



(21)申請案號：112116717 (22)申請日：中華民國 112 (2023) 年 05 月 05 日

(51)Int. Cl. : A61K31/404 (2006.01) A61K9/00 (2006.01)
A61P31/14 (2006.01)

(30)優先權：2022/05/12 美國 63/341,074
2023/05/01 世界智慧財產權組織 PCT/IB2023/054527

(71)申請人：美商健生醫藥公司 (美國) JANSSEN PHARMACEUTICALS, INC. (US)
美國

(72)發明人：阿克爾特 奧利佛 ACKAERT, OLIVER (BE)；巴格特 崔斯坦 BAGUET, TRISTAN (BE)；波曼 克蕾兒 BALMAIN, CLAIRE (BE)；戈維爾茲 尼爾 GOEYVAERTS, NELE (BE)；赫蕊拉 塔拉斯娜 古勒爾莫 HERRERA-TARACENA, GUILLERMO (US)；杭特詹斯 迪姆菲 HUNTJENS, DYMPHY (NL)；萊舒爾特 芙蕾雅 RASSCHAERT, FREYA (BE)；舒羅彥 布朗 SCHROYEN, BRAM (BE)；索莫斯 伊凡 SOMERS, IVAN (BE)

(74)代理人：陳彥希；何愛文

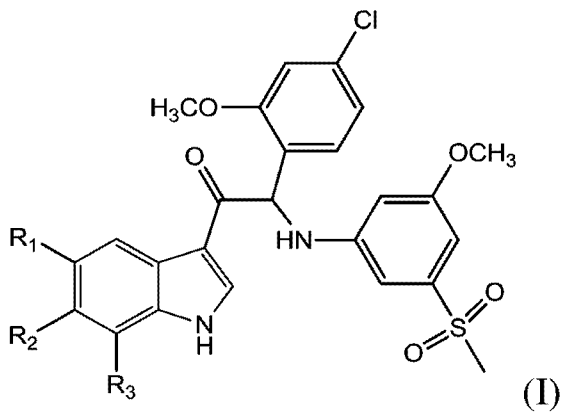
申請實體審查：無 申請專利範圍項數：15 項 圖式數：17 共 214 頁

(54)名稱

登革熱病毒感染之治療及／或預防

(57)摘要

本發明係關於一種用於預防及／或治療登革熱病毒感染之式(I)之化合物，其中該式(I)之化合物係以口服劑型向處於進食或禁食狀態之人類投予，且其中該式(I)之化合物對應於



其立體異構形式、醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、或多形體；該化合物係選自下列之群組，其中：

R₁ 係 H，R₂ 係 F，且 R₃ 係 H 或 CH₃，

R₁ 係 H、CH₃、或 F，R₂ 係 OCH₃，且 R₃ 係 H，

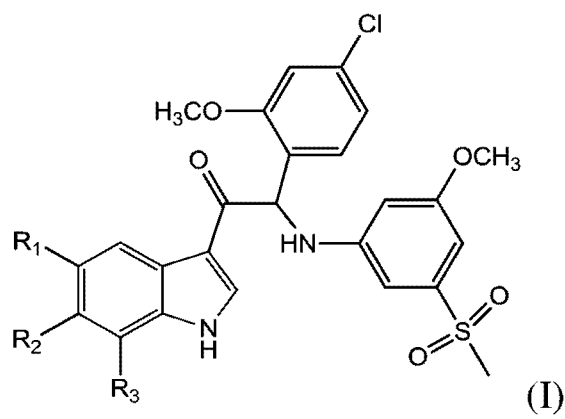
R₁ 係 H，R₂ 係 OCH₃，且 R₃ 係 CH₃，

R₁ 係 CH₃，R₂ 係 F，且 R₃ 係 H，

R₁ 係 CF₃ 或 OCF₃，R₂ 係 H，且 R₃ 係 H，

R₁ 係 OCF₃，R₂ 係 OCH₃，且 R₃ 係 H，
R₁ 係 OCF₃，R₂ 係 H，且 R₃ 係 CH₃。

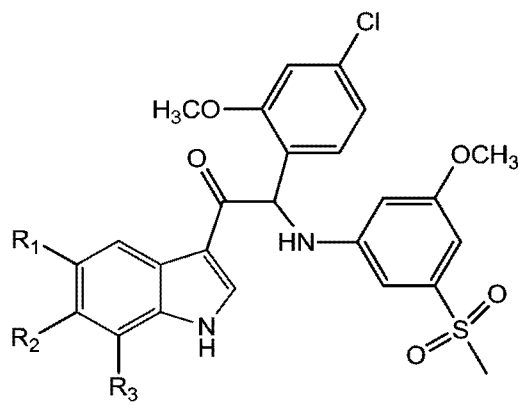
The present invention relates to a compound of formula (I) for use in the prevention and/or treatment of dengue viral infections, wherein the compound of formula (I) is administered in an oral dosage form to a human in either a fed or fasted state and wherein said compound of formula (I) corresponds to



a stereo-isomeric form, a pharmaceutically acceptable salt, solvate or polymorph thereof; said compound is selected from the group wherein:

- R₁ is H, R₂ is F and R₃ is H or CH₃,
- R₁ is H, CH₃ or F, R₂ is OCH₃ and R₃ is H,
- R₁ is H, R₂ is OCH₃ and R₃ is CH₃,
- R₁ is CH₃, R₂ is F and R₃ is H,
- R₁ is CF₃ or OCF₃, R₂ is H and R₃ is H,
- R₁ is OCF₃, R₂ is OCH₃ and R₃ is H,
- R₁ is OCF₃, R₂ is H and R₃ is CH₃.

特徵化學式：





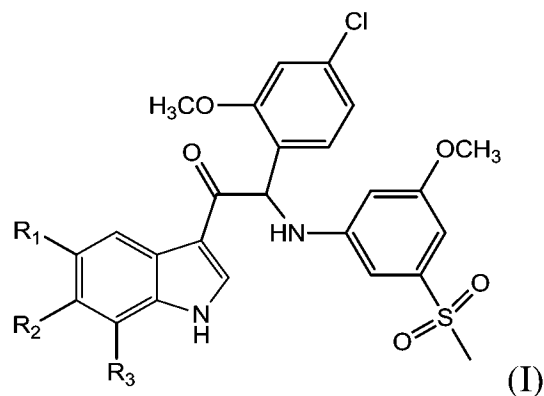
【發明摘要】

【中文發明名稱】登革熱病毒感染之治療及/或預防

【英文發明名稱】 TREATMENT AND/OR PREVENTION OF DENGUE VIRAL
INFECTION

【中文】

本發明係關於一種用於預防及/或治療登革熱病毒感染之式(I)之化合物，其中該式(I)之化合物係以口服劑型向處於進食或禁食狀態之人類投予，且其中該式(I)之化合物對應於



其立體異構形式、醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、或多形體；該化合物係選自下列之群組，其中：

R_1 係H， R_2 係F，且 R_3 係H或 CH_3 ，

R_1 係H、 CH_3 、或F， R_2 係 OCH_3 ，且 R_3 係H，

R_1 係H， R_2 係 OCH_3 ，且 R_3 係 CH_3 ，

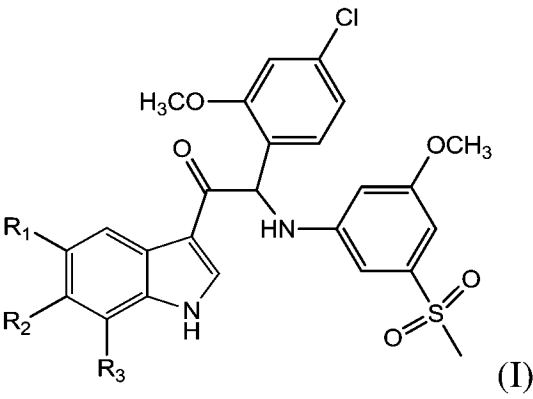
R_1 係 CH_3 ， R_2 係F，且 R_3 係H，

R_1 係 CF_3 或 OCF_3 ， R_2 係H，且 R_3 係H，

R_1 係 OCF_3 ， R_2 係 OCH_3 ，且 R_3 係H，
 R_1 係 OCF_3 ， R_2 係H，且 R_3 係 CH_3 。

【英文】

The present invention relates to a compound of formula (I) for use in the prevention and/or treatment of dengue viral infections, wherein the compound of formula (I) is administered in an oral dosage form to a human in either a fed or fasted state and wherein said compound of formula (I) corresponds to



a stereo-isomeric form, a pharmaceutically acceptable salt, solvate or polymorph thereof; said compound is selected from the group wherein:

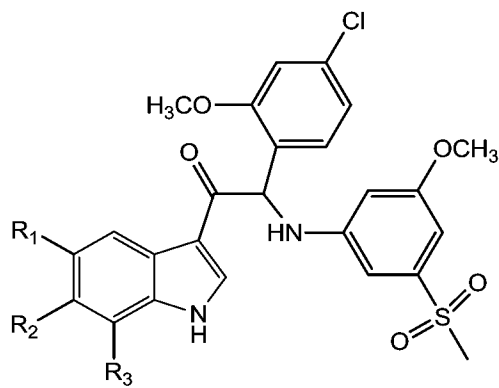
- R_1 is H, R_2 is F and R_3 is H or CH_3 ,
- R_1 is H, CH_3 or F, R_2 is OCH_3 and R_3 is H,
- R_1 is H, R_2 is OCH_3 and R_3 is CH_3 ,
- R_1 is CH_3 , R_2 is F and R_3 is H,
- R_1 is CF_3 or OCF_3 , R_2 is H and R_3 is H,
- R_1 is OCF_3 , R_2 is OCH_3 and R_3 is H,

R₁ is OCF₃, R₂ is H and R₃ is CH₃.

【指定代表圖】 無

【代表圖之符號簡單說明】 無

【特徵化學式】



【發明說明書】

【中文發明名稱】登革熱病毒感染之治療及/或預防

【英文發明名稱】 TREATMENT AND/OR PREVENTION OF DENGUE VIRAL
INFECTION

【技術領域】

相關申請案之交互參照

【0001】 本申請案主張2022年5月12日申請之美國臨時專利申請案第63/341,074號的優先權，其全部內容之全文係明確地以引用方式併入本文中。

【0002】 本發明係關於經取代之吡啶衍生物在製造用於治療及/或預防登革熱病毒感染之醫藥調配物的用途、及向處於進食或禁食狀態之有需要之對象投予該醫藥調配物。本發明進一步提供一種用於治療及/或預防登革熱病毒感染之方法。

【先前技術】

【0003】 登革熱係由4種抗原性不同的DENV血清型（DENV-1、-2、-3、及-4）中之任一者引起的，其等屬於黃病毒科中之黃病毒屬。DENV係人類病原體，其透過受感染之斑蚊屬(*genus Aedes*)雌性蚊子之叮咬傳播。登革熱在超過125個國家中流行，且亦已在美國(US)屬地波多黎各、薩摩亞、及維京群島再次流行。目前全球約一半人口有感染DENV之風險。根據世界衛生組織(World Health Organization, WHO)，登革熱係2019年全球健康之10大威脅之一。

【0004】 登革熱在整個熱帶地區廣泛傳播，當地風險之變化受降雨、溫度、及快速都市化影響。登革熱病例數目之指數成長反映蚊子媒介之全球傳播，此係由氣候變化及更重要地人口成長、都市化、及全球化驅動。

【0005】 登革熱病例之實際數目被少報，且許多病例被錯誤分類為其他發熱性疾病，諸如瘧疾。據估計，全球每年有3.9億DENV感染，其中9600萬感染有臨床表現（呈疾病之任何嚴重性）。平均而言，每年約500,000例登革熱病例因嚴重且危及生命之疾病而需要住院，且多達25,000名患者死於登革熱。因此，需要開發用於預防及治療登革熱之抗DENV分子。

【0006】 目前，無可用的登革熱特異性治療，且因此，臨床治療本質上主要係支持性的。

【0007】 近年來，為疾病預防用途開發之藥物作為預防登革熱之潛在替代品正慢慢受到更多關注。疾病預防可能有益於前往登革熱流行地區的旅行者（例如援助人員、遊客、商務及軍事旅行者、及外籍人士）、以及生活在流行地區的弱勢族群。藉由預防病毒血症及/或藉由降低病毒負荷量，可顯著降低甚至預防登革熱相關之發病率及死亡率。此外，有效且安全的登革熱抗病毒化合物仍可用作治療劑。

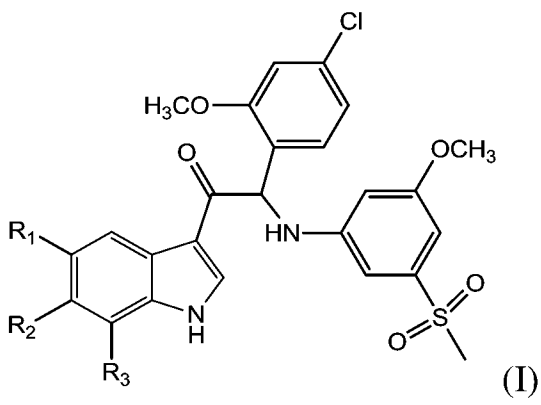
【0008】 WO 2016/180696揭示用於預防及治療登革熱病毒感染之化合物。然而，對於允許治療及/或預防動物（更具體而言，人類）之登革熱疾病（亦稱為登革熱）之藥劑，存在巨大且未滿足的醫療需求。

【0009】 在疾病預防中，給藥方案應盡可能精簡且盡可能安全，以確保最大療法依從性。例如，每日給藥(QD)具有數個優點，諸如較低峰谷比，食物攝取之影響變得不那麼關鍵，且患者之丸劑負擔可減低；然而，QD可能對療

法依從性有限制。每週給藥(Q7D)可能是具有潛在有利療法依從性的可行選擇，儘管其可能與某些限制相關聯，諸如較高峰谷比、患者潛在較高之丸劑負擔、及在食物攝取中潛在較大之作用。

【發明內容】

【0010】 本發明係關於一種用於預防及/或治療登革熱病毒感染之式(I)之化合物，其中該式(I)之化合物係以口服劑型向處於進食或禁食狀態之人類對象投予，其中該式(I)之化合物對應於



其立體異構形式、醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、或多形體；該化合物係選自下列之群組，其中：

- R₁ 係 H，R₂ 係 F，且 R₃ 係 H 或 CH₃，
- R₁ 係 H、CH₃、或 F，R₂ 係 OCH₃，且 R₃ 係 H，
- R₁ 係 H，R₂ 係 OCH₃，且 R₃ 係 CH₃，
- R₁ 係 CH₃，R₂ 係 F，且 R₃ 係 H，
- R₁ 係 CF₃ 或 OCF₃，R₂ 係 H，且 R₃ 係 H，

R_1 係 OCF_3 ， R_2 係 OCH_3 ，且 R_3 係 H ，

R_1 係 OCF_3 ， R_2 係 H ，且 R_3 係 CH_3 。

【0011】 本發明之實施例包括以口服劑型向處於進食狀態之人類投予的化合物；較佳地其中該人類在投予該口服劑型之前或在投予該口服劑型之同時處於進食狀態。

【0012】 本發明之進一步實施例包括以包含醫藥調配物之固體劑型投予的化合物，該調配物較佳地包含纖維素衍生物，諸如羥丙基甲基纖維素(HPMC)、或甲基丙烯酸共聚物、或其組合。

【0013】 本發明亦提供一種用於預防及/或治療登革熱病毒感染之醫藥調配物，該調配物包含

a)如上文所述之式(I)化合物；及

b1)甲基丙烯酸共聚物、或

b2)纖維素衍生物，諸如羥丙基甲基纖維素(HPMC)；

其中該醫藥調配物係以口服劑型向處於進食或禁食狀態之人類投予。該人類有感染登革熱病毒之風險或已感染登革熱病毒。

【0014】 本發明亦關於用於治療及/或預防登革熱病毒感染之此類醫藥調配物及/或固體劑型。

【圖式簡單說明】

【0015】 以下以舉實例方式給出但不意欲將本發明僅限於所述具體實施例的實施方式可結合隨附圖式得到最佳理解。

〔圖 1〕表示單次 400 mg 劑量的根據本發明之化合物(a)之 AUC_{last} (ng h/mL)隨禁食條件下之治療而變動的箱形圖：口服溶液（治療 A）或 SF1b（治療 B）。

〔圖 2〕表示單次 400 mg 劑量的根據本發明之化合物(a)之 AUC_{last} (ng h/mL)隨禁食條件下之治療而變動的箱形圖：口服溶液（治療 A）或 SF2b（治療 C）。

〔圖 3〕表示單次 800 mg 劑量的根據本發明之化合物(a) (SF2a/b)之 AUC_{last} (ng h/mL)隨禁食或進食條件下之治療而變動的箱形圖：禁食條件（治療 D 及治療 J）、標準化早餐（治療 E）、高脂肪高卡路里早餐（治療 K）、低脂肪低卡路里早餐（治療 L）、低脂肪高卡路里早餐（治療 M）。

〔圖 4〕表示單次 200 mg 劑量的根據本發明之化合物(a) (SF2a/b)之 AUC_{last} (ng h/mL)隨禁食或進食條件下之治療而變動的箱形圖：禁食條件（治療 F）、標準化早餐（治療 G）、低脂肪低卡路里早餐（治療 N）、低脂肪高卡路里早餐（治療 O）。

〔圖 5〕表示繪製化合物(a)之平均(SD)血漿濃度(ng/mL)在治療第 1 天至多 12 小時的圖。第 I 小組對應於在第 1 天及第 2 天每天投予兩次(BID) 450 mg 化合物(a)之負載劑量(LD)，接著在第 3 天、第 10 天、第 17 天、及第 24 天每週投予一次(Q7D) 900 mg 之維持劑量(MD)。第 III 小組對應於在第 1 天及第 2 天每天投予兩次(BID) 150 mg 化合物(a)之負載劑量，接著在第 3 天、第 10 天、第 17 天、及第 24 天每週投予一次(Q7D) 300 mg 之維持劑量。

〔圖 6〕表示繪製化合物(a)之平均(SD)血漿濃度(ng/mL)在治療第 2 天至多 12 小時的圖。第 I 小組對應於在第 1 天及第 2 天每天投予兩次(BID) 450 mg 化合物(a)之 LD，接著在第 3 天、第 10 天、第 17 天、及第 24 天每週投予一次 900 mg 之 MD。第 III 小組對應於在第 1 天及第 2 天每天投予兩次(BID) 150 mg 化合物(a)之 LD，接著在第 3 天、第 10 天、第 17 天、及第 24 天每週投予一次(Q7D) 300 mg 之 MD。

〔圖 7〕表示繪製化合物(a)之平均(SD)血漿濃度(ng/mL)在治療第 3 天至多 12 小時的圖。第 I 小組對應於在第 1 天及第 2 天每天投予兩次(BID) 450 mg 化合物(a)之 LD，接著在第 3 天、第 10 天、第 17 天、及第 24 天每週投予一次 900 mg 之 MD。第 III 小組對應於在第 1 天及第 2 天每天投予兩次(BID) 150 mg 化合物(a)之 LD，接著在第 3 天、第 10 天、第 17 天、及第 24 天每週投予一次(Q7D) 300 mg 之 MD。

〔圖 8〕表示繪製化合物(a)之平均(SD)血漿濃度(ng/mL)在治療第 3 天至第 6 天至多 72 小時的圖。第 I 小組對應於在第 1 天及第 2 天每天投予兩次(BID) 450 mg 化合物(a)之 LD，接著在第 3 天、第 10 天、第 17 天、及第 24 天每週投予一次 900 mg 之 MD。第 III 小組對應於在第 1 天及第 2 天每天投予兩次(BID) 150 mg 化合物(a)之 LD，接著在第 3 天、第 10 天、第 17 天、及第 24 天每週投予一次(Q7D) 300 mg 之 MD。

〔圖 9〕表示繪製化合物(a)之平均(SD)血漿濃度(ng/mL)在治療第 24 天至多 12 小時的圖。第 I 小組對應於在第 1 天及第 2 天每天投予兩次(BID) 450 mg 化合物(a)之 LD，接著在第 3 天、第 10 天、第 17 天、及第 24 天每週投予一次 900 mg 之 MD。第 III 小組對應於在第 1 天及第 2 天每天投

予兩次(BID) 150 mg 化合物(a)之 LD，接著在第 3 天、第 10 天、第 17 天、及第 24 天每週投予一次(Q7D) 300 mg 之 MD。

〔圖 10〕表示繪製化合物(a)之平均(SD)血漿濃度(ng/mL)在治療第 24 天至第 59 天至多 840 小時的圖。第 I 小組對應於在第 1 天及第 2 天每天投予兩次(BID) 450 mg 化合物(a)之 LD，接著在第 3 天、第 10 天、第 17 天、及第 24 天每週投予一次(Q7D) 900 mg 之 MD。第 III 小組對應於在第 1 天及第 2 天每天投予兩次(BID) 150 mg 化合物(a)之 LD，接著在第 3 天、第 10 天、第 17 天、及第 24 天每週投予一次(Q7D) 300 mg 之 MD。

〔圖 11〕表示繪製化合物(a)之平均(SD)血漿濃度(ng/mL)在治療第 1 天至多 12 小時的圖。第 II 小組對應於在第 1 天及第 2 天每天投予兩次(BID) 450 mg 化合物(a)之 LD，接著在第 3 天、第 6 天、第 10 天、第 13 天、第 17 天、第 20 天、第 24 天、及第 27 天每 3 天投予一次(Q3D)或每 4 天投予一次(Q4D) 450 mg 之 MD。第 IV 小組對應於在第 1 天及第 2 天每天投予兩次(BID) 150 mg 化合物(a)之 LD，接著在第 3 天、第 6 天、第 10 天、第 13 天、第 17 天、第 20 天、第 24 天、及第 27 天每 3 天投予一次(Q3D)或每 4 天投予一次(Q4D) 150 mg 之 MD。

〔圖 12〕表示繪製化合物(a)之平均(SD)血漿濃度(ng/mL)在治療第 2 天至多 12 小時的圖。第 II 小組對應於在第 1 天及第 2 天每天投予兩次(BID) 450 mg 化合物(a)之 LD，接著在第 3 天、第 6 天、第 10 天、第 13 天、第 17 天、第 20 天、第 24 天、及第 27 天每 3 天投予一次(Q3D)或每 4 天投予一次(Q4D) 450 mg 之 MD。第 IV 小組對應於在第 1 天及第 2 天每天投予兩次(BID) 150 mg 化合物(a)之 LD，接著在第 3 天、第 6 天、第 10 天、第

13 天、第 17 天、第 20 天、第 24 天、及第 27 天每 3 天投予一次(Q3D)或每 4 天投予一次(Q4D) 150 mg 之 MD。

〔圖 13〕表示繪製化合物(a)之平均(SD)血漿濃度(ng/mL)在治療第 3 天至多 12 小時的圖。第 II 小組對應於在第 1 天及第 2 天每天投予兩次(BID) 450 mg 化合物(a)之 LD，接著在第 3 天、第 6 天、第 10 天、第 13 天、第 17 天、第 20 天、第 24 天、及第 27 天每 3 天投予一次(Q3D)或每 4 天投予一次(Q4D) 450 mg 之 MD。第 IV 小組對應於在第 1 天及第 2 天每天投予兩次(BID) 150 mg 化合物(a)之 LD，接著在第 3 天、第 6 天、第 10 天、第 13 天、第 17 天、第 20 天、第 24 天、及第 27 天每 3 天投予一次(Q3D)或每 4 天投予一次(Q4D) 150 mg 之 MD。

〔圖 14〕表示繪製化合物(a)之平均(SD)血漿濃度(ng/mL)在治療第 3 天至第 6 天至多 72 小時的圖。第 II 小組對應於在第 1 天及第 2 天每天投予兩次(BID) 450 mg 化合物(a)之 LD，接著在第 3 天、第 6 天、第 10 天、第 13 天、第 17 天、第 20 天、第 24 天、及第 27 天每 3 天投予一次(Q3D)或每 4 天投予一次(Q4D) 450 mg 之 MD。第 IV 小組對應於在第 1 天及第 2 天每天投予兩次(BID) 150 mg 化合物(a)之 LD，接著在第 3 天、第 6 天、第 10 天、第 13 天、第 17 天、第 20 天、第 24 天、及第 27 天每 3 天投予一次(Q3D)或每 4 天投予一次(Q4D) 150 mg 之 MD。

〔圖 15〕表示繪製化合物(a)之平均(SD)血漿濃度(ng/mL)在治療第 27 天至多 12 小時的圖。第 II 小組對應於在第 1 天及第 2 天每天投予兩次(BID) 450 mg 化合物(a)之 LD，接著在第 3 天、第 6 天、第 10 天、第 13 天、第 17 天、第 20 天、第 24 天、及第 27 天每 3 天投予一次(Q3D)或每 4 天投予

一次(Q4D) 450 mg 之 MD。第 IV 小組對應於在第 1 天及第 2 天每天投予兩次(BID) 150 mg 化合物(a)之 LD，接著在第 3 天、第 6 天、第 10 天、第 13 天、第 17 天、第 20 天、第 24 天、及第 27 天每 3 天投予一次(Q3D)或每 4 天投予一次(Q4D) 150 mg 之 MD。

〔圖 16〕表示繪製化合物(a)之平均(SD)血漿濃度(ng/mL)在治療第 27 天至第 62 天至多 840 小時的圖。第 II 小組對應於在第 1 天及第 2 天每天投予兩次(BID) 450 mg 化合物(a)之 LD，接著在第 3 天、第 6 天、第 10 天、第 13 天、第 17 天、第 20 天、第 24 天、及第 27 天每 3 天投予一次(Q3D)或每 4 天投予一次(Q4D) 450 mg 之 MD。第 IV 小組對應於在第 1 天及第 2 天每天投予兩次(BID) 150 mg 化合物(a)之 LD，接著在第 3 天、第 6 天、第 10 天、第 13 天、第 17 天、第 20 天、第 24 天、及第 27 天每 3 天投予一次(Q3D)或每 4 天投予一次(Q4D) 150 mg 之 MD。

〔圖 17〕表示繪製化合物(a)之平均血漿濃度(ng/mL)對時間(天數)的圖。

第一圖(標題為「450/900 BID2d/Q7D」)對應於第 I 小組：在第 1 天及第 2 天每天投予兩次(BID) 450 mg 化合物(a)之 LD，接著在第 3 天、第 10 天、第 17 天、及第 24 天每週投予一次(Q7D) 900 mg 之 MD。

第二圖(標題為「450/450 BID2d/Q3D-Q4D」)對應於第 II 小組：在第 1 天及第 2 天每天投予兩次(BID) 450 mg 化合物(a)之 LD，接著在第 3 天、第 6 天、第 10 天、第 13 天、第 17 天、第 20 天、第 24 天、及第 27 天每 3 天投予一次(Q3D)或每 4 天投予一次(Q4D) 450 mg 之 MD。

第三圖（標題為「150/300 BID2d/Q7D」）對應於第III小組：在第1天及第2天每天投予兩次(BID) 150 mg化合物(a)之LD，接著在第3天、第10天、第17天、及第24天每週投予一次(Q7D) 300 mg之MD。

第四圖（標題為「150/150 BID2d/Q3D-Q4D」）對應於第IV小組：在第1天及第2天每天投予兩次(BID) 150 mg化合物(a)之LD，接著在第3天、第6天、第10天、第13天、第17天、第20天、第24天、及第27天每3天投予一次(Q3D)或每4天投予一次(Q4D) 150 mg之MD。

【實施方式】

【0016】 藉由參照下列描述，包括下列用語彙編及總結實例，可更充分地理解本揭露。應理解的是，為了清楚起見，本文在不同態樣之上下文中描述的所揭示之醫藥調配物及方法的某些特徵亦可在單一態樣中組合提供。相反地，為了簡潔起見，在單一態樣之上下文中描述的所揭示之醫藥調配物及方法的各種特徵亦可單獨或以任何子組合提供。

【0017】 本文所給出之一些定量表現未以用語「約(about)」限定。應理解的是，無論是否明確使用用語「約」，本文所給出之每一個數量皆意欲指實際的給定值，且亦意欲指基於所屬技術領域中之通常知識可合理推斷的此類給定值之近似值，包括由於此類給定值之實驗及/或測量條件所致之近似值。如本文中使用的用語「約」或「大約(approximately)」在指數值或範圍時，允許該值或範圍之一定程度的可變性，例如，在所述值或所述範圍限制之10%內（亦即 $\pm 10\%$ ）、5%內（亦即 $\pm 5\%$ ）、或2.5%內（亦即 $\pm 2.5\%$ ）。

【0018】 在本說明書之說明及申請專利範圍中，用語「包含(comprise)」及「含有(contain)」以及用語之變體例如「包含(comprising/comprises)」意指「包括但不限於(including but not limited to)」，不意欲（且不）排除其他組分。

【0019】 藉由端點之數值範圍之敘述包括所有整數，且當適當時，包括納入該範圍內之分數（例如，1至5當提及例如數個元件時可包括1、2、3、4，且當提及例如測量時亦可包括1.5、2、2.75、及3.80）。端點之敘述亦包括端點值本身（例如，1.0至5.0包括1.0及5.0兩者）。本文所述之任何數值範圍意欲包括納入其中之所有子範圍。

【0020】 本說明書中所引用之所有參考文獻之全文皆特此以引用方式併入本文中。具體而言，本文具體提及之所有參考文獻之教示以引用方式併入本文中。

【0021】 本說明書通篇提及「一個實施例」或「一實施例」意指關於該實施例描述之特定特徵、結構、或特性係包括於本發明之至少一個實施例中。因此，在本說明書通篇各處出現之「在一個實施例中」或「在一實施例中」之片語未必皆指相同實施例（但可以）。再者，如所屬技術領域中具有通常知識者從本揭露中將顯而易見，在一或多個實施例中，特定特徵、結構、或特性可以任何合適的方式組合。再者，如所屬技術領域中具有通常知識者所理解，雖然本文所述之一些實施例包括其他實施例中之一些特徵但不包括其他特徵，但不同實施例之特徵之組合意欲在本發明之範疇內，且形成不同實施例。

【0022】 如本文中所使用，用語「治療(treat/treating/treatment)」任何疾病、病況、症候群、或病症在一個實施例中係指改善該疾病、病況、症候群、

或病症（亦即減緩或阻止或減少該疾病或其至少一種臨床症狀的發展）。在另一實施例中，「治療」係指減輕或改善至少一個身體參數，包括患者可能無法覺察之參數。在進一步實施例中，「治療」係指在身體上（例如可覺察症狀之穩定）、在生理上（例如身體參數之穩定）、或在兩者上調節疾病、病況、症候群、或病症。在又另一實施例中，「治療」係指預防或延緩疾病、病況、症候群或病症的發生或發展或進展。

【0023】 如本文中所使用，用語「預防(prevent/prevention/preventing)」係指降低獲得或發展給定疾病、病況、症候群、或病症之風險，或降低或抑制未患病但已經或可能接近患有該疾病、病況、症候群、或病症之人的對象之再發或該疾病、病況、症候群、或病症。

【0024】 如本文中所使用，用語「登革熱病毒(Dengue virus)」係指黃病毒科之單正股RNA病毒；已知黃病毒登革熱之四種不同但密切相關的血清型，即所謂的DENV-1、-2、-3、及-4。由蚊子或蜃傳播之黃病毒引起人類危及生命的感染，諸如腦炎及出血熱。

【0025】 如本文中所使用，用語「登革熱病毒感染(dengue viral infection)」係指由登革熱病毒引起之至少一種病況、症候群、症狀、病症、及/或疾病。

【0026】 用語「禁食狀態(fasted state)」或「禁食條件(fasted condition)」在本文中係用於指對象（較佳地人類對象）在所關注時間點（諸如投予式(I)之化合物之時間）之前已至少4小時未進食。在一實施例中，處於禁食狀態之對象（較佳地人類對象）在投予式(I)之化合物前已至少0.25小時(h)、較佳地至少0.5 h、較佳地至少1 h、較佳地至少2 h、較佳地至少3 h、較佳地至少5 h、較佳

地至少6 h、較佳地至少7 h、較佳地至少8 h、較佳地至少9 h、較佳地至少10 h、較佳地至少11 h、較佳地至少12 h、較佳地至少8 h至至多12 h、更佳地至少10 h、或其中之任何子範圍未進食。在一實施例中，處於禁食狀態之對象（較佳地人類對象）在投予式(I)之化合物前已至少0.25小時(h)、0.5 h、1 h、2 h、3 h、5 h、6 h、7 h、8 h、9 h、10 h、11 h、或12 h、較佳地至少8 h至12 h、更佳地至少10 h、或其中之任何子範圍未進食。在一些實施例中，「禁食狀態」意指對象（較佳地人類對象）在投予式(I)之化合物前已在至少0.25小時(h)、較佳地至少0.5 h、較佳地至少1 h、較佳地至少2 h、較佳地至少3 h、較佳地至少5 h、較佳地至少6 h、較佳地至少7 h、較佳地至少8 h、較佳地至少9 h、較佳地至少10 h、較佳地至少11 h、較佳地至少12 h、較佳地至少8 h至至多12 h、更佳地至少10 h內攝入不超過10大卡、較佳地不超過20大卡、較佳地不超過30大卡、較佳地不超過40大卡、較佳地不超過50大卡（kcal、大卡(Calorie)、Cal）、或其中之任何子範圍，或不超過10 kcal，較佳地不超過20 kcal、較佳地不超過30 kcal、較佳地不超過40 kcal、較佳地不超過50 kcal。在一些實施例中，「禁食狀態」意指對象（較佳地人類對象）在投予式(I)之化合物前已在至少0.25小時(h)、0.5 h、1 h、2 h、3 h、5 h、6 h、7 h、8 h、9 h、10 h、11 h、或12 h、較佳地至少8 h至12 h、更佳地至少10 h內未攝入10、20、30、40、或50大卡（kcal、大卡(Calorie)、Cal）、或其中之任何子範圍，或超過10、20、30、40、或50 kcal。在一些實施例中，「禁食狀態」意指對象（較佳地人類對象）已在投予式(I)之化合物前在至少0.25小時(h)、較佳地至少0.5 h、較佳地至少1 h、較佳地至少2 h、較佳地至少3 h、較佳地至少5 h、較佳地至少6 h、較佳地至少7 h、較佳地至少8 h、較佳地至少9 h、較佳地至少10 h、較佳地至少11

h、較佳地至少12 h、較佳地至少8 h至至多12 h、更佳地至少10 h、或其中之任何子範圍內攝入至多10 kcal、較佳地至多20 kcal、較佳地至多30 kcal、較佳地至多40 kcal、較佳地至多50 kcal、較佳地至多100 kcal、較佳地至多150 kcal、較佳地至多200 kcal、較佳地至多250 kcal、較佳地至多300 kcal、或其中之任何子範圍。在一些實施例中，「禁食狀態」意指對象（較佳地人類對象）已在投予式(I)之化合物前在至少0.25小時(h)、0.5 h、1 h、2 h、3 h、5 h、6 h、7 h、8 h、9 h、10 h、11 h、或12 h、較佳地至少8 h至12 h、更佳地至少10 h、或其中之任何子範圍內攝入至多10、20、30、40、50、100、150、200、250、300 kcal、或其中之任何子範圍。在一些實施例中，「禁食狀態」意指對象（較佳地人類對象）已攝入至多10 kcal、較佳地至多20 kcal、較佳地至多30 kcal、較佳地至多40 kcal、較佳地至多50 kcal、較佳地至多100 kcal、較佳地至多150 kcal、較佳地至多200 kcal、較佳地至多250 kcal、較佳地至多300 kcal、或其中之任何子範圍、及至多0.1 g的脂肪、較佳地至多0.2 g、較佳地至多0.3 g、較佳地至多0.4 g、較佳地至多0.5 g、較佳地至多0.6 g、較佳地至多0.7 g、較佳地至多0.8 g、較佳地至多0.9 g的脂肪；或至多1 g的脂肪、較佳地至多2 g、較佳地至多3 g、較佳地至多4 g、較佳地至多5 g的脂肪；或至多6 g的脂肪、較佳地至多7 g、較佳地至多8 g、較佳地至多9 g、較佳地至多10 g的脂肪；或至多11 g的脂肪、例如至多12 g、例如至多13 g、例如至多14 g、例如至多15 g的脂肪；或至多16 g的脂肪、例如至多17 g、例如至多18 g、例如至多19 g、例如至多20 g的脂肪；或至多21 g的脂肪、例如至多22 g、例如至多23 g、例如至多24 g、例如至多25 g的脂肪；或至多26 g的脂肪、例如至多27 g、例如至多28 g、例如至多29 g、例如至多30 g的脂肪；或至多31 g的脂肪、例如至多32 g、例如至多33

g、例如至多34 g、例如至多35 g的脂肪；或至多36 g的脂肪、例如至多37 g、例如至多38 g、例如至多39 g、例如至多40 g的脂肪；或至多41 g的脂肪、例如至多42 g、例如至多43 g、例如至多44 g、例如至多45 g的脂肪；或其中包含之任何特定量或範圍，其係在投予式(I)之化合物前在至少0.25小時(h)、較佳地至少0.5 h、較佳地至少1 h、較佳地至少2 h、較佳地至少3 h、較佳地至少5 h、較佳地至少6 h、較佳地至少7 h、較佳地至少8 h、較佳地至少9 h、較佳地至少10 h、較佳地至少11 h、較佳地至少12 h、較佳地至少8 h至至多12 h、更佳地至少10 h、或其中之任何子範圍內。在一些實施例中，「禁食狀態」意指對象（較佳地人類對象）已攝入至多10、20、30、40、50、100、150、200、250、300 kcal、或其中之任何子範圍、及至多0.1 g、0.2 g、0.3 g、0.4 g、0.5 g、0.6 g、0.7 g、0.8 g、或0.9 g的脂肪；或至多1 g、2 g、3 g、4 g、或5 g的脂肪；或至多6 g、7 g、8 g、9 g、或10 g的脂肪；或至多11 g、12 g、13 g、14 g、或15 g的脂肪；或至多16 g、17 g、18 g、18 g、19 g、或20 g的脂肪；或至多21 g、22 g、23 g、24 g、或25 g的脂肪；或至多26 g、27 g、28 g、29 g、或30 g的脂肪；或至多31 g、32 g、33 g、34 g、或35 g的脂肪；或至多36 g、37 g、38 g、39 g、或40 g的脂肪；或至多41 g、42 g、43 g、44 g、或45 g的脂肪；或其中包含之任何特定量或範圍，其係在投予式(I)之化合物前在至少0.25小時(h)、0.5 h、1 h、2 h、3 h、5 h、6 h、7 h、8 h、9 h、10 h、11 h、或12 h、較佳地至少8 h至12 h、更佳地至少10 h、或其中之任何子範圍內。在一些實施例中，「禁食狀態」意指對象（較佳地人類對象）已攝入至多10 kcal、較佳地至多20 kcal、較佳地至多30 kcal、較佳地至多40 kcal、較佳地至多50 kcal、較佳地至多100 kcal、較佳地至多150 kcal、較佳地至多200 kcal、較佳地至多250 kcal、較佳地

至多300 kcal、或其中之任何子範圍、及至多0.1 g的脂肪、較佳地至多0.2 g、較佳地至多0.3 g、較佳地至多0.4 g、較佳地至多0.5 g、較佳地至多0.6 g、較佳地至多0.7 g、較佳地至多0.8 g、較佳地至多0.9 g的脂肪；或至多1 g的脂肪、較佳地至多2 g、較佳地至多3 g、較佳地至多4 g、較佳地至多5 g的脂肪；或至多6 g的脂肪、較佳地至多7 g、較佳地至多8 g、較佳地至多9 g、較佳地至多10 g的脂肪；或至多11 g的脂肪、較佳地至多12 g、較佳地至多13 g、較佳地至多14 g、較佳地至多15 g的脂肪；或至多16 g的脂肪、較佳地至多17 g、較佳地至多18 g、較佳地至多19 g、較佳地至多20 g的脂肪；或至多21 g的脂肪、較佳地至多22 g、較佳地至多23 g、較佳地至多24 g、較佳地至多25 g的脂肪；或其中包含之任何特定量或範圍，其係在投予式(I)之化合物前在至少0.25小時(h)、較佳地至少0.5 h、較佳地至少1 h、較佳地至少2 h、較佳地至少3 h、較佳地至少5 h、較佳地至少6 h、較佳地至少7 h、較佳地至少8 h、較佳地至少9 h、較佳地至少10 h、較佳地至少11 h、較佳地至少12 h、較佳地至少8 h至至多12 h、更佳地至少10 h、或其中之任何子範圍內。在一些實施例中，「禁食狀態」意指對象（較佳地人類對象）已攝入至多10、20、30、40、50、100、150、200、250、300 kcal、或其中之任何子範圍、及至多0.1 g、0.2 g、0.3 g、0.4 g、0.5 g、0.6 g、0.7 g、0.8 g、或0.9 g的脂肪；或至多1 g、2 g、3 g、4 g、或5 g的脂肪；或至多6 g、7 g、8 g、9 g、或10 g的脂肪；或至多11 g、12 g、13 g、14 g、或15 g的脂肪；或至多16 g、17 g、18 g、18 g、19 g、或20 g的脂肪；或至多21 g、22 g、23 g、24 g、或25 g的脂肪；或其中包含之任何特定量或範圍，其係在投予式(I)之化合物前在至少0.25小時(h)、0.5 h、1 h、2 h、3 h、5 h、6 h、7 h、8 h、9 h、10 h、11 h、或12 h、較佳地至少8 h至12 h、更佳地至少10

h、或其中之任何子範圍內。在一些實施例中，「禁食狀態」意指對象（較佳地人類對象）已攝入至多0.1 g的脂肪、較佳地至多0.2 g、較佳地至多0.3 g、較佳地至多0.4 g、較佳地至多0.5 g、較佳地至多0.6 g、較佳地至多0.7 g、較佳地至多0.8 g、較佳地至多0.9 g的脂肪；或至多1 g的脂肪、較佳地至多2 g、較佳地至多3 g、較佳地至多4 g、較佳地至多5 g的脂肪；或至多6 g的脂肪、較佳地至多7 g、較佳地至多8 g、較佳地至多9 g、較佳地至多10 g的脂肪；或至多11 g的脂肪、較佳地至多12 g、較佳地至多13 g、較佳地至多14 g、較佳地至多15 g的脂肪；或至多16 g的脂肪、較佳地至多17 g、較佳地至多18 g、較佳地至多19 g、較佳地至多20 g的脂肪；或至多21 g的脂肪、較佳地至多22 g、較佳地至多23 g、較佳地至多24 g、較佳地至多25 g的脂肪；或其中包含之任何特定量或範圍，其係在投予式(I)之化合物前在至少0.25小時(h)、較佳地至少0.5 h、較佳地至少1 h、較佳地至少2 h、較佳地至少3 h、較佳地至少5 h、較佳地至少6 h、較佳地至少7 h、較佳地至少8 h、較佳地至少9 h、較佳地至少10 h、較佳地至少11 h、較佳地至少12 h、較佳地至少8 h至至多12 h、更佳地至少10 h、或其中之任何子範圍內。在一些實施例中，「禁食狀態」意指對象（較佳地人類對象）已攝入至多0.1 g、0.2 g、0.3 g、0.4 g、0.5 g、0.6 g、0.7 g、0.8 g、或0.9 g的脂肪；或至多1 g、2 g、3 g、4 g、或5 g的脂肪；或至多6 g、7 g、8 g、9 g、或10 g的脂肪；或至多11 g、12 g、13 g、14 g、或15 g的脂肪；或至多16 g、17 g、18 g、18 g、19 g、或20 g的脂肪；或至多21 g、22 g、23 g、24 g、或25 g的脂肪；或其中包含之任何特定量或範圍，其係在投予式(I)之化合物前在至少0.25小時(h)、0.5 h、1 h、2 h、3 h、5 h、6 h、7 h、8 h、9 h、10 h、11 h、或12 h、較佳地至少8 h至12 h、更佳地至少10 h、或其中之任何子範圍內。在一些實施

例中，「禁食狀態」意指對象（較佳地人類對象）已攝入至多0.1 g的脂肪、較佳地至多0.2 g、較佳地至多0.3 g、較佳地至多0.4 g、較佳地至多0.5 g、較佳地至多0.6 g、較佳地至多0.7 g、較佳地至多0.8 g、較佳地至多0.9 g的脂肪；或至多1 g的脂肪、較佳地至多2 g、較佳地至多3 g、較佳地至多4 g、較佳地至多5 g的脂肪；或至多6 g的脂肪、較佳地至多7 g、較佳地至多8 g、較佳地至多9 g、較佳地至多10 g的脂肪；或至多11 g的脂肪、較佳地至多12 g、較佳地至多13 g、較佳地至多14 g、較佳地至多15 g的脂肪；或至多16 g的脂肪、較佳地至多17 g、較佳地至多18 g、較佳地至多19 g、較佳地至多20 g的脂肪；或至多21 g的脂肪、較佳地至多22 g、較佳地至多23 g、較佳地至多24 g、較佳地至多25 g的脂肪；或至多26 g的脂肪、較佳地至多27 g、較佳地至多28 g、較佳地至多29 g、較佳地至多30 g的脂肪；或至多31 g的脂肪、較佳地至多32 g、較佳地至多33 g、較佳地至多34 g、較佳地至多35 g的脂肪；或至多36 g的脂肪、較佳地至多37 g、較佳地至多38 g、較佳地至多39 g、較佳地至多40 g的脂肪；或至多41 g的脂肪、較佳地至多42 g、較佳地至多43 g、較佳地至多44 g、較佳地至多45 g的脂肪；或其中包含之任何特定量或範圍，其係在投予式(I)之化合物前在至少0.25小時(h)、較佳地至少0.5 h、較佳地至少1 h、較佳地至少2 h、較佳地至少3 h、較佳地至少5 h、較佳地至少6 h、較佳地至少7 h、較佳地至少8 h、較佳地至少9 h、較佳地至少10 h、較佳地至少11 h、較佳地至少12 h、較佳地至少8 h至至多12 h、更佳地至少10 h、或其中之任何子範圍內。在一些實施例中，「禁食狀態」意指對象（較佳地人類對象）已攝入至多0.1 g、0.2 g、0.3 g、0.4 g、0.5 g、0.6 g、0.7 g、0.8 g、或0.9 g的脂肪；或至多1 g、2 g、3 g、4 g、或5 g的脂肪；或至多6 g、7 g、8 g、9 g、或10 g的脂肪；或至多11 g、12 g、13

g、14 g、或15 g的脂肪；或至多16 g、17 g、18 g、18 g、19 g、或20 g的脂肪；或至多21 g、22 g、23 g、24 g、或25 g的脂肪；或至多26 g、27 g、28 g、29 g、或30 g的脂肪；或至多31 g、32 g、33 g、34 g、或35 g的脂肪；或至多36 g、37 g、38 g、39 g、或40 g的脂肪；或至多41 g、42 g、43 g、44 g、或45 g的脂肪；或其中包含之任何特定量或範圍，其係在投予式(I)之化合物前在至少0.25小時(h)、0.5 h、1 h、2 h、3 h、5 h、6 h、7 h、8 h、9 h、10 h、11 h、或12 h、較佳地至少8 h至12 h、更佳地至少10 h、或其中之任何子範圍內。

【0027】 如本文中所使用，用語「進食狀態(fed state)」或「進食條件(fed condition)」在本文中係用於指對象（較佳地人類對象）在所關注時間點（諸如投予式(I)之化合物之時間）之前的少於或至多4小時已進食。在一實施例中，處於進食狀態之對象在投予式(I)之化合物前已進食至多5分鐘(min)、較佳地至多10 min、較佳地至多0.25小時(h)、較佳地至多0.5 h、較佳地至多1 h、較佳地至多2 h、較佳地至多3 h、較佳地至多4 h、較佳地至多5 h、較佳地至多6 h、較佳地至多7 h、較佳地至多8 h、較佳地至多9 h、較佳地至多10 h、較佳地至多11 h、較佳地至多12 h、較佳地至少0 min至至多2 h、較佳地至少5 min至至多2 h、更佳地至少0.25 h至至多1 h。在一實施例中，處於進食狀態之對象在投予式(I)之化合物前已進食至多5分鐘(min)、10 min、0.25小時(h)、0.5 h、1 h、2 h、3 h、4 h、5 h、6 h、7 h、8 h、9 h、10 h、11 h、或12 h、較佳地0 min至2 h或5 min至2 h、更佳地0.25 h至1 h。在一些實施例中，用語「進食狀態」意指人類對象已在投予式(I)之化合物前在例如至多5分鐘(min)、較佳地至多10 min、較佳地至多0.25小時(h)、較佳地至多0.5 h、較佳地至多1 h、較佳地至多2 h、較佳地至多3 h、較佳地至多4 h、較佳地至多5 h、較佳地至多6 h、較佳地

至多7 h、較佳地至多8 h、較佳地至多9 h、較佳地至多10 h、較佳地至多11 h、較佳地至多12 h、較佳地至少0 min至至多2 h、較佳地至少5 min至至多2 h、更佳地至少0.25 h至至多1 h內攝入至少10 kcal、較佳地至少20 kcal、較佳地至少30 kcal、較佳地至少40 kcal、較佳地至少50 kcal、較佳地至少100 kcal、較佳地至少150 kcal、較佳地至少200 kcal、較佳地至少250 kcal、較佳地至少300 kcal、較佳地至少350 kcal、較佳地至少400 kcal、較佳地至少450 kcal、較佳地至少500 kcal或更多、或其中之任何子範圍。在一些實施例中，用語「進食狀態」意指人類對象已在投予式(I)之化合物前在例如至多5分鐘(min)、10 min、0.25小時(h)、0.5 h、1 h、2 h、3 h、4 h、5 h、6 h、7 h、8 h、9 h、10 h、11 h、或12 h、較佳地0 min至2 h或5 min至2 h、更佳地0.25 h至1 h內攝入至少10、20、30、40、50、100、150、200、250、300、350、400、450、或500 kcal或更多、或其中之任何子範圍。在一些實施例中，用語「進食狀態」意指對象（較佳地人類對象）已攝入至少0.1 g的脂肪、較佳地至少0.2 g、較佳地至少0.3 g、較佳地至少0.4 g、較佳地至少0.5 g、較佳地至少0.6 g、較佳地至少0.7 g、較佳地至少0.8 g、較佳地至少0.9 g的脂肪、較佳地至少1 g的脂肪、較佳地至少2 g、較佳地至少3 g、較佳地至少4 g、較佳地至少5 g的脂肪、較佳地至少6 g的脂肪、較佳地至少7 g、較佳地至少8 g、較佳地至少9 g、較佳地至少10 g的脂肪、較佳地至少11 g的脂肪、較佳地至少12 g、較佳地至少13 g、較佳地至少14 g、較佳地至少15 g的脂肪；較佳地至少16 g的脂肪、較佳地至少17 g、較佳地至少18 g、較佳地至少19 g、較佳地至少20 g的脂肪；較佳地至少21 g的脂肪、較佳地至少22 g、較佳地至少23 g、較佳地至少24 g、較佳地至少25 g的脂肪；較佳地至少26 g的脂肪、較佳地至少27 g、較佳地至少28 g、較佳地至少29 g、

較佳地至少30 g的脂肪；較佳地至少31 g的脂肪、較佳地至少32 g、較佳地至少33 g、較佳地至少34 g、較佳地至少35 g的脂肪；較佳地至少36 g的脂肪、較佳地至少37 g、較佳地至少38 g、較佳地至少39 g、較佳地至少40 g的脂肪；較佳地至少41 g的脂肪、較佳地至少42 g、較佳地至少43 g、較佳地至少44 g、較佳地至少45 g的脂肪；較佳地至少46 g的脂肪、較佳地至少47 g、較佳地至少48 g、較佳地至少49 g、較佳地至少50 g的脂肪；較佳地至少51 g的脂肪、52 g、較佳地至少53 g、較佳地至少54 g、較佳地至少55 g的脂肪；較佳地至少56 g的脂肪、較佳地至少57 g、較佳地至少58 g、較佳地至少59 g、較佳地至少60 g的脂肪、或其中包含之任何特定量或範圍，其係在投予式(I)之化合物前在例如至多5分鐘(min)、較佳地至多10 min、較佳地至多0.25小時(h)、較佳地至多0.5 h、較佳地至多1 h、較佳地至多2 h、較佳地至多3 h、較佳地至多4 h、較佳地至多5 h、較佳地至多6 h、較佳地至多7 h、較佳地至多8 h、較佳地至多9 h、較佳地至多10 h、較佳地至多11 h、較佳地至多12 h、較佳地至少0 min至至多2 h、較佳地至少5 min至至多2 h、更佳地至少0.25 h至至多1 h內。在一些實施例中，用語「進食狀態」意指對象（較佳地人類對象）已攝入至少0.1 g、0.2 g、0.3 g、0.4 g、0.5 g、0.6 g、0.7 g、0.8 g、或0.9 g的脂肪、較佳地至少1 g、2 g、3 g、4 g、或5 g的脂肪、較佳地至少6 g、7 g、8 g、9 g、或10 g的脂肪、較佳地至少11 g、12 g、13 g、14 g、或15 g的脂肪；較佳地至少16 g、17 g、18 g、18 g、19 g、或20 g的脂肪；較佳地至少21 g、22 g、23 g、24 g、或25 g的脂肪；較佳地至少26 g、27 g、28 g、29 g、或30 g的脂肪；較佳地至少31 g、32 g、33 g、34 g、或35 g的脂肪；較佳地至少36 g、37 g、38 g、39 g、或40 g的脂肪；較佳地至少41 g、42 g、43 g、44 g、或45 g的脂肪；較佳地至少46

g、47 g、48 g、49 g、或50 g的脂肪；較佳地至少51 g、52 g、53 g、54 g、或55 g的脂肪；較佳地至少56 g、57 g、58 g、59 g、或60 g的脂肪、或其中包含之任何特定量或範圍，其係在投予式(I)之化合物前在例如至多5分鐘(min)、10 min、0.25小時(h)、0.5 h、1 h、2 h、3 h、4 h、5 h、6 h、7 h、8 h、9 h、10 h、11 h、或12 h、較佳地0 min至2 h或5 min至2 h、更佳地0.25 h至1 h內。在一些實施例中，用語「進食狀態」意指對象（較佳地人類對象）已攝入至少21 g的脂肪、較佳地至少22 g、較佳地至少23 g、較佳地至少24 g、較佳地至少25 g的脂肪；較佳地至少26 g的脂肪、較佳地至少27 g、較佳地至少28 g、較佳地至少29 g、較佳地至少30 g的脂肪；較佳地至少31 g的脂肪、較佳地至少32 g、較佳地至少33 g、較佳地至少34 g、較佳地至少35 g的脂肪；較佳地至少36 g的脂肪、較佳地至少37 g、較佳地至少38 g、較佳地至少39 g、較佳地至少40 g的脂肪；較佳地至少41 g的脂肪、較佳地至少42 g、較佳地至少43 g、較佳地至少44 g、較佳地至少45 g的脂肪；較佳地至少46 g的脂肪、較佳地至少47 g、較佳地至少48 g、較佳地至少49 g、較佳地至少50 g的脂肪；較佳地至少51 g的脂肪、較佳地至少52 g、較佳地至少53 g、較佳地至少54 g、較佳地至少55 g的脂肪；較佳地至少56 g的脂肪、較佳地至少57 g、較佳地至少58 g、較佳地至少59 g、較佳地至少60 g的脂肪、或其中包含之任何特定量或範圍，其係在投予式(I)之化合物前在例如至多5分鐘(min)、較佳地至多10 min、較佳地至多0.25小時(h)、較佳地至多0.5 h、較佳地至多1 h、較佳地至多2 h、較佳地至多3 h、較佳地至多4 h、較佳地至多5 h、較佳地至多6 h、較佳地至多7 h、較佳地至多8 h、較佳地至多9 h、較佳地至多10 h、較佳地至多11 h、較佳地至多12 h、較佳地至少0 min至至多2 h、較佳地至少5 min至至多2 h、更佳地至少0.25 h至至多1 h

內。在一些實施例中，用語「進食狀態」意指對象（較佳地人類對象）已攝入至少21 g、22 g、23 g、24 g、或25 g的脂肪；較佳地至少26 g、27 g、28 g、29 g、或30 g的脂肪；較佳地至少31 g、32 g、33 g、34 g、或35 g的脂肪；較佳地至少36 g、37 g、38 g、39 g、或40 g的脂肪；較佳地至少41 g、42 g、43 g、44 g、或45 g的脂肪；較佳地至少46 g、47 g、48 g、49 g、或50 g的脂肪；較佳地至少51 g、52 g、53 g、54 g、或55 g的脂肪；較佳地至少56 g、57 g、58 g、59 g、或60 g的脂肪、或其中包含之任何特定量或範圍，其係在投予式(I)之化合物前在例如至多5分鐘(min)、10 min、0.25小時(h)、0.5 h、1 h、2 h、3 h、4 h、5 h、6 h、7 h、8 h、9 h、10 h、11 h、或12 h、較佳地0 min至2 h或5 min至2 h、更佳地0.25 h至1 h內。在一些實施例中，用語「進食狀態」意指對象（較佳地人類對象）已攝入至少10 kcal、較佳地至少20 kcal、較佳地至少30 kcal、較佳地至少40 kcal、較佳地至少50 kcal、較佳地至少100 kcal、較佳地至少150 kcal、較佳地至少200 kcal、較佳地至少250 kcal、較佳地至少300 kcal、較佳地至少350 kcal、較佳地至少400 kcal、較佳地至少450 kcal、較佳地至少500 kcal或更多、或其中之任何子範圍、及至少0.1 g的脂肪、較佳地至少0.2 g、較佳地至少0.3 g、較佳地至少0.4 g、較佳地至少0.5 g、較佳地至少0.6 g、較佳地至少0.7 g、較佳地至少0.8 g、較佳地至少0.9 g的脂肪、較佳地至少1 g的脂肪、較佳地至少2 g、較佳地至少3 g、較佳地至少4 g、較佳地至少5 g的脂肪、較佳地至少6 g的脂肪、較佳地至少7 g、較佳地至少8 g、較佳地至少9 g、較佳地至少10 g的脂肪、較佳地至少11 g的脂肪、較佳地至少12 g、較佳地至少13 g、較佳地至少14 g、較佳地至少15 g的脂肪；較佳地至少16 g的脂肪、較佳地至少17 g、較佳地至少18 g、較佳地至少19 g、較佳地至少20 g的脂肪；較佳地至少21 g的

脂肪、較佳地至少22 g、較佳地至少23 g、較佳地至少24 g、較佳地至少25 g的脂肪；較佳地至少26 g的脂肪、較佳地至少27 g、較佳地至少28 g、較佳地至少29 g、較佳地至少30 g的脂肪；較佳地至少31 g的脂肪、較佳地至少32 g、較佳地至少33 g、較佳地至少34 g、較佳地至少35 g的脂肪；較佳地至少36 g、較佳地至少37 g、較佳地至少38 g、較佳地至少39 g、較佳地至少40 g的脂肪；較佳地至少41 g、較佳地至少42 g、較佳地至少43 g、較佳地至少44 g、較佳地至少45 g的脂肪；較佳地至少46 g、較佳地至少47 g、較佳地至少48 g、較佳地至少49 g、較佳地至少50 g的脂肪；較佳地至少51 g、較佳地至少52 g、較佳地至少53 g、較佳地至少54 g、較佳地至少55 g的脂肪；較佳地至少56 g、較佳地至少57 g、較佳地至少58 g、較佳地至少59 g、較佳地至少60 g的脂肪、或其中包含之任何特定量或範圍，其係在投予式(I)之化合物前在例如至多5分鐘(min)、較佳地至多10 min、較佳地至多0.25小時(h)、較佳地至多0.5 h、較佳地至多1 h、較佳地至多2 h、較佳地至多3 h、較佳地至多4 h、較佳地至多5 h、較佳地至多6 h、較佳地至多7 h、較佳地至多8 h、較佳地至多9 h、較佳地至多10 h、較佳地至多11 h、較佳地至多12 h、較佳地至少0 min至至多2 h、較佳地至少5 min至至多2 h、更佳地至少0.25 h至至多1 h內。在一些實施例中，用語「進食狀態」意指對象（較佳地人類對象）已攝入至少10、20、30、40、50、100、150、200、250、300、350、400、450、或500 kcal或更多、或其中之任何子範圍、及至少0.1 g、0.2 g、0.3 g、0.4 g、0.5 g、0.6 g、0.7 g、0.8 g、或0.9 g的脂肪、較佳地至少1 g、2 g、3 g、4 g、或5 g的脂肪、較佳地至少6 g、7 g、8 g、9 g、或10 g的脂肪、較佳地至少11 g、12 g、13 g、14 g、或15 g的脂肪；較佳地至少16 g、17 g、18 g、18 g、19 g、或20 g的脂肪；較佳地至少21 g、22 g、23 g、

24 g、或25 g的脂肪；較佳地至少26 g、27 g、28 g、29 g、或30 g的脂肪；較佳地至少31 g、32 g、33 g、34 g、或35 g的脂肪；較佳地至少36 g、37 g、38 g、39 g、或40 g的脂肪；較佳地至少41 g、42 g、43 g、44 g、或45 g的脂肪；較佳地至少46 g、47 g、48 g、49 g、或50 g的脂肪；較佳地至少51 g、52 g、53 g、54 g、或55 g的脂肪；較佳地至少56 g、57 g、58 g、59 g、或60 g的脂肪、或其中包含之任何特定量或範圍，其係在投予式(I)之化合物前在例如至多5分鐘(min)、10 min、0.25小時(h)、0.5 h、1 h、2 h、3 h、4 h、5 h、6 h、7 h、8 h、9 h、10 h、11 h、或12 h、較佳地0 min至2 h或5 min至2 h、更佳地0.25 h至1 h內。在一些實施例中，用語「進食狀態」意指對象（較佳地人類對象）已攝入至少10 kcal、較佳地至少20 kcal、較佳地至少30 kcal、較佳地至少40 kcal、較佳地至少50 kcal、較佳地至少100 kcal、較佳地至少150 kcal、較佳地至少200 kcal、較佳地至少250 kcal、較佳地至少300 kcal、較佳地至少350 kcal、較佳地至少400 kcal、較佳地至少450 kcal、較佳地至少500 kcal或更多、或其中之任何子範圍、及至少21 g的脂肪、較佳地至少22 g、較佳地至少23 g、較佳地至少24 g、較佳地至少25 g的脂肪；較佳地至少26 g、較佳地至少27 g、較佳地至少28 g、較佳地至少29 g、較佳地至少30 g的脂肪；較佳地至少31 g、較佳地至少32 g、較佳地至少33 g、較佳地至少34 g、較佳地至少35 g的脂肪；較佳地至少36 g、較佳地至少37 g、較佳地至少38 g、較佳地至少39 g、較佳地至少40 g的脂肪；較佳地至少41 g、較佳地至少42 g、較佳地至少43 g、較佳地至少44 g、較佳地至少45 g的脂肪；較佳地至少46 g、較佳地至少47 g、較佳地至少48 g、較佳地至少49 g、較佳地至少50 g的脂肪；較佳地至少51 g、較佳地至少52 g、較佳地至少53 g、較佳地至少54 g、較佳地至少55 g的脂肪；較佳地至少56 g、較

佳地至少57 g、較佳地至少58 g、較佳地至少59 g、較佳地至少60 g的脂肪、或其中包含之任何特定量或範圍，其係在投予式(I)之化合物前在例如至多5分鐘(min)、較佳地至多10 min、較佳地至多0.25小時(h)、較佳地至多0.5 h、較佳地至多1 h、較佳地至多2 h、較佳地至多3 h、較佳地至多4 h、較佳地至多5 h、較佳地至多6 h、較佳地至多7 h、較佳地至多8 h、較佳地至多9 h、較佳地至多10 h、較佳地至多11 h、較佳地至多12 h、較佳地至少0 min至至多2 h、較佳地至少5 min至至多2 h、更佳地至少0.25 h至至多1 h內。在一些實施例中，用語「進食狀態」意指對象（較佳地人類對象）已攝入至少10、20、30、40、50、100、150、200、250、300、350、400、450、或500 kcal或更多、或其中之任何子範圍、及至少21 g、22 g、23 g、24 g、或25 g的脂肪；較佳地至少26 g、27 g、28 g、29 g、或30 g的脂肪；較佳地至少31 g、32 g、33 g、34 g、或35 g的脂肪；較佳地至少36 g、37 g、38 g、39 g、或40 g的脂肪；較佳地至少41 g、42 g、43 g、44 g、或45 g的脂肪；較佳地至少46 g、47 g、48 g、49 g、或50 g的脂肪；較佳地至少51 g、52 g、53 g、54 g、或55 g的脂肪；較佳地至少56 g、57 g、58 g、59 g、或60 g的脂肪、或其中包含之任何特定量或範圍，其係在投予式(I)之化合物前在例如至多5分鐘(min)、10 min、0.25小時(h)、0.5 h、1 h、2 h、3 h、4 h、5 h、6 h、7 h、8 h、9 h、10 h、11 h、或12 h、較佳地0 min至2 h或5 min至2 h、更佳地0.25 h至1 h內。

【0028】 如本文中所使用，「標準化餐食(standardized meal)」(標準化早餐或標準化晚餐)包含大約21 g脂肪、67 g碳水化合物、19 g蛋白質，產生大約533 kcal。較佳地，標準化餐食包含至少15 g脂肪至至多40 g脂肪；較佳地至少16 g脂肪至至多38 g脂肪；較佳地至少17 g脂肪至至多35 g脂肪；較佳地至少

17 g脂肪至至多33 g脂肪；較佳地至少18 g脂肪至至多31 g的脂肪；較佳地至少18 g的脂肪至至多30 g的脂肪；較佳地至少19 g的脂肪至至多27 g的脂肪。

【0029】 「高脂肪高卡路里餐食(high-fat, high-calorie meal)」(高脂肪高卡路里早餐或高脂肪高卡路里晚餐)包含大約：500至600 kcal脂肪(56至67 g脂肪)、250 kcal碳水化合物、150 kcal蛋白質；總卡路里900至1000 kcal。較佳地，高脂肪高卡路里餐食包含至少35 g脂肪至至多80 g脂肪；較佳地至少40 g脂肪至至多75 g脂肪；較佳地至少45 g脂肪至至多70 g脂肪；較佳地至少50至至多75 g脂肪；較佳地至少50 g脂肪至至多70 g的脂肪、較佳地50 g至至多60 g的脂肪。

【0030】 「低脂肪低卡路里餐食(low-fat, low-calorie meal)」(低脂肪低卡路里早餐或低脂肪低卡路里晚餐)包含大約2.5 g脂肪；247 kcal或大約9 g脂肪；330 kcal。較佳地，低脂肪低卡路里餐食包含至少0.1 g脂肪至至多15 g脂肪；較佳地至少0.3 g脂肪至至多13 g脂肪；較佳地至少0.5 g脂肪至至多10 g脂肪；較佳地至少0.8 g脂肪至至多9 g脂肪；較佳地至少0.9 g脂肪至至多8 g的脂肪；較佳地至少1.0 g的脂肪至至多8 g的脂肪；較佳地至少1.2 g的脂肪至至多7 g的脂肪。

【0031】 「低脂肪高卡路里餐食(low-fat, high-calorie meal)」(低脂肪高卡路里早餐或低脂肪高卡路里晚餐)包含大約4.2 g脂肪；911 kcal或大約0.95 g脂肪；406 kcal。較佳地，低脂肪低卡路里餐食包含至少0.1 g脂肪至至多15 g脂肪；較佳地至少0.3 g脂肪至至多13 g脂肪；較佳地至少0.5 g脂肪至至多10 g脂肪；較佳地至少0.8 g脂肪至至多9 g脂肪；較佳地至少0.9 g脂肪至至多8 g的脂

肪；較佳地至少1.0 g的脂肪至至多8 g的脂肪；較佳地至少1.2 g的脂肪至至多7 g的脂肪。

【0032】 「標準化正常脂肪餐食(standardized normal fat meal)」(標準化正常脂肪早餐或標準化正常脂肪晚餐)包含大約21 g的脂肪、67 g的碳水化合物、19 g的蛋白質，產生大約533 kcal。標準化正常脂肪餐食之實例係4片麵包、2片火腿或乳酪、奶油、果凍、及1或2杯(至多355 mL)加牛奶及/或糖之無咖啡因咖啡或茶。較佳地，標準化正常脂肪包含至少15 g脂肪至至多40 g脂肪；較佳地至少16 g脂肪至至多38 g脂肪；較佳地至少17 g脂肪至至多35 g脂肪；較佳地至少17 g脂肪至至多33 g脂肪；較佳地至少18 g脂肪至至多31 g的脂肪；較佳地至少18 g的脂肪至至多30 g的脂肪；較佳地至少19 g的脂肪至至多27 g的脂肪。如本文中所使用，用語「口服劑型(oral dosage form)」係指調配成適用於口服投予及藥物遞送之特定構形(諸如錠劑、膠囊、或液體口服調配物)的醫藥調配物，其包含指定量(劑量)的式(I)之化合物作為活性成分(特別是化合物(a))或其立體異構形式、醫藥上可接受之鹽、及/或溶劑合物、及/或多形體，及非活性組分(醫藥上可接受之賦形劑)。在一個實施例中，組成物呈可經刻痕之錠劑形式。

【0033】 如本文中所使用，用語「投予(administration)」係指將藥劑或活性成分(諸如式(I)之化合物)引入對象、較佳地人類對象中。相關用語「投予(administering/administration of)」(及語法等效詞)係指可為由醫療專業人員或由對象自行投予的直接投予及/或可為開藥行為的間接投予兩者。例如，醫師指示患者自行投予藥物及/或為患者提供藥物處方。

【0034】 使用於醫藥中時，如本文所揭示之式(I)之化合物（特別是化合物(a)）之共晶體或鹽係指無毒的「醫藥上可接受之鹽」。「醫藥上可接受(pharmaceutically acceptable)」可意指經美國聯邦或州政府的管理機構或美國以外的國家之對應機構核准或可核准的，或列在美國藥典(U. S. Pharmacopoeia)或其他一般公認的藥典中可用於動物（特別是人類）中者。

【0035】 然而，其他鹽可用於製備式(I)之化合物（特別是化合物(a)）或其醫藥上可接受之鹽形式。式(I)之化合物（特別是化合物(a)）之合適的醫藥上可接受之鹽包括酸加成鹽，其可例如藉由將化合物之溶液與醫藥上可接受之酸之溶液混合而形成，醫藥上可接受之酸諸如鹽酸、硫酸、反丁烯二酸、順丁烯二酸、琥珀酸、乙酸、苯甲酸、檸檬酸、酒石酸、碳酸、或磷酸。再者，當式(I)之化合物（特別是化合物(a)）帶有酸性部份(moiety)時，其合適的醫藥上可接受之鹽可包括鹼金屬鹽，諸如鈉或鉀鹽；鹼土金屬鹽，例如鈣或鎂鹽；以及用合適有機配位基形成之鹽，例如四級銨鹽。因此，代表性醫藥上可接受之鹽包括乙酸鹽、苯磺酸鹽、苯甲酸鹽、碳酸氫鹽、硫酸氫鹽、酒石酸氫鹽、硼酸鹽、溴化物、依地酸鈣(calcium edetate)、樟腦磺酸鹽(camsylate)、碳酸鹽、氯化物、克拉維酸鹽(clavulanate)、檸檬酸鹽、二鹽酸鹽、依地酸鹽、乙二磺酸鹽(edisylate)、依託酸鹽(estolate)、乙磺酸鹽(esylate)、反丁烯二酸鹽、葡庚糖酸鹽(gluceptate)、葡萄糖酸鹽、麩胺酸鹽、羥乙醯胺基苯砷酸鹽(glycollylarsanilate)、己基間苯二酚鹽(hexylresorcinate)、海巴明(hydrabamine)、氫溴酸鹽、鹽酸鹽、羥基萘甲酸鹽(hydroxynaphthoate)、碘化物、異硫磺酸鹽(isothionate)、乳酸鹽、乳糖酸鹽、月桂酸鹽、蘋果酸鹽、順丁烯二酸鹽、苦杏仁酸鹽、甲磺酸鹽(mesylate)、溴甲烷、甲基硝酸鹽、甲基硫酸鹽、黏酸鹽

(mucate)、萘磺酸鹽(napsylate)、硝酸鹽、*N*-甲基葡萄糖胺銨鹽、油酸鹽、帕莫酸鹽(pamoate/embonate)、棕櫚酸鹽、泛酸鹽、磷酸鹽/二磷酸鹽、聚半乳糖醛酸鹽(polygalacturonate)、水楊酸鹽、硬脂酸鹽、硫酸鹽、次乙酸鹽(subacetate)、琥珀酸鹽、單寧酸鹽、酒石酸鹽、茶氯酸鹽(teoclata)、甲苯磺酸鹽、三乙基碘(triethiodide)、戊酸鹽、及其一或多者之組合。

【0036】 可用於製備醫藥上可接受之鹽之代表性酸及鹼包括：酸，其包括乙酸、2,2-二氯乙酸、醯化胺基酸、己二酸、藻酸、抗壞血酸、*L*-天冬氨酸、苯磺酸、苯甲酸、4-乙醯胺基苯甲酸、(+)-樟腦酸(camphoric acid)、樟腦磺酸、(+)-(1*S*)-樟腦-10-磺酸、癸酸、己酸、辛酸、肉桂酸、檸檬酸、環己基(代)磺醯胺酸(cyclamic acid)、十二烷基硫酸、乙烷-1,2-二磺酸、乙磺酸、2-羥基乙磺酸、甲酸、反丁烯二酸、半乳糖二酸、龍膽酸、葡萄糖庚酸(glucoheptonic acid)、*D*-葡萄糖酸(*D*-gluconic acid)、*D*-葡萄糖醛酸(*D*-glucuronic acid)、*L*-麩胺酸、 α -側氧基-戊二酸、乙醇酸、馬尿酸(hippuric acid)、氫溴酸、鹽酸、(+)-*L*-乳酸、(±)-*DL*-乳酸、乳糖醛酸(lactobionic acid)、順丁烯二酸、(-)-*L*-蘋果酸、丙二酸、(±)-*DL*-苦杏仁酸、甲磺酸、萘-2-磺酸、萘-1,5-二磺酸、1-羥基-2-萘甲酸、菸鹼酸、硝酸、油酸、乳清酸、草酸、棕櫚酸、帕莫酸、磷酸、*L*-焦麩胺酸(*L*-pyroglutamic acid)、水楊酸、4-胺基-水楊酸、癸二酸、硬脂酸、琥珀酸、硫酸、丹寧酸、(+)-*L*-酒石酸、硫氰酸、對甲苯磺酸、及十一烯酸；及鹼，其包括氨、*L*-精胺酸、苯明(benethamine)、苺星(benzathine)、氫氧化鈣、膽鹼、二甲胺基乙醇(deanol)、二乙醇胺、二乙胺、2-(二乙胺基)-乙醇、乙醇胺、乙二胺、*N*-甲基-葡萄糖胺、海巴明、1*H*-咪唑、*L*-離胺酸、氫氧化鎂、4-(2-羥乙

基)-嗎啉、哌啶、氫氧化鉀、1-(2-羥乙基)-吡咯啉、氫氧化鈉、三乙醇胺、胺丁三醇(tromethamine)、氫氧化鋅、及其一或多者之組合。

【0037】 當式(I)之化合物（特別是化合物(a)）具有至少一個掌性中心時，則其可能因而以鏡像異構物存在。當化合物具有二或更多個掌性中心時，則其可額外地以非鏡像異構物存在。應理解的是，所有此類異構物及其混合物皆涵蓋於本發明之範疇中。再者，一些化合物可以多形體存在，且因此意欲包括在本發明中。此外，一些化合物可與水或有機溶劑形成溶劑合物（與水即水合物），且此類溶劑合物亦意欲涵蓋於本發明之範疇中。所屬技術領域中具有通常知識者將理解的是，如本文中所使用，用語化合物意欲包括式(I)之溶劑化化合物（特別是化合物(a)之溶劑化化合物）、式(I)之水合化合物（特別是化合物(a)之水合化合物）、及式(I)之水合及溶劑化化合物（例如呈與水及有機溶劑之溶劑合物形式的式(I)之化合物，特別是呈與水及有機溶劑之溶劑合物形式的化合物(a)）。

【0038】 當用於製備式(I)之化合物（特別是化合物(a)）之程序產生立體異構物之混合物時，則此等異構物可藉由習知技術（諸如製備型層析法）分離。化合物可經製備為外消旋形式，或是個別之鏡像異構物可藉由鏡像特定合成(enantiospecific synthesis)或離析法(resolution)來製備。化合物可藉由例如標準技術來離析為其組分鏡像異構物，諸如藉由與光學活性酸（諸如(-)-二-對甲苯甲醯基-d-酒石酸及/或(+)-二-對甲苯甲醯基-l-酒石酸）進行鹽形成以形成非鏡像異構物對，接著進行分段結晶(fractional crystallization)與游離鹼再生。化合物亦可藉由形成非鏡像異構酯或醯胺，接著使用層析法分離並移除掌性助劑而離析。替代地，化合物可使用掌性固定相或異掌性管柱離析。

【0039】 在本發明之醫藥調配物之一個實施例中，式(I)之化合物係包含(+)-鏡像異構物、由其所組成、及/或基本上由其所組成之化合物，其中該化合物實質上不含(-)-異構物。在本上下文中，實質上不含意指少於約25%、較佳地少於約10%、更佳地少於約5%、甚至更佳地少於約2%、且甚至更佳地少於約1%的(-)-異構物，其係計算如下：

$$(+)\text{-鏡像異構物}\% = \frac{((+)\text{-鏡像異構物質量})}{((+)\text{-鏡像異構物質量}) + ((-)\text{-鏡像異構物質量})} \times 100$$

【0040】 在本發明之醫藥調配物之另一實施例中，式(I)之化合物係包含(-)-鏡像異構物、由其所組成、及基本上由其所組成之化合物，其中該化合物實質上不含(+)-異構物。在本上下文中，實質上不含意指少於約25%、較佳地少於約10%、更佳地少於約5%、甚至更佳地少於約2%、且甚至更佳地少於約1%的(+)-異構物，其係計算如下：

$$(-)\text{-鏡像異構物}\% = \frac{((-)\text{-鏡像異構物質量})}{((+)\text{-鏡像異構物質量}) + ((-)\text{-鏡像異構物質量})} \times 100$$

【0041】 在任何用於製備本發明之各種實施例之化合物的程序期間，對任何相關分子上之敏感或反應性基團加以保護可為必要且/或所欲的。此可藉由習知的保護基達成，諸如描述於下列中者：*Protective Groups in Organic Chemistry, Second Edition*, J.F.W. McOmie, Plenum Press, 1973; T.W. Greene & P.G.M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, John Wiley & Sons, 1991；及T.W. Greene & P.G.M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis, Third*

Edition, John Wiley & Sons, 1999。保護基可在便利的後續階段使用所屬技術領域中已知的方法移除。

【0042】 式(I)之化合物（特別是化合物(a)）可以非溶劑化及溶劑化形式存在，諸如例如水合物、有機溶劑溶劑合物、或有機溶劑溶劑合物及水合物之組合。

【0043】 如本文中所使用，用語「溶劑合物(solvate)」意指含有化學計量量或非化學計量量的一或多種溶劑之溶劑加成形式。一些化合物傾向於將固定莫耳比的溶劑分子捕獲成結晶固態，從而形成溶劑合物。若溶劑係水，則所形成之溶劑合物係水合物，當溶劑係醇時，所形成之溶劑合物係醇化物(alcoholate)。在某些實施例中，所形成之溶劑合物可係有機溶劑溶劑合物及水合物之組合。水合物係藉由一或多個水分子與水於其中保持分子狀態為 H_2O 的物質中之一者組合而形成，此組合能夠形成一或多種水合物。在水合物中，水分子係藉由分子間力（特別是氫橋）透過二級價附接。固體水合物含有化學計量比的為所謂結晶水之水，其中水分子在其結合狀態方面不必相等。水合物之實例係倍半水合物、單水合物、二水合物、或三水合物。同樣合適者係本文中所使用之化合物之鹽的水合物。

【0044】 當化合物從溶液或漿液中結晶時，其可在不同空間晶格配置中結晶（此性質稱為「多形性(polymorphism)」），以形成具有不同晶形之晶體，其等之各者稱為「多形體(polymorph)」。如本文中所使用，「多形體(polymorph)」係指式(I)之化合物之晶形，其中分子位於三維晶格位點中。式(I)之化合物之不同多形體可在一或多個物理性質上彼此不同，諸如溶解度及溶離率、真比重、晶形、累積模式、流動性、及/或固態穩定性等。

【0045】 式(I)之化合物可以結晶或非晶產物投予。其可藉由諸如沉澱、結晶、冷凍乾燥、噴霧乾燥、或蒸發乾燥之方法以例如固體塞、粉末、或膜獲得。其可單獨或與本文所述之一或多種其他化合物組合或與一或多種其他藥物組合投予。通常而言，其將以與一或多種醫藥上可接受之賦形劑結合之調配物投予。醫藥上可接受之賦形劑之選擇很大程度上取決於諸如具體投予模式、賦形劑對溶解度及穩定性之效應、及劑型之本質的因素。

【0046】 除非另有說明，否則用語「wt%」及「重量百分比」可互換使用，以指成分（例如醫藥上可接受之賦形劑或活性醫藥成分）以醫藥調配物之重量計的濃度。

【0047】 平均分子量可例如指數量平均或重量平均分子量。例如，平均分子量可使用凝膠滲透層析法測量。

【0048】 用語「對象(subject)」係指已成為治療、觀察或實驗標的之動物，較佳為哺乳動物，最佳為人類。在一個實施例中，對象係人類。在一些實施例中，對象係已診斷出患有由登革熱病毒引起之病況、或病症、或疾病或患有登革熱病毒感染的人類。在一個實施例中，對象係已診斷出患有由登革熱病毒引起之病況、或症候群、或病症、或疾病的人類。在一些實施例中，對象係未被診斷出患有由登革熱病毒引起之病況、或病症、或疾病或登革熱病毒感染且將預防性接受治療的人類。在一個實施例中，對象係未被診斷出患有由登革熱病毒引起之病況、或症候群、或病症、或疾病且將預防性接受治療的人類。

【0049】 用語「治療有效量(therapeutically effective amount)」係指在對象、生物樣本、組織系統、動物、或人類中誘發生物或醫學反應的活性化合物或藥劑之量，該反應係研究者、獸醫師、醫師、或其他臨床醫師所尋求，包括

降低或抑制酶或蛋白質活性、或改善症狀、減輕病況、減緩或延緩疾病進展、或預防疾病。

【0050】 較佳地，用語「治療有效量」可指向對象（較佳地人類對象）投予給藥方案，以達到活性化合物或藥劑之一定血漿濃度水平或暴露，其將導致治療或預防對象之登革熱病毒或登革熱病毒感染的有效水平。

【0051】 較佳地，用語「治療有效量」可指化合物、調配物、或劑型之量，當向對象（較佳地人類對象）投予時，至少部分有效減輕、抑制、預防、治療、及/或改善由登革熱病毒引起之病況、或病症、或症狀、或疾病。

【0052】 如本文中所使用，用語「登革熱病毒複製抑制劑(dengue viral replication inhibitor)」係指抑制或減少由登革熱病毒引起之至少一種病況、症狀、症候群、病症、及/或疾病的藥劑。

【0053】 如本文中所使用，除非另有註明，否則用語「影響(affect)」或「受影響(affected)」（當提及受登革熱病毒複製抑制影響之疾病、症候群、病況、或病症時）包括該疾病、症候群、病況、或病症之一或多種症狀或表現(manifestation)的頻率及/或嚴重性降低；且/或包括預防該疾病、症候群、病況、或病症之一或多種症狀或表現的發展或該疾病、病況、症候群、或病症的發展。

【0054】 如本文中所使用，用語「 C_{max} 」係指在向對象投予一劑量的該化合物之後，在對象中觀察到之指定化合物之最大（峰值）血漿濃度。

【0055】 如本文中所使用，用語「AUC」係指濃度-時間曲線下方之面積，其係暴露於所關注化合物之量度，且係單次劑量之後或穩態時的濃度-時間曲線之積分。AUC係以 $\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{L}$ ($\mu\text{g} \times \text{hr}/\text{L}$)為單位表示。

【0056】 如本文中所使用，用語「不良事件(adverse event)」(AE)係指投予根據本發明之醫藥調配物之對象（較佳地人類對象）中的任何不幸醫學事件(untoward medical occurrence)。AE不一定與根據本發明之醫藥調配物之投予有因果關係。因此，AE可係時間上與醫藥調配物之使用相關聯之任何不利及非預期的徵象（包括異常發現）、症狀、或疾病，其與該醫藥調配物直接相關。此包括任何相較於基線病況為新發生或嚴重性或頻率加重的事件、或診斷程序之異常結果，包括實驗室測試異常。

【0057】 如本文中所使用，用語「治療中出現的不良事件(treatment-emergent adverse event)」係指與根據本發明之醫藥調配物之投予有因果關係的任何不良事件。

【0058】 如本文中所使用，「醫藥上可接受之賦形劑(pharmaceutically acceptable excipient)」係醫藥調配物中之非活性成分。賦形劑之實例包括稀釋劑、潤濕劑（例如界面活性劑）、黏合劑、助流劑、潤滑劑、崩解劑、填料、界面活性劑、及類似者。

【0059】 如本文中所使用，「崩解劑(disintegrant agent/disintegrant)」係使醫藥調配物水合並有助於錠劑分散之賦形劑。崩解劑之實例包括交聯羧甲基纖維素5鈉、交聯聚維酮（亦即交聯聚乙炔基N-吡咯啉酮）、澱粉乙醇酸鈉、或其任意組合。

【0060】 如本文中所使用，「稀釋劑(diluent)」或「填料(filler)」係增加醫藥調配物之蓬鬆度(bulkiness)的賦形劑。稀釋劑之實例包括乳糖、山梨醇、纖維素、磷酸鈣、澱粉、糖（例如甘露醇、蔗糖、或類似者）、或其任意組合。

【0061】 如本文中所使用，「潤濕劑(wetting agent)」或「界面活性劑(surfactant)」係賦予醫藥調配物增強之溶解度及/或潤濕性的賦形劑。潤濕劑之實例包括月桂基硫酸鈉(SLS)、硬脂醯反丁烯二酸鈉(SSF)、聚氧乙烯20山梨醇酐單油酸酯（亦即聚山梨醇酯20）（例如Tween™或Tween 20）、Soluplus®、或其任意組合。

【0062】 如本文中所使用，「黏合劑(binder)」係賦予醫藥調配物增強之內聚性或拉伸強度（例如硬度）的賦形劑。黏合劑之實例包括磷酸氫鈣、蔗糖、玉米(corn/maize)澱粉、微晶纖維素、及改質纖維素（例如羥甲基纖維素）。

【0063】 如本文中所使用，「助流劑(glidant)」係賦予醫藥調配物增強之流動性質的賦形劑。助流劑之實例包括膠體二氧化矽及/或滑石。

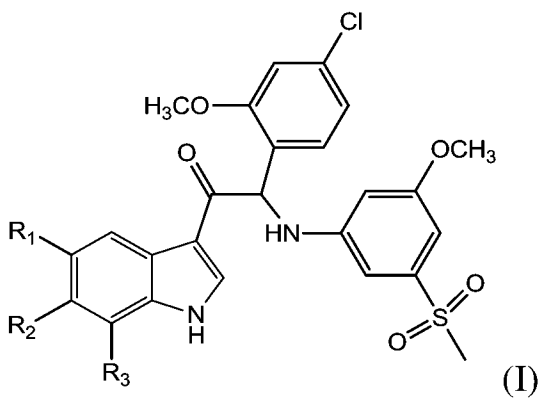
【0064】 如本文中所使用，「著色劑(colorant)」係賦予醫藥調配物所欲顏色的賦形劑。著色劑之實例包括市售顏料，諸如FD&C Blue #1 Aluminum Lake、FD&C Blue #2、其他FD&C Blue顏色、二氧化鈦、氧化鐵、及/或其組合。其他著色劑包括市售顏料，諸如FD&C Green #3。

【0065】 如本文中所使用，「潤滑劑(lubricant)」係添加至壓製成錠劑之醫藥調配物中的賦形劑。潤滑劑有助於將顆粒壓實成錠劑並自模壓機中彈出醫藥調配物之錠劑。潤滑劑之實例包括硬脂酸鎂、硬脂酸（硬脂(stearin)）、氫化油、硬脂醯反丁烯二酸鈉、或其任意組合。

【0066】 本發明之醫藥調配物、用途、及程序之較佳陳述（特徵）及實施例係在下文中設定。除非另有明確的相反指示，否則如此定義之本發明之各陳述及實施例可與任何其他陳述及/或實施例組合。具體而言，指示為較佳或有

利的任何特徵可與指示為較佳或有利的任何其他一或多個特徵或陳述組合。在此，本發明特別由以下編號態樣及實施例中之一或多者與任何其他陳述及/或實施例中之任一者或任意組合體現。

- 1. 一種用於預防及/或治療登革熱病毒感染之式(I)之化合物，其中該式(I)之化合物係以口服劑型向處於進食或禁食狀態之人類對象投予，且其中式(I)之化合物對應於



其立體異構形式、醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、或多形體；該化合物係選自下列之群組，其中：

- R₁ 係 H，R₂ 係 F，且 R₃ 係 H 或 CH₃，
- R₁ 係 H、CH₃、或 F，R₂ 係 OCH₃，且 R₃ 係 H，
- R₁ 係 H，R₂ 係 OCH₃，且 R₃ 係 CH₃，
- R₁ 係 CH₃，R₂ 係 F，且 R₃ 係 H，
- R₁ 係 CF₃ 或 OCF₃，R₂ 係 H，且 R₃ 係 H，
- R₁ 係 OCF₃，R₂ 係 OCH₃，且 R₃ 係 H，
- R₁ 係 OCF₃，R₂ 係 H，且 R₃ 係 CH₃。

2. 如陳述 1 使用之化合物，其中該化合物係以口服劑型向處於進食狀態之人類對象投予；較佳地，處於進食狀態之該人類對象已進食標準正常脂肪餐食、高脂肪高卡路里餐食、低脂肪低卡路里餐食、或低脂肪高卡路里餐食。
3. 如陳述 1 或 2 中任一項使用之化合物，其中該人類對象已感染登革熱病毒或有感染登革熱病毒之風險。
4. 如陳述 1 至 3 中任一項使用之化合物，其中該人類對象在投予該口服劑型之前或同時處於進食狀態。
5. 如陳述 1 至 4 中任一項使用之化合物，其中該人類處於進食狀態，且在投予該口服劑型之時間之前的少於 4 小時、較佳地少於 3 小時、較佳地少於 2 小時、較佳地少於 1 小時、較佳地少於 30 分鐘、較佳地少於 15 分鐘、較佳地少於 10 分鐘已進食，較佳地，該口服劑型係在進食至多 30 分鐘內投予；較佳地在進食至多 25 分鐘內；較佳地在進食至多 20 分鐘內；較佳地在進食至多 15 分鐘內；較佳地在進食至多 10 分鐘內；較佳地在進食至多 5 分鐘內；較佳地與進食同時。
6. 如陳述 1 至 4 中任一項使用之化合物，其中該口服劑型係在早上投予。該口服劑型可在一天的第一餐、第二餐、或第三餐同時或之後投予。
7. 如陳述 1 至 5 中任一項使用之化合物，其中處於進食狀態之該人類對象已進食包含下列之食物：至少 0.1 g 的脂肪、較佳地至少 0.2 g、較佳地至少 0.3 g、較佳地至少 0.4 g、較佳地至少 0.5 g、較佳地至少 0.6 g、較佳地至少 0.7 g、較佳地至少 0.8 g、較佳地至少 0.9 g 的脂肪、較佳地至少 1 g 的脂肪、較佳地至少 2 g、較佳地至少 3 g、較佳地至少 4 g、較佳地至少 5 g 的脂肪、較佳地至少 6 g 的脂肪、較佳地至少 7 g、較佳地至少 8 g、較佳

地至少 9 g、較佳地至少 10 g 的脂肪、較佳地至少 11 g 的脂肪、較佳地至少 12 g、較佳地至少 13 g、較佳地至少 14 g、較佳地至少 15 g 的脂肪；較佳地至少 16 g 的脂肪、較佳地至少 17 g、較佳地至少 18 g、較佳地至少 19 g、較佳地至少 20 g 的脂肪；較佳地至少 21 g 的脂肪、較佳地至少 22 g、較佳地至少 23 g、較佳地至少 24 g、較佳地至少 25 g 的脂肪；較佳地至少 26 g 的脂肪、較佳地至少 27 g、較佳地至少 28 g、較佳地至少 29 g、較佳地至少 30 g 的脂肪；較佳地至少 31 g 的脂肪、較佳地至少 32 g、較佳地至少 33 g、較佳地至少 34 g、較佳地至少 35 g 的脂肪；較佳地至少 36 g 的脂肪、較佳地至少 37 g、較佳地至少 38 g、較佳地至少 39 g、較佳地至少 40 g 的脂肪；較佳地至少 41 g 的脂肪、較佳地至少 42 g、較佳地至少 43 g、較佳地至少 44 g、較佳地至少 45 g 的脂肪；較佳地至少 46 g 的脂肪、較佳地至少 47 g、較佳地至少 48 g、較佳地至少 49 g、較佳地至少 50 g 的脂肪；較佳地至少 51 g 的脂肪、52 g、較佳地至少 53 g、較佳地至少 54 g、較佳地至少 55 g 的脂肪；較佳地至少 56 g 的脂肪、較佳地至少 57 g、較佳地至少 58 g、較佳地至少 59 g、較佳地至少 60 g 的脂肪、或其中包含之任何特定量或範圍。

8. 如陳述 1 至 7 中任一項使用之化合物，其中處於進食狀態之該人類對象已進食包含下列之食物：至少 0.1 g 的脂肪、較佳地至少 0.2 g、較佳地至少 0.3 g、較佳地至少 0.4 g、較佳地至少 0.5 g、較佳地至少 0.6 g、較佳地至少 0.7 g、較佳地至少 0.8 g、較佳地至少 0.9 g 的脂肪、較佳地至少 1 g 的脂肪、較佳地至少 2 g、較佳地至少 3 g、較佳地至少 4 g、較佳地至少 5 g 的脂肪、較佳地至少 6 g 的脂肪、較佳地至少 7 g、較佳地至少 8 g、較佳

地至少 9 g、較佳地至少 10 g 的脂肪、較佳地至少 11 g 的脂肪、較佳地至少 12 g、較佳地至少 13 g、較佳地至少 14 g、較佳地至少 15 g 的脂肪；較佳地至少 16 g 的脂肪、較佳地至少 17 g、較佳地至少 18 g、較佳地至少 19 g、較佳地至少 20 g 的脂肪；較佳地至少 21 g 的脂肪、較佳地至少 22 g、較佳地至少 23 g、較佳地至少 24 g、較佳地至少 25 g 的脂肪；較佳地至少 26 g 的脂肪、較佳地至少 27 g、較佳地至少 28 g、較佳地至少 29 g、較佳地至少 30 g 的脂肪；較佳地至少 31 g 的脂肪、較佳地至少 32 g、較佳地至少 33 g、較佳地至少 34 g、較佳地至少 35 g 的脂肪；較佳地至少 36 g 的脂肪、較佳地至少 37 g、較佳地至少 38 g、較佳地至少 39 g、較佳地至少 40 g 的脂肪；較佳地至少 41 g 的脂肪、較佳地至少 42 g、較佳地至少 43 g、較佳地至少 44 g、較佳地至少 45 g 的脂肪；較佳地至少 46 g 的脂肪、較佳地至少 47 g、較佳地至少 48 g、較佳地至少 49 g、較佳地至少 50 g 的脂肪；較佳地至少 51 g 的脂肪、52 g、較佳地至少 53 g、較佳地至少 54 g、較佳地至少 55 g 的脂肪；較佳地至少 56 g 的脂肪、較佳地至少 57 g、較佳地至少 58 g、較佳地至少 59 g、較佳地至少 60 g 的脂肪、或其中包含之任何特定量或範圍；

且其中該人類自投予該式 I 之化合物起的少於 4 小時、較佳地在投予該口服劑型之時間之前的少於 3 小時、較佳地少於 2 小時、較佳地少於 1 小時、較佳地少於 30 分鐘、較佳地少於 15 分鐘、較佳地少於 10 分鐘已進食，較佳地，該口服劑型係在進食至多 30 分鐘內；較佳地在進食至多 25 分鐘內；較佳地在進食至多 20 分鐘內；較佳地在進食至多 15 分鐘內；較佳地在進食至多 10 分鐘內；較佳地在進食至多 5 分鐘內投予，其係自投予該式(I)之

化合物（諸如化合物(a)）起；較佳地，該式 I 之化合物（諸如化合物(a)）係與進食同時投予。

9. 如陳述 1 至 8 中任一項使用之化合物，其中處於進食狀態之該人類已進食包含下列之食物：至少 0.1 g、0.2 g、0.3 g、0.4 g、0.5 g、0.6 g、0.7 g、0.8 g、或 0.9 g 的脂肪、較佳地至少 1 g、2 g、3 g、4 g、或 5 g 的脂肪、較佳地至少 6 g、7 g、8 g、9 g、或 10 g 的脂肪、較佳地至少 11 g、12 g、13 g、14 g、或 15 g 的脂肪；較佳地至少 16 g、17 g、18 g、18 g、19 g、或 20 g 的脂肪；較佳地至少 21 g、22 g、23 g、24 g、或 25 g 的脂肪；較佳地至少 26 g、27 g、28 g、29 g、或 30 g 的脂肪；較佳地至少 31 g、32 g、33 g、34 g、或 35 g 的脂肪；較佳地至少 36 g、37 g、38 g、39 g、或 40 g 的脂肪；較佳地至少 41 g、42 g、43 g、44 g、或 45 g 的脂肪；較佳地至少 46 g、47 g、48 g、49 g、或 50 g 的脂肪；較佳地至少 51 g、52 g、53 g、54 g、或 55 g 的脂肪；較佳地至少 56 g、57 g、58 g、59 g、或 60 g 的脂肪、或其中包含之任何特定量或範圍。
10. 如陳述 1 至 9 中任一項使用之化合物，其中處於進食狀態之該人類已進食總能量計數為下列之食物：至少 10 kcal、較佳地至少 20 kcal、較佳地至少 30 kcal、較佳地至少 40 kcal、較佳地至少 50 kcal、較佳地至少 60 kcal、較佳地至少 70 kcal、較佳地至少 80 kcal、較佳地至少 90 kcal、較佳地至少 100 kcal、較佳地至少 110 kcal、較佳地至少 120 kcal、較佳地至少 130 kcal、較佳地至少 140 kcal、較佳地至少 150 kcal、較佳地至少 160 kcal、較佳地至少 170 kcal、較佳地至少 180 kcal、較佳地至少 190 kcal、較佳地至少 200 kcal、較佳地至少 210 kcal、較佳地至少 220 kcal、較佳地至少

230 kcal、較佳地至少 240 kcal、較佳地至少 250 kcal、較佳地至少 260 kcal、較佳地至少 270 kcal、較佳地至少 280 kcal、較佳地至少 290 kcal、較佳地至少 300 kcal、較佳地至少 310 kcal、較佳地至少 320 kcal、較佳地至少 330 kcal、較佳地至少 340 kcal、較佳地至少 350 kcal、較佳地至少 360 kcal、較佳地至少 370 kcal、較佳地至少 380 kcal、較佳地至少 390 kcal、較佳地至少 400 kcal、較佳地至少 410 kcal、較佳地至少 420 kcal、較佳地至少 430 kcal、較佳地至少 440 kcal、較佳地至少 450 kcal、較佳地至少 460 kcal、較佳地至少 470 kcal、較佳地至少 480 kcal、較佳地至少 490 kcal、較佳地至少 500 kcal、或其中包含之任何特定量或範圍。

11. 如陳述 1 至 10 中任一項使用之化合物，其中處於進食狀態之該人類已進食總能量計數為下列之食物：至多 1500 kcal、較佳地至多 1400 kcal、較佳地至多 1300 kcal、較佳地至多 1200 kcal、較佳地至多 1110 kcal、較佳地至多 1000 kcal、較佳地至多 980 kcal、較佳地至多 960 kcal、較佳地至多 940 kcal、較佳地至多 920 kcal、較佳地至多 810 kcal、較佳地至多 820 kcal、較佳地至多 830 kcal、較佳地至多 840 kcal、較佳地至多 850 kcal、較佳地至多 860 kcal、較佳地至多 870 kcal、較佳地至多 880 kcal、較佳地至多 890 kcal、較佳地至多 900 kcal、較佳地至多 710 kcal、較佳地至多 720 kcal、較佳地至多 730 kcal、較佳地至多 740 kcal、較佳地至多 750 kcal、較佳地至多 760 kcal、較佳地至多 770 kcal、較佳地至多 780 kcal、較佳地至多 790 kcal、較佳地至多 800 kcal、較佳地至多 610 kcal、較佳地至多 620 kcal、較佳地至多 630 kcal、較佳地至多 640 kcal、較佳地至多 650 kcal、較佳地至多 660 kcal、較佳地至多 670 kcal、較佳地至多 680

kcal、較佳地至多 690 kcal、較佳地至多 700 kcal、較佳地至多 510 kcal、較佳地至多 520 kcal、較佳地至多 530 kcal、較佳地至多 540 kcal、較佳地至多 550 kcal、較佳地至多 560 kcal、較佳地至多 570 kcal、較佳地至多 580 kcal、較佳地至多 590 kcal、較佳地至多 600 kcal、或其中包含之任何特定量或範圍。

12. 如陳述 1 至 11 中任一項使用之化合物，其中處於進食狀態之該人類已進食總能量計數為下列之食物：至少 10 kcal、20 kcal、30 kcal、40 kcal、或 50 kcal，較佳地至少 60 kcal、70 kcal、80 kcal、90 kcal、或 100 kcal，較佳地至少 110 kcal、120 kcal、130 kcal、140 kcal、或 150 kcal，較佳地至少 160 kcal、170 kcal、180 kcal、190 kcal、或 200 kcal，較佳地至少 210 kcal、220 kcal、230 kcal、240 kcal、250 kcal、260 kcal、270 kcal、280 kcal、290 kcal、或 300 kcal，較佳地至少 310 kcal、320 kcal、330 kcal、340 kcal、350 kcal、360 kcal、370 kcal、380 kcal、390 kcal、或 400 kcal，較佳地至少 410 kcal、420 kcal、430 kcal、440 kcal、450 kcal、460 kcal、470 kcal、480 kcal、490 kcal、或 500 kcal，或其中包含之任何特定量或範圍。較佳地，處於進食狀態之該人類已進食總能量計數為下列之食物：至多 1500 kcal、1400 kcal、1300 kcal、1200 kcal、或 1110 kcal，較佳地至多 1000 kcal、980 kcal、960 kcal、940 kcal、或 920 kcal，較佳地至多 810 kcal、820 kcal、830 kcal、840 kcal、或 850 kcal，較佳地至多 860 kcal、870 kcal、880 kcal、890 kcal、或 900 kcal，較佳地至多 710 kcal、720 kcal、730 kcal、740 kcal、750 kcal、760 kcal、770 kcal、780 kcal、790 kcal、或 800 kcal，較佳地至多 610 kcal、620 kcal、630 kcal、640 kcal、650 kcal、

660 kcal、670 kcal、680 kcal、690 kcal、或 700 kcal，較佳地至多 510 kcal、520 kcal、530 kcal、540 kcal、550 kcal、560 kcal、570 kcal、580 kcal、590 kcal、或 600 kcal，或其中包含之任何特定量或範圍。

13. 如陳述 1 至 12 中任一項使用之化合物，其中該口服劑型係調配成醫藥調配物之固體劑型。
14. 如陳述 1 至 13 中任一項使用之化合物，其中該口服劑型係固體劑型且包含纖維素衍生物，諸如羥丙基甲基纖維素(HPMC)、或甲基丙烯酸共聚物、或其組合。
15. 如陳述 1 至 14 中任一項使用之化合物，其中該口服劑型係包含纖維素衍生物之固體劑型；較佳地其中該式(I)之化合物及該纖維素衍生物（例如羥丙基甲基纖維素）以下列比存在於該口服劑型中：4:1 w/w 至 1:5 w/w 式(I)之化合物:纖維素衍生物、較佳地 3.5:1 w/w 至 1:4.5 w/w 式(I)之化合物:纖維素衍生物；較佳地 3:1 w/w 至 1:4 w/w 式(I)之化合物:纖維素衍生物；較佳地 2.5:1 w/w 至 1:3.5 w/w 式(I)之化合物:纖維素衍生物；較佳地 2:1 w/w 至 1:3 w/w 式(I)之化合物:纖維素衍生物；較佳地 2.5:1 w/w 至 1:2.5 w/w 式(I)之化合物:纖維素衍生物、較佳地 2:1 w/w 至 1:2 w/w 式(I)之化合物:纖維素衍生物；較佳地 1.5:1 w/w 至 1:1.5 w/w 式(I)之化合物:纖維素衍生物、或本文所提及之任兩個比內所包含之比、或本文所提及之任兩個比內之比範圍或子範圍。
16. 如陳述 1 至 15 中任一項使用之化合物，其中該口服劑型係包含纖維素衍生物之固體劑型，該纖維素衍生物係羥丙基甲基纖維素(HPMC)，較佳地其中該羥丙基甲基纖維素具有範圍在 3 與 5000 mPa.s 之間的黏度（在 25°C 下

於 2 wt% H₂O 溶液中)；較佳地在 3 與 500 mPa.s 之間(在 25°C 下於 2 wt% H₂O 溶液中)、較佳地在 3 與 50 mPa.s 之間(在 25°C 下於 2 wt% H₂O 溶液中)。較佳地，該纖維素衍生物係選自 HPMC E5、HPMC E6、HPMC E15、HPMC E50、及其混合物的羥丙基甲基纖維素。

17. 如陳述 1 至 16 中任一項使用之化合物，其中該口服劑型係包含甲基丙烯酸共聚物之固體劑型；較佳地其中該式(I)之化合物及該甲基丙烯酸共聚物以下列比存在於該固體劑型中：4:1 w/w 至 1:9 w/w、較佳地 3.9:1 w/w 至 1:8 w/w；較佳地 3.8:1 w/w 至 1:7 w/w；3.7:1 w/w 至 1:6 w/w；較佳地 3:6:1 w/w 至 1:5 w/w、較佳地 3.5:1 w/w 至 1:4.5 w/w；較佳地 3:1 w/w 至 1:4 w/w；較佳地 2.5:1 w/w 至 1:3.5 w/w；較佳地 2:1 w/w 至 1:3 w/w；較佳地 2.5:1 w/w 至 1:2.5 w/w、較佳地 2:1 w/w 至 1:2 w/w；較佳地 1.5:1 w/w 至 1:1.5 w/w、或本文所提及之任兩個比內所包含之比、或本文所提及之任兩個比內之比範圍或子範圍。
18. 如陳述 1 至 17 中任一項使用之化合物，其中該口服劑型係包含共聚物之固體劑型，該共聚物係選自包含下列之群組：甲基丙烯酸及甲基丙烯酸甲酯之共聚物；甲基丙烯酸及丙烯酸乙酯之共聚物、及其混合物。
19. 如陳述 1 至 18 中任一項使用之化合物，其中該口服劑型被調配成醫藥調配物，相對於該調配物之總重量，該調配物包含至多 50 wt%、較佳地至多 40 wt%、較佳地至多 30 wt%、較佳地至多 25 wt%、較佳地至多 20 wt%、或其中包含之任何特定量或範圍的式(I)之化合物。
20. 如陳述 1 至 19 中任一項使用之化合物，其中該固體劑型被調配成醫藥調配物，相對於該調配物之總重量，該調配物包含 0.1 wt%至 50 wt%的式(I)之

化合物，相對於該調配物之總重量，較佳地包含 1 wt%至 40 wt.%、更佳地 2.5 wt%至 30 wt.%、最佳地 5 wt%至 25 wt%、或其中包含之任何特定量或範圍的式(I)之化合物。

21. 如陳述 1 至 20 中任一項使用之化合物，其中該口服劑型被調配成醫藥調配物，該調配物進一步包含一或多種醫藥上可接受之賦形劑，該賦形劑係選自包含下列之群組：崩解劑、黏合劑、稀釋劑、潤滑劑、穩定劑、潤濕劑、助流劑、滲透劑、著色劑、塑化劑、塗料、填料、界面活性劑、及其混合物。
22. 如陳述 1 至 21 中任一項使用之化合物，其中該口服劑型被調配成醫藥調配物，該調配物包含一或多種醫藥上可接受之賦形劑；其中相對於該調配物之總重量，該調配物包含至多 95 wt%、至多 90 wt%、至多 80 wt%、較佳地至多 70 wt%、較佳地至多 60 wt%的該一或多種醫藥上可接受之賦形劑；且/或其中相對於該調配物之總重量，該調配物包含至少 10 wt%、較佳地至少 20 wt%、較佳地至少 30 wt%的該一或多種醫藥上可接受之賦形劑。
23. 如陳述 1 至 22 中任一項使用之化合物，其中該口服劑型被調配成醫藥調配物，該調配物包含一或多種稀釋劑；較佳地其中相對於該調配物之總重量，該調配物包含至多 95 wt%、較佳地至多 80 wt%、較佳地至多 75 wt%的該稀釋劑；且/或其中相對於該調配物之總重量，該調配物包含至少 5 wt%、較佳地至少 10 wt%、較佳地至少 15 wt%的該稀釋劑。
24. 如陳述 1 至 23 中任一項使用之化合物，其中該口服劑型被調配成醫藥調配物，該調配物包含一或多種崩解劑；較佳地其中相對於該調配物之總重量，該調配物包含至多 30 wt%、較佳地至多 20 wt%、較佳地至多 15 wt%、較

佳地至多 10 wt% 的該崩解劑；且/或其中相對於該調配物之總重量，該調配物包含至少 1 wt%、較佳地至少 2.5 wt%、較佳地至少 5 wt%、較佳地至少 8 wt% 的該崩解劑。

25. 如陳述 1 至 24 中任一項使用之化合物，其中該口服劑型被調配成醫藥調配物，該調配物包含一或多種黏合劑；較佳地其中相對於該調配物之總重量，該調配物包含至多 50 wt%、較佳地至多 45 wt%、較佳地至多 40 wt%、更佳地至多 35 wt% 的該黏合劑；且/或其中相對於該調配物之總重量，該調配物包含至少 5 wt%、較佳地至少 10 wt%、較佳地至少 15 wt%、更佳地至少 20 wt%、最佳地至少 25 wt% 的該黏合劑。
26. 如陳述 1 至 25 中任一項使用之化合物，其中該口服劑型被調配成醫藥調配物，該調配物包含一或多種潤滑劑；較佳地其中相對於該調配物之總重量，該調配物包含至多 5.5 wt%、較佳地至多 3.5 wt%、較佳地至多 2 wt% 的該潤滑劑；且/或其中相對於該調配物之總重量，該調配物包含至少 0.5 wt%、較佳地至少 1 wt%、較佳地至少 1.5 wt% 的該潤滑劑。
27. 如陳述 1 至 26 中任一項使用之化合物，其中該口服劑型被調配成醫藥調配物，該調配物包含一或多種潤濕劑；較佳地其中相對於該調配物之總重量，該調配物包含至多 5.5 wt%、較佳地至多 3.5 wt%、較佳地至多 2 wt% 的該潤濕劑；且/或其中相對於該調配物之總重量，該調配物包含至少 0.5 wt%、較佳地至少 1 wt%、較佳地至少 1.5 wt% 的該潤濕劑。
28. 如陳述 1 至 27 中任一項使用之化合物，其中該口服劑型被調配成醫藥調配物，該調配物包含一或多種助流劑；較佳地其中相對於該調配物之總重量，該調配物包含至多 10 wt%、較佳地至多 8 wt%、較佳地至多 5 wt% 的該助

流劑；且/或其中相對於該調配物之總重量，該調配物包含至少 0.1 wt%、較佳地至少 1 wt%、較佳地至少 2 wt%的該助流劑。

29. 如陳述 1 至 28 中任一項使用之化合物，其中該口服劑型被調配成醫藥調配物，該調配物包含形成該調配物之顆粒內相的複數個顆粒、及形成該調配物之顆粒外相的一或多種醫藥上可接受之賦形劑。
30. 如陳述 1 至 29 中任一項使用之化合物，其中該口服劑型被調配成醫藥調配物，以該醫藥調配物之重量計，該調配物包含至少 15.0 wt%的顆粒內相；較佳地至少 20.0 wt%；較佳地至少 28.0 wt%；較佳地至少 34.0 wt%的顆粒內相，其係以該醫藥調配物之重量計。
31. 如陳述 1 至 30 中任一項使用之化合物，其中該口服劑型被調配成醫藥調配物，以該醫藥調配物之重量計，該調配物包含至多 99.0 wt%的顆粒內相；較佳地至多 93.0 wt%；較佳地至多 85.0 wt%；較佳地至多 80.0 wt%；較佳地至多 74.0 wt%；較佳地至多 73.0 wt%；較佳地至多 67.0 wt%；較佳地至多 63.0 wt%；較佳地至多 60.0 wt%；較佳地至多 53.0 wt%的顆粒內相，其係以該醫藥調配物之重量計。
32. 如陳述 1 至 31 中任一項使用之化合物，其中該口服劑型被調配成醫藥調配物，該調配物包含顆粒內相，以該醫藥調配物之重量計，該顆粒內相包含 1.0 wt%至 70.0 wt%的式(I)之化合物；較佳地 2.0 wt%至 60.0 wt%；較佳地 3.0 wt%至 55.0 wt%；較佳地 4.0 wt%至 50.0 wt%；較佳地 5.0 wt%至 45.0 wt%；較佳地 5.0 wt%至 40.0 wt%；較佳地 10.0 wt%至 35.0 wt%；較佳地 15.0 wt%至 30.0 wt%的式(I)之化合物，其係以該醫藥調配物之總重量計。

33. 如陳述 1 至 32 中任一項使用之化合物，其中該口服劑型被調配成醫藥調配物，該調配物包含活性醫藥成分(API)；及(b)甲基丙烯酸共聚物或纖維素衍生物，諸如甲基纖維素(MC)、乙基纖維素(EC)、羥乙基纖維素(HEC)、羥丙基纖維素(HPC)、羧甲基纖維素(CMC)、羧甲基纖維素鈉(NaCMC)、或羥丙基甲基纖維素(HPMC)、或其組合。較佳地，纖維素衍生物係 HPMC；
- 其中該 API 係式(I)之化合物；較佳地化合物(a)。
34. 如陳述 1 至 33 中任一項使用之化合物，其中該口服劑型被調配成醫藥調配物，該調配物包含顆粒內相，該顆粒內相包含 5 wt%至 60 wt%；較佳地 8 wt%至 50 wt%；較佳地 15 wt%至 45 wt%的甲基丙烯酸共聚物、纖維素衍生物、或其混合物，其係以該醫藥調配物之總重量計。較佳地，纖維素衍生物係羥丙基甲基纖維素。
35. 如陳述 1 至 34 中任一項使用之化合物，其中該口服劑型被調配成醫藥調配物，該調配物包含顆粒內相，該顆粒內相包含 5 wt%至 60 wt%；較佳地 10 wt%至 60 wt%；較佳地 10 wt%至 50 wt%；較佳地 15 wt%至 50 wt%的填料，其係以該醫藥調配物之總重量計。
36. 如陳述 1 至 35 中任一項使用之化合物，其中該口服劑型被調配成醫藥調配物，該調配物包含顆粒內相，該顆粒內相包含 1 wt%至 10 wt%；較佳地 1 wt%至 9 wt%、較佳地 1.7 wt%至 8 wt%的崩解劑，其係以該醫藥調配物之總重量計。
37. 如陳述 1 至 36 中任一項使用之化合物，其中該口服劑型被調配成醫藥調配物，該調配物包含顆粒內相，該顆粒內相包含 0.1 wt%至 5 wt%；較佳地

0.2 wt%至 4.7 wt%；較佳地 0.5 至 4.5 wt%的助流劑，其係以該醫藥調配物之總重量計。

38. 如陳述 1 至 37 中任一項使用之化合物，其中該口服劑型被調配成醫藥調配物，該調配物包含顆粒內相，該顆粒內相包含 0.1 wt%至 5 wt%；較佳地 0.2 wt%至 4.7 wt%；較佳地 0.5 至 4.5 wt%的界面活性劑，其係以該醫藥調配物之總重量計。

39. 如陳述 1 至 28 中任一項使用之化合物，其中該口服劑型被調配成醫藥調配物，該調配物包含顆粒內相，該顆粒內相包含 0.1 wt%至 3 wt%；較佳地 0.2 wt%至 2.7 wt%；較佳地 0.5 至 2.5 wt%的潤滑劑，其係以該醫藥調配物之總重量計。

40. 如陳述 1 至 39 中任一項使用之化合物，其中該口服劑型被調配成醫藥調配物，該調配物包含顆粒內相，該顆粒內相包含：

(i) 5 wt%至 45 wt%；較佳地 5 wt%至 40 wt%；較佳地 10 wt%至 35 wt%；較佳地 15 wt%至 30 wt%的式(I)之化合物，其係以該醫藥調配物之重量計；

(ii) 5 wt%至 60 wt%；較佳地 8 wt%至 50 wt%；較佳地 15 wt%至 45 wt%的甲基丙烯酸共聚物或羥丙基甲基纖維素，其係以該醫藥調配物之重量計；

及

可選地(iii) 5 wt%至 60 wt%；較佳地 10 wt%至 60 wt%；較佳地 10 wt%至 50 wt%；較佳地 15 wt%至 50 wt%的填料，其係以該醫藥調配物之重量計；

可選地(iv) 1 wt%至 10 wt%；較佳地 1 wt%至 9 wt%、較佳地 1.7 wt%至 8 wt%的崩解劑，其係以該醫藥調配物之重量計；

可選地(v) 0.1 wt%至 50 wt%；較佳地 0.2 wt%至 4.7 wt%；較佳地 0.5 至 4.5 wt%的助流劑，其係以該醫藥調配物之重量計；

可選地(vi) 0.1 wt%至 5 wt%；較佳地 0.2 wt%至 4.7 wt%；較佳地 0.5 至 4.5 wt%的界面活性劑，其係以該醫藥調配物之重量計；及

可選地(vii) 0.1 wt%至 3 wt%；較佳地 0.2 wt%至 2.7 wt%；較佳地 0.5 wt% 至 2.5 wt%的潤滑劑，其係以該醫藥調配物之重量計。

41. 如陳述 1 至 40 中任一項使用之化合物，其中該口服劑型被調配成醫藥調配物，以該醫藥調配物之重量計，該調配物包含至少 5 wt%的顆粒外相；較佳地至少 7 wt%；較佳地至少 10 wt%；較佳地至少 15 wt%；較佳地至少 20 wt%；較佳地至少 28 wt%；較佳地至少 34 wt%的顆粒外相，其係以該醫藥調配物之總重量計。
42. 如陳述 1 至 41 中任一項使用之化合物，其中該口服劑型被調配成醫藥調配物，以該醫藥調配物之重量計，該調配物包含至多 74 wt%的顆粒外相；較佳地至多 73 wt%；較佳地至多 67 wt%；較佳地至多 63 wt%；較佳地至多 53 wt.%、較佳地至多 40 wt%的顆粒外相，其係以該醫藥調配物之總重量計。
43. 如陳述 1 至 42 中任一項使用之化合物，其中該口服劑型被調配成醫藥調配物，該調配物包含顆粒外相，以該醫藥調配物之重量計，該顆粒外相包含 0.1 wt%至 5 wt%的崩解劑；較佳地 0.2 wt%至 4.7 wt%；較佳地 0.5 wt%至 3.5 wt%的崩解劑，其係以該醫藥調配物之總重量計。
44. 如陳述 1 至 43 中任一項使用之化合物，其中該口服劑型被調配成醫藥調配物，該調配物包含顆粒外相，以該醫藥調配物之重量計，該顆粒外相包含

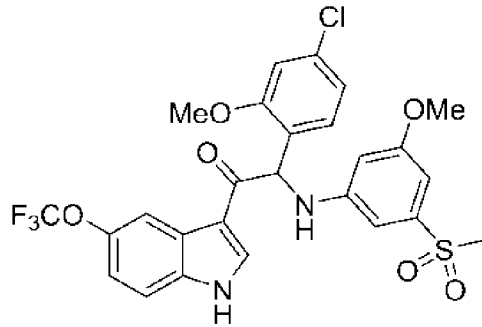
0.1 wt%至 3 wt%的潤滑劑；較佳地 0.2 wt%至 2.7 wt%；較佳地 0.5 wt%至 2.5 wt%的潤滑劑，其係以該醫藥調配物之總重量計。

45. 如陳述 1 至 44 中任一項使用之化合物，其中該口服劑型被調配成醫藥調配物，該調配物包含顆粒外相，以該醫藥調配物之重量計，該顆粒外相包含 0.1 wt%至 55 wt%的填料；較佳地 0.2 wt%至 50 wt%；較佳地 0.3 wt%至 45 wt%；較佳地 0.4 wt%至 40 wt%；較佳地 0.5 wt%至 35 wt%；較佳地 0.6 wt%至 30 wt%；較佳地 0.7 至 25 wt%；較佳地 0.8 wt%至 20 wt%；較佳地 1 wt%至 15 wt%；較佳地 1.3 wt%至 12 wt%；較佳地 2 wt%至 10 wt%；較佳地 2.5 wt%至 9 wt%；較佳地 3 wt%至 8 wt%；較佳地 4 wt%至 7 wt%；較佳地 5 wt%至 6 wt%的填料，其係以該醫藥調配物之總重量計。
46. 如陳述 1 至 45 中任一項使用之化合物，其中該口服劑型被調配成醫藥調配物，該調配物包含顆粒外相，該顆粒外相包含：
 - (a)以該醫藥調配物之重量計，0.1 wt%至 5 wt%的崩解劑；較佳地 0.2 wt%至 4.7 wt%；較佳地 0.5 wt%至 3.5 wt%；更佳地 1 wt%至 3 wt%的崩解劑，其係以該醫藥調配物之總重量計；
 - (b)以該醫藥調配物之重量計，0.1 wt%至 3.0 wt%的潤滑劑；較佳地 0.2 wt%至 2.7 wt%；較佳地 0.5 wt%至 2.5 wt%的潤滑劑，其係以該醫藥調配物之總重量計；及I 以該醫藥調配物之重量計，1 wt%至 15 wt%的填料；較佳地 1.3 wt%至 12 wt%；較佳地 2.5 wt%至 8 wt%；更佳地 3 至 5 wt%的填料，其係以該醫藥調配物之總重量計。
47. 如陳述 1 至 46 中任一項使用之化合物，其中口服劑型係錠劑。

48. 如陳述 1 至 47 中任一項使用之化合物，其中該口服劑型係固體劑型、較佳地包含下列之錠劑：至少 0.1 mg 的式(I)之化合物、較佳地至少 0.5 mg、較佳地至少 1 mg、較佳地至少 2 mg、較佳地至少 3 mg、較佳地至少 4 mg、較佳地至少 5 mg、較佳地至少 6 mg、較佳地至少 7 mg、較佳地至少 8 mg、較佳地至少 9 mg、較佳地至少 10 mg、較佳地至少 15 mg、較佳地至少 20 mg、較佳地至少 25 mg、較佳地至少 30 mg、較佳地至少 35 mg 的式(I)之化合物。
49. 如陳述 1 至 48 中任一項使用之化合物，其中該口服劑型係固體劑型、較佳地錠劑，該錠劑較佳地包含 0.5 至 1500 mg 的式(I)之化合物；較佳地 1 至 1400 mg 的式(I)之化合物；較佳地 2 至 1300 mg 的式(I)之化合物；較佳地 3 至 1200 mg 的式(I)之化合物；較佳地 4 至 1250 mg 的式(I)之化合物；較佳地 5 至 1000 mg 的式(I)之化合物；較佳地 6 至 1000 mg 的式(I)之化合物；較佳地 7 至 1300 mg 的式(I)之化合物；較佳地 8 至 1200 mg 的式(I)之化合物；較佳地 9 至 1000 mg 的式(I)之化合物；較佳地 10 至 950 mg 的式(I)之化合物、較佳地 15 至 900 mg 的式(I)之化合物、較佳地 20 至 800 mg 的式(I)之化合物、較佳地 25 至 700 mg 的式(I)之化合物、較佳地 30 至 600 mg 的式(I)之化合物、較佳地 35 至 500 mg 的式(I)之化合物、較佳地 37 至 400 mg 的式(I)之化合物、較佳地 38 至 300 mg 的式(I)之化合物、較佳地 40 至 250 mg 的式(I)之化合物、較佳地 10 至 200 mg 的式(I)之化合物、較佳地 10 至 100 mg 的式(I)之化合物、較佳地 10 至 50 mg、或其中包含之任何特定量或範圍的式(I)之化合物。

50. 如陳述 1 至 49 中任一項使用之化合物，其中該口服劑型之口服投予導致對象（較佳地人類對象）之血漿中式(I)之化合物之最大濃度($C_{\max}$)係至少 10 $\mu\text{g/L}$ 、較佳地至少 20 $\mu\text{g/L}$ 、較佳地至少 30 $\mu\text{g/L}$ 、較佳地至少 40 $\mu\text{g/L}$ 、較佳地至少 50 $\mu\text{g/L}$ 、較佳地至少 100 $\mu\text{g/L}$ 、較佳地至少 150 $\mu\text{g/L}$ 、較佳地 25 $\mu\text{g/L}$ 至 10,000 $\mu\text{g/L}$ ；較佳地 50 $\mu\text{g/L}$ 至 5000 $\mu\text{g/L}$ ；較佳地 60 $\mu\text{g/L}$ 至 4800 $\mu\text{g/L}$ ；較佳地 70 $\mu\text{g/L}$ 至 4700 $\mu\text{g/L}$ ；較佳地 80 $\mu\text{g/L}$ 至 4600 $\mu\text{g/L}$ ；較佳地 90 $\mu\text{g/L}$ 至 4300 $\mu\text{g/L}$ ；較佳地 100 $\mu\text{g/L}$ 至 4000 $\mu\text{g/L}$ 、或其中包含之任何特定量或範圍。
51. 如陳述 1 至 50 中任一項使用之化合物，其中將該口服劑型向處於進食狀態之人類口服投予導致對象（較佳地人類對象）之血漿中式(I)之化合物之最大濃度($C_{\max}$)係至少 50 $\mu\text{g/L}$ 、較佳地至少 100 $\mu\text{g/L}$ 、較佳地至少 150 $\mu\text{g/L}$ 、較佳地 25 $\mu\text{g/L}$ 至 10,000 $\mu\text{g/L}$ ；較佳地 50 $\mu\text{g/L}$ 至 5000 $\mu\text{g/L}$ ；較佳地 70 $\mu\text{g/L}$ 至 4800 $\mu\text{g/L}$ ；較佳地 80 $\mu\text{g/L}$ 至 4700 $\mu\text{g/L}$ ；較佳地 90 $\mu\text{g/L}$ 至 4600 $\mu\text{g/L}$ ；較佳地 100 $\mu\text{g/L}$ 至 4300 $\mu\text{g/L}$ ；較佳地 130 $\mu\text{g/L}$ 至 4000 $\mu\text{g/L}$ 。
52. 如陳述 1 至 51 中任一項使用之化合物，其中該口服劑型係一天至少一次、例如一天至少兩次、一天至少三次、例如一天至少四次向該人類對象投予。
53. 如陳述 1 至 52 中任一項使用之化合物，其中該口服劑型係一天一次或兩次向該人類對象投予。
54. 如陳述 1 至 53 中任一項使用之化合物，其中在一天或 24 小時內投予之化合物之量（每日劑量）係以單一口服劑型向該對象（較佳地人類對象）投予，或以二、三、或四個口服劑型投予。例如，其中口服劑型係錠劑，每日劑量可以一個錠劑、或以二、三、或四個錠劑向對象投予。

55. 如陳述 1 至 54 中任一項使用之化合物，其中該式(I)之化合物係：



或其立體異構形式、醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、或多形體。

56. 如陳述 1 至 55 中任一項使用之化合物，其中該口服劑型係依照劑量方案投予，該劑量方案包含：

- 1)至少一個負載期，在此期間，在至少一天之時段內一天至少投予一次至少一個劑量(A)的式(I)之化合物；及
- 2)從投予劑量(A)之最後一天或該負載期之最後一天後的隔天開始之至少一個維持期，在此期間，在至少一天之時段內每兩週至少一次、每週至少一次、每週至少兩次、或一天至少一次投予至少一個劑量(B)的式(I)之化合物；其中劑量(A)高於或低於劑量(B)。較佳地，劑量(A)高於劑量(B)。

57. 如陳述 1 至 56 中任一項使用之化合物，其中該口服劑型係依照劑量方案投予，該劑量方案包含：

- 1)至少一個負載期，在此期間，在至多 20 天、較佳地至多 19 天、較佳地至多 18 天、較佳地至多 17 天、較佳地至多 16 天、較佳地至多 15 天、較佳地至多 14 天、較佳地至多 13 天、較佳地至多 12 天、較佳地至多 11 天、

較佳地至多 10 天、較佳地至多 9 天、較佳地至多 8 天、較佳地至多 7 天、較佳地至多 6 天、較佳地至多 5 天、較佳地至多 4 天、較佳地至多 3 天、較佳地至多 2 天、較佳地至多 1 天、或其中包含之任何特定量或範圍之時段內一天至少投予一次至少一個劑量(A)的式(I)之化合物；及

2)從投予劑量(A)之最後一天或該負載期之最後一天後的隔天開始之至少一個維持期，在此期間，在至少一天至至多 12 個月、較佳地至多 9 個月、較佳地至多 6 個月、較佳地至多 3 個月、較佳地至多 1.5 個月、較佳地至多 40 天、較佳地至多 39 天、較佳地至多 38 天、較佳地至多 37 天、較佳地至多 36 天、較佳地至多 35 天、較佳地至多 30 天、較佳地至多 28 天、較佳地至多 21 天、較佳地至多 14 天、較佳地至多 7 天、較佳地至多 5 天、或其中包含之任何特定量或範圍之時段內每兩週至少一次、每週至少一次、較佳地每週至少兩次、較佳地一天至少一次投予至少一個劑量(B)的式(I)之化合物；

其中劑量(A)高於或低於劑量(B)。較佳地，劑量(A)高於劑量(B)。

58. 如陳述 1 至 57 中任一項使用之化合物，其中該口服劑型係依照劑量方案投予，該劑量方案包含：

1)至少一個負載期，在此期間，在至多 20、19、18、17、16、15、14、13、12、11、10、9、8、7、6、5、4、3、2、或 1 天之時段內一天至少投予一次至少一個劑量(A)的式(I)之化合物；及

2)從投予劑量(A)之最後一天或該負載期之最後一天後的隔天開始之至少一個維持期，在此期間，在至少一天至至多 12 個月、9 個月、6 個月、3 個月、1.5 個月、40 天、39 天、38 天、37 天、36 天、35 天、30 天、28 天、

21 天、14 天、7 天、5 天、或其中包含之任何特定量或範圍之時段內每兩週至少一次、每週至少一次、每週至少兩次、或一天至少一次投予至少一個劑量(B)的式(I)之化合物；

其中劑量(A)高於或低於劑量(B)。較佳地，劑量(A)高於劑量(B)。

59. 如陳述 1 至 58 中任一項使用之化合物，其中該口服劑型係依照劑量方案投予，該劑量方案包含：

1)至少一個負載期，在此期間，一天至少一次、較佳地一天至少兩次、較佳地一天至少三次、或較佳地一天至少四次投予至少一個劑量(A)的式(I)之化合物，其係在至少 1 天至至多 20 天之時段內投予；較佳地至少 2 天至至多 19 天、較佳地至少 3 天至至多 18 天、較佳地至少 4 天至至多 17 天、較佳地至少 5 天至至多 16 天、較佳地至少 6 天至至多 15 天、較佳地至少 7 天至至多 14 天、較佳地至少 8 天至至多 13 天、較佳地至少 9 天至至多 12 天、較佳地至少 10 天至至多 11 天、或其中包含之任何特定量或範圍；及
2)從投予劑量(A)之最後一天或該負載期之最後一天後的隔天開始之至少一個維持期，在此期間，在至少一天至至多 12 個月、至少 2 天至至多 6 個月、較佳地至少 3 天至至多 3 個月、較佳地至少一天至至多 30 天之時段內、較佳地在至少 5 天至至多 28 天之時段內、較佳地在至少 10 天至至多 26 天或其中包含之任何特定量或範圍之時段內每兩週至少一次、較佳地每週至少一次、較佳地每週至少兩次、較佳地一天至少一次、較佳地一天至少兩次、較佳地一天至少三次、較佳地一天至少四次投予至少一個劑量(B)的式(I)之化合物；

其中劑量(A)高於或低於劑量(B)。較佳地，劑量(A)高於劑量(B)。

60. 如陳述 56 至 59 中任一項使用之化合物，其中式(I)之化合物之劑量(A)在 50 mg 至 1200 mg 之範圍內；較佳地 100 mg 至 1100 mg；較佳地 150 mg 至 900 mg；較佳地 50 mg 至 800 mg；較佳地 60 mg 至 700 mg；較佳地 70 mg 至 650 mg；較佳地 80 mg 至 600 mg；較佳地 90 mg 至 550 mg；較佳地 100 mg 至 500 mg、或其中包含之任何特定量或範圍。
61. 如陳述 56 至 60 中任一項使用之化合物，其中式(I)之化合物之劑量(A)在 5 mg 至 1500 mg 之範圍內；較佳地 10 mg 至 1400 mg；較佳地 20 mg 至 1300 mg；較佳地 25 mg 至 1200 mg；較佳地 30 mg 至 1100 mg；較佳地 35 mg 至 1000 mg；較佳地 15 mg 至 1450 mg；較佳地 15 mg 至 1100 mg；較佳地 25 mg 至 1000 mg；較佳地 10 mg 至 900 mg；較佳地 15 mg 至 900 mg；較佳地 20 mg 至 900 mg；較佳地 30 mg 至 900 mg；較佳地 35 mg 至 800 mg；較佳地 50 mg 至 800 mg、或其中包含之任何特定量或範圍。
62. 如陳述 56 至 61 中任一項使用之化合物，其中一天至少一次投予劑量(A)的式(I)之化合物；較佳地一天至少兩次。
63. 如陳述 56 至 62 中任一項使用之化合物，其中式(I)之化合物之劑量(B)在 5 mg 至 1500 mg 之範圍內；較佳地 25 mg 至 1200 mg；較佳地 50 mg 至 1100 mg；較佳地 100 mg 至 1000 mg；較佳地 150 mg 至 900 mg；較佳地 5 mg 至 500 mg；較佳地 5 mg 至 450 mg；較佳地 5 mg 至 400 mg；較佳地 5 mg 至 350 mg；較佳地 10 mg 至 300 mg；較佳地 15 mg 至 250 mg；較佳地 20 mg 至 230 mg；較佳地 30 mg 至 250 mg；較佳地 35 mg 至 200 mg；較佳地 50 mg 至 450 mg、或其中包含之任何特定量或範圍。

64. 如陳述 56 至 63 中任一項使用之化合物，其中每兩週至少一次、較佳地每週至少一次、較佳地每週至少兩次、較佳地一天至少一次、較佳地一天至少兩次投予劑量(B)的式(I)之化合物。較佳地，一天投予一次劑量(B)。
65. 如陳述 56 至 64 使用之化合物，其中在至少一天至至多 12 個月、至少 2 天至至多 6 個月、較佳地至少 3 天至至多 3 個月、較佳地至少一天至至多 30 天之時段內、較佳地在至少 5 天至至多 28 天之時段內、較佳地在至少 10 天至至多 26 天或其中包含之任何特定量或範圍之時段內每兩週至少一次、較佳地每週至少一次、較佳地每週至少兩次、較佳地一天至少一次、較佳地一天至少兩次、較佳地一天至少三次、較佳地一天至少四次投予劑量(B)的式(I)之化合物。
66. 如陳述 56 至 65 中任一項使用之化合物，其中一天至少一次、較佳地一天至少兩次、較佳地一天至少三次、或較佳地一天至少四次投予劑量(A)的式(I)之化合物，其係在至少 1 天至至多 20 天之時段內投予；較佳地至少 2 天至至多 19 天、較佳地至少 3 天至至多 18 天、較佳地至少 4 天至至多 17 天、較佳地至少 5 天至至多 16 天、較佳地至少 6 天至至多 15 天、較佳地至少 7 天至至多 14 天、較佳地至少 8 天至至多 13 天、較佳地至少 9 天至至多 12 天、較佳地至少 10 天至至多 11 天、或其中包含之任何特定量或範圍。
67. 如陳述 56 至 66 中任一項使用之化合物，其中一天至少一次、較佳地一天至少兩次、較佳地一天至少三次、或較佳地一天至少四次投予劑量(A)的式(I)之化合物，其係在至少 1 天至至多 20 天之時段內投予；較佳地至少 2 天至至多 19 天、較佳地至少 3 天至至多 18 天、較佳地至少 4 天至至多 17 天、較佳地至少 5 天至至多 16 天、較佳地至少 6 天至至多 15 天、較佳地至少

7 天至至多 14 天、較佳地至少 8 天至至多 13 天、較佳地至少 9 天至至多 12 天、較佳地至少 10 天至至多 11 天、或其中包含之任何特定量或範圍；且其中式(I)之化合物之劑量(A)在 50 mg 至 1200 mg 之範圍內；較佳地 100 mg 至 1100 mg；較佳地 150 mg 至 900 mg；較佳地 50 mg 至 800 mg；較佳地 60 mg 至 700 mg；較佳地 70 mg 至 650 mg；較佳地 80 mg 至 600 mg；較佳地 90 mg 至 550 mg；較佳地 100 mg 至 500 mg、或其中包含之任何特定量或範圍。

68. 如陳述 56 至 67 中任一項使用之化合物，其中一天至少一次、較佳地一天至少兩次、較佳地一天至少三次、或較佳地一天至少四次投予劑量(A)的式(I)之化合物，其係在至少 1 天至至多 20 天之時段內投予；較佳地至少 2 天至至多 19 天、較佳地至少 3 天至至多 18 天、較佳地至少 4 天至至多 17 天、較佳地至少 5 天至至多 16 天、較佳地至少 6 天至至多 15 天、較佳地至少 7 天至至多 14 天、較佳地至少 8 天至至多 13 天、較佳地至少 9 天至至多 12 天、較佳地至少 10 天至至多 11 天、或其中包含之任何特定量或範圍；且其中式(I)之化合物之劑量(A)在 5 mg 至 1500 mg 之範圍內；較佳地 10 mg 至 1400 mg；較佳地 20 mg 至 1300 mg；較佳地 25 mg 至 1200 mg；較佳地 30 mg 至 1100 mg；較佳地 35 mg 至 1000 mg；較佳地 15 mg 至 1450 mg；較佳地 15 mg 至 1100 mg；較佳地 25 mg 至 1000 mg；較佳地 10 mg 至 900 mg；較佳地 15 mg 至 900 mg；較佳地 20 mg 至 900 mg；較佳地 30 mg 至 900 mg；較佳地 35 mg 至 800 mg；較佳地 50 mg 至 800 mg、或其中包含之任何特定量或範圍。

69. 如陳述 56 至 68 使用之化合物，其中在至少一天至至多 12 個月、至少 2 天至至多 6 個月、較佳地至少 3 天至至多 3 個月、較佳地至少一天至至多 30 天之時段內、較佳地在至少 5 天至至多 28 天之時段內、較佳地在至少 10 天至至多 26 天或其中包含之任何特定量或範圍之時段內每兩週至少一次、較佳地每週至少一次、較佳地每週至少兩次、較佳地一天至少一次、較佳地一天至少兩次、較佳地一天至少三次、較佳地一天至少四次投予劑量(B)的式(I)之化合物；

且其中式(I)之化合物之劑量(B)在 5 mg 至 1500 mg 之範圍內；較佳地 25 mg 至 1200 mg；較佳地 50 mg 至 1100 mg；較佳地 100 mg 至 1000 mg；較佳地 150 mg 至 900 mg；較佳地 5 mg 至 500 mg；較佳地 5 mg 至 450 mg；較佳地 5 mg 至 400 mg；較佳地 5 mg 至 350 mg；較佳地 10 mg 至 300 mg；較佳地 15 mg 至 250 mg；較佳地 20 mg 至 230 mg；較佳地 30 mg 至 250 mg；較佳地 35 mg 至 200 mg；較佳地 50 mg 至 450 mg、或其中包含之任何特定量或範圍。

70. 一種用於預防及/或治療登革熱病毒感染之醫藥調配物，該調配物包含

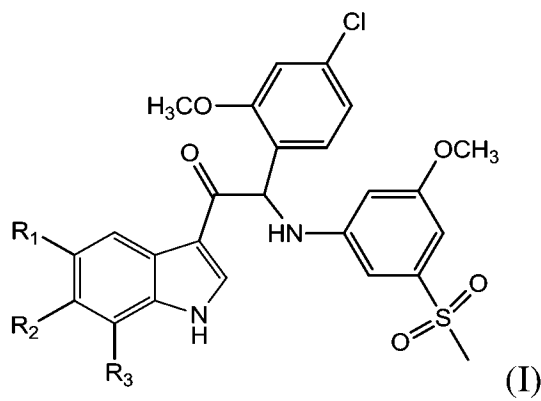
a)式(I)之化合物；及

b1)甲基丙烯酸共聚物、或

b2)纖維素衍生物，諸如甲基纖維素(MC)、乙基纖維素(EC)、羥乙基纖維素(HEC)、羥丙基纖維素(HPC)、羧甲基纖維素(CMC)、羧甲基纖維素鈉(NaCMC)、或羥丙基甲基纖維素(HPMC)、或其組合。較佳地，纖維素衍生物係 HPMC；

其中向處於進食或禁食狀態之人類對象投予該醫藥調配物；

其中式(I)對應於



其立體異構形式、醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、或多形體；該化合物係選自下列之群組，其中：

- R₁係 H，R₂係 F，且 R₃係 H 或 CH₃，
- R₁係 H、CH₃、或 F，R₂係 OCH₃，且 R₃係 H，
- R₁係 H，R₂係 OCH₃，且 R₃係 CH₃，
- R₁係 CH₃，R₂係 F，且 R₃係 H，
- R₁係 CF₃或 OCF₃，R₂係 H，且 R₃係 H，
- R₁係 OCF₃，R₂係 OCH₃，且 R₃係 H，
- R₁係 OCF₃，R₂係 H，且 R₃係 CH₃。

71. 如陳述 70 使用之醫藥調配物，其中該醫藥調配物係以口服劑型向處於進食狀態之人類對象投予；較佳地，處於進食狀態之該人類對象已進食標準正常脂肪餐食、高脂肪高卡路里餐食、低脂肪低卡路里餐食、或低脂肪高卡路里餐食。

72. 如陳述 70 至 71 中任一項使用之醫藥調配物，其中該人類對象已感染登革熱病毒或有感染登革熱病毒之風險。
73. 如陳述 70 或 72 中任一項使用之醫藥調配物，其中該人類對象在投予該口服劑型之前或在投予該口服劑型之同時處於進食狀態。
74. 如陳述 70 至 73 中任一項使用之醫藥調配物，其中向處於進食狀態之人類投予該醫藥調配物，且其中該人類處於進食狀態，且在投予該醫藥調配物之時間之前的少於 4 小時、較佳地少於 3 小時、較佳地少於 2 小時、較佳地少於 1 小時、較佳地少於 30 分鐘、較佳地少於 15 分鐘、較佳地少於 10 分鐘已進食，較佳地，該醫藥調配物係在進食至多 30 分鐘內投予；較佳地在進食至多 25 分鐘內；較佳地在進食至多 20 分鐘內；較佳地在進食至多 15 分鐘內；較佳地在進食至多 10 分鐘內；較佳地在進食至多 5 分鐘內；較佳地與進食同時。
75. 如陳述 70 至 74 中任一項使用之醫藥調配物，其中該醫藥調配物係口服投予。
76. 如陳述 70 至 75 中任一項使用之醫藥調配物，其中該醫藥調配物係在早上投予。該口服劑型可在一天的第一餐、第二餐、或第三餐同時或之後投予。
77. 如陳述 70 至 76 中任一項使用之醫藥調配物，其中處於進食狀態之該人類對象已進食包含下列之食物：至少 0.1 g 的脂肪、較佳地至少 0.2 g、較佳地至少 0.3 g、較佳地至少 0.4 g、較佳地至少 0.5 g、較佳地至少 0.6 g、較佳地至少 0.7 g、較佳地至少 0.8 g、較佳地至少 0.9 g 的脂肪、較佳地至少 1 g 的脂肪、較佳地至少 2 g、較佳地至少 3 g、較佳地至少 4 g、較佳地至少 5 g 的脂肪、較佳地至少 6 g 的脂肪、較佳地至少 7 g、較佳地至少 8 g、

較佳地至少 9 g、較佳地至少 10 g 的脂肪、較佳地至少 11 g 的脂肪、較佳地至少 12 g、較佳地至少 13 g、較佳地至少 14 g、較佳地至少 15 g 的脂肪；較佳地至少 16 g 的脂肪、較佳地至少 17 g、較佳地至少 18 g、較佳地至少 19 g、較佳地至少 20 g 的脂肪；較佳地至少 21 g 的脂肪、較佳地至少 22 g、較佳地至少 23 g、較佳地至少 24 g、較佳地至少 25 g 的脂肪；較佳地至少 26 g 的脂肪、較佳地至少 27 g、較佳地至少 28 g、較佳地至少 29 g、較佳地至少 30 g 的脂肪；較佳地至少 31 g 的脂肪、較佳地至少 32 g、較佳地至少 33 g、較佳地至少 34 g、較佳地至少 35 g 的脂肪；較佳地至少 36 g 的脂肪、較佳地至少 37 g、較佳地至少 38 g、較佳地至少 39 g、較佳地至少 40 g 的脂肪；較佳地至少 41 g 的脂肪、較佳地至少 42 g、較佳地至少 43 g、較佳地至少 44 g、較佳地至少 45 g 的脂肪；較佳地至少 46 g 的脂肪、較佳地至少 47 g、較佳地至少 48 g、較佳地至少 49 g、較佳地至少 50 g 的脂肪；較佳地至少 51 g 的脂肪、52 g、較佳地至少 53 g、較佳地至少 54 g、較佳地至少 55 g 的脂肪；較佳地至少 56 g 的脂肪、較佳地至少 57 g、較佳地至少 58 g、較佳地至少 59 g、較佳地至少 60 g 的脂肪、或其中包含之任何特定量或範圍。

- 78. 如陳述 70 至 77 中任一項使用之醫藥調配物，其中處於進食狀態之該人類對象已進食包含下列之食物：至少 0.1 g 的脂肪、較佳地至少 0.2 g、較佳地至少 0.3 g、較佳地至少 0.4 g、較佳地至少 0.5 g、較佳地至少 0.6 g、較佳地至少 0.7 g、較佳地至少 0.8 g、較佳地至少 0.9 g 的脂肪、較佳地至少 1 g 的脂肪、較佳地至少 2 g、較佳地至少 3 g、較佳地至少 4 g、較佳地至少 5 g 的脂肪、較佳地至少 6 g 的脂肪、較佳地至少 7 g、較佳地至少 8 g、

較佳地至少 9 g、較佳地至少 10 g 的脂肪、較佳地至少 11 g 的脂肪、較佳地至少 12 g、較佳地至少 13 g、較佳地至少 14 g、較佳地至少 15 g 的脂肪；較佳地至少 16 g 的脂肪、較佳地至少 17 g、較佳地至少 18 g、較佳地至少 19 g、較佳地至少 20 g 的脂肪；較佳地至少 21 g 的脂肪、較佳地至少 22 g、較佳地至少 23 g、較佳地至少 24 g、較佳地至少 25 g 的脂肪；較佳地至少 26 g 的脂肪、較佳地至少 27 g、較佳地至少 28 g、較佳地至少 29 g、較佳地至少 30 g 的脂肪；較佳地至少 31 g 的脂肪、較佳地至少 32 g、較佳地至少 33 g、較佳地至少 34 g、較佳地至少 35 g 的脂肪；較佳地至少 36 g 的脂肪、較佳地至少 37 g、較佳地至少 38 g、較佳地至少 39 g、較佳地至少 40 g 的脂肪；較佳地至少 41 g 的脂肪、較佳地至少 42 g、較佳地至少 43 g、較佳地至少 44 g、較佳地至少 45 g 的脂肪；較佳地至少 46 g 的脂肪、較佳地至少 47 g、較佳地至少 48 g、較佳地至少 49 g、較佳地至少 50 g 的脂肪；較佳地至少 51 g 的脂肪、52 g、較佳地至少 53 g、較佳地至少 54 g、較佳地至少 55 g 的脂肪；較佳地至少 56 g 的脂肪、較佳地至少 57 g、較佳地至少 58 g、較佳地至少 59 g、較佳地至少 60 g 的脂肪、或其中包含之任何特定量或範圍；

且其中該人類自投予該式 I 之化合物起的少於 4 小時、較佳地在投予該口服劑型之時間之前的少於 3 小時、較佳地少於 2 小時、較佳地少於 1 小時、較佳地少於 30 分鐘、較佳地少於 15 分鐘、較佳地少於 10 分鐘已進食，較佳地，該口服劑型係在進食至多 30 分鐘內；較佳地在進食至多 25 分鐘內；較佳地在進食至多 20 分鐘內；較佳地在進食至多 15 分鐘內；較佳地在進食至多 10 分鐘內；較佳地在進食至多 5 分鐘內投予，其係自投予該式(I)之

化合物（諸如化合物(a)）起；較佳地，該式 I 之化合物（諸如化合物(a)），較佳地，該式(I)之化合物係與進食同時投予。

79. 如陳述 70 至 78 中任一項使用之醫藥調配物，其中處於進食狀態之該人類已進食包含下列之食物：至少 0.1 g、0.2 g、0.3 g、0.4 g、0.5 g、0.6 g、0.7 g、0.8 g、或 0.9 g 的脂肪、較佳地至少 1 g、2 g、3 g、4 g、或 5 g 的脂肪、較佳地至少 6 g、7 g、8 g、9 g、或 10 g 的脂肪、較佳地至少 11 g、12 g、13 g、14 g、或 15 g 的脂肪；較佳地至少 16 g、17 g、18 g、18 g、19 g、或 20 g 的脂肪；較佳地至少 21 g、22 g、23 g、24 g、或 25 g 的脂肪；較佳地至少 26 g、27 g、28 g、29 g、或 30 g 的脂肪；較佳地至少 31 g、32 g、33 g、34 g、或 35 g 的脂肪；較佳地至少 36 g、37 g、38 g、39 g、或 40 g 的脂肪；較佳地至少 41 g、42 g、43 g、44 g、或 45 g 的脂肪；較佳地至少 46 g、47 g、48 g、49 g、或 50 g 的脂肪；較佳地至少 51 g、52 g、53 g、54 g、或 55 g 的脂肪；較佳地至少 56 g、57 g、58 g、59 g、或 60 g 的脂肪、或其中包含之任何特定量或範圍。
80. 如陳述 70 至 79 中任一項使用之醫藥調配物，其中處於進食狀態之該人類已進食總能量計數為下列之食物：至少 10 kcal、較佳地至少 20 kcal、較佳地至少 30 kcal、較佳地至少 40 kcal、較佳地至少 50 kcal、較佳地至少 60 kcal、較佳地至少 70 kcal、較佳地至少 80 kcal、較佳地至少 90 kcal、較佳地至少 100 kcal、較佳地至少 110 kcal、較佳地至少 120 kcal、較佳地至少 130 kcal、較佳地至少 140 kcal、較佳地至少 150 kcal、較佳地至少 160 kcal、較佳地至少 170 kcal、較佳地至少 180 kcal、較佳地至少 190 kcal、較佳地至少 200 kcal、較佳地至少 210 kcal、較佳地至少 220 kcal、較佳地

至少 230 kcal、較佳地至少 240 kcal、較佳地至少 250 kcal、較佳地至少 260 kcal、較佳地至少 270 kcal、較佳地至少 280 kcal、較佳地至少 290 kcal、較佳地至少 300 kcal、較佳地至少 310 kcal、較佳地至少 320 kcal、較佳地至少 330 kcal、較佳地至少 340 kcal、較佳地至少 350 kcal、較佳地至少 360 kcal、較佳地至少 370 kcal、較佳地至少 380 kcal、較佳地至少 390 kcal、較佳地至少 400 kcal、較佳地至少 410 kcal、較佳地至少 420 kcal、較佳地至少 430 kcal、較佳地至少 440 kcal、較佳地至少 450 kcal、較佳地至少 460 kcal、較佳地至少 470 kcal、較佳地至少 480 kcal、較佳地至少 490 kcal、較佳地至少 500 kcal、或其中包含之任何特定量或範圍。較佳地，處於進食狀態之該人類已進食總能量計數為下列之食物：至多 1500 kcal、較佳地至多 1400 kcal、較佳地至多 1300 kcal、較佳地至多 1200 kcal、較佳地至多 1110 kcal、較佳地至多 1000 kcal、較佳地至多 980 kcal、較佳地至多 960 kcal、較佳地至多 940 kcal、較佳地至多 920 kcal、較佳地至多 810 kcal、較佳地至多 820 kcal、較佳地至多 830 kcal、較佳地至多 840 kcal、較佳地至多 850 kcal、較佳地至多 860 kcal、較佳地至多 870 kcal、較佳地至多 880 kcal、較佳地至多 890 kcal、較佳地至多 900 kcal、較佳地至多 710 kcal、較佳地至多 720 kcal、較佳地至多 730 kcal、較佳地至多 740 kcal、較佳地至多 750 kcal、較佳地至多 760 kcal、較佳地至多 770 kcal、較佳地至多 780 kcal、較佳地至多 790 kcal、較佳地至多 800 kcal、較佳地至多 610 kcal、較佳地至多 620 kcal、較佳地至多 630 kcal、較佳地至多 640 kcal、較佳地至多 650 kcal、較佳地至多 660 kcal、較佳地至多 670 kcal、較佳地至多 680 kcal、較佳地至多 690 kcal、較佳地至多 700

kcal、較佳地至多 510 kcal、較佳地至多 520 kcal、較佳地至多 530 kcal、較佳地至多 540 kcal、較佳地至多 550 kcal、較佳地至多 560 kcal、較佳地至多 570 kcal、較佳地至多 580 kcal、較佳地至多 590 kcal、較佳地至多 600 kcal、或其中包含之任何特定量或範圍。

81. 如陳述 70 至 80 中任一項使用之醫藥調配物，其中處於進食狀態之該人類已進食總能量計數為下列之食物：至少 10 kcal、20 kcal、30 kcal、40 kcal、或 50 kcal，較佳地至少 60 kcal、70 kcal、80 kcal、90 kcal、或 100 kcal，較佳地至少 110 kcal、120 kcal、130 kcal、140 kcal、或 150 kcal，較佳地至少 160 kcal、170 kcal、180 kcal、190 kcal、或 200 kcal，較佳地至少 210 kcal、220 kcal、230 kcal、240 kcal、250 kcal、260 kcal、270 kcal、280 kcal、290 kcal、或 300 kcal，較佳地至少 310 kcal、320 kcal、330 kcal、340 kcal、350 kcal、360 kcal、370 kcal、380 kcal、390 kcal、或 400 kcal，較佳地至少 410 kcal、420 kcal、430 kcal、440 kcal、450 kcal、460 kcal、470 kcal、480 kcal、490 kcal、或 500 kcal，或其中包含之任何特定量或範圍。較佳地，處於進食狀態之該人類已進食總能量計數為下列之食物：至多 1500 kcal、1400 kcal、1300 kcal、1200 kcal、或 1110 kcal，較佳地至多 1000 kcal、980 kcal、960 kcal、940 kcal、或 920 kcal，較佳地至多 810 kcal、820 kcal、830 kcal、840 kcal、或 850 kcal，較佳地至多 860 kcal、870 kcal、880 kcal、890 kcal、或 900 kcal，較佳地至多 710 kcal、720 kcal、730 kcal、740 kcal、750 kcal、760 kcal、770 kcal、780 kcal、790 kcal、或 800 kcal，較佳地至多 610 kcal、620 kcal、630 kcal、640 kcal、650 kcal、660 kcal、670 kcal、680 kcal、690 kcal、或 700 kcal，較佳地至多 510 kcal、

520 kcal、530 kcal、540 kcal、550 kcal、560 kcal、570 kcal、580 kcal、590 kcal、或 600 kcal，或其中包含之任何特定量或範圍。

82. 如陳述 70 至 81 中任一項使用之醫藥調配物，其中該醫藥調配物包含纖維素衍生物（諸如 HPMC）；較佳地其中該式(I)之化合物及該羥丙基甲基纖維素以下列比存在於該口服劑型中：4:1 w/w 至 1:5 w/w 式(I)之化合物:纖維素衍生物、較佳地 3.5:1 w/w 至 1:4.5 w/w 式(I)之化合物:纖維素衍生物；較佳地 3:1 w/w 至 1:4 w/w 式(I)之化合物:纖維素衍生物；較佳地 2.5:1 w/w 至 1:3.5 w/w 式(I)之化合物:纖維素衍生物；較佳地 2:1 w/w 至 1:3 w/w 式(I)之化合物:纖維素衍生物；較佳地 2.5:1 w/w 至 1:2.5 w/w 式(I)之化合物:纖維素衍生物、較佳地 2:1 w/w 至 1:2 w/w 式(I)之化合物:纖維素衍生物；較佳地 1.5:1 w/w 至 1:1.5 w/w 式(I)之化合物:纖維素衍生物、或本文所提及之任兩個比內所包含之比、或本文所提及之任兩個比內之比範圍或子範圍。
83. 如陳述 70 至 82 中任一項使用之醫藥調配物，其中該醫藥調配物包含纖維素衍生物，較佳地其中該羥丙基甲基纖維素具有範圍在 3 與 5000 mPa.s 之間的黏度（在 25°C 下於 2 wt% H₂O 溶液中）；較佳地在 3 與 500 mPa.s 之間（在 25°C 下於 2 wt% H₂O 溶液中）、較佳地在 3 與 50 mPa.s 之間（在 25°C 下於 2 wt% H₂O 溶液中）。較佳地，該纖維素衍生物係選自 HPMC E5、HPMC E6、HPMC E15、HPMC E50、及其混合物的羥丙基甲基纖維素。
84. 如陳述 70 至 83 中任一項使用之醫藥調配物，其中該醫藥調配物包含甲基丙烯酸共聚物；較佳地其中該式(I)之化合物及該甲基丙烯酸共聚物以下列比存在於該固體劑型中：4:1 w/w 至 1:9 w/w、較佳地 3.9:1 w/w 至 1:8 w/w；

較佳地 3.8:1 w/w 至 1:7 w/w；3.7:1 w/w 至 1:6 w/w；較佳地 3:6:1 w/w 至 1:5 w/w、較佳地 3.5:1 w/w 至 1:4.5 w/w；較佳地 3:1 w/w 至 1:4 w/w；較佳地 2.5:1 w/w 至 1:3.5 w/w；較佳地 2:1 w/w 至 1:3 w/w；較佳地 2.5:1 w/w 至 1:2.5 w/w、較佳地 2:1 w/w 至 1:2 w/w；較佳地 1.5:1 w/w 至 1:1.5 w/w、或本文所提及之任兩個比內所包含之比、或本文所提及之任兩個比內之比範圍或子範圍。

85. 如陳述 70 至 84 中任一項使用之醫藥調配物，其中該醫藥調配物包含共聚物，該共聚物係選自包含下列之群組：甲基丙烯酸及甲基丙烯酸甲酯之共聚物；甲基丙烯酸及丙烯酸乙酯之共聚物、及其混合物。
86. 如陳述 70 至 85 中任一項使用之醫藥調配物，其中相對於該調配物之總重量，該醫藥調配物包含至多 50 wt%、較佳地至多 40 wt%、較佳地至多 30 wt%、較佳地至多 25 wt%、較佳地至多 20 wt%、或其中包含之任何特定量或範圍的式(I)之化合物。
87. 如陳述 70 至 86 中任一項使用之醫藥調配物，其中相對於該調配物之總重量，該醫藥調配物包含 0.1 wt%至 50 wt%的式(I)之化合物，相對於該調配物之總重量，較佳地包含 1 wt%至 40 wt%、更佳地 2.5 wt%至 30 wt%、最佳地 5 wt%至 25 wt%、或其中包含之任何特定量或範圍的式(I)之化合物。
88. 如陳述 70 至 87 中任一項使用之醫藥調配物，其中該醫藥調配物進一步包含一或多種醫藥上可接受之賦形劑，該賦形劑較佳地係選自包含下列之群組：崩解劑、黏合劑、稀釋劑、潤滑劑、穩定劑、潤濕劑、助流劑、滲透劑、著色劑、塑化劑、塗料、填料、界面活性劑、及其混合物。

89. 如陳述 70 至 88 中任一項使用之醫藥調配物，其中該醫藥調配物進一步包含一或多種醫藥上可接受之賦形劑；較佳地其中相對於該調配物之總重量，該調配物包含至多 95 wt%、至多 90 wt%、至多 80 wt% 的該一或多種醫藥上可接受之賦形劑，相對於該調配物之總重量，較佳地包含至多 70 wt.%、較佳地至多 60 wt% 的該一或多種醫藥上可接受之賦形劑。
90. 如陳述 70 至 89 中任一項使用之醫藥調配物，其中該醫藥調配物進一步包含一或多種稀釋劑；較佳地其中相對於該調配物之總重量，該調配物包含至多 95 wt%、較佳地至多 80 wt%、較佳地至多 75 wt% 的該稀釋劑；且/或其中相對於該調配物之總重量，該調配物包含至少 5 wt%、較佳地至少 10 wt%、較佳地至少 15 wt% 的該稀釋劑。
91. 如陳述 70 至 90 中任一項使用之醫藥調配物，其中該醫藥調配物進一步包含一或多種崩解劑；較佳地其中相對於該調配物之總重量，該調配物包含至多 30 wt%、較佳地至多 20 wt%、較佳地至多 15 wt%、較佳地至多 10 wt% 的該崩解劑；且/或其中相對於該調配物之總重量，該調配物包含至少 1 wt%、較佳地至少 2.5 wt%、較佳地至少 5 wt%、較佳地至少 8 wt% 的該崩解劑。
92. 如陳述 70 至 91 中任一項使用之醫藥調配物，其中該醫藥調配物進一步包含一或多種黏合劑；較佳地其中相對於該調配物之總重量，該調配物包含至多 50 wt%、較佳地至多 45 wt%、較佳地至多 40 wt%、更佳地至多 35 wt% 的該黏合劑；且/或其中相對於該調配物之總重量，該調配物包含至少 5 wt%、較佳地至少 10 wt%、較佳地至少 15 wt%、更佳地至少 20 wt%、最佳地至少 25 wt% 的該黏合劑。

93. 如陳述 70 至 92 中任一項使用之醫藥調配物，其中該醫藥調配物進一步包含一或多種潤滑劑；較佳地其中相對於該調配物之總重量，該調配物包含至多 5.5 wt%、較佳地至多 3.5 wt%、較佳地至多 2 wt% 的該潤滑劑；且/或其中相對於該調配物之總重量，該調配物包含至少 0.5 wt%、較佳地至少 1 wt%、較佳地至少 1.5 wt% 的該潤滑劑。
94. 如陳述 70 至 93 中任一項使用之醫藥調配物，其中該醫藥調配物進一步包含一或多種潤濕劑；較佳地其中相對於該調配物之總重量，該調配物包含至多 5.5 wt%、較佳地至多 3.5 wt%、較佳地至多 2 wt% 的該潤濕劑；且/或其中相對於該調配物之總重量，該調配物包含至少 0.5 wt%、較佳地至少 1 wt%、較佳地至少 1.5 wt% 的該潤濕劑。
95. 如陳述 70 至 94 中任一項使用之醫藥調配物，其中該醫藥調配物進一步包含一或多種助流劑；較佳地其中相對於該調配物之總重量，該調配物包含至多 10 wt%、較佳地至多 8 wt%、較佳地至多 5 wt% 的該助流劑；且/或其中相對於該調配物之總重量，該調配物包含至少 0.1 wt%、較佳地至少 1 wt%、較佳地至少 2 wt% 的該助流劑。
96. 如陳述 70 至 95 中任一項使用之醫藥調配物，其中該醫藥調配物包含形成該調配物之顆粒內相的複數個顆粒、及形成該調配物之顆粒外相的一或多種醫藥上可接受之賦形劑。
97. 如陳述 70 至 96 中任一項使用之醫藥調配物，其中以該醫藥調配物之重量計，該醫藥調配物包含至少 15 wt% 的顆粒內相；較佳地至少 20 wt%；較佳地至少 28 wt%；較佳地至少 34 wt% 的顆粒內相，其係以該醫藥調配物之總重量計。

98. 如陳述 70 至 97 中任一項使用之醫藥調配物，其中以該醫藥調配物之重量計，該醫藥調配物包含至多 99 wt%的顆粒內相；較佳地至多 93 wt%；較佳地至多 85 wt%；較佳地至多 80 wt%；較佳地至多 74 wt%；較佳地至多 73 wt%；較佳地至多 67 wt%；較佳地至多 63 wt%；較佳地至多 60 wt%；較佳地至多 53 wt%的顆粒內相，其係以該醫藥調配物之總重量計。
99. 如陳述 70 至 98 中任一項使用之醫藥調配物，其中該醫藥調配物包含顆粒內相，以該醫藥調配物之重量計，該顆粒內相包含 1 wt%至 70 wt%的式(I)之化合物；較佳地 2 wt%至 60 wt%；較佳地 3 wt%至 55 wt%；較佳地 4 wt%至 50 wt%；較佳地 5 wt%至 45 wt%；較佳地 5 wt%至 40 wt%；較佳地 10 wt%至 35 wt%；較佳地 15 wt%至 30 wt%的式(I)之化合物，其係以該醫藥調配物之總重量計。
100. 如陳述 70 至 99 中任一項使用之醫藥調配物，其中該醫藥調配物包含顆粒內相，該顆粒內相包含 5 wt%至 60 wt%；較佳地 8 wt%至 50 wt%；較佳地 15 wt%至 45 wt%的甲基丙烯酸共聚物、纖維素衍生物、或其混合物，其係以該醫藥調配物之總重量計。較佳地，纖維素衍生物係經丙基甲基纖維素。
101. 如陳述 70 至 100 中任一項使用之醫藥調配物，其中該醫藥調配物包含顆粒內相，該顆粒內相包含 5 wt%至 60 wt%；較佳地 10 wt%至 60 wt%；較佳地 10 wt%至 50 wt%；較佳地 15 wt%至 50 wt%的填料，其係以該醫藥調配物之總重量計。

102. 如陳述 70 至 101 中任一項使用之醫藥調配物，其中該醫藥調配物包含顆粒內相，該顆粒內相包含 1 wt%至 10 wt%；較佳地 1 wt%至 9 wt%、較佳地 1.7 wt%至 8 wt%的崩解劑，其係以該醫藥調配物之總重量計。
103. 如陳述 70 至 102 中任一項使用之醫藥調配物，其中該醫藥調配物包含顆粒內相，該顆粒內相包含 0.1 wt%至 5 wt%；較佳地 0.2 wt%至 4.7 wt%；較佳地 0.5 至 4.5 wt%的助流劑，其係以該醫藥調配物之總重量計。
104. 如陳述 70 至 103 中任一項使用之醫藥調配物，其中該醫藥調配物包含顆粒內相，該顆粒內相包含 0.1 wt%至 5 wt%；較佳地 0.2 wt%至 4.7 wt%；較佳地 0.5 至 4.5 wt%的界面活性劑，其係以該醫藥調配物之總重量計。
105. 如陳述 70 至 104 中任一項使用之醫藥調配物，其中該醫藥調配物包含顆粒內相，該顆粒內相包含 0.1 wt%至 3 wt%；較佳地 0.2 wt%至 2.7 wt%；較佳地 0.5 至 2.5 wt%的潤滑劑，其係以該醫藥調配物之總重量計。
106. 如陳述 70 至 105 中任一項使用之醫藥調配物，其中該醫藥調配物包含顆粒內相，該顆粒內相包含：
- (i) 5 wt%至 45 wt%；較佳地 5 wt%至 40 wt%；較佳地 10 wt%至 35 wt%；較佳地 15 wt%至 30 wt%的式(I)之化合物，其係以該醫藥調配物之重量計；
 - (ii) 5 wt%至 60 wt%；較佳地 8 wt%至 50 wt%；較佳地 15 wt%至 45 wt%的甲基丙烯酸共聚物或經丙基甲基纖維素，其係以該醫藥調配物之重量計；
- 及
- 可選地(iii) 5 wt%至 60 wt%；較佳地 10 wt%至 60 wt%；較佳地 10 wt%至 50 wt%；較佳地 15 wt%至 50 wt%的填料，其係以該醫藥調配物之重量計；

可選地(iv) 1 wt%至 10 wt%；較佳地 1 wt%至 9 wt.%、較佳地 1.7 wt%至 8 wt%的崩解劑，其係以該醫藥調配物之重量計；

可選地(v) 0.1 wt%至 5 wt%；較佳地 0.2 wt%至 4.7 wt%；較佳地 0.5 至 4.5 wt%的助流劑，其係以該醫藥調配物之重量計；

可選地(vi) 0.1 wt%至 5 wt%；較佳地 0.2 wt%至 4.7 wt%；較佳地 0.5 至 4.5 wt%的界面活性劑，其係以該醫藥調配物之重量計；及

可選地(vii) 0.1 wt%至 30 wt%；較佳地 0.2 wt%至 2.7 wt%；較佳地 0.5 wt%至 2.5 wt%的潤滑劑，其係以該醫藥調配物之重量計。

107. 如陳述 70 至 106 中任一項使用之醫藥調配物，其中以該醫藥調配物之重量計，該醫藥調配物包含至少 5 wt%的顆粒外相；較佳地至少 7 wt%；較佳地至少 10 wt%；較佳地至少 15 wt%；較佳地至少 20 wt%；較佳地至少 28 wt%；較佳地至少 34 wt%的顆粒外相，其係以該醫藥調配物之總重量計。

108. 如陳述 70 至 107 中任一項使用之醫藥調配物，其中以該醫藥調配物之重量計，該醫藥調配物包含至多 74 wt%的顆粒外相；較佳地至多 73 wt%；較佳地至多 67 wt%；較佳地至多 63 wt%；較佳地至多 53 wt%、較佳地至多 40 wt%的顆粒外相，其係以該醫藥調配物之總重量計。

109. 如陳述 70 至 108 中任一項使用之醫藥調配物，其中該醫藥調配物包含顆粒外相，以該醫藥調配物之重量計，該顆粒外相包含 0.1 wt%至 5 wt%的崩解劑；較佳地 0.2 wt%至 4.7 wt%；較佳地 0.5 wt%至 3.5 wt%的崩解劑，其係以該醫藥調配物之總重量計。

110. 如陳述 70 至 109 中任一項使用之醫藥調配物，其中該醫藥調配物包含顆粒外相，以該醫藥調配物之重量計，該顆粒外相包含 0.1 wt%至 3 wt%的潤

滑劑；較佳地 0.2 wt%至 2.7 wt%；較佳地 0.5 wt%至 2.5 wt%的潤滑劑，其係以該醫藥調配物之總重量計。

111. 如陳述 70 至 110 中任一項使用之醫藥調配物，其中該醫藥調配物包含顆粒外相，以該醫藥調配物之重量計，該顆粒外相包含 0.1 wt%至 55 wt%的填料；較佳地 0.2 wt%至 50 wt%；較佳地 0.3 wt%至 45 wt%；較佳地 0.4 wt%至 40 wt%；較佳地 0.5 wt%至 35 wt%；較佳地 0.6 wt%至 30 wt%；較佳地 0.7 至 25 wt%；較佳地 0.8 wt%至 20 wt%；較佳地 1 wt%至 15 wt%；較佳地 1.3 wt%至 12 wt%；較佳地 2 wt%至 10 wt%；較佳地 2.5 wt%至 9 wt%；較佳地 3 wt%至 8 wt%；較佳地 4 wt%至 7 wt%；較佳地 5 wt%至 6 wt%的填料，其係以該醫藥調配物之總重量計。

112. 如陳述 70 至 111 中任一項使用之醫藥調配物，其中該醫藥調配物包含顆粒外相，該顆粒外相包含：

(a)以該醫藥調配物之重量計，0.1 wt%至 5 wt%的崩解劑；較佳地 0.2 wt%至 4.7 wt%；較佳地 0.5 wt%至 3.5 wt%；更佳地 1 wt%至 3 wt%的崩解劑，其係以該醫藥調配物之總重量計；

(b)以該醫藥調配物之重量計，0.1 wt%至 3 wt%的潤滑劑；較佳地 0.2 wt%至 2.7 wt%；較佳地 0.5 wt%至 2.5 wt%的潤滑劑，其係以該醫藥調配物之總重量計；及

(c)以該醫藥調配物之重量計，1 wt%至 15 wt%的填料；較佳地 1.3 wt%至 12 wt%；較佳地 2.5 wt%至 8 wt%；更佳地 3 至 5 wt%的填料，其係以該醫藥調配物之總重量計。

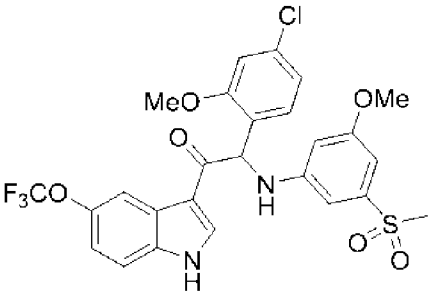
113. 如陳述 70 至 112 中任一項使用之醫藥調配物，其中醫藥調配物係錠劑。

114. 如陳述 70 至 113 中任一項使用之化合物，其中該醫藥調配物（較佳地錠劑）包含至少 0.1 mg 的式(I)之化合物、較佳地至少 0.5 mg、較佳地至少 1 mg、較佳地至少 2 mg、較佳地至少 3 mg、較佳地至少 4 mg、較佳地至少 5 mg、較佳地至少 6 mg、較佳地至少 7 mg、較佳地至少 8 mg、較佳地至少 9 mg、較佳地至少 10 mg、較佳地至少 15 mg、較佳地至少 20 mg、較佳地至少 25 mg、較佳地至少 30 mg、較佳地至少 35 mg 的式(I)之化合物。
115. 如陳述 70 至 114 中任一項使用之醫藥調配物，其中該醫藥調配物（較佳地錠劑）包含 0.5 至 1500 mg 的式(I)之化合物；較佳地 1 至 1400 mg 的式(I)之化合物；較佳地 2 至 1300 mg 的式(I)之化合物；較佳地 3 至 1200 mg 的式(I)之化合物；較佳地 4 至 1250 mg 的式(I)之化合物；較佳地 5 至 1000 mg 的式(I)之化合物；較佳地 6 至 1000 mg 的式(I)之化合物；較佳地 7 至 1300 mg 的式(I)之化合物；較佳地 8 至 1200 mg 的式(I)之化合物；較佳地 9 至 1000 mg 的式(I)之化合物；較佳地 10 至 950 mg 的式(I)之化合物、較佳地 15 至 900 mg 的式(I)之化合物、較佳地 20 至 800 mg 的式(I)之化合物、較佳地 25 至 700 mg 的式(I)之化合物、較佳地 30 至 600 mg 的式(I)之化合物、較佳地 35 至 500 mg 的式(I)之化合物、較佳地 37 至 400 mg 的式(I)之化合物、較佳地 38 至 300 mg 的式(I)之化合物、較佳地 40 至 250 mg 的式(I)之化合物、較佳地 10 至 200 mg 的式(I)之化合物、較佳地 10 至 100 mg 的式(I)之化合物、較佳地 10 至 50 mg 的式(I)之化合物、或其中包含之任何特定量或範圍的式(I)之化合物。

116. 如陳述 70 至 115 中任一項使用之醫藥調配物，其中該醫藥調配物之口服投予導致對象（較佳地人類對象）之血漿中式(I)之化合物之最大濃度(C_{max})係至少 10 $\mu\text{g/L}$ 、較佳地至少 20 $\mu\text{g/L}$ 、較佳地至少 30 $\mu\text{g/L}$ 、較佳地至少 40 $\mu\text{g/L}$ 、較佳地至少 50 $\mu\text{g/L}$ 、較佳地至少 100 $\mu\text{g/L}$ 、較佳地至少 150 $\mu\text{g/L}$ 、較佳地 50 $\mu\text{g/L}$ 至 5000 $\mu\text{g/L}$ ；較佳地 60 $\mu\text{g/L}$ 至 4800 $\mu\text{g/L}$ ；較佳地 70 $\mu\text{g/L}$ 至 4700 $\mu\text{g/L}$ ；較佳地 80 $\mu\text{g/L}$ 至 4600 $\mu\text{g/L}$ ；較佳地 90 $\mu\text{g/L}$ 至 4300 $\mu\text{g/L}$ ；較佳地 100 $\mu\text{g/L}$ 至 4000 $\mu\text{g/L}$ 、或其中包含之任何特定量或範圍。
117. 如陳述 70 至 116 中任一項使用之醫藥調配物，其中將該醫藥調配物向處於進食狀態之人類口服投予導致對象（較佳地人類對象）之血漿中式(I)之化合物之最大濃度(C_{max})係至少 50 $\mu\text{g/L}$ 、較佳地至少 100 $\mu\text{g/L}$ 、較佳地至少 150 $\mu\text{g/L}$ 、較佳地 50 $\mu\text{g/L}$ 至 5000 $\mu\text{g/L}$ ；較佳地 70 $\mu\text{g/L}$ 至 4800 $\mu\text{g/L}$ ；較佳地 80 $\mu\text{g/L}$ 至 4700 $\mu\text{g/L}$ ；較佳地 90 $\mu\text{g/L}$ 至 4600 $\mu\text{g/L}$ ；較佳地 100 $\mu\text{g/L}$ 至 4300 $\mu\text{g/L}$ ；較佳地 130 $\mu\text{g/L}$ 至 4000 $\mu\text{g/L}$ 、或其中包含之任何特定量或範圍。
118. 如陳述 70 至 117 中任一項使用之醫藥調配物，其中該醫藥調配物係一天至少一次、例如一天至少兩次、一天至少三次、例如一天至少四次向該人類口服投予。
119. 如陳述 70 至 118 中任一項使用之醫藥調配物，其中該醫藥調配物係一天一次或兩次向該人類口服投予。
120. 如陳述 70 至 119 中任一項使用之醫藥調配物，其中包含在該調配物中且在一天或 24 小時內投予之化合物之量（每日劑量）係以單一口服劑型向該

對象（較佳地人類對象）投予，或以二、三、或四個口服劑型投予。例如，其中口服劑型係錠劑，每日劑量可以一個錠劑、或以二、三、或四個錠劑向對象投予。

121. 如陳述 70 至 120 中任一項使用之醫藥調配物，其中該式(I)之化合物係：



或其立體異構形式、醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、或多形體。

122. 如陳述 70 至 121 中任一項使用之醫藥調配物，其中該醫藥調配物係依照劑量方案投予，該劑量方案包含：

- 1)至少一個負載期，在此期間，在至少一天之時段內一天至少投予一次至少一個劑量(A)的式(I)之化合物；及
- 2)從投予劑量(A)之最後一天或該負載期之最後一天後的隔天開始之至少一個維持期，在此期間，在至少一天之時段內每兩週至少一次、每週至少一次、每週至少兩次、或一天至少一次投予至少一個劑量(B)的式(I)之化合物；其中劑量(A)高於或低於劑量(B)。較佳地，劑量(A)高於劑量(B)。

123. 如陳述 70 至 122 中任一項使用之醫藥調配物，其中該醫藥調配物係依照劑量方案投予，該劑量方案包含：

1)至少一個負載期，在此期間，在至多 20 天、較佳地至多 19 天、較佳地至多 18 天、較佳地至多 17 天、較佳地至多 16 天、較佳地至多 15 天、較佳地至多 14 天、較佳地至多 13 天、較佳地至多 12 天、較佳地至多 11 天、較佳地至多 10 天、較佳地至多 9 天、較佳地至多 8 天、較佳地至多 7 天、較佳地至多 6 天、較佳地至多 5 天、較佳地至多 4 天、較佳地至多 3 天、較佳地至多 2 天、較佳地至多 1 天、或其中包含之任何特定量或範圍之時段內一天至少投予一次至少一個劑量(A)的式(I)之化合物；及

2)從投予劑量(A)之最後一天或該負載期之最後一天後的隔天開始之至少一個維持期，在此期間，在至少一天至至多 12 個月、較佳地至至多 9 個月、較佳地至至多 6 個月、較佳地至至多 3 個月、較佳地至至多 1.5 個月、較佳地至至多 40 天、較佳地至至多 39 天、較佳地至至多 38 天、較佳地至至多 37 天、較佳地至至多 36 天、較佳地至至多 35 天、較佳地至至多 30 天、較佳地至至多 28 天、較佳地至至多 21 天、較佳地至至多 14 天、較佳地至至多 7 天、較佳地至至多 5 天、或其中包含之任何特定量或範圍之時段內每兩週至少一次、每週至少一次、較佳地每週至少兩次、較佳地一天至少一次投予至少一個劑量(B)的式(I)之化合物；

其中劑量(A)高於或低於劑量(B)。較佳地，劑量(A)高於劑量(B)。

124. 如陳述 70 至 123 中任一項使用之醫藥調配物，其中該醫藥調配物係依照劑量方案投予，該劑量方案包含：

1)至少一個負載期，在此期間，在至多 20、19、18、17、16、15、14、13、12、11、10、9、8、7、6、5、4、3、2、或 1 天之時段內一天至少投予一次至少一個劑量(A)的式(I)之化合物；及

2)從投予劑量(A)之最後一天或該負載期之最後一天後的隔天開始之至少一個維持期，在此期間，在至少一天至至多 12 個月、9 個月、6 個月、3 個月、1.5 個月、40 天、39 天、38 天、37 天、36 天、35 天、30 天、28 天、21 天、14 天、7 天、5 天、或其中包含之任何特定量或範圍之時段內每兩週至少一次、每週至少一次、每週至少兩次、或一天至少一次投予至少一個劑量(B)的式(I)之化合物；

其中劑量(A)高於或低於劑量(B)。較佳地，劑量(A)高於劑量(B)。

125. 如陳述 70 至 124 中任一項使用之醫藥調配物，其中該醫藥調配物係依照劑量方案投予，該劑量方案包含：

1)至少一個負載期，在此期間，一天至少一次、較佳地一天兩次、較佳地一天至少三次、較佳地一天至少四次投予至少一個劑量(A)的式(I)之化合物，其係在至少 1 天至至多 20 天之時段內投予；較佳地至少 2 天至至多 19 天、較佳地至少 3 天至至多 18 天、較佳地至少 4 天至至多 17 天、較佳地至少 5 天至至多 16 天、較佳地至少 6 天至至多 15 天、較佳地至少 7 天至至多 14 天、較佳地至少 8 天至至多 13 天、較佳地至少 9 天至至多 12 天、較佳地至少 10 天至至多 11 天、或其中包含之任何特定量或範圍；及

2)從投予劑量(A)之最後一天或該負載期之最後一天後的隔天開始之至少一個維持期，在此期間，在至少一天至至多 12 個月、較佳地至少 2 天至至多 6 個月、較佳地至少 3 天至至多 3 個月、較佳地至少一天至至多 30 天之時段內、較佳地在至少 5 天至至多 28 天之時段內、較佳地在至少 10 天至至多 26 天或其中包含之任何特定量或範圍之時段內每兩週至少一次、較佳地每週至少一次、較佳地每週至少兩次、較佳地一天至少一次、較佳地一

天至少兩次、較佳地一天至少三次、較佳地一天至少四次投予至少一個劑量(B)的式(I)之化合物；

其中劑量(A)高於或低於劑量(B)。較佳地，劑量(A)高於劑量(B)。

126. 如陳述 70 至 125 中任一項使用之醫藥調配物，其中式(I)之化合物之劑量(A)在 50 mg 至 1200 mg 之範圍內；較佳地 100 mg 至 1100 mg；較佳地 150 mg 至 900 mg；較佳地 50 mg 至 800 mg；較佳地 60 mg 至 700 mg；較佳地 70 mg 至 650 mg；較佳地 80 mg 至 600 mg；較佳地 90 mg 至 550 mg；較佳地 100 mg 至 500 mg、或其中包含之任何特定量或範圍。
127. 如陳述 70 至 126 中任一項使用之醫藥調配物，其中式(I)之化合物之劑量(A)在 5 mg 至 1500 mg 之範圍內；較佳地 10 mg 至 1400 mg；較佳地 20 mg 至 1300 mg；較佳地 25 mg 至 1200 mg；較佳地 30 mg 至 1100 mg；較佳地 35 mg 至 1000 mg；較佳地 15 mg 至 1450 mg；較佳地 15 mg 至 1100 mg；較佳地 25 mg 至 1000 mg；較佳地 10 mg 至 900 mg；較佳地 15 mg 至 900 mg；較佳地 20 mg 至 900 mg；較佳地 30 mg 至 900 mg；較佳地 35 mg 至 800 mg；較佳地 50 mg 至 800 mg、或其中包含之任何特定量或範圍。
128. 如陳述 70 至 127 中任一項使用之醫藥調配物，其中一天至少一次投予劑量(A)的式(I)之化合物；較佳地一天至少兩次。
129. 如陳述 70 至 128 中任一項使用之醫藥調配物，其中式(I)之化合物之劑量(B)在 5 mg 至 1500 mg 之範圍內；較佳地 25 mg 至 1200 mg；較佳地 50 mg 至 1100 mg；較佳地 100 mg 至 1000 mg；較佳地 150 mg 至 900 mg；較佳地 5 mg 至 500 mg；較佳地 5 mg 至 450 mg；較佳地 5 mg 至 400 mg；較佳地 5 mg 至 350 mg；較佳地 10 mg 至 300 mg；較佳地 15 mg 至 250 mg；較佳地

20 mg 至 230 mg；較佳地 30 mg 至 250 mg；較佳地 35 mg 至 200 mg、較佳地 50 mg 至 450 mg、或其中包含之任何特定量或範圍。

130. 如陳述 70 至 129 中任一項使用之醫藥調配物，其中每兩週至少一次、較佳地每週至少一次、較佳地每週至少兩次、較佳地一天至少一次、較佳地一天至少兩次投予劑量(B)的式(I)之化合物。較佳地，一天投予一次劑量(B)。
131. 如陳述 70 至 130 使用之醫藥調配物，其中在至少一天至至多 12 個月、至少 2 天至至多 6 個月、較佳地至少 3 天至至多 3 個月、較佳地至少一天至至多 30 天之時段內、較佳地在至少 5 天至至多 28 天之時段內、較佳地在至少 10 天至至多 26 天或其中包含之任何特定量或範圍之時段內每兩週至少一次、較佳地每週至少一次、較佳地每週至少兩次、較佳地一天至少一次、較佳地一天至少兩次、較佳地一天至少三次、較佳地一天至少四次投予劑量(B)的式(I)之化合物。
132. 如陳述 70 至 131 中任一項使用之醫藥調配物，其中一天至少一次、較佳地一天至少兩次、較佳地一天至少三次、或較佳地一天至少四次投予劑量(A)的式(I)之化合物，其係在至少 1 天至至多 20 天之時段內投予；較佳地至少 2 天至至多 19 天、較佳地至少 3 天至至多 18 天、較佳地至少 4 天至至多 17 天、較佳地至少 5 天至至多 16 天、較佳地至少 6 天至至多 15 天、較佳地至少 7 天至至多 14 天、較佳地至少 8 天至至多 13 天、較佳地至少 9 天至至多 12 天、較佳地至少 10 天至至多 11 天、或其中包含之任何特定量或範圍。
133. 如陳述 70 至 132 中任一項使用之醫藥調配物，其中一天至少一次、較佳地一天至少兩次、較佳地一天至少三次、或較佳地一天至少四次投予劑量(A)

的式(I)之化合物，其係在至少 1 天至至多 20 天之時段內投予；較佳地至少 2 天至至多 19 天、較佳地至少 3 天至至多 18 天、較佳地至少 4 天至至多 17 天、較佳地至少 5 天至至多 16 天、較佳地至少 6 天至至多 15 天、較佳地至少 7 天至至多 14 天、較佳地至少 8 天至至多 13 天、較佳地至少 9 天至至多 12 天、較佳地至少 10 天至至多 11 天、或其中包含之任何特定量或範圍；

且其中式(I)之化合物之劑量(A)在 50 mg 至 1200 mg 之範圍內；較佳地 100 mg 至 1100 mg；較佳地 150 mg 至 900 mg；較佳地 50 mg 至 800 mg；較佳地 60 mg 至 700 mg；較佳地 70 mg 至 650 mg；較佳地 80 mg 至 600 mg；較佳地 90 mg 至 550 mg；較佳地 100 mg 至 500 mg、或其中包含之任何特定量或範圍。

134. 如陳述 70 至 133 中任一項使用之醫藥調配物，其中一天至少一次、較佳地一天至少兩次、較佳地一天至少三次、或較佳地一天至少四次投予劑量(A)的式(I)之化合物，其係在至少 1 天至至多 20 天之時段內投予；較佳地至少 2 天至至多 19 天、較佳地至少 3 天至至多 18 天、較佳地至少 4 天至至多 17 天、較佳地至少 5 天至至多 16 天、較佳地至少 6 天至至多 15 天、較佳地至少 7 天至至多 14 天、較佳地至少 8 天至至多 13 天、較佳地至少 9 天至至多 12 天、較佳地至少 10 天至至多 11 天、或其中包含之任何特定量或範圍；

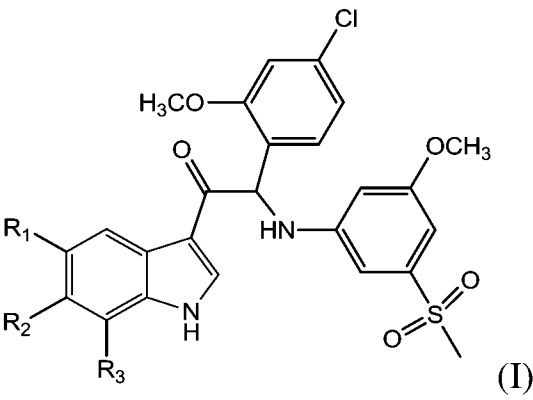
且其中式(I)之化合物之劑量(A)在 5 mg 至 1500 mg 之範圍內；較佳地 10 mg 至 1400 mg；較佳地 20 mg 至 1300 mg；較佳地 25 mg 至 1200 mg；較佳地 30 mg 至 1100 mg；較佳地 35 mg 至 1000 mg；較佳地 15 mg 至 1450 mg；較

佳地 15 mg 至 1100 mg；較佳地 25 mg 至 1000 mg；較佳地 10 mg 至 900 mg；較佳地 15 mg 至 900 mg；較佳地 20 mg 至 900 mg；較佳地 30 mg 至 900 mg；較佳地 35 mg 至 800 mg；較佳地 50 mg 至 800 mg、或其中包含之任何特定量或範圍。

135. 如陳述 70 至 134 使用之醫藥調配物，其中在至少一天至至多 12 個月、至少 2 天至至多 6 個月、較佳地至少 3 天至至多 3 個月、較佳地至少一天至至多 30 天之時段內、較佳地在至少 5 天至至多 28 天之時段內、較佳地在至少 10 天至至多 26 天或其中包含之任何特定量或範圍之時段內每兩週至少一次、較佳地每週至少一次、較佳地每週至少兩次、較佳地一天至少一次、較佳地一天至少兩次、較佳地一天至少三次、較佳地一天至少四次投予劑量(B)的式(I)之化合物；
- 且其中式(I)之化合物之劑量(B)在 5 mg 至 1500 mg 之範圍內；較佳地 25 mg 至 1200 mg；較佳地 50 mg 至 1100 mg；較佳地 100 mg 至 1000 mg；較佳地 150 mg 至 900 mg；較佳地 5 mg 至 500 mg；較佳地 5 mg 至 450 mg；較佳地 5 mg 至 400 mg；較佳地 5 mg 至 350 mg；較佳地 10 mg 至 300 mg；較佳地 15 mg 至 250 mg；較佳地 20 mg 至 230 mg；較佳地 30 mg 至 250 mg；較佳地 35 mg 至 200 mg；較佳地 50 mg 至 450 mg、或其中包含之任何特定量或範圍。

136. 一種治療或預防登革熱病毒感染之方法，其包含向有需要之人類對象（有感染登革熱病毒之風險或已感染登革熱病毒）投予治療有效量的如陳述 1 至 69 中任一項使用之式(I)之化合物、或有效量的如陳述 70 至 135 中任一

項使用之醫藥調配物，其中向處於進食或禁食狀態之該人類對象投予該式(I)之化合物或該醫藥調配物，且其中式(I)對應於



其立體異構形式、醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、或多形體；該化合物係選自下列之群組，其中：

R_1 係 H， R_2 係 F，且 R_3 係 H 或 CH_3 ，

R_1 係 H、 CH_3 、或 F， R_2 係 OCH_3 ，且 R_3 係 H，

R_1 係 H， R_2 係 OCH_3 ，且 R_3 係 CH_3 ，

R_1 係 CH_3 ， R_2 係 F，且 R_3 係 H，

R_1 係 CF_3 或 OCF_3 ， R_2 係 H，且 R_3 係 H，

R_1 係 OCF_3 ， R_2 係 OCH_3 ，且 R_3 係 H，

R_1 係 OCF_3 ， R_2 係 H，且 R_3 係 CH_3 。

137. 如陳述 1 至 69 中任一項使用之化合物，其中該口服劑型之口服投予導致對象（較佳地人類對象）之血漿中式(I)之化合物之最大濃度(C_{max})係至多 15,000 $\mu g/L$ 、較佳地至多 12,000 $\mu g/L$ 、較佳地至多 11,000 $\mu g/L$ 、較佳地至多 10,000 $\mu g/L$ 、較佳地至多 9500 $\mu g/L$ 、較佳地至多 9000 $\mu g/L$ 、較佳地至

多 8500 µg/L、較佳地 25 µg/L 至 15,000 µg/L；較佳地 50 µg/L 至 12,000 µg/L；較佳地 60 µg/L 至 10,000 µg/L；較佳地 70 µg/L 至 9500 µg/L；較佳地 80 µg/L 至 8500 µg/L；較佳地 90 µg/L 至 8000 µg/L；較佳地 100 µg/L 至 8000 µg/L、或其中包含之任何特定量或範圍。

138. 如陳述 1 至 69 或 137 中任一項使用之化合物，其中該口服劑型係依照劑量方案投予，該劑量方案包含：

1) 至少一個負載期，在此期間，至少一次投予至少一個劑量(A)的式(I)之化合物；較佳地一天兩次；較佳地一天三次；較佳地一天四次，其係在至多 20 天之時段內投予；較佳地至多 19 天之時段內；較佳地至多 18 天；較佳地至多 17 天；較佳地至多 16 天；較佳地至多 15 天；較佳地至多 14 天；較佳地至多 13 天；較佳地至多 12 天；較佳地至多 11 天、較佳地至多 10 天、較佳地至多 9 天；較佳地至多 8 天；較佳地至多 7 天；較佳地至多 6 天；較佳地至多 5 天；較佳地至多 4 天；較佳地至多 3 天；較佳地至多 2 天；較佳地至多 1 天、或其中包含之任何特定量或範圍；及

2) 從投予劑量(A)之最後一天或該負載期之最後一天後的隔天開始之至少一個維持期，在此期間，在至少一天之時段內每兩週至少一次、每週至少一次、每週至少兩次、或一天至少一次投予至少一個劑量(B)的式(I)之化合物；較佳地在至少一天至至多 12 個月之時段內、較佳地在至多 9 個月之時段內；較佳地至多 6 個月；較佳地至多 3 個月；較佳地至多 1.5 個月；較佳地至多 40 天；較佳地至多 39 天；較佳地至多 38 天；較佳地至多 37 天；較佳地至多 36 天；較佳地至多 35 天；較佳地至多 30 天；較佳地至多 28 天；

較佳地至多 21 天；較佳地至多 14 天；較佳地至多 7 天；較佳地至多 5 天、或其中包含之任何特定量或範圍；

其中劑量(A)高於或低於劑量(B)；較佳地，劑量(A)高於劑量(B)。

139. 如陳述 1 至 69 或 137 至 138 中任一項使用之化合物，其中式(I)之化合物之劑量(A)在 55 mg 至 1200 mg 之範圍內；較佳地 50 mg 至 1100 mg；較佳地 50 mg 至 1000 mg；較佳地 55 mg 至 1100 mg；較佳地 55 mg 至 1000 mg；較佳地 55 mg 至 900 mg；較佳地 60 mg 至 1200 mg；較佳地 60 mg 至 1100 mg；較佳地 60 mg 至 1000 mg；較佳地 60 mg 至 800 mg；較佳地 60 mg 至 750 mg；較佳地 70 mg 至 700 mg；較佳地 75 mg 至 600 mg；較佳地 85 mg 至 550 mg；較佳地 50 mg 至 500 mg、或其中包含之任何特定量或範圍。

140. 如陳述 1 至 69 或 137 至 139 中任一項使用之化合物，其中一天至少一次投予劑量(A)的式(I)之化合物；較佳地一天至少兩次；較佳地一天至少三次；較佳地一天至少四次。

141. 如陳述 1 至 69 或 137 至 140 中任一項使用之化合物，其中一天至少一次投予劑量(A)的式(I)之化合物；較佳地一天至少兩次；較佳地一天至少三次；較佳地一天至少四次，其係在至少 1 天之時段內投予；較佳地在至少一天至至多 20 天之時段內；較佳地在至少 2 天至至多 19 天、較佳地至少 3 天至至多 18 天、較佳地至少 4 天至至多 17 天、較佳地至少 5 天至至多 16 天、較佳地至少 6 天至至多 15 天、較佳地至少 7 天至至多 14 天、較佳地至少 8 天至至多 13 天、較佳地至少 9 天至至多 12 天、較佳地至少 10 天至至多 11 天、或其中包含之任何特定量或範圍之時段內。

142. 如陳述 1 至 69 或 137 至 141 中任一項使用之化合物，其中式(I)之化合物之劑量(B)在 5 mg 至 1450 mg 之範圍內；較佳地 50 mg 至 1500、較佳地 10 mg 至 1300 mg、較佳地 10 mg 至 1200 mg；較佳地 20 mg 至 1100 mg；較佳地 25 mg 至 1000 mg；較佳地 25 mg 至 900 mg；較佳地 15 mg 至 500 mg；較佳地 15 mg 至 450 mg；較佳地 15 mg 至 400 mg；較佳地 15 mg 至 350 mg；較佳地 5 mg 至 300 mg；較佳地 10 mg 至 250 mg；較佳地 10 mg 至 230 mg；較佳地 25 mg 至 250 mg；較佳地 5 mg 至 200 mg；較佳地 10 mg 至 450 mg、或其中包含之任何特定量或範圍。
143. 如陳述 1 至 69 或 137 至 142 中任一項使用之化合物，其中每兩週至少一次、較佳地每週至少一次、較佳地每週至少兩次、較佳地一天至少一次、較佳地一天至少兩次投予劑量(B)的式(I)之化合物；較佳地，一天一次投予劑量(B)，其係在至少一天之時段內投予；較佳地在至少一天至至多 12 個月之時段內、較佳地在至多 9 個月之時段內；較佳地至多 6 個月；較佳地至多 3 個月；較佳地至多 1.5 個月；較佳地至多 40 天；較佳地至多 39 天；較佳地至多 38 天；較佳地至多 37 天；較佳地至多 36 天；較佳地至多 35 天；較佳地至多 30 天；較佳地至多 28 天；較佳地至多 21 天；較佳地至多 14 天；較佳地至多 7 天；較佳地至多 5 天、或其中包含之任何特定量或範圍。
144. 如陳述 1 至 69 或 137 至 143 中任一項使用之化合物，其中該口服劑型係依照劑量方案投予，該劑量方案包含：
- 1) 至少一個負載期，在此期間，在至少一天之時段內一天至少投予一次至少一個劑量(A)的式(I)之化合物；及

2)從投予劑量(A)之最後一天或該負載期之最後一天後的隔天開始之至少一個維持期，在此期間，在至少一天之時段內一天至少投予一次至少一個劑量(B)的式(I)之化合物；

其中劑量(A)高於或低於劑量(B)，較佳地，劑量(A)高於劑量(B)；

其中該口服劑型係固體劑型，該固體劑型包含在 25°C 下於 2 wt% H₂O 溶液中黏度範圍在 3 與 5000 mPa.s 之間的纖維素衍生物，且係選自包含下列之群組：HPMC E5、HPMC E6、HPMC E15、HPMC E50、HPMC K4M HPMC-AS、及其任意組合。

145. 如陳述 1 至 69 或 137 至 144 中任一項使用之化合物，其中該口服劑型係依照劑量方案投予，該劑量方案包含：

1)至少一個負載期，在此期間，至少一次投予至少一個劑量(A)的式(I)之化合物；較佳地一天兩次；較佳地一天三次；較佳地一天四次，其係在至多 20 天之時段內投予；較佳地至多 19 天之時段內；較佳地至多 18 天；較佳地至多 17 天；較佳地至多 16 天；較佳地至多 15 天；較佳地至多 14 天；較佳地至多 13 天；較佳地至多 12 天；較佳地至多 11 天、較佳地至多 10 天、較佳地至多 9 天；較佳地至多 8 天；較佳地至多 7 天；較佳地至多 6 天；較佳地至多 5 天；較佳地至多 4 天；較佳地至多 3 天；較佳地至多 2 天；較佳地至多 1 天、或其中包含之任何特定量或範圍；及

2)從投予劑量(A)之最後一天或該負載期之最後一天後的隔天開始之至少一個維持期，在此期間，在至少一天之時段內每兩週至少一次、每週至少一次、每週至少兩次、或一天至少一次投予至少一個劑量(B)的式(I)之化合物；較佳地在至少一天至至多 12 個月之時段內、較佳地在至多 9 個月之時段內；

較佳地至多 6 個月；較佳地至多 3 個月；較佳地至多 1.5 個月；較佳地至多 40 天；較佳地至多 39 天；較佳地至多 38 天；較佳地至多 37 天；較佳地至多 36 天；較佳地至多 35 天；較佳地至多 30 天；較佳地至多 28 天；較佳地至多 21 天；較佳地至多 14 天；較佳地至多 7 天；較佳地至多 5 天、或其中包含之任何特定量或範圍；

其中劑量(A)高於或低於劑量(B)。較佳地，劑量(A)高於劑量(B)；

其中該口服劑型係固體劑型，該固體劑型包含在 25°C 下於 2 wt% H₂O 溶液中黏度範圍在 3 與 5000 mPa.s 之間的纖維素衍生物，且係選自包含下列之群組：HPMC E5、HPMC E6、HPMC E15、HPMC E50、HPMC K4M HPMC-AS、及其任意組合。

146. 如陳述 1 至 69 或 137 至 145 中任一項使用之化合物，其中該口服劑型係依照劑量方案投予，該劑量方案包含：

1)至少一個負載期，在此期間，至少一天一次、一天兩次、一天三次、或一天四次投予至少一個劑量(A)的式(I)之化合物，其係在至少 1 天至至多 20 天之時段內投予；較佳地至少 2 天至至多 19 天、較佳地至少 3 天至至多 18 天、較佳地至少 4 天至至多 17 天、較佳地至少 5 天至至多 16 天、較佳地至少 6 天至至多 15 天、較佳地至少 7 天至至多 14 天、較佳地至少 8 天至至多 13 天、較佳地至少 9 天至至多 12 天、較佳地至少 10 天至至多 11 天、或其中包含之任何特定量或範圍；及

2)從投予劑量(A)之最後一天或該負載期之最後一天後的隔天開始之至少一個維持期，在此期間，在至少一天至至多 12 個月、至少 2 天至至多 6 個月、至少 3 天至至多 3 個月、至少一天至至多 30 天之時段內、較佳地在至少 5

天至至多 28 天之時段內、較佳地在至少 10 天至至多 26 天或其中包含之任何特定量或範圍之時段內每兩週至少一次、每週至少一次、每週至少兩次、至少一天一次、一天兩次、一天三次、或一天四次投予至少一個劑量(B)的式(I)之化合物；

其中劑量(A)高於或低於劑量(B)。較佳地，劑量(A)高於劑量(B)；

其中該口服劑型係固體劑型，該固體劑型包含在 25°C 下於 2 wt% H₂O 溶液中黏度範圍在 3 與 5000 mPa.s 之間的纖維素衍生物，且係選自包含下列之群組：HPMC E5、HPMC E6、HPMC E15、HPMC E50、HPMC K4M HPMC-AS、及其任意組合。

147. 如陳述 70 至 135 中任一項使用之醫藥調配物，其中該口服劑型之口服投予導致對象（較佳地人類對象）之血漿中式(I)之化合物之最大濃度(C_{max})係至多 15,000 µg/L、較佳地至多 12,000 µg/L、較佳地至多 11,000 µg/L、較佳地至多 10,000 µg/L、較佳地至多 9500 µg/L、較佳地至多 9000 µg/L、較佳地至多 8500 µg/L、較佳地 25 µg/L 至 15,000 µg/L；較佳地 50 µg/L 至 12,000 µg/L；較佳地 60 µg/L 至 10,000 µg/L；較佳地 70 µg/L 至 9500 µg/L；較佳地 80 µg/L 至 8500 µg/L；較佳地 90 µg/L 至 8000 µg/L；較佳地 100 µg/L 至 8000 µg/L、或其中包含之任何特定量或範圍。

148. 如陳述 70 至 135 或 147 中任一項使用之醫藥調配物，其中該口服劑型係依照劑量方案投予，該劑量方案包含：

1)至少一個負載期，在此期間，至少一次投予至少一個劑量(A)的式(I)之化合物；較佳地一天兩次；較佳地一天三次；較佳地一天四次，其係在至多 20 天之時段內投予；較佳地至多 19 天之時段內；較佳地至多 18 天；較佳

地至多 17 天；較佳地至多 16 天；較佳地至多 15 天；較佳地至多 14 天；較佳地至多 13 天；較佳地至多 12 天；較佳地至多 11 天、較佳地至多 10 天、較佳地至多 9 天；較佳地至多 8 天；較佳地至多 7 天；較佳地至多 6 天；較佳地至多 5 天；較佳地至多 4 天；較佳地至多 3 天；較佳地至多 2 天；較佳地至多 1 天、或其中包含之任何特定量或範圍；及

2)從投予劑量(A)之最後一天或該負載期之最後一天後的隔天開始之至少一個維持期，在此期間，在至少一天之時段內每兩週至少一次、每週至少一次、每週至少兩次、或一天至少一次投予至少一個劑量(B)的式(I)之化合物；較佳地在至少一天至至多 12 個月之時段內、較佳地在至多 9 個月之時段內；較佳地至多 6 個月；較佳地至多 3 個月；較佳地至多 1.5 個月；較佳地至多 40 天；較佳地至多 39 天；較佳地至多 38 天；較佳地至多 37 天；較佳地至多 36 天；較佳地至多 35 天；較佳地至多 30 天；較佳地至多 28 天；較佳地至多 21 天；較佳地至多 14 天；較佳地至多 7 天；較佳地至多 5 天、或其中包含之任何特定量或範圍；

其中劑量(A)高於或低於劑量(B)。較佳地，劑量(A)高於劑量(B)。

149. 如陳述 70 至 135 或 147 至 148 中任一項使用之醫藥調配物，其中式(I)之化合物之劑量(A)在 55 mg 至 1200 mg 之範圍內；較佳地 50 mg 至 1100 mg；較佳地 50 mg 至 1000 mg；較佳地 55 mg 至 1100 mg；較佳地 55 mg 至 1000 mg；較佳地 55 mg 至 900 mg；較佳地 60 mg 至 1200 mg；較佳地 60 mg 至 1100 mg；較佳地 60 m 至 1000 mg；較佳地 60 mg 至 800 mg；較佳地 60 mg 至 750 mg；較佳地 70 mg 至 700 mg；較佳地 75 mg 至 600 mg；

較佳地 85 mg 至 550 mg；較佳地 50 mg 至 500 mg、或其中包含之任何特定量或範圍。

150. 如陳述 70 至 135 或 147 至 150 中任一項使用之醫藥調配物，其中一天至少一次投予劑量(A)的式(I)之化合物；較佳地一天至少兩次；較佳地一天至少三次；較佳地一天至少四次。

151. 如陳述 70 至 135 或 147 至 150 中任一項使用之醫藥調配物，其中一天至少一次投予劑量(A)的式(I)之化合物；較佳地一天至少兩次；較佳地一天至少三次；較佳地一天至少四次，其係在至少 1 天之時段內投予；較佳地在至少一天至至多 20 天之時段內；較佳地在至少 2 天至至多 19 天、較佳地至少 3 天至至多 18 天、較佳地至少 4 天至至多 17 天、較佳地至少 5 天至至多 16 天、較佳地至少 6 天至至多 15 天、較佳地至少 7 天至至多 14 天、較佳地至少 8 天至至多 13 天、較佳地至少 9 天至至多 12 天、較佳地至少 10 天至至多 11 天、或其中包含之任何特定量或範圍之時段內。

152. 如陳述 70 至 135 或 147 至 151 中任一項使用之醫藥調配物，其中式(I)之化合物之劑量(B)在 5 mg 至 1450 mg 之範圍內；較佳地 50 mg 至 1500、較佳地 10 mg 至 1300 mg、較佳地 10 mg 至 1200 mg；較佳地 20 mg 至 1100 mg；較佳地 25 mg 至 1000 mg；較佳地 25 mg 至 900 mg；較佳地 15 mg 至 500 mg；較佳地 15 mg 至 450 mg；較佳地 15 mg 至 400 mg；較佳地 15 mg 至 350 mg；較佳地 5 mg 至 300 mg；較佳地 10 mg 至 250 mg；較佳地 10 mg 至 230 mg；較佳地 25 mg 至 250 mg；較佳地 5 mg 至 200 mg；較佳地 10 mg 至 450 mg、或其中包含之任何特定量或範圍。

153. 如陳述 70 至 135 或 147 至 152 中任一項使用之醫藥調配物，其中每兩週至少一次、較佳地每週至少一次、較佳地每週至少兩次、較佳地一天至少一次、較佳地一天至少兩次投予劑量(B)的式(I)之化合物；較佳地，一天一次投予劑量(B)，其係在至少一天之時段內投予；較佳地在至少一天至至多 12 個月之時段內、較佳地在至多 9 個月之時段內；較佳地至多 6 個月；較佳地至多 3 個月；較佳地至多 1.5 個月；較佳地至多 40 天；較佳地至多 39 天；較佳地至多 38 天；較佳地至多 37 天；較佳地至多 36 天；較佳地至多 35 天；較佳地至多 30 天；較佳地至多 28 天；較佳地至多 21 天；較佳地至多 14 天；較佳地至多 7 天；較佳地至多 5 天、或其中包含之任何特定量或範圍。

154. 如陳述 70 至 135 或 147 至 153 中任一項使用之醫藥調配物，其中該口服劑型係依照劑量方案投予，該劑量方案包含：

- 1)至少一個負載期，在此期間，在至少一天之時段內一天至少投予一次至少一個劑量(A)的式(I)之化合物；及
- 2)從投予劑量(A)之最後一天或該負載期之最後一天後的隔天開始之至少一個維持期，在此期間，在至少一天之時段內一天至少投予一次至少一個劑量(B)的式(I)之化合物；

其中劑量(A)高於或低於劑量(B)，較佳地，劑量(A)高於劑量(B)；

其中該口服劑型係固體劑型，該固體劑型包含在 25°C 下於 2 wt% H₂O 溶液中黏度範圍在 3 與 5000 mPa.s 之間的纖維素衍生物，且係選自包含下列之群組：HPMC E5、HPMC E6、HPMC E15、HPMC E50、HPMC K4M

HPMC-AS、及其任意組合。

155. 如陳述 70 至 135 或 147 至 154 中任一項使用之醫藥調配物，其中該口服劑型係依照劑量方案投予，該劑量方案包含：

- 1) 至少一個負載期，在此期間，至少一次投予至少一個劑量(A)的式(I)之化合物；較佳地一天兩次；較佳地一天三次；較佳地一天四次，其係在至多 20 天之時段內投予；較佳地至多 19 天之時段內；較佳地至多 18 天；較佳地至多 17 天；較佳地至多 16 天；較佳地至多 15 天；較佳地至多 14 天；較佳地至多 13 天；較佳地至多 12 天；較佳地至多 11 天、較佳地至多 10 天、較佳地至多 9 天；較佳地至多 8 天；較佳地至多 7 天；較佳地至多 6 天；較佳地至多 5 天；較佳地至多 4 天；較佳地至多 3 天；較佳地至多 2 天；較佳地至多 1 天、或其中包含之任何特定量或範圍；及
- 2) 從投予劑量(A)之最後一天或該負載期之最後一天後的隔天開始之至少一個維持期，在此期間，在至少一天之時段內每兩週至少一次、每週至少一次、每週至少兩次、或一天至少一次投予至少一個劑量(B)的式(I)之化合物；較佳地在至少一天至至多 12 個月之時段內、較佳地在至多 9 個月之時段內；較佳地至多 6 個月；較佳地至多 3 個月；較佳地至多 1.5 個月；較佳地至多 40 天；較佳地至多 39 天；較佳地至多 38 天；較佳地至多 37 天；較佳地至多 36 天；較佳地至多 35 天；較佳地至多 30 天；較佳地至多 28 天；較佳地至多 21 天；較佳地至多 14 天；較佳地至多 7 天；較佳地至多 5 天、或其中包含之任何特定量或範圍；

其中劑量(A)高於或低於劑量(B)。較佳地，劑量(A)高於劑量(B)；

其中該口服劑型係固體劑型，該固體劑型包含在 25°C 下於 2 wt% H₂O 溶液中黏度範圍在 3 與 5000 mPa.s 之間的纖維素衍生物，且係選自包含下列之

群組：HPMC E5、HPMC E6、HPMC E15、HPMC E50、HPMC K4M
HPMC-AS、及其任意組合。

156. 如陳述 70 至 135 或 147 至 155 中任一項使用之醫藥調配物，其中該口服劑型係依照劑量方案投予，該劑量方案包含：

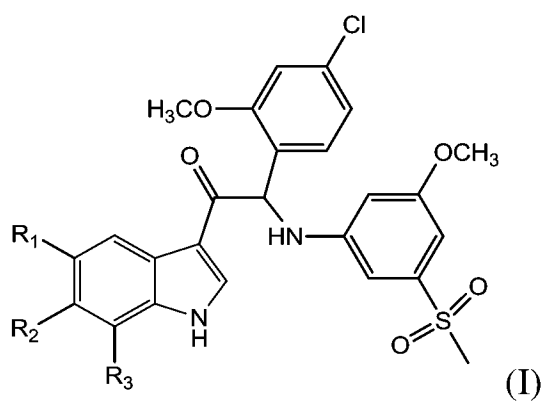
- 1)至少一個負載期，在此期間，至少一天一次、一天兩次、一天三次、或一天四次投予至少一個劑量(A)的式(I)之化合物，其係在至少 1 天至至多 20 天之時段內投予；較佳地至少 2 天至至多 19 天、較佳地至少 3 天至至多 18 天、較佳地至少 4 天至至多 17 天、較佳地至少 5 天至至多 16 天、較佳地至少 6 天至至多 15 天、較佳地至少 7 天至至多 14 天、較佳地至少 8 天至至多 13 天、較佳地至少 9 天至至多 12 天、較佳地至少 10 天至至多 11 天、或其中包含之任何特定量或範圍；及
- 2)從投予劑量(A)之最後一天或該負載期之最後一天後的隔天開始之至少一個維持期，在此期間，在至少一天至至多 12 個月、至少 2 天至至多 6 個月、至少 3 天至至多 3 個月、至少一天至至多 30 天之時段內、較佳地在至少 5 天至至多 28 天之時段內、較佳地在至少 10 天至至多 26 天或其中包含之任何特定量或範圍之時段內每兩週至少一次、每週至少一次、每週至少兩次、至少一天一次、一天兩次、一天三次、或一天四次投予至少一個劑量(B)的式(I)之化合物；

其中劑量(A)高於或低於劑量(B)。較佳地，劑量(A)高於劑量(B)；

其中該口服劑型係固體劑型，該固體劑型包含在 25°C 下於 2 wt% H₂O 溶液中黏度範圍在 3 與 5000 mPa.s 之間的纖維素衍生物，且係選自包含下列之

群組：HPMC E5、HPMC E6、HPMC E15、HPMC E50、HPMC K4M
HPMC-AS、及其任意組合。

【0067】 本發明提供一種用於預防及/或治療登革熱病毒感染之式(I)之化合物，其中該化合物係以口服劑型向處於進食或禁食狀態之人類投予，且其中式(I)對應於

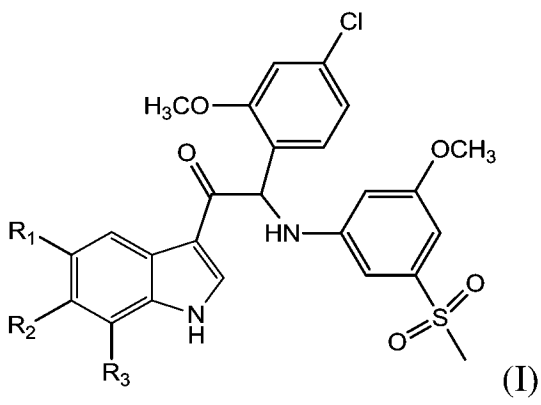


其立體異構形式、醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、或多形體；該化合物係選自下列之群組，其中：

- R₁ 係 H，R₂ 係 F，且 R₃ 係 H 或 CH₃，
- R₁ 係 H、CH₃、或 F，R₂ 係 OCH₃，且 R₃ 係 H，
- R₁ 係 H，R₂ 係 OCH₃，且 R₃ 係 CH₃，
- R₁ 係 CH₃，R₂ 係 F，且 R₃ 係 H，
- R₁ 係 CF₃ 或 OCF₃，R₂ 係 H，且 R₃ 係 H，
- R₁ 係 OCF₃，R₂ 係 OCH₃，且 R₃ 係 H，
- R₁ 係 OCF₃，R₂ 係 H，且 R₃ 係 CH₃。

【0068】 在一些實施例中，口服劑型係調配成醫藥調配物之固體劑型，醫藥調配物包含纖維素衍生物，諸如羥丙基甲基纖維素(HPMC)、或甲基丙烯酸共聚物、或其組合。

【0069】 本發明亦提供一種用於預防及/或治療登革熱病毒感染之式(I)之化合物，其中該化合物係以口服劑型向處於進食或禁食狀態之人類投予，且其中式(I)對應於



其立體異構形式、醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、或多形體；該化合物係選自下列之群組，其中：

- R₁ 係 H，R₂ 係 F，且 R₃ 係 H 或 CH₃，
- R₁ 係 H、CH₃、或 F，R₂ 係 OCH₃，且 R₃ 係 H，
- R₁ 係 H，R₂ 係 OCH₃，且 R₃ 係 CH₃，
- R₁ 係 CH₃，R₂ 係 F，且 R₃ 係 H，
- R₁ 係 CF₃ 或 OCF₃，R₂ 係 H，且 R₃ 係 H，
- R₁ 係 OCF₃，R₂ 係 OCH₃，且 R₃ 係 H，
- R₁ 係 OCF₃，R₂ 係 H，且 R₃ 係 CH₃；

其中該口服劑型係依照劑量方案投予，該劑量方案包含：

1)至少一個負載期，在此期間，至少一次投予至少一個劑量(A)的式(I)之化合物；較佳地一天兩次；較佳地一天三次；較佳地一天四次，其係在至多 20 天之時段內投予；較佳地至多 19 天之時段內；較佳地至多 18 天；較佳地至多 17 天；較佳地至多 16 天；較佳地至多 15 天；較佳地至多 14 天；較佳地至多 13 天；較佳地至多 12 天；較佳地至多 11 天、較佳地至多 10 天、較佳地至多 9 天；較佳地至多 8 天；較佳地至多 7 天；較佳地至多 6 天；較佳地至多 5 天；較佳地至多 4 天；較佳地至多 3 天；較佳地至多 2 天；較佳地至多 1 天、或其中包含之任何特定量或範圍；及

2)從投予劑量(A)之最後一天或該負載期之最後一天後的隔天開始之至少一個維持期，在此期間，在至少一天之時段內每兩週至少一次、每週至少一次、每週至少兩次、或一天至少一次投予至少一個劑量(B)的式(I)之化合物；較佳地在至少一天至至多 12 個月之時段內、較佳地在至多 9 個月之時段內；較佳地至多 6 個月；較佳地至多 3 個月；較佳地至多 1.5 個月；較佳地至多 40 天；較佳地至多 39 天；較佳地至多 38 天；較佳地至多 37 天；較佳地至多 36 天；較佳地至多 35 天；較佳地至多 30 天；較佳地至多 28 天；較佳地至多 21 天；較佳地至多 14 天；較佳地至多 7 天；較佳地至多 5 天、或其中包含之任何特定量或範圍；其中劑量(A)高於或低於劑量(B)；較佳地，劑量(A)高於劑量(B)。

【0070】 在一些實施例中，處於進食狀態之人類對象已進食標準正常脂肪餐食、高脂肪高卡路里餐食、低脂肪低卡路里餐食、或低脂肪高卡路里餐食。

【0071】 在一些實施例中，向有感染登革熱病毒之風險之個體投予式(I)之化合物。該個體可能生活在登革熱流行地區或到登革熱流行地區旅行。亦可向已感染登革熱病毒之個體投予式(I)之化合物。在一些實施例中，人類對象已感染登革熱病毒或有感染登革熱病毒之風險。

【0072】 在一些實施例中，至多30%的處於禁食或進食狀態之對象（特別是人類對象）經歷與投予式(I)之化合物（特別是化合物(a)）相關之治療中出現的不良事件；較佳地至多25%；較佳地至多20%；較佳地至多19%的對象；較佳地至多18%的對象；較佳地至多17%的對象；較佳地至多15%的對象；較佳地至多14%的對象；較佳地至多13%的處於禁食或進食狀態之對象（特別是人類對象）經歷與投予式(I)之化合物（特別是化合物(a)）相關之治療中出現的不良事件。

【0073】 在一些實施例中，至多30%的處於禁食或進食狀態之對象（特別是人類對象）經歷與投予式(I)之化合物（特別是化合物(a)）相關之治療中出現的不良事件，其中該等治療中出現的不良事件係2級或更低；較佳地至多25%；較佳地至多20%；較佳地至多19%的對象；較佳地至多18%的對象；較佳地至多17%的對象；較佳地至多15%的對象；較佳地至多14%的處於禁食或進食狀態之對象經歷與投予式(I)之化合物（特別是化合物(a)）相關之治療中出現的不良事件，其中該等治療中出現的不良事件係2級或更低。

【0074】 在一些實施例中，至多30%的處於禁食或進食狀態之對象（特別是人類對象）經歷與投予式(I)之化合物（特別是化合物(a)）相關之治療中出現的不良事件；較佳地至多25%；較佳地至多20%；較佳地至多19%的對象；較佳地至多18%的對象；較佳地至多17%的對象；較佳地至多15%的對象；較

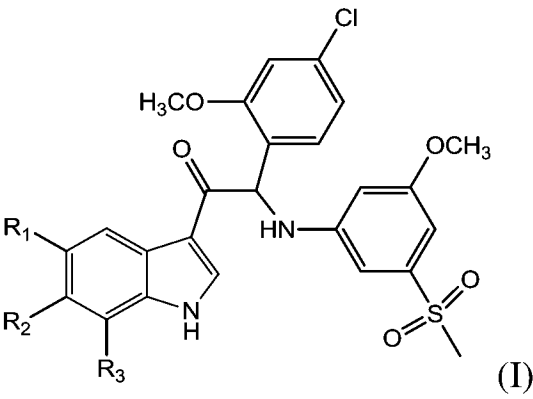
佳地至多14%的對象；較佳地至多13%的處於進食狀態之對象（特別是人類對象）經歷與投予式(I)之化合物（特別是化合物(a)）相關之治療中出現的不良事件。

【0075】 在一些實施例中，至多30%的處於禁食或進食狀態之對象（特別是人類對象）經歷與投予式(I)之化合物（特別是化合物(a)）相關之治療中出現的不良事件，其中該等治療中出現的不良事件係2級或更低；較佳地至多25%；較佳地至多20%；較佳地至多19%的對象；較佳地至多18%的對象；較佳地至多17%的對象；較佳地至多15%的對象；較佳地至多14%的處於進食狀態之對象經歷與投予式(I)之化合物（特別是化合物(a)）相關之治療中出現的不良事件，其中該等治療中出現的不良事件係2級或更低。在一些實施例中，至多30%的處於禁食或進食狀態之對象（特別是人類對象）經歷與投予式(I)之化合物（特別是化合物(a)）相關之治療中出現的不良事件；較佳地至多25%；較佳地至多20%；較佳地至多19%的對象；較佳地至多18%的對象；較佳地至多17%的對象；較佳地至多15%的對象；較佳地至多14%的對象；較佳地至多13%的處於禁食狀態之對象經歷與投予式(I)之化合物（特別是化合物(a)）相關之治療中出現的不良事件。

【0076】 在一些實施例中，至多30%的處於禁食或進食狀態之對象（特別是人類對象）經歷與投予式(I)之化合物（特別是化合物(a)）相關之治療中出現的不良事件，其中該等治療中出現的不良事件係2級或更低；較佳地至多25%；較佳地至多20%；較佳地至多19%的對象；較佳地至多18%的對象；較佳地至多17%的對象；較佳地至多15%的對象；較佳地至多14%的處於禁食狀態

之對象經歷與投予式(I)之化合物（特別是化合物(a)）相關之治療中出現的不良事件，其中該等治療中出現的不良事件係2級或更低。

【0077】 本發明亦提供一種用於預防及/或治療登革熱病毒感染之式(I)之化合物，其中該化合物係以口服劑型向處於進食或禁食狀態之人類投予，且其中式(I)對應於



其立體異構形式、醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、或多形體；該化合物係選自下列之群組，其中：

- R₁ 係 H，R₂ 係 F，且 R₃ 係 H 或 CH₃，
- R₁ 係 H、CH₃、或 F，R₂ 係 OCH₃，且 R₃ 係 H，
- R₁ 係 H，R₂ 係 OCH₃，且 R₃ 係 CH₃，
- R₁ 係 CH₃，R₂ 係 F，且 R₃ 係 H，
- R₁ 係 CF₃ 或 OCF₃，R₂ 係 H，且 R₃ 係 H，
- R₁ 係 OCF₃，R₂ 係 OCH₃，且 R₃ 係 H，
- R₁ 係 OCF₃，R₂ 係 H，且 R₃ 係 CH₃；

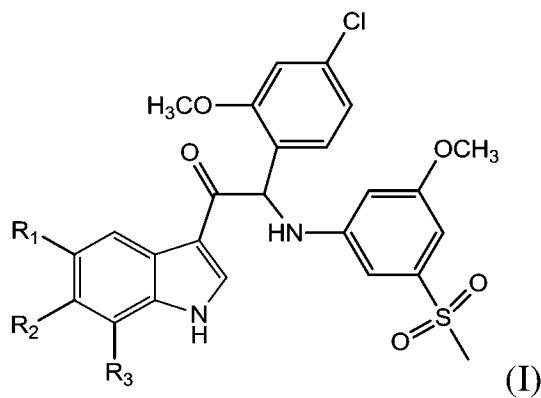
其中該口服劑型係依照劑量方案投予，該劑量方案包含：

1)至少一個負載期，在此期間，至少一次投予至少一個劑量(A)的式(I)之化合物；較佳地一天兩次；較佳地一天三次；較佳地一天四次，其係在至多 20 天之時段內投予；較佳地至多 19 天之時段內；較佳地至多 18 天；較佳地至多 17 天；較佳地至多 16 天；較佳地至多 15 天；較佳地至多 14 天；較佳地至多 13 天；較佳地至多 12 天；較佳地至多 11 天、較佳地至多 10 天、較佳地至多 9 天；較佳地至多 8 天；較佳地至多 7 天；較佳地至多 6 天；較佳地至多 5 天；較佳地至多 4 天；較佳地至多 3 天；較佳地至多 2 天；較佳地至多 1 天、或其中包含之任何特定量或範圍；及

2)從投予劑量(A)之最後一天或該負載期之最後一天後的隔天開始之至少一個維持期，在此期間，在至少一天之時段內每兩週至少一次、每週至少一次、每週至少兩次、或一天至少一次投予至少一個劑量(B)的式(I)之化合物；較佳地在至少一天至至多 12 個月之時段內、較佳地在至多 9 個月之時段內；較佳地至多 6 個月；較佳地至多 3 個月；較佳地至多 1.5 個月；較佳地至多 40 天；較佳地至多 39 天；較佳地至多 38 天；較佳地至多 37 天；較佳地至多 36 天；較佳地至多 35 天；較佳地至多 30 天；較佳地至多 28 天；較佳地至多 21 天；較佳地至多 14 天；較佳地至多 7 天；較佳地至多 5 天、或其中包含之任何特定量或範圍；其中劑量(A)高於或低於劑量(B)；較佳地，劑量(A)高於劑量(B)；

其中該口服劑型係固體劑型，該固體劑型包含在 25°C 下於 2 wt% H₂O 溶液中黏度範圍在 3 與 5000 mPa.s 之間的纖維素衍生物，且係選自包含下列之群組：HPMC E5、HPMC E6、HPMC E15、HPMC E50、HPMC K4M HPMC-AS、及其任意組合。

【0078】 本發明亦提供一種用於預防及/或治療登革熱病毒感染之式(I)之化合物，其中該化合物係以口服劑型向處於進食或禁食狀態之人類投予，且其中式(I)對應於



其立體異構形式、醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、或多形體；該化合物係選自下列之群組，其中：

- R₁ 係 H，R₂ 係 F，且 R₃ 係 H 或 CH₃，
- R₁ 係 H、CH₃、或 F，R₂ 係 OCH₃，且 R₃ 係 H，
- R₁ 係 H，R₂ 係 OCH₃，且 R₃ 係 CH₃，
- R₁ 係 CH₃，R₂ 係 F，且 R₃ 係 H，
- R₁ 係 CF₃ 或 OCF₃，R₂ 係 H，且 R₃ 係 H，
- R₁ 係 OCF₃，R₂ 係 OCH₃，且 R₃ 係 H，
- R₁ 係 OCF₃，R₂ 係 H，且 R₃ 係 CH₃；

其中該口服劑型係固體劑型，該固體劑型包含在 25°C 下於 2 wt% H₂O 溶液中黏度範圍在 3 與 5000 mPa.s 之間的纖維素衍生物，且係選自包含下列之群組：

HPMC E5、HPMC E6、HPMC E15、HPMC E50、HPMC K4M HPMC-AS、及其任意組合。

【0079】 本發明亦包含一種用於預防及/或治療登革熱病毒感染之醫藥調配物，該調配物包含

11) a)如本文所述之式(I)化合物；及

b1)甲基丙烯酸共聚物、或

b2)纖維素衍生物，諸如羥丙基甲基纖維素(HPMC)；

其中該醫藥調配物係以口服劑型向處於進食或禁食狀態之人類投予。該人類有感染登革熱病毒之風險或已感染登革熱病毒。

【0080】 在一些實施例中，根據本發明之口服劑型及/或醫藥調配物包含如本文所述之式(I)之化合物及羥丙基甲基纖維素。

【0081】 在一些實施例中，根據本發明之醫藥調配物及/或根據本發明之包含式(I)之化合物之口服劑型係用於預防及/或治療登革熱病毒感染。在一些實施例中，醫藥調配物及/或口服劑型係依照劑量方案投予，劑量方案包含：1)至少一個負載期，在此期間，在至少一天之時段內一天至少投予一次至少一個劑量(A)的式(I)之化合物；及2)從投予劑量(A)之最後一天或該負載期之最後一天後的隔天開始之至少一個維持期，在此期間，在至少一天之時段內每兩週至少一次、較佳地每週至少一次、較佳地每週至少兩次、較佳地一天至少一次投予至少一個劑量(B)的式(I)之化合物；其中劑量(A)高於或低於劑量(B)。較佳地，劑量(A)高於劑量(B)。

【0082】 在一些實施例中，劑量(A)或劑量(B)中之任一者可在負載期或維持期之全部天數中有所變化，諸如其在該負載期或維持期之天數期間增加及/

或減少。例如，劑量(A)或劑量(B)中之任一者可在前1天、較佳地前2天、較佳地前3天、較佳地前4天、較佳地前5天、較佳地前6天、較佳地前7天、較佳地前8天、較佳地前9天、較佳地前10天、較佳地前11天、較佳地前12天、較佳地前13天、較佳地前14天、較佳地前15天、較佳地前16天、較佳地前17天、較佳地前18天、較佳地前19天、較佳地前20天、較佳地前21天、較佳地前22天、較佳地前23天、較佳地前24天、較佳地前25天、較佳地前26天、較佳地前27天、較佳地前28天、較佳地前29天、較佳地前30天、較佳地前31天、較佳地前32天、較佳地前33天、較佳地前34天、較佳地前35天、較佳地前36天、較佳地前37天、較佳地前38天、較佳地前39天、較佳地前40天、或更多天未改變，接著在同一期之剩餘天數中係較低及/或較高劑量（例如每兩週一次劑量、每週一次劑量、每週兩次劑量、每天一次劑量）。例如，劑量(A)或劑量(B)中之任一者可在前1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40天、或更多天未改變，接著在同一期之剩餘天數中係較低及/或較高劑量（例如每兩週一次劑量、每週一次劑量、每週兩次劑量、每天一次劑量）。各期之該等剩餘天數可係1天、較佳地2天、較佳地3天、較佳地4天、較佳地5天、較佳地6天、較佳地7天、較佳地8天、較佳地9天、較佳地10天、較佳地11天、較佳地12天、較佳地13天、較佳地14天、較佳地15天、較佳地16天、較佳地17天、較佳地18天、較佳地19天、較佳地20天、較佳地21天、較佳地22天、較佳地23天、較佳地24天、較佳地25天、較佳地26天、較佳地27天、較佳地28天、較佳地29天、較佳地30天、較佳地31天、較佳地32天、較佳地33天、較佳地34天、較佳地35天、較佳地36天、較佳地37天、較佳地38

天、較佳地39天、較佳地40天、較佳地41天、較佳地42天、較佳地43天、較佳地44天、較佳地45天、較佳地46天、較佳地47天、較佳地48天、較佳地49天、較佳地50天、較佳地51天、較佳地52天、較佳地53天、較佳地54天、較佳地55天、較佳地56天、較佳地57天、較佳地58天、較佳地59天、較佳地60天、或更多天。各期之該等剩餘天數可係1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49、50、51、52、53、54、55、56、57、58、59、60天、或更多天。亦可每週至少一次、較佳地每週至少兩次、較佳地每兩週至少一次、較佳地每三週至少一次、較佳地每四週至少一次、較佳地每個月至少一次、較佳地每兩個月至少一次、較佳地每三個月至少一次、較佳地每四個月至少一次、較佳地每五個月至少一次、較佳地每六個月至少一次、較佳地每年至少一次投予醫藥調配物及/或口服劑型。亦可每天投予醫藥調配物及/或口服劑型持續1天、較佳地2天、較佳地3天、較佳地4天、較佳地5天、較佳地6天、較佳地7天、較佳地8天、較佳地9天、較佳地10天、較佳地11天、較佳地12天、較佳地13天、較佳地14天、較佳地15天、較佳地16天、較佳地17天、較佳地18天、較佳地19天、較佳地20天、較佳地21天、較佳地22天、較佳地23天、較佳地24天、較佳地25天、較佳地26天、較佳地27天、較佳地28天、較佳地29天、較佳地30天、較佳地31天、較佳地32天、較佳地33天、較佳地34天、較佳地35天、較佳地36天、較佳地37天、較佳地38天、較佳地39天、較佳地40天、較佳地41天、較佳地42天、較佳地43天、較佳地44天、較佳地45天、較佳地46天、較佳地47天、較佳地48天、較佳地49天、較佳地50天、較佳地51天、較佳地52天、較佳地53天、

較佳地54天、較佳地55天、較佳地56天、較佳地57天、較佳地58天、較佳地59天、較佳地60天、或更多天，接著每週至少一次、較佳地每週至少兩次、較佳地每兩週至少一次、較佳地每三週至少一次、較佳地每四週或每個月至少一次、較佳地每兩個月至少一次、較佳地每三個月至少一次、較佳地每四個月至少一次、較佳地每五個月至少一次、較佳地每六個月至少一次、較佳地每年至少一次進行至少一次投予。亦可每天投予醫藥調配物及/或口服劑型持續1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49、50、51、52、53、54、55、56、57、58、59、60天、或更多天，接著每週至少一次、每週至少兩次、每兩週至少一次、每三週至少一次、每四週或每個月至少一次、每兩個月至少一次、每三個月至少一次、每四個月至少一次、每五個月至少一次、每六個月至少一次、或每年至少一次進行至少一次投予。

【0083】 在一些實施例中，根據本發明之醫藥調配物包含結晶速率抑制劑。用語「結晶速率抑制劑(crystallization rate inhibitor)」係指添加至調配物且目標在於當向對象投予調配物時抑制API之結晶的賦形劑，例如聚合賦形劑。結晶速率抑制劑可用以改善API之生體可用率，其中相較於非晶/溶解狀態，結晶形式之生體可用率顯著較低。結晶速率抑制劑可稱為結晶抑制劑或穩定劑。

【0084】 在一實施例中，結晶速率抑制劑係選自聚乙烯吡咯啉酮(PVP)、聚乙烯吡咯啉酮-乙酸乙烯酯共聚物(PVPVA)、聚(甲基)丙烯酸酯聚合物（例如甲基丙烯酸-甲基丙烯酸甲酯共聚物）、環糊精或環糊精衍生物（例如(2-羥丙基)- β -環糊精(HPBCD)）、羥丙基纖維素、羥乙基纖維素、甲基纖維素、羥丙

基甲基纖維素(HPMC)、羥丙基甲基纖維素乙酸酯琥珀酸酯(HPMCAS)、聚乙二醇-聚乙酸乙烯酯-聚乙基己內醯胺接枝共聚物、聚(乙醇醇)、泊洛沙姆(poloxamer) (例如泊洛沙姆188、338、或407)、及其任意組合。

【0085】 在一實施例中，結晶速率抑制劑係選自羥丙基甲基纖維素(HPMC)、羥丙基甲基纖維素乙酸酯琥珀酸酯(HPMCAS)、聚乙二醇-聚乙酸乙烯酯-聚乙基己內醯胺接枝共聚物、聚乙基吡咯啉酮(PVP)、及聚乙基吡咯啉酮-乙酸乙烯酯共聚物(PVPVA)、及其組合。在一進一步實施例中，結晶速率抑制劑係選自羥丙基甲基纖維素(HPMC)及聚乙基吡咯啉酮-乙酸乙烯酯共聚物(PVPVA)。PVPVA可係1-乙基-2-吡咯啉酮及乙酸乙烯酯之共聚物，其質量比為6:4 (PVPVA64)。

【0086】 聚乙基吡咯啉酮-乙酸乙烯酯共聚物之名稱及縮寫包括但不限於PVPVA、PVP-Vac-共聚物、及聚(1-乙基吡咯啉酮-共-乙酸乙烯酯)。

【0087】 質量比為6:4之1-乙基-2-吡咯啉酮及乙酸乙烯酯之共聚物(PVPVA64)之名稱及縮寫包括但不限於共聚維酮(copolyvidone)、共聚維酮(copovidum)、及共聚維酮(copovidone)。市售PVPVA64之實例係Kollidon® VA64、Kollidon® VA64 Fine、Luviskol VA64®、及Plasdone S-630®。

【0088】 聚乙基吡咯啉酮之名稱及縮寫包括但不限於PVP、聚維酮(povidone)、及交聯聚維酮。交聯聚維酮係乙基吡咯啉酮之交聯均聚物。市售PVP之實例係Plasdone® K-12。

【0089】 羥丙基甲基纖維素（亦稱為羥丙基纖維素(Hypromellose, HPMC)）係脫水葡萄糖，其中一些羥基經甲基取代以形成甲基醚部份，且其他羥基經羥丙基或經甲氧基丙基取代以形成羥丙基醚或甲氧基丙基醚部份。

【0090】 羥丙基甲基纖維素聚合物(HPMC)可以不同黏度等級購自數個來源，諸如以品牌名稱Methocel®購自Dow Chemical Co.及以Metolose®購自Shin Etsu。低黏度聚合物之非限制性實例係Methocel E5®、Methocel E6®、Methocel E-15LV®、Methocel E50LV®、Methocel K100LV®、及Methocel F50LV®，其2%水溶液在25°C下分別具有約5 mPas、6 mPas、15 mPas、50 mPas、100 mPas、及50 mPas之黏度。中等黏度HPMC之非限制性實例係Methocel E4M®及Methocel K4M，其2%水溶液在25°C下具有4,000 mPas之黏度。高黏度HPMC之非限制性實例係Methocel K15M®及Methocel K100M®，其2%水溶液在25°C下具有15,000 mPas及100,000 mPas之黏度。

【0091】 在一些實施例中，羥丙基甲基纖維素具有範圍在3與5000 mPa.s之間的黏度（在25°C下2%於H₂O中），且可選自包含下列之群組：HPMC E5、HPMC E6、HPMC E15、HPMC E50、HPMC K4M、HPMC K15M、HPMC-AS、及其混合物。在一些實施例中，羥丙基甲基纖維素具有範圍在3與500 mPa.s之間的黏度（在25°C下2%於H₂O中），且可選自包含下列之群組：HPMC E5、HPMC E6、HPMC E15、HPMC E50、及其混合物。在一些實施例中，羥丙基甲基纖維素具有範圍在3與50 mPa.s之間的黏度（在25°C下2%於H₂O中），且可選自包含下列之群組：HPMC E5、HPMC E6、HPMC E15、HPMC E50、及其混合物。

【0092】 如本文中所使用，用語「甲基丙烯酸共聚物(methacrylic acid copolymer)」較佳地係指丙烯酸及/或甲基丙烯酸/酯之共聚物，諸如以商品名稱Eudragit®銷售之化合物。Eudragit®可可商購自例如Evonik Healthcare & Nutrition GmbH, Essen, Germany。

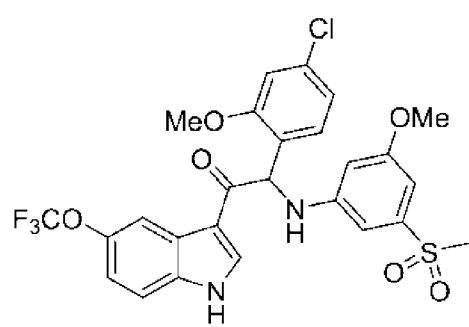
【0093】 可使用不同類型的甲基丙烯酸共聚物，且其包括聚(甲基丙烯酸共-甲基丙烯酸甲酯) 1:1（諸如Eudragit® L-100、Eudragit® L12.5）；聚(甲基丙烯酸共-甲基丙烯酸甲酯) 1:2（諸如Eudragit® S-100、Eudragit® S12.5、Eudragit® FS30D）；聚(甲基丙烯酸共-丙烯酸乙酯) 1:1（諸如Eudragit® L30D55、Eudragit® L100-55）；聚(丙烯酸乙酯-共-甲基丙烯酸甲酯-共甲基丙烯酸三甲基銨基乙酯氯化物) 1:2:0.1（諸如Eudragit® RS30D）；聚(丙烯酸乙酯, 甲基丙烯酸甲酯, 甲基丙烯酸三甲基銨基乙酯氯化物) 1:2:0.2（諸如Eudragit® RL30D）；聚(丙烯酸乙酯共-甲基丙烯酸甲酯) 2:1（諸如Eudragit® NM 30D或Eudragit NE 30D）；基於甲基丙烯酸二甲基銨基乙酯、甲基丙烯酸丁酯、及甲基丙烯酸甲酯以2:1:1之比之陽離子共聚物(Eudragit® E-100)、及其組合。

【0094】 在一些實施例中，甲基丙烯酸共聚物係選自包含下列之群組：甲基丙烯酸及甲基丙烯酸甲酯之共聚物；甲基丙烯酸及丙烯酸乙酯之共聚物；及其混合物。

【0095】 在一些實施例中，甲基丙烯酸共聚物係甲基丙烯酸及甲基丙烯酸甲酯之共聚物。較佳地，共聚物中甲基丙烯酸與甲基丙烯酸甲酯之比係0.5:2至2:0.5、較佳地0.8:1至1.2:1（例如1:1）。

【0096】 在一些實施例中，甲基丙烯酸共聚物係聚(甲基丙烯酸-共-甲基丙烯酸甲酯) 1:1（EUDRAGIT® L100，CAS編號：25086-15-1）。

【0097】 在一些實施例中，根據本發明之口服劑型及/或醫藥調配物包含：a)如本文以上所定義之式(I)之化合物及較佳地



或其立體異構形式、醫藥上可接受之鹽、溶劑

合物、或多形體；及

b1)甲基丙烯酸共聚物、或

b2)纖維素衍生物，諸如羥丙基甲基纖維素(HPMC)。

【0098】 相對於調配物之總重量，本發明之口服劑型及/或醫藥調配物可包含至多50 wt%的式(I)之化合物，相對於調配物之總重量，較佳地包含至多40 wt%、較佳地至多35 wt%、較佳地至多30 wt%、較佳地至多25 wt%的式(I)之化合物。相對於調配物之總重量，醫藥調配物可包含至少0.1 wt%的式(I)之化合物，相對於調配物之總重量，較佳地包含至少0.5 wt%、較佳地至少1 wt%、較佳地至少5 wt%、較佳地至少10 wt%、較佳地至少15 wt%、較佳地至少17 wt%、較佳地或至少20 wt%的式(I)之化合物。相對於調配物之總重量，醫藥調配物可包含0.1 wt%至45 wt%的式(I)之化合物，相對於調配物之總重量，較佳地包含0.5 wt%至40 wt%、較佳地1 wt%至40 wt%、較佳地5 wt%至35 wt%、較佳地10 wt%至35 wt%的式(I)之化合物。

【0099】 本發明之口服劑型及/或醫藥調配物可含有0.1 mg至3000 mg的式(I)之化合物、較佳地1 mg至2000 mg的式(I)之化合物、較佳地5 mg至1500 mg的式(I)之化合物、較佳地5至1000 mg的式(I)之化合物、較佳地10至1100 mg的

式(I)之化合物、較佳地15至950 mg的式(I)之化合物、較佳地20至900 mg的式(I)之化合物、或其中包含之任何特定量或範圍。

【0100】 本發明之口服劑型及/或醫藥調配物可包含：

20 mg 至 6000 mg 的甲基丙烯酸共聚物、較佳地 30 mg 至 4000 mg 的甲基丙烯酸共聚物、較佳地 40 mg 至 2000 mg 的甲基丙烯酸共聚物、較佳地 50 mg 至 1500 mg 的甲基丙烯酸共聚物、較佳地 60 mg 至 1000 mg 的甲基丙烯酸共聚物、較佳地 70 mg 至 1000 mg 的甲基丙烯酸共聚物、較佳地 80 mg 至 600 mg 的甲基丙烯酸共聚物、或其中包含之任何特定量或範圍；或

20 mg 至 6000 mg 的羥丙基甲基纖維素、較佳地 30 mg 至 4000 mg 的羥丙基甲基纖維素、較佳地 40 mg 至 2000 mg 的羥丙基甲基纖維素、較佳地 50 mg 至 1500 mg 的羥丙基甲基纖維素、較佳地 60 mg 至 1000 mg 的羥丙基甲基纖維素、較佳地 70 mg 至 1000 mg 的羥丙基甲基纖維素、較佳地 80 mg 至 600 mg 的羥丙基甲基纖維素、或其中包含之任何特定量或範圍。

【0101】 本發明之口服劑型及/或醫藥調配物可進一步包含一或多種稀釋劑；其中調配物包含20 mg至7500 mg的稀釋劑、較佳地30 mg至6500 mg、較佳地40 mg至4500 mg、較佳地50 mg至2500 mg、較佳地60 mg至2000 mg、較佳地80 mg至1000 mg、較佳地90 mg至550 mg的稀釋劑、或其中包含之任何特定量或範圍。

【0102】 本發明之口服劑型及/或醫藥調配物可進一步包含一或多種界面活性劑；其中調配物包含0.5 mg至300 mg的界面活性劑、較佳地0.6 mg至250 mg、較佳地0.8 mg至200 mg、較佳地1 mg至150 mg、較佳地1.2 mg至100 mg、

較佳地1.5 mg至80 mg、較佳地2 mg至30 mg的界面活性劑、或其中包含之任何特定量或範圍。

【0103】 本發明之口服劑型及/或醫藥調配物可進一步包含一或多種崩解劑；其中調配物包含3 mg至900 mg的崩解劑、較佳地4 mg至850 mg、較佳地5 mg至600 mg、較佳地6 mg至500 mg、較佳地7 mg至400 mg、較佳地7.5 mg至200 mg、較佳地8 mg至100 mg的崩解劑、或其中包含之任何特定量或範圍。

【0104】 本發明之口服劑型及/或醫藥調配物可進一步包含一或多種助流劑；其中調配物包含1 mg至400 mg的助流劑、較佳地2 mg至350 mg、較佳地3 mg至300 mg、較佳地4 mg至200 mg、較佳地5 mg至100 mg、較佳地6 mg至50 mg、較佳地8.5 mg至35 mg的助流劑、或其中包含之任何特定量或範圍。

【0105】 本發明之口服劑型及/或醫藥調配物可進一步包含一或多種潤滑劑；其中調配物包含0.5 mg至200 mg的潤滑劑、較佳地1 mg至150 mg、較佳地3 mg至100 mg、較佳地4 mg至90 mg、較佳地7 mg至90 mg、較佳地8 mg至80 mg、較佳地10 mg至50 mg的潤滑劑、或其中包含之任何特定量或範圍。

【0106】 本發明之口服劑型及/或醫藥調配物可包含：
相對於調配物之總重量，至多 60 wt%、較佳地至多 50 wt%、較佳地至多 45 wt%、較佳地至多 40 wt%、較佳地至多 35 wt%的甲基丙烯酸共聚物；或
相對於調配物之總重量，至多 60 wt%、較佳地至多 50 wt%、較佳地至多 45 wt%、較佳地至多 40 wt%、較佳地至多 35 wt%的羥丙基甲基纖維素。

【0107】 本發明之口服劑型及/或醫藥調配物可包含：
相對於調配物之總重量，至少 0.2 wt%、較佳地至少 1 wt%、較佳地至少 5 wt%、較佳地至少 10 wt%、較佳地至少 20 wt%的甲基丙烯酸共聚物；或

相對於調配物之總重量，至少 0.2 wt%、較佳地至少 1 wt%、較佳地至少 5 wt%、較佳地至少 10 wt%、較佳地至少 20 wt%的羥丙基甲基纖維素。

【0108】 根據本發明之口服劑型及/或醫藥調配物可包含：

相對於調配物之總重量，0.2 wt%至 60 wt%、較佳地 1 wt%至 50 wt%、較佳地 5 wt%至 40 wt%的甲基丙烯酸共聚物；或

相對於調配物之總重量，0.2 wt%至 60 wt%、較佳地 1 wt%至 50 wt%、較佳地 5 wt%至 40 wt%的羥丙基甲基纖維素。

【0109】 在一些實施例中，式(I)之化合物及甲基丙烯酸共聚物係以下列比存在於本發明之口服劑型及/或醫藥調配物中：4:1 w/w之比；較佳地3.8:1 w/w之比；較佳地3.5:1 w/w之比；較佳地3.3:1 w/w之比；較佳地3:1 w/w之比；較佳地2.8:1 w/w之比；較佳地2.5:1 w/w之比；較佳地2.3:1 w/w之比；較佳地2:1 w/w之比；較佳地1.8:1 w/w之比；較佳地1.5:1 w/w之比；較佳地1:5 w/w之比；較佳地1:4.8 w/w之比；較佳地1:4.5 w/w之比；較佳地1:4.3 w/w之比；較佳地1:4 w/w之比；較佳地1:3.8 w/w之比；較佳地1:3.5 w/w之比；較佳地1:3.3 w/w之比；較佳地1:3 w/w之比；較佳地1:2.8 w/w之比；較佳地1:2.5 w/w之比；較佳地1:2.3 w/w之比；較佳地1:2 w/w之比；較佳地1:1.5 w/w之比、較佳地1:1.2 w/w之比、或本文所提及之任兩個比內所包含之比、或本文所提及之任兩個比內之比範圍或子範圍。

【0110】 在一些實施例中，式(I)之化合物及羥丙基甲基纖維素係以下列比存在於本發明之口服劑型及/或醫藥調配物中：4:1 w/w之比的式(I)之化合物:羥丙基甲基纖維素；較佳地3.8:1 w/w之比的式(I)之化合物:羥丙基甲基纖維素；較佳地3.5:1 w/w之比的式(I)之化合物:羥丙基甲基纖維素；較佳地3.3:1 w/w之比

的式(I)之化合物:羥丙基甲基纖維素；較佳地3:1 w/w之比的式(I)之化合物:羥丙基甲基纖維素；較佳地2.8:1 w/w之比的式(I)之化合物:羥丙基甲基纖維素；較佳地2.5:1 w/w之比的式(I)之化合物:羥丙基甲基纖維素；較佳地2.3:1 w/w之比的式(I)之化合物:羥丙基甲基纖維素；較佳地2:1 w/w之比的式(I)之化合物:羥丙基甲基纖維素；較佳地1.8:1 w/w之比的式(I)之化合物:羥丙基甲基纖維素；較佳地1.5:1 w/w之比的式(I)之化合物:羥丙基甲基纖維素；較佳地1:5 w/w之比的式(I)之化合物:羥丙基甲基纖維素；較佳地1:4.8 w/w之比的式(I)之化合物:羥丙基甲基纖維素；較佳地1:4.5 w/w之比的式(I)之化合物:羥丙基甲基纖維素；較佳地1:4.3 w/w之比的式(I)之化合物:羥丙基甲基纖維素；較佳地1:4 w/w之比的式(I)之化合物:羥丙基甲基纖維素；較佳地1:3.8 w/w之比的式(I)之化合物:羥丙基甲基纖維素；較佳地1:3.5 w/w之比的式(I)之化合物:羥丙基甲基纖維素；較佳地1:3.3 w/w之比的式(I)之化合物:羥丙基甲基纖維素；較佳地1:3 w/w之比的式(I)之化合物:羥丙基甲基纖維素；較佳地1:2.8 w/w之比的式(I)之化合物:羥丙基甲基纖維素；較佳地1:2.5 w/w之比的式(I)之化合物:羥丙基甲基纖維素；較佳地1:2.3 w/w之比的式(I)之化合物:羥丙基甲基纖維素；較佳地1:2 w/w之比的式(I)之化合物:羥丙基甲基纖維素；較佳地1:1.5 w/w之比的式(I)之化合物:羥丙基甲基纖維素、較佳地1:1.2 w/w之比的式(I)之化合物:羥丙基甲基纖維素、或本文所提及之任兩個比內所包含之比、或本文所提及之任兩個比內之比範圍或子範圍。

【0111】 本發明之口服劑型及/或醫藥調配物可進一步包含如本文更詳細描述之一或多種醫藥上可接受之賦形劑。醫藥上可接受之賦形劑包括但不限於崩解劑、黏合劑、稀釋劑、潤滑劑、穩定劑、滲透劑、著色劑、塑化劑、塗

料、填料、界面活性劑、及類似者。其他合適的醫藥賦形劑及其性質可見於諸如Handbook of Pharmaceutical Excipients之文本中，編輯者為R.C. Rowe, P.J. Sheskey & P.J. Weller，第六版（由Pharmaceutical Press出版，其係英國皇家醫藥學會(Royal Pharmaceutical Society of Great Britain)之部門）。

【0112】 可用於本發明之稀釋劑（或填料）包括微晶纖維素（例如Avicel® PH 102、Avicel® PH 101、Ceolus UF、Ceolus KG、或Ceolus PH）、矽化微晶纖維素、乳糖、山梨醇、纖維素、磷酸鈣、澱粉（例如部分或完全預糊化玉米澱粉）、糖或乳糖（例如甘露醇、蔗糖、或類似者）、或其任意組合。微晶纖維素之非限制性實例包括市售Avicel®系列，諸如具有100 µm之粒徑之微晶纖維素（例如Avicel® PH 102）。微晶纖維素亦包括UF、KG、或PH等級之市售Ceolus。稀釋劑之其他非限制性實例包括矽化微晶纖維素，諸如市售Prosolv®系列（例如Prosolv® SMCC 50及SMCC HD90）。適用於本發明之乳糖包括乳糖單水合物。相對於醫藥調配物之總重量，稀釋劑之量可係5 wt%至95 wt%、較佳地20 wt%至80 wt%、較佳地25 wt%至50 wt%、較佳地30 wt%至48 wt%、較佳地30 wt %至52 wt%、較佳地35 wt%至52 wt%、較佳地40 wt%至50 wt%。例如，醫藥調配物中之稀釋劑可包含微晶纖維素、矽化微晶纖維素、及部分或完全預糊化玉米澱粉，以醫藥調配物之重量計，其組合（或總）濃度為5 wt%至95 wt%、較佳地20 wt%至80 wt%、較佳地25 wt%至50 wt%、較佳地30 wt%至48 wt%、較佳地30 wt %至52 wt%、較佳地35 wt%至52 wt%、較佳地30 wt%至45 wt%、較佳地32.5 wt%至45 wt%。

【0113】 崩解劑增強醫藥調配物之分散。可用於本發明之崩解劑之非限制性實例包括交聯羧甲基纖維素（例如交聯羧甲基纖維素鈉）、交聯聚維酮、

金屬澱粉乙醇酸鹽（例如澱粉乙醇酸鈉）、及其任意組合。崩解劑之其他實例包括交聯羧甲基纖維素鈉（例如Ac-Di-Sol®）及澱粉乙醇鈉。本發明之醫藥調配物可包含一或多種崩解劑，其組合（或總）濃度為醫藥調配物之1 wt%至10 wt.%、較佳地5 wt%至9 wt.%、較佳地6 wt%至8 wt.%、較佳地6.5 wt%至7.5 wt.%、較佳地6.75 wt%至7.25 wt.%、較佳地3 wt%至7 wt.%、較佳地1 wt%至7 wt.%、或較佳地1.2 wt%至8.2 wt%。在一些實施例中，醫藥調配物包含2 wt%至8 wt%（例如2.5 wt%至7.5 wt.%）、較佳地3 wt%至6 wt%；更佳地4 wt%至5 wt%的崩解劑（例如交聯聚維酮），其係以該醫藥調配物之重量計。

【0114】 黏合劑可包括在藉由將（多種）黏合劑與稀釋劑及活性醫藥成分混合來製備活性醫藥成分顆粒時使用的試劑。可用於本發明之黏合劑之非限制性實例包括聚乙烯吡咯啉酮、糖、改質纖維素（例如羥丙基甲基纖維素(HPMC)、羥丙基纖維素(HPC)、及羥乙基纖維素(HEC)）、及其任意組合。黏合劑之其他實例包括聚乙烯吡咯啉酮(PVP)。HPC之實例包括低黏度聚合物HPC-SL。PVP可藉由其「K值」表徵，此係聚合組成物之黏度之有用量度。PVP可以Povidone® K12、Povidone® K17、Povidone® K25、Povidone® K30、Povidone® K60、及Povidone® K90之商品名稱商業購買（例如Tokyo Chemical Industry Co., Ltd.）。PVP之具體實例包括可溶性噴霧乾燥PVP。另一實例包括平均分子量為3,000至4,000之PVP，諸如平均分子量為4,000之Povidone® K12。PVP可以濕或乾燥狀態使用。本發明之醫藥調配物可包含一或多種黏合劑，其組合（或總）濃度為0.1 wt%至50 wt%；較佳地0.5 wt%至43 wt%；較佳地2 wt%至45 wt%；較佳地5 wt%至40 wt%、較佳地10 wt%至35 wt%、較佳地15 wt%至30 wt%；較佳地20 wt%至25 wt%，其係以醫藥調配物計。在一些實施例中，以

醫藥調配物之重量計，醫藥調配物包含0.5 wt%至2 wt%（例如1.5 wt%至2 wt%或1.75 wt%至2.25 wt%）的黏合劑（例如羥丙基甲基纖維素）。

【0115】 潤滑劑作用以改善醫藥調配物自例如模壓機之壓縮及彈出。可用於本發明之潤滑劑之非限制性實例包括硬脂酸鎂、硬脂酸（硬脂）、氫化油、硬脂醯反丁烯二酸鈉、compritol（二十二酸甘油酯）、及其任意組合。在一個實例中，潤滑劑包括硬脂醯反丁烯二酸鈉。在另一實例中，潤滑劑包括硬脂酸鎂。本發明之醫藥調配物可包含一或多種潤滑劑，以醫藥調配物之重量計，其組合（或總）濃度為0.10 wt%至10 wt%、較佳地0.5 wt%至6 wt%、較佳地0.8 wt%至3.5 wt%、較佳地1 wt%至3 wt%、較佳地1.50 wt%至5.5 wt%、較佳地2 wt%至4 wt%、或較佳地0.25 wt%至5.25 wt%。在一些實施例中，醫藥調配物包含0.5 wt%至5.5 wt%、較佳地1 wt%至2.5 wt%的潤滑劑（例如硬脂酸鎂）。

【0116】 可採用一或多種潤濕劑於本發明之口服劑型及/或醫藥調配物中。適用於本發明之潤濕劑通常增強醫藥調配物之溶解度。潤濕劑包括界面活性劑，諸如非離子界面活性劑及陰離子界面活性劑。可用於本發明之界面活性劑之非限制性實例包括月桂基硫酸鈉(SLS)、聚氧乙烯山梨醇酐脂肪酸（例如聚山梨醇酯20（例如TWEEN 20™））、山梨醇酐脂肪酸酯（例如Spans®）、十二烷基苯磺酸鈉(SDBS)、二辛基磺基琥珀酸鈉（多庫酯(Docusate)）、二氧膽酸鈉鹽(DOSS)、山梨醇酐單硬脂酸酯、山梨醇酐三硬脂酸酯、N-月桂醯肌胺酸鈉、油酸鈉、肉豆蔻酸鈉、硬脂酸鈉、棕櫚酸鈉、gelucire 44/14、乙二胺四乙酸(EDTA)、維生素E d- α 生育酚聚乙二醇1000琥珀酸酯(TPGS)、卵磷脂、15 MW 677-692、麩胺酸單鈉單水合物、labrasol、PEG 8辛酸/癸酸甘油酯、

transcutol、二乙二醇單乙醚、solutol HS-15、Soluplus®、聚乙二醇/羥基硬脂酸酯、牛磺膽酸、聚氧丙烯及聚氧乙烯之共聚物（例如亦已知且以pluronics®商購可得之泊洛沙姆，諸如pluronic® L61、pluronic® F68、pluronic® F108、及pluronic® F127）、飽和聚乙二醇化甘油酯(gelucirs®)、及其任意組合。其他實例包括月桂基硫酸鈉，其係陰離子界面活性劑；及聚氧丙烯及聚氧乙烯之共聚物，其係非離子界面活性劑。聚氧丙烯及聚氧乙烯之共聚物之實例包括泊洛沙姆，諸如聚氧丙烯分子質量為1,800 g/mol且聚氧乙烯含量為80%的泊洛沙姆（例如泊洛沙姆188）。本發明之醫藥調配物可包含一或多種潤濕劑，以醫藥調配物之重量計，其組合（或總）濃度為0.25 wt%至10 wt.%、較佳地0.25 wt%至5.75 wt.%、較佳地0.50 wt%至5 wt.%、較佳地1 wt%至3 wt%、或較佳地1.50 wt%至2 wt%。在一些實施例中，醫藥調配物包含0.25 wt%至5.00 wt%（例如0.35 wt%至4.50 wt.%）的濕潤劑（例如月桂基硫酸鈉）。

【0117】 助流劑增強調配物在加工成最終藥品形式期間之流動性質。可用於本發明之助流劑之非限制性實例包括二氧化矽（例如膠體發煙二氧化矽、膠體無水二氧化矽）及/或滑石。助流劑之具體實例包括膠體發煙二氧化矽（例如Aerosil® 200）。本發明之醫藥調配物可包含一或多種助流劑，其組合（或總）濃度為0.10 wt%至10 wt%、較佳地1 wt%至8 wt%；較佳地2 wt%至7.5 wt%；較佳地3 wt%至5 wt%，其係以該醫藥調配物之重量計。在一些實施例中，以醫藥調配物之重量計，醫藥調配物包含0.10 wt%至5 wt%（例如0.75 wt%至3.25 wt.%）之量的助流劑。在其他實施例中，以醫藥調配物之重量計，醫藥調配物包含0.10 wt%至2 wt%（例如0.75 wt%至1.5 wt.%）之量的發煙二氧化矽。

【0118】 在一些實施例中，根據本發明之口服劑型係調配成醫藥調配物之固體劑型；較佳地，固體劑型係錠劑。本發明之錠劑劑型可進一步包含塗料。合適的塗料係成膜聚合物，諸如例如來自下列之群組者：纖維素衍生物（諸如HPC（羥丙基纖維素）、HPMC（羥丙基甲基纖維素）、MC（甲基纖維素）、HPMCAS（羥丙氧基甲基纖維素乙酸酯琥珀酸酯））、糊精、澱粉、天然膠（諸如例如阿拉伯膠、三仙膠）、藻酸鹽、聚乙烯醇、聚甲基丙烯酸酯及其衍生物，諸如例如Eudragit®，其可藉由諸如例如塗膜之各種醫藥習知方法之手段以溶液或懸浮液應用於錠劑。塗料一般係以溶液/懸浮液應用，除了任何存在的成膜聚合物之外，其可進一步包含一或多種佐劑，諸如親水劑、塑化劑、界面活性劑、染料、及白色顏料，諸如例如二氧化鈦。

【0119】 在一些實施例中，根據本發明之口服劑型被調配成醫藥調配物，醫藥調配物包含形成調配物之顆粒內相的複數個顆粒、及形成調配物之顆粒外相的一或多種醫藥上可接受之賦形劑。較佳地，口服劑型係錠劑，該錠劑包含顆粒內相及顆粒外相。

【0120】 如本文中所使用，用語「顆粒內相(intragranular phase)」係指調配物中具有顆粒之組分。如本文中所使用，用語「顆粒外相(intragranular phase)」係指調配物中在顆粒外之組分。

【0121】 在一些實施例中，根據本發明之醫藥調配物之顆粒內相包含活性醫藥成分、及甲基丙烯酸共聚物或纖維素衍生物中之一者或組合，纖維素衍生物諸如甲基纖維素(MC)、乙基纖維素(EC)、羥乙基纖維素(HEC)、羥丙基纖維素(HPC)、羧甲基纖維素(CMC)、羧甲基纖維素鈉(NaCMC)、或羥丙基甲基纖維素(HPMC)。在一些實施例中，根據本發明之醫藥調配物之顆粒內相包含

活性醫藥成分、及甲基丙烯酸共聚物或羥丙基甲基纖維素(HPMC)中之一者或組合、及選自下列之一或多種醫藥上可接受之賦形劑：崩解劑、黏合劑、稀釋劑、潤滑劑、穩定劑、潤濕劑、助流劑、滲透劑、著色劑、塑化劑、塗料、填料、及界面活性劑。

【0122】 在一些實施例中，醫藥調配物包含至少15 wt%；至少20 wt%；較佳地至少25 wt%；較佳地至少28 wt%；較佳地至少30 wt%；較佳地至少34 wt%；較佳地至少40 wt%；較佳地至少45 wt%、較佳地至少50 wt%；較佳地至少55 wt%；較佳地至少60 wt%；較佳地至少65 wt%的顆粒內相，其係以該醫藥調配物之總重量計。在一些實施例中，醫藥調配物包含至多99 wt%；較佳地至多95 wt%；較佳地至多93 wt%；較佳地至多90 wt%；較佳地至多85 wt%；較佳地至多80 wt%；較佳地至多75 wt%；較佳地至多74 wt%；較佳地至多73 wt%；較佳地至多70 wt%；較佳地至多67 wt%；較佳地至多63 wt%；較佳地至多60 wt%；較佳地至多53 wt%的顆粒內相，其係以該醫藥調配物之總重量計。

【0123】 在一些實施例中，醫藥調配物包含顆粒內相，顆粒內相包含較佳地1 wt%至70 wt%；較佳地2 wt%至69 wt%；較佳地3 wt%至68 wt%；較佳地4 wt%至67 wt%；較佳地5 wt%至66 wt%；較佳地6 wt%至65 wt%；較佳地10 wt%至64 wt%；較佳地15 wt%至60 wt%；較佳地20 wt%至55 wt%；較佳地25 wt%至50 wt%；較佳地30 wt%至45 wt%；較佳地35至40 wt%的API，其係以該醫藥調配物之總重量計。

【0124】 在一些實施例中，口服劑型被調配成醫藥調配物，醫藥調配物包含顆粒內相，顆粒內相包含5 wt%至60 wt%；較佳地7 wt%至55 wt%；較佳地8 wt%至50 wt%；較佳地17 wt%至45 wt%；較佳地15 wt%至45 wt%的甲基丙烯

酸共聚物、或羥丙基甲基纖維素、或其組合，其係以該醫藥調配物之總重量計。

【0125】 在一些實施例中，口服劑型被調配成醫藥調配物，醫藥調配物包含顆粒內相，顆粒內相包含5 wt%至60 wt%；較佳地10 wt%至60 wt%；較佳地12 wt%至60 wt%；較佳地15 wt%至50 wt%；較佳地18 wt%至45 wt%的填料，其係以該醫藥調配物之總重量計。

【0126】 在一些實施例中，口服劑型被調配成醫藥調配物，醫藥調配物包含顆粒內相，顆粒內相包含1 wt%至10 wt%；較佳地1 wt%至9 wt%、較佳地1.7 wt%至8 wt%；較佳地1.6 wt%至7.5 wt%；較佳地2 wt%至5 wt%的崩解劑，其係以該醫藥調配物之總重量計。

【0127】 在一些實施例中，口服劑型被調配成醫藥調配物，醫藥調配物包含顆粒內相，顆粒內相包含0.1 wt%至5 wt%；較佳地0.2 wt%至4.7 wt%；較佳地0.5 wt%至4.5 wt%；較佳地0.8 wt%至4 wt%；較佳地1 wt%至3.5 wt%的助流劑，其係以該醫藥調配物之總重量計。

【0128】 在一些實施例中，口服劑型被調配成醫藥調配物，醫藥調配物包含顆粒內相，顆粒內相包含0.1 wt%至5 wt%；較佳地0.2 wt%至4.7 wt%；較佳地0.5 wt%至4.5 wt%；較佳地0.6 wt%至4.5 wt%；較佳地0.8 wt%至4.0 wt%；較佳地1 wt%至3.5 wt%的界面活性劑，其係以該醫藥調配物之總重量計。

【0129】 在一些實施例中，口服劑型被調配成醫藥調配物，醫藥調配物包含顆粒內相，顆粒內相包含0.1 wt%至3 wt%；較佳地0.2 wt%至2.7 wt%；較佳地0.5 wt%至2.5 wt%；較佳地0.7 wt%至2 wt%的潤滑劑，其係以該醫藥調配物之總重量計。

【0130】 在一些實施例中，口服劑型被調配成醫藥調配物，醫藥調配物包含至少5wt%；較佳地至少7 wt%；較佳地至少10 wt%；較佳地至少15 wt%；較佳地至少20 wt%；較佳地至少25 wt%；較佳地至少28 wt%；較佳地至少30 wt%；較佳地至少34 wt%；較佳地至少35 wt%的顆粒外相，其係以該醫藥調配物之總重量計。在一些實施例中，醫藥調配物包含至多75 wt%；較佳地至多74 wt%；較佳地至多73 wt%；較佳地至多70 wt%；較佳地至多67 wt%；較佳地至多63 wt%；較佳地至多65 wt%；較佳地至多60 wt%；較佳地至多55 wt%、較佳地至多53 wt%、較佳地至多40 wt%的顆粒外相，其係以該醫藥調配物之總重量計。在一些實施例中，醫藥調配物包含至少15 wt%至至多75 wt%；較佳地至少25 wt%至至多70 wt%；較佳地至少30 wt%至至多65 wt%；較佳地至少35 wt%至至多60 wt%；較佳地至少35 wt%至至多70 wt%的顆粒外相，其係以該醫藥調配物之總重量計。

【0131】 在一些實施例中，口服劑型被調配成醫藥調配物，醫藥調配物包含至少15 wt%；至少20 wt%；較佳地至少25 wt%；較佳地至少28 wt%；較佳地至少30 wt%；較佳地至少34 wt%；較佳地至少35 wt%的顆粒內相，其係以該醫藥調配物之總重量計。在一些實施例中，醫藥調配物包含至多99 wt%；至多93 wt%；較佳地至多85 wt%；較佳地至多80 wt%；較佳地至多75 wt%；較佳地至多74 wt%；較佳地至多73 wt%；較佳地至多70 wt%；較佳地至多67 wt%；較佳地至多65 wt%；較佳地至多63 wt%；較佳地至多60 wt%；較佳地至多55 wt%；較佳地至多53 wt%的顆粒內相，其係以該醫藥調配物之總重量計。在一些實施例中，醫藥調配物包含至少15 wt%至至多75 wt%；較佳地至少25 wt%至至多70 wt%；較佳地至少30 wt%至至多65 wt%；較佳地至少35 wt%至至多60

wt%；較佳地至少35 wt%至至多70 wt%的顆粒內相，其係以該醫藥調配物之總重量計。

【0132】 在一些實施例中，口服劑型被調配成醫藥調配物，醫藥調配物包含顆粒內相，顆粒內相包含：

(i)以該醫藥調配物之總重量計，5 wt%至 45 wt%、較佳地 10 wt%至 40 wt%、較佳地 15 wt%至 35 wt%的 API；

(ii)以該醫藥調配物之總重量計，5 wt%至 60 wt%、較佳地 10 wt%至 50 wt%、較佳地 15 wt%至 55 wt%的甲基丙烯酸共聚物、或經丙基甲基纖維素、或其組合；

(iii)以該醫藥調配物之總重量計，5 wt%至 60 wt%、較佳地 10 wt%至 50 wt%、較佳地 15 wt%至 40 wt%的填料（例如甘露醇、微晶纖維素）；

(iv)以該醫藥調配物之總重量計，1 wt%至 10 wt%、較佳地 1.5 wt%至 9 wt%、較佳地 1.5 wt%至 8 wt%的崩解劑（例如交聯羧甲基纖維素鈉）；

(v)以該醫藥調配物之總重量計，0.1 wt%至 5 wt%、較佳地 0.2 wt%至 4.5 wt%、較佳地 0.5 wt%至 4 wt%的助流劑（例如膠體發煙二氧化矽）；

(vi)以該醫藥調配物之總重量計，0.1 wt%至 5 wt%、較佳地 0.2 wt%至 4.5 wt%、較佳地 0.5 wt%至 4 wt%的界面活性劑（例如月桂基硫酸鈉）；及

(vii)以該醫藥調配物之總重量計，0.1 wt%至 3 wt%、較佳地 0.2 wt%至 2.5 wt%、較佳地 0.5 wt%至 2 wt%的潤滑劑（例如硬脂酸鎂）。

【0133】 在一些實施例中，口服劑型被調配成醫藥調配物，醫藥調配物包含顆粒外相，顆粒外相包含0.1 wt%至5.0 wt%；較佳地0.2 wt%至4.7 wt%；較

佳地0.5 wt%至4.5 wt%；較佳地1 wt%至3.5 wt%；較佳地1.5 wt%至3 wt%的崩解劑，其係以該醫藥調配物之總重量計。

【0134】 在一些實施例中，口服劑型被調配成醫藥調配物，醫藥調配物包含顆粒外相，顆粒外相包含0.1 wt%至3 wt%；較佳地0.2 wt%至2.7 wt%；較佳地0.5 wt%至2.5 wt%；較佳地0.8 wt%至2 wt%的潤滑劑，其係以該醫藥調配物之總重量計。

【0135】 在一些實施例中，口服劑型被調配成醫藥調配物，醫藥調配物包含顆粒外相，顆粒外相包含0.1 wt%至55 wt%；較佳地0.2 wt%至50 wt%；較佳地0.3 wt%至45 wt%；較佳地0.4 wt%至40 wt%；較佳地0.5 wt%至35 wt%；較佳地0.6 wt%至30 wt%；較佳地0.7 wt%至25 wt%；較佳地0.8 wt%至20 wt%；較佳地1 wt%至15 wt%；較佳地1.3 wt%至12 wt%；較佳地2 wt%至10 wt%；較佳地2.5 wt%至9 wt%；較佳地3 wt%至8 wt%；較佳地4 wt%至7 wt%；較佳地5 wt%至6 wt%的填料，其係以該醫藥調配物之總重量計。

【0136】 在一些實施例中，口服劑型被調配成醫藥調配物，醫藥調配物包含顆粒外相，顆粒外相包含：

(a)以該醫藥調配物之總重量計，0.1 wt%至 5.0 wt%、較佳地 0.2 wt%至 4.5 wt%、較佳地 0.5 wt%至 3 wt%的崩解劑（例如交聯羧甲基纖維素鈉）；

(b)以該醫藥調配物之總重量計 0.1 wt%至 3 wt%、較佳地 0.2 wt%至 2.5 wt%、較佳地 0.5 wt%至 2 wt%的潤滑劑（例如硬脂酸鎂）；及

(c)以該醫藥調配物之總重量計，1 wt%至 15 wt%、較佳地 1.5 wt%至 10 wt%、較佳地 2 wt%至 8 wt%的填料（例如羥丙基甲基纖維素）。

【0137】 在一些實施例中，本發明之口服劑型被調配成醫藥調配物，醫藥調配物包含顆粒內相及顆粒外相；其中調配物包含50 mg至17000 mg的顆粒內相、較佳地80 mg至10000 mg、較佳地100 mg至5000 mg、較佳地120 mg至3000 mg、較佳地150 mg至2500 mg、較佳地200 mg至2000 mg、較佳地250 mg至1200 mg的顆粒內相、或其中包含之任何特定量或範圍。

【0138】 在一些實施例中，本發明之口服劑型被調配成醫藥調配物，醫藥調配物包含顆粒內相及顆粒外相；其中調配物包含4 mg至1500 mg的顆粒外相、較佳地6 mg至1000 mg、較佳地8 mg至500 mg、較佳地10 mg至300 mg、較佳地15 mg至250 mg、較佳地20 mg至200 mg、較佳地30 mg至100 mg的顆粒外相、或其中包含之任何特定量或範圍。

【0139】 在一些實施例中，口服劑型被調配成醫藥調配物，醫藥調配物包含顆粒內相，顆粒內相包含1 mg至2000 mg；較佳地5 mg至1500 mg；較佳地5 mg至1000 mg；較佳地10 mg至500 mg；較佳地15 mg至400 mg；較佳地20 mg至350 mg的式(I)之化合物、或其中包含之任何特定量或範圍。

【0140】 在一些實施例中，口服劑型被調配成醫藥調配物，醫藥調配物包含顆粒內相，顆粒內相包含20 mg至6000 mg；較佳地30 mg至4000 mg；較佳地40 mg至2000 mg；較佳地70 mg至1000 mg的甲基丙烯酸共聚物、或經丙基甲基纖維素、或其組合中之一者、或其中包含之任何特定量或範圍。

【0141】 在一些實施例中，口服劑型被調配成醫藥調配物，醫藥調配物包含顆粒內相，顆粒內相包含10 mg至6500 mg、較佳地12 mg至5000 mg、較佳地15 mg至4000 mg、較佳地15 mg至2000 mg、較佳地18 mg至1000 mg、較佳地18 mg至500 mg的稀釋劑/填料、或其中包含之任何特定量或範圍。

【0142】 在一些實施例中，口服劑型被調配成醫藥調配物，醫藥調配物包含顆粒內相，顆粒內相包含0.5 mg至300 mg、較佳地0.6 mg至250 mg、較佳地0.8 mg至200 mg、較佳地1 mg至150 mg、較佳地1.2 mg至100 mg、較佳地1.5 mg至80 mg、較佳地2 mg至30 mg的界面活性劑、或其中包含之任何特定量或範圍。

【0143】 在一些實施例中，口服劑型被調配成醫藥調配物，醫藥調配物包含顆粒內相，顆粒內相包含2 mg至720 mg、較佳地4 mg至650 mg、較佳地5 mg至400 mg、較佳地6 mg至300 mg、較佳地7 mg至200 mg、較佳地7.5 mg至100 mg、較佳地8 mg至60 mg的崩解劑、或其中包含之任何特定量或範圍。

【0144】 在一些實施例中，口服劑型被調配成醫藥調配物，醫藥調配物包含顆粒內相，顆粒內相包含1 mg至400 mg、較佳地2 mg至350 mg、較佳地3 mg至300 mg、較佳地4 mg至200 mg、較佳地5 mg至100 mg、較佳地6 mg至50 mg、較佳地8.5 mg至35 mg的助流劑、或其中包含之任何特定量或範圍。

【0145】 在一些實施例中，口服劑型被調配成醫藥調配物，醫藥調配物包含顆粒內相，顆粒內相包含0.3 mg至90 mg；較佳地0.5 mg至70 mg；較佳地0.6 mg至50 mg；較佳地0.7 mg至25 mg；較佳地0.8 mg至10 mg的潤滑劑、或其中包含之任何特定量或範圍。

【0146】 在一些實施例中，口服劑型被調配成醫藥調配物，醫藥調配物包含顆粒內相，顆粒內相包含：

(i) 1 mg 至 2000 mg；較佳地 5 mg 至 1500 mg；較佳地；5 mg 至 1000 mg；較佳地 10 mg 至 500 mg；較佳地 15 mg 至 400 mg；較佳地 20 mg 至 350 mg 的 API；

(ii) 20 mg 至 6000；較佳地 30 mg 至 4000 mg；較佳地 40 mg 至 2000 mg；較佳地 70 mg 至 1000 mg 的甲基丙烯酸共聚物、或羥丙基甲基纖維素、或其組合中之一者；

(iii) 10 mg 至 6500 mg、較佳地 12 mg 至 5000 mg、較佳地 15 mg 至 4000 mg、較佳地 15 mg 至 2000 mg、較佳地 18 mg 至 1000 mg、較佳地 18 mg 至 500 mg 的稀釋劑/填料（例如甘露醇、微晶纖維素）；

(iv) 2 mg 至 720 mg、較佳地 4 mg 至 650 mg、較佳地 5 mg 至 400 mg、較佳地 6 mg 至 300 mg、較佳地 7 mg 至 200 mg、較佳地 7.5 mg 至 100 mg、較佳地 8 mg 至 60 mg 的崩解劑（例如交聯羧甲基纖維素鈉）；

(v) 1 mg 至 400 mg、較佳地 2 mg 至 350 mg、較佳地 3 mg 至 300 mg、較佳地 4 mg 至 200 mg、較佳地 5 mg 至 100 mg、較佳地 6 mg 至 50 mg、較佳地 8.5 mg 至 35 mg 的助流劑（例如膠體發煙二氧化矽）；

(vi) 0.5 mg 至 300 mg、較佳地 0.6 mg 至 250 mg、較佳地 0.8 mg 至 200 mg、較佳地 1 mg 至 150 mg、較佳地 1.2 mg 至 100 mg、較佳地 1.5 mg 至 80 mg、較佳地 2 mg 至 30 mg 的界面活性劑（例如月桂基硫酸鈉）；及

(vii) 0.3 mg 至 90 mg；較佳地 0.5 mg 至 70 mg；較佳地 0.6 mg 至 50 mg；較佳地 0.7 mg 至 25 mg；較佳地 0.8 mg 至 10 mg 的潤滑劑（例如硬脂酸鎂）。

【0147】 在一些實施例中，口服劑型被調配成醫藥調配物，醫藥調配物包含顆粒外相，顆粒外相包含0.6 mg至180 mg；較佳地1 mg至100 mg；較佳地2 mg至80 mg；較佳地3 mg至50 mg；較佳地5 mg至20 mg的崩解劑。

【0148】 在一些實施例中，口服劑型被調配成醫藥調配物，醫藥調配物包含顆粒外相，顆粒外相包含3.5 mg至1100 mg；較佳地5 mg至500 mg；較佳地

10 mg至250 mg；較佳地15 mg至100 mg；較佳地25 mg至90 mg的稀釋劑/填料。

【0149】 在一些實施例中，口服劑型被調配成醫藥調配物，醫藥調配物包含顆粒外相，顆粒外相包含0.3 mg至90 mg；較佳地0.5 mg至70 mg；較佳地1 mg至50 mg；較佳地1.5 mg至20 mg；較佳地2 mg至10 mg的潤滑劑。

【0150】 在一些實施例中，口服劑型被調配成醫藥調配物，醫藥調配物包含顆粒外相，顆粒外相包含：

(a) 0.6 mg 至 180 mg；較佳地 1 mg 至 100 mg；較佳地 2 mg 至 80 mg；較佳地 3 mg 至 50 mg；較佳地 5 mg 至 20 mg 的崩解劑（例如交聯羧甲基纖維素鈉）；

(b) 0.3 mg 至 90 mg；較佳地 0.5 mg 至 70 mg；較佳地 1 mg 至 50 mg；較佳地 1.5 mg 至 20 mg；較佳地 2 mg 至 10 mg 的潤滑劑（例如硬脂酸鎂）；及

(c) 3.5 mg 至 1100 mg；較佳地 5 mg 至 500 mg；較佳地 10 mg 至 250 mg；較佳地 15 mg 至 100 mg；較佳地 25 mg 至 90 mg 的稀釋劑/填料（例如羧丙基甲基纖維素）。

【0151】 所屬技術領域中具有通常知識者認知到，適當的醫藥上可接受之賦形劑經選擇使得其可與其他賦形劑相容且不與活性醫藥成分（亦即式(I)之化合物）結合或造成降解。

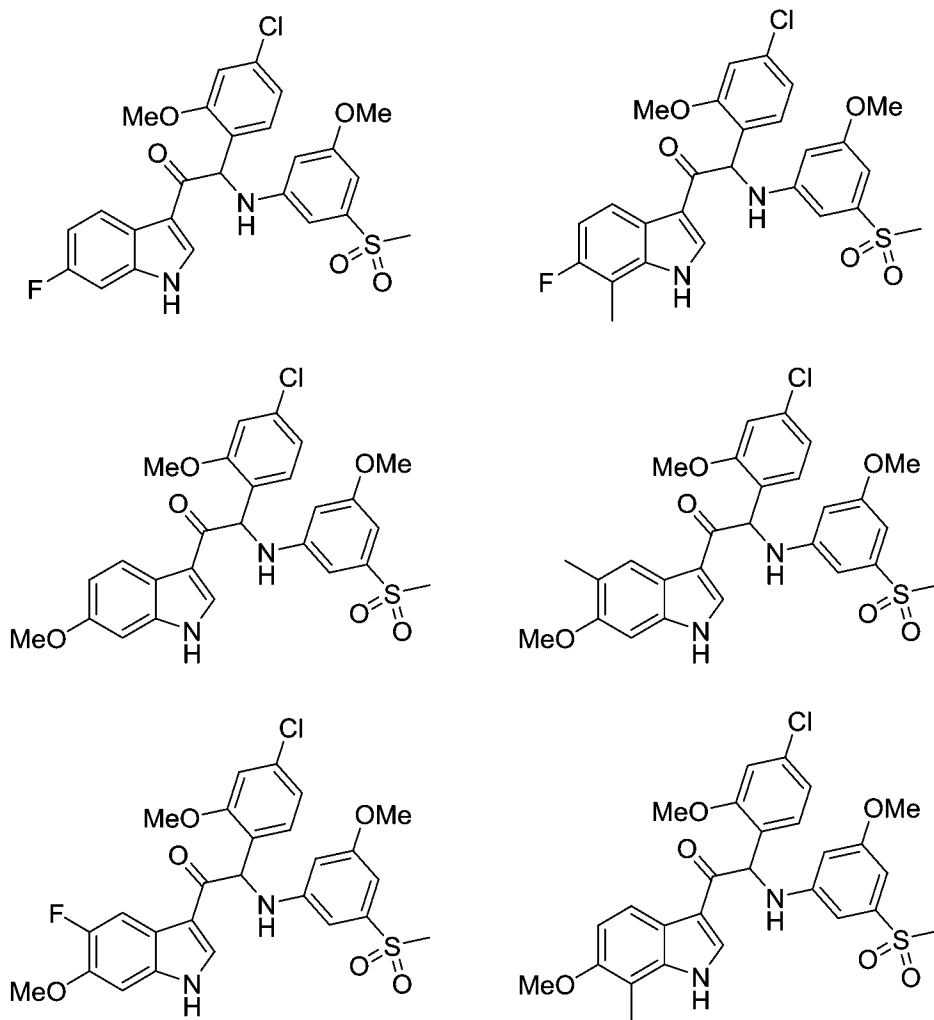
【0152】 應理解的是，與醫藥調配物之組分相關之任何以上描述可適用於本發明之任何其他態樣及實施例。

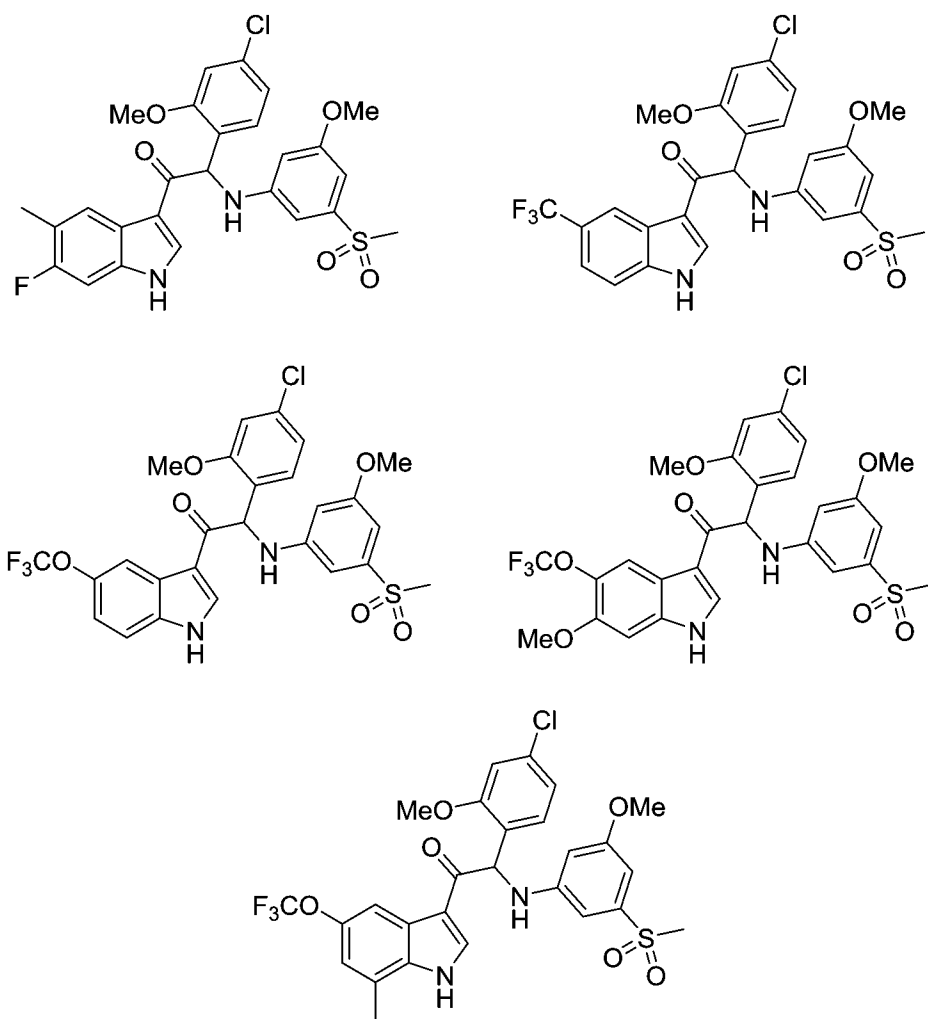
【0153】 本發明提供一種用於預防及/或治療登革熱病毒感染之如本文所述之式(I)之化合物，其中該化合物係包含於在進食或禁食狀態下投予之醫藥調

配物中。較佳地，向有感染登革熱病毒之風險或已感染登革熱病毒之人類投予化合物。

【0154】 在一些實施例中，式(I)之化合物在醫藥調配物中呈非晶形式或溶解狀態（亦即分子分散液）。

【0155】 在本發明之額外實施例中，式(I)之化合物係選自由下列所組成之群組：





或其立體異構形式、醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、或多形體。

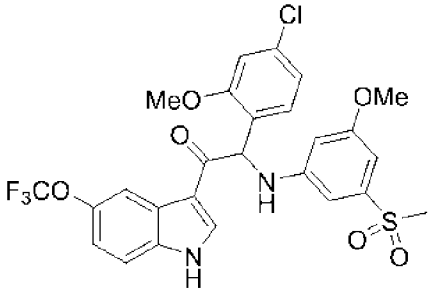
【0156】 本發明亦包含式(I)之化合物或其鏡像異構物、非鏡像異構物、或醫藥上可接受之鹽形式。

【0157】 本發明亦包含呈非晶狀態或溶解狀態（亦即分子分散液）之式(I)之化合物或其鏡像異構物、非鏡像異構物、或醫藥上可接受之鹽形式。

【0158】 具體而言，在製備如本文所述之醫藥調配物之程序中的起始材料係式(I)之化合物或其鏡像異構物、非鏡像異構物、溶劑合物、或醫藥上可接受之鹽形式；而如本文所定義之最終醫藥調配物或固體劑型亦包含呈非晶形式

或溶解狀態之式(I)之化合物或其鏡像異構物、非鏡像異構物、或醫藥上可接受之鹽形式。

【0159】 在一較佳實施例中，式(I)之化合物係



化合物(a)或其立體異構形式、醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、或多形體。

【0160】 式(I)之化合物可係化合物(a)或其溶劑合物或醫藥上可接受之鹽形式。式(I)之化合物可係化合物(a)或其醫藥上可接受之鹽形式。式(I)之化合物可係呈溶劑化形式之化合物(a)，例如作為單水合物。式(I)之化合物可係與有機溶劑及水溶劑化之化合物(a)，例如溶劑合物及水合物。較佳地，式(I)之化合物係化合物(a)。較佳地，式(I)之化合物係化合物(a)之(+)-鏡像異構物。較佳地，式(I)之化合物係化合物(a)之(S)-鏡像異構物。較佳地，式(I)之化合物係呈無水形式之化合物(a)。較佳地，式(I)之化合物係呈非晶形式之化合物(a)。較佳地，式(I)之化合物係呈非晶形式或溶解狀態之化合物(a)或其醫藥上可接受之鹽形式。較佳地，式(I)之化合物係呈非晶形式或溶解狀態之化合物(a)。較佳地，式(I)之化合物係呈非晶形式之化合物(a)之(S)-鏡像異構物。較佳地，式(I)之化合物係呈無水形式之化合物(a)之(S)-鏡像異構物。

【0161】 在一些實施例中，式I之化合物係：鏡像異構物9A，
其中

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 3.09 (s, 3 H) 3.73 (s, 3 H) 3.99 (s, 3 H) 6.26 (d, $J=7.9$ Hz, 1 H) 6.55 - 6.62 (m, 2 H) 6.91 (t, $J=1.5$ Hz, 1 H) 6.98 (dd, $J=8.4$, 2.0 Hz, 1 H) 7.07 (d, $J=7.9$ Hz, 1 H) 7.13 (d, $J=2.0$ Hz, 1 H) 7.21 (dd, $J=8.8$, 1.8 Hz, 1 H) 7.36 (d, $J=8.4$ Hz, 1 H) 7.59 (d, $J=8.8$ Hz, 1 H) 8.07 (d, $J=0.9$ Hz, 1 H) 8.55 (s, 1 H) 12.29 (br s, 1 H)。

【0162】 在一些實施例中，式I之化合物係：鏡像異構物9B，

其中

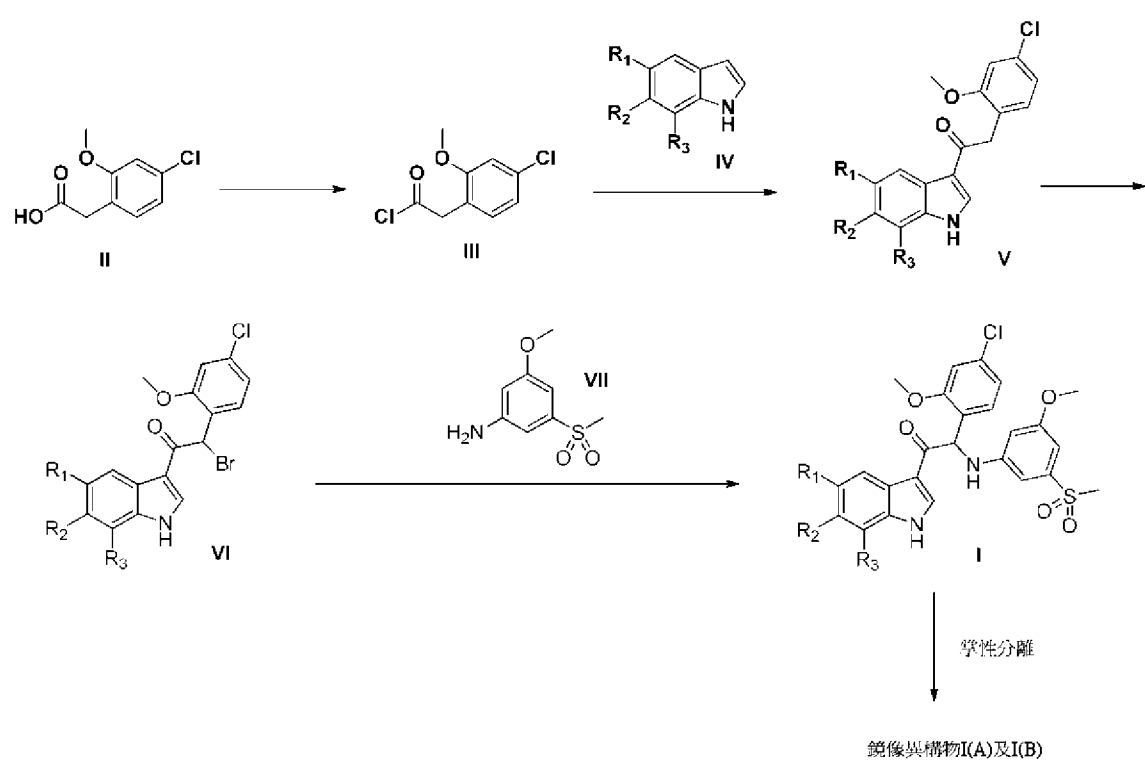
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 3.09 (s, 3 H) 3.73 (s, 3 H) 3.99 (s, 3 H) 6.26 (d, $J=7.9$ Hz, 1 H) 6.56 - 6.62 (m, 2 H) 6.92 (t, $J=2.0$ Hz, 1 H) 6.98 (dd, $J=8.1$, 2.0 Hz, 1 H) 7.07 (d, $J=7.9$ Hz, 1 H) 7.13 (d, $J=2.0$ Hz, 1 H) 7.22 (dd, $J=8.8$, 1.8 Hz, 1 H) 7.36 (d, $J=8.4$ Hz, 1 H) 7.59 (d, $J=8.8$ Hz, 1 H) 8.07 (d, $J=0.9$ Hz, 1 H) 8.55 (s, 1 H) 12.30 (br s, 1 H)。

【0163】 式(I)之化合物可根據WO 2016/180696中所揭示之程序合成，其全文以引用方式併入本文中。

【0164】 用於本發明之式(I)之化合物可根據以下描述且在隨後的方案及實例中說明之一般合成方式合成。由於該等方案係為說明範例，不應將本發明解讀為受該等方案與實例所述之化學反應與條件限制。類似於這些實例之目標化合物的化合物可根據相似路徑製造。所揭示之化合物可用作如本文所述之藥劑。用於方案及實例中之各種起始材料係商購可得的或可藉由所屬技術領域中具有通常知識者熟知的方法製備。

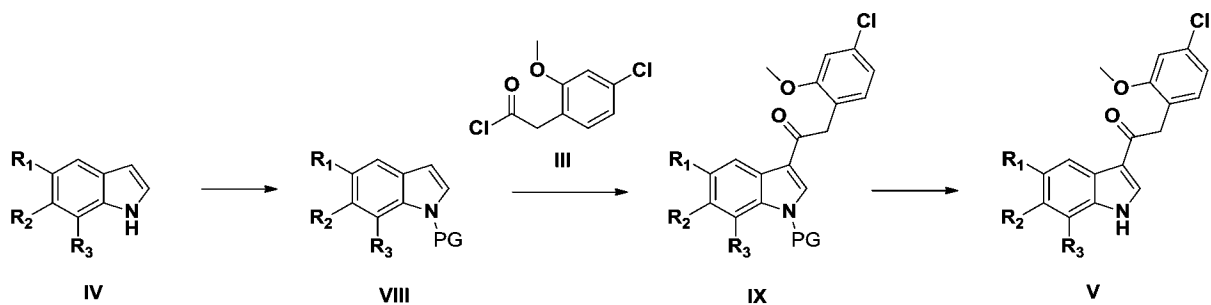
【0165】 通式(I)之化合物之合成可如方案1所述進行。2-(4-氯-2-甲氧基苯基)乙酸(II)可用氯化試劑如例如亞硫醯氯轉化成對應2-(4-氯-2-甲氧基苯基)乙

醯氯(III)。使用路易士酸試劑如例如Et₂AlCl或TiCl₄，在合適的溶劑如例如CH₂Cl₂或1,2-二氯乙烷中，且在一般（但不排他地）涉及冷卻的合適反應條件下，可進行醯氯III與通式IV之經取代吲哚的佛瑞德-克來福特(Friedel-Crafts)反應，以提供通式V之3-醯化吲哚。將α位之苯胺部份引入通式V之化合物的羰基部份可藉由反應序列來完成，該反應序列涉及例如V在合適溶劑如例如THF（四氫呋喃）中用試劑如例如苯基三甲基溴化銨溴化，以提供通式VI之化合物，且隨後通式VI之化合物在合適溶劑如例如CH₃CN中與3-甲氧基-5-(甲磺醯基)苯胺(VII)反應，且一般使用鹼如例如TEA或DIPEA，以提供通式I之化合物作為外消旋混合物。通式I之化合物之掌性分離可由例如掌性色譜法進行，以提供通式(I)之鏡像異構物A及B。



方案 1

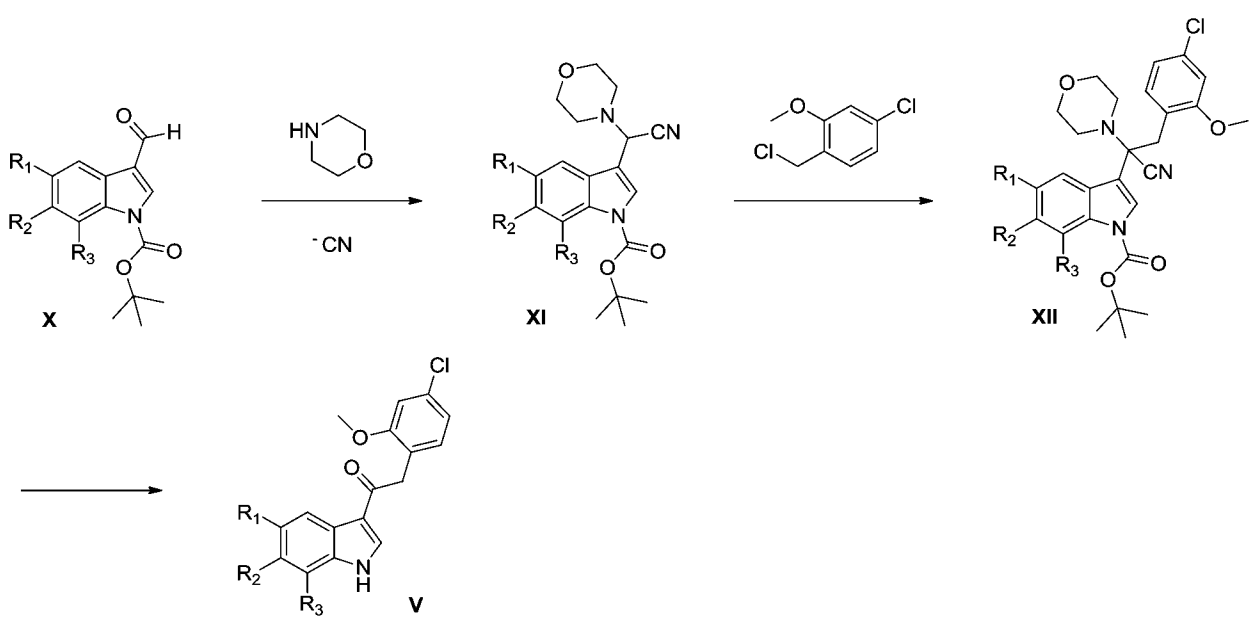
【0166】 在一些情況下，如方案2所概述，經由佛瑞德-克來福特合成方法合成通式V之中間物得益於在佛瑞德-克來福特反應步驟期間吲哚-N上之保護基(PG)之存在。為此，通式IV之經取代吲哚可在如例如氫化鈉之鹼存在下，使用如例如對甲苯磺醯氯之試劑，首先轉化為通式VIII之N-保護中間物，諸如例如通式VIII之N-對甲苯磺醯化中間物(PG = Ts)。使用路易斯酸試劑如例如Et₂AlCl或TiCl₄，在合適溶劑如例如CH₂Cl₂或1,2-二氯乙烷中，且在一般（但不排他地）涉及冷卻的合適反應條件下，可進行通式IV之經取代吲哚與醯氯III的佛瑞德-克來福特反應，以提供通式IX之3-醯化N保護吲哚。利用試劑如例如LiOH（對於PG = Ts），在溶劑混合物如例如實例THF/水，且在適合反應溫度下，可完成通式IX之中間物之吲哚-N保護基PG之移除，以提供通式V之3-醯化吲哚。



方案 2

【0167】 作為替代方法，通式V之中間物亦可如方案3中所概述製備：通式X之N-Boc保護的經取代吲哚-3-甲醛可藉由在試劑如例如氫化鈉及亞硫酸氫鈉的存在下，以及在合適的溶劑如例如水與水可混合之有機溶劑如例如二噁烷的混合物中與嗎啉反應，轉化為通式XI之對應斯特雷克(Strecker)型中間物。通

式**XI**之化合物與4-氯-2-甲氧基-苄基氯之烷基化可在鹼如例如六甲基二矽氮烷鉀的存在下，以及在合適的溶劑如例如DMF中完成，以提供通式**XII**之化合物。如例如藉由在高溫下用鹽酸水溶液處理將通式**XII**之化合物置於合適的酸性水解條件下，提供通式**V**之中間物。



方案 3

【0168】 在一特定實施例中，式(I)之化合物係化合物(a)或其立體異構形式、醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、或多形體。

【0169】 本發明亦提供一種如本文所述之式(I)之化合物，其中該化合物包含於醫藥調配物中，該醫藥調配物係以如本文所述之固體劑型投予。

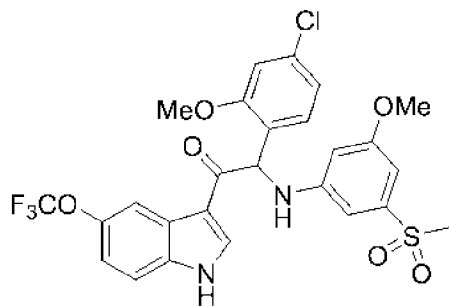
【0170】 劑型可為口服劑型（例如用於口服投予之膠囊）。替代地，劑型可為腸劑型。固體劑型可替代地為錠劑。

【0171】 如本文所述之固體劑型（例如錠劑）可含有0.1 mg至3000 mg的式(I)之化合物、較佳地1 mg至2000 mg的式(I)之化合物、較佳地5 mg至1500 mg

的式(I)之化合物、較佳地5 mg至1000 mg的式(I)之化合物、較佳地10 mg至1100 mg的式(I)之化合物、較佳地15 mg至950 mg的式(I)之化合物、較佳地20 mg至900 mg的式(I)之化合物、或其中包含之任何特定量或範圍。

【0172】 如本文所述之固體劑型（例如錠劑）可含有0.5 mg至2000 mg的式(I)之化合物或其中包含之任何特定量或範圍。

【0173】 在一些實施例中，固體劑型可包含0.5 mg至1800 mg、較佳地1 mg至1600 mg、較佳地2 mg至1500 mg、較佳地3 mg至1450 mg、較佳地3 mg至1300 mg、較佳地4 mg至1200 mg、較佳地5 mg至1100 mg、較佳地6 mg至1000 mg、較佳地6 mg至900 mg、較佳地7 mg至800 mg、較佳地8 mg至700 mg、較佳地9 mg至600 mg、較佳地10 mg至500 mg、較佳地11 mg至400 mg、較佳地12 mg至300 mg、較佳地13 mg至200 mg、較佳地14 mg至100 mg、較佳地15 mg至50 mg、或其中包含之任何特定量或範圍；較佳地，式(I)之化合物係以下所示之化合物(a)



化合物(a)。

【0174】 較佳地，式(I)之化合物係化合物(a)之(+)-鏡像異構物、較佳地化合物(a)之(S)-鏡像異構物。

【0175】 固體劑型可包含至少2 mg的化合物(a)、較佳地至少10 mg、較佳地至少15 mg、較佳地至少20 mg、較佳地至少30 mg、較佳地至少40 mg的化合物(a)。

【0176】 在一特定實施例中，固體劑型為錠劑，其包含

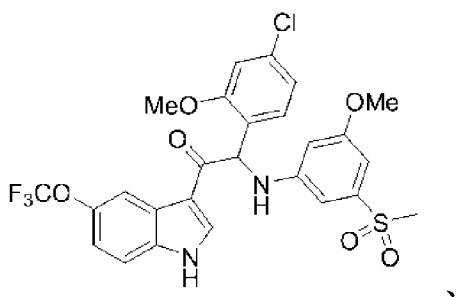
- a)式(I)之化合物；及
- b1)甲基丙烯酸共聚物、或
- b2)纖維素衍生物，諸如羥丙基甲基纖維素(HPMC)。

【0177】 在一特定實施例中，固體劑型為錠劑，其包含

- a)式(I)之化合物；及
- b1)甲基丙烯酸共聚物、或
- b2)纖維素衍生物，諸如羥丙基甲基纖維素(HPMC)。
- c)一或多種醫藥上可接受之賦形劑，其選自包含下列之群組：崩解劑、黏合劑、稀釋劑、潤滑劑、穩定劑、潤濕劑、助流劑、滲透劑、著色劑、塑化劑、塗料、填料、及界面活性劑。

【0178】 在一特定實施例中，固體劑型為包含本發明之醫藥調配物的錠劑。

【0179】 在一實施例中，固體劑型包含醫藥調配物，其中調配物包含至少5 mg之式(I)的化合物、較佳地至少10 mg、較佳地至少15 mg、較佳地至少20 mg、較佳地至少25 mg、較佳地至少30 mg、較佳地至少35 mg、較佳地至少40 mg之式(I)的化合物；較佳地，式(I)之化合物係



或其醫藥上可接受之鹽形式。

【0180】 對於口服投予，固體劑型具體而言係以錠劑形式提供，其含有至少1 mg的式(I)之化合物、較佳地至少10 mg、較佳地至少15 mg、較佳地至少20 mg、較佳地至少25 mg、較佳地至少30 mg、較佳地至少40 mg；特別是15 mg至2500 mg的式(I)之化合物。

【0181】 應理解的是，與固體劑型相關之上述描述中之任一者可適用於本發明之其他態樣及實施例中之任一者。

【0182】 有利的是，式(I)之化合物可以單次每日劑量投予，或可將每日總劑量分成每日二、三、四、或五次的分次劑量投予。

【0183】 在一些實施例中，式(I)之化合物係在進食或禁食狀態下投予。

【0184】 應理解的是，與口服劑型相關之上述描述中之任一者可適用於本發明之其他態樣及實施例中之任一者。

【0185】 本發明亦提供一種用於製備如本文所述之醫藥調配物的程序，該程序包含以下步驟：

- a)將式(I)之化合物溶解於溶劑中以形成溶液；
- b)將甲基丙烯酸共聚物、或羥丙基甲基纖維素、或其組合與步驟 a)中形成之溶液混合，藉此獲得混合物；

- c)噴霧乾燥該混合物以獲得固體分散液；
 - d)將固體分散液可選地與至少一種醫藥上可接受之賦形劑摻合；
- 以提供如本文所述之醫藥調配物。

【0186】 如本文中所使用，用語「固體分散液(solid dispersion)」意指 API（亦即式(I)之化合物）於固體基質中之分散液，其中基質包含小分子、或聚合物、或其組合。

【0187】 根據本發明之醫藥調配物包含固體分散液，其中基質係聚合物，且聚合物係選自甲基丙烯酸共聚物或纖維素衍生物，諸如甲基纖維素(MC)、乙基纖維素(EC)、羥乙基纖維素(HEC)、羥丙基纖維素(HPC)、羧甲基纖維素(CMC)、羧甲基纖維素鈉(NaCMC)、或羥丙基甲基纖維素(HPMC)、或其組合。較佳地，纖維素衍生物係HPMC。

【0188】 本發明亦提供一種用於製備本文所述之固體劑型的程序，該程序包含以下步驟：

- a)將式(I)之化合物溶解於溶劑中以形成溶液；
- (b)將甲基丙烯酸共聚物或纖維素衍生物（諸如甲基纖維素(MC)、乙基纖維素(EC)、羥乙基纖維素(HEC)、羥丙基纖維素(HPC)、羧甲基纖維素(CMC)、羧甲基纖維素鈉(NaCMC)、或羥丙基甲基纖維素(HPMC)、或其組合）與步驟 a)中形成之溶液混合，藉此獲得混合物，且可選地進一步攪拌該混合物；
- c)噴霧乾燥該混合物以獲得固體分散液；
- d)將固體分散液可選地與一或多種醫藥上可接受之賦形劑摻合；例如，醫藥上可接受之賦形劑可選自包含下列之群組：填料、界面活性劑、崩解劑、助流劑、潤滑劑、及其混合物；

e)將該摻合物壓縮為錠劑；

以提供如本文所述之固體劑型。

【0189】 在一些實施例中，用於製備本文所述之固體劑型之程序包含以下步驟：

a)將式(I)之化合物溶解於溶劑中以形成溶液；

b)將甲基丙烯酸共聚物、或經丙基甲基纖維素、或其組合與步驟 a)中形成之溶液混合，藉此獲得混合物，且可選地進一步攪拌該混合物；

c)噴霧乾燥該混合物以獲得固體分散液；

d)將固體分散液與至少一種填料、至少一種界面活性劑、至少一種崩解劑、至少一種助流劑、及至少一種潤滑劑摻合；

e)使摻合物顆粒化；

f)將步驟 e)中獲得之混合物與至少一種崩解劑、填料及至少一種潤滑劑摻合；

g)將該摻合物壓縮為錠劑；

以提供如本文所述之固體劑型。

【0190】 在一些實施例中，可使用熱熔擠壓獲得固體分散液。在一些實施例中，使用輥壓器或藉由乾壓(slugging)而進行摻合物顆粒化之步驟。

【0191】 本發明之另一態樣提供一種用於預防及/或治療登革熱病毒感染之封裝之醫藥調配物，其中該醫藥調配物係以口服劑型向處於進食或禁食狀態（較佳地處於進食狀態）之人類對象投予，且其中該醫藥調配物係本文所述之密封在泡殼膜中的任何調配物（例如錠劑），其中該泡殼膜包含經組態以固持一或多種醫藥調配物（例如錠劑）之調配物保留層、及經組態以覆蓋該保留層以將該（等）醫藥調配物密封在該保留層內的密封層，其中該密封層包含鋁箔

及乾燥劑材料。如本文中所使用，用語「乾燥劑材料(desiccant material)」係指可用作乾燥劑之任何吸濕物質。乾燥劑材料之實例包括但不限於二氧化矽（例如矽膠）、活性炭、硫酸鈣、氯化鈣及沸石材料。

【0192】 在一些實施例中，保留層包含一或多個腔室，其中各腔室經組態以固持一或多種醫藥調配物（諸如本文所述之任何醫藥調配物（例如一或多種錠劑），且各腔室由密封層密封。在一些實施例中，保留層包含透明或不透明材料（例如，透明或不透明聚乙烯材料）。在一些實施例中，密封層完全重疊保留層及提供於保留層中之任何腔室。

【0193】 可用於本發明之市售泡殼膜之實例包括可購自Amcor plc之Dessiflex Plus及Dessiflex Ultra。在一些實施例中，封裝之醫藥調配物由密封於泡殼膜中之1或多個（例如1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、1至4、2至10或1至10個）錠劑組成，其中泡殼膜包含一個卡。與將醫藥調配物封裝在具有缺少乾燥劑材料之密封層的泡殼膜中（例如Aclar 400泡殼膜）相比，使用本發明之泡殼膜封裝（其中密封層包含乾燥劑材料）會改善本發明之醫藥調配物之穩定性及存放期。

【0194】 本發明之另一態樣提供一種用於預防及/或治療登革熱病毒感染的套組，其中該套組係以口服劑型向處於進食或禁食狀態（較佳地處於進食狀態）之人類對象投予，且包含封裝之醫藥調配物（諸如本文所述之任何封裝之醫藥調配物）及用於投予該封裝之醫藥調配物之說明書。

【0195】 應理解的是，與固體劑型、調配物及其製備程序相關之任何上述論述可適用於本文所述之預防及/或治療方法之任何實施例。

【0196】 本發明進一步涵蓋一種用於治療、改善、及/或預防最佳地人類對象之受登革熱病毒複製抑制影響之疾病、症候群、病況的方法。

【0197】 該方法包含根據本文所述之任何給藥方案向對象投予治療有效量的式(I)之化合物（諸如化合物(a)）、或包含如本文所述之該式(I)之化合物之醫藥調配物及/或固體劑量。對象有感染登革熱病毒之風險或已感染登革熱病毒。

【0198】 本發明之一個實施例係關於一種預防有需要之人類對象之登革熱病毒感染的方法，其包含根據本文所述之任何給藥方案向該對象投予治療有效量的包含如本文所述之式(I)之化合物（諸如化合物(a)）之醫藥調配物及/或固體劑量，其中該對象處於進食狀態。

【0199】 本發明之一個實施例係關於一種治療有需要之人類對象之登革熱病毒感染的方法，其包含根據本文所述之任何給藥方案向該對象投予治療有效量的包含如本文所述之式(I)之化合物（諸如化合物(a)）之醫藥調配物及/或固體劑量，其中該對象處於進食狀態。

【0200】 本發明進一步涵蓋一種較佳地在人類對象中產生足以治療或預防登革熱病毒感染的如本文所述之式(I)之化合物（特別是化合物(a)）之血漿水平的方法。該方法包含根據本文所述之任何給藥方案向對象（較佳地人類對象）投予治療有效量的式(I)之化合物（特別是化合物(a)）、或包含如本文所述之該式(I)之化合物（特別是化合物(a)）之醫藥調配物及/或固體劑量。對象有感染登革熱病毒之風險或已感染登革熱病毒。

【0201】 較佳地，以本文所述之方法及用途向該對象（較佳地人類對象）投予之式(I)之化合物（特別是化合物(a)）之量在產生足以在給藥時間間隔

期間治療或預防該對象之登革熱的式(I)之化合物之血漿水平時係安全或有效的。

【0202】 在本發明之另一實施例中，本文所述之醫藥調配物或口服劑型可與一或多種其他藥劑組合使用，更具體而言，具有與其他抗病毒劑組合使用。

【0203】 將理解的是，可對本發明之前述實施例進行變化，同時仍落入本發明之範疇內。除非另有說明，否則本說明書揭示之各特徵以用於相同、等效、或類似目的之替代特徵置換。因此，除非另有說明，否則所揭示之各特徵僅係一通用系列等效或類似特徵之一個實例。

【0204】 用於口服投予之液體劑型包括但不限於醫藥上可接受之乳液、微乳液、溶液、懸浮液、糖漿及酏劑。除了活性化合物之外，液體劑型可含有通常使用於所屬技術領域中之惰性稀釋劑，諸如例如水或其他溶劑、溶解劑及乳化劑，諸如乙醇、異丙醇、碳酸乙酯、乙酸乙酯、苯甲醇、苯甲酸苄酯、丙二醇、1,3-丁二醇、二甲基甲醯胺、油（特別是棉籽油、花生油、玉米油、胚芽油、橄欖油、蓖麻油、及芝麻油）、甘油、四氫呋喃醇、聚乙二醇、及山梨醇酐之脂肪酸酯、及其混合物。除了惰性稀釋劑外，口服調配物亦可包括佐劑，諸如濕潤劑、乳化劑及懸浮劑、甜味劑、調味劑及香料劑。

【0205】 用於口服投予之固體劑型包括膠囊、錠劑、丸劑、粉劑、及顆粒，較佳的是錠劑。在此類固體劑型中，活性化合物與至少一種惰性、醫藥上可接受之賦形劑或載劑混合，諸如檸檬酸鈉或磷酸氫鈣；及/或a)稀釋劑或增效劑，諸如澱粉、乳糖、蔗糖、葡萄糖、甘露醇、及矽酸；b)黏合劑，諸如例如羧甲基纖維素、海藻酸鹽、明膠、聚乙烯吡咯烷酮、蔗糖基阿拉伯樹膠；c)保

濕劑，諸如甘油；d)崩解劑，諸如燕菜膠、碳酸鈣、馬鈴薯或木薯澱粉、海藻酸、某些矽酸鹽、及碳酸鈉；e)溶液阻滯劑，諸如石蠟；f)吸收促進劑，諸如季銨化合物；g)潤濕劑，諸如例如鯨蠟醇及單硬脂酸甘油酯；h)吸收劑，諸如高嶺土及膨潤土；及i)潤滑劑，諸如滑石、硬脂酸鈣、硬脂酸鎂、固體聚乙二醇、月桂基硫酸鈉、及其混合物。在膠囊、錠劑及丸劑之情況下，劑型亦可包含緩衝劑。

【0206】 類似類型之固體調配物亦可使用此類醫藥上可接受之賦形劑作為乳糖或牛奶糖以及高分子量聚乙二醇及類似者用作軟填充及硬填充明膠膠囊中之稀釋劑。錠劑、糖衣、膠囊、丸劑及顆粒之固體劑型可製備有塗料及殼體，諸如腸溶衣及醫藥調配技術中熟知之其他塗料。其可以可選地含有失透劑，且亦可係僅（或優先地）在腸道之某一部分中可選地以延遲方式釋放（多種）活性成分的調配物。可使用之包埋調配物之實例包括聚合物質及蠟。類似類型之固體調配物亦可使用此類醫藥上可接受之賦形劑作為乳糖或牛奶糖以及高分子量聚乙二醇及類似者用作軟填充及硬填充明膠膠囊中之稀釋劑。

【0207】 活性化合物亦可呈具有如上文所述之一或多種醫藥上可接受之賦形劑的微囊封形式。錠劑、糖衣、膠囊、丸劑及顆粒之固體劑型可製備有塗料及殼體，諸如腸溶衣、釋放控制塗料及醫藥調配技術中熟知之其他塗料。在此類固體劑型中，活性化合物可與至少一種惰性稀釋劑（諸如蔗糖、乳糖或澱粉）混合。通常，此類劑型亦可包含除惰性稀釋劑以外之額外物質，例如製錠潤滑劑及其他製錠助劑，諸如硬脂酸鎂及微晶纖維素。在膠囊、錠劑及丸劑之情況下，劑型亦可包含緩衝劑。其可以可選地含有失透劑，且亦可係僅（或優

先地)在腸道之某一部分中可選地以延遲方式釋放(多種)活性成分的調配物。可使用之包埋調配物之實例包括聚合物質及蠟。

【0208】 本文所述之醫藥調配物可以任何口服可接受之劑型口服投予，包括但不限於膠囊、錠劑、水性懸浮液或溶液。在用於口服使用之錠劑的情況下，通常使用之載劑包括但不限於乳糖及玉米澱粉。一般亦添加潤滑劑，諸如硬脂酸鎂。對於膠囊形式之口服投予，有用稀釋劑包括乳糖及乾玉米澱粉。當口服使用需要水性懸浮液時，將活性成分與乳化劑及懸浮劑組合。若需要，亦可添加某些甜味劑、調味劑或著色劑。

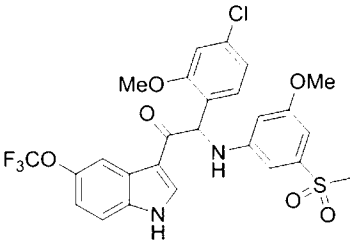
【0209】 用於本發明方法之化合物可調配成單位劑型。用語「單位劑型(unit dosage form)」係指適合作為用於接受預防及/或治療之對象之單位式劑量的實體上分開單位(physically discrete unit)，各單位含有預定數量的活性材料，該活性材料之預定數量經計算以可選地與適合藥品載劑聯合產生所欲的治療效果。單位劑型可為單次每日劑量或多次每日劑量中之一者(例如每天1至4次或更多次)。當使用多次每日劑量時，各劑量之單位劑型可相同或不同。

【0210】 上述實施例之所有可能組合係視為涵蓋在本發明之範疇內。

【0211】 現參考以下實例，以非限制性方式說明本發明。

實例

【0212】 在以下實例中，使用化合物(a)、較佳地化合物(a)之(+)-鏡像異構物作為活性醫藥成分(API)。如WO 2016/180696之實例9中所述合成化合物(a)。其係以白色粉末獲得：



化合物(a)。

試劑

化學名稱		公司
甲基丙烯酸-甲基丙烯酸甲酯共聚物	Eudragit L100	Evonik
羥丙基甲基纖維素 E5	HPMC E5	Dow
羥丙基甲基纖維素乙酸酯琥珀酸酯	HPMC-AS	Shin-Etsu
羥丙基甲基纖維素乙酸酯琥珀酸酯	HPMC AS MG	Shin-Etsu
聚乙烯吡咯啉酮	PVP K30	BASF
交聯羧甲基纖維素鈉：	Ac-Di-Sol®	DuPont Pharma
微晶纖維素：	Avicel® PH102	DuPont Pharma
膠體發煙二氧化矽	Aerosil® 200	Evonik
硬脂酸鎂	N/A	Avantor
月桂基硫酸鈉	Kolliphor® SLS Fine	BASF
甘露醇	N/A	Roquette
聚乙二醇 400	PEG400	Croda

實例 1：

【0213】 在隨機分組單次劑量、2期交叉研究中，在健康成人參與者中判定化合物(a)以調配成兩種不同醫藥調配物之2種不同固體劑型投予與口服溶液相比的相對生體可用率。參與者係處於禁食條件。

【0214】 對於口服溶液(OS)，化合物(a)係以純粉末提供，例如用於口服溶液之每瓶4000 mg。用適當體積之稀釋劑，即聚乙二醇400 [PEG400]回溶該粉末，以獲得160 mg/mL口服溶液。

【0215】 固體調配物#1 (SF1)係每錠劑包含50 mg (SF1a)或200 mg化合物

(a) (SF1b)之錠劑調配物。

【0216】 固體調配物#2 (SF2)係每錠劑包含50 mg (SF2a)或200 mg化合物

(a) (SF2b)之錠劑調配物。

【0217】 如下文所述製備SF1a/b及SF2a/b錠劑：

- 1. 將 API（以固體分散液(SD)粉末添加）、微晶纖維素、甘露醇、交聯羧甲基纖維素鈉、膠體二氧化矽、硬脂酸鎂、月桂基硫酸鈉一起過篩，然後在箱式摻合器中摻合。
- 2. 將摻合物在輥壓器 WP-120 中壓實，且收集所得顆粒（對應於顆粒內相）。
- 3. 將交聯羧甲基纖維素鈉及微晶纖維素一起過篩，並添加至步驟 2 中獲得之乾燥顆粒中，在箱攪拌器中摻合混合物。
- 4. 添加硬脂酸鎂，且將所得混合物摻合於箱式摻合器中。
- 5. 使用 XL 100 Korsch 錠劑壓機將最終摻合物壓縮成錠劑。

【0218】 表1顯示SF1a/b及SF2a/b中之各者之顆粒內相（內部RC）及顆粒

外相（外部RC）之組成。

表 1. SF1a/b 及 SF2a/b 之組成

內部 RC	成分	SF1a 50 mg API (mg/錠劑)	SF2a 50 mg API (mg/錠劑)	SF1b 200 mg API (mg/錠劑)	SF2b 200 mg API (mg/錠劑)
	SD1a 粉末	150	-	-	-
	SD2a 粉末	-	150	-	-
	SD1b 粉末	-	-	600	-
	SD2b 粉末	-	-	-	600

	甘露醇	24	24	96	96
	微晶纖維素	80	80	320	320
	月桂基硫酸鈉	4.5	4.5	18	18
	交聯羧甲基纖維素鈉	12	12	48	48
	膠體二氧化矽	6	6	24	24
	硬脂酸鎂	1.5	1.5	6	6
外部 RC	交聯羧甲基纖維素鈉	3	3	12	12
	微晶纖維素	17.5	17.5	70	70
	硬脂酸鎂	1.5	1.5	6	6
總計				1200	1200

【0219】 依照下文所示之程序製備SD1a/b/SD2a/b：

- 1. 將甲醇（用於 SD1 粉末）或甲醇及二氯甲烷之混合物（1/1，v/v，用於 SD2 粉末）轉移到容器中，並使用混合器攪拌。在攪拌時，將化合物(a)添加至溶劑中。繼續攪拌直至化合物(a)溶解（量見表 2）。將所得溶液過濾。
- 2. 將 Eudragit L100（用於 SD1 粉末）或羥丙基甲基纖維素 E5 (HPMC E5)（用於 SD2 粉末）添加至來自步驟 1 之溶液。攪拌混合物直至完全組合。
- 3. 使用合適的噴霧乾燥機(PSD-1)噴灑兩種混合物之各者，且使用托盤烘箱乾燥器乾燥所得噴霧乾燥產物並收集。

表 2 用於製備固體分散液 SD1 粉末及 SD2 粉末之成分

組分	每批次之數量 (克/1000 g SD)	
	SD1a/b 粉末	SD2a/b 粉末
化合物(a)	333.3	333.3
Eudragit L100	666.7	NA

羥丙基甲基纖維素 E5	NA	666.7
甲醇 ^a	14384.6	7107.5
二氯甲烷 ^a	NA	11890.6
總批次大小	1000	1000

^a在加工期間移除（藉由乾燥）

【0220】 針對各調配物概念（口服溶液、SF1、及SF2），投予單次400-mg劑量化合物(a)，以判定其相對口服生體可用率。在此研究中收案32名健康成人參與者（男性及女性，18至55歲）。

【0221】 志願者分成兩小組；在各小組中，將不同固體劑型與口服溶液相比較。兩小組係組織如下：

第 1 小組(n=16)：

治療 A：在禁食條件下將單次 400-mg 劑量（2.5 mL 160-mg/mL 口服溶液）化合物(a)以口服溶液投予。

治療 B：在禁食條件下，將單次 400-mg 劑量（2x200-mg 錠劑）化合物(a)以固體調配物#1b (SF1b)投予。

治療 A 及治療 B（治療序列組 1 [n=8]：AB；治療序列組 2 [n=8]：BA）。

第 2 小組(n=16)：

治療 A：在禁食條件下將單次 400-mg 劑量（2.5 mL 160-mg/mL 口服溶液）化合物(a)以口服溶液投予。

治療 C：在禁食條件下，將單次 400-mg 劑量（2x200-mg 錠劑）化合物(a)以固體調配物#2b (SF2b)投予。

治療 A 及治療 C（治療序列組 1 [n=8]：AC；治療序列組 2 [n=8]：CA）。

【0222】 在禁食條件下，將錠劑隨240 mL非碳酸水一起口服投予。在禁食狀態下，參與者在研究藥物攝取之前至少10小時不消耗食物。研究藥物攝取前2小時至研究藥物攝取後2小時，不允許攝取水，用於研究藥物攝取的水除外。

【0223】 在兩個治療期間，各參與者接受根據經典2序列、2期威廉斯設計(Williams design)隨機分組的2次治療。個別參與者在後續治療時段內對化合物(a)之攝取被至少35天之洗除期分開。治療期1中之研究藥物攝取當天（第1天）為洗除期之第一天。治療期1之洗除期之最後一天（第35天）可與治療期2之第-1天重合。

【0224】 在如表3所示之時間點收集靜脈血樣本以用於測量化合物(a)之血漿濃度。使用完全驗證之液相層析法/質譜法(LC-MS/MS)方法分析所收集之血漿樣本，其於下文進一步詳細描述。

用於血漿樣本分析之 LC-MS/MS 方法

【0225】 使用25.0 μ L血漿之樣本體積，藉由蛋白質沉澱進行樣本處理，向其中添加含50.0 ng/mL化合物(a)之穩定同位素標記內部標準品的20 μ L甲醇，然後添加200 μ L乙腈。在1200 rpm及室溫下渦旋混合1分鐘之後，將樣本萃取物在大約3500 $\times$ g與20°C下離心5分鐘。接著使用液化劑將100 μ L上清液轉移至1.2 mL聚丙烯深孔盤，並添加50 μ L水。將盤用矽酮墊封蓋，並在1200 rpm及室溫

下渦旋混合30秒。接著將樣本萃取物轉移至UHPLC自動進樣器(Agilent 1290 Infinity II)以裝載至LC-MS/MS分析儀。

【0226】 於50°C下藉由將20 µL樣本萃取物注入Acquity UPLC BEH C18管柱(50 x 2.1 mm, 1.7 µm, Waters)，且使用10 mM碳酸氫銨溶液作為移動相A及甲醇:乙腈(50 : 50, v/v)作為移動相B達成代謝物與干擾內源性化合物之間之分離。使用以下程序以1.00 mL/min之流速進行梯度洗提：在第一個1分鐘保持35% A及65% B恆定，接著在1.01分鐘增加至90% B，保持恆定直至1.50分鐘。在1.51分鐘時，將洗提液設定回其初始條件，以重新平衡管柱。

【0227】 配備有渦輪離子噴霧源之API4000三四極質譜儀(Sciex)用於使用電噴霧電離以正離子模式進行分析物偵測。在以下條件下操作質譜儀：氣體1（霧化器氣體）流量(N₂)，45個任意單位；氣體2（加熱器氣體）流量(N₂)，45個任意單位；離子源電壓4.5 kV；毛細管溫度500°C；及最大離子注射時間150 ms。簾及CAD氣體(N₂)分別為30 L/min及6 L/min。針對化合物(a)（MRM躍遷 *m/z* 583.1> 354.1）及穩定同位素標記之內部標準品（MRM躍遷 *m/z* 591.2> 354.1）的定量最佳化質譜儀。

【0228】 在空白人類EDTA血漿中製備範圍在0.500至500 ng/mL化合物(a)的9點校準曲線。1.50、25.0、250及400 ng/mL之質量控制(QC)樣本由單獨的分析物儲備溶液製備，該溶液被摻入空白人類EDTA血漿中，並在與研究樣本相似的條件下儲存。校準標準品、QC及研究樣本同時處理。

【0229】 使用1/x²加權之線性迴歸模型，繪製分析物與其內部標準品之峰面積比對分析物濃度的圖。藉由自標準曲線內插來計算樣本中之濃度。

【0230】 亦開發且驗證一種高範圍檢定，用於分析應用類似樣本製備及 LC-MS/MS分析方法之更高分析物濃度。因此，在空白人類EDTA血漿中製備範圍在5.00至5000 ng/mL化合物(a)的9點校準曲線及15.0、1500、及3750 ng/mL之QC樣本。

表 3.血液樣本收集間隔

研究天數	樣本收集之時間 (給藥後小時數)
第 1 天	+1
	+2
	+3
	+4
	+5
	+6
	+7
	+8
	+10
	+12
第 2 天	+16
	+24
第 2 天	+36
第 3 天	+48
第 4 天	+72
第 5 天	+96
第 6 天	+120
第 9 天	+192
第 12 天	+264
第 15 天	+336
第 22 天	+504
第 28 天	+648
第 36 天	+840

【0231】 對於所有治療，計算化合物(a)在指定之各適用時間點下之血漿濃度及衍生之藥物動力學(PK)參數的描述性統計。統計包括樣本大小(n)、平均值、標準偏差(SD)、%CV（變異係數（百分比））、幾何平均值、中位數、最小值、及最大值。使用經驗證電腦程式Phoenix™ WinNonlin® (Copyright © 1998-2017, Certara L.P., USA)進行非間室PK分析。SAS (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA)主要用於創建PK表及圖式、估計PK參數之治療比率以及對PK數據進行統計評估。插入每個對象之血漿濃度及萃取時間點。Rs_q大於0.9；估計AUC_{無限}之外推應<20%。測量以下藥物動力學(PK)參數，：

- C_{max} 最大觀察血漿分析物濃度；
- t_{max} 達到最大觀察血漿分析物濃度之實際取樣時間（亦即觀察到最大濃度(C_{max})之時間）；
- AUC_{last} AUC 從時間 0 至最後可測量（非低於定量限值(non-below quantification limit, BQL)）濃度之時間，其以線性-線性梯形求和計算出；
- AUC_∞ AUC 從時間 0 至無限，計算為 AUC_{last} + C_{last}/λ_z，其中 C_{last} 係最後觀察到的可測量（非 BQL）濃度；超過總 AUC 20.00%之外推係以近似值記述。
- t_{1/2term} 表觀終末消除半衰期，計算為 0.693/λ_z；
- λ_z 表觀終末消除率常數，其使用終末對數-線性期的對數轉換血漿分析物濃度對時間曲線進行線性迴歸來估計出；

【0232】 對於t_{1/2term}、λ_z、AUC_∞及相關參數的可接受計算，滿足以下要求：

A)在計算中使用至少 3 個數據點；

B)判定係數(r^2_{adj})係至少 0.900。

【0233】 藉由將相關PK參數除以劑量(D)來進行劑量標準化。

【0234】 包含200 mg化合物(a)之SF1b口服錠劑的PK結果表明，與口服溶液調配物相比，生體可用率增加， C_{max} 之相對生體可用率為137.96% (106.24%-179.16%)（幾何平均值比(GMR)具有90%信賴區間(CI)）， AUC_{last} 之相對生體可用率為122.77% (103.83%-145.16%)， AUC_{∞} 之相對生體可用率為123.70% (104.68%-146.17%)。對於GMR計算，使用單線性混合效應模型估計每個治療之對數轉換之主要PK參數的最小平方(LS)平均值，治療控制（口服溶液禁食、固體劑量調配物禁食、固體劑量調配物進食）、序列及時段作為固定效應，且參與者作為隨機效應。圍繞每次比較之測試LS平均值與參考LS平均值之間之差構建90% CI。LS平均值之間之差及90% CI兩者被重新轉換至原始標度。在禁食條件下，與口服溶液相比，當作為SF1b投予時， AUC_{last} 之化合物(a)之相對口服生體可用率高23%，且 C_{max} 之化合物(a)之相對口服生體可用率高43%（圖1）。

【0235】 包含200 mg化合物(a)之SF2b口服錠劑之PK結果表明，生體可用率與口服溶液調配物相比類似，其中 C_{max} 之相對生體可用率為106.40% (91.03%-124.36%) (GMR, 90% CI)， AUC_{last} 之相對生體可用率為97.60% (83.65%-113.89%)， AUC_{∞} 之相對於生體可用率為99.62% (85.96%-115.43%)。GMR及CI以上述方法計算。在禁食條件下，相較於口服溶液，當作為SF2b投予時，化合物(a)之相對口服生體可用率類似（圖2）。

【0236】 在整個研究中，藉由記錄如參與者報告之不良事件(AE)及其等級，評估化合物(a)之安全性及耐受性。

【0237】 AE係投予包含化合物(a)之醫藥調配物之對象中的任何不幸醫學事件。AE不一定與包含化合物(a)之醫藥調配物有因果關係。因此，AE可為與使用包含化合物(a)之醫藥調配物暫時相關聯之任何不利及非預期徵象（包括異常發現）、症狀或疾病，無論是否與包含化合物(a)之醫藥調配物之投予相關（根據國際協調會議[ICH]的定義）。

【0238】 此包括任何相較於基線病況為新發生或嚴重性或頻率加重的事件、或診斷程序之異常結果，包括實驗室測試異常。

【0239】 根據以下指南，等級係指AE之嚴重性：

1 級輕度：暫時或輕度不適（<48 小時）；不需要醫療干預/療法。

2 級中度：輕度至中度活動限制；可能需要一些輔助；不需要或需要最少的醫療干預/療法。

3 級重度：明顯活動限制；通常需要一些輔助；需要醫療干預/療法；可能住院。

4 級危及生命：極度活動限制；需要顯著輔助；需要大量的醫療干預/療法；可能住院或安寧照護。

【0240】 在治療期間發病之所有報告之AE及自基線惡化之AE（亦即治療中出現的AE(TEAE)）均納入分析中。

第 1 小組及第 2 小組之總體報告事件：

- 11 例 1 級治療中出現的事件。
- 7 例 2 級治療中出現的事件。
- 一例 3 級治療中出現的事件。

- 無 4 級治療中出現的事件。

報告之相關不良事件(AE)

第 1 小組（400 mg 禁食：治療 A 及治療 B）：

在一個對象上兩例咽喉刺激及皮膚炎 1 級 AE，且在另一個對象上兩例咽喉刺激及皮膚炎 1 級 AE。

一例頭痛及皮膚炎 2 級 AE。

第 2 小組（400 mg 禁食：治療 A 及治療 C）：

在一個對象中各兩例頭痛及皮膚炎 1 級 AE。

實例 2：

【0241】 SF2a/b係基於實例1選擇之調配物，並在該實例中進行評估。

【0242】 在隨機分組單次劑量、2期交叉研究中，以不同劑量水平投予實例1所述之單次劑量SF2a/b後，在健康參與者中評估食物對化合物(a)之藥物動力學(PK)的影響。

【0243】 對於標準化早餐，在3種不同劑量水平（50 mg、200 mg、及 800 mg）下判定食物對化合物(a)之PK的影響；高脂肪高卡路里早餐時在一種劑量水平(800 mg)下；低脂肪低卡路里早餐及低脂肪高卡路里早餐時在兩種劑量水平（200 mg及800 mg）下。

【0244】 在此研究中收案124名健康成人參與者（男性及女性，18至55歲）。將志願者分成六小組，其小組組織如下：

第 3 小組，n=15：

治療 D：在禁食條件下，單次 800-mg 劑量（4x200-mg 錠劑）化合物(a) SF2b。

治療 E：在進食條件（標準化早餐）下，單次 800-mg 劑量（4x200-mg 錠劑）化合物(a) SF2b。

治療 D 及治療 E（治療序列組 1 [n=8]：DE；治療序列組 2 [n=8]：ED）。

第 4 小組，n=14：

治療 F：在禁食條件下，單次 200-mg 劑量（1x200-mg 錠劑）化合物(a) SF2b。

治療 G：在進食條件（標準化早餐）下，單次 200-mg 劑量（1x200-mg 錠劑）化合物(a) SF2b。

治療 F 及治療 G（治療序列組 1 [n=7]：FG；治療序列組 2 [n=7]：GF）。

第 5 小組，n=13：

治療 H：在禁食條件下，單次 50-mg 劑量（1x50-mg 錠劑）化合物(a) SF2a。

治療 I：在進食條件（標準化早餐）下，單次 50-mg 劑量（1x50-mg 錠劑）化合物(a) SF2a。

治療 H 及治療 I（治療序列組 1 [n=7]：HI；治療序列組 2 [n=7]：IH）。

第 6 小組(n=16)：

治療 J：在禁食條件下，單次 800-mg 劑量（4x200-mg 錠劑）化合物(a)以 SF2b 投予。

治療 K：在進食條件（高脂肪高卡路里早餐）下，單次 800-mg 劑量（4x200-mg 錠劑）化合物(a)以 SF2b 投予。

治療 J 及治療 K（治療序列組 1 [n=8]：JK；治療序列組 2 [n=8]：KJ）。

第 7 小組(n=32)：

治療 L：在進食條件（低脂肪低卡路里早餐）下，單次 800-mg 劑量（4x200-mg 錠劑）化合物(a)以 SF2b 投予。

治療 M：在進食條件（低脂肪高卡路里早餐）下，單次 800-mg 劑量（4x200-mg 錠劑）化合物(a)以 SF2b 投予。

治療 L (n=16)或治療 M (n=16)。

第 8 小組(n=32)：

治療 N：在進食條件（低脂肪低卡路里早餐）下，單次 200-mg 劑量（1x200-mg 錠劑）化合物(a)以 SF2b 投予。

治療 O：在進食條件（低脂肪高卡路里早餐）下，單次 200-mg 劑量（1x200-mg 錠劑）化合物(a)以 SF2b 投予。

治療 N (n=16)或治療 O (n=16)。

【0245】 在禁食或進食條件下，將錠劑隨240 mL非碳酸水一起口服投予。在禁食狀態下，參與者在研究藥物攝取之前至少10小時不消耗食物。

【0246】 在各小組所有治療的第1天，參與者在研究藥物攝取前禁食至少10小時。研究藥物攝取前2小時至研究藥物攝取後2小時，不允許攝取水，用於研究藥物攝取及早餐的水除外。

【0247】 在進食條件下攝取的情況下，研究藥物在完成標準化早餐（治療E、G及I）；高脂肪高卡路里早餐（治療K）；低脂肪低卡路里早餐（治療L及N）或低脂肪高卡路里早餐（治療M及O）後10分鐘內投予。

【0248】 若為所欲，對於治療E、G及I，提供標準化早餐，其由下列（或其等效物）所組成：4片麵包、2片火腿或乳酪、奶油、果凍及1或2杯（至多355 mL）加牛奶及/或糖的無咖啡因咖啡或茶（大約含有：脂肪：21 g、碳水化合物：67 g、蛋白質：19 g；總卡路里：533 kcal）。

【0249】 對於治療K，提供高脂肪高卡路里早餐。高脂肪高卡路里早餐由下列（或其等效物）所組成：2個奶油煎蛋、2條培根、2片奶油吐司、100 g馬鈴薯餅（用奶油煎）及240 mL全脂牛奶（大約含有：脂肪：500至600 kcal、碳水化合物：250 kcal、蛋白質：150 kcal；總卡路里900至1000 kcal）。

【0250】 對於治療L及N，提供低脂肪低卡路里早餐，其由下列（或其等效物）所組成：2片黑麵包、20 g果醬、125 mL脫脂牛奶及1杯不含牛奶或糖的無咖啡因咖啡或茶（大約含有247 kcal及2.5 g脂肪）。

【0251】 對於治療M及O，提供低脂肪高卡路里早餐，其由下列（或其等效物）所組成：4片黑麵包、20 g果醬、20 g蜂蜜、330 mL果汁、1個中等香蕉、125 g低脂水果優格、250 mL脫脂牛奶及1杯不含牛奶或糖的無咖啡因咖啡或茶（大約含有911 kcal及4.2 g脂肪）。

【0252】 在完成早餐後10分鐘內，但不超過早餐開始後30分鐘，投予研究藥物。

【0253】 在第3小組至第6小組，在2個治療期間，各參與者接受根據經典2序列、2期威廉斯設計隨機分小組的2次治療。個別參與者在後續治療時段內

對化合物(a)之攝取被至少35天之洗除期分開。治療期1中之研究藥物攝取當天（第1天）為洗除期之第一天。治療期1之洗除期之最後一天（第35天）可與治療期2之第-1天重合。在第7小組及第8小組中，每個參與者被隨機分小組，在1個治療期內僅接受2種治療中的1種。

【0254】 在如實例1所示之時間點收集靜脈血樣本以用於測量化合物(a)之血漿濃度。使用實例1中所述之LC-MS/MS方法分析所收集之血漿樣本。

【0255】 以與實例1中所述相同的方式計算PK參數。表4A顯示治療D之血漿PK參數，表4B顯示治療E之血漿PK參數，表4C顯示治療F之血漿PK參數，表4D顯示治療G之血漿PK參數，表4E顯示治療H之血漿PK參數，且表4F顯示治療I之血漿PK參數。

表 4A.治療 D 之血漿 PK 參數

	C _{max}	t _{max}	AUC _{last}	t _{last}	AUC _∞	t _{1/2,term}
	µg/L	h	h*µg/L	h	h*µg/L	h
N	12	12	12	12	12	12
平均值	1300	NC	148907	NC	160388	193.5
SD	614	NC	70982	NC	80993	75.9
最小	438	7.00	63449	840.00	64110	98.0
中位數	1450	8.00	137787	840.00	143752	179.0
最大	2350	12.00	260545	840.00	292725	295.6
CV%	47.2	NC	47.7	NC	50.5	39.2
幾何平均值	1150	NC	133367	NC	141633	179.7

NC：未計算。

【0256】 個別數據及描述性統計係呈現為 t_{max} 及 t_{last} 帶2個小數位，其中 $t_{1/2,term}$ 帶1個小數位，AUC四捨五入為整數，且其他參數帶3個有效數字。CV%係呈現為帶1個小數位。

【0257】 最佳擬合方法用於評估半衰期。

表 4B.治療 E 之血漿 PK 參數

	C_{max}	t_{max}	AUC_{last}	t_{last}	AUC_{∞}	$t_{1/2,term}$
	$\mu\text{g/L}$	h	$\text{h}*\mu\text{g/L}$	h	$\text{h}*\mu\text{g/L}$	h
N	15	15	15	15	14	14
平均值	3500	NC	357150	NC	347619	175.5
SD	848	NC	131310	NC	92295	61.0
最小	2130	5.00	200503	504.00	202255	94.8
中位數	3510	6.00	337042	840.00	344704	150.3
最大	4930	16.00	750680	840.00	549182	253.9
CV%	24.3	NC	36.8	NC	26.6	34.8
幾何平均值	3400	NC	339684	NC	336755	165.6

NC：未計算，NE：不可估計。

【0258】 個別數據及描述性統計係呈現為 t_{max} 及 t_{last} 帶2個小數位，其中 $t_{1/2,term}$ 帶1個小數位，AUC四捨五入為整數，且其他參數帶3個有效數字。CV%係呈現為帶1個小數位。最佳擬合方法用於評估半衰期。

表 4C.治療 F 之血漿 PK 參數

	C_{max}	t_{max}	AUC_{last}	t_{last}	AUC_{∞}	$t_{1/2,term}$
	$\mu\text{g/L}$	h	$\text{h}*\mu\text{g/L}$	h	$\text{h}*\mu\text{g/L}$	h
N	12	12	12	12	11	12
平均值	602	NC	64806	NC	62041	205.1

SD	191	NC	24752	NC	19044	114.1
最小	334	5.00	38612	840.00	39189	118.9
中位數	580	7.50	59008	840.00	58457	174.1
最大	889	12.00	119878	840.00	104195	552.2
CV%	31.7	NC	38.2	NC	30.7	55.6
幾何平均值	573	NC	61065	NC	59598	188.0

NC：未計算

【0259】 個別數據及描述性統計係呈現為 $t_{\max}$ 及 t_{last} 帶2個小數位，其中 $t_{1/2,\text{term}}$ 帶1個小數位，AUC四捨五入為整數，且其他參數帶3個有效數字。CV%係呈現為帶1個小數位。最佳擬合方法用於評估半衰期。

表 4D.治療 G 之血漿 PK 參數

	$C_{\max}$	$t_{\max}$	AUC_{last}	t_{last}	AUC_{∞}	$t_{1/2,\text{term}}$
	$\mu\text{g/L}$	h	$\text{h}*\mu\text{g/L}$	h	$\text{h}*\mu\text{g/L}$	h
N	12	12	12	12	12	12
平均值	996	NC	100317	NC	105882	198.5
SD	299	NC	28185	NC	30495	47.6
最小	682	5.00	75752	840.00	79436	141.9
中位數	892	8.00	89500	840.00	95253	208.4
最大	1660	12.00	160157	840.00	165719	293.6
CV%	30.0	NC	28.1	NC	28.8	24.0
幾何平均值	961	NC	97220	NC	102425	193.4

NC：未計算

【0260】 個別數據及描述性統計係呈現為 $t_{\max}$ 及 t_{last} 帶2個小數位，其中 $t_{1/2,\text{term}}$ 帶1個小數位，AUC四捨五入為整數，且其他參數帶3個有效數字。CV%係呈現為帶1個小數位。

【0261】 最佳擬合方法用於評估半衰期。

表 4E.治療 H 之血漿 PK 參數

	C_{max}	t_{max}	AUC_{last}	t_{last}	AUC_∞	t_{1/2,term}
	µg/L	h	h*µg/L	h	h*µg/L	h
N	13	13	13	13	13	13
平均值	214	NC	19868	NC	20981	176.0
SD	98.5	NC	9274	NC	10859	60.1
最小	79.4	5.00	6412	504.00	6851	72.4
中位數	208	7.00	18516	840.00	18838	162.4
最大	482	12.00	42729	840.00	49385	322.6
CV%	46.1	NC	46.7	NC	51.8	34.2
幾何平均值	195	NC	18033	NC	18806	166.6

NC：未計算

【0262】 個別數據及描述性統計係呈現為t_{max}及t_{last}帶2個小數位，其中t_{1/2,term}帶1個小數位，AUC四捨五入為整數，且其他參數帶3個有效數字。CV%係呈現為帶1個小數位。

【0263】 最佳擬合方法用於評估半衰期。

表 4F.治療 I 之血漿 PK 參數

	C_{max}	t_{max}	AUC_{last}	t_{last}	AUC_∞	t_{1/2,term}
	µg/L	h	h*µg/L	h	h*µg/L	h
N	12	12	12	12	12	12
平均值	288	NC	22924	NC	24635	185.0
SD	160	NC	11896	NC	15384	74.4
最小	124	4.00	12201	648.00	12517	94.0
中位數	267	6.50	20389	840.00	20763	159.2

最大	727	10.00	57880	840.00	71103	368.1
CV%	55.7	NC	51.9	NC	62.4	40.2
幾何平均值	257	NC	21062	NC	22068	173.6

NC：未計算

【0264】 個別數據及描述性統計係呈現為 $t_{\max}$ 及 t_{last} 帶2個小數位，其中 $t_{1/2, \text{term}}$ 帶1個小數位，AUC四捨五入為整數，且其他參數帶3個有效數字。CV%係呈現為帶1個小數位。

【0265】 最佳擬合方法用於評估半衰期。圍繞每次比較之測試最小平方 (LS)平均值與參考LS平均值之間之差構建90%信賴區間(CI)。LS平均值之間之差及90% CI兩者被重新轉換至原始標度。

【0266】 表5A顯示在治療E與治療D中獲得之PK參數之比較（對應於第3小組）。表5B顯示在治療G與治療F中獲得之PK參數之比較（對應於第4小組）。表5C顯示在治療I與治療H中獲得之PK參數之比較（對應於第5小組）。表5D顯示在治療J與治療K中獲得之PK參數之比較（對應於第6小組）。表5E顯示在治療G與治療N中獲得之PK參數之比較。表5F顯示在治療E與治療L中獲得之PK參數之比較。表5G顯示在治療G與治療O中獲得之PK參數之比較。表5H顯示在治療E與治療M中獲得之PK參數之比較。

表 5A.治療 E 與治療 D 之 PK 參數之比較

藥物動力學 參數 (單位)	幾何 平均值	P 值	治療 E 對 治療 D	對象內 可變性	對象間 可變性
---------------------	-----------	-----	-------------------	------------	------------

	n	治療 D	治療 E	治療	期間	序列	幾何 平均值 比(%)	90% CI (%)	CV (%)	CV (%)
C _{max} (µg/L)	(12; 15)	1219	3385	<0.0001	0.1305	0.6592	277.77	219.31- 351.80	33.1	25.8
AUC _{last} (h*µg/L)	(12; 15)	139557	336651	<0.0001	0.0063	0.9912	241.23	209.14- 278.25	18.9	34.7
AUC _∞ (h*µg/L)	(12; 14)	147703	351698	<0.0001	0.0180	0.9060	238.11	202.90- 279.43	20.4	37.5

藥物動力學參數被對數轉換且提交至線性混合效應模型，包括治療、序列、期間作為固定效應且參與者作為隨機效應。

n：（具有用於治療D之數據之對象的數目；具有用於治療E之數據之對象的數目）。

CI：信賴區間。

幾何平均值呈現為不帶小數位，p值呈現為帶4位小數，幾何平均值(GMR)及90%CI呈現為帶2位小數。

CV：變異係數。

表 5B.治療 G 與治療 F 之 PK 參數之比較

藥物動力學 參數 (單位)	幾何 平均值			P 值			治療 G 對 治療 F		對象內 可變性	對象間 可變性
	n	治療 F	治療 G	治療	期間	序列	幾何 平均值 比(%)	90% CI (%)	CV (%)	CV (%)
C _{max} (µg/L)	(12; 12)	559	984	0.0001	0.0631	0.0087	176.07	153.00- 202.60	17.7	14.5
AUC _{last} (h*µg/L)	(12; 12)	60522	101950	<0.0001	0.3749	0.0620	168.45	149.01- 190.43	15.2	24.1
AUC _∞ (h*µg/L)	(11; 12)	60468	104004	<0.0001	0.4519	0.1485	172.00	152.04- 194.58	15.3	21.3

藥物動力學參數被對數轉換且提交至線性混合效應模型，包括治療、序列、期間作為固定效應且參與者作為隨機效應。

n：（具有用於治療F之數據之對象的數目；具有用於治療G之數據之對象的數目）。

CI：信賴區間。

幾何平均值呈現為不帶小數位，p值呈現為帶4位小數，幾何平均值(GMR)及90%CI呈現為帶2位小數。

CV：變異係數。

表 5C.治療 I 與治療 H 之 PK 參數之比較

藥物動力學參數 (單位)	幾何平均值			P 值				治療 I 對治療 H	對象內可變性	對象間可變性
	n	治療 H	治療 I	治療	期間	序列	幾何平均值比(%)	90% CI (%)	CV (%)	CV (%)
C _{max} (µg/L)	(13; 12)	193	257	0.0352	0.7887	0.2846	132.83	107.46-164.18	29.3	36.7
AUC _{last} (h*µg/L)	(13; 12)	17940	21595	0.0853	0.8836	0.5367	120.38	100.94-143.55	23.9	39.8
AUC _∞ (h*µg/L)	(13; 12)	18709	22683	0.0767	0.8560	0.5607	121.24	101.58-144.70	24.0	43.8

藥物動力學參數被對數轉換且提交至線性混合效應模型，包括治療、序列、期間作為固定效應且參與者作為隨機效應。

n：（具有用於治療H之數據之對象的數目；具有用於治療I之數據之對象的數目）。

CI：信賴區間。

幾何平均值呈現為不帶小數位，p值呈現為帶4位小數，幾何平均值(GMR)及90%CI呈現為帶2位小數。

CV：變異係數。

表 5D.治療 J 與治療 K 之 PK 參數之比較

藥物動力學 參數（單位）	幾何 LS 平均值			治療 K 對治療 J		可變性來源
	n	治療 J	治療 K	幾何平均值比 (%)	90% CI (%)	對象內 CV (%)
C _{max} (ng/mL)	(11;16)	991	4,052	409.01	(289.37-578.11)	46.2
AUC _{last} (ng.h/mL)	(11;16)	107,463	420,740	391.52	(303.13-505.69)	32.3
AUC _∞ (ng.h/mL)	(11;15)	109,760	421,565	384.08	(299.41-492.69)	31.4

藥物動力學參數被對數轉換且提交至線性混合效應模型，包括治療、序列、期間作為固定效應且參與者作為隨機效應。

n：（用於治療J之數據之數目；用於治療K之數據之數目）。

CI：信賴區間。

幾何平均值呈現為不帶小數位，p值呈現為帶4位小數，幾何平均值(GMR)及90%CI呈現為帶2位小數。

CV：變異係數。

表 5E.治療 G 與治療 N 之 PK 參數之比較

藥物動力學 參數	幾何 LS 平均值			治療 N 對治療 G		可變性來源
	n	治療 G	治療 N	幾何平均值比 (%)	90% CI (%)	參與者間 CV (%)
C _{max} (ng/mL)	(12;14)	961	697	72.54	(58.69-89.65)	32.3
AUC _{last} (ng.h/mL)	(11;13)	98,158	71,930	73.28	(58.73-91.43)	32.3
AUC _∞ (ng.h/mL)	(11;13)	103,038	75,844	73.61	(58.64-92.40)	33.2

藥物動力學參數被對數轉換且提交至線性混合效應模型，包括治療、序列、期間作為固定效應且參與者作為隨機效應。

n：（用於治療G之數據之數目；用於治療N之數據之數目）。

CI：信賴區間。

幾何平均值呈現為不帶小數位，p值呈現為帶4位小數，幾何平均值(GMR)及90%CI呈現為帶2位小數。

CV：變異係數。

表 5F.治療 E 與治療 L 之 PK 參數之比較

藥物動力學 參數	幾何 LS 平均值			治療 L 對治療 E		可變性來源
	n	治療 E	治療 L	幾何平均值比(%)	90% CI (%)	參與者間 CV (%)
C _{max} (ng/mL)	(15;13)	3,400	2,059	60.56	(51.68-70.98)	24.9
AUC _{last} (ng.h/mL)	(13;12)	347,353	209,701	60.37	(47.16-77.28)	37.2
AUC _∞ (ng.h/mL)	(12;13)	341,395	220,909	64.71	(50.74-82.52)	36.6

藥物動力學參數被對數轉換且提交至線性混合效應模型，包括治療、序列、期間作為固定效應且參與者作為隨機效應。

n：（用於治療E之數據之數目；用於治療L之數據之數目）。

CI：信賴區間。

幾何平均值呈現為不帶小數位，p值呈現為帶4位小數，幾何平均值(GMR)及90%CI呈現為帶2位小數。

CV：變異係數。

表 5G.治療 G 與治療 O 之 PK 參數之比較

藥物動力學 參數	幾何 LS 平均值			治療 O 對治療 G		可變性來源
	n	治療 G	治療 O	幾何平均值比 (%)	90% CI (%)	參與者間 CV (%)
C _{max} (ng/mL)	(12;14)	961	700	72.81	(62.15-85.31)	23.9
AUC _{last} (ng.h/mL)	(11;13)	98,158	65,248	66.47	(55.29-79.92)	26.6
AUC _∞ (ng.h/mL)	(11;13)	103,038	69,274	67.23	(55.35-81.66)	28.2

藥物動力學參數被對數轉換且提交至線性混合效應模型，包括治療、序列、期間作為固定效應且參與者作為隨機效應。

n：（用於治療G之數據之數目；用於治療O之數據之數目）。

CI：信賴區間。

幾何平均值呈現為不帶小數位，p值呈現為帶4位小數，幾何平均值(GMR)及90%CI呈現為帶2位小數。

CV：變異係數。

表 5H.治療 E 與治療 M 之 PK 參數之比較

藥物動力學 參數	幾何 LS 平均值			治療 M 對治療 E		可變性來源
	n	治療 E	治療 M	幾何平均值比 (%)	90% CI (%)	參與者間 CV (%)
C _{max} (ng/mL)	(15;13)	3,400	2,065	60.73	(49.47-74.57)	32.6
AUC _{last} (ng.h/mL)	(13;13)	347,353	226,709	65.27	(52.57-81.03)	33.1
AUC _∞ (ng.h/mL)	(12;13)	341,395	236,760	69.35	(56.31-85.41)	31.1

藥物動力學參數被對數轉換且提交至線性混合效應模型，包括治療、序列、期間作為固定效應且參與者作為隨機效應。

n：（用於治療E之數據之數目；用於治療M之數據之數目）。

CI：信賴區間。

幾何平均值呈現為不帶小數位，p值呈現為帶4位小數，幾何平均值(GMR)及90%CI呈現為帶2位小數。

CV：變異係數。

【0267】 與禁食條件相比，在標準化早餐中攝取調配成SF2a/b之化合物(a)增加化合物(a)之生體可用率（圖3及圖4）。隨着劑量之增加，食物效應之增加更加明顯， AUC_{last} 之相對生體可用率範圍為124%（50 mg劑量）至243%（800 mg劑量）， C_{max} 之相對生體可用率範圍為133%（50 mg劑量）至278%（800 mg劑量）。

【0268】 與禁食條件相比，在高脂肪高卡路里早餐之情況下單次劑量投予調配成SF2a/b之800 mg化合物(a)後，化合物(a)之暴露約高4倍（圖3）。

【0269】 與標準化早餐後之攝取相比，在低脂肪低卡路里早餐之情況下攝取調配成SF2a/b之化合物(a)顯著減少暴露，其中對於 C_{max} 、 AUC_{last} 及 AUC_{∞} ，800 mg劑量之相對口服生體可用率為60%至65%，200 mg劑量之相對口服生體可用率為73%至74%（圖3）。

【0270】 與標準化早餐後之攝取相比，在低脂肪高卡路里早餐之情況下攝取調配成SF2a/b之化合物(a)顯著減少暴露，其中對於 C_{max} 、 AUC_{last} 及 AUC_{∞} ，800 mg劑量之相對口服生體可用率為61%至69%，200 mg劑量之相對口服生體

可用率為66%至73%（圖3及圖4）。在研究期間，使用口味可接受性問卷評估了調配成SF2a/b之化合物(a)之攝取的口味及總體可接受性。

【0271】 在研究干預係接受治療J（800 mg，禁食）後之7名（87.5%）參與者、接受治療K（800 mg，高脂肪高卡路里）後之6名（75.0%）參與者長時段每日攝取的藥物時，總體可接受性被評定為「適合服用(good to take)」。

【0272】 如實例1所述，在整個研究中評估化合物(a)之安全性及耐受性。

【0273】 研究期間報告之所有TEAE的發生率在研究干預組之間是相似的。安全性數據表明，化合物(a)是安全的，且耐受良好。

在禁食條件下：

【0274】 總體而言，在禁食條件下，至少1個TEAE係報告於：

	參考	參與者# (%)
第 3 小組	治療 D（800 mg，禁食）	9 (69.2%)
第 4 小組	治療 F（200 mg，禁食）	6 (46.2%)
第 5 小組	治療 H（50 mg，禁食）	5 (38.5%)

在第3小組（治療D）、第4小組（治療F）或第5小組（治療H）中，在禁食條件下給藥後，沒有一種TEAE被認為與研究干預相關。

在進食條件下（標準化早餐）：

【0275】 總體而言，在進食條件下，至少1個TEAE係報告於：

	測試	參與者# (%)
--	----	----------

第 3 小組	治療 E（800 mg，進食）	6 (40.0%)
第 4 小組	治療 G（200 mg，進食）	7 (58.3%)
第 5 小組	治療 I（50 mg，進食）	8 (66.7%)

除了接受治療E（亦即腹部不適（1級））後之1名（6.7%）參與者及接受治療G（亦即腹瀉（1級））後之1名（8.3%）參與者外，沒有任何TEAE被認為與治療E、治療G或治療I相關。

實例 3：

【0276】 包含化合物(a)之醫藥調配物係以口服劑型向處於進食狀態之成人參與者投予。應用兩種劑量方案：

低劑量：兩天內一天兩次(BID) 150 mg化合物(a)（負載劑量），且隨後一天一次(QD) 50 mg持續26天（維持劑量）；

高劑量：兩天內一天兩次(BID) 400 mg化合物(a)（負載劑量），且隨後一天一次(QD) 150 mg持續26天（維持劑量）。

實例 4

【0277】 包含化合物(a)之醫藥調配物係以口服劑型向處於進食或禁食狀態之成人參與者投予。應用四種劑量方案：

低劑量（每週）：一天兩次(BID) 150 mg化合物(a)持續兩天，例如第1天(D1)及第2天(D2)（負載劑量），且然後一週一次(Q7D) 300 mg，例如第3天(D3)、第10天(D10)、第17天(D17)及第24天(D24)（維持劑量）；

低劑量（每兩週一次）：一天兩次(BID) 150 mg化合物(a)持續兩天，例如，在第1天(D1)及第2天(D2)（負載劑量），然後150 mg Q3D及另外150 mg

Q4D，例如，在第3天(D3)、第6天(D6)、第10天(D10)、第13天(D13)、第17天(D17)、第20天(D20)、第24天(D24)及第27天(D27)（或反之亦然，例如，Q4D後接著是Q3D），透過每次150 mg之兩次劑量每週投予總共300 mg（維持劑量）；

高劑量（每週）：一天兩次(BID) 450 mg化合物(a)持續兩天，例如第1天(D1)及第2天(D2)（負載劑量），且然後一週一次(Q7D) 900 mg，例如第3天(D3)、第10天(D10)、第17天(D17)及第24天(D24)（維持劑量）；

高劑量（每兩週）：一天兩次(BID) 900 mg化合物(a)持續兩天，例如，在第1天(D1)及第2天(D2)（負載劑量），然後450 mg Q3D及另外450 mg Q4D，例如，在第3天(D3)、第6天(D6)、第10天(D10)、第13天(D13)、第17天(D17)、第20天(D20)、第24天(D24)及第27天(D27)（或反之亦然，例如，Q4D後接著是Q3D），透過每次450 mg之兩次劑量每週投予總共900 mg（維持劑量）

實例 5

【0278】 包含如實例2所述之化合物(a)(SF2a/b)之醫藥調配物係以口服劑型向處於進食狀態之健康成人參與者投予。應用四個劑量方案：

第I小組（每週給藥）：一天兩次(BID) 450 mg化合物(a)持續兩天：在第1天(D1)及第2天(D2)（負載劑量），且然後一週一次(Q7D) 900 mg，在第3天(D3)、第10天(D10)、第17天(D17)及第24天(D24)（維持劑量）。

第II小組（每兩週給藥）：一天兩次(BID) 450 mg化合物(a)持續兩天：在第1天(D1)及第2天(D2)（負載劑量），然後每3天一次(Q3D)或4天一次(Q4D) 450 mg：在第3天(D3)、第6天(D6)、第10天(D10)、第13天(D13)、第17天(D17)、第

20天(D20)、第24天(D24)、及第27天(D27)，透過每次450 mg之兩次劑量每週投予總共900 mg（維持劑量）。

第III小組（每週給藥）：一天兩次(BID) 150 mg化合物(a)持續兩天：在第1天(D1)及第2天(D2)（負載劑量），且然後一週一次(Q7D) 300 mg，在第3天(D3)、第10天(D10)、第17天(D17)及第24天(D24)（維持劑量）。

第IV小組（每兩週給藥）：一天兩次(BID) 150 mg化合物(a)持續兩天：在第1天(D1)及第2天(D2)（負載劑量），然後150 mg Q3D或Q4D：在第3天(D3)、第6天(D6)、第10天(D10)、第13天(D13)、第17天(D17)、第20天(D20)、第24天(D24)、及第27天(D27)，透過每次150 mg之兩次劑量每週投予總共300 mg（維持劑量）。

【0279】 在進食條件下，口服劑型隨大約240 mL非碳酸水一起給藥，並在早上完成正常標準化正常脂肪早餐後10分鐘內服用，或在晚上給藥的情況下，在完成正常標準化正常脂肪晚餐後10分鐘內服用。每天大約在相同時間攝取化合物(a)。化合物(a)之攝取標記時間為0小時。

【0280】 在研究藥物攝取前大約30分鐘提供標準化正常脂肪餐食。標準化正常脂肪餐食包含大約21 g脂肪、67 g碳水化合物、19 g蛋白質，產生大約533 kcal卡路里（實例餐食係4片麵包、2片火腿或奶酪、奶油、果凍及1或2杯（至多355 mL）加牛奶及/或糖的無咖啡因咖啡或茶）。標準化正常脂肪餐食係在30分鐘或更短時間內完全攝入。在用餐結束之後10分鐘內，但在用餐開始之後不超過30分鐘，投予研究藥物。在晚上攝取化合物(a)的情況下，標準化晚餐之時間與藥物攝取的時間一致。

【0281】 在如表6所示之時間點收集靜脈血樣本以用於測量化合物(a)之血漿濃度，除研究第I小組以外。使用實例1中所述之LC-MS/MS方法分析所收集之血漿樣本。

【0282】 對於研究第I小組，使用TASSO-M20裝置收集毛細血管全血樣本，以判定在第1、24、25、26、30、38、40、45、51及59天的化合物(a)毛細血管全血濃度。將收集的毛細血管全血樣本與在相同時間點收集的靜脈全血樣本直接比較。

【0283】 僅對於研究第1小組，在第1、24、25、26、38、45、51及59天使用靜脈穿刺收集額外全血樣本。全血樣本用於判定化合物(a)全血濃度且用於判定化合物(a)血漿濃度。為了判定化合物(a)靜脈全血濃度，將全血樣本之等分試樣移液至TASSO M-20上，以便更好地與TASSO M-20收集之毛細血管全血樣本進行比較。

【0284】 使用TASSO-M20裝置收集毛細血管全血及靜脈全血樣本，收集4體積血液樣本尖端。在樣本萃取及蛋白質沉澱後，進行生物分析樣本處理，接著使用完全驗證之方法進行LC-MS/MS分析。因此，將對應於20 µL乾人類全血之1個血液樣本尖端轉移至Micronics管中，添加含2%甲酸的200 µL乙酸乙酯，然後添加含100 ng/mL穩定同位素標記內部標準品（D₆¹³C₂-標記化合物(a)）的200 µL甲醇溶液。藉由使用Thermomixer在20°C下以1000 rpm搖動試管120分鐘來進行樣本萃取。隨後，將50 µL樣本萃取物轉移至96圓形深孔微量盤(Porvair)中，向其中添加450 µL甲醇。將盤用矽酮墊封蓋並渦旋混合，接著注射至SIL-30 AC MP自動進樣器(Shimadzu)，用於裝載至LC-MS/MS分析儀中。

【0285】 於50°C下藉由將2 µL樣本萃取物注入Acquity UPLC BEH C18管柱(50 x 2.1 mm, 1.7 µm, Waters)，且使用10 mM碳酸氫銨溶液作為移動相A及甲醇:乙腈(50:50, v/v)作為移動相B達成代謝物與干擾內源性化合物之間之分離。使用以下程序以0.600 mL/min之流速進行梯度洗提：在3min內35% B增加至90% B，在3.01 min進一步增加至98% B，保持恆定直至4.00 min。在4.01 min時，將洗提液設定回其初始條件，以重新平衡管柱，直至5.0 min。

【0286】 配備有渦輪離子噴霧源之Triple Quad 6500+質譜儀(Sciex)用於使用電噴霧電離以正離子模式進行分析物偵測。在以下條件下操作質譜儀：氣體1（霧化器氣體）流量(N₂)，40個任意單位；氣體2（加熱器氣體）流量(N₂)，50個任意單位；離子源電壓4.5 kV；毛細血管溫度500°C。簾及CAD氣體(N₂)分別為35 L/min及6 L/min。分別針對化合物(a)（MRM躍遷 m/z 583.1> 354）及穩定同位素標記之內部標準品（MRM躍遷 m/z 591.1> 354）的定量最佳化質譜儀，其中停留時間為75 ms。

【0287】 在空白人類血液中製備範圍在5.00至5000 ng/mL化合物(a)的10點校準曲線，並藉由將約150 µL人類全血標準品之各者緩慢移液至個別裝置而填充TASSO-M20，直至在溢出室中之底部處可見血液。15.0、150、2000及4000 ng/mL之質量控制(QC)樣本由單獨的分析物儲備溶液製備，該溶液被摻入空白人類血液中並類似地填充至個別TASSO-M20裝置中，並在與研究樣本相似的條件下儲存。剝離TSAASO-M20裝置之背部處的清透膜以暴露樣本尖端通孔。將TASSO-M20裝置放置在含有乾燥劑袋之儲存袋中，並在室溫下儲存至少2h，理想情況下在櫥櫃中過夜或更長時間，直至進行樣本萃取。

【0288】 校準標準品、QC及研究樣本同時處理。

【0289】 使用 $1/x^2$ 加權之線性迴歸模型，繪製分析物與其內部標準品之峰面積比對分析物濃度的圖。藉由自標準曲線內插來計算樣本中之濃度。

表 6.血液樣本收集間隔

研究天數	第 I 小組及第 III 小組	第 II 小組及第 IV 小組
	取樣時間（小時） 化合物(a)攝入是在 0 小時	取樣時間（小時） 化合物(a)攝入是在 0 小時
第 1 天	給藥前	給藥前
	+1	+1
	+3	+3
	+5	+5
	+6	+6
	+7	+7
	+8	+8
	+10	+10
	+12	+12
第 2 天	給藥前	給藥前
	+1	+1
	+3	+3
	+5	+5
	+6	+6
	+7	+7
	+8	+8
	+10	+10
	+12	+12
第 3 天	給藥前	給藥前
	+1	+1
	+3	+3
	+5	+5
	+6	+6
	+7	+7
	+8	+8

研究天數	第 I 小組及第 III 小組	第 II 小組及第 IV 小組
	取樣時間（小時） 化合物(a)攝入是在 0 小時	取樣時間（小時） 化合物(a)攝入是在 0 小時
	+10	+10
	+12	+12
第 4 天	+16	+16
	+24	+24
	+36	+36
第 5 天	+48	+48
第 6 天	+72	給藥前
		+8
第 10 天	給藥前	給藥前
	+8	+8
第 13 天	-	給藥前
		+8
第 17 天	給藥前	給藥前
	+8	+8
第 20 天	-	給藥前
		+8
第 24 天	給藥前	給藥前
	+1	
	+3	
	+5	
	+6	+8
	+7	
	+8	
	+10	
	+12	
第 25 天	+16	-
	+24	
	+36	
第 26 天	+48	-
第 27 天	+72	給藥前
		+1

研究天數	第 I 小組及第 III 小組	第 II 小組及第 IV 小組
	取樣時間（小時） 化合物(a)攝入是在 0 小時	取樣時間（小時） 化合物(a)攝入是在 0 小時
		+3
		+5
		+6
		+7
		+8
		+10
		+12
		+16
第 28 天	+96	+24
		+36
第 29 天	-	+48
第 30 天	+144	+72
第 31 天	+168	+96
第 34 天	-	+168
第 38 天	+336	-
第 40 天	+384	-
第 41 天	-	+336
第 45 天	+504	-
第 48 天	-	+504
第 51 天	+648	-
第 54 天	-	+648
第 59 天	+840	-
第 62 天	-	+840

【0290】 以與實例1中所述相同的方式計算PK參數。表7A顯示第I小組及第III小組之天數/血漿PK參數，表7B顯示第II小組及第IV小組之天數/血漿PK參數。圖5至圖10顯示化合物(a)在第I小組及第III小組中之對象上之血漿濃度。圖11至圖16顯示化合物(a)在第II小組及第IV小組中之對象上之血漿濃度。圖17顯

示化合物(a)在第1小組、第2小組、第3小組及第4小組中之對象上之血漿濃度。

圖5至圖10及圖11至圖16係基於初步數據分析，而圖17中之圖係基於最終數據分析。因此，圖17所描繪之圖係使用來自比在其下生成表7A及表7B所示之數據之時間點更遲的時間點之數據生成的。

表 7A.第 I 小組及第 III 小組之天數/血漿 PK 參數

	第 I 小組	第 III 小組
第 1 天		
n	2	6
平均 C _{max} (ng/mL) (SD)	2015 (658)	741 (126)
平均 C _{min} (ng/mL) (SD)	0.000 (0.000)	0.000 (0.000)
中位數 t _{max} (h) (min-max)	7.50 (7.00-8.00)	5.00 (5.00-6.00)
平均 AUC _τ (h*ng/mL) (SD)	17464 (5375)	5676 (868)
第 2 天		
n	2	6
平均 C _{max} (ng/mL) (SD)	5075 (1322)	1813 (323)
平均 C _{min} (ng/mL) (SD)	2750 (1089)	899 (151)
中位數 t _{max} (h) (min-max)	5.50 (5.00-6.00)	5.00 (5.00-6.00)
平均 AUC _τ (h*ng/mL) (SD)	46458 (12555)	16758 (2744)
平均 C _谷 (ng/mL) (SD)	2780 (1047)	899 (151)
第 3 天		
n	2	6
平均 C _{max} (ng/mL) (SD)	6565 (1096)	3098 (475)
中位數 t _{max} (h) (min-max)	5.00 (5.00-5.00)	5.00 (5.00-6.00)
平均 AUC _{24 h} (h*ng/mL) (SD)	128718 (15355)	52448 (8235)
平均 AUC _{72 h} (h*ng/mL) (SD)	317868 (40344)	122317 (22421)
平均 C _{72 h} (ng/mL) (SD)	3435 (262)	1209 (217)
平均 C _谷 (ng/mL) (SD)	4370 (976)	1582 (298)
第 10 天		

n	2	6
平均 C _{max} (ng/mL) (SD)	4235 (1167)	2182 (257)
平均 C _谷 (ng/mL) (SD)	1965 (35.4)	775 (99.3)
第 17 天		
n	2	6
平均 C _{max} (ng/mL) (SD)	4280 (948)	2052 (255)
平均 C _谷 (ng/mL) (SD)	1500 (113)	700 (98.1)
第 24 天		
n	2	5
平均 C _{max} (ng/mL) (SD)	4265 (361)	2134 (284)
中位數 t _{max} (h) (min-max)	6.00 (5.00-7.00)	7.00 (5.00-12.0)
平均 AUC _{24 h} (h*ng/mL) (SD)	79718 (5752)	37249 (4711)
平均 AUC _{72 h} (h*ng/mL) (SD)	195458 (6092)	92482 (12992)
平均 AUC _∞ (h*ng/mL) (SD)	675902 (93433)	325179 (40058) ^a
平均 AUC _{last} (h*ng/mL) (SD)	657393 (75085)	299205 (38398)

C_谷測量係在早晚給藥前進行。

SD標準偏差。

表 7B.第 II 小組及第 IV 小組之天數/血漿 PK 參數

	第 II 小組	第 IV 小組
第 1 天		
n	6	7
平均 C _{max} (ng/mL) (SD)	1965 (307)	753 (260)
平均 C _{min} (ng/mL) (SD)	0.000 (0.000)	0.000 (0.000)
中位數 t _{max} (h) (min-max)	5.50 (5.00-7.00)	5.00 (5.00-6.00)
平均 AUC _τ (h*ng/mL) (SD)	15528 (2411)	5977 (1950)
第 2 天		
n	6	7
平均 C _{max} (ng/mL) (SD)	4643 (592)	1600 (521)
平均 C _{min} (ng/mL) (SD)	2492 (307)	892 (257)
t _{max} (h)	5.00 (5.00-8.00)	5.00 (5.00-12.0)

平均 AUC _τ (h*ng/mL) (SD)	44913 (5805)	15777 (4660)
平均 C _谷 (ng/mL) (SD)	2503 (293)	892 (257)
第 3 天		
n	6	6
平均 C _{max} (ng/mL) (SD)	5952 (808)	2118 (579)
中位數 t _{max} (h) (min-max)	6.50 (5.00-12.0)	5.00 (5.00-7.00)
平均 AUC _{24h} (h*ng/mL) (SD)	109522 (11705)	38629 (10833)
平均 AUC _{72h} (h*ng/mL) (SD)	262512 (26542)	89224 (23496)
平均 C _{72h} (ng/mL) (SD)	2708 (429)	865 (236)
平均 C _谷 (ng/mL) (SD)	4132 (401)	1472 (385)
第 6 天		
n	6	6
平均 C _{max} (ng/mL) (SD)	4382 (503)	1455 (410)
平均 C _谷 (ng/mL) (SD)	2708 (429)	865 (236)
第 10 天		
n	6	6
平均 C _{max} (ng/mL) (SD)	4083 (443)	1232 (391)
平均 C _谷 (ng/mL) (SD)	2340 (577)	681 (234)
第 13 天		
n	6	6
平均 C _{max} (ng/mL) (SD)	4068 (670)	1185 (356)
平均 C _谷 (ng/mL) (SD)	2343 (639)	689 (238)
第 17 天		
n	5	4
平均 C _{max} (ng/mL) (SD)	3942 (710)	1209 (315) ^a
平均 C _谷 (ng/mL) (SD)	2088 (693)	570 (269)
第 20 天		
n	5	3
平均 C _{max} (ng/mL) (SD)	4062 (729)	1201 (285)
平均 C _谷 (ng/mL)	2270 (652)	710 (236)
第 24 天		
n	5	3

平均 C _{max} (ng/mL) (SD)	3916 (771)	1257 (337)
平均 C _谷 (ng/mL) (SD)	2016 (847)	612 (239)
第 27 天		
n	5	3
平均 C _{max} (ng/mL) (SD)	3980 (906)	1383 (292)
中位數 t _{max} (h) (min-max)	6.00 (5.00-6.00)	5.00 (5.00-12.0)
平均 AUC _{24h} (h*ng/mL) (SD)	74221 (19998)	25998 (7983)
平均 AUC _{72h} (h*ng/mL) (SD)	197209 (62345)	65776 (23960)
平均 AUC _∞ (h*ng/mL) (SD)	808837 (470444)	274422 (118487)
平均 AUC _{last} (h*ng/mL) (SD)	771143 (416180)	258090 (107553)
平均 C _谷 (ng/mL) (SD)	1928 (605)	623 (237)

^an=3

C_谷測量係在早晚給藥前進行。

SD標準偏差。

【0291】 如實例1所述，在整個研究中評估化合物(a)之安全性及耐受性。

總體報告事件：

- 4 例 2 級治療中出現的事件。
- 無 3 級治療中出現的事件。

報告之相關不良事件(AE)

第 I 小組-（兩天內每天兩次 450 mg 負載劑量(LD)，接著一週一次(Q7D) 900 mg 維持劑量(MD)）-無相關 AE。

第 II 小組-（連續兩天每天兩次 450 mg LD，接著每 3 天(Q3D)或 4 天(Q4D)一次 450 mg Md）-一例皮膚燃感 1 級 AE 被認為相關。

第 III 小組-（兩天每天兩次 150 mg LD，接著一週一次(Q7D) 300 mg MD）-無相關 AE。

第 IV 小組-（兩天每天兩次 150 mg LD，接著每 3 天(Q3D)或 4 天(Q4D)一次 150 mg Md）-二例癢疹 1 級 AE 被認為相關。

【0292】 未觀察到嚴重不良事件(SAE)或/及嚴重意外不良反應 (SUSAR)。

【0293】 可以得出以下結論。

- 通過每週給藥或每週兩次給藥，在一段時間內維持化合物(a)暴露是可行的。
- 化合物(a)係安全且耐受性良好的。
- 化合物(a)每週劑量之考慮因素：
 - 與每日給藥相比，更高之峰谷比。
 - 治療/食物依從性之重要性。

【0294】 雖然本文已顯示並描述了本發明之較佳實施例，但是對於所屬技術領域中具通常知識者顯而易見的是，此類實施例僅以舉實例的方式提供。在不脫離本發明的情況下，所屬技術領域中具通常知識者將想到許多變化、改變、及替換。應理解到，本文所述之本發明之實施例之各種替代者可用於實施本發明，而且在此申請專利範圍範疇內之實施例與以及彼等之等效者應從而涵蓋。

【符號說明】

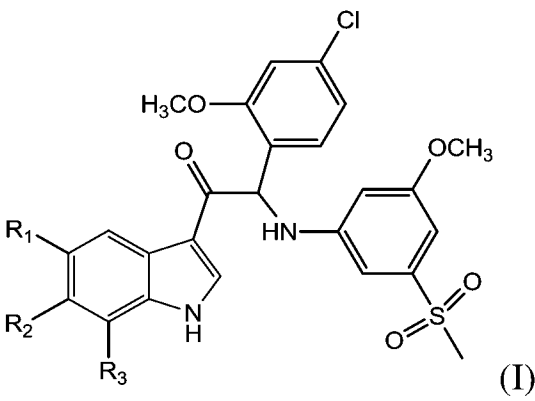
無

【生物材料寄存】

無

【發明申請專利範圍】

【請求項1】 一種式(I)之化合物用於製備預防及/或治療登革熱病毒感染的藥物之用途，其中該式(I)之化合物係以口服劑型向處於進食或禁食狀態之人類投予，且其中式(I)之化合物對應於



其立體異構形式、醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、或多形體；該化合物係選自下列之群組，其中：

- R₁ 係 H，R₂ 係 F，且 R₃ 係 H 或 CH₃，
- R₁ 係 H、CH₃、或 F，R₂ 係 OCH₃，且 R₃ 係 H，
- R₁ 係 H，R₂ 係 OCH₃，且 R₃ 係 CH₃，
- R₁ 係 CH₃，R₂ 係 F，且 R₃ 係 H，
- R₁ 係 CF₃ 或 OCF₃，R₂ 係 H，且 R₃ 係 H，
- R₁ 係 OCF₃，R₂ 係 OCH₃，且 R₃ 係 H，
- R₁ 係 OCF₃，R₂ 係 H，且 R₃ 係 CH₃。

【請求項2】 如請求項1所述之用途，其中該化合物係以口服劑型向處於進食狀態之人類投予。

【請求項3】 如請求項2所述之用途，其中該人類在投予該口服劑型之前或同時處於進食狀態。

【請求項4】 如請求項1至3中任一項所述之用途，其中該人類在投予該口服劑型之時間的至多3小時之前已進食。

【請求項5】 如請求項1至3中任一項所述之用途，其中該口服劑型係一天至少一次、一天至少兩次、一天至少三次、或一天至少四次向該人類投予。

【請求項6】 如請求項1至3中任一項所述之用途，其中該口服劑型係固體劑型。

【請求項7】 如請求項1至3中任一項所述之用途，其中該口服劑型係依照劑量方案投予，該劑量方案包含：

- 1)至少一個負載期，在此期間，在至少一天之時段內一天至少投予一次至少一個劑量(A)的式(I)之化合物；及
- 2)從投予劑量(A)之最後一天或該負載期之最後一天後的隔天開始之至少一個維持期，在此期間，在至少一天之時段內一天至少投予一次至少一個劑量(B)的式(I)之化合物；

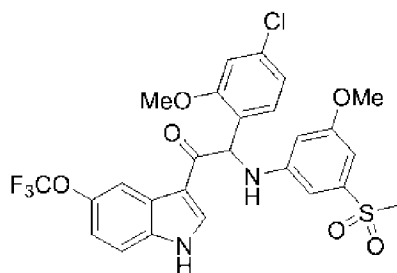
其中劑量(A)高於或低於劑量(B)，較佳地，劑量(A)高於劑量(B)。

【請求項8】 如請求項1至3中任一項所述之用途，其中該口服劑型係固體劑型，該固體劑型包含在25°C下於2 wt% H₂O溶液中黏度範圍在3與5000 mPa.s之間的纖維素衍生物，且係選自包含下列之群組：HPMC E5、HPMC E6、HPMC E15、HPMC E50、HPMC K4M HPMC-AS及其任意組合。

【請求項9】 如請求項1至3中任一項所述之用途，其中該口服劑型被調配成醫藥調配物，該醫藥調配物包含0.5 mg至1500 mg的式(I)之化合物；較佳地，

該調配物包含1 mg至1000 mg的式(I)之化合物；較佳地，該調配物包含2 mg至900 mg的式(I)之化合物。

【請求項10】 如請求項1至3中任一項所述之用途，其中該式(I)之化合物係：



或其立體異構形式、醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、或多形體。

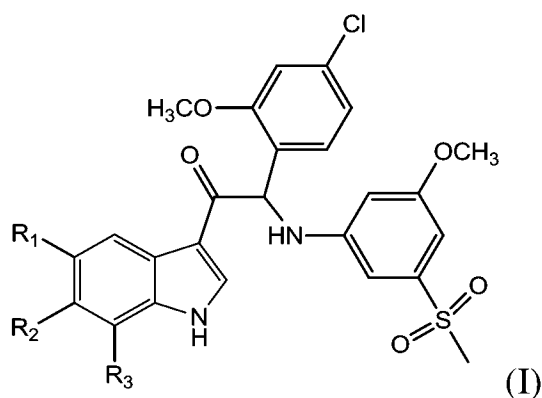
【請求項11】 一種醫藥調配物用於製備預防及/或治療登革熱病毒感染的藥物之用途，該調配物包含

a)式(I)化合物；及

b1)甲基丙烯酸共聚物、或

b2)羥丙基甲基纖維素(HPMC)；

其中該醫藥調配物係以口服劑型向處於進食或禁食狀態之人類投予；且其中式(I)對應於



其立體異構形式、醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、或多形體；該化合物係選自下列之群組，其中：

R_1 係 H， R_2 係 F，且 R_3 係 H 或 CH_3 ，

R_1 係 H、 CH_3 、或 F， R_2 係 OCH_3 ，且 R_3 係 H，

R_1 係 H， R_2 係 OCH_3 ，且 R_3 係 CH_3 ，

R_1 係 CH_3 ， R_2 係 F，且 R_3 係 H，

R_1 係 CF_3 或 OCF_3 ， R_2 係 H，且 R_3 係 H，

R_1 係 OCF_3 ， R_2 係 OCH_3 ，且 R_3 係 H，

R_1 係 OCF_3 ， R_2 係 H，且 R_3 係 CH_3 。

【請求項12】 如請求項11所述之用途，其中該醫藥調配物係以口服劑型向處於進食狀態之人類投予。

【請求項13】 如請求項11及12中任一項所述之用途，其中該人類在投予該口服劑型之前或期間處於進食狀態。

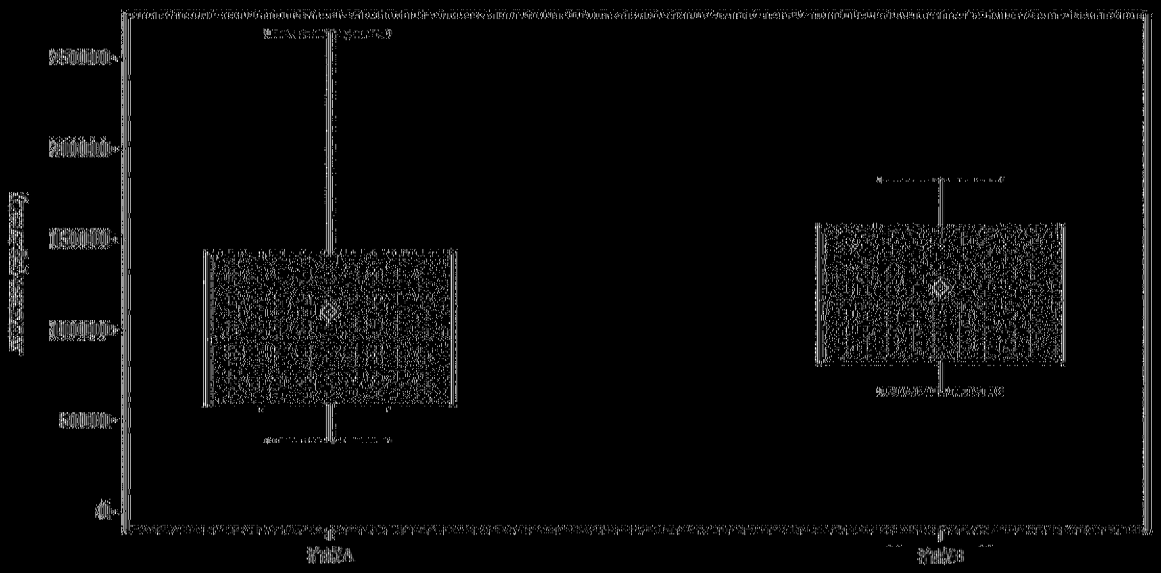
【請求項14】 如請求項11及12中任一項所述之用途，其中該人類處於進食狀態且在投予該口服劑型之時間之前的至多3小時已進食。

【請求項15】 如請求項11及12中任一項所述之用途，其中該口服劑型係依照劑量方案投予，該劑量方案包含：

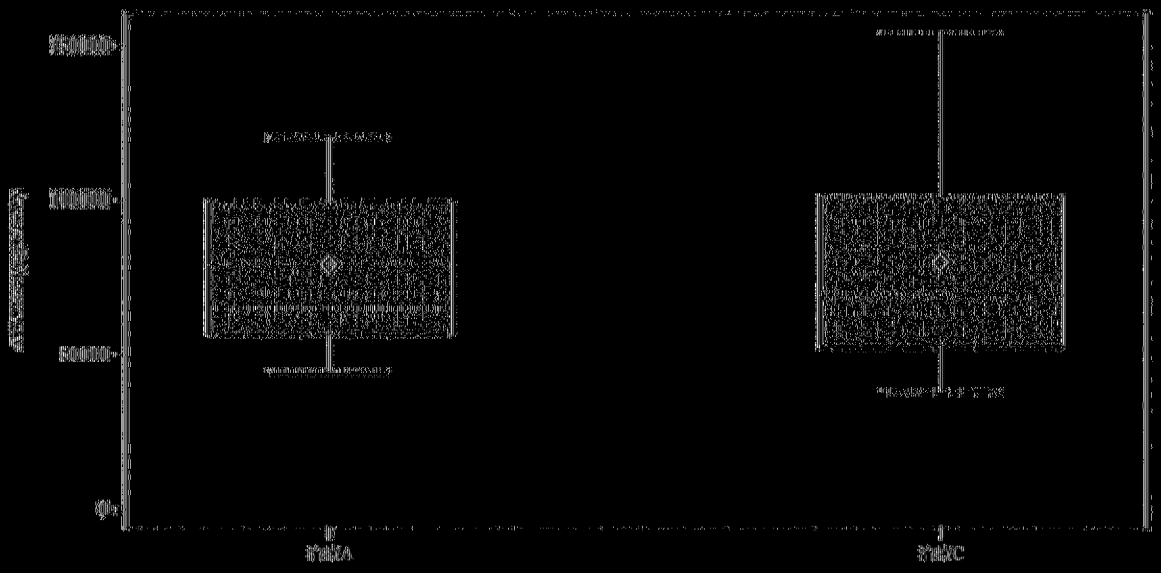
- 1)至少一個負載期，在此期間，在至少一天之時段內一天至少投予一次至少一個劑量(A)的式(I)之化合物；及
- 2)從投予劑量(A)之最後一天或該負載期之最後一天後的隔天開始之至少一個維持期，在此期間，在至少一天之時段內一天至少投予一次至少一個劑量(B)的式(I)之化合物；

其中劑量(A)高於或低於劑量(B)，較佳地，劑量(A)高於劑量(B)。

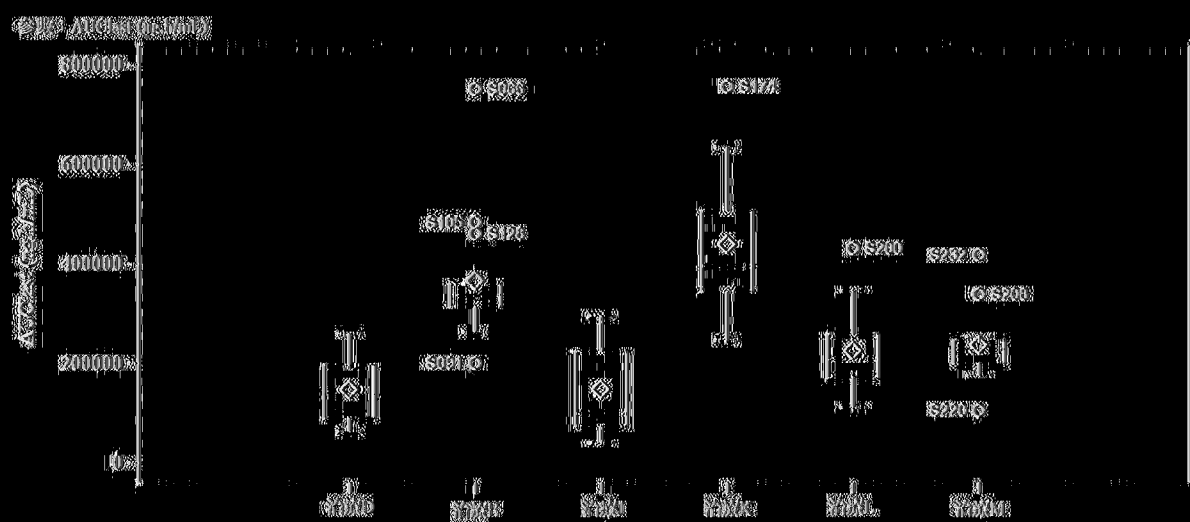
|(發明圖式)|

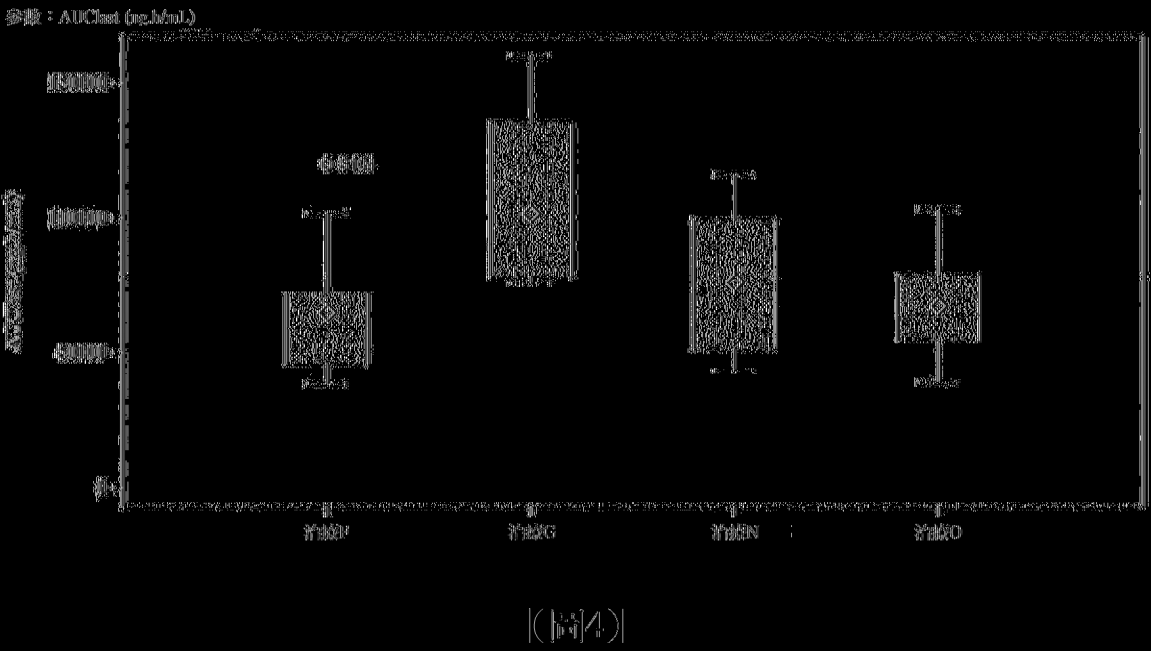


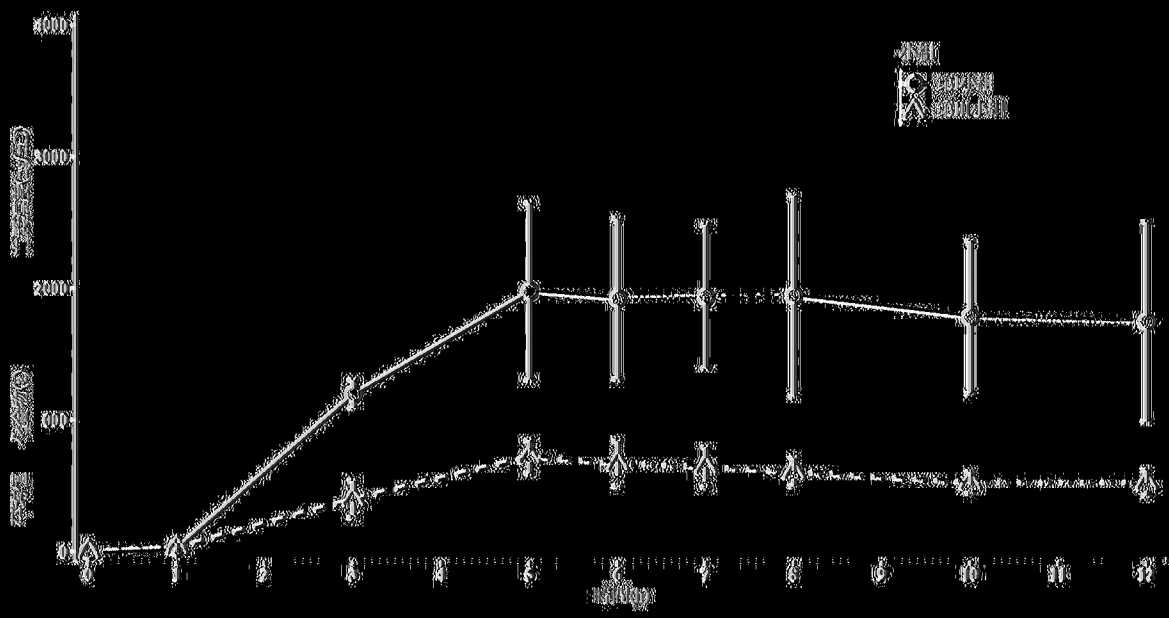
$$\left(\begin{bmatrix} 1 & 6 \\ 0 & 1 \end{bmatrix} 1\right)$$



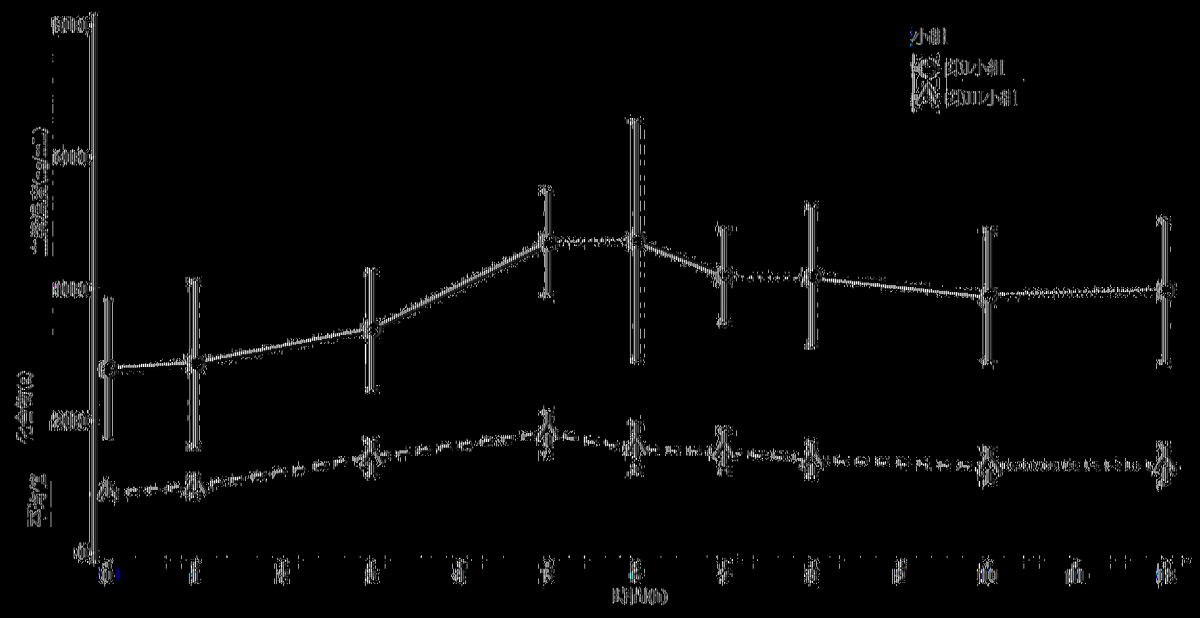
[(圖)2]


$$|(\lfloor \frac{2}{3} \rfloor 3)|$$

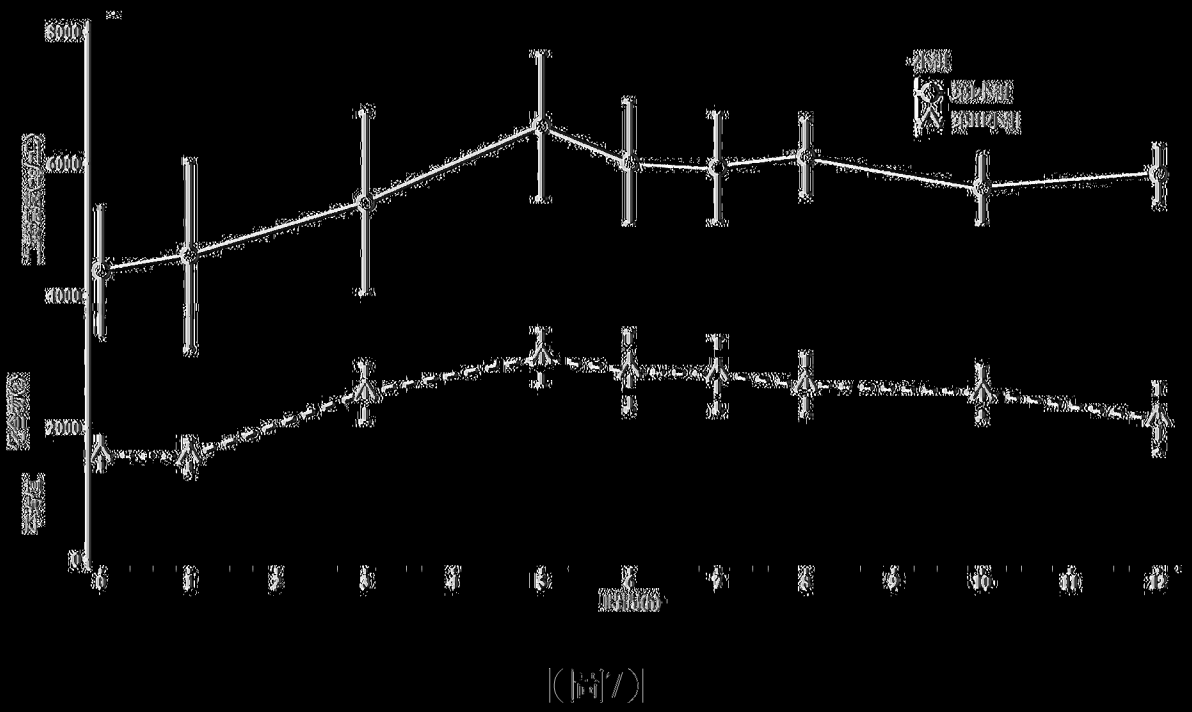


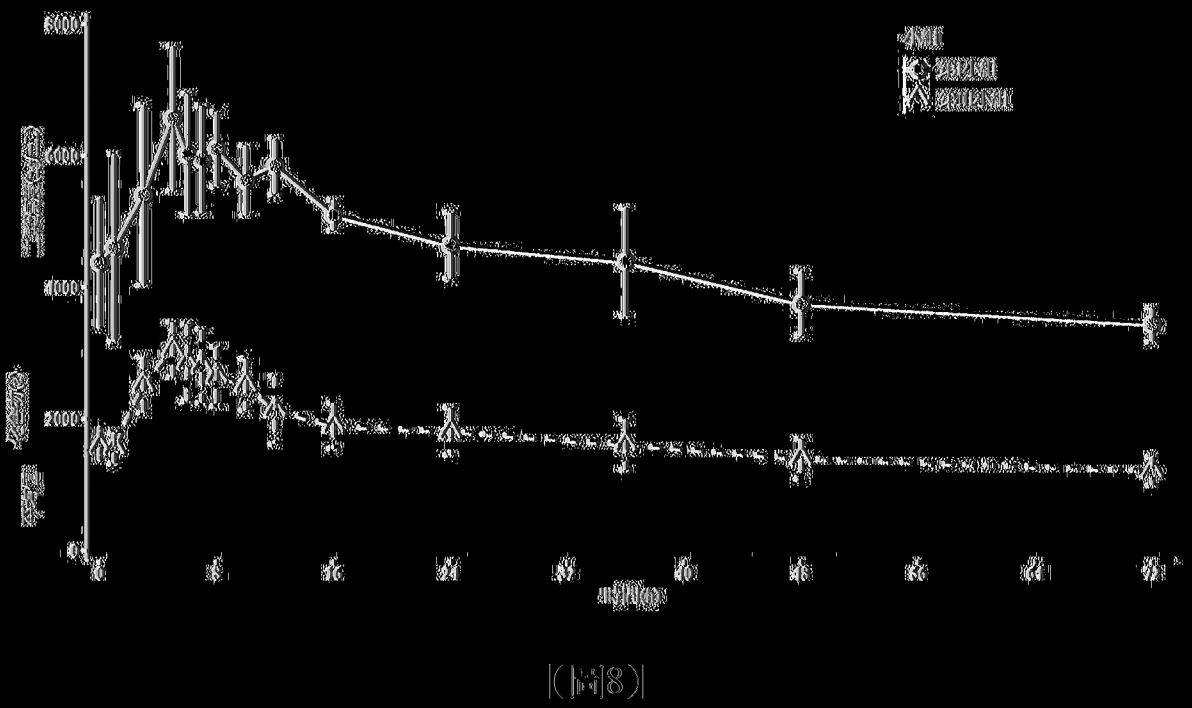


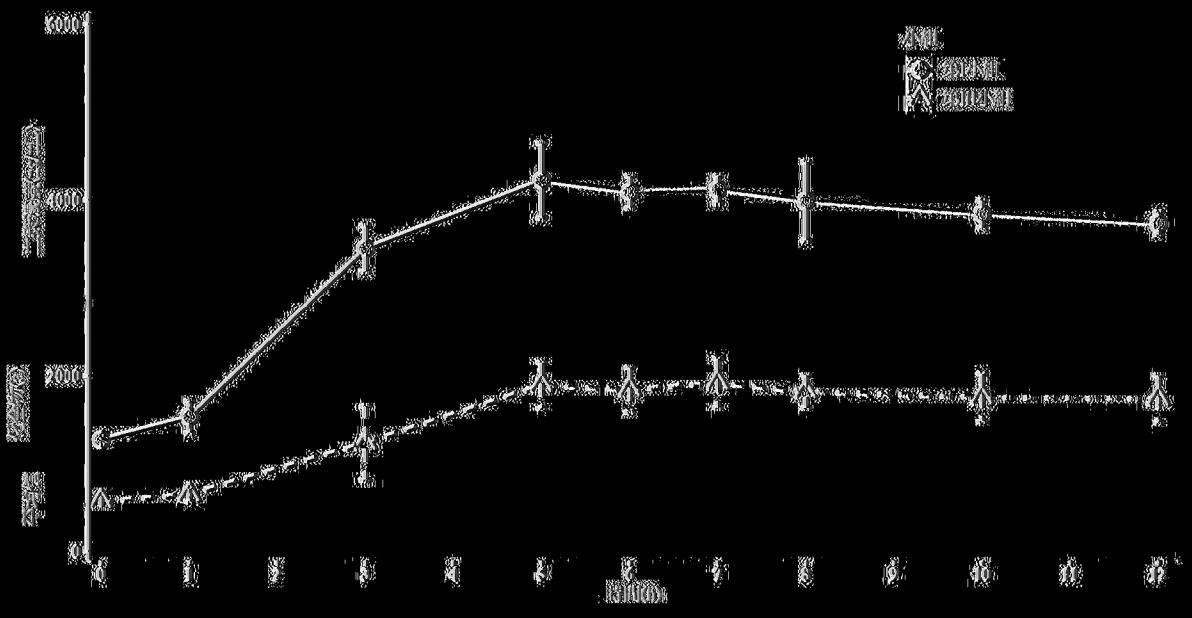
[(同)5]



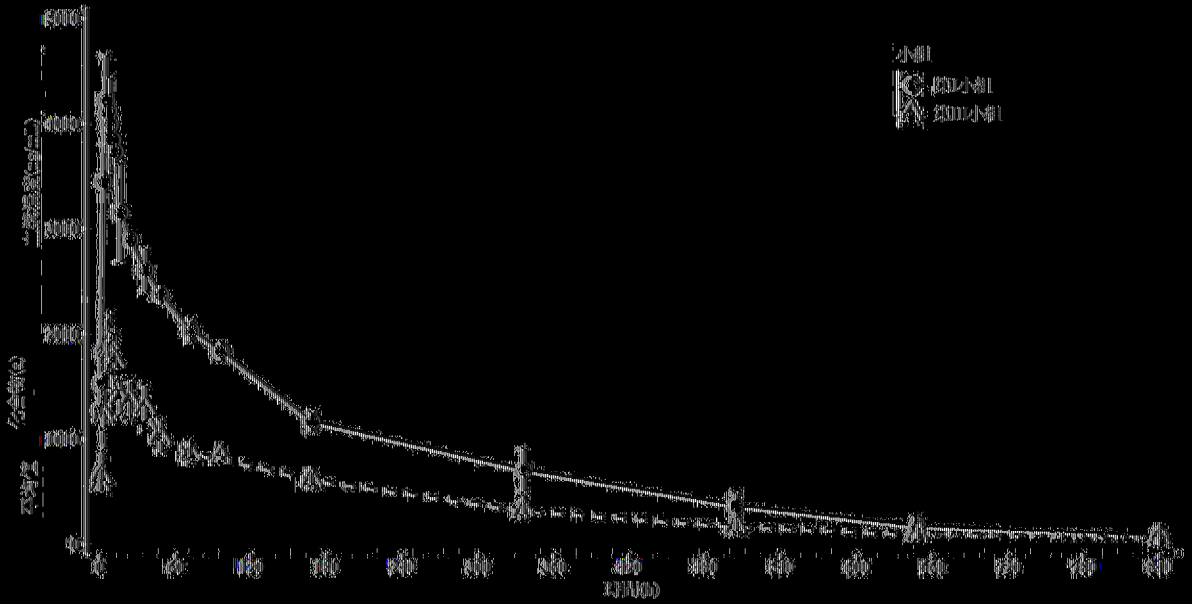
[(同)6]



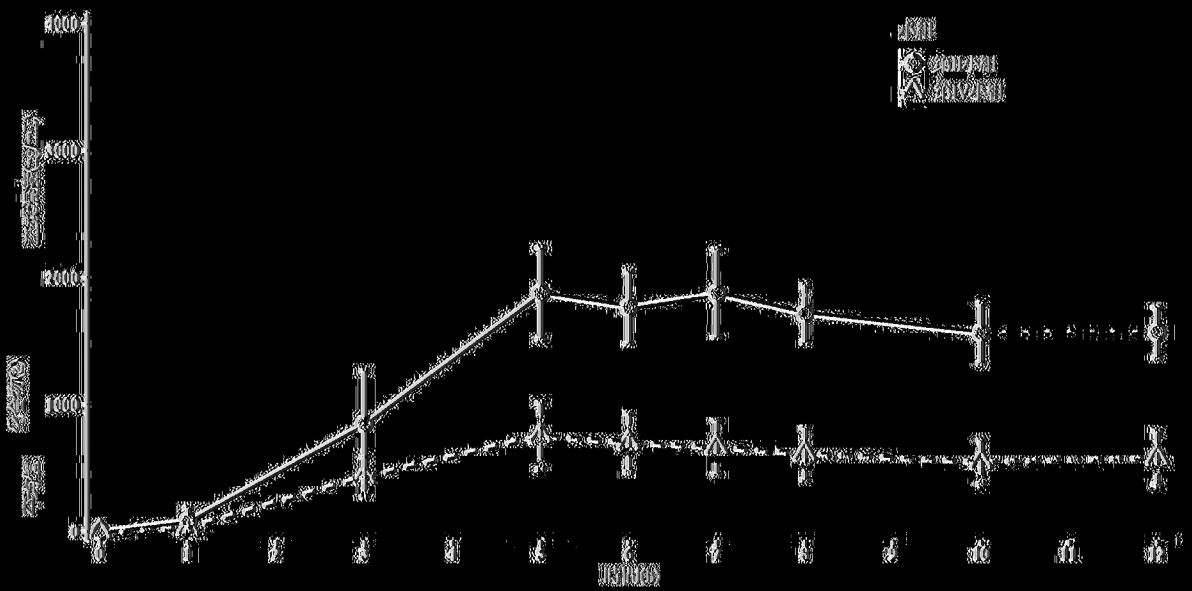




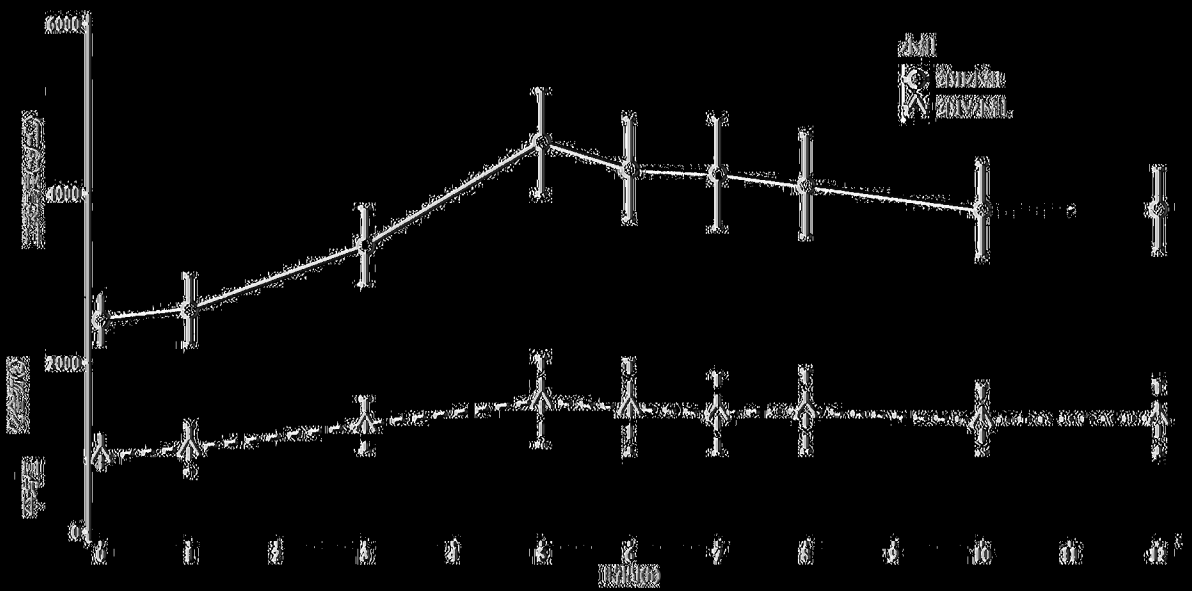
[(同9)]



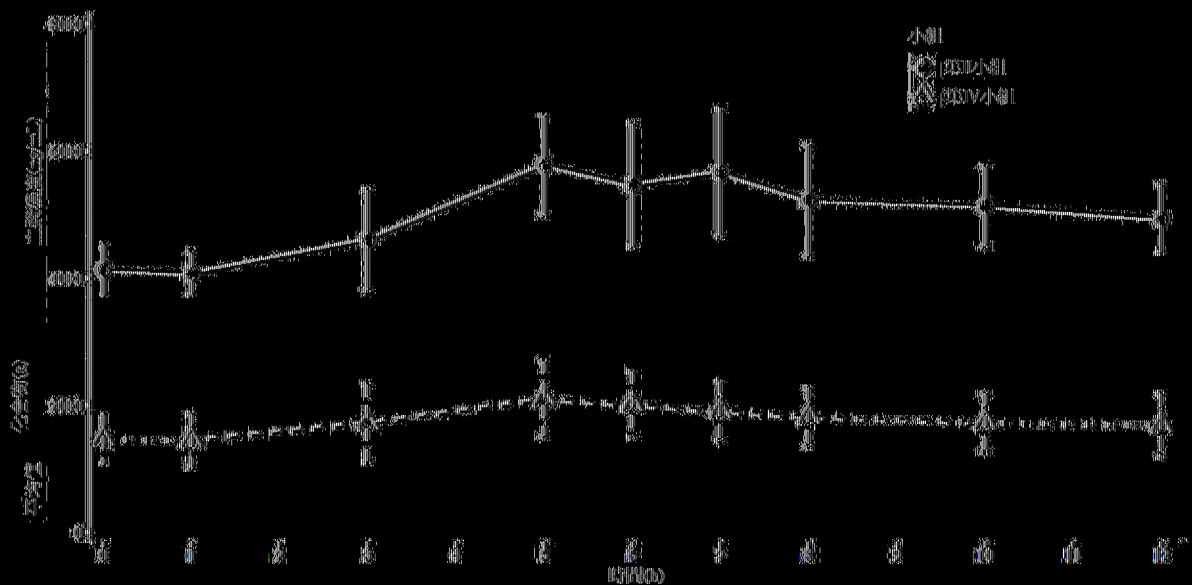
[(図)10]



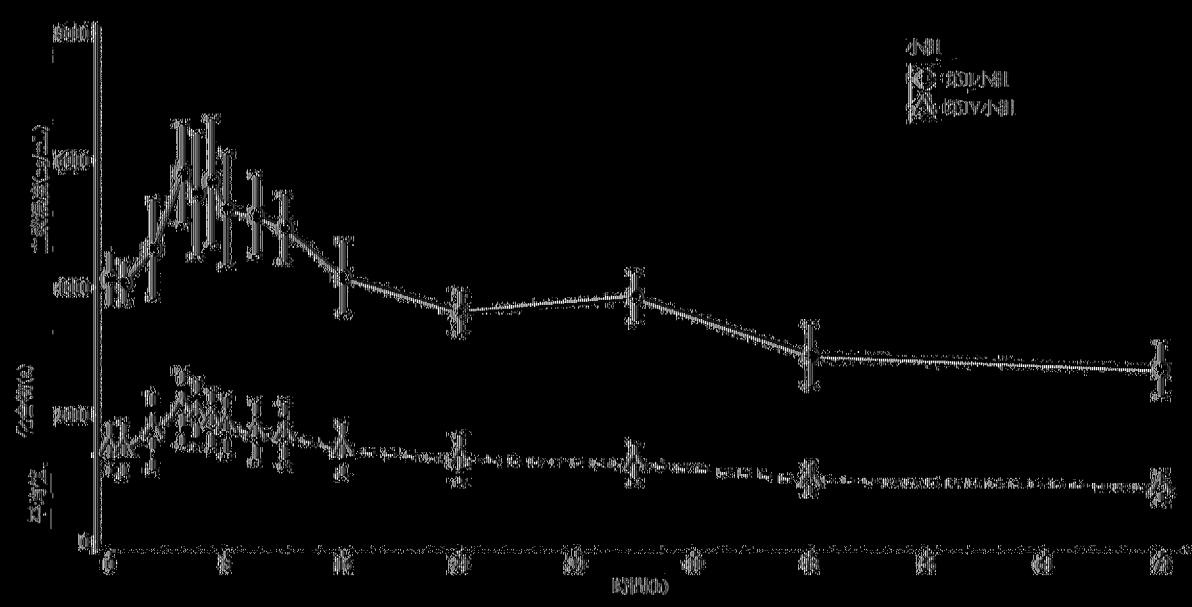
|(11)|



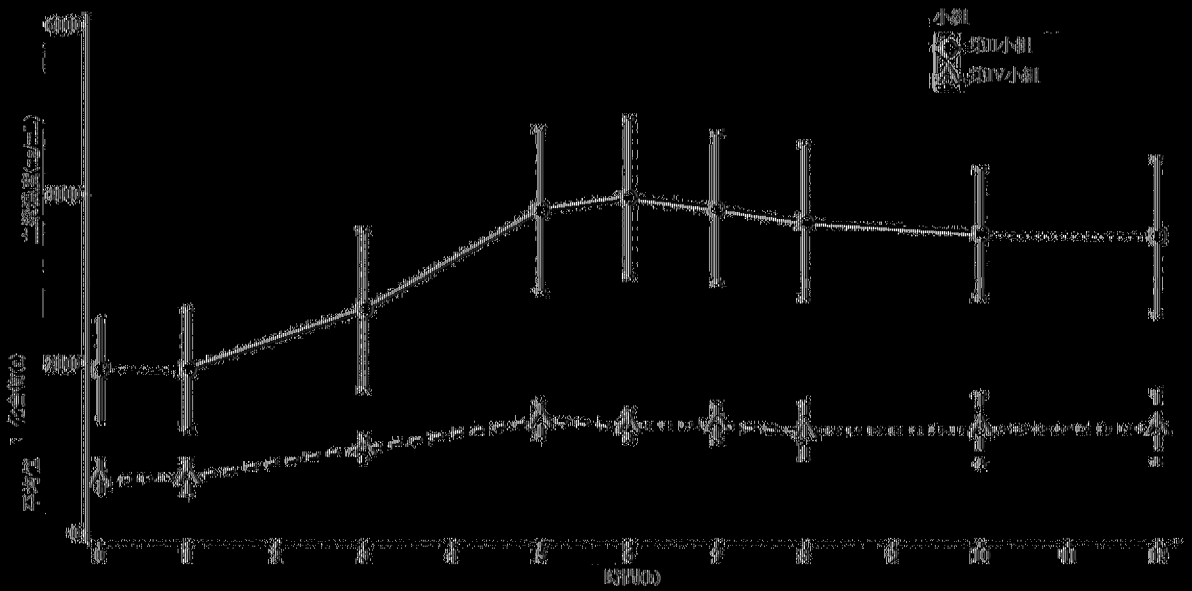
[(圖]12.)



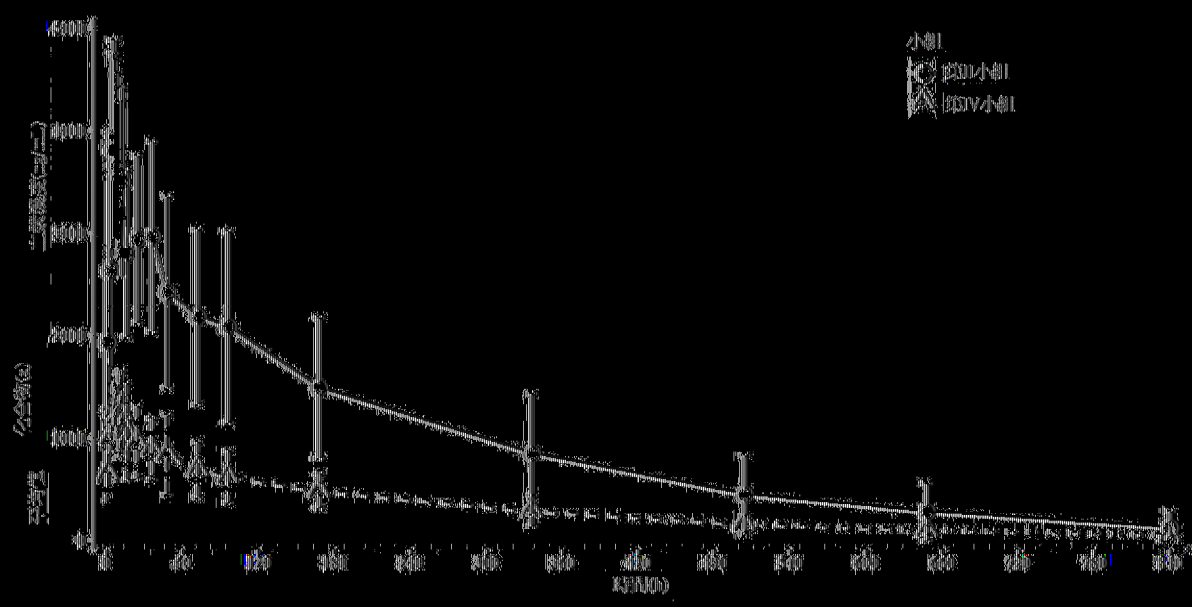
[(圖]13)]



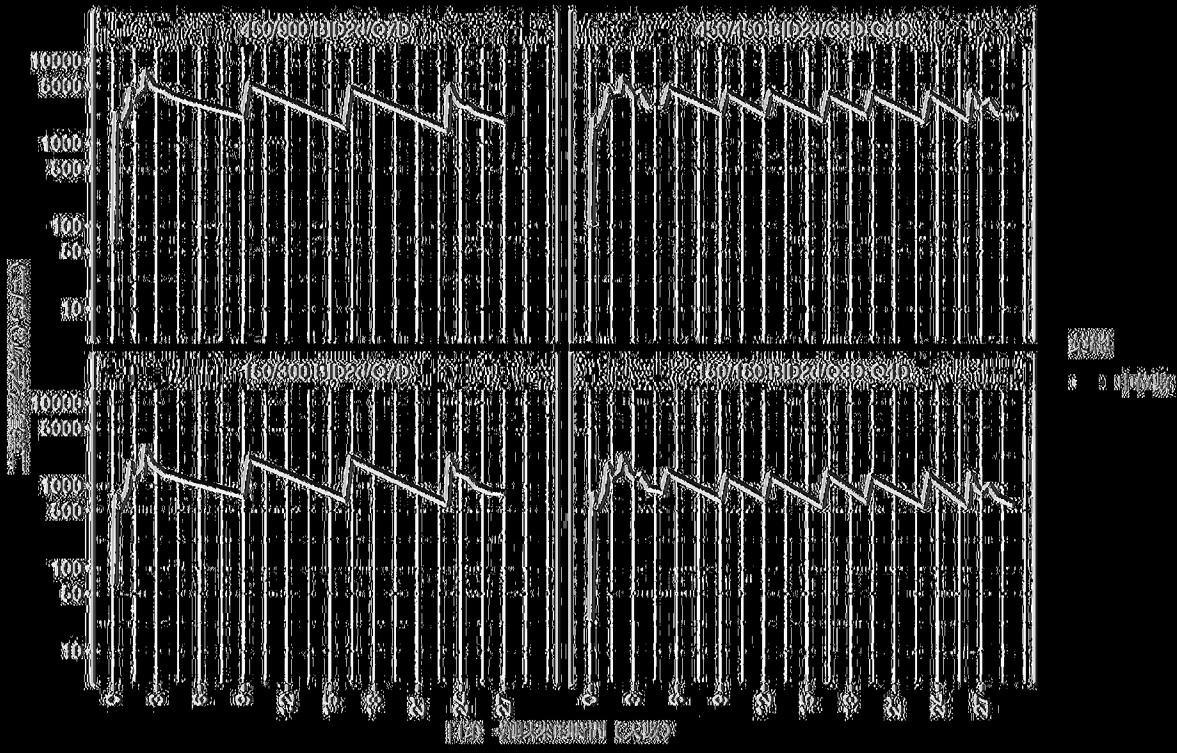
[(Fig) 14]



[(圖]15)]



[(图]16)



$$|H(f)|$$