體缺乏)	阿托伐他汀80毫克 依澤替米貝10毫克 伊維托(Evetol) 100毫克
65	女性	白種人	HeFH	依澤替米貝10毫克

【0886】

藥物動力學(PK)

【0887】PK參數估計值係以使用經驗證安裝之6.4版Phoenix® WinNonlin®的標準非隔室分析方法所導出。以實際的取樣時間用於PK參數計算。

【0888】經報告為缺失的所有血漿濃度均被視為缺失。假定在QD投予28天後為穩態，且因此在給藥後24小時的血漿吉卡賓濃度被用作給藥前濃度。

【0889】下列的賈卡賓尼PK參數係以各病患的血漿濃度-時間數據計算：

C_{max}	觀察到最大的血漿濃度
T_{max}	達到觀察到最大的濃度之時間
AUC_{last}	在自給藥後時間0至最後可量化出濃度的時間之濃度-時間曲線下的面積
$AUC_{(0-24)}$	在自時間0至24小時時間點之濃度-時間曲線下的面積
CL/Fss	在穩態下的擬似經口清除率
T_{last}	最後可量化的樣品出現之時間

【0890】 AUC_{last} 及 $AUC_{(0-24)}$ 係使用具有線性上調及對數下調內插法之梯形規則的數值積分計算。不估計賈卡賓尼半衰期及擬似分布體積，因為無法自該等數據準確地估計終止期。

【0891】

統計方法

【0892】概述統計量係使用WinNonlin產生。所有缺失的血漿濃度均被視為缺失。

【0893】劑量比例性係使用 GraphPad Prism® v6.07 (LaJolla, CA)評定，其係自對數(C_{max})、對數(AUC_{last})及對數(AUC_{0-24})相對於對數(劑量)之線性迴歸估計斜率及95%信賴區間(CI)。劑量比例性之準則為含有值“1”之斜率周圍的95% CI。

【0894】

數據顯現

【0895】個別的病患及賈卡賓尼濃度-時間數據係使用以生物實驗室所提供的有效位數或小數位數及標稱樣品時間列示，且以敘述方式總結在以劑量等級及返診(用於波谷樣品)的表列格式中。將PK分析結果四捨五入至3個有效數字，除了 T_{max} 以外，其四捨五入至2個有效數字，及來自劑量比例性分析的結果顯現至4個有效數字。將所有的概述統計量四捨五入至3個有效數字，除了 T_{max} 以外(2個有效數字)。

【0896】賈卡賓尼血漿濃度相對於時間之繪圖係使用利用標稱樣品時間的GraphPad Prism產生，且顯現在線性及半對數軸二者上，除了僅顯示在線性軸上的波谷濃度之繪圖以外。

【0897】

結果

【0898】根據病患的記錄，在此研究中的八位病患具有98%之順應性，以所有病患在各劑量等級至少93%之順應性，除了病患006-001以外，其在第84天返診前停止服

用 900 毫克(錠劑 D x 3)。此病患自 900 毫克劑量研究分析移除。以劑量後 0 至 24 小時的時間點收集物之劑量重疊的賈卡賓尼之算數平均濃度($\pm SD$)相對於時間的繪圖顯現於圖 41A 和 41B 及對波谷樣品的該繪圖顯現於圖 42 中。

【0899】有一位病患(006-003)沒有報告第 84 天的血漿樣品濃度。一個波谷樣品缺失：病患 004-004，返診 3(第 14 天)，300 毫克/天之治療期。忽略該等結果預計不會衝擊此研究的 PK 結果。有一位病患(006-001)在第 84 天報告出乎意料的低賈卡賓尼血漿濃度，但是記錄確認對此病患的每一方案的給藥，所以在所有分析中保留此數據。

【0900】對賈卡賓尼關鍵的 PK 參數係以各劑量等級總結在表 28 中。在 28 個每天經口劑量後，賈卡賓尼被快速吸收，第一個樣品時間點(0.5 小時)出現在血漿中且大多數的病患在給藥後 1 至 2 小時達到最大血漿濃度。300 毫克、600 毫克和 900 毫克劑量等級之中值 T_{max} (最小 - 最大)分別為 1.6 小時(1.0-2.0 小時)、1.5 小時(0.93-3.0 小時)和 1.9 小時(0.98-3.0 小時)。儘管中值在 900 毫克/天之劑量時略微增加，但未以該劑量於個別病患中一致的增加 T_{max} 。以各等級給藥的所有病患通過在給藥後 24 小時標稱取樣期間報告出可量化的吉卡賓血漿濃度。用於 AUC_{0-24} 及 AUC_{last} 之計算不同，不同在於 AUC_{0-24} 可在時間點之間外推或內插以估計在給藥後 24 小時時間的濃度，因此在參數值之間產生略微的差別。

【0901】

表28. PK參數之總結

劑量 (毫克)		C_{max} (微克/毫升)	T_{max}^a (小時)	AUC_{last} (微克·小時/毫升)	AUC_{0-24} (微克·小時/毫升)	CL/Fss (公升/小時)	T_{last}^a (小時)
300	n	8	8	8	8	8	8
	平均	84.8	1.6	1590	1550	0.213	25.2
	SD	23.0	1.0-2.0	556	551	0.0653	22.3-25.7
600	n	8	8	8	8	8	8
	平均	149	1.5	2700	2680	0.234	24.6
	SD	21.8	0.93-3.0	597	667	0.0445	22.3-25.9
900	n	7	7	7	7	7	7
	平均	195	1.9	3490	3530	0.271	23.8
	SD	35.4	0.98-3.0	849	945	0.0749	22.4-25.7

^a 中值及最小-最大。

【0902】平均賈卡賓尼波谷血漿濃度係在300毫克/天和600毫克/天之治療期內以及在300毫克/天與600毫克/天之劑量等級之間以錠劑D的14及28個日劑量二者之後增加。與較低劑量等級相比，以900毫克/天之平均波谷濃度亦增加，但在900毫克/天之治療期的第14天和第28天之間降低(圖42A)。這主要是由於1位病患(006-003)的第28天之波谷值自第14天的122微克/毫升降低至第28天的43.5微克/毫升(圖42B)。

【0903】檢查個別病患的波谷賈卡賓尼血漿濃度揭露穩態通常係在每天給藥賈卡賓尼的14天之內達到，但不是所有的病患自第14天至第28天皆顯示平穩的濃度。

【0904】賈卡賓尼 C_{max} 及 AUC_{0-24} 值通常係隨著增加的錠劑D日劑量而增加(表29)。依照統計學準則，在對數 AUC_{0-24} 相對於對數劑量之斜率周圍的95% CI包括“1”。 C_{max} 增加略少於劑量比例；對數 C_{max} 及 AUC_{last} 之95% CI的上限分別為0.9767及0.9993。

【0905】

表29. 劑量比例性之評定

參數	斜率 (\pm SE)	95% CI
C_{max}	0.7834 ± 0.09292	0.5902 至 0.9767
AUC_{last}	0.7468 ± 0.1214	0.4944 至 0.9993
$AUC_{(0-24)}$	0.7749 ± 0.1265	0.5118 至 1.038

【0906】此研究證明賈卡賓尼被快速吸收且具有在1.5至1.9小時範圍內的中值 T_{max} ，其與劑量等級無關。

【0907】此研究亦證明賈卡賓尼 C_{max} 及 $AUC_{(0-24)}$ 係隨著增加的錠劑D日劑量而增加。 $AUC_{(0-24)}$ 係在300毫克/天至900毫克/天之劑量範圍內依劑量比例增加。增加的 C_{max} 略少於劑量比例。

【0908】在研究後，以基因確認評定8位病患，其測定出3位病患具有同型合子家族性高膽固醇血症(HoFH)基因型及5位病患具有異型合子家族性高膽固醇血症(HeFH)基因型(表27)。如彼等在治療過程期間的測量，自分成HoFH及HeFH基因型組的8位病患之LDL-C濃度的基線之變化百分比(圖43)顯示於圖44和45中。

【0909】

實施例20.以具有52微米之PSD90的賈卡賓尼鈣鹽水合物晶形1在正處於穩定的中及高強度他汀類的患有高膽固醇血症之病患中的治療研究

【0910】將正處於適當的飲食及穩定的他汀療法至少12週及LDL-C \geq 100毫克/公合(2.59毫莫耳/公升)和三酸甘油酯<500毫克/公合(5.65毫莫耳/公升)之高風險病患(包括

一些但不是所有患有異型合子家族性高膽固醇血症(HeFH)或動脈粥狀硬化心血管疾病(ASCVD)者)隨機分成12週、安慰劑對照、平行組、雙盲研究，以評定600毫克(300毫克錠劑D x 2)QD之賈卡賓尼鈣鹽水合物晶形1(PSD90=52微米)對LDL-C及其他脂蛋白和hsCRP(高敏感性C-反應性蛋白)的功效。亦評估安全性和耐受性。病患係以高或中強度他汀療法連同或不連同依澤替米貝分層級治療，在各層級的病患目標為52位(26位病患係以2 x 錠劑D投予600毫克賈卡賓尼鈣鹽水合物晶形1及26位病患處於安慰劑(“安慰劑”))。此研究入選105位病患(53%婦女，77%白種人，平均61歲)。所有病患的平均基線LDL-C為約134毫克/公升(3.48毫莫耳/公升)，以高強度他汀層級的大多數病患採用阿托伐他汀及以中強度他汀層級的大多數病患採用辛伐他汀或阿托伐他汀。

【0911】此研究的目標係使賈卡賓尼鈣鹽水合物晶形1的安全性和耐受性特徵化且測定賈卡賓尼鈣鹽水合物晶形1對他汀類就血清生物標記物的累加衝擊，包括致動脈粥樣化生物標記物(LDL-C、非HDL-C、ApoB、ApoE和三酸甘油酯(TG))及發炎生物標記物(hsCRP、血清澱粉樣A(SAA))。

【0912】正處於基線高強度(HI)他汀類的50位病患(以24位病患正處於600毫克(錠劑D x 2)；以26位安慰劑)接受40毫克或80毫克阿托伐他汀QD；或20毫克或40毫克瑞舒伐他汀QD。正處於基線中強度(MI)他汀類的55位病患(以

29位病患正處於600毫克GEM；26位病患正處於安慰劑)接受10毫克或20毫克阿托伐他汀QD；5毫克或10毫克瑞舒伐他汀QD；或20或40毫克辛伐他汀QD。以MI他汀及HI他汀層級的基線LDL-C分別為127毫克/公合及134毫克/公合。

【0913】總體而言，賈卡賓尼鈣鹽水合物晶形1具有良好的耐受性。此研究沒有報告嚴重的不良事件(AE)及死亡。在錠劑D組中的54位病患中有33位(61.1%)及在安慰劑組中的51位病患中有24位(47.1%)報告在研究期間有至少一個AE。最普遍的AE為與感染相關聯的AE。所報告的AE類似於MI及HI他汀層級。在安慰劑組與錠劑D組病患之間的肌痛症沒有差別。沒有 $>3 \times$ ULN之轉氨酶上升及沒有臨床上顯著的CK上升。

【0914】接受賈卡賓尼的HI他汀病患之38%正處於最高劑量的阿托伐他汀或瑞舒伐他汀及接受賈卡賓尼的MI他汀病患之62%於此層級正處於最高的阿托伐他汀、瑞舒伐他汀或辛伐他汀劑量。病患之人口統計資料係如表30中所示及病患的基線血漿脂質值係如表31中所示。可在血漿或血清中獲得病患的基線脂質值。

【0915】

表30. 病患的人口統計資料

特徵	錠劑 D x 2 N = 53	安慰劑 N = 52	總計 N = 105
年齡	62.7	59.0	60.8
女性 n (%)	29 (55%)	27 (52%)	56 (53%)
BMI (公斤/平方公尺)	30.2	31.0	30.6
中強度他汀層級n (%)	29 (55%)	26 (50%)	55 (52%)
高強度他汀層級n (%)	24 (45%)	26 (50%)	50 (48%)
混合型異常血脂症 TG≥200毫克/公合	10 (19%)	8 (15%)	18 (17%)

【 0916 】

表31. 病患血漿基線特徵

基線脂質值	錠劑 D x 2 N = 53	安慰劑 N = 52	總計 N = 105	混合型異常血脂症 N = 18
LDL-C (毫克/公合)	134	126	130	146
非HDL-C (毫克/公合)	162	154	158	193
TC-C (毫克/公合)	217	206	211	238
TG(毫克/公合)*	142	139	140	247
VLDL-C (毫克/公合)	28	28	28	47
HDL-C (毫克/公合)	55	52	53	46
ApoB (毫克/公合)	108	100	104	127
ApoE (毫克/公合)	4.3	4.2	4.3	4.6
hsCRP(毫克/公升)	1.5	1.7	1.7	3.9
SAA(毫克/公升)	5.1	5.8	5.8	6.5

*87位 (83%)受試者具有基線 TG <200毫克/公合。在先前的研究中，當 TG大於 200毫克/公合時，則顯示賈卡賓尼顯著地衝擊 TG含量。

【 0917 】 賈卡賓尼鈣鹽水合物晶形 1 (錠劑 D x 2)的投予證明衝擊多種致動脈粥樣化生物標記物(圖 46和 47)及發炎標記物(圖 49和 50)。

【 0918 】 在研究的群體內，分析係在患有混合型異常血脂症(LDL-C ≥ 100毫克/公合和三酸甘油酯 ≥ 200及 < 500

毫克/公合)的病患亞群中進行。分析 18 位具有 142 毫克/公合之基線平均 LDL-C 含量、247 毫克/公合之基線平均三酸甘油酯含量及 34 公斤/平方公尺之 BMI 的病患(10 位(錠劑 D x 2)病患及 8 位安慰劑病患)(圖 48)。儘管未在此實施例的亞群中測量，但是一些心臟代謝病患可能具有升高的硫酸酯酶-2(Sulf-2)含量，咸信其引起經多配體蛋白多糖-1(亦稱為“餘留受體”)調介之致動脈粥樣化餘留脂蛋白清除率降低。不受任何理論的束縛，在圖 48 中所示之數據支持投予包含本發明化合物之錠劑 D 挽救餘留受體活性之本發明者的看法。

【0919】此研究的設計主要提出賈卡賓尼鈣鹽水合物晶形 1 在正處於最高劑量的他汀類之病患中的安全性。在患有高膽固醇血症的病患中，儘管正處於 MI 及 HI 他汀類，但是賈卡賓尼鈣鹽水合物晶形 1 引起顯著降低的致動脈粥樣化及發炎標記物二者(圖 46、47、49 和 50)，沒有增加肌肉或肝毒性的證據。

【0920】自完成的臨床研究之賈卡賓尼鈣鹽水合物晶形 1 功效(包括所有的背景療法)之綜合分析顯示降低約 21% 之平均 LDL-C。在最高的穩態他汀類下給出之賈卡賓尼鈣鹽水合物晶形 1 顯示他汀強度依賴效應。不受任何理論的束縛，他汀強度依賴效應係與三個與賈卡賓尼的醫藥上可接受之鹽的作用機制有關的因子有關：1) 賈卡賓尼的醫藥上可接受之鹽增強 VLDL 餘留物清除率，導致降低的血管內 LDL-C 形成；2) 降低血管內 LDL-C 生產能容許基礎 LDL

受體含量更有效地移除現有較小的 LDL-C 池；及 3) 賈卡賓尼的醫藥上可接受之鹽阻斷肝膽固醇及三酸甘油酯合成，有可能降低肝 VLDL 生產。他汀類抑制膽固醇合成及向上調節 LDL 受體表現以實現 LDL-C 降低。他汀越有效，則對該等過程的效應越大。

【0921】不受任何理論的束縛，咸信當他汀強度增加時，LDL-C 降低的百分比減少可能係由於賈卡賓尼的醫藥上可接受之鹽對降低肝膽固醇生產的效應較小。低強度他汀類對肝膽固醇合成及 LDL 受體表現的效應未達最優化，且因此賈卡賓尼的醫藥上可接受之鹽係藉由經過餘留受體以增強致動脈粥樣化前驅體清除率以及添加額外的肝膽固醇合成抑制而顯示更大的降 LDL-C。在最高的他汀含量下，如在此實施例中，膽固醇合成已受到顯著的抑制，因此不受任何理論的束縛而使 LDL 受體高度表現及賈卡賓尼的醫藥上可接受之鹽可能限制額外的肝膽固醇合成效應，但可能仍維持降低血管內 LDL-C 生產。

【0922】此研究支持除了 LDL-C 以外的其他致動脈粥樣化脂蛋白可衝擊病患的殘留心血管(CV)風險且 ApoB 和非 HDL-C 的降低可與改進 CV 結果有更好的互相關聯。最新的孟德爾(Mendelian)隨機化分析示意降低 LDL-C 的臨床效應可能與降低含 ApoB 之脂蛋白粒子有關(Ference 等人之 JAMA 2017;318 (10):947-956)。與賈卡賓尼的醫藥上可接受之鹽的作用機制一致，患有混合型異常血脂症之病患顯示分別以 23%、19%、26%、34% 和 33% 降低更多的 LDL-

C、非 HDL-C、apoB、apoE 和 TG(圖 48)。

【0923】 CANTOS 研究 (Novartis) 報導當康納單抗 (canakinumab) 添加至他汀類時進一步降低 hsCRP 而不調節 LDL-C 或其他的脂質，其提供以降低發炎而使 CV 風險降低的概念驗證。因此，降低致動脈粥樣化脂蛋白及 CRP 二者之劑 (諸如賈卡賓尼的醫藥上可接受之鹽) 可不受任何理論的束縛而具有比單獨的降血脂可見之更大的 CV 風險效應。

【0924】 總之，作為最高劑量的背景他汀類之輔助性療法的賈卡賓尼鈣鹽水合物晶形 1 具有良好的耐受性且顯示降低的 LDL-C。沒有觀察到肌肉或肝相關毒性的證據。觀察到以降低的非 HDL-C、apoB 及 apoE 反映之降低的致動脈粥樣化負擔。以降低的血清 hsCRP 觀察到降低的發炎。在患有具有特別高的致動脈粥樣化粒子負擔之混合型異常血脂症的病患之心臟代謝群體中觀察到更大的賈卡賓尼鈣鹽水合物晶形 1 效應。再者，對致動脈粥樣化脂蛋白及 hsCRP 二者之安全性、耐受性及功效支持了持續的臨床發展。

【序列表】

<110> 美商珍費爾醫療公司
(GEMPHIRE THERAPEUTICS INC.)

<120> 賈卡賓尼(gem cabene)、其醫藥上可接受之鹽、
彼等之組成物及使用彼等之方法

<140> TW 107113223

<141> 2018-04-18

<150> US 62/584,576
<151> 2017-11-10

<150> US 62/569,358
<151> 2017-10-06

<150> US 62/486,822
<151> 2017-04-18

<150> US 62/486,728
<151> 2017-04-18

<160> 60

<170> PatentIn 版本 3.5

<210> 1
<211> 19
<212> DNA
<213> 家鼠

<400> 1
ttccaggctt tgggcatca 19

<210> 2
<211> 24
<212> DNA
<213> 家鼠

<400> 2
atgttcagca tggcagcag tgtg 24

<210> 3
<211> 19
<212> DNA
<213> 家鼠

<400> 3
tatggccca agccctcaca 19

<210> 4
<211> 24
<212> DNA
<213> 家鼠

<400> 4
ggagtagaca aggtacaacc catc 24

<210> 5
<211> 19
<212> DNA

201902471

<213> 家鼠

<400> 5
gcatccacgt gttggctca

19

<210> 6
<211> 23
<212> DNA
<213> 家鼠

<400> 6
ctccagccta ctcattggga tca

23

<210> 7
<211> 22
<212> DNA
<213> 家鼠

<400> 7
aagagcatcc gacactgctg ac

22

<210> 8
<211> 24
<212> DNA
<213> 家鼠

<400> 8
agcacagcct gaatagccac atac

24

<210> 9
<211> 20
<212> DNA
<213> 家鼠

<400> 9
tgagccctgc tcagcaaaga

20

<210> 10
<211> 21
<212> DNA
<213> 家鼠

<400> 10
gaggacctga tccgtccaca a

21

<210> 11
<211> 24
<212> DNA
<213> 家鼠

<400> 11
gggacagctt agcctctaca ccaa

24

<210> 12
<211> 21
<212> DNA
<213> 家鼠

<400> 12
gactggtacg ggccacaaga a

21

201902471

<210> 13
<211> 22
<212> DNA
<213> 家鼠

<400> 13
gagaccagca gtcggcgtc ca 22

<210> 14
<211> 22
<212> DNA
<213> 家鼠

<400> 14
ggagctgctc agttcaactc ca 22

<210> 15
<211> 19
<212> DNA
<213> 家鼠

<400> 15
accgctgggt tcctgaaag 19

<210> 16
<211> 22
<212> DNA
<213> 家鼠

<400> 16
tcaggcacat ccatagacag ca 22

<210> 17
<211> 20
<212> DNA
<213> 家鼠

<400> 17
gcaagttcag ctgcctgcaa 20

<210> 18
<211> 23
<212> DNA
<213> 家鼠

<400> 18
atgccgtgga tgaactgagg taa 23

<210> 19
<211> 22
<212> DNA
<213> 家鼠

<400> 19
accactgctc aggtccactg tc 22

<210> 20
<211> 22

201902471

<212> DNA
<213> 家鼠

<400> 20
gctgtcacta tcccgagtt ca 22

<210> 21
<211> 25
<212> DNA
<213> 家鼠

<400> 21
atgtggact ttgtgctatc tccag 25

<210> 22
<211> 20
<212> DNA
<213> 家鼠

<400> 22
agttcagtgc ccgccagttc 20

<210> 23
<211> 22
<212> DNA
<213> 家鼠

<400> 23
tgaccttcat cccagagcct tc 22

<210> 24
<211> 20
<212> DNA
<213> 家鼠

<400> 24
ggcatgagcg ggtatccatc 20

<210> 25
<211> 22
<212> DNA
<213> 家鼠

<400> 25
ggatgacagg ctgcagcta tg 22

<210> 26
<211> 20
<212> DNA
<213> 家鼠

<400> 26
ggaacgttaag tcggcgatg 20

<210> 27
<211> 22
<212> DNA
<213> 家鼠

<400> 27

gaagcgggac tctgtccctca ag	22
<210> 28 <211> 22 <212> DNA <213> 家鼠	
<400> 28 cagcagctga gccacacctgta tc	22
<210> 29 <211> 25 <212> DNA <213> 家鼠	
<400> 29 ctaaggtagcg tgcaggagtc cgata	25
<210> 30 <211> 24 <212> DNA <213> 家鼠	
<400> 30 cagaagccgg tgaacttgtc agta	24
<210> 31 <211> 24 <212> DNA <213> 家鼠	
<400> 31 ggtgcttgag gaccataaat gaga	24
<210> 32 <211> 22 <212> DNA <213> 家鼠	
<400> 32 gcacgtgcag ttggtaagg ac	22
<210> 33 <211> 21 <212> DNA <213> 家鼠	
<400> 33 gtgacacctcat tgccctgtgac c	21
<210> 34 <211> 24 <212> DNA <213> 家鼠	
<400> 34 ttaaggaccca gacttcaccc agac	24
<210> 35	

201902471

<211> 21	
<212> DNA	
<213> 家鼠	
<400> 35 gataacctgg atgccgtcg t g	21
<210> 36	
<211> 25	
<212> DNA	
<213> 家鼠	
<400> 36 cttcacgctc ttgagacttt ggttc	25
<210> 37	
<211> 22	
<212> DNA	
<213> 家鼠	
<400> 37 tggacgttat attgggccgt tc	22
<210> 38	
<211> 23	
<212> DNA	
<213> 家鼠	
<400> 38 gttagggcatg ggtcaccagt aag	23
<210> 39	
<211> 19	
<212> DNA	
<213> 家鼠	
<400> 39 ttccaggctt tgccatca	19
<210> 40	
<211> 24	
<212> DNA	
<213> 家鼠	
<400> 40 atgttcagca tgttcagcag tgtg	24
<210> 41	
<211> 21	
<212> DNA	
<213> 家鼠	
<400> 41 caacgatgat gcacttgca a	21
<210> 42	
<211> 25	
<212> DNA	
<213> 家鼠	

201902471

<400> 42	25
ctccaggtag ctatggta ct ccaga	
<210> 43	
<211> 22	
<212> DNA	
<213> 家鼠	
<400> 43	22
tccaggatga ggacatgagc ac	
<210> 44	
<211> 23	
<212> DNA	
<213> 家鼠	
<400> 44	23
gaacgtcaca caccaggcagg tta	
<210> 45	
<211> 18	
<212> DNA	
<213> 家鼠	
<400> 45	18
tgcaccacaaa ccgaagtc	
<210> 46	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> 家鼠	
<400> 46	20
gtcagaagcc agcgttcacc	
<210> 47	
<211> 23	
<212> DNA	
<213> 家鼠	
<400> 47	23
gccaaagggtt gacttcaaga aca	
<210> 48	
<211> 21	
<212> DNA	
<213> 家鼠	
<400> 48	21
aggctcctcc ttccaggta a	
<210> 49	
<211> 24	
<212> DNA	
<213> 家鼠	
<400> 49	24
gcctgtacgg gatcatactg gttc	

201902471

<210> 50
<211> 24
<212> DNA
<213> 家鼠

<400> 50
ccagagcgct ggtcatgttag taga 24

<210> 51
<211> 25
<212> DNA
<213> 家鼠

<400> 51
agaggctata gctgggagca gaaac 25

<210> 52
<211> 21
<212> DNA
<213> 家鼠

<400> 52
gcaaggccta acattccagc a 21

<210> 53
<211> 25
<212> DNA
<213> 家鼠

<400> 53
aaagacttgtt attcaagaac cctca 25

<210> 54
<211> 23
<212> DNA
<213> 家鼠

<400> 54
cctctgttat aaacggcaga gca 23

<210> 55
<211> 24
<212> DNA
<213> 家鼠

<400> 55
ctctactttgg gaccaagacc atga 24

<210> 56
<211> 24
<212> DNA
<213> 家鼠

<400> 56
ccattgagat tggaatggct acag 24

<210> 57
<211> 24
<212> DNA
<213> 家鼠

<400> 57	
cgggacactg tacggagact acaa	24
<210> 58	
<211> 21	
<212> DNA	
<213> 家鼠	
<400> 58	
gtggccagtg agagccata a	21
<210> 59	
<211> 24	
<212> DNA	
<213> 家鼠	
<400> 59	
tgtgacttcc acatcctgaa acaa	24
<210> 60	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> 家鼠	
<400> 60	
gcaccgtggg cacaacttac	20



201902471

【發明摘要】

【中文發明名稱】

賈卡賓尼 (gemcabene)、其醫藥上可接受之鹽、彼等之組成物及使用彼等之方法

【英文發明名稱】

GEMCABENE, PHARMACEUTICALLY ACCEPTABLE SALTS
THEREOF, COMPOSITIONS THEREOF AND METHODS OF USE
THEREFOR

【中文】

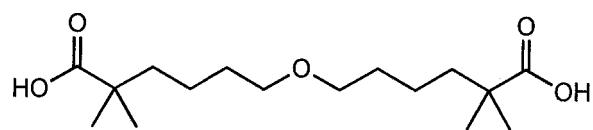
本發明提供賈卡賓尼(gemcabene)的醫藥上可接受之鹽(該醫藥上可接受之鹽具有35微米至約90微米之PSD90)、彼等之醫藥組成物及使用彼等治療各種症狀之方法，該等症狀包括混合型異常血脂症及由脂蛋白代謝疾患、葡萄糖代謝疾患、心血管疾患、肝疾病、腎疾病、肺疾病、肌肉疾病和發炎所致之疾病。本發明亦關於包含賈卡賓尼的醫藥上可接受之鹽(該醫藥上可接受之鹽具有40微米至約75微米之PSD90)及隨意地一或多種治療活性劑(諸如他汀類(statins))之醫藥組成物。本發明另關於純化粗製賈卡賓尼之方法，其包含令該粗製賈卡賓尼溶解在庚烷中以提供該粗製賈卡賓尼之庚烷溶液，及令該庚烷溶液冷卻至10°C至15°C範圍之溫度以沈澱賈卡賓尼及賈卡賓尼的醫藥上可接受之鹽，令該鹽以本發明所揭示之方法純化。

【英文】

This present invention provides pharmaceutically acceptable salts of gemcabene, the pharmaceutically acceptable salt having a PSD90 of 35 μm to about 90 μm , pharmaceutical compositions thereof, and methods of use therefor in treatment of various conditions, including mixed dyslipidemia and diseases that result as a consequence of disorders of lipoprotein metabolism, disorders of glucose metabolism, cardiovascular disorders, diseases of the liver, diseases of the kidney, diseases of the lung, disease of the muscle and inflammation. The present disclosure also relates to pharmaceutical compositions comprising a pharmaceutically acceptable salt of gemcabene, the pharmaceutically acceptable salt having a PSD90 of 40 μm to about 75 μm and optionally one or more therapeutically active agents, such as statins. The present disclosure further relates to a method of purifying crude gemcabene comprising dissolving the crude gemcabene in heptane to provide a heptane solution of the crude gemcabene and cooling the heptane solution to a temperature ranging from 10 °C to 15 °C to precipitate gemcabene and a pharmaceutically acceptable salt of the gemcabene, which was purified by the methods disclosed herein.

【指定代表圖】第(1A、1B)圖
【代表圖之符號簡單說明】

【特徵化學式】



【發明申請專利範圍】

【第1項】

一種賈卡賓尼(gemcabene)的醫藥上可接受之鹽，該醫藥上可接受之鹽具有如以雷射光繞射所測量的40微米至約75微米範圍之PSD90，且當以約50毫克至約900毫克之劑量投予人個體時提供在穩態下約200微克·小時/毫升至在穩態下約6000微克·小時/毫升範圍之血漿賈卡賓尼AUC₍₀₋₂₄₎。

【第2項】

一種賈卡賓尼的醫藥上可接受之鹽，該醫藥上可接受之鹽具有如以雷射光繞射所測量的40微米至約75微米範圍之PSD90，且當以約50毫克至約900毫克之單一劑量投予人個體後提供約50微克·小時/毫升至約7500微克·小時/毫升範圍之血漿賈卡賓尼AUC_{last}。

【第3項】

根據申請專利範圍第1或2項的醫藥上可接受之鹽，其中該醫藥上可接受之鹽具有下列特徵之溶解輪廓(%溶解值)：(1)在37°C ±5°C下於pH 5.0乙酸鉀緩衝液中以不超過45分鐘的至少80% %溶解值，其係以使用210奈米偵測波長的高性能液相層析術測量，或(2)在37°C ±5°C下於pH 5.0乙酸鉀緩衝液中以不超過30分鐘的至少70% %溶解值，其係以使用210奈米偵測波長的高性能液相層析術測量。

【第4項】

根據申請專利範圍第1或2項的醫藥上可接受之鹽，其

中該醫藥上可接受之鹽為鈣鹽。

【第5項】

一種用於純化粗製賈卡賓尼之方法，其中該粗製賈卡賓尼包含不超過3% w/w之2,2,7,7-四甲基-辛烷-1,8-二酸，其係以高性能液相層析術測定，該方法包含：

令該粗製賈卡賓尼溶解在庚烷中以提供該粗製賈卡賓尼之庚烷溶液；及

令該庚烷溶液冷卻至10°C至15°C範圍之溫度以沈澱賈卡賓尼，其中該賈卡賓尼包含0.5% w/w或低於0.5% w/w之2,2,7,7-四甲基-辛烷-1,8-二酸，其係以高性能液相層析術測定。

【第6項】

根據申請專利範圍第5項之方法，其另包含：

令該賈卡賓尼溶解在庚烷中以提供該賈卡賓尼之庚烷溶液；及

令該庚烷溶液冷卻至10°C至15°C範圍之溫度以沈澱再結晶之賈卡賓尼。

【第7項】

根據申請專利範圍第5項之方法，其另包含：

容許2或多個莫耳當量之異丁酸鹼金屬鹽烯醇化物與1莫耳當量之雙-(4-鹵丁基)醚反應以提供粗製賈卡賓尼鹽；及

令該粗製賈卡賓尼鹽酸化以提供該粗製賈卡賓尼。

【第8項】

一種根據申請專利範圍第5至7項中任一項之方法所製得的賈卡賓尼。

【第9項】

一種根據申請專利範圍第8項的賈卡賓尼的醫藥上可接受之鹽。

【第10項】

根據申請專利範圍第9項的醫藥上可接受之鹽，其中該醫藥上可接受之鹽為鈣鹽。

【第11項】

根據申請專利範圍第9項的醫藥上可接受之鹽，其中該醫藥上可接受之鹽包含該醫藥上可接受之鹽的3% w/w至5% w/w之水，其係以卡爾-費歇爾(Karl-Fisher)分析測定。

【第12項】

根據申請專利範圍第9項的醫藥上可接受之鹽，其中該醫藥上可接受之鹽包含該醫藥上可接受之鹽的0.07% w/w或低於0.07% w/w之異丁酸，其係以離子層析術測定。

【第13項】

根據申請專利範圍第9項的醫藥上可接受之鹽，其中該醫藥上可接受之鹽包含2.5 ppm或低於2.5 ppm之雙-(4-氯丁基)醚，其係以氣相層析術測定。

【第14項】

根據申請專利範圍第9項的醫藥上可接受之鹽，其中該醫藥上可接受之鹽包含2.5 ppm或低於2.5 ppm之6-(4-氯丁氧基)-2,2-二甲基-己酸，其係以氣相層析術測定。

【第15項】

根據申請專利範圍第9項的醫藥上可接受之鹽，其中該醫藥上可接受之鹽包含2.5 ppm或低於2.5 ppm之1-氯-4-羥基丁烷，其係以氣相層析術測定。

【第16項】

一種組成物，其包含有效量的根據申請專利範圍第1、2及9至15項中任一項的醫藥上可接受之鹽及醫藥上可接受之載劑或媒劑。

【第17項】

一種用於治療或預防肝疾病或異常肝症狀之方法，其包含對有需要該治療或預防的個體投予有效量的根據申請專利範圍第1、2及9至15項中任一項的醫藥上可接受之鹽。

【第18項】

一種用於治療或預防脂蛋白代謝疾患之方法，其包含對有需要該治療或預防的個體投予有效量的根據申請專利範圍第1、2及9至15項中任一項的醫藥上可接受之鹽。

【第19項】

根據申請專利範圍第18項之方法，其中該脂蛋白代謝疾患為異常血脂症、異常脂蛋白血症、混合型異常血脂症、動脈粥狀硬化心血管疾病(ASCVD)、IIb型高血脂症、家族性合併型高血脂症、家族性高膽固醇血症、家族性乳糜微粒血症候群、高三酸甘油酯血症、異常β-脂蛋白血症、代謝症候群、脂蛋白過度生產、脂蛋白缺乏症、非胰

島素依賴性糖尿病、膽汁中異常脂質消除、代謝疾患、膽汁中異常磷脂質消除、膽汁中異常氣固醇消除、異常膽汁生產、高膽固醇血症、高血脂症或內臟性肥胖。

【第20項】

一種降低個體血清或血漿中個體的總膽固醇濃度、低密度脂蛋白膽固醇濃度、低密度脂蛋白濃度、極低密度脂蛋白膽固醇濃度、極低密度脂蛋白濃度、非 HDL 膽固醇濃度、非 HDL 濃度、脂蛋白元 B 濃度、三酸甘油酯濃度、脂蛋白元 C-III 濃度、C-反應性蛋白濃度、血纖維蛋白原濃度、脂蛋白(a)濃度、介白素-6 濃度、血管生成素樣蛋白 3 濃度、血管生成素樣蛋白 4 濃度、PCSK9 濃度或血清澱粉樣 A 濃度之方法，其包含對有需要該降低的個體投予有效量的根據申請專利範圍第 1、2 及 9 至 15 項中任一項的醫藥上可接受之鹽。

【第21項】

一種治療或預防疾患或症狀之方法，其包含對有需要該治療或預防的個體投予有效量的根據申請專利範圍第 1、2 及 9 至 15 項中任一項的醫藥上可接受之鹽，其中該疾患或症狀為血栓形成、血凝塊、原發性心血管事件、繼發性心血管事件、進展成非酒精性脂肪肝疾病、非酒精性脂肪肝炎、肝硬化、肝細胞癌、肝衰竭、胰臟炎、肺纖維變性或 IIB 型高脂蛋白血症。

【第22項】

一種降低個體的血栓形成、血凝塊、原發性心血管事

件、繼發性心血管事件、進展成非酒精性脂肪肝疾病、非酒精性脂肪肝炎、肝硬化、肝細胞癌、肝衰竭、胰臟炎、肺纖維變性或IIB型高脂蛋白血症的風險之方法，其包含對有需要該降低的個體投予有效量的根據申請專利範圍第1、2及9至15項中任一項的醫藥上可接受之鹽。

【第23項】

一種降低或抑制個體的肝纖維變性、脂肪變性、氣球狀變性(ballooning)或發炎的進展之方法，其包含對有需要該降低或抑制的個體投予有效量的根據申請專利範圍第1、2及9至15項中任一項的醫藥上可接受之鹽。

【第24項】

一種降低餐後脂血症或預防延長的餐後脂血症之方法，其包含對有需要該降低或預防的個體投予有效量的根據申請專利範圍第1、2及9至15項中任一項的醫藥上可接受之鹽。

【第25項】

一種降低個體的纖維變性分數或非酒精性脂肪肝疾病活性分數之方法，其包含對有需要該降低的個體投予有效量的根據申請專利範圍第1、2及9至15項中任一項的醫藥上可接受之鹽。

【第26項】一種穩定、減退或維持個體的纖維變性分數或非酒精性脂肪肝疾病活性分數之方法，其包含對有需要該穩定、減退或維持的個體投予有效量的根據申請專利範圍第1、2及9至15項中任一項的醫藥上可接受之鹽。

【第 27 項】

一種減慢個體的纖維變性分數或非酒精性脂肪肝疾病活性分數進展之方法，其包含對有需要該減慢的個體投予有效量的根據申請專利範圍第 1、2 及 9 至 15 項中任一項的醫藥上可接受之鹽。

【第 28 項】

一種降低個體的肝脂肪含量之方法，其包含對有需要該降低的個體投予有效量的根據申請專利範圍第 1、2 及 9 至 15 項中任一項的醫藥上可接受之鹽。

【第 29 項】

一種治療或預防葡萄糖代謝疾患之方法，其包含對有需要該治療或預防的個體投予有效量的根據申請專利範圍第 1、2 及 9 至 15 項中任一項的醫藥上可接受之鹽。

【第 30 項】

一種治療或預防心血管疾患或相關性血管疾患之方法，其包含對有需要該治療或預防的個體投予有效量的根據申請專利範圍第 1、2 及 9 至 15 項中任一項的醫藥上可接受之鹽。

【第 31 項】

一種治療或預防發炎之方法，其包含對有需要該治療或預防的個體投予有效量的根據申請專利範圍第 1、2 及 9 至 15 項中任一項的醫藥上可接受之鹽。

【第 32 項】

根據申請專利範圍第 31 項之方法，其中該發炎係由病

患之血漿或血清中增加的C-反應性蛋白濃度表示。

【第33項】

一種預防或降低發展胰臟炎的風險之方法，其包含對有需要該預防或降低的個體投予有效量的根據申請專利範圍第1、2及9至15項中任一項的醫藥上可接受之鹽。

【第34項】

一種治療或預防肺疾患之方法，其包含對有需要該治療或預防的個體投予有效量的根據申請專利範圍第1、2及9至15項中任一項的醫藥上可接受之鹽。

【第35項】

根據申請專利範圍第34項之方法，其中該肺疾患為慢性阻塞性肺疾病或特發性肺纖維變性。

【第36項】

一種治療或預防肌肉骨骼不適症之方法，其包含對有需要該治療或預防的個體投予有效量的根據申請專利範圍第1、2及9至15項中任一項的醫藥上可接受之鹽。

【第37項】

一種降低個體的LDL-C濃度之方法，其包含對有需要該降低的個體投予有效量的根據申請專利範圍第1、2及9至15項中任一項的醫藥上可接受之鹽。

